

**LEIKKAUKSENAIKAISEN JÄÄLEIKEDIAGNOSTIIKAN LUOTETTAVUUS
KOHDUNRUNGON SYÖVÄN LEVINNEISYYDEN ARVIOINNISSA**

Juha Patamaa

Syventävien opintojen tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos /

Naistentaudit ja synnytykset

Joulukuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

PATAMAA, JUHA: Leikkauksenaikaisen jääleikediagnostiikan luotettavuus kohdunrunгон syövän levinneisyyden arvioinnissa

Opinnäytetyö, 34 sivua

Opinnäytetyön ohjaajat: dosentti Maarit Anttila ja LT Henna Kärkkäinen

Joulukuu 2014

Avainsanat: kohtusyöpä, kohdunrunгон syöpä, jääleike, lymfadenektomia, levinneisyys

Kohdunrunгон syöpä on yleisin gynekologinen syöpä. Kohdunrunгон syövän levinneisyyden määrittäminen ja hoito on suurimmalle osalle taudeista kirurginen. Yli 70 % kohdunrunгон syövästä diagnosoidaan taudin aikaisessa vaiheessa ja ne ovat ennusteeltaan matalan riskin tauteja. Tällöin hoidoksi riittää kohdun ja sivuelinten poisto, joka on parantava hoito. Syövän riskiarvioon ja hoitopäätökseen vaikuttavat tekijät ovat kasvaimen histologinen tyyppi ja erilaistumisaste, invaasiovyvyys myometriumiin sekä levinneisyys kohdunkaulan ja kohdun viereisten elinten alueelle.

Leikkauksenaikaisten jääleikkeiden avulla pyritään tunnistamaan matalan riskin taudit sekä toisaalta keskisuuren ja suuren riskin syövä, joille lantion ja para-aortaalisien alueiden imusolmukkeiden poisto on aiheellinen taudin levinneisyyden täydelliseksi selvittämiseksi ja liitännäishoitojen tarpeen määrittämiseksi. On tärkeää tietää, kuinka hyvin jääleikediagnoosit vastaavat lopullista kohdun parafiinileikkeestä tehtyä diagnoosia, jotta matalan riskin potilailla vältytään turhilta imusolmukkeiden poistoilta ja liitännäishoidoilta. Jääleikediagnostiikan luotettavuus on ollut viime vuosina vilkkaan tutkimuksen alla. Viimeisimmät kansainväliset tutkimukset puoltavat jääleikediagnostiikan käyttöä levinneisyysriskin arvioissa.

Tässä tutkimuksessa arvioitiin leikkauksenaikaisen jääleikediagnostiikan luotettavuutta kohdunrunгон kasvainten hoidossa. Retrospektiivisen tutkimuksen kohteena olivat vuosina 2009–2013 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa tehdyt kohdunpoistoleikkaukset, joissa käytettiin jääleikediagnostiikkaa. Potilaita oli yhteensä 233. Tutkimuksessa verrattiin jääleikkeen perusteella tehtyä riskiarviota lopulliseen levinneisyysriskiin.

Tutkimuksessa todettiin, että korkean levinneisyysriskin syöpien tunnistamisessa jääleikediagnostiikan sensitiivisyys oli 68 %, spesifisyys 95 %, positiivinen ennustearvo 91 % ja negatiivinen ennustearvo 80 %.

Tämä tutkimus tukee näkemystä siitä, että leikkauksenaikainen jääleikediagnostiikka on hyvä väline kohdunrunгон syövän levinneisyysriskin arvioissa. Jääleikediagnostiikka yhdistettynä leikkausta edeltävään diagnostiikkaan löytää 87 % korkean riskin taudeista.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

PATAMAA, JUHA: Reliability of frozen section diagnostics in staging of endometrial cancer

Thesis, 34 pages

Tutors: Maarit Anttila, docent, Henna Kärkkäinen, MD

December 2014

Keywords: Endometrial cancer, frozen section, lymphadenectomy, staging

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy. In most cases, the staging and management of endometrial cancer is surgical. More than 70 per cent of endometrial cancers are diagnosed in the early stage and have low risk of metastatic disease. In these cases the curable treatment is total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. Histological type and grade, myometrial invasion, cervical involvement and spreading to adjacent organs are the things that effect to the risk assessment and treatment decisions of endometrial cancer.

Intraoperative frozen sections are used to exclude low-risk diseases from intermediate to high-risk diseases, which should be surgically staged using complete pelvic and paraaortic lymphadenectomy, to decide the need of adjuvant therapies. It is important to know the correlation between the frozen section diagnoses and the final paraffin section diagnoses in order to avoid unnecessary lymphadenectomies and adjuvant therapies. In recent years the reliability of frozen section diagnostics have been under active research. The most recent international studies support the use of frozen sections in staging and risk assessment of endometrial cancer.

In this study the reliability of intraoperative frozen section diagnostics in the management of endometrial cancer was evaluated. We studied retrospectively all the patients who underwent hysterectomy and frozen sections were taken from the uterus between 2009 and 2013 in Kuopio University Hospital. The study population consisted of 233 women. The risk assessment based on frozen section diagnosis was compared with the final risk assessment.

Analyzing frozen sections to recognize high-risk endometrial cancers we reached the sensitivity of 68 %, specificity of 95 %, positive predictive value of 91 % and negative predictive value of 80 %.

The results of the study support the stand that frozen section diagnostics is a good tool in endometrial cancer risk assessment. Combination of frozen section diagnostics and preoperative diagnostics can identify 87 % of high-risk cancers.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	5
1.1 Yleistä kohtusyövästä	5
1.2 Kohtusyövän diagnostiikka	7
1.3 Kohtusyövän levinneisyysluokitus	8
1.4 Kohtusyövän hoito	9
1.4.1 Kirurginen hoito	9
1.4.1.1 Yleistä kirurgisesta hoidosta	9
1.4.1.2 Jääleikediagnostiikka kirurgisessa hoidossa	11
1.4.1.3 Kohtusyövän jääleikediagnostiikan tarkkuus KYS:ssa 1999-2008	12
1.4.2 Liitännäishoidot	13
1.4.3 Inoperaabelin potilaan hoito	14
1.5 Kohtusyövän ennuste	14
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	16
3 TULOKSET	18
4 POHDINTA	29
LÄHTEET	30

1 JOHDANTO

1.1 Yleistä kohtusyövästä

Kohtusyöpä eli kohdunrunгон syöpä on maailmanlaajuisesti yleisin gynekologinen syöpä. Syöpärekisterin (2014) tietojen mukaan Suomessa kohtusyöpä oli vuonna 2012 rintasyövän, paksusuolisyövän, keuhkosityövän ja ihon syöpien jälkeen viidenneksi yleisin syöpä naisilla ja siihen sairastui tuona vuonna 782 naista. Ilmaantuvuus oli 12,9/100 000 naista kohden. Vuosina 2008–2012 kohdunrunгон syöpään sairastui keskimäärin 812 naista vuodessa. Esiintymishuippu on 60–74 vuoden iässä. Tähän ikäryhmään osui 48 % uusista diagnooseista. 95 % kohdunrunгон syöivistä todettiin yli 50-vuotiailla ja 99,4 % yli 40-vuotiailla naisilla. Vuonna 2012 Suomessa kuoli 188 naista kohdunrunгон syöpään. (Suomen syöpärekisteri 2014) Aiemman tutkimuksen mukaan 75 % naisista sairastuu vaihdevuosien jälkeen (Kong ym. 2008).

Kohtusyöpä voidaan luokitella kolmeen tyyppiin: tyyppiin I, II ja perinnöllisiin syöpiin. Tyypin I syövät ovat histopatologialtaan hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneita ja myometriumin invaasio on pinnallinen. Tyypin I syövät ovat usein riippuvaisia estrogeenialtistuksesta ja kehittyvät hyperplasian pohjalta. Sairastuneet ovat tyypillisesti lihavia ja nuorempia kuin tyypin II syöpään sairastuneet. Histologiselta tyypiltään tyypin I syövät ovat useimmiten endometrioideja kasvaimia. 80 % endometriumin syöivistä on tyyppiä I. (Sorotsky 2012)

Tyypin II kasvaimia on n. 10–20 % syöivistä. Ne ovat pääosin histologiselta tyypiltään serooseja papillaarisia tai kirkassoluisia karsinomia. Tyypin II syövät ovat estrogeenialtistuksesta riippumattomia ja kehittyvät usein vanhemmille naisille atrofiseen limakalvoon. Ennuste tyypin II syöville on huonompi kuin tyypin I syöville. (Sorotsky 2012)

Perinnölliset syöpätyypit kattavat jopa 10 % endometriumin syöivistä. Ne esiintyvät suvuittain tai voivat olla osana Lynchin syndroomaa (Sorotsky 2012). Lynchin syndrooman taustalla oleva geenivirhe, joka aiheuttaa myös ei-polypoottista kolorektaalikarsinoomaa (HNPCC), on kohtusyövän syynä 2–5 % tapauksista (Grénman ja Auranen 2011).

Kohdunrunгон syövän riskitekijöitä ovat ikä, perinnöllinen alttius, ylipaino, diabetes, monirakkulaiset munasarjat, synnyttämättömyys, myöhäinen menopaussi-ikä, estrogeenia tuottavat

munasarjakasvaimet, estrogeenihoito sekä tamoksifeeni- tai toremifeenihoito (Grénman ja Auranen 2011).

