

Salli Auvinen

VARTIJAIMUSOLMUKETUTKIMUS ENDOMETRIUMKARSINOOMAN LEVINNEISYYDEN ARVIOINNISSA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
2/2022

TIIVISTELMÄ

Salli Auvinen: Vartijaimusolmuketutkimus endometriumkarsinooman levinneisyyden arvioinnissa
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin koulutusohjelma
2/2022

Kohdunrunkosyöpä eli endometriumkarsinooma on naisten yleisin gynekologinen syöpä länsimaissa. Endometriumkarsinooman hoitona on leikkaus, jossa poistetaan kohtu, munasarjat ja munanjohtimet. Ennen leikkausta potilailta arvioidaan syövän levinneisyysriski mm. kasvaimen invaasiosyvyyden perusteella. Tavallisimmin endometriumkarsinooma leviää imusolmukkeisiin, jonka vuoksi korkean ja keskikorkean riskin potilaille tehdään leikkauksen yhteydessä lantion ja vatsa-aortan viereisten imusolmukkeiden poisto eli laaja lymfadenektomia mahdollisten imusolmuke-etäpesäkkeiden havaitsemiseksi. Laajan lymfadenektomian jälkeisenä komplikaationa voi kuitenkin esiintyä lantion imunestekertymiä tai alaraajaturvotusta. Vaihtoehtoinen tapa selvittää imusolmukelevinneisyyttä on tehdä vartijaimusolmuketutkimus. Vartijaimusolmuketutkimuksessa poistetaan vain ne imusolmukkeet, joista etäpesäke todennäköisimmin löytyisi. Kyseiset vartijaimusolmukkeet paikallistetaan leikkauksen yhteydessä ruiskutetun merkkiaineen kertymisen perusteella ja poistetaan histopatologista tutkimusta varten. Aiemmistä tutkimuksista on saatu lupaavia tuloksia vartijaimusolmuketutkimuksen käytöstä endometriumkarsinoomassa, mutta sen käyttö ei ole vielä vakiintunut.

Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vartijaimusolmuketutkimuksen kykyä löytää imusolmuke-etäpesäkkeitä endometriumkarsinoomapotilailta. Aineistoon kuului robottivälineissä täyhystysleikkauksessa olleet endometriumkarsinoomapotilaat, joille oli tehty vartijaimusolmuketutkimus ICG-merkkiainetta käyttäen (n=104). Suurimmalle osalle oli tehty lisäksi laaja lymfadenektomia saman leikkauksen aikana. Potilastiedoista saatujen histopatologisten tutkimusten tulosten avulla laskettiin tutkimukselle herkkyys, tarkkuus ja ennustearvot.

Aineiston potilaiden keski-ikä oli 69 vuotta ja yleisin kasvaimen tyyppi oli adenokarsinooma (79 %). Vartijaimusolmuketutkimus oli tehty kaikille aineiston potilaille ja lantion lymfadenektomia 89:lle (86 %) potilaalle, joista 83:lle oli tehty myös para-aortaali alueen lymfadenektomia. Kolmella potilaalla (3 %) vartijaimusolmuketutkimus epäonnistui. Imusolmuke-etäpesäke vartijaimusolmukkeesta, eli positiivinen vartijaimusolmuke, löydettiin yhteensä 15 potilaalla (14 %). Kaikissa levinneissä syövässä löytyi ainakin yksi etäpesäke lantion alueen imusolmukkeista ja 53 %:ssa kaikista levinneistä syövästä etäpesäkkeitä oli lantion lisäksi myös para-aortaali alueella. Vartijaimusolmuketutkimuksen herkkyyttä, tarkkuutta ja ennustearvoja laskettaessa otettiin huomioon vain ne potilaat, joille oli tehty kyseisen tutkimuksen lisäksi laaja lymfadenektomia (n=86). Epäonnistuneita tutkimuksia ei otettu huomioon. Yhdellä potilaalla vartijaimusolmukkeet olivat normaalit, mutta lantion lymfadenektomiassa poistetusta imusolmukkeesta löytyi syöpäsoluja eli kyseessä oli ”väärä negatiivinen” tulos. Vartijaimusolmuketutkimuksen herkkyydeksi saatiin 93 %, tarkkuudeksi 100 %, negatiiviseksi ennustearvoksi 99 % ja positiiviseksi ennustearvoksi 100 %.

Tämän tutkimuksen perusteella vartijaimusolmuketutkimusta voidaan pitää vaihtoehtona laajalle lymfadenektomialle imusolmukelevinneisyyden määrittämiseen endometriumkarsinoomapotilailla.

Avainsanat: endometriumkarsinooma, kohdunrunkosyöpä, vartijaimusolmuketutkimus, lymfadenektomia

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 Endometriumkarsinooma	1
1.1.1 Esiintyvyys ja riskitekijät	1
1.1.2 Luokittelu ja diagnoosi	1
1.1.3 Levinneisyyden arviointi ja hoito	2
1.2 Vartijaimusolmuketutkimus	4
1.3 Aiemmat tutkimukset	5
1.4 Tutkimuksen tavoitteet ja merkitys	6
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	7
2.1 Aineisto	7
2.2 Menetelmät	7
3 TULOKSET	10
4 POHDINTA	14
LÄHTEET	16

1 JOHDANTO

1.1 Endometriumkarsinoma

1.1.1 Esiintyvyys ja riskitekijät

Endometriumkarsinoma eli kohdunrunkosyöpä on yleisin gynekologinen syöpä länsimaissa (1). Kohdunrunkosyövän ilmaantuvuus oli Suomessa 29 tapausta 100 000 henkilövuotta kohti vuonna 2018 (ikävakioituna Suomen 2014 väestöön). Ilmaantuvuus kasvoi 2000-luvun taitteeseen asti, jonka jälkeen se on kääntynyt pieneen laskuun. Vuonna 2018 uusia kohdunrunkosyöpätapauksia todettiin 920 ja niitä oli 5,2 % kaikista uusista syöpätapauksista, mikä tekee siitä neljänneksi yleisimmän naisten syövän Suomessa. Vuosina 2016–2018 todetuilla kohdunrunkosyöpäpotilailla viiden vuoden suhteellinen elossaololuku oli Suomessa 81 %. Vuonna 2018 kohdunrunkosyöpäkuolemia oli 211 ja kuolleisuus 100 000 henkilövuotta kohden 6,3 ikäväkioituna Suomen 2014 väestöön. (2)

