

Oona Keinänen

VARTIJAIMUSOLMUKEMENETELMÄN LUOTETTAVUUS KOHDUNKAULAN SYÖVÄN HOIDOSSA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Toukokuu 2023

TIIVISTELMÄ

Oona Keinänen: Vartijaimusolmukemenetelmän luotettavuus kohdunkaulan syövän hoidossa
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Toukokuu 2023

Lantion alueen imusolmukkeiden poisto on osa kohdunkaulan syövän alempien levinneisyysluokkien operatiivista hoitoa, mutta se on myös osalle potilaista tarpeettoman laaja toimenpide. Radikaalien imusolmukepoistojen vaihtoehtona on vartijaimusolmukemenetelmä, jossa poistetaan imusolmukkeista vain suurimmassa metastaasiriskissä olevat, suoritetaan niille histologinen analyysi ja sen perusteella määritellään, tarvitseeko potilas yhä radikaalin imusolmukepoiston, vai onko tauti todennäköisesti paikallinen. Kaikille potilaille menetelmän käyttö ei kuitenkaan ole turvallista, riippuen niin potilaan, tuumorin kuin käytettävän merkkiaineen ominaisuuksista. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää eri merkkiaineiden ja potilaan sekä tuumorin ominaisuuksien vaikutusta menetelmän luotettavuuteen.

Tutkimusväestöön valikoituivat ajanjaksona 3.11.2015-23.6.2020 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa operatiivisesti hoidetut alempien levinneisyysluokkien kohdunkaulan syöpää sairastavat potilaat. Potilaiden taustatiedot koottiin retrospektiivisesti Tays:n potilaskertomuksista. Tilastollisessa analyysissä käytettiin IBM SPSS Statistics-sovellusta. Potilaan ominaisuuksien (BMI ja tuumorin koko) vaikutusta menetelmän luotettavuuteen tutkittiin Fisherin testillä, ja Mann-Whitney-testin avulla arvioitiin BMI:n ja tuumorin koon eroa alaryhmien välillä. Lisäksi arvioitiin preoperatiivisen SPECT-CT-kuvantamisen ja radioisotoopin avulla paikannettujen vartijaimusolmukkeiden vastaavuutta ristiintaulukoimalla, ja tilastollista merkitsevyyttä tutkittiin McNemar-Bowkerin testillä.

Potilaita oli yhteensä 45, joista 44:ltä löydettiin vähintään yksi vartijaimusolmuke. Menetelmän luotettavuuden olennainen edellytys on bilateraalin vartijaimusolmukkeiden paikannus. Koko aineistossa bilateraalin löytymisosuus oli 88 %. Indosyaniinivihreän ja radioisotoopin merkkiaineyhdistelmä tuotti korkeimman bilateraalin löytymisosuuden (96 %). BMI:llä tai tuumorin koolla ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä löytymisosuuksiin. Yhdellä potilaalla havaittiin väärä negatiivinen tulos. Väärien negatiivisten osuus tutkimusaineistossa oli 17 % (1/6), ja negatiivinen ennustearvo 97 % (38/39).

Yleisen tutkimustiedon mukaan vartijaimusolmukemenetelmä on turvallinen rajatun potilasryhmän hoidossa ja vähentää komplikaatioita perinteiseen hoitokäytäntöön verrattuna. Pelkästään väärien negatiivisten osuutta tarkastelemalla tämän tutkimuksen perusteella vartijaimusolmukemenetelmää ei voida pitää tarpeeksi turvallisena, mutta tutkimusväestön pienen koon ja yksittäisen potilaan ominaisuuksien vuoksi tulokseen on suhtauduttava varauksella. Tutkimuksen tulokset antavat aihetta jatkaa edelleen menetelmälle soveltuvan potilasjoukon rajaamista ja luotettavuuteen vaikuttavien tekijöiden tutkimista ja tunnistamista. Trendit esimerkiksi eri merkkiaineiden luotettavuuden välillä olivat nähtävissä selkeästi myös tässä tutkimuksessa.

Avainsanat: kohdunkaulan syöpä, vartijaimusolmuke, vartijaimusolmukemenetelmä, imusolmukelevinneisyys

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

| | |
|--|----|
| 1. JOHDANTO | 1 |
| 2. VARTIJAIMUSOLMUKEMENETELMÄN PERIAATTEET | 4 |
| 2.1Yleiset periaatteet..... | 4 |
| 2.1.1 Merkkiaineet..... | 5 |
| 2.1.2 Vartijaimusomukkeiden kuvantaminen ja paikantaminen käytännössä... | 6 |
| 2.1.3 Vartijaimusolmukkeiden analyysi..... | 7 |
| 2.2Menetelmän luotettavuus ja turvallisuus..... | 7 |
| 2.3Luotettavuuteen vaikuttavia tekijöitä..... | 8 |
| 3. MENETELMÄT | 10 |
| 3.1Tutkimusaineisto..... | 10 |
| 3.2Tutkimusmenetelmät..... | 10 |
| 3.3Tilastollinen analysointi | 11 |
| 3.4Eettiset näkökohdat | 11 |
| 4. TULOKSET | 12 |
| 4.1Vartijaimusolmukkeiden löytymisosuudet | 13 |
| 4.1.1 Vartijaimusolmukkeiden anatominen sijainti..... | 15 |
| 4.1.2 Preoperatiivisen SPECT-CT:n luotettavuus | 16 |
| 4.2Vartijaimusolmukemenetelmän luotettavuus | 18 |
| 5. POHDINTA..... | 20 |
| LÄHTEET..... | 23 |

1. JOHDANTO

Kohdunkaulan syöpä on maailmanlaajuisesti naisten neljänneksi yleisin syöpä ja syöpäkuolemien aiheuttaja johtaen arviolta 266 000 kuolemaan vuosittain. Suurinta esiintyvyyttä on matalan tulotason maissa, joissa esiintyy paljon papilloomavirus-infektioita. [1] Suomessa ilmaantuvuus on pienentynyt merkittävästi tehokkaan seulontajärjestelmän seurauksena sen aloitusvuosista 1960-luvulla, ja samalla kuolleisuus on vähentynyt. [2], [3] Vuonna 2020 Suomessa diagnosoitiin enää 178 uutta kohdunkaulasyöpätapausta. Merkittävää kohdunkaulan syövän ilmaantuvuudessa on nuorten, lisääntymisiässä olevien naisten suuri osuus uusista syöpätapauksista 35–39-vuotiaiden ollessa eniten edustettu ikäryhmä todettujen syöpien kokonaismäärästä. [2]

Kohdunkaulan syövän FIGO-levinneisyysluokitukset perustuvat arvioon primaarikasvaimen koosta, sen invaasiosta ympäröiviin kudoksiin ja/tai elimiin sekä mahdollisten etäpesäkkeiden muodostamisesta. Imusolmukelevinneisyys on tärkeä levinneisyysluokitukseen ja näin ollen ennusteeseen vaikuttava tekijä. Levinneyttä arvioidaan preoperatiivisilla kuvantamismenetelmillä, joista saadaan ennakoarvio mm. tuumorin koosta, kasvusta kohdunkaulan sivusiteisiin ja mahdollisesta metastasoinnista. Arvioinnissa hyödynnetään myös PAD-vastauksia koskien mm. tuumorin invaasiosyvyyttä, kokoa ja mahdollisesti poistettujen imusolmukkeiden metastaasitilasta. Levinneisyysluokkia on neljä (I-IV) ja ne jaetaan vielä useampaan alaryhmään. [4] Tarkemmat kuvauksen levinneisyysluokista on koottu Taulukkoon 1. Ensilinjan hoito toteutetaan levinneisyysluokituksen perusteella, ja alemmissa levinneisyysluokissa se on operatiivinen. Pienimmillään kohdunkaulaan rajoittuvissa syövässä (luokan IA mikroskooppiset syövät) se voi olla kohdun sähkösilukkahoito tai yksinkertainen hysterektomia eli kohdunpoisto, mutta usein kuratiivista lopputulosta tavoiteltaessa vaaditaan radikaali hysterektomia eli kohdun, munasarjojen ja munanjohdinten poisto yhdistettynä lantion alueen lymfadenektomiaan eli imusolmukkeiden poistoon. Pidemmälle edenneissä syövässä käytetään yleensä leikkaushoidon sijasta kemoterapiaa. [5]

Taulukko 1. Kohdunkaulan syövän FIGO 2019-luokitukset [4].