Ylipainon ja erityisesti keskivartalolihavuuden on osoitettu nostavan kohtusyövän riskiä. 70 % syövän aikaisessa vaiheessa diagnosoiduista naisista on lihavia (Courneya ym. 2005). Myös syöpäpotilaiden riski kuolla kasvaa painoindeksin noustessa (Calle ym. 2003). Naisilla, joiden painoindeksi oli yli 40, oli merkitsevästi huonompi selviytyminen ja enemmän syövästä riippumattomia kuolemia kuin ei-lihavilla naisilla (von Gruenigen ym. 2006).

Rintasyövän hoidossa käytettävien selektiivisten estrogeenireseptorin muuntelijoiden tamoksifeenin ja toremifeenin on osoitettu lisäävän kohtusyöpäriskiä. Rintasyöpäpotilailla tamoksifeenin käyttö hoidossa lisäsi kohtusyöpäriskiä kolminkertaiseksi. Suurin osa syövästä oli tyyppiä I. (Ferguson ym. 2006, Fisher ym. 1998, Magriples ym. 1993)

Oraaliseen estrogeenikorvaushoitoon liittyy 2–12-kertainen kohtusyöpäriskin nousu. Estrogeeniannoksen nosto ja pitkä hoitoaika lisäävät riskiä. Syövät olivat pääosin tyyppiä I. (Brinton ja Hoover 1993)

Vähintään viisi vuotta jatkuvan progestiini- tai yhdistelmäehkäisytablettien käytön on osoitettu laskevan voimakkaan progestiini-vaikutuksen vuoksi kohtusyöpäriskiä 50–60 % (Grimes ja Economy 1995, Grénman ja Auranen 2011).

Kohdunrunnon syövän erilaistumisastetta eli gradusta määritellään kolmiportaisella asteikolla, jossa kasvaimen solujen erilaistuminen rauhasepiteelisoluiksi, soluatyypia ja mitoosien määrä arvioidaan. G1:n kasvaimet ovat hyvin erilaistuneita (< 5 % rauhaskudosta korvaavaa solidia komponenttia), G2:n kasvaimissa solidia komponenttia on 6–50 % ja G3:n kasvaimissa yli 50 % on solidia komponenttia. (Grénman ja Auranen 2011)

1.2 Kohtusyövän diagnostiikka

Yleisimmin kohtusyöpä diagnosoidaan tutkittaessa poikkeavaa gynekologista vuotoa. Kohtusyövän ensioireena yli 90 %:lla naisista on poikkeava verinen gynekologinen vuoto. Kohdunrunгон syövän riski kasvaa iän myötä. Yli 70-vuotiailla naisilla noin puolet gynekologisista vuodoista johtuu syövästä. (Grénman ja Auranen 2011)

Diagnoosin pohjana on endometriumnäyte. Endometriumnäyte tulisi ottaa yli 40-vuotiailta naisilta, joilla esiintyy epänormaalia veristä vuotoa, sekä nuoremmilta naisilta, joilla on edellä mainittuja riskitekijöitä (Sorotsky 2012). Tavallisimmin kohdun limakalvosta otetaan imunäyte muovista katetria käyttäen. Kohdun limakalvo voidaan poistaa näytteeksi myös kaavinnalla. Tämä vaatii kuitenkin anestesiaa eikä ole tarpeellista useimmissa tapauksissa kohtusyöpää epäiltäessä. Endometriumnäytteen sekä positiivinen että negatiivinen ennustearvo on yli 90 % (Sorotsky 2012). Limakalvonäytteen soluista määritetään niiden histopatologinen tyyppi ja arvioidaan erilaistumisaste.

Kasvaimen levinneisyyttä pyritään selvittämään kliinisen tutkimuksen ja transvaginaalisen ultraäänitutkimuksen avulla. Emättimen kautta tehtävän kaikututkimuksen avulla saadaan lisäksi tietoa kasvaimen myometriuminvaasiosta sekä mahdollisesta leviämisestä kohdunkaulan alueelle (Homesley 1996). On osoitettu, että alle 5 mm paksu kohdun limakalvon ultraäänitutkimuksessa ennustaa 99 %:n varmuudella, että potilaalla ei ole kohtusyöpää (Langer ym. 1997). Toisessa tutkimuksessa postmenopausaalisilla naisilla alle 4 mm kohdun limakalvon paksuus ultraäänessä sulki pois kohtusyövän täydellisesti (Gull ym. 2000). Toisaalta 96 % kohtukarsinoomapotilaista oli ultraäänessä nähtävissä yli 5 mm paksu endometrium (Smith-Bindman ym. 1998).

Mikäli kohdun limakalvonäyte ei onnistu tai oireiden, ultraäänitutkimuksen ja histologisten löydösten välillä on epäsuhtaa, tulisi suorittaa hysteroskopia. Tutkimuksen avulla voidaan arvioida myös taudin leviämistä kohdunkaulan kanavaan. (Grénman ja Auranen 2011) Lopullinen levinneisyyden määrittäminen tapahtuu kirurgisesti.

Leikkausta ennen pyritään selvittämään kasvaimen levinneisyyttä ja tunkeutumista kohdun lihaskerrokseen, kartoittamaan riskejä ja päättämään hoitolinjat. Veren kohonneen CA-12-5-pitoisuuden (syöpäantigeeni) on todettu olevan merkittävin ennustetekijä kohdun ulkopuolelle levinneestä taudista (Sood ym. 1997).

Magneettikuvauksella saadaan hyvä pehmytkudoksen erotuskyky, ja sen avulla voidaan arvioida myometriuminvaasion syvyys sekä kasvaimen leviäminen kohdunkaulaan. Diagnoosivaiheessa magneettikuvaus ei kuitenkaan ole tarkkuudeltaan merkittävästi parempi ultraäänitutkimukseen verrattuna. Vertailututkimuksessa 74 potilaan aineistossa myometriuminvaasio arvioitiin oikein 84 %:ssa ultraäänitutkimuksista ja 82 %:ssa magneettikuvauksista. Magneettikuvauksen ja tietokonekerroskuvauksen suorittaminen rutiininomaisesti muuttaa hoitolinjaa harvoin, ja ne ovat huonoja tutkimuksia imusolmukkeisiin leviämisen toteamisessa (Connor ym. 2000). MRI on tietokonetomografiaa parempi väline arvioitaessa myometriuminvaasiota (Chung ym. 2007). Magneettikuvaus ei kuitenkaan anna riittävää sensitiivisyyttä, ennustearvoa tai tarkkuutta hoitopäätösten tekemiseen (Nakao ym. 2006). Tuoreemmassa tutkimuksessa magneettikuvauksen osoitettiin, yhdessä jääleikediagnostiikan kanssa käytettynä, olevan käyttökelpoinen matalan riskin potilaiden löytämiseksi (Hahn ym. 2012).

1.3 Kohtusyövän levinneisyysluokitus

Kohtusyövän kirurginen hoito suunnitellaan syövän levinneisyysarvion perusteella. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) on laatinut kansainväliset gynekologisten syöpien levinneisyysluokitukset vuodesta 1958. Vuonna 1988 FIGO muutti kohtusyövän levinneisyyden määrittämisen kirurgiseksi, koska pelkkä kliininen arvio oli todettu epäluotettavaksi (Mikuta 1993). Viimeisimmät muutokset FIGO:n luokitukseen ovat vuodelta 2009. Levinneisyysluokitus on esitetty taulukossa 1.

TAULUKKO 1. Kohdunrungsyövän kirurginen levinneisyysluokitus FIGO 2009 (Mutch 2009).

Kasvain rajoittunut kohdun runkoon	I
Kasvain ulottuu enintään kohtulihaksen puoliväliin	IA
Kasvain ulottuu vähintään kohtulihaksen puoliväliin	IB
Kasvain levinnyt kohdunkaulan stroomaan	II
Kasvain levinnyt kohdun rungon ja -kaulan ulkopuolelle lantioon	III
Kasvain levinnyt kohdun rungon seroosaan tai sivuelimiin tai molempiin	IIIA
Etäpesäkkeitä emättimessä tai kohdunkaulan vieruskudoksessa	IIIB
Etäpesäkkeitä lantion alueen imusolmukkeissa	IIIC1
Etäpesäkkeitä para-aortaalisissa imusolmukkeissa	IIIC2
Kasvain levinnyt viereisiin elimiin tai lähettänyt etäpesäkkeitä lantion ulkopuolelle	IV
Kasvain levinnyt rakkoon tai suolen limakalvoon tai molempiin	IVA
Kasvain lähettänyt etäpesäkkeitä muualle vatsaontelon alueelle, vatsaontelon ulkopuolelle tai nivustaipeen imusolmukkeisiin	IVB

1.4 Kohtusyövän hoito

1.4.1 Kirurginen hoito

1.4.1.1 Yleistä kirurgisesta hoidosta

Kohdunrungan syövän hoito on suurimmassa osassa tapauksia leikkaus. Leikkauksessa selvitetään taudin levinneisyys ja poistetaan mahdollisuuksien mukaan kaikki syöpäkudos. Leikkauksessa poistetaan aina kohtu ja sivuelimet sekä otetaan sytologinen näyte vatsaontelosta. (Plataniotis ja Castiglione 2010) Leikkauksessa voidaan lisäksi poistaa vatsapaita sekä imusolmukkeet lantionalueelta ja para-aortaalisesti. Mikäli kaikki nämä poistetaan näytteeksi, puhutaan kohtusyövän levinneisyysasteen täydellisestä määrittämisestä. Leikkaus voidaan tehdä laparotomialla, laparospooppisesti, vaginaalisena kohdun ja sivuelinten poistona laparoskopia-

avusteisesti tai robottiavusteisena laparoskooppisena toimenpiteenä. Laparoskooppisen toimenpiteen on todettu aiheuttavan vähemmän komplikaatioita, johtavan lyhempään sairaalassaoloaikaan ja parantavan elämänlaatua kuuden viikon ajan leikkauksen jälkeen verrattuna laparotomian (Walker ym. 2009).