Endometriumkarsinomaan sairastuvien naisten mediaani-ikä on 61 vuotta ja tapauksista 90 % ilmaantuu yli 50-vuotiaille. Tärkeimpiä riskitekijöitä ovat ikä, ylipaino sekä jatkuva estrogeenialtistus erityisesti ilman progesteronin vaikutusta esimerkiksi anovulaation, oraalisen estrogeenikorvaushoidon tai ylimääräisen rasvakudoksen aiheuttaman hormonivaikutuksen myötä. (3)

1.1.2 Luokittelu ja diagnoosi

Syövät voidaan luokitella kolmeen tyyppiin histologian perusteella. Suurin osa endometriumkarsinoomista kuuluu tyyppiin I, joka on tyypillisesti estrogeeniin liittyvä endometrioidi adenokarsinoma, joita esiintyy ylipainoisilla, nuoremmilla ja perimenopausaalisilla naisilla. Tyypin II kasvaimia on arviolta 10 %:lla potilaista ja ne ovat tyypillisesti iäkkäillä naisilla esiintyviä huonon erilaistumisasteen serooseja tai kirkassoluisia syöpiä, joihin ei liity estrogeenialtistusta. Kolmas tyyppi koostuu perinnöllisistä syövistä, joita on myös noin 10 % tapauksista. Näistä pienellä osalla syöpä liittyy Lynchin syndroomaan. (4)

Diagnoosi perustuu histopatologiseen endometriumnäytteeseen. Näyte voidaan ottaa polikliinisesti tai leikkaussaliolosuhteissa kaavinnan yhteydessä. Tavallisin diagnoosia edeltävä oire on poikkeava kohtuverenvuoto. Tavallisimmin tämä on postmenopausaalista vuotoa, mutta

perimenopausaalisilla tai premenopausaalisilla naisilla tutkimuksiin voi johtaa poikkeuksellisen runsas vuoto tai tavanomaiselle hoidolle reagoimaton tiputteluvuoto (4). Suurin osa endometriumkarsinoomista todetaan aikaisessa vaiheessa, koska esioireita esiintyy 90 %:lla potilaista. Tästä syystä varhaisen vaiheen endometriumkarsinooman ennuste on hyvä. (5)

Endometriumkarsinooman seulontaa oireettomilta ei suositella, ellei potilaalla ole todettu perinnöllistä alttiutta sairastua syöpään. Diagnostiikan kannalta olennaisempaan pidetään riskiryhmään kuuluvien potilaiden tunnistamista ja ohjaamista tutkimuksiin sekä informoimista endometriumkarsinooman esioireista. (6)

1.1.3 Levinneisyyden arviointi ja hoito

Potilailta arvioidaan yksilöllisesti syövän ennustetekijät ja niiden avulla määritetään syövän levinneisyysriski sekä suunnitellaan leikkauslaajuuden tarve. Leikkausta edeltävässä arvioinnissa huomioidaan endometriumnäytteestä kasvaimen tyyppi ja erilaistumisaste eli gradus. Lisäksi selvitetään ultraäänitutkimuksella tai magneettikuvantamisella syövän invaasiosyvyys kohtulihakseen. Tietokonekerroskuvauksella voidaan arvioida karkeasti syövän levinneisyyttä esimerkiksi imusolmukkeisiin ja vatsaonteloon. Tulevaisuudessa geneettiset tutkimukset tulevat toimimaan yhä tärkeämpänä ennustetekijänä myös endometriumkarsinoomassa. (6)

Endometriumkarsinooman levinneisyysluokittelu perustuu leikkaukseen. Vuonna 1988, The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), julkaisi ensimmäisen kansainvälisen levinneisyysluokituksen, joka päivitettiin vuonna 2009 paremmin kliiniseen työhön sopivaksi (taulukko 1). (7)

Endometriumkarsinooman ensisijainen hoitomenetelmä on kohdunpoisto sekä molemminpuolinen munanjohtimien ja munasarjojen eli adneksien poisto. Serooseissa syöpätyypeissä poistetaan myös vatsapaita. Tampereen yliopistollisessa sairaalassa nämä toteutetaan laparoskooppisesti pääasiassa robottivälinein täyhystysleikkauksena (8). Levinneisyysriskin arvioinnin perusteella päätetään imusolmukkeiden poiston eli lymfadenektomian tarve, sillä imusolmukkeet ovat endometriumkarsinooman tavallisin leviämispaiikka. Toistaiseksi korkean ja keskikorkean levinneisyysriskin potilailta poistetaan kohdun ja adneksien lisäksi lantion alueen ja vatsa-aortan viereiset (para-aorttaaliset) imusolmukkeet eli tehdään laaja lymfadenektomia. Matalan riskin potilailta ei poisteta imusolmukkeita rutiinisti lainkaan. (9)

Leikkauksen jälkeen syövän levinneisyyttä arvioidaan tarkemmin leikkausnäytteiden histopatologisen analyysin avulla. Mikäli syövän etäpesäkkeitä todetaan imusolmukkeissa, suositellaan liitännäishoitona annettavaksi säde- tai solunsalpaajahoidoa tai niiden yhdistelmää. (4)

Taudin ennusteen sekä jatkohoidon suunnittelun kannalta syövän levinneisyyden selvittäminen imusolmukkeista on tärkeää. Ennen leikkausta tehtävällä kuvantamisella ei voida luotettavasti arvioida imusolmukelevinneisyyttä, kun taas syövän kirurgisen luokittelun avulla saadaan tarkin arvio tilanteesta, sillä sen avulla havaitaan pienetkin metastaasit. Koska levinneisyyttä ei pystytä arvioimaan non-invasiivisesti riittävän luotettavasti, lymfadenektomia toimii toistaiseksi arvioinnin kulmakivenä korkean ja keskikorkean levinneisyysriskin potilaille sen haittavaikutuksista huolimatta. (10)

Yleisimpiä imusolmukkeiden poiston leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita ovat imunestekeräymät eli lymfakystat ja alaraajojen imunesteturvotus eli lymfedeema (11). Lisäksi imusolmukkeiden poisto saattaa lisätä potilaan verenhukkaa sekä altistaa infektiolle johtuen mm. leikkauksen keston pitenemisestä (12). Aikaisemmat endometriumkarsinoomaa koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että imusolmukkeiden poisto itsessään ei paranna potilaiden ennustetta, eikä sillä ole terapeuttisia vaikutuksia (11, 13). Sen sijaan komplikaatiot voivat heikentää potilaan elämänlaatua merkittävästi.