| | |
|----------|---|
| Luokka I | Kasvain on rajoittunut kohdunkaulaan |
| | IA Invasiivinen karsinoma, joka voidaan diagnosoida vain mikroskoopilla, ja jonka maksimaalinen invaasiosyvyys on < 5 mm <ul style="list-style-type: none">• IA1 Stroomainvaasio syvyydeltään < 3 mm• IA2 Stroomainvaasio syvyydeltään ≥ 3 mm ja < 5 mm |

| | |
|------------|---|
| | <p>IB Invasiivinen karsinooma, jonka maksimaalinen invaasiosyvyys on ≥ 5 mm, ja vaurio rajoittuu kohdunkaulaan</p> <ul style="list-style-type: none"> • IB1 Invasiivinen karsinooma, jonka stroomainvaasio ≥ 5 mm ja karsinooman laajuus < 2 cm • IB2 Invasiivinen karsinooma, jonka laajuus ≥ 2 cm ja < 4 cm • IB3 Invasiivinen karsinooma, jonka laajuus ≥ 4 cm |
| Luokka II | Kasvain on levinnyt kohdun ulkopuolelle mutta ei vaginan alimpaan kolmasosaan tai lantion seinämään |
| | <p>IIA Kasvain ulottuu vaginan ylempään $\frac{2}{3}$-osaan mutta ei parametriumiin</p> <ul style="list-style-type: none"> • IIA1 Invasiivinen karsinooma, jonka laajuus < 4 cm • IIA2 Invasiivinen karsinooma, jonka laajuus ≥ 4 cm <p>IIB Parametriuminvaasio, joka ei ulotu lantion seinämään asti</p> |
| Luokka III | Kasvain ulottuu vaginan alimpaan kolmasosaan ja/tai lantion seinämään ja/tai on aiheuttanut hydronefroosin tai munuaisen vajaatoiminnan ja/tai on levinnyt lantion tai para-aortaalialueen imusolmukkeisiin |
| | <p>IIIA Karsinooma ulottuu vaginan alakolmannekseen mutta ei lantion seinämään</p> <p>IIIB Karsinooma on levinnyt lantion seinämään ja/tai on aiheuttanut hydronefroosin tai munuaisen vajaatoiminnan</p> <p>IIIC Imusolmukeinvaasio lantion ja/tai para-aortaalialueen imusolmukkeisiin, riippumatta kasvaimen koosta tai invaasiosyvyydestä</p> <ul style="list-style-type: none"> • IIIC1 Imusolmukemetastaasi vain lantion alueen imusolmukkeessa • IIIC2 Imusolmukemetastaasi para-aortaalialueella |
| Luokka IV | Kasvain ulottuu pikkulantion ulkopuolelle tai on levinnyt virtsarakon tai peräsuolen limakalvoille (metastasointi histologisesti varmennettu) |
| | <p>IVA Leviäminen lähellä sijaitseviin elimiin</p> <p>IVB Leviäminen kaukana sijaitseviin elimiin</p> |

Vaihtoehtoja lymfadenektomialle on kartoitettu jo pitkään, sillä vaikka sen avulla saadaan arvioitua paikallisten imusolmukkeiden metastaasilannetta, suurimmalla osalla alempien levinneisyysluokkien syöpää sairastavista potilaista syöpä ei ole levinnyt imusolmukkeisiin ja näin ollen kaikkien imusolmukkeiden poisto on useimmille potilaille turha toimenpide [6]–[8]. Lymfadenektomiasta voi seurata erinäisiä potilaan elämänlaatua heikentäviä komplikaatioita, kuten hermovaurio tai imunestekierron häiriö, joita olisi mahdollista vähentää välttämällä radikaaleja imusolmukepoistoja [9], [10].

Imusolmukelevinneyden todennäköisyyttä lisäävät kasvaimen stroomainvaasio, yli 2 cm kokoinen primaarituumor, imutieinvaasio sekä parametriumivaasio. [8] Kaikilla, etenkin alempien levinneisyysluokkien syöpää sairastavilla potilailla, näitä riskitekijöitä ei esiinny, jolloin he hyötyisivät todennäköisesti vähemmän radikaalista imusolmukepoistosta.

Imusolmukelevinneyden ennustamiseen on kehitetty vartijaimusolmukemenetelmä, jossa vartijaimusolmukkeiksi kutsutut, ensimmäisinä kasvaimesta imunestettä vastaanottavat imusolmukkeet paikannetaan merkkiaineen avulla ja poistetaan histopatologiseen analyysiin. Menetelmä on otettu osaksi useiden syöpätautien, kuten rintasyövän, hoitosuosituksia ja -standardeja [11].

Vartijaimusolmukemenetelmä on todettu useissa tutkimuksissa luotettavaksi imusolmukelevinneyden ennustavaksi toimenpiteeksi myös kohdunkaulan syövän alempien levinneisyysluokkien hoidossa [12], [13]. Se on otettu myös mukaan osaksi päivitettyä suomalaista kohdunkaulan syövän hoitosuositusta (vuodelta 2022) levinneisyysluokissa IA1-2, ja pelkkä vartijaimusolmuketutkimus ilman lymfadenektomia voidaan toteuttaa hoitavan lääkärin harkinnan ja kokemuksen perusteella. [14]

2. VARTIJAIMUSOLMUKEMENETELMÄN PERIAATTEET

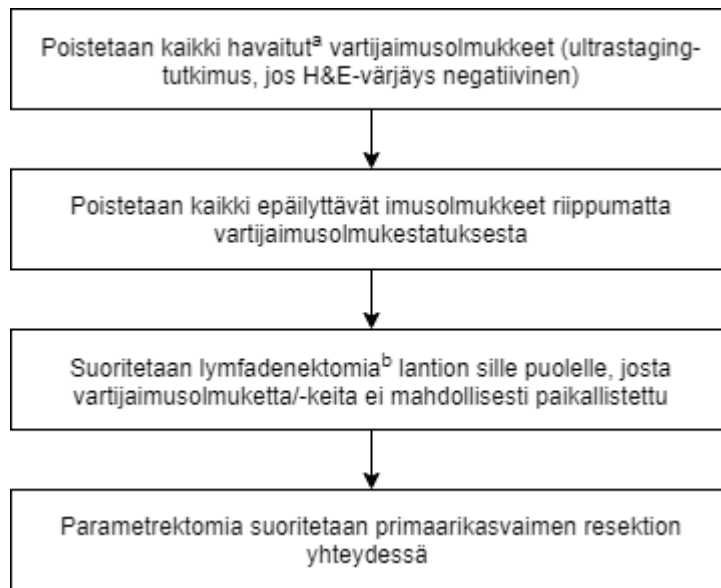
Vartijaimusolmukkeilla tarkoitetaan imusolmukkeita, joihin kasvaimesta peräisin oleva imuneste, ja sen mukana myös syöpäsolut, kulkeutuu ensimmäisenä. Näin ollen ensimmäiset imusolmukemetastaasit kehittyvät todennäköisimmin juuri vartijaimusolmukkeisiin. Jos tuumorista lähtee useampia imuteitä, jokainen imusolmuke, johon yksittäinen imutie johtaa, on määritelmältään vartijaimusolmuke [15].

Vartijaimusolmukemenetelmän tarkoituksena on laajojen imusolmukepoistojen välttäminen poistamalla vain suurimmassa metastaasiriskissä olevat imusolmukkeet merkkiaineen avulla tutkittaviksi ja arvioimalla niiden histopatologisen analyysin avulla imusolmukelevinneyttä. Vartijaimusolmuke voi olla joko merkkiainetta kerännyt imusolmuke, imusolmuke, johon värjäytynyt imutie johtaa tai muu suurentunut tai kliinisesti epäilyttävä imusolmuke. Kohdunkaulan syövässä vartijaimusolmukkeiden paikantaminen bilateraalisesti on olennaista menetelmän luotettavuudelle, sillä kohdun ollessa keskilinjalla elin kohdunkaulan syövän imusolmukemetastaaseja voi kehittyä yhtä todennäköisesti kummalle puolelle lantiota tahansa.

2.1 Yleiset periaatteet

Vartijaimusolmukemenetelmän soveltuvuuteen potilaan hoidossa vaikuttavat mm. vartijaimusolmukkeiden sijainti, imuteiden yksilöllinen anatomia, potilaan ominaisuudet, kuten BMI, sekä menetelmää suorittavan lääkärin kokemus kyseisestä toimenpiteestä. Vartijaimusolmukkeet eivät saa sijaita liian lähellä primaarituumoria, imuteiden anatominen kulku ei saa olla poikkeava ja primaarituumorin pitää sijaita anatomisesti sellaisessa paikassa, että merkkiaineiden onnistunut paikallinen annostelu voidaan toteuttaa. [16], [17] Myös vartijaimusolmukkeiden poiston jälkeinen histopatologinen analyysi täytyy olla toteutettavissa laadukkaasti ja luotettavasti. Kaaviossa 1. esitetään vartijaimusolmuketutkimuksen kirurginen algoritmi kohdunkaulan syövän alemmille levinneyssluokille, jota noudatettaessa pyritään varmistumaan siitä, että vartijaimusolmukemenetelmän käyttö olisi potilaalle mahdollisimman turvallista eikä se huonontaisi potilaan ennustetta. Menetelmää ei tule käyttää, jos epäillään kohdunulkoista leviämistä [18]. Algoritmia tarkasteltaessa on huomioitava, että sen julkaisuajankohtana parametrektomia eli parametrioiden poisto oli useammin osa standardihoitoa alempien levinneyssluokkien syövässä kuin nykyään. Kuitenkin sen puolen hemipelvinen lymfadenektomia, jolta vartijaimusolmukkeita ei paikanneta, on olennainen osa menetelmää tänäkin päivänä.

Kaavio 1. Vartijaimusolmuketutkimuksen kirurginen algoritmi alempien levinneyssluokkien kohdunkaulan syöväälle. ^aKohdunkaulaan injektoitu isosulfaani-siniväriä, technetium-99-isotooppimerkkiainetta tai molempia, ^bsisältäen interiliakaaliset ja subaorttaaliset imusolmukkeet. [17]



2.1.1 Merkkiaineet

Vartijaimusolmukkeiden paikantamiseen on käytössä tällä hetkellä kolme merkkiaineryhmää, joita käytetään joko yksin tai kombinaatioina. Merkkiaineiden luotettavuus vartijaimusolmukkeiden paikantamisessa vaihtelee, osittain riippuen potilaan ominaisuuksista ja syövän levinneisyysasteesta, mutta myös merkkiaineen ominaisuuksista, kuten molekyylikoosta, joka vaikuttaa merkkiaineen kulkeutumiseen imuteissä ja kertymiseen imusolmukkeessa. Luotettavuuden ja turvallisuuden lisäämiseksi vartijaimusolmukkeiden paikannuksessa käytetään usein kahden merkkiaineen yhdistelmää.