Leikkausta edeltäneen riskiarvion ja leikkauksenaikaisten jääleikkeiden perusteella pyritään tunnistamaan potilaat, joilla on suuri riski taudin uusiutumiseen ja leviämiseen kohdun ulkopuolelle. Toisaalta pyritään tunnistamaan matalan riskin potilaat, jotta turhalta imusolmukkeiden poistamiselta vältyttäisiin näiden naisten kohdalla. Imusolmukkeiden poisto aiheuttaa leikkausajan ja sairaalahoidon pitenemistä sekä lisää komplikaatioiden riskiä. Tyypillisiä lymfadenektomian komplikaatioita ovat hematoomat, verisuonivauriot, lymfakystat, alaraajojen turvotus, virtsanjohdinvauriot sekä hermovauriot. (Larson ym 1992, Cheng 1998)

Hoito määräytyy riskiarvion perusteella. Leikkausta edeltävien tutkimusten eli endometriumnäytteen, transvaginaalisen ultraäänitutkimuksen, magneettikuvauksen, tietokonetomografian ja CA 125 -pitoisuuden määrittämisen tarkkuus selvittäessä syövän levinneisyyttä imusolmukkeisiin on huono. Tämän vuoksi FINGOG (Suomen gynekologisen onkologian erikoislääkärit) on päättänyt hoitosuosituksissaan siihen, että pelkkä kohdun ja sivuelinten poisto riittää hoidoksi ainoastaan matalan riskin potilaille, joilla taudin leviäminen on epätodennäköistä. Keskisuuren ja suuren riskin potilailla pyritään aina levinneisyyden määrittämiseen kirurgisesti myös lantion ja para-aortaalisen alueen imusolmukkeista.

Taulukossa 2 on esitetty FINGOG:n käyttämä kasvainten jaottelu matalan, keskikorkean ja korkean riskin endometriumin syöpiin. Perusteena on syövän levinneisyys (stage), erilaistuminen (gradus) ja syövän histologinen tyyppi.

Matalan ja keskisuuren riskin syövät ovat histologialtaan endometrioideja kasvaimia. Matalan riskin syöpä ulottuu korkeintaan kohtulihaksen puoliväliin ja erilaistuminen on korkeintaan astetta G2, eli solidia komponenttia alle 50 % kasvaimesta. Keskisuuren riskin syöpä rajoittuu alle kohtulihaksen puoliväliin erilaistumisesta riippumatta tai rajoittuu kohdunrunkoon ja on korkeintaan gradusta 2. Korkean riskin taudista puhutaan, mikäli kasvain ei rajoitu kohdunrunkoon tai ulottuu yli puolivälin lihaskerrosta ja on huonosti erilaistunut (G3). Kaikki histologialtaan ei-endometrioidit syövät ovat korkean riskin tauteja.

TAULUKKO 2. Kohdunrunгон syövän uusiumisriskiluokitus (FINGOG 2012).

Riski	Stage, gradus ja histologia	Osuus kaikista syövistä (%)
Matala	IA, G1-2	60
Keskikorkea	IA, G3 IB, G1-2	20
Korkea	IB, G3 ja II-IV Ei-endometrioidi histologia, I-IV	20

Hoidoksi matalan riskin taudeille suositellaan kohdun ja sivuelinten poistoa sekä sytologisen näytteen ottoa. Matalan riskin taudeilla imusolmukkeiden poisto ei myöskään paranna ennustetta eikä vähennä syövän uusiutumisriskiä (Bertelsen ym. 2011).

Keskikorkean riskin taudin hoitosuositus on kohdun ja kohdun sivuelinten poisto, sytologinen näyte sekä lantion ja para-aortaalisen alueen imusolmukkeiden poisto. Näin taudin levinneisyys imusolmukkeisiin tulee selvitettyä. Korkean riskin taudissa hoitosuositus on sama; kohdun ja kohdun sivuelinten poisto, sytologinen näyte sekä lantion ja para-aortaalisen alueen imusolmukkeiden poisto. Mikäli kasvain on histologialtaan ei-endometrioidi, poistetaan myös vatsapaita. Kun syövän leviäminen viereisiin elimiin on tiedossa ennen leikkausta tai kasvaimen tiedetään lähettäneen etäpesäkkeitä (levinneisyysaste IV), on hoito aina tapauskohtaista. Mikäli potilaan yleinen terveydentila sallii ja päädytään leikkaushoitoon, niin pyritään leikkauksessa poistamaan kohtu ja kohdun sivuelimet ja antamaan liitännäishoitona sytostaattihoido. (FINGOG 2012)

1.4.1.2 Jääleikediagnostiikka kirurgisessa hoidossa

Leikkausta edeltävän endometriumnäytteen ja kuvantamistutkimusten avulla määritellään alustavasti kasvaimen histologinen tyyppi, erilaistuminen ja arvioidaan myometriuminvaasion syvyyttä sekä levinneisyyttä kohdunkaulan alueelle ja viereisiin elimiin. Leikkauksen aikana

poistettavasta kohdusta on mahdollista valmistaa jääleikepreparaatteja, joista voidaan arvioida edelleen näitä samoja asioita sekä tarkemmin syövän leviämistä myometriumin imu- ja verisuoniin. Jääleikkeet otetaan yleensä kohdunrungosta ja kohdunkaulasta siltä alueelta, jossa kasvaimen invaasio kohdun lihaskerrokseen on silminnähtävien kaikkein suurin. Täten pyritään saamaan paras mahdollinen arvio myometriuminvaasiosta ja syövän leviämisestä kohdunkaulaan. Jääleikediagnostiikan avulla pyritään leikkauksen aikana tunnistamaan potilaat, joilla täydellinen syövän levinneisyyden määrittäminen imusolmukkeiden poistoinen on tarpeen ja toisaalta säästämään osa potilaista turhalta imusolmukkeiden poistolta ja siitä aiheutuvilta haitoilta. (FINGOG 2012)

Jääleikediagnostiikan käyttö on lisääntynyt viime vuosien aikana kohdunrunnon syövän hoidossa. Aiemmin jääleikediagnostiikan luotettavuudesta on ollut ristiriitaisia tutkimustuloksia ja siksi viime vuosina onkin asian ympärillä tehty melko paljon tutkimusta.

Sanjuán ym. (2006) pyrkivät jo vuonna 2006 analysoimaan preoperatiivisen diagnostiikan ja jääleikkeiden käytön merkitystä diagnostiikassa. Johtopäätöksensä oli, että luotettavin arvio saadaan yhdistämällä endometriumbiopsiaan leikkauksenaikainen jääleikediagnostiikka.

Uusimmissa tutkimuksissa on osoitettu, että leikkauksenaikainen jääleikediagnostiikka on kyllin luotettava ennustamaan lopullista diagnoosia kohdunrunnon syövässä ja että siitä on hyvä apu päätettäessä imusolmukepoistoihin siirtymistä (Stephan ym. 2014, Turan ym. 2013, Kumar ym. 2012, Morotti ym. 2012, Savelli ym. 2012).

Savellin (2012) tutkimuksen mukaan jääleikkeiden käyttö on transvaginaalista ultraääntä parempi myometriuminvaasion arvioinnissa. Jääleikediagnoosi oli merkittävästi preoperatiivista diagnostiikkaa parempi leikkaustekniikan valinnan kannalta (Furukawa ym. 2010).

1.4.1.3 Kohtusyövän jääleikediagnostiikan tarkkuus KYS:ssä 1999–2008

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 1999–2008 kirurgisesti hoidetuilta kohtusyöpöpotilailta tutkittiin jälkikäteen jääleikediagnoosin osuvuutta. Hoidettuja potilaita oli 200. Jääleikediagnostiikan tarkkuus kasvaimen erilaistumisasteen määrittelyssä oli 91 %.

Eri-laistumisasteen suhteen 5,8 % alidiagnosoitiin ja 3,5 % ylidiagnosoitiin. Kasvaimen myometriuminvaasion suhteen jääleikediagnoosi oli oikeassa 87 %:ssa tapauksista. Kohdun lihaskerroksen invaasion suhteen 11,7 % tuli alidiagnosoiduiksi ja 1,7 % ylidiagnosoitiin. Yksikään potilas ei kuitenkaan päätenyt lopulta alihoidetuksi. Samassa tutkimuksessa todettiin, ettei leikkausta edeltävä diagnostiikka sen paremmin kuin leikkauksenaikainen diagnostiikkakaan ollut riittävällä tasolla kasvaimen histologisen tyyppin määrittämisessä. (Niskanen 2012)

1.4.2 Liitännäishoidot

Liitännäishoidot annetaan pääsääntöisesti ensimmäisen leikkauksen jälkeen. Liitännäishoitojen valinta määräytyy uusiutumisen riskin mukaan. Liitännäishoitoina käytetään paikallista, pikkulantion tai mahdollisesti para-aortaalisen alueen kattavaa sädehoitoa sekä solunsalpaajahoitoa tai näiden yhdistelmiä. Brakyterapia on sädehoitoa, joka pyritään antamaan paikallisesti mahdollisimman lähelle syöpää. Kohdunrunгон syövässä brakyhoito annetaan vaginansisäisesti asetettavalla radioaktiivisella lähteellä. Sillä saadaan korkea paikallinen sädeannos ja pyritään siten estämään taudin uusiutuminen emättimessä. Brakyterapian on osoitettu parantavan selviytymistä kohdunrunгон syövästä yksittäisessä tutkimuksessa. (Lachance ym. 2008)

