

**KOLPOSKOPIAKÄYNNIT OYS:SSA VUONNA 2015: PAPA-
NÄYTTEEN SYTOLOGIAN KORRELAATIO KOLPOSKOPIASSA
OTETUN BIOPSIAN HISTOLOGIAAN**

Keränen, Sara
Syventävien opintojen tutkielma
Oulun lääketieteellinen tiedekunta
/ Naistentautien klinikka
Oulun yliopisto
Tammikuu 2018
Ohjaaja: Marja Simojoki

TIIVISTELMÄ

Keränen, Sara: Kolposkopiakäynnit OYS:ssa vuonna 2015: papa-näytteen sytologian korrelaatio kolposkopiassa otetun biopsian histologiaan

Syventävien opintojen tutkielma: 36 sivua

Sytologisen papa-näytteen korrelaatio biopsia- tai loop-konisaationäytteessä todettuun histologiaan vaihtelee eri tutkimusten välillä. Lisäksi sytologisten ja histologisten muutosten luokittelussa ja tulkinnassa on todettu eroja eri patologioiden ja eri laboratorioden välillä. Tämän tutkimuksen tarkoitus on selvittää minkälaisia histologisia muutoksia löytyy eri sytologisten papa-muutosten taustalta Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS). Lisäksi tutkimustavoitteena oli katsoa, toteutuvatko Euroopan Kolposkopiayhdistyksen (EFC) asettamat laatuksiteerit OYS:ssa. Lisäksi tutkimuksen avulla saataisiin mahdollisesti tietoa, onko endocervix- eli strich-näytteestä hyötyä diagnostiikassa.

Aineistona oli vuonna 2015 OYS:ssa naistentautien poliklinikalla tehdyt kolposkopiat eli kohdunkaulan tähytykset. Aineisto on kerätty retrospektiivisesti potilastietojärjestelmästä. Tutkimukseen otettiin mukaan 347 potilasta, joiden tulosyynä oli papa-muutos, ja jotka sen papa-muutoksen vuoksi tulivat ensimmäiselle käynnille aikaisintaan vuonna 2014. Potilaista kerättiin tiedot SPSS-ohjelmaan. Tulokset analysoitiin käyttämällä ristiintaulukointia.

Tässä tutkimuksessa HSIL-papan vuoksi otettiin kohdunkaulasta biopsiat 59 potilaalta: taustalta löytyi histologisesti 16 (27,1 %) potilaalta LSIL tai lievempi muutos, 40 (67,8 %) potilaalta HSIL-tasoinen muutos, 2 (3,4 %) potilaalta adenokarsinoma in situ –muutos, ja 1 (1,7 %) potilaalta levyepiteelikarsinoma. HSIL-papan vuoksi tehtiin loop-konisaatio joko suoraan tai biopsioiden jälkeen 102 potilaalle: taustalta löytyi 20 (19,6 %) potilaalta LSIL tai lievempi muutos, 74 (72,5 %) potilaalta HSIL-tasoinen muutos, 4 (3,9 %) potilaalta AIS, 3 (2,9 %) potilaalta levyepiteelikarsinoma, ja 1 (1,0 %) potilaalta adenokarsinoma.

Tässä tutkimuksessa poistetuissa loop-konisaateissa oli 79,3 % tapauksista CIN2+ tasoinen muutos, kun EFC:n laatuksiteerin 1. mukaan vähintään 85 %:ssa poistetuista loop-konisaateissa tulisi olla vähintään CIN2-tasoinen muutos. EFC:n laatuksiteeri 2. mukaan kolposkopia tulisi olla aina tehtynä ennen poikkeavan sytologian loop-konisaatiohoitoa, tämä kriteeri toteutuu OYS:ssa. EFC:n kriteerin 3. mukaan dysplasian tulisi olla poistettu 80 % tehdyissä loop-konisaateissa, tässä aineistossa marginaalit olivat puhtaat 56,8 %:ssa tapauksista. Strich-näytteen hyödyllisyyden arvioiminen osoittautui haastavaksi. Tämän tutkimuksen perusteella vaikuttaisi, että se on spesifinen mutta hyvin epäsensitiivinen tutkimus.

Avainsanat: kolposkopia, papa-näyte, sytologia, histologia, loop-konisaatio, strich-näyte

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO.....	4
2	TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA.....	5
2.1	Kohdunkaulasyövän epidemiologia.....	5
2.2	Kohdunkaulasyövän riskitekijät.....	7
2.3	Preventio.....	8
2.4	Bethesda-luokittelu.....	10
2.5	Kohdunkaulan solumuutosten luokittelu.....	12
2.6	Kohdunkaulasyövän esiasteiden luonnollinen kulku.....	13
2.7	Esiastemuutosten diagnostiikka ja hoito.....	14
2.8	EFC:n kolposkopian laatuksiteerit.....	17
2.9	Seuranta ja ennuste.....	17
3	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT.....	19
4	TUTKIMUKSEN AINEISTO JA MENETELMÄT.....	20
4.1	Aineisto.....	20
4.2	Menetelmät, datan analysointi.....	20
5	TULOKSET.....	24
5.1	Papa-näytteet.....	24
5.2	Sytologian korrelaatio histologiaan.....	25
5.3	EFC:n kolposkopian laatuksiteerien toteutuminen OYS:ssa.....	28
5.4	Strich-näytteen hyödyllisyys.....	30
6	POHDINTA.....	31
7	LÄHTEET.....	33

1 JOHDANTO

Kohdunkaulan syöpä on maailmanlaajuisesti yleinen syöpä. Suomessa siihen sairastuu vuosittain n. 150–160 naista (Suomen Syöpärekisteri). Syövän kehittymisen edellytys on pitkittynyt korkean riskin HPV-infektio (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Kohdunkaulan syövän esiasteita voidaan hoitaa, ja näin estää syövän kehittyminen. Esiasteita seulotaan papa-näytteiden avulla 3-5 vuoden välein. Seulonnan myötä estetään yli 80% kohdunkaulan syövästä. Kohdunkaulan syövän seulonta voidaan toteuttaa myös HPV-testin avulla. Useat Euroopan maat ovat jo siirtyneet HPV-testiseulontaan, ja myös Suomessa Käypä hoito –suositus suosittelee HPV-testipohjaiseen seulontaan siirtymistä. (Anttila et al., 1999; Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016)

Seulonnassa löytyneet jatkotutkimuksia vaativat löydökset tutkitaan kolposkopiolla. Kolposkopian yhteydessä otetaan yleensä koepaloja, eli histologisia näytteitä (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Sytologisen papa-löydöksen korrelaatio biopsian histologiseen muutokseen vaihtelee eri tutkimuksissa. Muutosten sytologisessa ja histologisessa luokittelussa on myös todettu kohtalaisia suuria eroja eri tutkijoiden välillä (interobserver variation) (Gage et al., 2013; McCluggage et al., 1996; Sideri, Schettino, Spinaci, Spolti, & Crosignani, 1995). Tässä tutkimuksessa selvitetään, miten valitussa tutkimusaineistossa sytologiset löydökset korreloivat muutoksen histologiaan.

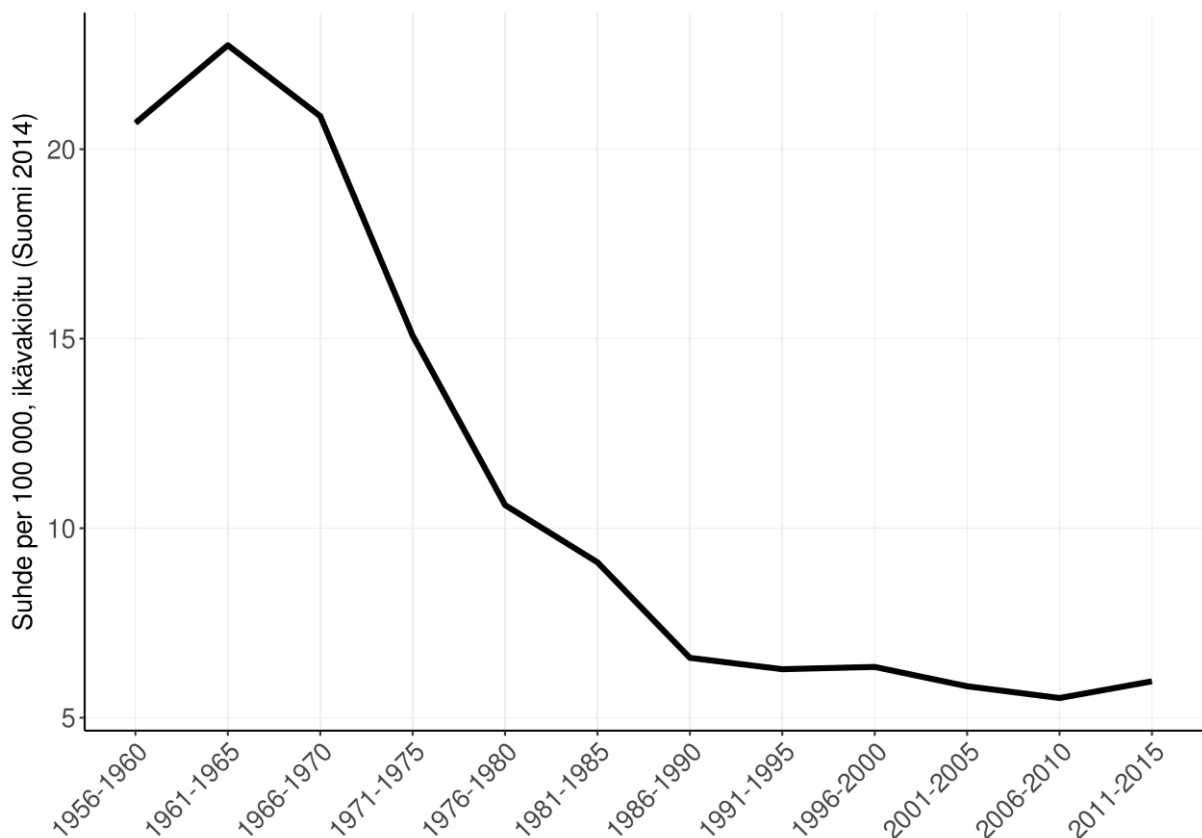
EFC eli European Federation of Colposcopy on luonut laatukriteerit kolposkopiaa varten. Laatukriteerien mukaan 85 %:ssa poistetuista loop-konisaateissa tulisi olla vähintään CIN 2-tasoinen muutos. Kolposkopia tulisi aina olla tehtynä ennen poikkeavan sytologian loop-konisaatiohoitoa. Laatukriteerien mukaan dysplasian tulisi olla kokonaan poistettu 80 % tehdyissä loop-konisaatioissa, eli marginaalien tulisi olla puhtaat 80 % tapauksista. Sairauskertomuksessa tulisi olla dokumentoitu, onko portion skvamokolumnaarinen juonktioalue nähty vai ei (100 %). Kolposkopiaa tulisi tehdä vähintään 50 /vuosi/henkilö, kun on kyse lieväasteisista solulöydöksistä ja 50 /vuosi/henkilö, kun on kyse vahva-asteisista solulöydöksistä. (Moss et al., 2013) Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää myös, kuinka nämä laatuvaatimukset toteutuvat Oulun yliopistollisessa sairaalassa.