Taulukko 1: Endometriumkarsinooman FIGO 2009 -levinneisyysluokitus.

Levinneisyysaste	Kuvaus
Luokka I	Kohdunrunkoon rajoittunut tuumori
IA	Invaasiosyvyys alle 50 % kohtulihaksen paksuudesta
IB	Invaasiosyvyys 50 % kohtulihaksen paksuudesta tai enemmän
Luokka II	Kohdunkaulan alueelle levinnyt tuumori
Luokka III	Paikallisesti ja/tai alueellisesti levinnyt tuumori
IIIA	Levinnyt kohdun ulkopinnalle ja/tai sivuelimiin
IIIB	Levinnyt emättimeen ja/tai parametrioön
IIIC1	Etäpesäke lantion imusolmukkeissa
IIIC2	Etäpesäke para-aortaalisissa imusolmukkeissa
Luokka IV	Virtsarakkoon tai suolen limakalvolle levinnyt tuumori
IVA	Levinnyt virtsarakkoon ja/tai suolen limakalvolle
IVB	Kaukoetäpesäkkeet, mukaan lukien vatsaontelon ja inguinaalisten imusolmukkeiden etäpesäkkeet

1.2 Vartijaimusolmuketutkimus

Vartijaimusolmukkeella tarkoitetaan sitä imusolmuketta, jonka läpi syöpäkasvaimen alueelta saapuva imuneste ensimmäisenä virtaa. Vartijaimusolmukkeen voidaan siis ajatella edustavan tietyn lymfaattisen alueen kaikkien muidenkin imusolmukkeiden tilaa. Vartijaimusolmukkeita voi olla myös useampia, jos imunesteellä on kasvaimen alueelta useampi eri poistumisreitti. (14, 15)

Vartijaimusolmuketutkimus tarjoaa vaihtoehtoisen tavan arvioida syövän levinneisyyttä laajan imusolmukkeiden poiston sijaan. Menetelmä otettiin ensimmäisenä käyttöön melanooman ja rintasyövän hoidossa 1990-luvun alkupuolella (16, 17). Tampereen yliopistollisessa sairaalassa menetelmä on ollut käytössä kohdunkaulan syövän hoidossa vuodesta 2011 lähtien, mutta kohdunrunkosyövässä sitä on käytetty lymfadenektomian rinnalla vasta vuodesta 2017. Vartijaimusolmuketutkimusta yksinään on käytetty kohdunrunkosyövän levinneisyyden arvioinnin menetelmänä vuodesta 2018, mutta sen käyttö ei ole vielä vakiintunut.

Tutkimuksessa merkkiainetta ruiskutetaan kohdunkaulan alueelle, josta se kulkeutuu imuteitä pitkin imusolmukkeisiin. Imunesteen mukana merkkiaine kulkeutuu ensimmäisenä alueen vartijaimusolmukkeisiin, jotka ovat mahdollisten syöpäsolujen todennäköisimmät leviämisaikat. Vartijaimusolmuke paikallistetaan merkkiaineen kertymisen avulla ja poistetaan histopatologista tutkimusta varten. (18)

Yleisimmin endometriumkarsinoomapotilailla tällä hetkellä käytetty merkkiaine on lähellä infrapunavalon aallonpituutta fluoresoiva indosyaniinivihreä eli ICG (19). Emittoituva valo paikannetaan spesifin kuvausjärjestelmän avulla videonäytölle, sillä ihmisen silmä ei kykene erottamaan sitä. Muita vartijaimusolmukemenetelmässä käytettyjä merkkiaineita ovat mm. sinivärit, radiokolloidit ja näiden hybridit. (20)

Menetelmä on kuitenkin altis virheille. Merkkiaineen leviäminen voi olla poikkeavaa sekä vartijaimusolmukkeen tunnistaminen ja poisto voi epäonnistua. Lisäksi vartijaimusolmukkeen kartoittamisesta parhaiten hyötyvien potilaiden tunnistaminen ja mahdolliset jäännösmetastaasit voivat asettaa haasteita hoidon suunnittelulle. (18, 21)

1.3 Aiemmat tutkimukset

Laajan imusolmukkeiden poiston merkitys paikallista endometriumkarsinoomaa sairastaville potilaille on tämänhetkisen tutkimusnäytön mukaan pieni. Vuonna 2008 julkaistussa tutkimuksessa 514 endometriumkarsinoomapotilasta, joilla oli varhaisen vaiheen FIGO I-luokan syöpä (Taulukko 1), satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toisessa potilaille tehtiin systemaattinen lantion alueen lymfadenektomia (n=264) ja toisessa pelkästään kohdun poisto sekä adneksien poisto ilman lymfadenektomiaa (n=250). Tutkimuksessa ei havaittu eroa ryhmien välillä tautivapaassa ajassa tai kokonaisuolosuhteissa, vaikka systemaattisen lymfadenektomian todettiin parantavan kirurgista levinneisyysluokittelua (11). Toisessa, myös vuonna 2008 julkaistussa tutkimuksessa 1408 kohdun runko-osaan rajoittunutta endometriumkarsinoomaa sairastavaa potilasta jaettiin samalla tavalla lymfadenektomia-ryhmään (n=704) ja vertailuryhmään (n=704), jossa ei tehty lymfadenektomiaa. Tässäkin tutkimuksessa ei havaittu eroa ryhmien välisessä eloonjäämisessä tai tautivapaassa elossaololuussa (13). Toisaalta retrospektiivisessä monikeskustutkimuksessa todettiin, että systemaattinen lymfadenektomia paransi keskitasoa korkeamman riskin endometriumkarsinoomapotilaiden viiden vuoden kokonaisuolosuhteita verrattuna saman riskiluokan potilaisiin, joille ei ollut suoritettu lymfadenektomiaa. Tutkimuksessa potilaiden kriteerit syövän liittämissä hoitoihin eivät kuitenkaan olleet täysin yhdenmukaiset eikä tutkittavia ollut satunnaistettu eri ryhmiin (22).