Mikäli imusolmukkeiden poisto on tehty leikkauksen aikana ja syövän levinneisyys on selvitetty, ei matalan riskin syövässä anneta liitännäishoitoja. Keskikorkean riskin syövässä annetaan paikallinen brakyterapia, mikäli kasvaimen koko on ollut yli 2 cm halkaisijaltaan. Korkean riskin tapauksissa annetaan paikallinen brakyterapia, mikäli kasvain on endometrioidi, ja solunsalpaajahoito sekä harkinnan mukaan brakyterapia, mikäli kasvain on ei-endometrioidi. (FINGOG 2012)

Kohdunkaulaan levinneen syövän (stage II) liitännäishoitona annetaan endometrioideille kasvaimille brakyterapia ja ei-endometrioideille brakyterapian lisäksi solunsalpaajahoito. Kohdun ulkopuolelle lantion alueelle levinneeseen tautiin annetaan liitännäishoitona solunsalpaajahoito ja ulkoinen sädehoito. Para-aortaalialueen imusolmukkeisiin levinneelle taudille annetaan harkinnan mukaan myös sädehoito samaiselle alueelle. Laajemmin kohdun viereisiin elimiin levinnyt tauti ja leikkauksen jälkeen havaittava jäännöskasvain käsitellään aina hoidot yksilöllisesti suunnitellen. (FINGOG 2012)

Mikäli imusolmukkeiden poisto on jäänyt leikkauksen aikana tekemättä, voi leikkauslaajuus osoittautua vajavaiseksi kohtupreparaatin lopullisen diagnoosin muutettua alkuperäistä diagnoosia. Tällöin vajaaksi jäänyttä leikkauslaajuutta voidaan joutua kompensoimaan. (FINGOG 2012)

Mikäli ennen leikkausta syöpää on pidetty matalan riskin tautina ja lopullinen diagnoosi muuttaa taudin keskikorkean riskin taudiksi, on kompensationsa annettava lantion sädehoito tai harkittava uusintaleikkauksen tekemistä ja täydellistä levinneisyyden määrittystä imusolmukepoistoin. Jos matalan riskin taudiksi etukäteen arvioitu tauti osoittautuukin levinneeksi kohdunkaulan alueelle (stage 2), annetaan endometrioideille kasvaimille täydennyshoitona lantion sädehoito ja muille kasvaimille lisäksi solunsalpaajahoito. Jos tautia ennen leikkausta pidettiin keskikorkean uusiutumisen riskin syöpänä ja se osoittautuukin korkean riskin taudiksi, joka on myometriuminvaasioltaan yli puolet lihaskerroksen paksuudesta tai levinnyt kohdunkaulan alueelle (stage IB-II), ei tarvetta kompensatiohoidoille kuitenkaan ole. (FINGOG 2012)

Metastasoituneen syövän hoidossa voidaan käyttää medroksiprogesteroniasetaattia samoin kuin niiden potilaiden kanssa, jotka eivät kestä solunsalpaajahoitoja Uusiutuvalle syöväälle määritellään hoitolinjaukset aina yksilöllisesti. Hoitoina voidaan käyttää leikkausta, sädehoitoa, solunsalpaajia tai hormonihoitoa tai näiden yhdistelmiä. (FINGOG 2012)

1.4.3 Inoperaabelin potilaan hoito

Potilaita, joilla on runsaasti muita sairauksia, ei välttämättä voida potilaan huonon kokonaistilanteen vuoksi leikata. Tällaisten potilaiden tilanne on aina arvioitava kokonaisuutena ja mahdollisista hoitolinjoista päätettävä tähän kokonaisuuteen nojaten. Joissain tapauksissa, joissa laparotomiaan ei voida yleistilanteen, huomattavan lihavuuden tai korkean leikkauriskin vuoksi ryhtyä, voidaan kohdun ja kohdun sivuelinten poisto suorittaa vaginan kautta. Tutkimuksen mukaan sädehoito on vaihtoehto ensilinjan hoidoksi, mikäli leikkausta ei ole mahdollista suorittaa (Podzielinski ym. 2012). Myös medroksiprogesteroniasetaattia voidaan harkita hoidoksi potilaille, joita ei muiden sairauksien vuoksi voida leikata (FINGOG 2012).

1.5 Kohtusyövän ennuste

Syövän levinneisyys on tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä, ja kirurginen levinneisyyden selvittely tarjoaa tähän parhaat mahdollisuudet (Sorotsky 2012). 81 902 naisen aineistossa vuosina 1988–2006 FIGO:n uuden levinneisyysluokituksen mukaan luokan IA syövissä potilaista 88,9 % oli elossa viiden vuoden kuluttua syövän toteamisesta (Lewin ym. 2010).

Vuosina 1999–2001 kirurgisesti luokitelluilla potilailla selviytyminen riippui levinneisyydestä siten, että levinneisyysasteella I 79–93 %, asteella II 66–86 %, asteella III 14–79 % ja asteella IV 13–49 % potilaista oli elossa viiden vuoden kuluttua taudin toteamisesta. Uusiutumisiriskiä lisääviä tekijöitä ovat yli 60 vuoden ikä, kasvaimen huono erilaistumisaste ja syvä myometriuminvaasio. Taudin uusiutuessa ennuste on selvästi huonompi. 5-vuotiselossaololuku on 10–30 %. (Grénman ja Auranen 2011)

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tämä tutkimus tehtiin retrospektiivisesti marraskuussa 2014. Aineistona olivat kaikki potilaat, joista oli vuosina 2009–2013 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa otettu kohdunpoiston yhteydessä jääleikkeet kohdun limakalvosta. Tällaisia potilaita oli 252. Näistä myoomien vuoksi poistettuja kohtuja, joissa endometriumien maligniteettiepäilyä ei herännyt missään vaiheessa, oli 11 kappaletta. Nämä poistettiin lopullisesta aineistosta. Lisäksi aineistosta poistettiin neljä kohdun sarkoomaa, eli pehmytkudoksen malignia kasvainta, ja neljä munasarjalähtöistä syöpää. Tutkimuspopulaatio muodostui lopulta näin ollen 233 potilaasta.

Leikkausta edeltävässä diagnostiikassa käytettiin pääsääntöisesti endometriumnäytettä, joka otettiin aspiraatiokanyylillä polikliinisesti tai yleisanestesiassa tapahtuneessa hysteroskopiassa ja kaavinnassa. Endometriumnäytteen pohjalta arvioitiin muutoksen histologinen tyyppi ja mahdollisuuksien mukaan erilaistumisaste. Taudin levinneisyyden arviointiin käytettiin transvaginaalista ultraäänitutkimusta ja otettiin thorax-kuva. Epäiltäessä suuren riskin tautia levinneisyyttä tutkittiin leikkausta edeltävästi magneetti- tai tietokonekerroskuvauksella. Osalta potilaista tutkittiin myös seerumin CA-125-pitoisuus.

Leikkauksessa vatsaontelosta otettiin Douglasin kuopassa olevasta nesteestä sytologinen näyte. Seuraavaksi poistettiin kohtu, munanjohtimet ja munasarjat. Nämä lähetettiin patologille jääleikkeiden valmistusta varten. Jääleikkeitä valmistettiin tavallisimmin yksi tai kaksi kappaletta kohdunrungosta siltä kohden, missä silmämääräisesti invaasio kohdun seinämän lihaskerrokseen oli kaikkein syvintä. Lisäksi useimmissa tapauksissa valmistettiin yksi jääleike kohdunkaulan alueelta.

Jääleikkeiden avulla pyrittiin arvioimaan, oliko kyseessä suuren riskin tauti. Patologi arvioi jääleikkeistä kasvaimen histologisen tyypin ja erilaistumisasteen, myometriuminvaasion syvyyden ja sen, oliko kasvain levinnyt kohdunkaulan stroomaan. Mikäli patologi näki jääleikenäytteissä kasvaimen invasoimista imu tai verisuoniin, ilmoitettiin myös tämä lausunnossa. Leikkaava gynekologi sai puhelimitse tiedon jääleiketutkimuksen tuloksista. Jos suuren riskin tauti todettiin, edettiin seuraavaksi lymfadenaktomian kautta tehtävään täydelliseen kirurgiseen taudin levinneisyyden selvittelyyn. Imusolmukkeiden poisto tehtiin aina lantion alueelle ja lisäksi voitiin poistaa imusolmukkeet para-aortaalialueelta suolilievevaltimoon asti, jolloin puhutaan matalasta para-aortaalialueesta, tai munuaisvaltimoiden korkeudelle saakka, jolloin puhutaan korkeasta para-aortaalialueesta lymfadenektomiasta.

Patologi määrittäi lopullisen diagnoosin ja taudin levinneisyyden parafiinileikkeiden avulla. Parafiinileikkeet valmistettiin kohdunrungon ja kohdunkaulan preparaateista sekä lymfadenektomiassa poistetuista imusolmukkeista. Lopullisessa patologin lausunnossa oli määritettynä muutoksen histologinen tyyppi ja erilaistumisaste, kasvaimen koko, invaasio lihaskerrokseen ja mahdollinen leviäminen imusuoniin tai verisuoniin. Poistetuista imusolmukkeista ilmoitettiin lukumäärä ja monestako imusolmukkeesta löytyi etäpesäkkeitä. Kasvaimen levinneisyysaste määritettiin FIGO:n levinneisyysluokitusta käyttäen. Lausuntoja antaneilla patologeilla oli vaihteleva kokemus gynekologisten näytteiden ja jääleikenäytteiden tutkimisesta. Mahdollisuus konsultoida kokeneempaa kollegaa oli olemassa.