Siniväri on perinteisin ja yksinkertaisin vartijaimusolmukkeiden paikantamisessa käytetty merkkiaine. Se hakeutuu nopeasti imuteihin albumiiniin sitoutuessaan, ja se injisoidaan tuumorin viereen bilateraalisesti juuri ennen operaation alkua, sillä aikaikkuna imusolmukkeen paikantamiselle on lyhyt. Vartijaimusolmuke värjäytyy silminnähdessä siniseksi, jolloin se voidaan poistaa tutkittavaksi. Käytössä olevia sinivärejä ovat Patent blue V, isosulfaaninsininen ja metyleenisininen. [19], [20] Sinivärin käytön haasteena on sen nopea kulkeutuminen vartijaimusolmukkeiden läpi kohti toisen linjan imusolmukkeita. Tämä vaatii menetelmää käyttävältä kirurgilta riittävää kokemustasoa merkkiaineen käytöstä menetelmässä. Värjäytyneen imusolmukkeen erottaminen muista kudoksista on sinivärin toinen haaste, etenkin ylipainoisilla potilailla. Jonkin verran allergisia reaktioita on havaittu siniväriä käytettäessä. [21]

Radioaktiivisista merkkiaineista käytetyin vartijaimusolmukekuvantamisessa on Teknetium-99m, joka liitetään kantajamolekyyliin, kuten rikki- tai albumiinikolloidiin. Radiokolloidi kulkeutuu imuteitä pitkin vartijaimusolmukkeisiin, mistä sen lähettämä gammasäteily voidaan havaita kudosten läpi sekä preoperatiivisesti kuvantamalla, että intraoperatiivisesti käsikäyttöisellä gammakoettimella. [16], [20] Pitkän käyttöajan mahdollistaa merkkiaineen päätyminen makrofageihin fagosytoosin avulla, jolloin

merkkiaine säilyy imusolmukkeissa pidempään. Radiokolloidit voivat helpottaa vartijaimusolmukkeiden paikantamista etenkin ylipainoisilla potilailla, sekä potilailla, joilla imuteiden anatominen kulku ja/tai vartijaimusolmukkeiden sijainti ovat epätavallisia. [22] Säteilyturvallisuudesta on huolehdittava radioaktiivista merkkiainetta käsiteltäessä, vaikka säteilyannokset ovatkin verrattain pieniä.

Lääketieteellisten radioisotooppien saatavuus voi ajoittain olla merkkiaineen käyttöä rajoittava tekijä, sillä niitä tuottavien ydinreaktorien määrä on rajallinen.

Fluoroforit ovat infrapunasäteilyssä fluoresoivia merkkiaineita. ICG eli indosyaniinivihreä on yleisimmin käytetty fluorofori. Säteily tulee näkyviin NIR-valonlähteen ja infrapunakameran avulla intraoperatiivisesti. Se hakeutuu nopeasti ja tehokkaasti vartijaimusolmukkeisiin, ja lisäksi sen avulla voidaan havainnollistaa imuteiden anatomista kulkua. ICG on sekä turvallinen että edullinen, ja lisäksi useiden tutkimusten mukaan luotettavin merkkiaine vartijaimusolmukkeiden kartoittamisessa. [23], [24]

2.1.2 Vartijaimusolmukkeiden kuvantaminen ja paikantaminen käytännössä

Radioaktiivista merkkiainetta käytettäessä vartijaimusolmukkeiden sijaintia on mahdollista arvioida myös preoperatiivisesti SPECT-CT-kuvauksen avulla. Kuvaus suoritetaan yleensä leikkausta edeltävänä päivänä, ja radiologi antaa lausunnon mahdollisten vartijaimusolmukkeiksi sopivien merkkiainekertymien määrästä ja sijainnista. Preoperatiivinen kuvantaminen antaa myös ennakkokäsityksen imuteiden anatomisesta kulusta ja auttaa havaitsemaan epätavallisissa paikoissa sijaitsevat vartijaimusolmukkeet, erityisesti para-aortaali- ja presakraalialueen vartijaimusolmukkeet, jolloin niihin voidaan leikkauksen aikana kiinnittää tarkemmin huomiota. Preoperatiivisen SPECT-CT-kuvantamisen on todettu parantavan vartijaimusolmuketutkimuksen luotettavuutta ja turvallisuutta. [25] Kohdunkaulan syövässä imusolmukkeet sijaitsevat usein syvällä kudoksissa etenkin ylipainoisilla potilailla, jolloin SPECT-CT-kuvantaminen voi auttaa paikantamaan muutoin vaikeasti havaittavissa olevat vartijaimusolmukkeet [18], [22]. Preoperatiiviseen kuvantamiseen liittyy kuitenkin pieni lisäannos radioaktiivista säteilyä ja sen toteutusaikataulu täytyy suunnitella tarkasti leikkauksen ajankohdan mukaan.

Intraoperatiivisesti vartijaimusolmukkeen visuaaliseen paikantamiseen käytetään edellä mainitun mukaisesti siniväriä, fluoroforia tai radiokolloidia. Siniväri ja/tai fluorofori ruiskutetaan kasvaimen ympärille bilateraalisesti operaation alussa, radioisotoppi jo ennen leikkausta. Sinivärin avulla nähdään paljain silmin siniseksi värjäytyneet imutiet ja -solmukkeet. Fluoroforin käyttö vaatii tietynlaisen kuvantamislaitteiston, jonka avulla sen fluoresointi saadaan infrapunavalossa näkyviin videonäytölle. Fluorofori erottuu pääasiassa hyvin kudosten läpi, mutta sekään ei aina riitä paikantamaan syvemmällä kudoksessa sijaitsevia vartijaimusolmukkeita.

Radiokolloidin kombinoiminen siniväriin tai fluoroforiin voi parantaa luotettavuutta [18]. Radiokolloidin emittoiman gammasäteilyn havaitsemiseksi käytetään käsikäyttöistä gammakoetinta, joka antaa tihenevän äänisignaalin säteilyaktiivisuuden kasvaessa, ja näytöltä voi myös lukea laitteen havaitseman aktiivisuuden määrän. Gammakoettimella voidaan yleensä erottaa säteilevä imusolmuke injektiokohdasta, mikä voi muita merkkiaineita käytettäessä olla haasteellista. Säteilevän imusolmukkeen aktiivisuuden on tavallisesti oltava ainakin 10-kertainen taustasäteilyyn nähden, jotta se voidaan tunnistaa vartijaimusolmukkeeksi. [16] Radioaktiivisen merkkiaineen gammasäteily voidaan havaita jopa 5 cm paksuisen kudoksetuksen läpi. Jos lisäksi on tehty preoperatiivinen SPECT-CT-kuvantaminen, osataan vartijaimusolmukkeita etsiä paremmin myös epätavallisista paikoista [18].

2.1.3 Vartijaimusolmukkeiden analyysi

Paikannetut ja poistetut vartijaimusolmukkeet tutkitaan sekä intraoperatiivisesti että perusteellisemmin leikkauksen jälkeen. Mahdollinen imusolmukemetastasointi luokitellaan yksittäisiksi kasvainsoluiksi (ITC; isolated tumor cells), mikro ($> 0,2$ mm ja ≤ 2 mm) - tai makrometastaasiksi (> 2 mm). Intraoperatiivisesti tavallisimmin käytetty menetelmä on jääleikeanalyysi, missä imusolmuke leikataan muutaman millimetrin paksuisiksi leikkeiksi ja värjätään H&E(hematoksyliini-eosiini) -värjäyksellä, minkä jälkeen leikkeet tutkitaan mikroskoopilla. Tavoitteena on saada nopeasti tieto mahdollisesta metastasoinnista, joka vaikuttaisi leikkauksen kulkuun. Myös muita intraoperatiivisia menetelmiä imusolmukeanalyysiin on kehitetty, esimerkkeinä TIC (touch imprint cytology) ja OSNA (one-step nucleic acid amplification). [16]

Lopullinen lausunto vartijaimusolmukemetastasoinnista, kuten myös lopullinen levinneisyysluokitus, saadaan postoperatiivisesta patologisesta tutkimuksesta. Luotettavimmin pienimmät mikrometastaasit sekä yksittäiset kasvainsolut voidaan havaita ultrastaging-menetelmällä, jossa kudokset näyte leikataan kymmenien-satojen mikrometrien levyisiksi leikkeiksi, ja samalla voidaan hyödyntää immunohistokemiallisia menetelmiä solumuutosten tunnistamiseksi ja luokittelemiseksi. Ultrastaging-menetelmä parantaa vartijaimusolmuketutkimuksen löytymisosuutta verrattuna tavanomaisiin patologisiin menetelmiin. [26], [27]

2.2 Menetelmän luotettavuus ja turvallisuus

Tuoreessa 21 tutkimusta ja 2234 potilasta kattaneessa meta-analyysissä vartijaimusolmuketutkimus todettiin luotettavaksi ja turvallisesti vaihtoehdoksi lymfadektomialle alempien levinneisyysluokkien kohdunkaulan syövän hoidossa, kun käytetään merkkiainetta, jolla on tutkitusti korkea löytymisosuus, olettaen että potilaalta voidaan paikantaa vartijaimusolmukkeet bilateraalaisesti [23]. Jos bilateraalinen

paikannus ei onnistu, on siirryttävä lymfadenektomiaan sillä puolella, josta vartijaimusolmuketta ei saatu paikannettua.