Vartijaimusolmuketutkimuksen toimivuudesta endometriumkarsinooman levinneisyyden arvioinnissa on viimeaikaisissa tutkimuksissa saatu rohkaisevia tuloksia. Vuonna 2016 julkaistussa ruotsalaisessa prospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin vartijaimusolmuketutkimuksen kykyä löytää etäpesäkkeitä endometriumkarsinoomapotilailta. Tutkimuksen 123 potilaasta 85:lle oli tehty sekä vartijaimusolmuketutkimus että molemminpuolinen lantion ja para-aortaalialueen lymfadenektomia. Tutkimuksessa ei raportoitu levinneisyysluokituksessa yhtään väärää negatiivista tai väärää positiivista tulosta eli herkkyudeksi saatiin 100 % (95 % CI: 66,4–100 %) ja tarkkuudeksi 100 %. (23)

Vuonna 2019 julkaistussa meta-analyysissä tarkasteltiin kuutta retrospektiivistä tutkimusta, joissa oli yhteensä 3536 potilasta. Vartijaimusolmuketutkimusryhmässä lantion imusolmukkeissa havaittiin 14,7 %:lla etäpesäkkeitä, kun taas lymfadenektomiaryhmässä etäpesäkkeitä todettiin 9,9 %:lla [odds ratio, OR: 2,03; (95 % CI: 1,30–3,18); p = 0,002]. Vartijaimusolmuketutkimus todettiin paremmaksi menetelmäksi lantion alueen imusolmukemetastaasien havaitsemisessa, kun taas para-aortaalialueen imusolmukkeiden kohdalla eroa ei ollut (24). Toisenlainen tulos saatiin 176 potilasta sisältävässä vertailevassa tutkimuksessa, joka ei ollut mukana aikaisemmin mainitussa meta-analyysissä. Tässä tutkimuksessa ei havaittu eroa näiden kahden menetelmän välillä (25).

Laajaa lymfadenektomiaa ja vartijaimusolmuketutkimusta on vertailtu myös kustannusten kannalta. Vartijaimusolmuketutkimuksen käytön on todettu olevan kustannustehokkaampaa keskikorkean ja matalan levinneisyysriskin endometriumkarsinoomapotilailla. (26, 27)

1.4 Tutkimuksen tavoitteet ja merkitys

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää robottivusteisen tähytysleikkauksen yhteydessä tehdyn vartijaimusolmuketutkimuksen luotettavuus imusolmukemetastaasien havaitsemisessa kohdunrunгон syöpää sairastavilla potilailla. Vartijaimusolmuketutkimuksen herkkyys, tarkkuus sekä ennustearvot selvitetään menetelmän arvioimiseksi.

Tutkimus tuo uutta tietoa vartijaimusolmuketutkimuksen käytöstä endometriumkarsinoomapotilailla. Tutkimuksessa arvioidaan ICG-menetelmällä tehdyn vartijaimusolmuketutkimuksen käyttöönoton mahdollisuuksia lymfadenektomian tilalle erityisesti korkean ja keskikorkean levinneisyysriskin potilailla. Näillä potilailla vartijaimusolmuketutkimus toimiessaan säästää potilaita lymfadenektomian haittavaikutuksilta, lyhentää leikkausaikaa sekä mahdollisesti pienentää hoidon kustannuksia.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Aineisto

Kyseessä on retrospektiivinen tutkimus, jonka aineistoon kuuluvat Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) aikavälillä 31.10.2017–17.12.2020 robottivusteisella tähystysleikkauksella hoidetut 104 endometriumkarsinomapotilasta, joille oli tehty vartijaimusolmuketutkimus ICG-menetelmällä. Suurimmalle osalle potilaista oli tehty sekä vartijaimusolmuketutkimus että lantion ja para-aortaalialueen lymfadenektomia, mutta osalle pelkästään vartijaimusolmuketutkimus.

Potilastietorekisteristä kerättiin vartijaimusolmuketutkimuksen arvioinnin kannalta olennaiset tiedot kunkin potilaan histopatologisen tutkimuksen vastauksista. Lisäksi kirjattiin poistettujen imusolmukkeiden määrä, vartijaimusolmukkeen sijainti, potilaiden ikä ja syöpätyyppiä koskevat tiedot.

2.2 Menetelmät

Aineiston kuvailemiseen käytettiin tutkimusjoukkoa koskevia suureita, esim. potilaiden keski-ikä, imusolmukkeiden poiston laajuus ja potilaan lopullinen diagnoosikoodi. Vartijaimusolmukkeiden patologis-anatomista diagnoosia (PAD) verrattiin saman leikkauksen aikana tehdyssä lymfadenektomiassa poistettujen imusolmukkeiden PAD-vastauksiin ja niitä vertaamalla laskettiin vartijaimusolmuketutkimuksen herkkyys, tarkkuus ja ennustearvot. Nämä laskettiin kahdella eri tavalla, joissa ”oikean positiivisen” ja ”väärän positiivisen” määritelmät poikkeavat toisistaan.