Tiedot jääleikkeiden ja lopullisten parafiinileikkeiden lausunnoista kerättiin QPAWEB-tietokantasovellusta käyttäen. Leikkausta edeltäviä diagnostisia tietoja ja tietoja leikkauksen kulusta kerättiin Miranda-potilastietojärjestelmästä ja QPAWEB-tietokantasovellusta käyttäen. Kerätyn informaation tilastolliseen analyysiin käytettiin IBM SPSS Statistics 22 -ohjelmistoa.

3 TULOKSET

Tutkimusaineisto oli 233 kohdunpoiston ja leikkauksenaikaisen jääleikediagnoosin läpikäynyttä potilasta. Tutkimuksen potilaat olivat toimenpidepäivänä 32–85-vuotiaita mediaani-ikä ollessa 66 vuotta. Kohdunpoistojen yhteydessä jääleikediagnostiikkaa käytettiin 38–60 kertaa vuodessa ja vuotuiset määrät olivat nousussa. Tutkimuksen jääleikkeet jakautuivat ajallisesti vuosille 2009–2013 taulukon 3 mukaisesti.

TAULUKKO 3. Tutkimuksen jääleikkeiden jakautuminen vuosille 2009–2013.

	Jääleikkeiden määrä	Prosenttiosuus jääleikkeistä
2009	38	16,3
2010	36	15,5
2011	51	21,9
2012	48	20,6
2013	60	25,8
Yhteensä	233	100,0

Lopullisissa diagnooseissa potilailta löytyi 212 syöpää, joista 199 oli tyypillisiä endometrioideja adenokarsinomia, viisi kirkassoluisia karsinomia, kolme seroosia papillarisia karsinomia ja viisi karsinosarkoomia. Syöpien osuus lopullisista näytteistä oli siten 91 % tutkimuspopulaatiosta. 15 kohdussa oli löydöksenä kompleksi atyyppinen hyperplasia ja kuudessa tapauksessa ei taustalta löytynyt maligniteettia tai soluatypiaa. Kuudesta hyvänlaatuisesta muutoksesta kolme oli lopulliselta diagnoosiltaan hyperplasiaa ilman atypiaa, yksi atrofinen kohdun limakalvo, yksi limakalvopolyyppi ja yhdessä tapauksessa muutosten pääteltiin johtuneen hormonikorvaushoidosta. Nämä tulokset on esitetty taulukossa 4.

Syöpien erilaistumisastetta on tarkasteltu taulukossa 5. 44 % syöivistä oli hyvin (G1), 42 % kohtalaisesti (G2) ja 14 % huonosti (G3) erilaistuneita.

TAULUKKO 4. Tutkittujen syöpien lopullinen histologinen tyyppi.

	Määrä	Prosenttiosuus
Tyypillinen endometrioidi adenokarsinooma	199	85,4
Seroosi papillaarinen karsinooma	3	1,3
Kirkassoluinen karsinooma	5	2,1
Karsinosarkooma	5	2,1
Kompleksi atyyppinen hyperplasia	15	6,4
Ei malignia tai atypiaa	6	2,6
Yhteensä	233	100,0

TAULUKKO 5. Syöpien erilaistumisaste.

	Määrä	Prosenttiosuus	Kumulatiivinen prosenttiosuus
Gradus 1	93	43,9	43,9
Gradus 2	89	42,0	85,8
Gradus 3	30	14,2	100,0
Yhteensä	212	100,0	

FIGO:n levinneisyysluokitusta käyttäen 55 % syövistä kuului luokkaan IA eli oli rajoittunut kohdunrunkoon ja invasoi alle puolet myometriumiin. Kohdunrunkoon rajoittuneita syöpiä oli yhteensä 76 % kasvaimista (IA + IB). Kohdunkaulan alueelle oli levinnyt 10 % muutoksista (II). 11 %:ssa tapauksista oli kyse lantion alueelle levinneestä syövästä ja 3 % oli levinnyt diagnoosivaiheessa jo viereisiin elimiin tai lantion alueen ulkopuolelle. Tutkittujen syöpien jakautuminen levinneisyysluokkiin FIGO-luokituksen mukaan on esitetty taulukossa 6.

Tuumorin koko oli ilmoitettu 90 %:ssa tapauksista ja se vaihteli mittaamattoman pienestä aina 30 cm halkaisijaltaan olevaan kasvaimen. Alle 2 cm halkaisijaltaan olevia kasvaimia oli ilmoitetuista 27 % ja tätä suurempia 73 %. Aiemmissä tutkimuksissa tuumorin koko on jaettu kahden senttimetrin kohdalla, koska suuren tuumorikoon on havaittu korreloivan korkean riskin tautien kanssa. Tässä aineistossa havaittiin, että suuren riskin taudeiksi luokitelluista 8 % oli alle 2 cm

halkaisijaltaan olevia tuumoreita. Yli 2 cm:n kasvaimista 63 % osoittautui suuren riskin syöviksi. Tämä on esitetty taulukossa 7.

Invaasio myometriumiin oli ilmoitettu kaikilla potilailla. 12 %:lla muutokset rajoittuivat endometriumiin, 57 % invasoivat, mutta alle puoleen väliin lihaskerroksen paksuudesta ja 32 % invaasio ylsi yli lihaskerroksen puolivälin. Kasvaimen invaasio kohdun veri- ja imusuoniin oli ilmoitettu 230 tapauksessa ja 20 % eli 46 tapauksessa invaasio oli nähtävissä.

TAULUKKO 6. Tutkittujen syöpien levinneisyys FIGO:n levinneisyysluokituksen mukaan.

	Määrä	Prosenttiosuus	Kumulatiivinen prosentti
IA	117	55,2	55,2
IB	44	20,8	75,9
II	21	9,9	85,8
IIIA	9	4,2	90,1
IIIB	2	,9	91,0
IIIC	3	1,4	92,5
IIIC1	8	3,8	96,2
IIIC2	2	,9	97,2
IV	3	1,4	98,6
IVB	3	1,4	100,0
Yhteensä	212	100,0	

TAULUKKO 7. Lopullinen riski suhteutettuna tuumorin kokoon.

	Kasvaimen koko		Yhteensä
	Alle 2 cm	Yli 2 cm	
Lopullinen riski matala	44	52	96
Lopullinen riski korkea	8	88	96
Yhteensä	52	140	192

Lymfadenektomia päädyttiin tekemään 109 potilaalle eli 47 %:lle. Näistä 38 % rajoittui lantion alueelle, 9 % laajennettiin matalalle para-aortaali-alueelle ja 53 % tehtiin täysimittaisena munuaisvaltimotasolle saakka. Lymfadenektomioiden vuotuiset määrät vaihtelivat 14:n ja 29:n välillä. Lantion alueelle rajoittuvien imusolmukepoistojen määrä pysyi lähes samana vaihdellen kuuden ja kymmenen välillä vuosittain. Matalalle para-aortaali-alueelle rajoittuvien imusolmukkeiden poistojen määrä oli vielä vuonna 2009 kuusi kappaletta, mutta sen jälkeen niitä oli tehty vain yksi vuodessa. Korkealle para-aortaali-alueelle eli munuaisvaltimotasolle ulottuvien lymfadenektomioiden määrä oli selvimmin nousussa ollen vuonna 2010 seitsemän kappaletta ja vuonna 2013 jo 18 kappaletta. Tämä on esitetty taulukossa 8.

TAULUKKO 8. Lymfadenektomioiden määrä ja laajuus vuosina 2009–2013.

	2009	2010	2011	2012	2013	Yhteensä
Lantio	8	6	11	6	10	41
Lantio ja matala para-aortaalin	6	1	1	1	1	10
Lantio ja korkea para-aortaalin	9	7	9	15	18	58
Yhteensä	23	14	21	22	29	109

Lymfadenektomioissa poistettujen imusolmukkeiden määrä vaihteli 2–100 välillä. Imusolmukemetastaaseja löytyi 18 potilaalta eli 17 %:lta lymfadenektomian kautta levinneisyysmäärityksen läpikäyneistä. Näistä 17 oli tavallisia endometrioideja adenokarsinoomia ja yksi seroosi papillaarinen karsinoma. Yksi oli erilaistumisasteeltaan gradusta 1, 13 gradusta 2 ja neljä gradusta 3. Kahdessa tapauksessa, joissa imusolmukemetastaaseja löytyi myometriuminvaasio oli alle puolet lihaskerroksen paksuudesta ja 16 kasvainta oli invasoinut yli puolet myometriumin paksuudesta. Kaikki olivat suuren kokoluokan kasvaimia eli halkaisija oli vähintään 2 cm. Kasvainten läpimitat vaihtelivat kahden ja kahdeksan senttimetrin välillä.