2 TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1 Kohdunkaulasyövän epidemiologiaa

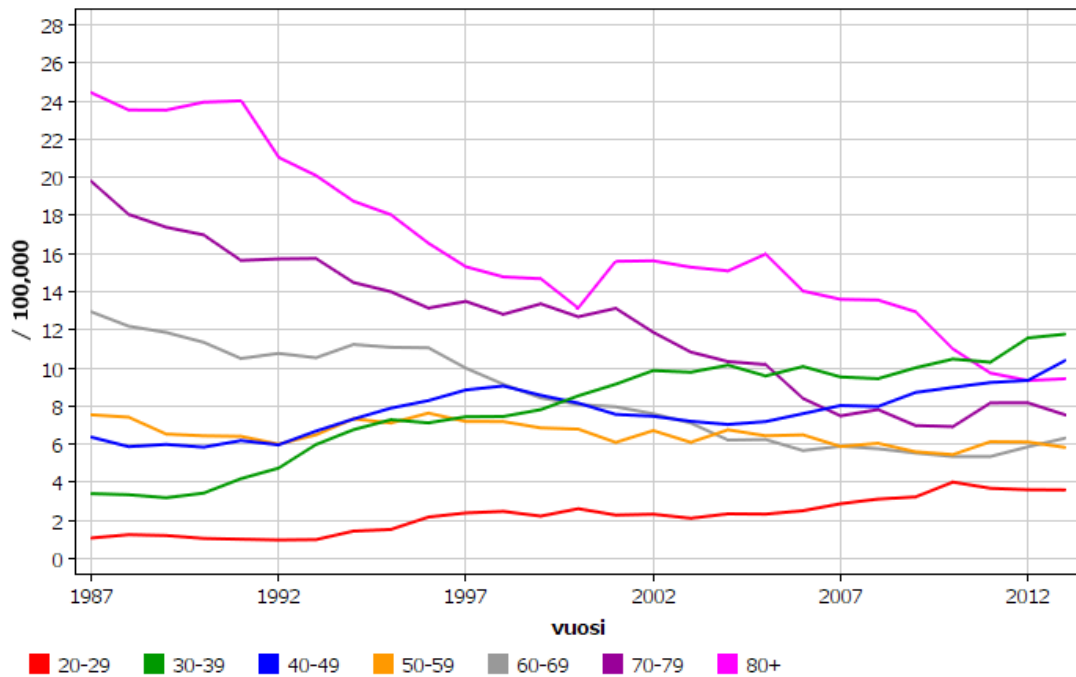
Kohdunkaulasyöpään sairastui vuonna 2015 162 naista Suomessa (Suomen syöpärekisteri,). Vuonna 2015 kohdunkaulan syöpä oli 20. yleisin naisten syöpä Suomessa. Ennen kohdunkaulasyövän seulonnan alkua se oli kolmanneksi yleisin naisten syöpä, ja vielä 60-luvun alussa kohdunkaulasyöpiä todettiin n. 400 vuosittain, katso kuva 1. 90-luvulta lähtien kohdunkaulasyövän insidenssi on kääntynyt nousuun alle 40-vuotiailla naisilla, katso kuvat 2 ja 3 (Suomen syöpärekisteri,).

© Suomen Syöpärekisteri 27.10.2017



Kuva 1

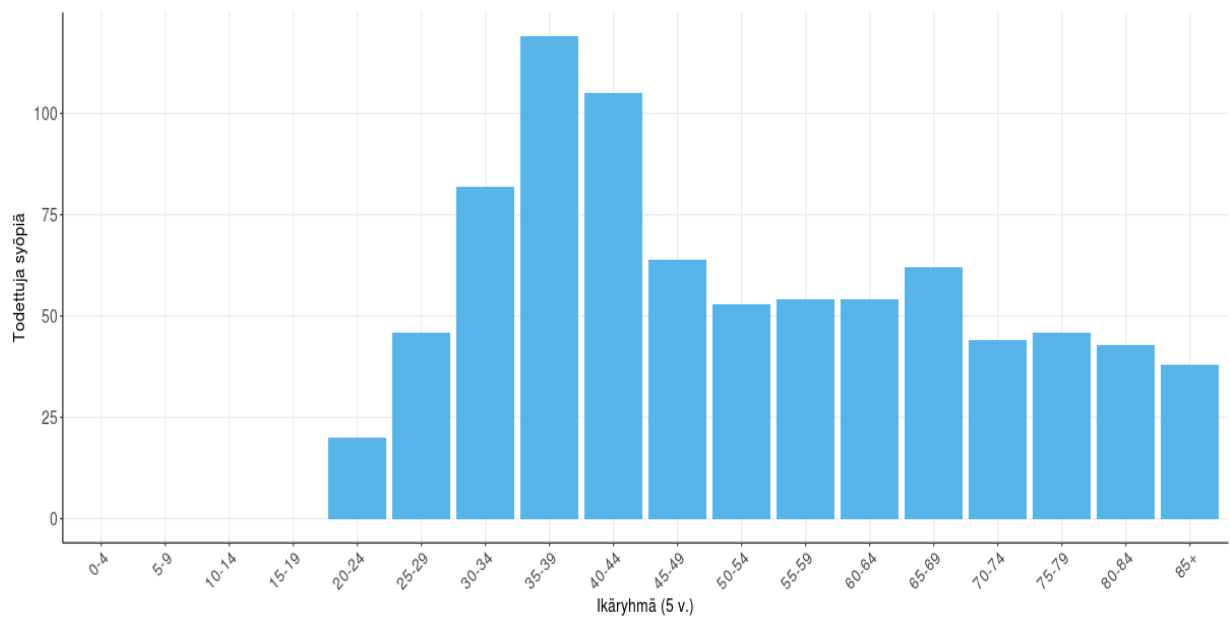
Ilmaantuvuus: Suomi Kohdunkaula



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (13.2.2018)

Kuva 2. Kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus (/100 000) Suomessa vuosina 1987–2015.

© Suomen Syöpärekisteri 13.02.2018



Kuva 3. Kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus ikäryhmittäin vuosina 2011–2015 Suomessa.

Maailmanlaajuisesti kohdunkaulasyöpä on naisten kolmanneksi yleisin syöpä, ja siihen sairastui vuonna 2012 arviolta 512 000, ja kuoli 266 000 naista (WHO, 2017). Suurin osa kohdunkaulansyöväistä todetaan kehitysmaissa.

2.2 Kohdunkaulasyövän riskitekijät

Kohdunkaulasyövän keskeinen riskitekijä on HPV-infektio (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Kohdunkaulasyövän esiasteiden kehittyminen edellyttää korkean riskin HPV-infektion pitkittymistä. Yli 6 kk kestänyt HPV-infektio suurentaa riskiä saada kohdunkaulasyövän esiastemuutoksia (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Suomessa 77 % invasiivisista kohdunkaulasyöväistä johtuu HPV16 tai -18 infektiosta (HPV information centre.2017).

HPV-infektio leviää pääasiallisesti seksin välityksellä (Bosch & de Sanjose, 2007). HPV-infektion riskitekijöitä ovat seksikumppanien runsaus, seksikumppanien riskinen sukupuoli käyttäytyminen ja immunosuppressio (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015; Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Yhdyntöjen varhaisesta aloittamisesta itsenäisenä riskitekijänä HPV-infektioon on ristiriitaista tietoa (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015; Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Lisäksi kohdunkaulasyövän riskitekijöitä ovat tupakointi ja muut gynekologiset infektiot. (Bosch & de Sanjose, 2007; Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Tupakan poltto yhdessä pitkittyneen HPV-infektion kanssa lisää kohdunkaulasyöpävaaraa (Bosch & de Sanjose, 2007). Ehkäisy pillereiden ja gynekologisten infektioiden itsenäistä riskitekijävaikutusta on ollut vaikea todentaa (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015).