Ensimmäisessä tavassa vartijaimusolmuketutkimusta verrattiin sekä vartijaimusolmuketutkimuksen että lymfadenektomian tulokseen (taulukko 2). ”Oikeaksi positiiviseksi” määriteltiin kaikki potilaat, joilta löytyi yksikin metastaasi vartijaimusolmukkeesta eli positiivinen vartijaimusolmuke. Kaikki positiivisen vartijaimusolmuketutkimustuloksen saaneet potilaat siis kuuluvat kyseiseen ryhmään ja ”väärä positiivisia” tuloksia ei käytännössä ollut olemassa määritelmän perusteella. ”Oikeaksi negatiiviseksi” määriteltiin potilaat, joilta ei löytynyt yhtään positiivista imusolmuketta vartijaimusolmukkeista eikä lymfadenektomiassa poistetuista imusolmukkeista. Jos vartijaimusolmukkeesta ei löytynyt syöpäsoluja, mutta muista imusolmukkeista löytyi, kyseessä oli ”väärä negatiivinen” tulos. Tätä tapaa pidetään ensisijaisena tarkastelutapana endometriumkarsinoomassa.

Toisessa vaihtoehdoisessa tavassa vartijaimusolmuketutkimusta verrattiin pelkästään lymfadenektomian tulokseen huomioimatta vartijaimusolmuketutkimuksen tulosta (taulukko 3). Tässä määriteltiin ”oikeiksi positiivisiksi” tapaukset, joissa sekä vartijaimusolmukkeista että lymfadenektomiassa poistetuista imusolmukkeista löytyi metastaasi. Tapaukset, joissa positiivisia imusolmukkeita oli vain vartijaimusolmukkeissa, määriteltiin puolestaan ”vääräksi positiivisiksi”. ”Oikeat negatiiviset” määritettiin niin, että kummassakaan ei löydy yhtään positiivista imusolmuketta ja ”väärät negatiiviset” niin, että vartijaimusolmuketutkimuksessa ei löytynyt positiivisia imusolmukkeita, mutta lymfadenektomiassa löytyi. (28)

Taulukko 2: Tapa 1

	Mikä tahansa imusolmuke positiivinen (joko vartijatutkimuksessa tai lymfadenektomiassa) eli levinnyt syöpä	Kaikki tutkitut imusolmukkeet negatiivisia (vartijaimusolmukkeet ja muut imusolmukkeet) eli ei-levinnyt syöpä
Vartijaimusolmukkeessa syöpäsolu eli positiivinen vartijaimusolmuketutkimus	Oikea positiivinen (A_1)	Väärä positiivinen (B_1)
Ei syöpäsoluja vartijaimusolmukkeessa eli negatiivinen vartijaimusolmuketutkimus	Väärä negatiivinen (C_1)	Oikea negatiivinen (D_1)

Taulukko 3: Tapa 2

	Positiivinen imusolmuke lymfadenektomiassa	Ei positiivisia imusolmukkeita lymfadenektomiassa
Vartijaimusolmukkeessa syöpäsolu eli positiivinen vartijaimusolmuketutkimus	Oikea positiivinen (A_2)	Väärä positiivinen (B_2)
Ei syöpäsoluja vartijaimusolmukkeessa eli negatiivinen vartijaimusolmuketutkimus	Väärä negatiivinen (C_2)	Oikea negatiivinen (D_2)

Herkkyys ja tarkkuus kuvaavat testin osuvuuden eri puolia. Herkkyys kertoo testin kyvyn tunnistaa sairaita, eli tässä tapauksessa potilaat, joilla on imusolmukemetastaasi. Tarkkuus puolestaan kertoo testin kyvyn tunnistaa terveet, eli tässä tapauksessa potilaat, joilla ei ole imusolmukemetastaasia. Ennustearvot kuvaavat todennäköisyyttä, että testin tulos vastaa todellisuutta. Positiivinen ennustearvo ilmaisee todennäköisyyden, että potilaalla on imusolmukemetastaasi, jos vartijaimusolmuketutkimuksen tulos on positiivinen. Negatiivinen ennustearvo taas kertoo todennäköisyyden, että potilaalla ei ole imusolmukemetastaasia, jos vartijaimusolmuketutkimus on negatiivinen. Vartijaimusolmuketutkimusta kuvaavat suureet laskettiin seuraavia kaavoja käyttäen.

$$\text{Herkkyys} = \frac{A}{A + C} \times 100 \%$$

$$\text{Tarkkuus} = \frac{D}{D + B} \times 100 \%$$

$$\text{Negatiivinen ennustearvo} = \frac{D}{D + C} \times 100 \%$$

$$\text{Positiivinen ennustearvo} = \frac{A}{A + B} \times 100 \%$$

, joissa A = "oikeat positiiviset", B = "väärät positiiviset", C = "väärät negatiiviset" ja D = "oikeat negatiiviset".

3 TULOKSET

Tutkimusaineiston potilaiden keski- ja mediaani-ikä oli 69 vuotta. Vanhin potilas oli 86-vuotias ja nuorin 36-vuotias. Yleisin kohdunrungsyöpätyyppi oli adenokarsinooma (82/104, 79 %). Muita syöpätyyppejä olivat seroosi papillaarinen karsinooma (9 %), kirkassolukarsinooma (5 %), karsinosarkooma (4 %), sekamuotoinen (3 %) ja erilaistumaton karsinooma (1 %).

Lantion lymfadenektomia oli tehty 89 potilaalle (86 %), joista 88:lta imusolmukkeet oli poistettu sekä vasemmalta että oikealta puolelta ja yhdelle tehty vain toispuoleinen lymfadenektomia. Para-aortaalilymfadenektomia oli tehty 83 potilaalle. Sekä lantion että para-aortaalialueen lymfanektomia oli tehty 83 potilaalle (80 %) eli yhdellekään potilaalle ei tehty para-aortaalilymfadenektomiaa ilman lantion lymfadenektomiaa. Lymfadenektomian yhteydessä poistettuja imusolmukkeita oli lantiosta keskimäärin 23 ja para-aortaalialueelta 14.