Preoperatiivisen histologian osuvuutta tutkittaessa monessa patologin lausunnossa endometriumnäytteestä oli maininta epäilystä adenokarsinooman mahdollisuudesta. Käytännössä näissä näytteissä nähtiin siis selvä atypia, muttei selvää invaasiota. Koska lopullisesta parafiinileikkeestä lausuttiin aina muutoksen tarkka histologia, päädyttiin siihen, että preoperatiivisesti nämä epäilyt adenokarsinoomasta laskettiin adenokarsinoomiksi ja yhdistettiin varmasti adenokarsinoomiksi lausuttujen kanssa. Näin laskettuna, eli 96 % (160/167)

preoperatiivisesti adenokarsinoomina pidetyistä näytteistä osoittautui lopulta adenokarsinoomiksi. Näistä vain kaksi osoittautui lopulta kompleksiksi atyyppiseksi hyperplasiaksi, kaksi karsinosarkoomaksi, kaksi kirkassoluiseksi karsinoomaksi ja yhdessä tapauksessa taustalla oli hyvälaatuinen muutos. Preoperatiivisen endometriumnäytteen pohjalta kahta näytettä pidettiin seroosina papillaarisena karsinoomana, kolmea kirkassoluisena karsinoomana ja kahta karsinosarkoomana. Nämä vastasivat täysin lopullista histologiaa. 54 näytettä lausuttiin atyyppiseksi hyperplasiaksi. Näistä 36 oli lopulta adenokarsinoomia ja yksi seroosi papillaarinen karsinooma. 69 %:ssa oli siis kyse tosiasiaassa syövästä, 22 % oli atyyppistä hyperplasiaa ja 9 % hyvänlaatuisia muutoksia. Alun perin kompleksina hyperplasiaa ilman atypiaa pidettiin kahta tapausta, joista yksi osoittautui adenokarsinoomaksi ja yksi atyyppiseksi hyperplasiaksi. Nämä tulokset on koottuna taulukkoon 9.

TAULUKKO 9. Leikkausta edeltävän endometriumnäytteen histologisen tyypin ja lopullisen parafiinileikkeen histologian vastaavuus

	Lopullinen histologia						Yhteensä
	Adeno-karsinooma	Seroosi papillaarinen karsinooma	Kirkassoluinen karsinooma	Karsinosarkooma	Atyyppinen hyperplasia	Ei malignia tai atypiaa	
Adeno-karsinooma	160 (95,8%)	0 (0%)	2 (1,2%)	2 (1,2%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	167 (100%)
Seroosi papillaarinen karsinooma	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Kirkassoluinen karsinooma	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
Karsinosarkooma	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Atyyppinen hyperplasia	36 (66,7%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (22,2%)	5 (9,3%)	54 (100%)
Hyperplasia ilman atypiaa	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0%)	2 (100%)
Yhteensä	197 (85,7%)	3 (1,3%)	5 (2,2%)	4 (1,7%)	15 (6,5%)	6 (2,6%)	230 (100%)

Tapauksia, joissa ennen leikkausta otetun endometriumnäytteen pohjalta syöväksi epäillyn kasvaimen erilaistumisastetta oli myös arvioitu, oli 112 kappaletta. McNemarin testiä käyttäen muuttujat osoittautuivat riippuvaisiksi. Korrelaatio ei ole kuitenkaan hyvää luokkaa ja laskettu kappa-kerroin on vain 0,41. Tulokset on esitetty taulukossa 10. Merkityksellisiä huomioita on, että 5 % graduksena 1 ja 10 % graduksena 2 pidetyistä osoittautui lopulta huonosti erilaistuviksi ja sitä kautta korkean riskin taudeiksi. Huonosti erilaistuvina muutoksina pidetyistä 82 % oli gradusta 3 ja 18 % osoittautui kohtalaisesti erilaistuviksi. Täysin oikeaan preoperatiivinen erilaistumisen arvio osui 65 % tapauksista. Tämä on esitetty taulukossa 10.

TAULUKKO 10. Leikkausta edeltävän endometriumnäytteen ja lopullisen parafiininäytteen erilaistumisen vastaavuus.

		Lopullinen gradus			Yhteensä
		1	2	3	
Leikkausta edeltävä gradus					
Gradus 1	n	26	15	2	43
	(%)	(60,5%)	(34,9%)	(4,7%)	(100%)
Gradus 2	n	14	38	6	58
	(%)	(24,1%)	(65,5%)	(10,3%)	(100%)
Gradus 3	n	0	2	9	11
	(%)	(0%)	(18,2%)	(81,8%)	(100%)
Yhteensä	n	40	55	17	112
	(%)	(35,7%)	(49,1%)	(15,2%)	(100%)

Jääleikkeiden ennustuskykyä tutkittaessa kiinnitettiin huomiota osuvuuteen histologian, erilaistumisasteen, myometriuminvaasion ja kohdunkaulaan leviämisen osalta sekä näistä yhdessä muodostettuun riskinarvioon. Jääleikkeissä matalan riskin tautina pidetään histologialtaan joko benigniä, atyyppista hyperplasiaa tai adenokarsinoomaa, jonka erilaistuminen on hyvää tai kohtalaista luokkaa (gradus 1 tai 2). Matalan riskin taudin invaasio ulottuu alle puoliväliin myometriumista eikä kasvain ole levinnyt kohdunkaulan alueelle.

Jääleikkeiden tarkkuutta histologian arvioinnissa on tarkasteltu taulukossa 11. Jääleikkeiden histologian osuvuus kokonaisuudessaan oli 85 %. Adenokarsinoomaksi epäillyistä 99 % (175/177) osui oikeaan. Yksi adenokarsinoomana jääleikkeessä pidetyistä oli lopulta kirkassoluinen

karsinooma ja yksi atyyppinen hyperplasia. Kirkassoluisina karsinoomina jääleikkeessä pidetyistä neljästä tapauksesta kaikki olivat sitä myös parafiinileikkeessä. Kaikki viisi aineiston karsinosarkoomaa tunnistettiin myös jääleikkeessä. Kaikki kolme seroosia papillaarista karsinoomaa löydettiin jääleiketutkimuksessa, mutta yksi epäily osoittautui lopulta tavalliseksi adenokarsinoomaksi. Jääleikkeissä atyyppisena hyperplasiaa näyttäytyneistä 16 tapauksesta 11 eli 69 % osoittautui adenokarsinoomiksi ja 5 jäi atypian asteelle. 27 tapauksessa jääleikkeessä ei nähty edes soluatypian merkkejä. Näistä 44 % todettiin lopulta kuitenkin adenokarsinoomiksi ja 33 % atyyppiseksi hyperplasiaksi ja 22 % oli hyvälaatuisiksi muutoksiksi.

TAULUKKO 11. Jääleikkeiden histologian ja lopullisen histologian vastaavuus.

	Lopullinen histologia						Yhteensä
	Adeno-karsinooma	Seroosi papillaarinen karsinooma	Kirkas-soluinen karsinooma	Karsinosarkooma	Atyyppinen hyperplasia	Ei malignia tai atypiaa	
Adenokarsinooma	175 (98,9%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	177 (100%)
Seroosi papillaarinen karsinooma	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
Kirkassoluinen karsinooma	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
Karsinosarkooma	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
Atyyppinen hyperplasia	11 (68,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (31,3%)	0 (0%)	16 (100%)
Ei malignia tai atypiaa	12 (44,4%)	0 (0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (33,3%)	6 (22,2%)	27 (100%)
Yhteensä	199 (85,4%)	3 (1,3%)	5 (2,1%)	5 (2,1%)	15 (6,4%)	6 (2,6%)	233 (100%)

Patologin antamissa jääleikelausunnoissa 98 %:ssa syöpänä pidetyistä näytteistä oli arvioitu syövän erilaistumisastetta. 42 % arvioitiin hyvin erilaistuviksi, 46 % kohtalaisesti erilaistuviksi ja 12 % huonosti erilaistuviksi. Erilaistumisasteen arvio jääleikkeen perusteella osui oikeaan 83 %:ssa

näytteistä. Graduksen 1 syöpinä pidetyistä 84 % osui oikeaan, 15 % oli gradusta 2 ja 1 % gradusta 3. Graduksen 2 diagnoosi oli 12 %:ssa tapauksista yli- ja 8 %:ssa alidiagnosoitu. Huonosti erilaistuvina muutoksina jääleikkeessä pidetyt oli diagnosoitu oikein 96 %:ssa tapauksista ja 5 % eli yksi syöpä oli lopulta gradusta 2. Yhteensä aineistossa oli 29 kappaletta huonosti erilaistuvia syöpiä, jotka kaikki tunnistettiin jääleikkeen avulla syöviksi. Seitsemän arvioitiin olevan gradusta 2 ja yhden gradusta 1. Alidiagnosointia tapahtui 28 %:lla potilaista, joilla oli huonosti erilaistuva syöpä. Graduksen arvioinnissa korrelaatio löytyy ja kappa-kerroin on 0,73. Tämä on esitetty taulukossa 12.

TAULUKKO 12. Leikkauksenaikaisen jääleikkeen erilaistumisen ja lopullisen parafiininäytteen erilaistumisen vastaavuus.

		Lopullinen gradus			Yhteensä
		1	2	3	
Jääleikkeen gradus					
Gradus 1	n	66	12	1	79
	(%)	(83,5%)	(15,2%)	(1,3%)	(100%)
Gradus 2	n	10	69	7	86
	(%)	(11,6%)	(80,2%)	(8,1%)	(100%)
Gradus 3	n	0	1	21	22
	(%)	(0%)	(4,5%)	(95,5%)	(100%)
Yhteensä	n	76	82	29	187
	(%)	(40,6%)	(43,9%)	(15,5%)	(100%)

Taulukossa 13 on tarkasteltu jääleikediagnoosin tarkkuutta kasvaimen myometriuminvaasion toteamisessa. Myometriuminvaasio oli ilmoitettu 99 %:ssa tapauksista. Jääleikkeistä arvioitu invaasion syvyys vastasi lopullista invaasiota 86 %:lla tapauksista. Alle puoleen väliin myometriumin paksuudesta arvioitu invaasio osoittautui oikeaksi 85 %:ssa kerroista ja 15 % näistä oli lopulta syvemmälle invasoivia kasvaimia. Syvän invaasion osuvuus jääleikkeessä oli 90 % ja 10 % osoittautui lopulta pinnallisemmiksi kasvaimiksi. Alidiagnoosin invaasion syvyydestä jääleikkeen perusteella sai 36 % syvälle kohdun lihaskerrokseen invasoivista syöivistä. Koko aineistosta alidiagnosoitiin invaasion suhteen täten 12 %. Kappa-kerroin jääleikkeiden ja parafiinileikkeiden myometriuminvaasion välillä on 0,66 eli hyvää luokkaa.