Levinneisyysluokkien IA-IB kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla, joille suoritettiin vartijaimusolmuketutkimus lymfadenektomian sijaan, ei havaittu eroa etenemisvapaassa elinajassa verrattuna lymfadenektomian läpi käyneisiin potilaisiin suuressa selviytymistä tutkineessa kohorttitutkimuksessa. Sen sijaan intraoperatiivisia komplikaatioita oli enemmän, leikkauksessa menetetty verimäärä ja verituotteiden tarve olivat suurempia ja sairaalahoidon kesto oli pidempi potilailla, joille oli suoritettu lymfadenektomia vartijaimusolmuketutkimuksen sijasta. [28] Satunnaistetussa SENTICOL-2-monikeskustutkimuksessa pelkkä vartijaimusolmuketutkimus ei lisännyt riskiä taudin uusiutumiseksi verrattuna totaaliin lymfadenektomiaan. [29]

Vartijasolmukemenetelmään liittyvät haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia. Merkkiaineet ovat hyvin siedettyjä ja vakavia allergisia reaktioita on raportoitu erittäin vähän, mutta silti mahdollisuus yliherkkyyksireaktioille on pidettävä mielessä etenkin sinivärien kohdalla. Muita raportoituja haittoja ovat lyhyt, muutamien minuuttien kestävä kipu injektioajankohtana sekä hetkellinen happisaturaation lasku johtuen siniväriin aiheuttaman värimuutoksen aikaansaamasta saturaatiomittarin virhelukemasta. Virtsan värjäytyminen sinivihreäksi muutaman päivän ajaksi on sinivärien yleinen mutta vaaraton jälkioire. [23]

2.3 Luotettavuuteen vaikuttavia tekijöitä

Useat tekijät niin potilaan ominaisuuksissa kuin menetelmän valinnassa ja sen suorittamisessa voivat vaikuttaa vartijaimusolmukkeiden löytymisosoituksiin. Vartijaimusolmukkeen anatomisella sijainnilla on merkitystä imusolmukepaikannuksen onnistumiselle. Zhang ym. meta-analyysissä todetaan, että erityisesti parametriumien alueen imusolmukkeet ovat niin lähellä merkkiaineen injektiokohtaa, että niitä on erityisen haastavaa erottaa. Toisaalta ensimmäiset imusolmukemetastaasit kehittyvät usein juuri tälle alueelle. Myös yli 2 cm kokoinen tuumori ja paikallinen leviäminen vaikuttivat menetelmän luotettavuuteen heikentävästi. [23] Toisen retrospektiivisen katsauksen monimuuttuja-analyysissä yli 70- vuoden iän, vähintään merkittävän lihavuuden (BMI \geq 30) ja \geq 20 mm kasvaimen koon todettiin olevan itsenäisiä bilateraalista löytymisosoitusta huonontavia tekijöitä [30]. Potilaan iän vaikutusta löytymisosoituksiin selittää ainakin osittain imukudoksen korvautuminen iän myötä rasvakudoksella, jolloin merkkiainetta ei kerääntynyt imusolmukkeeseen riittävän tehokkaasti. Merkittävän lihavuuden on todettu huonontavan löytymisosoituksia myös muissa tutkimuksissa ja eri syöpätaudeissa [31]. Mitä laajemmalle levinnyt tauti on kyseessä, sitä epätodennäköisempää vartijaimusolmuketutkimuksen onnistuminen on, johtuen mahdollisesti sekä kasvaimen koon aiheuttamasta fyysisestä esteestä merkkiaineen kulkeutumiselle että imusolmukemetastaasien todennäköisyyden kasvusta ylemmissä levinneisyysluokissa. Levinneessä taudissa

imutieinvaasio ja imusolmukemetastaasit ovat todennäköisempiä. Tämä vaikuttaa osaltaan imunestekiertoon, mikä heikentää merkkiaineiden hakeutumista vartijaimusolmukkeisiin. [23], [32]

Merkkiaineen valinnalla on merkitystä vartijaimusolmukkeen löytymisosoituksille. Yksittäistä merkkiainetta käytettäessä ICG:n on havaittu olevan luotettavin vartijaimusolmukkeiden paikannuksessa verrattuna siniväriin tai teknetiumisotooppiin, mutta myös verrattuna siniväriin ja teknetiumin kombinaatioon [23], [33]. Se ei myöskään altista potilasta tai henkilökuntaa radioaktiiviselle säteilylle. Zhang et al. meta-analyysissä ICG:n bilateraali löytymisosoitus oli 85,5 %, verrattuna pelkän siniväriin (75,2 %), teknetiumisotooppiin (74,7 %) ja siniväriin ja teknetiumin yhdistelmän (84 %) heikompiin löytymisosoituksiin [23]. Tähystysleikkausten, mukaan lukien robottiaivusteiset leikkaukset, on todettu tuottavan korkeita löytymisosoituksia ja herkkyyttä verrattuna perinteisiin avoleikkauksiin, joten menetelmän hyödyt saadaan esiin myös vähemmän invasiivisella operaatiolla [12]. Myös menetelmää toteuttavan kirurgin osaamistasolla on vaikutusta menetelmän onnistumisprosenttiin. [30]

3. MENETELMÄT

3.1 Tutkimusaineisto

Tutkimusväestö koostuu Tampereen Yliopistollisessa sairaalassa 3.11.2015-23.6.2020 hoidetuista kohdunkaulan syöpää sairastaneista naisista, joilla kohdunkaulan syövän ensilinjan hoitomuotona oli robottiaivusteinen radikaali hysterektomia, ja joille suoritettiin toimenpiteen yhteydessä vartijaimusolmukeanalyysi täydellisen imusolmukkeiden poiston lisäksi. Yhteensä 4,5 vuoden aikana hoidetuista potilaista 45 soveltui tutkimukseen. Tutkimuksen ulkopuolelle jäivät kohdunkaulan syöpää sairastavat potilaat, joille ei suoritettu radikaalia hysterektomiaa sekä lymfadenektomiaa ja vartijaimusolmuketutkimusta taudin levinneisyyden tai muun syyn takia. Aineisto kerättiin retrospektiivisesti Tampereen Yliopistollisen sairaalan potilastietojärjestelmä Uranuksesta.

3.2 Tutkimusmenetelmät

Suurimmalle osalle (43/45) potilaista vartijaimusolmukkeiden paikantamiseen käytettiin kahden merkkiaineen yhdistelmää. Kahta potilasta lukuun ottamatta kaikki potilaat saivat leikkausta edeltävänä iltapäivänä, 17–18 tuntia ennen leikkausta teknetium-99-isotooppi-injektiot (Nanocoll®) kohdunkaulan oikealle (klo 9) ja vasemmalle (klo 3) puolelle, sekä syvälle kudokseen että pinnallisesti. Annetun injektion radioaktiivisuus vaihteli välillä 70–500 MBq, ja mediaaniaktiivisuus oli 476 MBq. Injektion suorittamisen jälkeen potilaat kuvattiin SPECT-CT:llä ja radiologi antoi arvion isotooppikertymistä preoperatiivisesti. Yhdelle potilaalle isotooppi-injektio annettiin preoperatiivisesti, mutta leikkauksen siirryttyä intraoperatiivinen imusolmukepaikannus tehtiin ilman isotooppikuvantamista. Radioisotoopin lisäksi operaation alussa 22 potilasta sai siniväri-injektion (Patent Blu®) ja 23 potilasta indosyaniinivihreä-injektion (Verdye®) kohdunkaulaan kasvaimen ympärille, 2 ml annos/puoli. Merkkiaine laimennettiin 1:1 joko steriiliin veteen tai 0,9 % natriumkloridiliuokseen. Marraskuusta 2017 eteenpäin käytettiin lähes yksinomaan ICG:tä siniväriin sijasta.

Operaation aikana kaikki joko siniseksi värjäytyneet, fluoresoineet ja/tai radioaktiivisesti yli 10-kertaisesti taustasäteilyyn nähden säteileet imusolmukkeet poistettiin vartijaimusolmukkeina ja lähetettiin patologille vartijaimusolmukeanalyysiin, minkä jälkeen suoritettiin täydellinen lymfadenektomia jäljelle jääneille imusolmukkeille. Imusolmukkeen radioaktiivisuus mitattiin käsikäyttöisellä gammakoettimella.

3.3 Tilastollinen analysointi

Tilastollisessa analysoinnissa käytettiin IBM SPSS Statistics-sovellusta (versio 27.0.1). Tilastollisesti merkitsevinä pidettiin p-arvoja $p \leq 0,05$. Alaryhmien löytymisosuuksien vertailussa käytettiin Fisherin testiä. BMI:n ja tuumorin koon eroa alaryhmien välillä arvioimaan käytettiin Mann-Whitney-testiä. Preoperatiivisen SPECT-CT:n ja intraoperatiivisen radioisotoopilla paikannettujen vartijaimusolmukkeiden vastaavuutta arvioitiin ristiintaulukoimalla ja tilastollista merkitsevyyttä tutkittiin McNemar-Bowkerin testillä.

3.4 Eettiset näkökohdat

Tutkimus on retrospektiivinen rekisteritutkimus, jossa aineisto kerättiin sähköisistä potilastiedoista. Eettisen toimikunnan hyväksyntää ei tutkimukselle näin ollen tarvittu. Tutkimusta varten haettiin lupa Pirkanmaan sairaanhoitopiirin potilaskertomuksien käyttöön.