HPV (human papilloma virus) on pieni DNA-virus, jolla on n. 8000 emäsparia (de Villiers, Fauquet, Broker, Bernard, & zur Hausen, 2004). HP-virukset infektoivat ihon ja limakalvojen epiteelisoluja. Eri HPV-tyyppjä tiedetään olevan yli 118, ja näistä yli 40 voi aiheuttaa genitaalialueen infektoita (de Sanjose et al., 2010; de Villiers et al., 2004). 12 HPV-tyyppiä on luokiteltu karsinogeenisiksi eli ihmiselle syöpävaarallisiksi. IARC (International Agency

for Research on Cancer) on luokitellut korkean riskin HPV-tyypeiksi (hrHPV) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ja 59 (IARC, 2012). Yleisimmät kohdunkaulansyövän yhteydessä esiintyvät HPV-tyypit ovat 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, ja 58 (de Sanjose et al., 2010). Ulkoisia kondyloomia aiheuttavat HPV 6 ja 11 eivät ole syöpävaarallisia (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015).

HP-viruksen genomissa on kolme onkogenea, E5, E6 ja E7, jotka muokkaavat transformaatioprosessia, kaksi säätelyproteiinia, E1 ja E2, jotka muokkaavat transkriptiota ja replikaatiota, ja kaksi rakenneproteiinia, L1 ja L2, jotka muodostavat kapsidin eli viruksen proteiini kuoren (de Villiers et al., 2004). HPV:n geenit voidaan jakaa myös ”varhaisiin geeneihin” (E1, E2, E4, E5, E6 ja E7) ja ”myöhäisiin geeneihin” (L1 ja L2) (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015). Varhaisten geenien koodaamista proteiineista E6 sitoutuu p53-proteiiniin ja E7 retinoblastooma-proteiiniin estäen sen toiminnan. Varhaisten geenien ilmentämät proteiinit edesauttavat virus-DNA:n monistumista, häiritsevät solunjakautumista, ja estävät isäntäsolun DNA:n korjausmekanismeja. Tämä voi johtaa solujen muuttumiseen pahanlaatuisiksi (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015). Korkean riskin HPV-infektio voi siis pitkittää epiteelisolun normaalia elinikää (immortalization) ja näin altistaa kohdunkaulasyöväälle (Munger & Howley, 2002).

2.3 Preventio

Kohdunkaulasyövän seulonta kuuluu Suomessa syöpien seulontaohjelmaan. Seulonnan tavoitteena on vähentää kohdunkaulasyöpää ja sen aiheuttamia kuolemia (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). EU:n seulontasuosituksen mukaan kohdunkaulasyövän seulonta tulisi aloittaa 25–30-vuotiaana, ja sitä tulisi jatkaa vähintään 60 vuoden ikään, 3-5 vuoden seulontavälein (Arbyn et al., 2010). Suomessa kohdunkaulasyöpäseulonta on kohdistettu 30–60 vuotiaisiin naisiin, seulonta toteutetaan 5 vuoden välein (Valtioneuvoston asetus seulonnoista 2011). Joissakin kunnissa seulotaan myös 25- vuotiaasta lähtien tai 65 ikävuoteen asti. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä suosittelee, että seulontaa jatkettaisiin valtakunnallisesti 65 vuoden ikään asti (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Vuonna 2015 Suomessa papa-seulontoihin kutsuttiin 242 923 naista, joista 168 215 naista (69,2 %) osallistui seulontaan (Suomen syöpärekisteri, 2017). Kohdunkaulasyövän seulonta aloitettiin Suomessa asteittain vuonna 1963 (Anttila et al., 1999). Tutkimuksissa on havaittu, että organisoidulla, väestöpohjaisella seulonnalla voidaan ehkäistä yli 80 % kohdunkaulasyövistä, ja niiden aiheuttamista kuolemista (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Suomessa noin kaksi kolmasosaa papa-näytteistä otetaan kuitenkin seulontaohjelman ulkopuolella, ja 80% kaikista esiastemuutoksista löytyy tätä kautta (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015; Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Näitä seulontaohjelman ulkopuolisia papa-näytteitä otetaan kuitenkin liian nuorilta, alle 25-vuotiailta naisilta, joilla kohdunkaulasyöpää ei juuri esiinny (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015).

Kohdunkaulasyövän seulonnassa käytetään papa-testiä tai hrHPV-testiä. HrHPV-testi on seulonnassa herkempi mutta epätarkempi verrattuna perinteiseen papa-näytteeseen. Eli hrHPV-testi tunnistaa solumuutokset herkemmin, mutta testiä käytettäessä tulee myös enemmän vääriä positiivisia tuloksia. HrHPV-testi on papa-koetta keskimäärin 20–40% herkempi kohdunkaulan esiasteiden ja syövän toteamisessa (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015). HrHPV-seulonta vähentää kohdunkaulasyövän ilmaantuvuutta vähintään yhtä paljon kuin papa-näytteellä tehty seulonta. (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016) Alle 30-vuotiailla henkilöillä HPV-infektion prevalenssi on suuri (15-25%), ja suuri osa muutoksista paranee ilman hoitoa (Lester & Wilson, 1999). Tämän vuoksi 25-29-vuotiailla naisilla kohdunkaulasyövän seulonta tehdään papa-kokeella (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Eurooppalaisen suosituksen mukaan papa-testin ja hrHPV-testin yhdistämistä seulonnassa ei suositella (Arbyn et al., 2010). Suomessa HrHPV-testiposiitiviset jatkotutkitaan sytologisella näytteellä (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Syöpäseulonnalla on myös haittoja (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015). Seulonnassa voidaan löytää esiasteita ja lieviä HPV-muutoksia, jotka eivät tulisi ilmi ilman seulontaa, eivätkä etenisi potilaan elinaikana syöväksi. (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016) Itsestään paranevien muutosten hoito maksaa terveydenhuollolle, ja lisäksi aiheuttaa turhaa ahdistusta ja syövän pelkoa (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015). Ongelmana on se, ettei tiedetä mitkä muutoksista

etenevät ja mitkä paranevat ilman hoitoa (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015). Papa-näytteitä ”seulontaluonteisesti” ei tulisi ottaa alle 25 vuotiailta, sillä se ei vähennä kohdunkaulasyövän ilmaantumista, ja se aiheuttaa haittaa ja lisäkustannuksia (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Kohdunkaulasyöpää ehkäistään myös rokotuksilla. Käytössä on kolme HPV-infektiota ehkäisevää rokotetta. Rokotuksen teho riippuu HPV-infektiohistoriasta: mikäli naisella ei ole ollut HPV-infektiota, on rokotteen teho rokotteen sisältämille HPV-tyypeille high grade esiastemuutosten estossa 93–100 %. Mikäli naisella on HPV-infektio ennen rokottamista, on rokotusten teho 30–44% luokkaa. Rokotekattavuuden lisääntyessä laumasuoja paranee. Suomessa on aloitettu vuonna 2013 syksyllä HPV-rokotukset, kohdeväestönä 11–12-vuotiaat tytöt. Lisäksi alkuvuosina on rokotettu tyttöjä 15-vuotiaaksi asti. Rokoteohjelman kattavuus on alueittain kuitenkin ollut vain 60–70% tienoilla, jolloin laumasuoja kärsii. Myös poikien rokottaminen olisi kannattavaa laumasuojan ja henkilökohtaisen edun vuoksi. Seulontaohjelmaa täytynee päivittää ja kehittää, kun rokotetut saavuttavat seulontaiän. (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016)

2.4 Bethesda-luokittelu

Papa-näytteen tulkinnassa käytetään Bethesda-systeemin luokitusta (Bethesda 2014), katso taulukko 1 (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Aiemmin käytettiin papanumeroluokitusta, josta on siirrytty Bethesda-systeemin luokitukseen vuonna 2006. Bethesda-luokittelussa on jaettu epiteelimuutokset epiteelisoluatypioihin ja ei-epiteelisoluatypioihin. Epiteelisoluatypiat jaetaan levyepiteeli- ja lieriöepiteeliatypioihin. Levyepiteeliatypioita ovat ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ja levyepiteelikarsinoma. Lieriöepiteeliatypioita ovat AGC-NOS, AGC-FN ja adenokarsinoma. Suurin osa kohdunkaulan syövän esiasteista on levyepiteelistä lähtöisin, Suomessa n. 30 % uusista kohdunkaulan syövästä on lieriöepiteelialkuisia (Kitchener, Castle, & Cox, 2006; Suomen syöpärekisteri,).

Mikäli papa-näytteen sytologia on normaali, se ilmoitetaan vastauksessa ”ei epiteelisoluatypiaa”. Mikäli papa-näytteessä on soluatypiaa, ovat jatkoselvittelyt aiheellisia.

(Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Taulukko 1. Bethesda-järjestelmä 2014

Luokitus	Vastaus
Näytetyyppi	Sivelyvalmiste, neste-papa, muu
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 ei poissuljettavissa)
	LSIL (lievä epiteelivaurio)
	HSIL (vahva epiteelivaurio)

	Levyepiteelikarsinooma
Lieriöepiteeli	AGC-NOS endoserviksin soluissa, merkitys epäselvä
	AGC-FN endoserviksin soluissa, epäily neoplasiasta
	Endometriumin soluissa, merkitys epäselvä
	Endometriumin 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)

2.5 Kohdunkaulan solumuutosten luokittelu

Kolposkopian yhteydessä otetaan kohdunkaulan, emättimen tai ulkosynnytinten alueelta koepalat histologista tutkimusta varten. Kolposkopia tarkoittaa kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien alueen tutkimusta 6-40 kertaisella suurennuksella optisen laitteen avulla (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Apuna käytetään etikkahappo-keittosuolaliuosta tai jodiliuosta, joka värjää poikkeavia alueita, jotta saadaan koepalat poikkeavilta alueilta. Etikkahappo värjää dysplasia-alueet valkoiseksi. Jodiliuos on ruskeaa, ja dysplasia-alueet jäävät jodinegatiivisiksi eli eivät värjäydy ruskeaksi vaan jäävät keltaiseksi.