TAULUKKO 13. Jääleikkeen myometriuminvaasion vastaavuus lopullisen parafiinileikkeen myometriuminvaasioon.

	Lopullinen invaasio		Yhteensä	
	<50%	>50%		
Jääleikkeen invaasio				
<50%	n (%)	152 84,9%	27 15,1%	179 100,0%
>50%	n (%)	5 9,6%	47 90,4%	52 100,0%
Yhteensä	n (%)	157 68,0%	74 32,0%	231 100,0%

Kohdun runko-osan muutoksen leviämistä kohdunkaulan alueelle oli arvioitu 182 tapauksessa. 18 kohdussa eli 10 %:lla arvioiduista kasvainkudosta näkyi jääleikkeessä kohdunkaulan stroomassa.

Jääleikkeiden tulosten pohjalta potilaat jaettiin matalan ja korkean riskin potilaiksi ja verrattiin näitä parafiinileikkeiden vastaavaan jakoon. Jääleikkeiden perusteella 159 näytettä arvioitiin matalan riskin taudeiksi. Näistä 32 eli 20 % osoittautui lopulta korkean riskin taudeiksi. Korkean riskin taudiksi arvioiduista 91 % oli myös parafiinileikkeen mukaan korkean riskin syöpiä. Jääleikkeiden kokonaisosuvuus korkean riskin tautien löytämisessä oli 68 %. Koko aineistolla osuvuus jaottelussa korkean ja matalan riskin tauteihin oli 83 %. 14 % kaikista leikatuista alidiagnosoitiin jääleikkeiden perusteella. Jääleikkeen avulla arvioidun korkean riskin positiivinen ennustearvo on 91 % ja arvio matalan riskin taudista osui oikeaan 80 % kerroista. Nämä tulokset on esitetty taulukossa 14.

Korkean riskin tauteja löytyi viidessä vuodessa yhteensä 99 kappaletta. Määrät vaihtelivat hieman vuosittain siten, että vähiten korkean riskin tauteja ilmaantui 2010. Silloin niitä oli 15 kappaletta ja enimmillään 24 kappaletta vuonna 2013. Jääleikediagnostiikan avulla korkean riskin taudeista löydettiin vuonna 2009 55 % ja 2012–2013 75 %. Verrattaessa vuosien 2009–2010 aikana jääleikediagnostiikan osuvuutta (58 %) vuosien 2012–2013 tarkkuuteen ei selvää tilastollista merkitsevyyttä kuitenkaan saada aikaiseksi. P-arvo on 0,093.

TAULUKKO 14. Jääleikkeen perusteella tehdyn riskiarvion vastaavuus lopulliseen riskiluokkaan

	Lopullinen riskiluokka		Yhteensä	
	Matala riski	Korkea riski		
Jääleikkeen riskinarvio				
Matala riski	n (%)	127 (79,9%)	32 (20,1%)	159 (100%)
Korkea riski	n (%)	7 (9,5%)	67 (90,5%)	74 (100%)
Yhteensä	n (%)	134 (57,5%)	99 (42,5%)	233 (100%)

Jääleikkeiden perusteella korkean riskin tauteina pidettiin 74 syöpää. Lymfadenektomia tehtiin kuitenkin lopulta 109 potilaalle. 35 potilaalle tehtiin siis lymfadenektomia, vaikka jääleiketutkimus antoi viitteen matalan riskin taudista. 16:ssa näissä tapauksista oli joko ennen leikkausta tai leikkauksen aikana ilmennyt epäily korkean riskin taudista. Näissä tapauksissa gradus oli endometriumnäytteessä 3, kuvantamisessa oli nähty viitteitä syvästä invaasiosta tai tuumorin koko oli suuri (>2 cm). Tällöin päätettiin tehdä lantion alueen imusolmukkeiden poisto ja jääleikkeen vastauksen tultua pidättäydyttiin para-aortaalisten imusolmukkeiden poistolta. Kahdelta näistä, joilla tuumorin koko herätti epäilyn, löydettiin myös imusolmukkeista metastaaseja. Yhdeksän osoittautui korkean riskin taudeiksi. Seitsemässä tapauksessa para-aortaalinen lymfadenektomia suoritettiin, vaikka jääleikediagnoosi oli matalan riskin tauti. Näissä tapauksissa jääleikkeiden tutkimisella ei saavutettu mitään. Viisi näistä oli lopulta korkean riskin tauteja, mutta imusolmukemetastaaseja ei löytynyt. 12 tapauksessa lantion alueen lymfadenektomia tehtiin leikkauksen aikana ilman indikaatioita gynekologin odotellessa jääleikevastausta. Näissä ei jääleikevastauksen saavuttua edetty para-aortaalisten imusolmukkeiden poistoon. Jääleikkeen vastausta odotellessa tehdyistä lymfadenektomioista yhdellä potilaalla löytyi imusolmukkeista etäpesäkkeitä ja neljä osoittautui lopulta korkean riskin taudeiksi. Näitä odotellessa tehtyjä lymfadenektomioita ei ollut suoritettu enää vuoden 2011 jälkeen.

Kaiken kaikkiaan korkean riskin taudeista 87 % kävi lopulta läpi kirurgisen levinneisyyskartoituksen. Tämä saavutettiin leikkausta edeltävän diagnostiikan, leikkauksen aikaisen jääleikediagnostiikan ja tuurin yhdistelmällä. 13 korkean riskin taudiksi lopullisessa diagnoosissa luokitelluista jäi alidiagnosoiduiksi tässä aineistossa. Neljälle näistä potilaista tehtiin

levinneisyyden selvittelyksi uusi leikkaus myöhemmin. Loput hoidettiin ulkoisella sädehoidolla tai sytostaattien ja ulkoisen sädehoidon yhdistelmällä.

TAULUKKO 15. Lopullinen riskiluokka potilailla, joille tehtiin lymfadenektomia, verrattuna potilaisiin, joille ei tehty lymfadenektomiaa.

		Lopullinen riskiluokka		Yhteensä
		Matala riski	Korkea riski	
Lymfadenektomia				
Ei tehty	n	111	13	124
	(%)	(89,5%)	(10,5%)	(100%)
Tehtiin	n	23	86	109
	(%)	(21,1%)	(78,9%)	(100%)
Yhteensä	n	134	99	233
	(%)	(57,5%)	(42,5%)	(100%)

4 POHDINTA

Jääleikediagnostiikan käyttö kohtusyövän korkean levinneisyys- ja uusiutumISRISKIN tautien tunnistamisessa on lisääntynyt viime vuosina. Aikaisempien tutkimusten pohjalta leikkauksenaikaista jääleikediagnostiikkaa on pidetty riittävän luotettavana tunnistamaan korkean riskin potilaat (Stephan ym. 2014, Turan ym. 2013, Kumar ym. 2012, Morotti ym. 2012, Savelli ym. 2012).

Tässä tutkimuksessa jääleikediagnostiikan kokonaistarkkuus muutoksen histologian suhteen oli 85 %. Jääleikkeissä syöpinä pidetyt kudokset osuivat histologian osalta oikeaan yli 98 %:ssa tapauksista, mikä on erinomainen tulos. Jääleike oli sitä vastoin huono arvioimaan atyyppista hyperplasiaa. 69 % atyyppisena hyperplasiaa ja 44 % benigneinä kasvaimina pidetyistä muutoksista osoittautui lopulta adenokarsinoomiksi. Näistä tosin 91 % osoittautui kuitenkin lopulta kohdunrunon lihaskerroksen puoliväliin rajoittuviksi matalan riskin syöviksi (FIGO IA). Morottin ym. (2012) tutkimuksessa leikkausta edeltävästi atyyppisista hyperplasioina pidetyistä 44 % diagnosoitiin jääleikkeissä syöviksi ja 56 % oli lopulta syöpiä parafiinileikkeessä. Jääleikkeen sensitiivisyys syövän havaitsemiseen atyyppisina hyperplasioina preoperatiivisesti pidetyistä oli 73 % ja spesifisyys 93 %. Tulokset ovat linjassa myös Stephanin ym. (2014) tulosten kanssa. Heidän tutkimuksessaan 45 % jääleikkeissä atyyppisina hyperplasioina pidetyistä osoittautui lopulta endometrioideiksi kohtusyöviksi.

Pahanlaatuisten kasvaimien erilaistumisasteen arvioinnissa jääleikediagnostiikka osui oikeaan 83 %:ssa tapauksista. Alidiagnosointia tapahtui 28 %:lla huonosti erilaistuneista syöivistä, joten tämän osalta diagnostiikka vaatii vielä tarkennusta. Tulos on yhtenevä Turanin ym. (2013) tutkimuksessa havaitun huonosti erilaistuvien syöpien 22 %:n alidiagnosoinnin kanssa. Koko aineistosta alidiagnosoitiin 11 % ja ylidiagnosoitiin 5,9 % erilaistumisasteen määrittämisessä. Kuopion yliopistollisen sairaalan vastaavassa materiaalissa vuosilta 1999–2008 tulos oli parempi. Tuolloin erilaistumisasteen arvio osui oikeaan 91 %:ssa jääleikkeistä. Alidiagnosointia oli 5,8 %:lla ja ylidiagnosointia 3,5 %:lla tapauksista. (Niskanen 2012) Tämän eron syy jää avoimeksi.