4. TULOKSET

Potilaiden taustatiedot on esitetty Taulukossa 2. Yleisin diagnoosi oli kohdun kaulakanavan adenokarsinooma (diagnoosikoodi C53.02 tai C53.12) ja toiseksi yleisin levyepiteelikarsinooma (C53.01 tai C53.11). Jäljelle jääneillä potilailla diagnoosina oli kohdunkaulan muu syöpä. Yhdellä näistä potilaista oli kohdunkaulan neuroendokriininen kasvain. Suurin osa potilaista sijoittui levinneisyysluokkiin IA2-IB2. Loop-konisaatio ennen operaatiota oli suoritettu suurimmalle osalle (82 %) potilaista.

Taulukko 2. Tutkimusväestön taustatiedot. Ikä, BMI ja tuumorin koko on ilmoitettu muuttujina mediaani (vaihteluväli).

| | |
|---|--------------|
| Potilaiden lukumäärä | 45 |
| Ikä (vuosina operaatioajankohtana) | 42 (26–76) |
| BMI (kg/m ²) | 25,7 (17–44) |
| Kasvaimen histologinen tyyppi | |
| Levyepiteelikarsinooma | 18 (40 %) |
| Adenokarsinooma | 23 (51 %) |
| Muu | 4 (9 %) |
| Loop-konisaatio tehty preoperatiivisesti | |
| Kyllä | 37 (82 %) |
| Ei | 8 (18 %) |
| Tuumorin koko (mm) | 15 (1,5–65) |
| Preoperatiivinen levinneisyys | |
| T1a1 | 4 (9 %) |
| T1a2 | 6 (13 %) |
| T1b1 | 20 (44 %) |
| T1b2 | 12 (27 %) |
| T1b3 | 1 (2 %) |
| T2a1 | 1 (2 %) |
| T2b | 1 (2 %) |

| | |
|--|-----------|
| Vartijaimusolmukkeen paikantamisessa käytetty merkkiaine | |
| Teknetium-99 | 42 (93 %) |
| Siniväri | 22 (49 %) |
| ICG | 23 (51 %) |
| SPECT-CT tehty preoperatiivisesti | |
| Kyllä | 43 (96 %) |
| Ei | 2 (4 %) |
| Postoperatiivinen levinneisyysluokka (FIGO 2019): | |
| IA1 | 2 (4 %) |
| IA2 | 9 (20 %) |
| IB1 | 19 (42 %) |
| IB2 | 8 (18 %) |
| IB3 | 1 (2 %) |
| IIA1 | 1 (2 %) |
| IIB | 1 (2 %) |
| IIIC | 4 (9 %) |

4.1 Vartijaimusolmukkeiden löytymisosuudet

Vartijaimusolmukkeita löydettiin vähintään yksi yhteensä 44 potilaalta, jolloin kaikenkattava löytymisosuus oli 98 % (44/45). Bilateraalin löytymisosuus (vähintään yksi vartijaimusolmuke löydetty molemmilta puolilta lantiota) koko tutkimusväestössä oli 88 % (39/45). Löytyneiden vartijaimusolmukkeiden mediaanilukumäärä potilasta kohden oli 2 ja lukumäärä vaihteli välillä 0–6. Suurimmalla osalla potilaista (42/45) imusolmukkeiden paikantamiseen käytettiin merkkiaineiden yhdistelmää, eli radioaktiivista merkkiainetta sekä siniväriä tai ICG:tä. Kolmen potilaan kohdalla käytettiin tunnistamiseen pelkästään siniväriä. Näistä kolmesta potilaasta yhden potilaan leikkaus siirtyi, jolloin hän sai preoperatiivisesti isotooppimerkkiaineinjektion mutta merkkiainetta ei ollut mahdollista käyttää intraoperatiivisessa imusolmukepaikannuksessa pitkän viiveen takia. Toisen potilaan kohdalla syynä oli rikkiäinen gammadetektor. Kolmannella potilaalla syy oli tuntematon. Yhdenkään potilaan kohdalla tunnistamiseen ei käytetty pelkkää ICG:tä tai radioisotooppia. Taulukossa 3. on esitetty vartijaimusolmukkeiden löytymisosuudet eri menetelmillä. Yhdelläkään potilaalla ei kirjattu ilmaantuneen menetelmän aiheuttamia välittömiä intra- tai postoperatiivisia komplikaatioita.

Taulukko 3. Vartijaimusolmukkeiden löytymisosuudet eri menetelmillä yksittäisellä potilaalla.

| | Tunnistus pelkän siniväriin avulla (n=3) | | Tunnistus säteilyn ja siniväriin yhdistelmällä (n=19) | | Tunnistus säteilyn ja ICG:n yhdistelmällä (n=23) | | Yhteensä |
|------------------------------|--|---------------|---|----------------|--|---------------|-----------------|
| | Kyllä | Ei | Kyllä | Ei | Kyllä | Ei | |
| Yhdistetty löytymisosuus | 100 % (3/3) | 0 % (0/3) | 95 % (18/19) | 5 % (1/19) | 100 % (23/23) | 0 % (0/23) | 98 % (44/45) |
| Bilateraalinen löytymisosuus | 33 % (1/3) | 66 % (2/3) | 84 % (16/19) | 16 % (3/19) | 96 % (22/23) | 4 % (1/23) | 88 % (39/45) |

Yhteensä vartijaimusolmukkeita poistettiin tutkittavaksi 45 potilaalta 113 kappaletta. Jokaisesta paikannetusta vartijaimusolmukkeesta kirjattiin intraoperatiivisesti sen löytymistapa. Yksittäinen imusolmuke saattoi säteilevä, värjäytynyt tai molempia. Imusolmukkeen katsottiin olevan isotoopin säteilyn avulla löydetty, jos säteilyaktiivisuus oli ainakin 10-kertainen taustasäteilyyn verrattuna. Säteilevän imusolmukkeen gammasäteilyn mediaani oli 1200 cps (counts per second) ja vaihteli välillä 65–11 000 cps. Kaikilta potilailta, joilla vartijaimusolmuke löytyi säteilyn avulla, säteilyaktiivisuutta ei ollut ilmoitettu (6/40 potilasta; 15 %). Yksittäisten vartijaimusolmukkeiden löytymistä tietyllä menetelmällä on havainnollistettu Taulukossa 4. Taulukon avulla voidaan tarkastella yksittäisen merkkiaineen löytymisosoituksia, vaikka potilaalla olisikin käytetty kahden merkkiaineen yhdistelmää.

Taulukko 4. Yksittäisten vartijaimusolmukkeiden löytymisosuudet tietyllä menetelmällä. Ensimmäinen luku kertoo, montako vartijaimusolmuketta kyseisellä menetelmällä paikannettiin, jälkimmäinen kertoo montako vartijaimusolmuketta potilailta, joilla kyseistä menetelmää käytettiin, löydettiin yhteensä. Löytymisosuudet on ilmoitettu (potilaat, joilta vartijaimusolmuke/-keet paikannettiin/kaikki potilaat, joilla kyseistä menetelmää käytettiin).

| | Siniväri | ICG | Isotooppi |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Löydettyjä vartijaimusolmukkeita yhteensä (kpl) | 38/50 | 39/63 | 97/108 |
| Yhdistetty löytymisosuus | 82 % (18/22) | 65 % (15/23) | 95 % (40/42) |

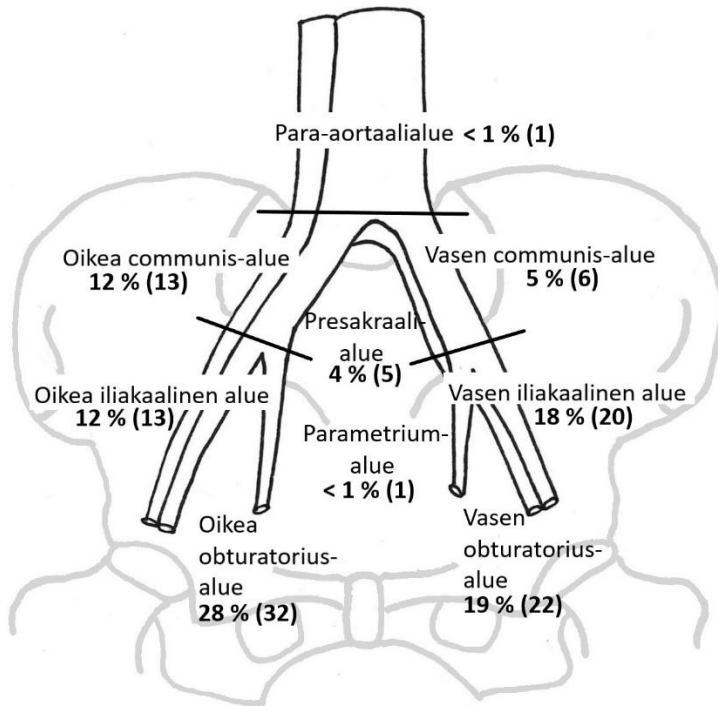
| | | | |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Bilateraalinen löytymisosuus | 50 % (11/22) | 52 % (12/23) | 79 % (33/42) |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|

4.1.1 Vartijaimusolmukkeiden anatominen sijainti

Tavallisimmin vartijaimusolmuke löytyi obturatoriusalueelta (54/113 vartijaimusolmukkeista; 48 %). A. iliaca interna tai externan alueelta löytyi 29 % (33/113) ja a. iliaca communiksen alueelta 17 % (19/113) vartijaimusolmukkeista. Harvinaisempia olivat parametriaaliset, presakraaliset ja para-aortaaliset vartijaimusolmukkeet, joita paikannettiin vain yksittäisiä. Nämä alueet on myös kirjallisuudessa kuvattu epätavallisiksi vartijaimusolmukkeiden sijainneiksi [18]. Kuvassa 1. on esitetty yksittäisten vartijaimusolmukkeiden anatominen sijainti.