Aikaisemmin histologiset muutokset luokiteltiin CIN 1-3. CIN I kuvasi lievää kypsyishäiriötä, CIN II vähäistä kypsyishäiriötä ja CIN III vahvaa kypsyishäiriötä.

Uuden WHO 2014 -luokituksen mukaisesti muutokset jaetaan LSIL- (lievä-asteinen levyepiteelimuutos) ja HSIL- (vahva-asteinen levyepiteelimuutos) muutoksiin. CIN I-luokka vastaa LSIL-muutosta ja CIN II-III-luokat HSIL-muutosta, katso taulukko 2. LSIL paranee usein itsestään. HSIL on pysyvämpi kuin lievä muutos, ja se hoidetaan loop-konisaatio- eli sähkösilmuikkahoidolla. (Anttila et al., 1999)

Taulukko 2. Kohdunkaulan levyepiteelin histologisten ja sytologisten luokitusten ja HPV-kategorian vastaavuus, mukailtu Käypä hoito –suosituksesta (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Histologia (WHO 2014)	Histologia (WHO 2003)	Sytologia (Bethesda 2014)	HPV-kategoria
LSIL	CIN1	ASC-US/LSIL	matala ja korkea riski
HSIL	CIN2	HSIL (ASC-H)	korkea riski
HSIL	CIN3	HSIL (ASC-H)	korkea riski

Histologisten näytteiden tulkinnassa on eroja eri patologioiden ja eri laboratorioden välillä (Gage et al., 2013; McCluggage et al., 1996; Sideri et al., 1995; Stoler, Schiffman, & Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group, 2001). Tutkimuksissa on havaittu, että CIN1-muutoksen erottaminen normaalista on erityisen haastavaa (Gage et al., 2013). Stoler ym. (2001) tutkimuksessa lievien muutosten osalta histologisen tulkinnan toistettavuus osoittautui heikoksi: toinen patologia oli löydöksestä yhtenevää mieltä 42,6 %:ssa tapauksista toisen patologin kanssa CIN1-muutoksesta (Stoler et al., 2001). Lisäksi tutkimuksissa osa laboratorioista on käyttänyt, ja osa ei ole käyttänyt p16ink4a-värjäystä, joka voi selittää eri laboratorioden välisiä tulkintaeroja, erityisesti koskien CIN2-kategoriaa (Gage et al., 2013).

2.6 Kohdunkaulasyövän esiasteiden luonnollinen kulku

Pitkittynyt HPV-infektio on syövän esiasteiden ja kohdunkaulan syövän riskitekijä. HPV-infektio kestää keskimäärin 8 kk 13-23-vuotiailla naisilla, ja jopa 90 % infektioista paranee kahdessa vuodessa (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen

Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Suomalaisessa aineistossa 25-vuotiailla naisilla infektio parani n. 50 %:lla 6 vuodessa (Louvanto, Syrjanen, Rintala, Grenman, & Syrjanen, 2010). Riskiä infektion pitkittymiseen lisäävät korkeampi ikä, useamman HPV-tyypin aiheuttama tulehdus, ja korkean riskin HPV-tyypit (Louvanto et al., 2010). Korkean riskin HPV-tartunta kestää yleensä kauemmin kuin matalan riskin HPV-infektio (Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P, 2015; Louvanto et al., 2010).

Syövän esiasteista histologinen LSIL paranee usein itsestään seurannassa, ja vain n. 10 % muutoksista etenee HSIL-tasoisiksi (Cox, Schiffman, & Solomon, 2003; Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Histologisen HSIL-muutoksen osalta syöpäriskin on arvioitu olevan ainakin 12 %. Kuitenkin spontaania paranemista voi tapahtua noin kolmasosalla. Nuoremmilla naisilla spontaani paranemistaipumus on suurempi verrattuna vanhempiin naisiin. (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). 30-60-vuotiailla naisilla histologisista HSIL-muutoksista 16-39 % kehittyisi hoitamattomina syöviksi 5-12 vuoden kuluessa (van Oortmarssen & Habbema, 1991).

Lieriösolumuutosten ja adenokarsinoma in situ:n luonnollista kulkua ei tunneta tarkkaan (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Tutkimuksissa on havaittu adenokarsinoma in situn (AIS) osalta, että loopkonisaation jälkeen muutosta on jäljellä vielä 0-44% tapauksista, kun marginaalit olivat konisaatissa puhtaat, ja marginaaleihin ulottuvassa muutoksessa vastaava luku oli jopa 80% (Krivak et al., 2001).

2.7 Esiastemuutosten diagnostiikka ja hoito

Esiastemuutosten diagnostiikka perustuu papa-näytteseen tai hrHPV-testiin, sekä kolposkopiaan ja sen yhteydessä otettaviin histologisiin näytteisiin (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Histologiset näytteet saadaan joko biopsoimalla tai loopkonisaatiolla.

Papa-näyte tulee ottaa (seulonnan ulkopuolella), jos potilaalla on toistuvia yhdyntäveren vuotoja, välivuotoja, tai jatkuvaa poikkeavaa valkovuotoa. Lisäksi papa-näyte

on otettava, mikäli kohdunnapukassa on makroskooppisia muutoksia, kuten kondyloomia. Myös pitkittyneiden emättimen ja ulkosynnyttimien vaivojen vuoksi on syytä ottaa papa-näyte. (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016) Papa-näytettä ei tulisi ottaa alle 20-vuotiailta, koska HPV-infektio on usein ohimenevä ja 90 % infektioista paranee kahden vuoden kuluessa (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Papa-näytteessä havaittavat lieriö- tai levyepiteeliatypiat ovat aina jatkoselvittelyn aihe (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Mikäli papa-näytteessä on toistuvasti ASC-US, 2-3 kertaa 12–24 kuukauden aikana, suositellaan tehtäväksi kolposkopia 6 kuukauden kuluessa. Kolposkopiaa suositellaan myös 6 kuukauden kuluessa, mikäli yli 30 vuotiaalla on hrHPV-testi positiivinen. LSIL-muutoksen suhteen kolposkopiaa suositellaan sytologin suosituksen mukaan (alle 30 vuotiaat), ja yli 30 vuotiaiden osalta kolposkopia tulisi tehdä 6 kuukauden kuluessa. ASC-H- ja HSIL-muutos papassa edellyttää kolposkopiaa 1 kuukauden kuluessa.

Lieriöepiteelisolumuutoksista AGC-NOS papa-näytteessä edellyttää kolposkopiaa 2 kuukauden kuluessa, tai sytologin suosituksen mukaan. Mikäli papa-näytteessä on AGC-FN tai AIS, tulisi kolposkopia tehdä 1 kuukauden kuluessa. Irtosolukokeen herkkyys tunnistaa syövän esiasteita on 30-90 %, mutta HSIL-tasoisien muutoksen osalta herkkyys ja tarkkuus on noin 90 % (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Kolposkopiassa tarkastellaan erityisesti kohdunnapukan transformaatio- eli muuntumisaluetta, joka voidaan jakaa kolmeen tyyppiin: tyyppi 1 (muutosalue on kokonaan ektoservikaalinen, junktio on kokonaan näkyvässä), tyyppi 2 (muutos sijaitsee osittain kohdunkaulakanavassa, mutta junktio saadaan kokonaan näkyviin), ja tyyppi 3 (muutos sijaitsee osittain tai kokonaan kohdunkaulakanavassa ja junktiota ei saada kokonaan näkyviin) (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Kolposkopian yhteydessä otetaan usein kudospäätteitä. Laaja-alaisista muutoksista on suositeltavaa ottaa useita kudospäätteitä (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Mikäli epäillään histologista HSIL-muutosta, tai lieriösolumuutosta, ja muutos ulottuu cervix-kanavan sisäosaan, suositellaan biopsioiden sijaan ottamaan näyte sähkösilvällä (loopkonisaatio) (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Käypä hoito-suosituksen mukaan on aina ilmoitettava syy, mikäli kolposkopian yhteydessä ei

oteta näytteitä. Käypä hoito – suosituksen mukaan rutiininomaisesta endocervix- eli strich-näytteestä ei ilmeisesti ole hyötyä (näytönaste B).