Pelkkä vartijaimusolmuketutkimus oli tehty 15 potilaalle (14 %), joihin laskettiin mukaan yksi potilas, jolla vartijaimusolmuketutkimuksen lisäksi poistettiin yksi epäilyttävä imusolmuke lantiosta. Potilaita, joille oli tehty sekä vartijaimusolmuketutkimus että lymfadenektomia, oli 89.

Vartijaimusolmuketutkimuksessa vartijaimusolmuke löytyi sekä oikealta että vasemmalta puolelta lantiosta 87 potilaalla (84 %) ja 5 potilaalla sakraalialueelta. Kaikista tutkittavista kolmella potilaalla (3 %) vartijaimusolmuketutkimus epäonnistui, joista kahdella vartijaimusolmukkeita ei löydetty ja yhdellä PAD:ssa todettiin näytteiden sisältävän vain rasvakudosta.

Yhteensä 19 potilaalla (18 %) löytyi syöpäsoluja poistetusta imusolmukkeesta eli todettiin positiivinen imusolmuke. Näistä kaikilla löytyi ainakin yksi positiivinen imusolmuke lantion alueelta (lantion lymfadenektomiassa tai vartijaimusolmuketutkimuksessa, myös sakraalialueelta löytyneet vartijaimusolmukkeet). Para-aortaalialueelta löytyi 10 positiivista imusolmuketta eli 53 %:ssa kaikista levinneistä syöivistä etäpesäkkeitä oli sekä lantion alueella että para-aortaalialueella. Positiivinen vartijaimusolmuke löydettiin yhteensä 15 potilaalla (14 %), joista 11 oli oikealta puolelta (73 %), 7 vasemmalta (47 %) ja 3 sekä oikealta että vasemmalta puolelta (20 %). Taulukkoon 4 on koottu aineistoa kuvaavia arvoja.

Taulukko 4: Potilaita (n=104) kuvaavia demografisia ja kliinisiä arvoja.

Muuttuja	
Ikä, vuosia	
Keski-ikä	69
Mediaani	69 (36–86)
Diagnoosi, n (%)	
Adenokarsinooma	82 (79 %)
Seroosi papillaarinen karsinooma	9 (9 %)
Kirkassolukarsinooma	5 (5 %)
Karsinosarkooma	4 (4 %)
Sekamuotoinen karsinooma	3 (3 %)
Erilaistunut karsinooma	1 (1 %)
Lymfadenektomian laajuus, n (%)	
Ei lymfadenektomiaa	15 (14 %)
Lymfadenektomia	89 (86 %)
<i>Lantion lymfadenektomia</i>	89 (89/89)
<i>Molemmin puolinen</i>	88
<i>Vain toinen puoli</i>	1
<i>Para-aortaalialueen lymfadenektomia</i>	83 (83/89)
Lymfadenektomiassa poistettujen imusolmukkeiden määrä, keskiarvo	
Lantio	23
Para-aortaalialue	14
Vartijaimusolmuketutkimus, n (%)	
Tehty	104 (100 %)
Vartijaimusolmuketutkimus ja lymfadenektomia	89 (86 %)
Löytyneiden vartijaimusolmukkeiden sijainti	
<i>Vain vasen tai oikea puoli</i>	15
<i>Vasen ja oikea puoli</i>	87
<i>Sakraalialue</i>	5
Epäonnistunut tutkimus	3 (3 %)

Vartijaimusolmuketutkimuksen herkkyyttä, tarkkuutta ja ennustearvoja laskettaessa otettiin huomioon vain ne potilaat, joille oli tehty kyseisen tutkimuksen lisäksi lantion lymfadenektomia (n=86). Epäonnistuneita tutkimuksia ei otettu huomioon. Huomioiduista potilaista 15:llä oli imusolmukkeisiin levinnyt syöpä eli positiivinen vartijaimusolmuke ja/tai lymfadenektomiassa poistettu imusolmuke (lantion tai para-aortaalialueen imusolmuke). Näistä 9:llä sekä vartijaimusolmuke että muu imusolmuke olivat positiivisia ja 5:llä oli pelkästään vartijaimusolmuke positiivinen eli yhteensä 14 positiivista vartijaimusolmuketutkimusta. Yhdellä potilaalla oli vartijaimusolmuke negatiivinen, mutta lantion lymfadenektomiassa poistettu imusolmuke positiivinen eli näin ollen kyseessä oli ”väärä negatiivinen” tulos. ”Oikeita negatiivisia” oli 71.

Taulukko 5: Tapa 1

	Levinnyt	Ei levinnyt	Yht.
Vartija +	14	0	14
Vartija -	1	71	72
Yht.	15	71	

Taulukko 6: Tapa 2

	Lymfadenektomia +	Lymfadenektomia -	Yht.
Vartija +	9	5	14
Vartija -	1	71	72
Yht.	10	76	

Taulukko 7: Kahdella eri tavalla määritellyt tunnusluvut.

	Oikeat positiiviset	Väärät positiiviset	Väärät negatiiviset	Oikeat negatiiviset
Tapa 1	14	0	1	71
Tapa 2	9	5	1	71

Taulukkoihin 5–7 on sijoitettu lukuarvoina aineiston potilaista saadut aiemmin kahdella eri tavalla määritellyt ”oikeat positiiviset”, ”väärät positiiviset”, ”väärät negatiiviset” ja ”oikeat negatiiviset”. Näiden arvojen perusteella laskettiin vartijaimusolmuketutkimusta kuvaavia suureita seuraavasti.