Para-aortaali alueen vartijaimusolmuke löytyi ICG:n ja teknetiumisotoopin yhdistelmällä. Kyseiseltä potilaalta vartijaimusolmukkeita paikannettiin yhteensä 6 kappaletta, jolloin voi olla mahdollista, että para-aortaali alueen imusolmukkeessa oli kyseessä jo toisen linjan imusolmuke, eikä varsinainen vartijaimusolmuke, sillä kyseisen alueen vartijaimusolmukkeet ovat harvinaisia. SPECT-CT-lausunnossa tätä vartijaimusolmuketta ei ollut kuvattu.

Parametrium-alueen vartijaimusolmuke löytyi sinivärillä. Parametrium vartijaimusolmukkeiden paikannus on vaikeaa, sillä alue on aivan merkkiaineen injektio kohdan vieressä, jolloin injektio kohdan värjäytyminen voi peittää imusolmukkeen. Tätä vartijaimusolmuketta ei ollut havaittu preopertiivisessä SPECT-CT-kuvauksessa.



Kuva 1. Lantion alueen imusolmukealueet ja löydettyjen vartijaimusolmukkeiden sijoittuminen anatomisille alueille; prosentit (lukumäärä). Yhteensä vartijaimusolmukkeita paikannettiin 113 kappaletta.

4.1.2 Preoperatiivisen SPECT-CT:n luotettavuus

Eri menetelmien löytymisosuuksien vertailun lisäksi vertailtiin teknetium-99m:n avulla suoritettua preoperatiivisen SPECT-CT-kuvauksen ja intraoperatiivisen gammakoettimella paikannettujen vartijaimusolmukkeiden vastaavuutta. Preoperatiivinen SPECT-CT-kuvaus tehtiin 96 %:lle (43/45) potilaista, ja radiologi antoi lausunnossaan arvon vartijaimusolmukkeiksi sopivien isotooppikertymien lukumäärästä ja sijainnista. SPECT-CT:ssä löydettyjen kertymien lukumääriä ja löytymisosuuksia verrattiin leikkauksen aikana säteilyn avulla löytyneisiin vartijaimusolmukkeisiin.

Potilaita, joilla vartijaimusolmukkeet paikannettiin bilateraalaisesti sekä preoperatiivisesta SPECT-CT-kuvasta että intraoperatiivisesti gammakoettimella, oli 23 (53 %). Löytymisosuuksia on vertailtu Taulukossa 5. Yhteensä 13 potilaalla (31 %) SPECT-CT:n ja intraoperatiivisesti säteilyn avulla paikannettujen vartijaimusolmukkeiden lukumäärät vastasivat toisiaan täysin, eli leikkausta edeltäneessä SPECT-CT-kuvassa paikannetuista vartijaimusolmukkeista jokainen löytyi leikkauksen aikana. 16 potilaalla (38 %) paikannettiin intraoperatiivisesti useampi vartijaimusolmuke, kuin preoperatiivisessa kuvantamisessa, ja 13 (31 %) potilaalla vartijaimusolmukkeita löytyi leikkauksen aikana vähemmän kuin radiologi oli niitä arvioinut SPECT-CT:n perusteella olevan. 81 %:lla potilaista SPECT-CT:n ja gammakoettimen avulla löydettyjen

imusolmukkeiden määrä erosi maksimissaan yhden imusolmukkeen verran enemmän tai vähemmän. Erotuksen mediaani oli 0 kpl eroa.

Taulukko 5. Preoperatiivisen SPECT-CT:n ja intraoperatiivisen gammakoettimen avulla löydettyjen vartijaimusolmukkeiden löytymisosuksien vertailua. Löytymisosuksissa on huomioitu ne potilaat, joille kyseinen kuvantamismenetelmä toteutettiin; 43:lle potilaalle toteutettiin preoperatiivinen SPECT-CT-kuvaus, ja 42:lle potilaalle intraoperatiivinen paikantaminen radioisotoopilla sen jälkeen.

| | Preoperatiivinen SPECT-CT | Intraoperatiivinen gammakoetin |
|---|---------------------------|--------------------------------|
| Löytymisosuus | 93 % (40/43) | 95 % (40/42) |
| Bilateraalinen löytymisosuus | 58 % (25/43) | 79 % (33/42) |
| Löydettyjä vartijaimusolmukkeita yhteensä | 98 | 97 |

Preoperatiivisen SPECT-CT:n ja intraoperatiivisen gammakoettimen avulla löydettyjen vartijaimusolmukkeiden vastaavuutta tutkittiin aineiston pienen koon vuoksi jakamalla menetelmien avulla löytyneiden vartijaimusolmukkeiden määrä kolmeen luokkaan: 0 kpl, 1-3 kpl ja 4-7 kpl. Näiden luokkien vastaavuutta kahden menetelmän välillä vertailtiin ristiintaulukoinnilla, ja määrien eroavaisuuksien tilastollista merkitsevyyttä arvioitiin McNemar-Bowkerin testin avulla. Taulukossa 6. on havainnollistettu paikannettujen vartijaimusolmukkeiden määrien vastaavuuksia kahden menetelmän välillä. 79 %:lla (33/42) potilaista nämä luokat vastasivat toisiaan. Ero luokkien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,672$).

Taulukko 6. SPECT-CT:llä ja gammakoettimella paikannettujen vartijaimusolmukkeiden kappalemäärien vertailua, kun kappalemäärät on luokiteltu kolmeen alaryhmään.

| | SPECT-CT:llä paikannetut vartijaimusolmukkeet | | | | |
|---|---|-------|---------|---------|----------------|
| | | 0 kpl | 1-3 kpl | 4-7 kpl | Yhteensä (kpl) |
| Gammakoettimella paikannetut vartijaimusolmukkeet | 0 kpl | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | 1-3 kpl | 2 | 30 | 3 | 35 |
| | 4-7 kpl | 0 | 2 | 3 | 5 |
| | Yhteensä (kpl) | 2 | 33 | 7 | 42 |

4.2 Vartijaimusolmukemenetelmän luotettavuus

Vartijaimusolmukemetastaasi havaittiin viidellä potilaalla (11 %, 5/44), joista yhdelläkään ei ollut muita imusolmukemetastaaseja. Vartijaimusolmukemetastaaseista kaksi luokiteltiin ITC:ksi (isolated tumor cells; yksittäisiä kasvainsoluja imusolmukkeessa), yksi mikrometastaasiksi ($> 0,2$ mm ja ≤ 2 mm) ja kaksi makrometastaaseiksi (> 2 mm). Vain yhdellä potilaalla, jolla vartijaimusolmukkeista ei löydetty metastaasia (2,5 %, 1/40), löydettiin imusolmukemetastaasi muualta kuin vartijaimusolmukkeesta, ts. väärä negatiivinen tulos.

Potilas, jolla havaittiin väärä negatiivinen tulos, oli 40-vuotias ja hänen tuumorinsa koko oli 23 mm. Häneltä paikannettiin bilateraalisesti yhteensä kaksi vartijaimusolmuketta, toinen sinivärin ja toinen säteilyn avulla. Vartijaimusolmukkeet sijaitsivat oikealla puolella communis-alueella ja vasemmalla iliacaalisesti. Imusolmukemetastaasi sijaitti kyseisellä potilaalla parametriumien alueella, mikä on tehnyt vartijaimusolmukkeen havaitsemisesta haasteellista. Intraoperatiivisesti potilaalta poistetut vartijaimusolmukkeet vastasivat sijainneiltaan ja lukumäärältään preoperatiivisesti tehdyssä SPECT-CT:ssä havaittuja isotooppikertymiä radiologin lausunnon mukaan.

Väärien negatiivisten osuus (false negative rate; FNR) oli tutkimusaineistossa 17 % (1/6). Negatiivinen ennustearvo (negative predictive value; NPV) vartijaimusolmuketutkimukselle aineistossa oli 97 % (38/39), eli histologialtaan normaali vartijaimusolmuke ennusti oikein muiden imusolmukkeiden metastaasitilanteen 97 %:lla potilaista.

Luotettavuutta arvioitiin myös jakamalla tutkimusväestö alaryhmiin mahdollisten luotettavuuteen vaikuttavien tekijöiden mukaan. On tiedossa, että tietyt potilaan ominaisuudet voivat heikentää menetelmän luotettavuutta. Tuumorin koko on yksi menetelmän onnistumiseen vaikuttava tekijä. Useassa tutkimuksessa tuumorin yli 2 cm koko on todettu itsenäiseksi riskitekijäksi menetelmän epäonnistumiselle [12], [23], [30]. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään tuumorin koon mukaan: alle 2 cm kokoiset tuumorit (27/44) ja yli 2 cm kokoiset tuumorit (17/44). Yhden potilaan kohdalla tuumorin kokoa ei ollut ilmoitettu. Tuumorin koon vaikutusta bilateraaliseen löytymisosuuteen tutkittiin Fisherin testin avulla, ja tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei löytynyt ($p = 0,662$). Kuitenkin ryhmässä, jossa bilateraalinen paikantaminen epäonnistui, oli tuumorin mediaanikoko suurempi kuin ryhmässä, jossa vartijaimusolmukkeet onnistuttiin paikantamaan bilateraalisesti (23 mm vs. 13,5 mm). Tätä yhteyttä tutkittiin Mann-Whitney-testin avulla, mutta tilastollista merkitsevyyttä ei voitu todeta ($p = 0,098$).