Kolposkopiassa otettujen biopsioiden histologia kertoo yleensä kohdunkaulan todellisesta tilanteesta paremmin kuin sytologinen näyte, mutta loopkonisaatioissa saatu diagnoosi voi poiketa biopsianäytteen diagnoosista jopa yli kolmasosassa tapauksista (Heatley & Bury, 1998; Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Histologisessa diagnostiikassa tutkimustuloksen toistettavuus on vahvojen muutosten osalta kohtalaisen hyvä, mutta lievien (LSIL) muutosten osalta huono (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Toimenpiteisiin ryhtyminen arvioidaan sytologisten näytteiden, kolposkopian ja histologisten näytteiden yhteistuloksen perusteella (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Yleensä histologinen diagnoosi tulee olla selvillä ennen hoitoa, mutta poikkeuksena on vahvojen muutosten hoito suoraan, ”select and treat” - menetelmällä (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). ”Select and treat” –hoitoa eli välitöntä hoitoa voidaan käyttää, mikäli papa-löydös on HSIL ja kolposkooppinen löydös vastaa HSIL-muutosta, tai jos potilaalla on transformaatioalue tyyppi 3 ja HSIL tai ASC-H papassa, tai jos papa-testissä on AGC-FN-muutos (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Histologisen LSIL-muutoksen (CIN1) hoitona on yleensä seuranta, mutta mikäli muutos persistoi yli 24 kuukautta, voidaan muutos hoitaa lookonisaatiolla. Histologisen HSIL-muutoksen hoito loop-konisaatiolla on aiheellista, koska spontaani paraneminen on harvinaista. Poikkeuksena on alle 30-vuotiaiden HSIL-muutos, joka on kooltaan korkeintaan kaksi neljänestä ja joka vastaa aiemman luokittelun CIN2-muutosta, tällaista muutosta voidaan harkitusti seurata 6 kuukauden välein, korkeintaan 2 vuoden ajan. Mikäli histologisen HSIL-muutoksen loopkonisaatiohoidon jälkeen marginaaleissa on HSIL-tasoista muutosta, seurataan potilasta sytologisesti papa-näytteellä, hrHPV-testillä ja kolposkopiolla. Mikäli potilaalla ei ole enää raskaustoiveita, voidaan harkita uutta loopkonisaatiota. Vanhemmilla potilailla toistuvissa loopkonisaatioissa todetut HSIL-muutokset marginaaleissa edellyttävät kohdunpoiston harkintaa. (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016)

Lieriösolumuutosten osalta dysplasia luokitellaan aina adenokarsinooma in situ (AIS) – tasoiseksi. Lieriösolumuutosten seuranta on haasteellista, ja tämän vuoksi AIS-muutokset suositellaan hoidettavaksi kohdunpoistolla, ellei potilas toivo kohtua säästävää menetelmää. Tällöin voidaan harkita loop-konisaatiohoitoa. (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016)

Mikäli papa-näytteessä on AGC-NOS, eikä kolposkopiassa, hrHPV-testissä ja koepaloissa ole löydöksiä, voidaan muutosta seurata, ja 12 kuukauden kuluttua tehdään papa-testi ja hrHPV-testi. Mikäli nämä ovat negatiiviset, voi potilas siirtyä joukkoseulontoihin. Jos papalöydöksenä on AGC-FN, eikä kolposkopiassa havaita spesifiä löydöstä, tehdään diagnostinen loopkonisaatio. (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016)

2.8 EFC:n kolposkopian laatukriteerit

EFC eli European Federation of Colposcopy on luonut laatukriteerit kolposkopioita varten. Laatukriteerien mukaan 85 %:ssa poistetuista loop-konisaateissa tulisi olla vähintään CIN 2-tasoinen muutos. Kolposkopia tulisi aina olla tehtynä ennen poikkeavan sytologian loopkonisaatiohoitoa. Laatukriteerien mukaan dysplasian tulisi olla kokonaan poistettu 80 % tehdyissä loop-konisaatioissa, eli marginaalien tulisi olla puhtaat 80 % tapauksista. Sairauskertomuksessa tulisi olla dokumentoitu, onko portion skvamokolumnaarinen juonktioalue nähty vai ei (100 %). Kolposkopioita tulisi tehdä vähintään 50 /vuosi/henkilö, kun on kyse lieväasteisista solulöydöksistä ja 50 /vuosi/henkilö, kun on kyse vahva-asteisista solulöydöksistä. (Moss et al., 2013)

2.9 Seuranta ja ennuste

Hoidetun esiastemuutoksen jälkeen kohdunkaulasyöpäriski on 2-5-kertainen verrattuna väestön keskimääräiseen sairastuvuuteen (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Noin 60 % uusiutumista todetaan kahden

vuoden sisällä hoidosta, ja hrHPV-testi on herkin hoidon residiiivin osoittaja (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016).

Loop-konisaatio- eli sähkösilmutkahoidon jälkeen kaikkia potilaita seurataan, ja seurantatiheys ja – tapa määräytyy muutoksen vaikeusasteen mukaan. Hoidetun LSIL-muutoksen jälkeen tehdään 6 kuukauden kuluttua papa- ja hrHPV-testi, joiden tulosten mukaan tehdään joko kolposkopia 6 kuukauden kuluttua, tai uudet näytteet 24 kuukauden kuluttua. Hoidetun HSIL-muutoksen jälkeen tehdään kolposkopia, papa- ja hrHPV-testi 6 kuukauden kuluttua, ja näiden tulosten mukaan jatkoseuranta, joko kolposkopia 6 kuukauden kuluttua tai 24 kuukauden kuluttua hrHPV-testi ja papa-näyte. Uusiutuva HSIL-muutos hoidetaan aina ekskisiolla, mieluiten loopkonisaatiolla. (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016)

3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Sytologisen Papa-löydöksen korrelaatio biopsian histologiseen muutokseen vaihtelee eri tutkimuksissa. Massadin tutkimuksen perusteella ASC-US-muutoksen histologia on 18 % CIN I, 5 % CIN II, ja 4 % CIN III. Sytologisen LSIL-muutoksen taustalla oli histologisesti 25 % CIN I, 11 % CIN II ja 6 % CIN III. HSIL- muutoksen histologia on 16 % CIN I, 10 % CIN II, ja 23 % CIN III (Massad, Collins, & Meyer, 2001).

Luokittelussa on myös todettu kohtalaisen suuria eroja eri tutkijoiden välillä (interobserver variation) (McCluggage et al., 1996; Sideri et al., 1995; Stoler et al., 2001). On havaittu myös, että histologisten näytteiden tulkinnessa on eroja myös laboratorioden välillä (Gage et al., 2013).

Tämän tutkimuksen tarkoitus oli selvittää, millaisia histologisia muutoksia löytyy eri papa-muutosten taustalta Oulun yliopistollisessa sairaalassa. Lisäksi tavoitteena oli selvittää, kuinka hyvin EFC:n määrittelemät kolposkopian laatukriteerit toteutuvat OYS:ssa. Mahdollisesti lisäksi tutkimuksen avulla saataisiin lisäinformaatiota, onko strich-näytteistä hyötyä muutosten diagnostiikassa ja poiston laajuuden arvioinnissa. Lisäksi mahdollisesti saadaan tietoa, kuinka usein muutokset persistoivat tai progredioivat.

4 TUTKIMUKSEN AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 Aineisto

Tutkimuksen aineistona oli kolposkopiakäynnit Oulun yliopistollisessa sairaalassa vuonna 2015, naistentautien poliklinikan huoneessa 6. Tiedot potilaista on kerätty potilasasiakirjamerkintöjen perusteella. Kaiken kaikkiaan tutkimuksen ajankohtana tehtiin kolposkopia 550 potilaalle. Tutkimukseen otettiin mukaan 347 potilasta, joiden tulossyynä oli papa-muutos, ja jotka sen papa-muutoksen vuoksi tulivat ensimmäiselle käynnille aikaisintaan vuonna 2014. Mukaan tutkimukseen otettiin potilaat, joille oli tehty loop-konisaatioita aiemmin, mutta jotka tulivat kyseisen papa-muutoksen vuoksi ensikäynnille.

Tutkimuksesta rajattiin pois 203 potilasta. Tutkimuksesta jätettiin pois potilaat, joiden ensikäynti kyseisen papa-muutoksen vuoksi oli ennen vuotta 2014. Aineistosta rajattiin pois myös potilaat, joilla oli jo todettu kohdunkaulan maligniteetti ennen vuotta 2014, tai joilta oli poistettu cervix kohdunpoistoleikkauksen yhteydessä. Lisäksi joukossa oli potilaita, joiden käyntisyynä oli jokin muu kuin papa-muutos, myös tällaiset potilaat rajattiin pois. Muita tulossyitä olivat esimerkiksi punajäkälä, valkojäkälä, vuotohäiriöt, yhdyntäkivut, ja ulkoiset kondyloomat.

4.2 Menetelmät, datan analysointi

Potilasasiakirjamerkinnöistä kerättiin SPSS-ohjelmaan seuraavat tiedot: potilaan ikä, tulosyynä (papa-muutos), OYS:ssä otettu papa-näytteen sytologia, OYS:ssä otetun papa-näytteen tulkinnut sytologi, mahdollisen biopsian histologia, hoitomuoto (seuranta vai loopkonisaatio), loopkonisaatin histologia, loopkonisaation tekijä (nimi ja eval/el), loopkonisaation ”laatu” (eli tuliko muutos kokonaan poistetuksi vai yltikö se resektioreunaan asti), high-risk HPV-näyte (negatiivinen/positiivinen/korkean riskin 16/18), strich-näyte, ja lisäksi katsottiin parantuiko muutos seurannassa seurantaryhmässä ja loopkonisaatiolla hoidettujen ryhmässä. Katso taulukko 3.

Taulukko 3. Aineistosta SPSS-ohjelmaan kerätyt tiedot.

Käyntipäivä
Nimi
Ikä
Tulosyy (papa-muutos, Bethesda-luokka)
OYS:n papa (Bethesda-luokka)
OYS:n sytologi (papa-näytteen tulkitsija)
Biopsian histologia
Hoito (seuranta/ loopkonisaatio/ muu)
Loopin histologia
Loopin tekijä
Loopin tekijä (kokemus, eli eval/el)
Loopin laatu (muutos poistettu kokonaan/ muutos yltyä resektioreunaan / muutos todennököisesti poistettu kokonaan)
hrHPV (negatiivinen/ positiivinen / 16/18)
Strich-näyte (normaali/dysplasia/riittämätön)
Seuranta, ei hoidetut (paranee/persistoi/progredioi)
Seuranta, loapatut (paranee/uusii/ei tullut kontrolliin)

Tutkimuksessa potilaiden keski-ikä oli 39 vuotta (mediaani 36), nuorin potilas oli 18 vuotta ja vanhin 93.