Tapa 1.

$$\text{Herkkyyys}_1 = \frac{A_1}{A_1 + C_1} \times 100 \% = \frac{14}{14 + 1} \times 100 \% = 93,33 \% \approx 93 \%$$

$$\text{Tarkkuus}_1 = \frac{D_1}{D_1 + B_1} \times 100 \% = \frac{71}{71 + 0} \times 100 \% = 100 \%$$

$$\text{Negatiivinen ennustearvo}_1 = \frac{D_1}{D_1 + C_1} \times 100 \% = \frac{71}{71 + 1} \times 100 \% = 98,61 \% \approx 99 \%$$

$$\text{Positiivinen ennustearvo}_1 = \frac{A_1}{A_1 + B_1} \times 100 \% = \frac{14}{14 + 0} \times 100 \% = 100 \%$$

Tapa 2.

$$\text{Herkkyyys}_2 = \frac{A_2}{A_2 + C_2} \times 100 \% = \frac{9}{9 + 1} \times 100 \% = 90 \%$$

$$\text{Tarkkuus}_2 = \frac{D_2}{D_2 + B_2} \times 100 \% = \frac{71}{71 + 5} \times 100 \% = 93,42 \% \approx 93 \%$$

$$\text{Negatiivinen ennustearvo}_2 = \frac{D_2}{D_2 + C_2} \times 100 \% = \frac{71}{71 + 1} \times 100 \% = 98,61 \% \approx 99 \%$$

$$\text{Positiivinen ennustearvo}_2 = \frac{A_2}{A_2 + B_2} \times 100 \% = \frac{9}{9 + 5} \times 100 \% = 64,29 \% \approx 64 \%$$

Ensimmäisellä tavalla laskettuna herkkyydeksi saatiin 93 %, tarkkuudeksi 100 %, negatiiviseksi ennustearvoksi 99 % ja positiiviseksi ennustearvoksi 100 %.

Toisella tavalla laskettuna herkkyydeksi saatiin 90 %, tarkkuudeksi 93 %, negatiiviseksi ennustearvoksi 99 % ja positiiviseksi ennustearvoksi 64 %.

4 POHDINTA

Pelkkä vartijaimusolmuketutkimus ilman laajaa lymfadenektomiaa ei ole vielä vakiintunut käyttöön korkean ja keskikorkean riskin endometriumkarsinooman hoidossa. Tässä tutkimuksessa saadun korkean herkkyyden ja negatiivisen ennustearvon perusteella voidaan sanoa, että vartijaimusolmuketutkimus ennusti syövän imusolmukelevinneisyyttä hyvin, minkä vuoksi menetelmän käyttöönottoa voidaan pitää potentiaalisena vaihtoehtona lymfadenektomian tilalle. Tällöin potilaille seuraisi vähemmän haittoja leikkauksesta kuin laajassa lymfadenektomiassa. Lisäksi leikkausaika lyhentyisi sekä laajaan lymfadenektomiaan liittyvät kustannukset mahdollisesti alentuisivat. Riskinä vartijaimusolmuketutkimuksessa on väärä negatiivinen tulos, joita tässä tutkimuksessa oli yksi. Väärä negatiivinen tulos vartijaimusolmuketutkimuksesta voi olla potilaan selviytymisen kannalta haitallista, sillä sen myötä potilas ei saa tarvitsemaansa levinneeseen endometriumkarsinoomaan tarkoitettua liitännäishoitoa, kuten solunsalpaajia tai sädehoitoa. Lisäksi leikkausta edeltävällä arvioinnilla on merkittävä rooli vartijaimusolmuketutkimuksesta eniten hyötyvien potilaiden tunnistamisessa.

Vartijaimusolmuketutkimusta kuvaavat suureet laskettiin kahdella eri tavalla ja näiden tulkitsemisessa on eroja. Ensimmäisessä tavassa sekä vartijaimusolmuketutkimuksen että lymfadenektomian tulosten käyttäminen vertailukohteenä ei ole riippumaton vartijaimusolmuketutkimuksesta, sillä vartijaimusolmuketulosta pidetään jo yksinään imusolmukepositiivisen syövän kriteerinä. Tässä tavassa tutkimusmenetelmää siis verrataan ikään kuin itseensä. Tällöin vääriä positiivisia tuloksia ei voi esiintyä sekä tarkkuus ja positiivinen ennustearvo ovat jo määritelmän mukaan 100 %. Tätä tapaa voidaan kuitenkin pitää ensisijaisena, sillä siinä huomioidaan myös ne alkuvaiheen syövät, jotka eivät ole vielä levinneet muihin imusolmukkeisiin kuin vartijaimusolmukkeisiin.

Toisessa tavassa ongelma liittyy siihen, että vartijaimusolmuketutkimusta verrataan samalle potilaalle tehtyyn lymfadenektomiaan, jolloin siihen ei sisälly niitä imusolmukkeita, jotka on jo poistettu vartijaimusolmukkeina. Täten lymfadenektomiaa ei voida myöskään pitää ns. kultaisena standardina, joka kuvaisi täydellisesti potilaan syövän levinneisyyden tilaa. Tätä tapaa voidaan pitää toissijaisena arvojen laskemisessa, sillä siinä pelkästään vartijaimusolmukkeisiin levinnyttä syöpää ei määritellä kuuluvaksi ”oikeisiin positiivisiin”. Näin ollen tuloksia voidaan pitää vähemmän merkittävinä kuin ensimmäisessä tavassa saadut tulokset.

Näiden kahden eri tavan tulokset olivat kuitenkin samansuuntaisia lukuun ottamatta positiivisia ennustearvoja (100 % vs. 64 %). Voidaankin ajatella todellisten arvojen sijoittuvan johonkin saatujen kahden eri arvon välille eli herkkyyden on 90–93 %, tarkkuus 93–100 % ja positiivinen

ennustearvo 64–100 %. Koska molemmilla tavoilla saatiin negatiiviseksi ennustearvoksi 99 %, voidaan olettaa tuloksen olevan luotettava.

Teoriassa on pohdittu mahdollisuutta, että kohdusta lähtevät imutiet veisivät suoraan para-aortaalialueelle ohittaen lantion alueen imusolmukkeet. Tällöin vain lantion alueelle keskittyvässä vartijaimusolmuketutkimuksessa ei havaittaisi etäpesäkkeitä eli tutkimuksen tulos olisi väärä negatiivinen. Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan löytynyt yhtään väärää negatiivista tulosta, jossa etäpesäke olisi sijainnut para-aortaalisesti. Ainoassa väärässä negatiivisessa tapauksessa etäpesäke löytyi lantion alueen imusolmukkeesta. Lisäksi kaikissa levinneissä tapauksissa löytyi ainakin yksi etäpesäke lantion alueen imusolmukkeista ja 53 %:ssa kaikista levinneistä syövästä etäpesäkkeistä oli sekä lantion alueella että para-aortaalialueella.