Ylipaino on toinen menetelmän luotettavuuteen mahdollisesti vaikuttava tekijä [30]. Aineiston pienen koon takia potilaat jaettiin kahteen ryhmään BMI:n perusteella: BMI ≤ 30 (31/45) ja BMI > 30 (14/45).

Bilateraalisisessa löytymisosuudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ($p = 0,648$) Fisherin testillä eroa tutkittaessa. Ryhmässä, jossa bilateraalinen löytyminen epäonnistui, BMI:n mediaani oli korkeampi kuin

verrokkiryhmässä (27,5 kg/m² vs. 25 kg/m²). Ero ei ollut Mann-Whitney-testin perusteella tilastollisesti merkitsevä (p = 0,093).

5. POHDINTA

Yleisen tutkimustiedon mukaan vartijaimusolmukemenetelmä on oikein kohdennettuna luotettava ja turvallinen menetelmä. Tässä tutkimuksessa korkeimman yhdistetyn löytymisosuuden (100 %) ja bilateraalisen löytymisosuuden (96 %) antoi ICG:n ja teknetiumin kombinaatio, kun sinivärin ja teknetiumin kombinaatiolla löytymisosuudet olivat 95 % ja 84 %. Yksittäisiä merkkiaineita tarkastellessa löytymisosuuksissa oli enemmän hajontaa, ja teknetiumin löytymisosuudet olivat tässä tutkimuksessa korkeimmat (yhdistetty löytymisosuus 95 % ja bilateraalinen 79 %). Kuitenkin tutkimuksen pieni otoskoko tuo helposti näkyviin pienetkin erot löytymisosuuksissa. Zhang ym. meta-analyysissä tutkimusten bilateraalinen löytymisosuus mitä tahansa merkkiainetta käytettäessä oli 80 %. Korkeimmat löytymisosuudet yksittäisistä merkkiaineista antoi ICG (85,5 %), kun taas yksittäin siniväriä tai technetium-99-isotooppia käytettäessä löytymisosuudet olivat 75,2 % ja 74,7 %. Meta-analyysissä ei erotettu ICG:n ja ^{99m}Tc:n yhdistelmää, joka tässä tutkimuksessa antoi korkeimman bilateraalisen löytymisosuuden.

Tässä tutkimuksessa ajankohtaisesti käytössä olevalla merkkiainekombinaatiolla (ICG:n ja teknetiumin yhdistelmä) ei havaittu vääriä negatiivisia tuloksia. Väärien negatiivisten määrä oli 17 %. Pelkästään tätä yksittäistä tulosta tarkastelemalla menetelmän luotettavuus ei yleisen tutkimustiedon mukaan olisi riittävä siihen, että potilailla käytettäisiin yksinomaan vartijaimusolmukemenetelmää ja jätettäisiin totaali lymfadenektomia toteuttamatta. Kyseinen väärä negatiivinen tulos oli potilaalta, jolla käytettiin sinivärin ja radioaktiivisen isotoopin yhdistelmää. Tämä menetelmä on poistunut käytöstä Tampereen Yliopistollisessa sairaalassa loppuvuodesta 2017, ja sen jälkeen käytettiin lähes yksinomaan ICG:n ja radioisotoopin yhdistelmää, joka antoi tutkimuksessamme korkeimman bilateraalisen löytymisosuuden (96 %). Lisäksi potilaalla, jolla havaittiin väärä negatiivinen tulos, metastaasi sijaitti parametriumimuskkeissa. Kuten aiemmin jo mainittu, on kyseisen alueen vartijaimusolmukkeiden paikantaminen haasteellista kasvainta ja näin ollen merkkiaineen injektiokohtaa lähellä olevan sijainnin vuoksi. Kyseessä ei ole tavanomainen vartijaimusolmukkeiden sijaintipaikka. Kuitenkin vartijaimusolmukemenetelmän algoritmin kehitysaikoina 2010-luvun alussa suositeltiin vartijaimusolmuketutkimuksen suorittamisesta huolimatta parametrioiden poistoa myös alemmissa levinneisyysluokissa. Tämä on monelle potilaalle turha toimenpide, mutta se vähentäisi epävarmuutta parametriumimuskkeiden alueen haasteellisten vartijaimusolmukkeiden paikantamiseen liittyen.

Kohdunkaulan syövän hoitosuosituksia on päivitetty hiljattain. Tutkimusaineistossamme on mukana potilaita, joiden kasvaimen koko vaihteli preoperatiivisesti arvioituna välillä T1a1-T2b. Kaikista pienimmät tuumorit eivät tänä päivänä ohjautu ensisijaisesti radikaaliin hysterektomiaan, joka tässä tutkimuksessa näille potilaille valittiin hoitomuodoksi, vaan näille potilaille valitaan nykyään usein säästävämpi

toimenpide. Toisaalta myöskään levinneempää syöpää sairastavat potilaat eivät ohjaudu enää ensisijaisesti operatiiviseen hoitoon, vaan saavat kemoterapiahoitoa. [14] Näin ollen osa tämän tutkimuksen potilaista ei lukeudu tämän hetken tutkimustiedon perusteella vartijaimusolmuketutkimuksen kohderyhmään. Levinneisyysluokan lisäksi moni muukin tekijä, kuten edellä on mainittu, vaikuttaa menetelmän luotettavuuteen, ja tulevaisuuden tutkimuksessa onkin keskityttävä tämän kohderyhmän rajaamiseen optimaaliseen joukkoon. Tutkimuksemme pieni otoskoko ei ole todennäköisesti ollut riittävä havaitsemaan alaryhmien eroja löytymisosuuksissa ja löytämään eroista tilastollista merkitsevyyttä, mutta trendit BMI:n ja tuumorin koon vaikutuksesta vartijaimusolmukkeiden löytymisosuuksiin olivat nähtävissä tässäkin aineistossa.

Oppimiskäyrän vaikutusta ei otettu tässä tutkimuksessa huomioon. Kohdunkaulan syöpä on nykyään seulontojen ja jatkossa enenevässä määrin myös laajojen HPV-rokotusten vuoksi suhteellisen harvinainen syöpä suomalaisessa väestössä, jolloin yksittäisen kirurgin toistomäärä kyseisessä toimenpiteessä kasvaa hitaasti. Kirjallisuudessa aiheeseen on kuitenkin otettu kantaa, ja oppimiskäyrän merkitys vartijaimusolmuketutkimuksen onnistumiselle on todettu useissa tutkimuksissa [30], [31], [34]. Etenkin potilailla, joiden yksilölliset ominaisuudet (ylipaino, suurikokoinen tuumori, ikä) heikentävät menetelmän luotettavuutta, oppimiskäyrän vaikutus korostuu [31]. Mitä enemmän terveydenhuollon toimipisteessä toimenpidettä suoritetaan, sitä luotettavampi ja turvallisempi tutkimus on. FINGOG-työryhmän suosittelema suoritettujen toimenpiteiden määrä on 15-20, jotta tutkimus voitaisiin toteuttaa luotettavasti ilman lymfadenektomiaa [14]. Vaikka Suomessa menetelmän käyttö on jo keskitetty suuriin yliopistosairaaloihin, on juuri kohdunkaulan syöpää sairastavien potilaiden vartijaimusolmuketutkimusten määrä suhteellisen vähäinen verrattuna esimerkiksi rintasyöpään. Toisaalta vartijaimusolmuketutkimus kuuluu nykyään myös kohdunkaulan syöpää yleisemmän kohdunrunkosyövän hoitosuosituksiin, eikä tekninen toteutus juuri eroa kohdunkaulan syövän vartijaimusolmuketutkimuksesta injektio-tekniikan tai alueen anatomian puolesta. Tällöin kohdunrunkosyövän vartijaimusolmuketutkimuksien suorittaminen kerryttää osaamista myös kohdunkaulan syövän vartijaimusolmuketutkimuksen oppimiskäyrän hyödyksi. Oppimiskäyrän vaikutuksen arviointi menetelmän luotettavuuteen jää suomalaisessa aineistossa tulevaisuuden tutkimusaiheeksi. Mainittakoon myös, että operoivan kirurgin lisäksi menetelmän luotettavuuteen vaikuttavat imusolmukkeen histologisesta analyysistä vastaavan patologin tulkintojen ja käyttämän menetelmän tarkkuus.

Tutkimukssamme ei seurattu potilaiden elinajanodotetta, taudin uusiutumisen riskiä tai postoperatiivisia komplikaatioita vertailuryhmän puuttumisen vuoksi. Tämän hetken tutkimustiedon mukaan vartijaimusolmuketutkimus ei oikein kohdennettuna lyhennä potilaan eliniänodotetta verrattuna lantion alueen totaaliin lymfadenektomiaan. Pelkkä vartijaimusolmuketutkimus kuitenkin vähentää laajaan imusolmukeresektioon verrattuna postoperatiivisia komplikaatioita, kuten alaraajan lymfedeemaa, mikä voi

parantaa potilaan elämänlaatua merkittävästi. [28], [29] Tämä on erittäin merkityksellistä etenkin kohdunkaulan syöpää sairastavaa väestöryhmää ajatellen, sillä potilaat ovat usein nuoria, muutoin terveitä fertiili-ikäisiä naisia.