Tässä tutkimuksessa suurin osa potilaista oli lähetetty Oulun yliopistolliseen sairaalaan kolposkopiaturkimukseen HSIL-muutoksen vuoksi (n=120, 34,6 %). LSIL-muutos oli tulossyynä 83 (23,9 %) potilaalla, ASC-H 56 (16,1 %) potilaalla, ja ASC-US 27 (7,8 %) potilaalla. Tulossyynä oli lieriöepiteelimuutos 10,7 %:lla, AGC-NOS 9 potilaalla, ja AGC-FN 28 potilaalla.

OYS:ssa otetuissa papa-näytteissä (n=338) oli 38 (11,0 %) potilaalla löydöksenä ASC-US, 66 (19,0 %) potilaalla LSIL, 21 (6,1 %) potilaalla ASC-H, 96 (27,7 %) potilaalla HSIL, 14 (4,0 %) potilaalla AGC-NOS, 8 (2,3 %) potilaalla AGC-FN, ja 95 (27,4 %) potilaalla normaali löydös, katso taulukko 4.

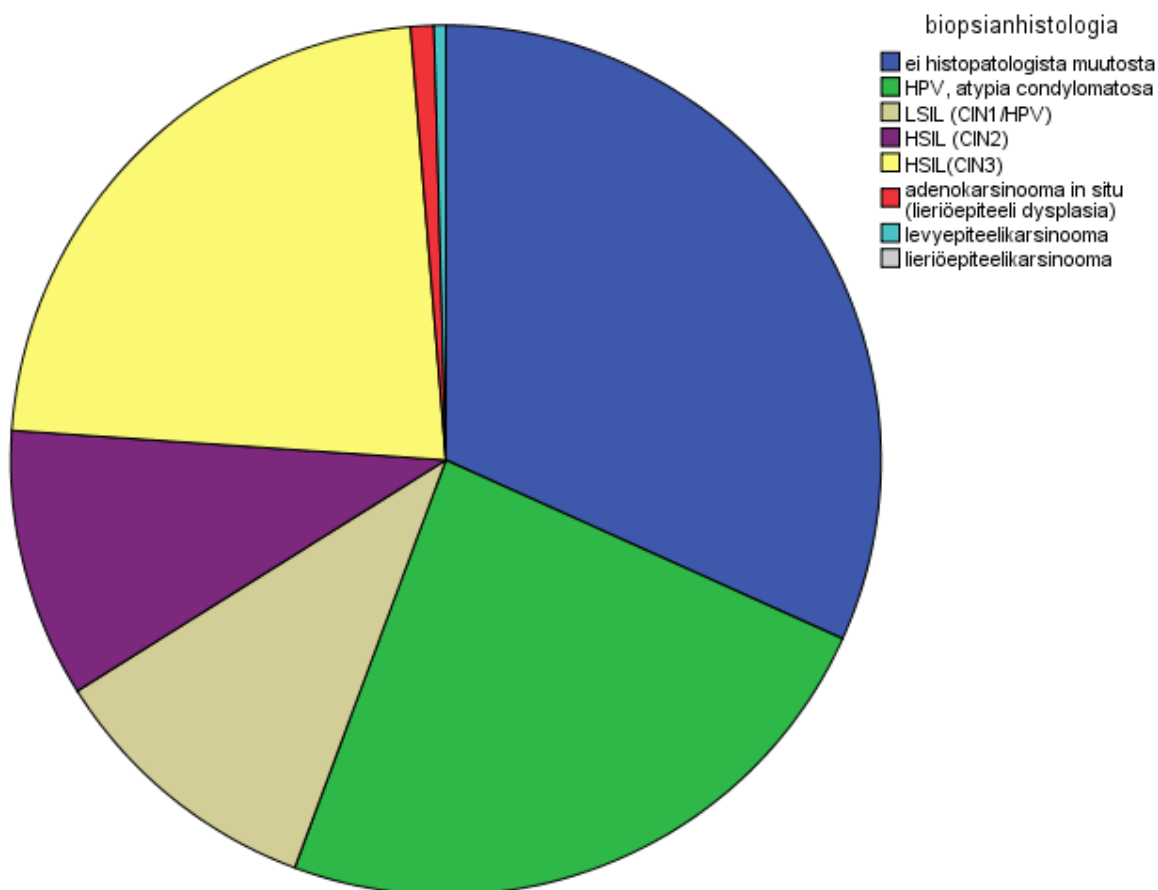
Taulukko 4. OYS:ssa otetut papa-näytteet.

Papa-näytteen sytologia	Lukumäärä (%)
ASC-US	38 (11,2)
LSIL	66 (19,5)
ASC-H	21 (6,2)
HSIL	96 (28,4)
AGC-NOS	14 (4,1)
AGC-FN	8 (2,4)
normaali	95 (28,1)
Kaikki yhteensä	338 (100,0)

Potilailta, jotka lähetettiin kolposkopiaan papa-muutoksen vuoksi, otettiin joko biopsiat kolposkopian yhteydessä tai edettiin suoraan loopkonisaatioon. Tässä tutkimuksessa 21,6 %:lta (n=75) potilaista on otettu sekä biopsiat, että tehty lopulta myös loopkonisaatio.

Kolposkopian yhteydessä otettiin biopsianäytteet 230 potilaalta (66,3 % potilaista), katso kuva 2. Näytteistä 31,7 %:ssa ei ollut atypiaa tai dysplasiaa. 23,9 % näytteissä oli vastauksena HPV-atypia. LSIL-muutos todettiin 10,4 %:ssa näytteistä. HSIL-tasoinen muutos oli 32,6 % biopsianäytteissä, 10 %:ssa CIN2-tasoinen, ja 22,6 %:ssa CIN3-tasoinen muutos.

Levyepiteelikarsinoomaa todettiin 0,4 %:ssa näytteistä (n=1). Adenokarsinooma in situ todettiin 0,9 % näytteistä (n=2).



Kuva 4. Biopsian histologia

Loopkonisaatio tehtiin joko heti, tai biopsioiden jälkeen, 54,2 %:lle potilaista (n=188). Histologisesti loopkonisaateissa oli 15,4 % (n=29) ei histopatologista muutosta, 10,1 % (n=19) HPV-atypiaa, 3,7 % (n=7) LSIL-tasoinen muutos, 63,3 % (n=119) HSIL-tasoinen muutos, 4,3 % (n=8) AIS, 2,1 % (n=4) levyepiteelikarsinoma, ja 1,1 % (n=2) lieriöepiteelikarsinoma.

Loopkonisaation laatua arvioitiin tarkastelemalla patologioiden lausunnoista, oliko loopkonisaatin histologisessa näytteessä dysplasia-muutos yltänyt reunaan asti, vai oliko se poistettu kokonaan. Joissain tapauksista tilanne ei ollut täysin selkeä, vaan patologi oli lausunut, että muutos ”todennäköisesti poistettu kokonaan”. Lievimmistä loopkonisaatio-näytteiden histologisista muutoksista ei voitu määrittää ”loopkonisaation laatua”, esimerkiksi HPV-atypian osalta. Siksi ”loopin laatu” on määritetty vain 141 loopkonisaatista. Muutos oli

poistettu kokonaan 36,2 %:ssa (n=51) tapauksista, todennäköisesti poistettu kokonaan 20,6 %:ssa (n=29) tapauksista, muutos ylsi resekaatin reunaan 43,3 %:ssa (n=61) tapauksista.

Strich-näytteitä otettiin aineistossa 317 potilaalta, eli 91,4 %:lta. Normaali tulos oli 241 (76 %) näytteessä, dysplasiaa oli 31 (9,8 %) näytteessä. Näyte oli riittämätön/epädiagnostinen 45 (14,2 %) tapauksessa. Strich-näytteet otettiin tyypillisesti kolposkopian ja cervixin biopsianäytteiden yhteydessä.

5 TULOKSET

5.1 Papa-näytteet

Tulosyynä oli ASC-US muutos papassa 27 potilaalla (katso taulukko 5.). Näistä 15 (55,6 %) potilaalla papa-näyte oli normalisoitunut kolposkopian yhteydessä otettavassa papa-näytteessä. LSIL oli tulosyynä 83 potilaalla, näistä 38 (45,8 %) potilaalla oli OYS:n papassa normaalilöydös tai ASC-US. HSIL oli tulosyynä 118 potilaalla, ja vastaava löydös oli kolposkopian yhteydessä otetussa papa-näytteessä 71 (60,2 %) potilaalla. HSIL-muutos papassa oli muuttunut lievemmäksi (normaali, ASC-US, tai LSIL) 34 (28,8 %) potilaalla. AGC-FN papassa oli tulosyynä 27 potilaalla, näistä 13 (48,1 %) potilaalla papa-näyte oli normalisoitunut kolposkopiaan mennessä. Katso taulukko 5.

Taulukko 5. Lähetepapan (=tulosity) ja kolposkopian yhteydessä otetun papa-näytteen vastaavuus aineistossa.