Yhtenä vartijaimusolmuketutkimuksen merkittävimpana virhelähteenä voidaan pitää merkkiaineen poikkeavaa leviämistä. Näin voi tapahtua, jos kasvaimen metastaasi tukkii imutien niin, että imunesteen virtaus vartijaimusolmukkeelle on merkittävästi vähentynyt. Tällöin merkkiaine voi kulkeutua metastaattisen imusolmukkeen sijaan läheiseen terveeseen imusolmukkeeseen merkiten sen. Leikkauksen aikana suositellaankin poistettavaksi kaikki epäilyttävän kookkaat tai kiinteät imusolmukkeet, vaikka ne eivät olisikaan värjäytyneet merkkiaineella. (29) Toisaalta leikkaavan lääkärin kokemus vartijaimusolmuketutkimuksesta on myös olennaista menetelmän onnistumisen kannalta (30).

Tämän tutkimuksen vahvuuksia olivat kaksi eri analysointitapaa, joiden avulla pystyttiin laajemmin arvioimaan vartijaimusolmuketutkimuksen todellista luotettavuutta. Lisäksi tutkimuksen potilaista suurella osalla oli tehty laaja lymfadenektomia para-aortaalialueelle saakka, jolloin levinneisyyden määrittely on luotettava.

Tutkimuksen merkittävimpiä heikkouksia ovat pieni potilasmäärä ja vain yhtä sairaalaa koskeva aineisto.

LÄHTEET

1. Jemal A, Bray F, Center MM ym. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107
2. Pitkäniemi J, Malila N, Virtanen A ym. Syöpä 2018. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 93. Suomen Syöpäyhdistys, Helsinki 2020.
3. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3):384–393. DOI: 10.1097/IGC.000000000000075
4. Sorosky JI. Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 1):383–397. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182605bf1
5. Colombo N, Preti E, Landoni F ym. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi33–38. DOI: 10.1093/annonc/mdt353
6. Colombo N, Creutzberg C, Amant F ym. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(1):2–30. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000609
7. Lewin SN. Revised FIGO staging system for endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):215–8. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182185baa
8. Mäenpää M. Gynekologisen syövän robottivusteinen kirurgia. *Lääkärilehti* 2020;75(40):2060–2066.
9. Hietanen S, Loukovaara M, Joutsiniemi T ym. Kohdunrunkosyövän kirurgisen ja liittännäishoidon suunnittelu. *Duodecim* 2018;134(12):1272–9.
10. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer—Revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):222–231. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.10.013
11. Panici PB, Basile S, Maneschi F ym. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1707–1716. DOI: 10.1093/jnci/djn397
12. Nunns D, Williamson K, Swaney L ym. The morbidity of surgery and adjuvant radiotherapy in the management of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(3):233–238. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2000.010003233.x
13. ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373(9658):125–136. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3
14. Morton DI, Wen DR, Wong JH ym. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005
15. Thompson JF, Uren RF. What is a 'sentinel' lymph node? *Eur J Surg Oncol* 2000;26(2):103–4. DOI: 10.1053/ejso.1999.0752

16. Krag DN, Weaver DI, Alex JC ym. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2(6):335–9. DOI: 10.1016/0960-7404(93)90064-6
17. Alex JC, Weaver DI, Fairbank JT ym. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993;2(5):303–8. DOI: 10.1016/s0960-7404(06)80006-x
18. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ ym. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146(2):405–415. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.027
19. Buda A, Crivellaro C, Elisei F ym. Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radiotracer (99m)Tc and/or Blue Dye. *Ann Surg Oncol* 2016;23(7):2183–91. DOI: 10.1245/s10434-015-5022-1
20. Cousins A, Thompson SK, Wedding AB ym. Clinical relevance of novel imaging technologies for sentinel lymph node identification and staging. *Biotechnol Adv* 2014;32(2):269–79. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.10.011
21. Ianieri MM, Puppo A, Novelli A ym. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Treatment of Endometrial Cancer: Why We Fail? Results of a Prospective Multicenter Study on the Factors Associated with Failure of Node Mapping with Indocyanine Green. *Gynecol Obstet Invest* 2019;84(4):383–389. DOI: 10.1159/000496699
22. Ouldamer L, Bendifallah S, Body G ym. Call for Surgical Nodal Staging in Women with ESMO/ESGO/ESTRO High–Intermediate Risk Endometrial Cancer: A Multicentre Cohort Analysis from the FRANCOGYN Study Group. *Ann Surg Oncol* 2017;24(6):1660–1666. DOI: 10.1245/s10434-016-5731-0
23. Paley PJ, Veljovich DS, Press JZ ym. A prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1):117.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.046
24. Bogani G, Murgia F, Ditto A ym. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019;153(3):676–683. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.254
25. Schlappe BA, Weaver AL, Ducie JA ym. Multicenter study comparing oncologic outcomes between two nodal assessment methods in patients with deeply invasive endometrioid endometrial carcinoma: A sentinel lymph node algorithm versus a comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2018;151(2):235–242. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.022
26. Burg LC, Vermeulen RJ, Bekkers RLM ym. A cost-effectiveness analysis of three approaches for lymph node assessment in patients with low- and intermediate-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;161(1):251–260. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.035
27. Suidan RS, Sun CC, Cantor SB ym. Three Lymphadenectomy Strategies in Low-Risk Endometrial Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol* 2018;132(1):52–58. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002677
28. Nyberg R. 2017. Sentinel Lymph Node Method in Vulvar and Ovarian Cancer : Reflections on lymphatic spread and its prediction. *Väitöskirja. Acta Universitatis Tamperensis* 2314. Viitattu 27.11.2021 <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-03-0539-0>

29. de Hullu JA, Oonk MHM, Ansink AC ym. Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):10–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.02.031
30. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR ym. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery* 2005;138(1):56–63. DOI: 10.1016/j.surg.2005.03.003