Tulevaisuudessa tutkimusta on kohdennettava edelleen tunnistamaan varmemmin potilasryhmät, joille vartijaimusolmuketutkimus on turvallinen vaihtoehto perinteiseen lymfadenektomiaan verrattuna. Niin potilaiden yksilölliset ominaisuudet, kuin merkkiaineen valinta ja menetelmää suorittavan lääkärin kokemus on otettava huomioon toimenpidettä harkitessa. Patologin suorittama histologinen analyysi on avainasemassa vartijaimusolmukemenetelmän luotettavalle suorittamiselle, ja ultrastaging-protokollan käyttö pienimpienkin mikrometastaasien havaitsemiseksi on olennainen osa hoitokokonaisuutta. Vartijaimusolmuketutkimuksen käytölle on jo olemassa algoritmi, jota noudattamalla pyritään tekemään menetelmän käytöstä turvallista potilaalle, mutta selkeyttä muiden luotettavuuteen vaikuttavien tekijöiden huomiointiin voisi tuoda vielä rajatumpi ohjeistus. Suomalaisessa hoitosuosituksessa otetaan menetelmän epäonnistumisen riskitekijöistä kantaa vain tuumorin kokoon, mutta muitakin menetelmän luotettavuuteen vaikuttavia tekijöitä on tunnistettu ja tulevaisuudessa voidaan tunnistaa ja tutkia lisää. Lisäksi, vaikka Suomessa kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus on sen huippuvuosiin verrattuna laskenut merkittävästi, on globaalisti tarkasteltuna kohdunkaulan syöpä yhä merkittävä morbiditeettia ja mortaliteettia lisäävä sairaus, ja sen hoitomuotojen tutkimus edelleen yhtä tärkeää ja perusteltua.

LÄHTEET

- [1] B. W. Stewart and C. P. Wild, "World cancer report 2014," *World Heal. Organ.*, s. 1–2, 2014, doi: 9283204298.
- [2] "Syöpätalastosovellus - Syöpärekisteri." [Verkkosivu]. Saatavissa: <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>. [Viitattu: 18.2.2020].
- [3] P. Nieminen, M. Kallio, and M. Hakama, "The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri," *Obstet. Gynecol.*, vol. 85, nro. 6, s. 1017,1021, 1995.
- [4] N. Bhatla *et al.*, "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri," *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 145, nro. 1, s. 129–135, 4/2019, doi: 10.1002/ijgo.12749.
- [5] D. Cibula *et al.*, "The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer," *Radiother. Oncol.*, vol. 127, nro. 3, s. 404–416, 6/2018, doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.003.
- [6] Y. Wang, T. Yao, J. Yu, J. Li, Q. Chen, and Z. Lin, "Can pelvic lymphadenectomy be omitted in patients with stage IA2, IB1, AND IIA1 squamous cell cervical cancer?," *Springerplus*, vol. 5, nro. 1, s. 1262, 8/2016, doi: 10.1186/s40064-016-2927-5.
- [7] J. Zhou *et al.*, "Tailoring pelvic lymphadenectomy for patients with stage IA2, IB1, and IIA1 uterine cervical cancer," *J. Cancer*, vol. 6, nro. 4, s. 377–381, 2015, doi: 10.7150/jca.10968.
- [8] K. Nanthamongkolkul and J. Hanprasertpong, "Predictive Factors of Pelvic Lymph Node Metastasis in Early-Stage Cervical Cancer," *Oncol. Res. Treat.*, vol. 41, nro. 4, s. 194–198, 4/2018, doi: 10.1159/000485840.
- [9] N. Tomita *et al.*, "Role of Extensive Lymphadenectomy in Early-Stage Cervical Cancer Patients with Radical Hysterectomy Followed by Adjuvant Radiotherapy," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 28, nro. 6, s. 1211–1217, 7/2018, doi: 10.1097/IGC.0000000000001279.
- [10] V. Balaya *et al.*, "Perioperative morbidity of radical trachelectomy with lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: A French prospective multicentric cohort," *J. Gynecol. Oncol.*, vol. 30, nro. 3, 5/2019, doi: 10.3802/jgo.2019.30.e34.
- [11] F. Cardoso *et al.*, "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol.*, vol. 30, nro. 8, s. 1194–1220, 8/2019, doi: 10.1093/annonc/mdz173.
- [12] S. Kadkhodayan *et al.*, "Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature," 2014, doi: 10.1016/j.ejso.2014.09.010.
- [13] M. Frumovitz, P. T. Ramirez, and C. F. Levenback, "Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer," 2008, doi: 10.1016/j.ygyno.2008.03.012.
- [14] "Suomen Gynekologiyhdistyksen Kelpo Hoito-suositukset 2021," 2021. [Verkkosivu]. Saatavissa: https://gynekologiyhdistys.fi/wp-content/uploads/2021/06/fingogkelpohoito_lopull-2021.pdf. [Viitattu: 21.9.2021].
- [15] R. F. Uren, O. E. Nieweg, and J. F. Thompson, "Sentinel Lymph Node Biopsy: Evolution of the Technique Since the Original Description by Morton *et al.* in 1992," *Crit. Rev. Oncog.*, vol. 21, nro. 1–2, s. 7–17, 2016, doi: 10.1615/CRITREVONCOG.2016016916.
- [16] R. Nyberg, "Sentinel Lymph Node Method in Vulvar and Ovarian Cancer : Reflections on lymphatic

spread and its prediction,” 11/2017.

- [17] B. Cormier *et al.*, “Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 122, nro. 2, s. 275–280, 8/2011, doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.023.
- [18] F. Giammarile *et al.*, “The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 41, nro. 7, s. 1463–1477, 2014, doi: 10.1007/S00259-014-2732-8.
- [19] V. White, J. R. Harvey, C. D. M. Griffith, M. Youssef, and M. Carr, “Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer surgery – Working with the risks of vital blue dye to reap the benefits,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 37, nro. 2, s. 101–108, 2/2011, doi: 10.1016/J.EJSO.2010.12.007.
- [20] A. Cousins, S. K. Thompson, A. B. Wedding, and B. Thierry, “Clinical relevance of novel imaging technologies for sentinel lymph node identification and staging,” *Biotechnol. Adv.*, vol. 32, nro. 2, s. 269–279, 3/2014, doi: 10.1016/J.BIOTECHADV.2013.10.011.
- [21] S. Subramanian *et al.*, “Technetium-99m–Labeled Poly(dl-Lactide-co-Glycolide) Nanoparticles as an Alternative for Sentinel Lymph Node Imaging,” <https://home.liebertpub.com/cbr>, vol. 25, nro. 6, s. 637–644, 1/2011, doi: 10.1089/CBR.2010.0817.
- [22] R. A. Valdés Olmos, D. D. Rietbergen, S. Vidal-Sicart, G. Manca, F. Giammarile, and G. Mariani, “Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from ‘open and see’ to ‘see and open’.”, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 58, nro. 2, s. 127–139, 6/2014.
- [23] X. Zhang, B. Bao, S. Wang, M. Yi, L. Jiang, and X. Fang, “Sentinel lymph node biopsy in early stage cervical cancer: A meta-analysis,” *Cancer Med.*, vol. 10, nro. 8, s. 2590–2600, 4/2021, doi: 10.1002/cam4.3645.
- [24] K. Polom, D. Murawa, Y. S. Rho, P. Nowaczyk, M. Hünerbein, and P. Murawa, “Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology,” *Cancer*, vol. 117, nro. 21, s. 4812–4822, 11/2011, doi: 10.1002/CNCR.26087.
- [25] B. Díaz-Feijoo *et al.*, “Change in clinical management of sentinel lymph node location in early stage cervical cancer: The role of SPECT/CT,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 120, nro. 3, pp. 353–357, 3/2011, doi: 10.1016/J.YGYNO.2010.12.336.
- [26] L. C. Burg, E. M. Hengeveld, J. in ’t Hout, J. Bulten, P. Bult, and P. L. M. Zusterzeel, “Ultrastaging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer – a systematic review,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 31, nro. 5, s. 647–655, 5/2021, doi: 10.1136/IJGC-2020-001964.
- [27] E. D. Euscher, A. Malpica, E. N. Atkinson, C. F. Levenback, M. Frumovitz, and M. T. Deavers, “Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 32, nro. 9, s. 1336–1343, 9/2008, doi: 10.1097/PAS.0B013E31816ECFE4.
- [28] G. K. Lennox and A. Covens, “Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer?,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 144, nro. 1, s. 16–20, 1/2017, doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.337.
- [29] P. Mathevet *et al.*, “Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2),” *Eur. J. Cancer*, vol. 148, s. 307–315, 5/2021, doi: 10.1016/J.EJCA.2021.02.009.
- [30] V. Balaya *et al.*, “Risk factors for failure of bilateral sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 156, nro. 1, s. 93–99, 1/2020, doi: 10.1016/j.ygyno.2019.10.027.
- [31] G. Salvo *et al.*, “Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women

with early-stage cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 145, nro. 1, s. 96–101, 4/2017, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.005.

- [32] T. Tanaka *et al.*, "The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery for uterine cervical cancer using 99m-technetium-tin colloid, indocyanine green, and blue dye," *J. Gynecol. Oncol.*, vol. 28, nro. 2, s. 0, 10/2016, doi: 10.3802/JGO.2017.28.E13.
- [33] I. Ruscito *et al.*, "Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes—A Meta-Analysis," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, nro. 11, s. 3749–3756, 10/2016, doi: 10.1245/S10434-016-5236-X.
- [34] M. Plante, M. C. Renaud, B. Têtu, F. Harel, and M. Roy, "Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 91, nro. 3, s. 494–503, 12/2003, doi: 10.1016/J.YGYNO.2003.08.024.