		OYS:ssa kolposkopian yhteydessä otettu papa (lkm)							Yhteensä
		ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	AGC-NOS	AGC-FN	normaali	
Tulosyy (papa) (lkm)	ASC-US	6	5	1	0	0	0	15	27
	LSIL	14	38	0	7	0	0	24	83
	ASC-H	8	5	9	8	5	0	19	54
	HSIL	6	15	9	71	1	3	13	118
	AGC-NOS	1	0	0	0	2	0	6	9
	AGC-FN	0	1	0	3	6	4	13	27
	muu	3	2	2	7	0	1	5	20
Yhteensä		38	66	21	96	14	8	95	338

5.2 Sytologian korrelaatio histologiaan

Potilaille tehtiin OYS:ssa kolposkopia, jonka yhteydessä otettiin osalta potilaista (66,3 %:lta) biopsianäytteet kohdunkaulasta. Osalle potilaista tehtiin suoraan loop-konisaatio-toimenpide ilman biopsianäytteitä. Taulukossa 6 on esitetty papa-muutosten taustalta löytyneet histologiset muutokset biopsianäytteissä, ja taulukossa 7 papa-näytteiden taustalta löytyneet histologiset muutokset loop-konisaatio-näytteissä. Taulukoita ei voitu yhdistää, koska osalta potilaista on otettu sekä biopsianäytteet, että tehty biopsioiden tulosten perusteella loop-konisaatio. Tässä aineistossa histologisissa näytteissä oli HSIL-tasoinen muutos 42,9 %:ssa (n= 149) tapauksista. Histologisia näytteitä olivat siis biopsianäytteet ja loop-konisaationäytteet. Papa-näytteet taulukoissa 6 ja 7 ovat papa-löydöksiä, joiden vuoksi potilaat on lähetetty kolposkopiaan.

Taulukko 6. Papa-näytteen sytologian korrelaatio biopsianäytteen histologiaan. SCC = levyepiteelikarsinooma.

	Ei muutosta lkm (%)	HPV- atypia lkm (%)	LSIL (CIN1/ HPV) lkm (%)	HSIL (CIN2) lkm (%)	HSIL (CIN3) lkm (%)	AIS lkm (%)	SCC lkm (%)	yhteensä lkm (%)
ASC-US	12 (46,2)	9 (34,6)	4 (15,4)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (100,0)
LSIL	19 (25,3)	25 (33,3)	17 (22,7)	6 (8,0)	8 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	75 (100,0)
ASC-H	21 (47,7)	7 (15,9)	1 (2,3)	4 (9,1)	11 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	44 (100,0)
HSIL	6 (10,2)	8 (13,6)	2 (3,4)	8 (13,6)	32 (54,2)	2 (3,4)	1 (1,7)	59 (100,0)
AGC- NOS	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (100,0)
AGC-FN	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (100,0)
Muu tulosyy	4 (36,4)	2 (18,2)	0 (0,0)	4 (36,4)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (100,0)
Yhteensä	73 (31,7)	55 (23,9)	24 (10,4)	23 (10,0)	52 (22,6)	2 (0,9)	1 (0,4)	230 (100,0)

Taulukko 7. Papa-näytteen sytologian korrelaatio loop-konisaatin histologiaan. SCC = levyepiteelikarsinooma. Adenoca = lieriöepiteelikarsinooma.

	Ei muutosta lkm (%)	HPV lkm (%)	LSIL (CIN1/HPV) lkm (%)	HSIL (CIN2) lkm (%)	HSIL (CIN3) lkm (%)	AIS lkm (%)	SCC lkm (%)	adenoca lkm (%)	yhteensä lkm (%)
ASC-US	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
LSIL	4 (18,2)	2 (9,1)	2 (9,1)	4 (18,2)	10 (45,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (100,0)
ASC-H	5 (20,0)	4 (16,0)	0 (0,0)	4 (16,0)	12 (48,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (100,0)
HSIL	8 (7,8)	9 (8,8)	3 (2,9)	10 (9,8)	64 (62,7)	4 (3,9)	3 (2,9)	1 (1,0)	102 (100,0)
AGC-NOS	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
AGC-FN	9 (42,9)	2 (9,5)	1 (4,8)	1 (4,8)	4 (19,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	1 (4,8)	21 (100,0)
Muutulosy	2 (12,5)	1 (6,3)	1 (6,3)	1 (6,3)	9 (56,3)	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	16 (100,0)
Yhteensä	29 (15,4)	19 (10,1)	7 (3,7)	20 (10,6)	99 (52,7)	8 (4,3)	4 (2,1)	2 (1,1)	188 (100,0)

HSIL-papan vuoksi otettiin kohdunkaulasta biopsiat 59 potilaalta (katso taulukko 6): taustalta löytyi histologisesti 16 (27,1 %) potilaalta LSIL tai lievempi muutos, 40 (67,8 %) potilaalta HSIL-tasoinen muutos, 2 (3,4 %) potilaalta adenokarsinooma in situ –muutos, ja 1 (1,7 %) potilaalta levyepiteelikarsinooma. HSIL-papan vuoksi tehtiin loop-konisaatio joko suoraan tai biopsioiden jälkeen 102 potilaalle (katso taulukko 7): taustalta löytyi 20 (19,6 %) potilaalta LSIL tai lievempi muutos, 74 (72,5 %) potilaalta HSIL-tasoinen muutos, 4 (3,9 %) potilaalta AIS, 3 (2,9 %) potilaalta levyepiteelikarsinooma, ja 1 (1,0 %) potilaalta adenokarsinooma.

AGC-NOS-löydöksen vuoksi otettiin 7 potilaalta biopsianäytteet, joissa oli joko HPV-atypiaa (n=1) tai normaalilöydös (n=6). AGC-NOS-muutoksen vuoksi tehtiin loop-konisaatio 1 potilaalle, ja löydöksenä oli HPV-atypia.

AGC-FN-papa-muutoksen vuoksi 8 potilaalta otettiin portiobiopsiat, löydöksenä normaali histologia tai HPV-atypia. Loop-konisaatio tehtiin 21 potilaalle, joiden papa-löydöksenä oli AGC-FN, histologisesti taustalta löytyi 11 (52,4 %) potilaalla korkeintaan HPV-atypia, 1 (4,8 %) potilaalla LSIL-muutos, 5 (23,8 %) potilaalla HSIL-muutos, 3 (14,3 %) potilaalla AIS, ja 1 (4,8 %) potilaalla adenokarsinooma.

5.3 EFC:n kolposkopian laatukriteerien toteutuminen OYS:ssa

Taulukko 8. Kolposkopian laatukriteerit (Moss et al., 2013).

EFC:n kolposkopian laatukriteerit
1. 85 %:ssa poistetuista loop-konisaateissa tulisi olla vähintään CIN2-tasoinen muutos.
2. Kolposkopia tulisi aina olla tehtynä ennen poikkeavan sytologian loop-konisaatiohoitoa.
3. Dysplasian tulisi olla poistettu 80 % tehdyissä loop-konisaatioissa, eli marginaalien tulisi olla puhtaat 80 % tapauksista.
4. Sairauskertomuksessa tulisi olla dokumentoitu, onko portion junktioalue nähty vai ei.
5. Kolposkopioita tulisi tehdä vähintään 50/ vuosi /henkilö, kun on kyse lieväasteisista solumuutoksista.
6. Kolposkopioita tulisi tehdä vähintään 50 /vuosi/henkilö, kun on kyse vahvaasteisista solumuutoksista.

Taulukossa 8 on EFC:n kolposkopian laatukriteerit. Niiden toteutumista OYS:ssa tässä tutkimuksessa voidaan arvioida kriteerien 1-3 osalta. Kriteeriä 4 ei voida arvioida tässä tutkimuksessa, koska aineistoa kerätessä ei ole katsottu onko junktio-alueen visualisoitumista dokumentoitu. Kriteereitä 5-6 ei myöskään voida arvioida, sillä tämä aineisto on kerätty kolposkopia-huoneen 6 perusteella, ja kolposkopioita on tehty muissakin huoneissa.

Tässä tutkimuksessa aineistossamme loop-konisaationäytteiden histologia oli CIN2+, eli vähintään CIN2-tasoinen muutos 70,8 %:ssa loop-konisaationäytteistä (sisältäen CIN2, CIN3, AIS, levyepiteelica, ja lieriöepiteelica). Kuitenkin HSIL-muutoksiksi lasketaan myös loop-konisaatiota edeltävässä biopsiassa oleva HSIL-tasoinen muutos, vaikka sitä ei varsinaisessa

loop-konisaatissa enää olisikaan: näin ollen HSIL-tasoisia muutoksia oli 79,3 %:lla potilaista, joille tehtiin loop-konisaatio. Tämän aineiston perusteella EFC:n laatuksiteeri numero 1 ei täyty OYS:ssa tutkimuksen ajanjaksona: laatuksiteerin mukaan 85 %:ssa poistetuista loop-konisaateissa tulisi olla vähintään CIN2-tasoinen muutos.

Laatuksiteeri numero 2 toteutuu OYS:ssa tämän tutkimuksen perusteella. Kaikille potilaista, joille on tehty loop-konisaatio, on tehty kolposkopia loop-konisaation yhteydessä edeltävästi, tai ennen loopkonisaatiota otettujen biopsianäytteiden yhteydessä.

Laatuksiteerin 3 mukaan marginaalien tulisi olla puhtaat 80 %:ssa loop-konisaationäytteistä. Tässä aineistossa dysplasia-muutos ulottui resekaatin reunaan 43,3 %:ssa näytteistä, ja muutos oli kokonaan poistettu varmasti 36,2 %:ssa ja todennäköisesti 20,6 %:ssa näytteistä. Eli tässä aineistossa marginaalit olivat puhtaat 56,8 %:ssa tapauksista. Laatuksiteeri 3 ei toteudu tämän aineiston perusteella OYS:ssa.

5.4 Strich-näytteen hyödyllisyys

Käypä hoidon mukaan rutiininomaisesta endocervix-näytteen otosta ei ilmeisesti ole hyötyä (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä., 2016). Strich-näytteitä otettiin aineistossa 317 potilaalta, eli 91,4 %:lta potilaista. Normaali tulos oli 241 (76 %) näytteessä, dysplasiaa oli 31 (9,8 %) näytteessä. Näyte oli riittämätön/epädiagnostinen 45 (14,2 %) tapauksessa.

Taulukko 10. Strich-näytteen tuloksen ja loop-konisaation ”laadun” eli riittävyyden vastaavuus aineistossa.

		Strich-näyte			Yhteensä (lkm)
		Normaali	Dysplasia	Riittämätön	
Loopin laatu	Muutos todennäköisesti poistettu kokonaan	56	11	8	75
	Muutos ulottuu resekaatin reunaan	33	16	10	59
Yhteensä		89	27	18	134

Taulukossa 10 on sarakkeissa strich-näytteen tulos, ja pystyriiveillä loop-konisaation ”laatu”, eli onko dysplasia-muutos poistettu loop-konisaatiolla kokonaan vai onko se yltänyt resektiopinnalle. Tapauksissa, joissa dysplasiamuutos on todennäköisesti poistettu loop-konisaatiolla kokonaan, 74,7 %:lla strich-näyte oli normaali, ja 14,7 %:lla strich-näytteessä oli dysplasiaa. Toisaalta jos katsotaan loop-konisaatiossa resekaatin reunaan ulottuvia dysplasia-muutoksia: näistä potilaista strich-näytteessä oli dysplasia 27,1 %:lla (n=16), kun taas strich-näyte oli normaali 55,9 %:lla (n=33).

6 POHDINTA

Tämän tutkimuksen perusteella saatiin hyödyllistä tietoa siitä, millaisia histologisia muutoksia löytyy eri sytologisten papa-löydösten taustalta OYS:n alueella. Potilaat on lähetetty tietyn papa-muutoksen takia kolposkopiaan, ja taustalla on voinut olla esimerkiksi persistoiva ASC-US-muutos. Tämä voi osaltaan vaikuttaa siihen, että papa-muutosten taustalta mahdollisesti löytyy vahvempia histologisia muutoksia, kuin esimerkiksi löytyisi kerran papassa esiintyneen ASC-US-muutoksen taustalta. Lisäksi muutosten vaikeusasteeseen vaikuttaa se, että Oulun alueella lievät muutokset tutkitaan kaupungin poliklinikalla, joten OYS:aan ohjautuvat vaikeammat muutokset. Yllättävä löydös tämän pienen aineiston perusteella oli se, että AGC-FN-papalöydös oli normalisoitunut kolposkopiaan mennessä 48,1 %:lla potilaista. Lisäksi AGC-FN-muutoksen taustalta histologisesti löytyi 52,3 %:lla korkeintaan HPV-atypia.

EFC:n kolposkopiakriteerit eivät tämän tutkimuksen perusteella toteudu OYS:ssa arvioitujen kriteerien 1 ja 3 osalta. Tässä aineistossa poistetuissa loop-konisaateissa oli vähintään CIN2-tasoinen muutos 79,3 %:lla potilaista, vaikka kriteerien mukaan luvun pitäisi olla vähintään 85 %. Toisaalta kriteeri 1, eli 85 % vaikuttaa olevan varsin tiukka tavoite ja tähän 79,3 % osuuteen voitaneen olla melko tyytyväisiä. Kriteeri 3, eli marginaalien tulisi olla puhtaat 80 % tapauksista, ei tässä aineistossa toteutunut: marginaalit olivat puhtaat 56,8 %:ssa loop-konisaationäytteistä, joissa oli dysplasia-asteinen muutos. Marginaalien puhtauteen, eli siihen onko dysplasia ulottunut loop-konisaatiossa otetun resekaatin reunaan, vaikuttaa paitsi konisaatin koko ja muoto (tekijästä riippuvat tekijät, loop-kärjen valinta yms), varmasti myös itse dysplasia-muutoksen laajuus. Lisäksi marginaalien puhtauden arviointiin vaikuttaa polttoartefakta, joka vaikeuttaa histologista tulkintaa ja vaatii patologilta kokemusta. Toisaalta kokenutkaan patologi ei välttämättä pysty arvioimaan poiston riittävyttä polttoartefaktan vuoksi. Vaikka dysplasiamuutoksen poiston riittävyys on keskeinen asia, on huomioitava myös loop-konisaatiotoimenpiteen riskit. Loop-konisaatio lisää ennenaikaisen synnytyksen riskiä, ja tämän vuoksi tulisi välttää liian suuria loopeja. Loop-konisaatiossa ei tarvita tervekudosmarginaaleja, muutoksen poistaminen riittää. Näin ollen EFC:n laatukriteeri, jonka mukaan marginaalien tulisi olla puhtaat 80 %:ssa tapauksista, vaikuttaa turhan tiukalta.

Strich-näytteen hyödyllisyyttä on haastava arvioida, etenkin näin pienen aineiston perusteella. Vaikka Käypä hoito – suosituksen mukaan rutiininomaisista strich-näytteestä ei näyttäisi

olevan hyötyä, se on silti otettu tässä aineistossa 91,4 %:lta kolposkopiaan tulleilta potilaista, eli lähes kaikilta. Useissa suosituksissa on pohdittu strich-näytteen hyödyllisyyttä siitä syystä, että se on usein riittämätön. Tässä aineistossa strich-näyte oli riittämätön vain 14,2 %:ssa tapauksista. Vaikuttaisi siis tämän aineiston perusteella, että strich-näyte olisi käyttökelpoinen hoidon riittävyyden arvioinnissa.

7 LÄHTEET

References

- Anttila, A., Pukkala, E., Söderman, B., Kallio, M., Nieminen, P., & Hakama, M. (1999). Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963–1995: Recent increase in cervical cancer incidence. *International Journal of Cancer*, 83(1), 59-65. doi:AID-IJC12>3.0.CO;2-N
- Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N., . . . von Karsa, L. (2010). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. second edition--summary document. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 21(3), 448-458. doi:10.1093/annonc/mdp471 [doi]
- Bosch, F. X., & de Sanjose, S. (2007). The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Disease Markers*, 23(4), 213-227.
- Cox, J. T., Schiffman, M., & Solomon, D. (2003). *Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy* doi://doi.org/10.1067/mob.2003.461
- de Sanjose, S., Quint, W. G., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B., . . . Bosch, F. X. (2010). *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study* doi://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8

- de Villiers, E., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H., & zur Hausen, H. (2004). *Classification of papillomaviruses* doi://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033
- Gage, J. C., Schiffman, M., Hunt, W. C., Joste, N., Ghosh, A., Wentzensen, N., . . . New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. (2013). Cervical histopathology variability among laboratories: A population-based statewide investigation. *American Journal of Clinical Pathology*, *139*(3), 330-335. doi:10.1309/AJCPSD3ZXJXP7NNB [doi]
- Heatley, M. K., & Bury, J. P. (1998). The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. *Cytopathology : Official Journal of the British Society for Clinical Cytology*, *9*(2), 93-99.
- HPV information centre. (2017).
- IARC. (2012). IARC working group on the evaluation of carcinogenic risk to humans. biological agents. lyon (FR): International agency for research on cancer; 2012. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, no. 100B.) available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304348/>.
- Kitchener, H. C., Castle, P. E., & Cox, J. T. (2006). *Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening* doi://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.113
- Krivak, T. C., Rose, G. S., McBroom, J. W., Carlson, J. W., Winter, W. E., & Kost, E. R. (2001). Cervical adenocarcinoma in situ: A systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *56*(9), 567-575.

- Leinonen M, Anttila, ja Nieminen P. (2015). Papilloomavirustartunta ja HPV-testin toimivuus kohdunkaulan syövän seulonnassa. *Suomen Lääkärilehti*, 70(18), 1243-1250.
- Lester, H., & Wilson, S. (1999). Is default from colposcopy a problem, and if so what can we do? A systematic review of the literature. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 49(440), 223-229.
- Louvanto, K., Syrjanen, K. J., Rintala, M. A., Grenman, S. E., & Syrjanen, S. M. (2010). Genotype-specific clearance of genital human papillomavirus (HPV) infections among mothers in the finnish family HPV study. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(8), 2665-2671. doi:10.1128/JCM.00783-10 [doi]
- Massad, L. S., Collins, Y. C., & Meyer, P. M. (2001). Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the bethesda system. *Gynecologic Oncology*, 82(3), 516-522. doi:10.1006/gyno.2001.6323 [doi]
- McCluggage, W. G., Bharucha, H., Caughley, L. M., Date, A., Hamilton, P. W., Thornton, C. M., & Walsh, M. Y. (1996). Interobserver variation in the reporting of cervical colposcopic biopsy specimens: Comparison of grading systems. *Journal of Clinical Pathology*, 49(10), 833-835.
- Moss, E. L., Arbyn, M., Dollery, E., Leeson, S., Petry, K. U., Nieminen, P., & Redman, C. W. (2013). European federation of colposcopy quality standards delphi consultation. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 170(1), 255-258. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.06.032 [doi]
- Munger, K., & Howley, P. M. (2002). Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Research*, 89(2), 213-228. doi:S0168170202001909 [pii]

Sideri, M., Schettino, F., Spinaci, L., Spolti, N., & Crosignani, P. (1995). Operator variability in disease detection and grading by colposcopy in patients with mild dysplastic smears. *Cancer*, 76(9), 1601-1605. doi:AID-CNCR2820760916>3.0.CO;2-Z

Stoler, M. H., Schiffman, M., & Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. (2001). Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: Realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study. *Jama*, 285(11), 1500-1505. doi:jto10000 [pii]

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. (2016). Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset. käypä hoito -suositus.

Suomen syöpärekisteri.Suomen syöpärekisteri.

Suomen syöpärekisteri. (2017). Seulontatiedot, suomen syöpärekisteri.

van Oortmarssen, G. J., & Habbema, J. D. (1991). Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *British Journal of Cancer*, 64(3), 559-565.

WHO. (2017). World health organisation (WHO) mortality databank, geneva. WHO statistical information system.