Myometriuminvaasion suhteen jääleikediagnoosin tarkkuus oli 86 %. Alidiagnoosien osuus oli 12 %. Tulos vastaa tarkasti aikaisempaa tutkimusta (Niskanen 2012). Savellin ym. (2012) tutkimuksessa jääleikkeiden tarkkuus myometriuminvaasion määrittämisessä oli 92 %, sensitiivisyys ja spesifisyys olivat molemmat 92 %. Kumarin ym. (2012) tutkimuksessa päästiin

jopa 98,9 % tarkkuuteen. Turanin ym. (2013) tutkimuksessa syvän myometriuminvaasion tunnistamisessa sensitiivisyys oli 88,8 % ja spesifisyys 98,3 %.

Koko aineiston osalta leikkauksenaikaisen jääleikediagnostiikan tarkkuus määrittää korkean ja matalan riskin tauteja oli 83 %. Jääleikkeiden osuvuus korkean riskin taudeissa oli 68 %. Vuosina 2012–2013 tarkkuus korkean riskin tautien löytämisessä oli vielä parempi 75 %:n osuvuudella. Ero voi johtua patologioiden kokemuksen karttumisesta ja menetelmien parantumisesta. Kuitenkaan selvää tilastollista eroa ei tässä pystytty osoittamaan johtuen aineiston pienestä koosta (n = 15–24/vuosi).

Jääleiketutkimuksen pohjalta 14 % potilaista olisi tullut alidiagnosoitua, mutta leikkausta edeltävän diagnostiikan ja sattuman avulla vain 5,6 % lopulta alidiagnosoitiin. Neljälle alidiagnosoidulle potilaalle eli 1,7 % tutkituista tehtiin uusi leikkaus levinneisyyden selvittämiseksi. Loput alidiagnosoiduista hoidettiin liitännäishoitojen avulla.

Kokonaisriskin kartoittamista korkean riskin tautien löytämiseksi ei ole suoraan arvioitu uusimmissa kansainvälisissä tutkimuksissa. Niissä on keskitytty usein yhden tai useamman riskitekijän arvioimiseen erikseen. Kumar ym. (2012) raportoivat 89 % tarkkuuden riskitekijöiden arvioinnissa. 0,2 % ylihoitettiin ja 4 % potilaista jäi alihoidetuiksi. Stephanin ym. (2014) tutkimuksessa jääleike erosi riskiarviossa 11,2 %:ssa tapauksista ja 5,2 % tuli alihoidetuiksi. Turanin ym. (2013) tutkimuksessa sensitiivisyys huonosti erilaistuvien syöpien löytämisessä oli 77,8 % ja spesifisyys 99,5 %. Syvän myometriuminvaasion löytämisessä sensitiivisyys oli 88,8 % ja spesifisyys 98,5 %. Nämä tulokset ovat hyvin linjassa tämän tutkimuksen tulosten kanssa.

Jääleikediagnoosiin perustuen tehdyistä imusolmukkeiden poistoista 91 % oli korkean ja 9 % matalan riskin tauteja. Ainoastaan seitsemälle potilaalle eli 3,0 % kaikista tutkituista tehtiin turhaan imusolmukkeiden poisto jääleikediagnoosin perusteella. Imusolmukemetastaaseja löytyi 20 %:ssa jääleikediagnoosiin nojautuen tehdyistä lymfadenektomioista. Vastoin jääleikediagnoosia tehdyistä imusolmukkeiden poistoista yllättäen vain 46 % oli turhia. 54 %:lla kyseessä todella oli korkean riskin tauti ja 8,6 %:lla löytyi imusolmukkeisiin levinnyt tauti. Tätä lukua suurentaa hieman se, että 20 % näistä potilaista oli luokiteltu korkean riskin potilaiksi jo ennen leikkausta ja jääleiketutkimus oli turha, sillä sen tulos ei vaikuttanut hoitolinjaan. Jääleikediagnostiikan positiivinen ennustearvo on hyvä ja se on paras työkalu etsittäessä korkean riskin potilaita. Sen sijaan jääleiketutkimus ei yksin riitä sulkemaan pois korkean riskin tautia, sillä 20 % matalan riskin taudeiksi luokitelluista oli lopulta korkean riskin tauteja. Toisaalta kuitenkin jääleiketutkimuksen avulla suuri määrä matalan riskin potilaita säästyy turhalta imusolmukkeiden poistolta.

Kuten edellä on esitetty, tässä tutkimuksessa jääleikediagnostiikkaa käyttämällä päädyttiin tekemään 9 %:lle tutkituista turha lymfadenektomia ja 14 %:lla tutkituista korkean riskin tauti jäi jääleikkeessä huomaamatta. Tämä tulisi hoitaa jatkossa joko uusintaleikkauksella tai liitännäishoidoilla. Käytännössä kuitenkin ennen leikkausta ja leikkauksen aikana saatiin vihiä korkean riskin taudista siten, että vain alle 6 % tutkituista jäi lopulta alidiagnosoiduiksi.

Tämä tutkimus edelleen vahvistaa käsitystä siitä, että leikkauksenaikainen jääleikediagnostiikka on tärkeä apu kohdunrunгон syövän hoitopäätöksiä tehdessä. Jääleikediagnostiikka yhdistettynä huolellisesti suoritettuun leikkausta edeltävän diagnostiikkaan löytää 87 % korkean riskin taudeista, mitä voidaan pitää varsin hyvänä tasona.

LÄHTEET

Bertelsen K, Ortoft G, Hansen E. Survival of Danish patients with endometrial cancer in the intermediate-risk group not given postoperative radiotherapy: the Danish Endometrial Cancer Study (DEMCA). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2011;21:1191-9.

Brinton LA, Hoover RN. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. The Endometrial Cancer Collaborative Group. *Obstetrics and Gynecology* 1993;81(2):265-71.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine* 2003;348:1625-38.

Cheng WF, Chen CA, Lee CN, ym. Preoperative ultrasound study in predicting lymph node metastasis for endometrial cancer patients. *Gynecologic Oncology* 1998;71(3)424-7.

Chung HH, Kang SB, Cho JY, ym. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Journal of Gynecological Oncology*. 2007;104:654-9.

Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller BE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstetrics and Gynecology* 2000;95:692-6.

Courneya KS, Karvinen KH, Campbell KL, ym. Associations among exercise, bodyweight, and quality of life in a population-based sample of endometrial cancer survivors. *Gynecologic Oncology* 2005;97:422-30.

Ferguson SE, Soslow RA, Amsterdam A, Barakat RR. Comparison of uterine malignancies that develop during and following tamoxifen therapy. *Gynecologic Oncology* 2006;101:322-6.

FINGOG Gynekologisten syöpien hoitosuosituksset. Työryhmä: Anttila M, Auranen A, Hietanen S, ym. (päivitetty 12/2012). <http://www.gynekologiyhdistys.fi/images/stories/gynsyovanhoito2013.doc>

Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, ym. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90:1371-88.

Furukawa N, Takekuma M, Takahashi N, Hirashima Y. Intraoperative evaluation of myometrial invasion and histological type and grade in endometrial cancer: diagnostic value of frozen section. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2010;281:913-7.

Grénman S, Auranen A. Kohdunrunгон syöpä. Kirjassa: Ylikorkala O, toim. Naistentaudit ja synnytykset. Helsinki: Duodecim 2011, s 232-8.

Grimes DA, Economy KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;172:227-35.

von Gruenigen VE, Tien C, Frasure H, Waggoner S, Keys H, Barakat RR. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;107:2786-91.

Gull B, Carlson SA, Karlsson B, ym. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;182:509-15.

Hahn HS, Song HS, Lee IH, ym. Magnetic resonance imaging and intraoperative frozen sectioning for the evaluation of risk factors associated with lymph node metastasis in endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2013;23(8):1411-6.

Homesley HD. Management on endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;174(2):529-34.

Kong A, Johnson N, Cornes P, ym. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer (Review). *The Cochrane Library* 2008;3.

Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, ym. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecological Oncology* 2012;127:525-31.

Lachance JA, Stukenborg GJ, Schneider BF, Rice LW, Jazaeri JJ. A cost-effective analysis of adjuvant therapies for the treatment of Stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology* 2008;108:77-83.

Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, ym. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. New England Journal of Medicine* 1997;337:1792-8.

Larson DM, Johnson KK, Olson KA. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: morbidity and mortality. *Obstetrics and Gynecology* 1992;79(6):998-1001.

Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, ym. Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for uterine corpus cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2010;116:1141-9.

Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(3):485-90.

Morotti M, Menada MV, Moioli M, ym. Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Gynecologic Oncology* 2012;125:536-40.

Mutch DG. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecological Oncology* 2009;115:325-8

Mikuta JJ. International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988. *Cancer* 1993;71:1460-3.

Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, ym. MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecological Oncology* 2006;102:343-7.

Niskanen AS. Jääleikediagnostiikan merkitys kohtusyövän operatiivisessa hoidossa. Syventävien opintojen tutkielma. Lääketieteen laitos. Itä-Suomen yliopisto 2012.

Plataniotis G, Castiglione M. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2010;21:v41-5.

Podzielinski I, Randall ME, Breheny PJ, ym. Primary radiation therapy for medically inoperable patients with clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Gynecological Oncology* 2012;124:36-41.

Sanjuán A, Cobo T, Pahisa J, ym. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006;16(1):385-90.

Savelli L, Testa AC, Mabrouk M, ym. A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2012;124:549-52.

Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, ym. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *The Journal of the American Medical Association* 1998;280:1510-7.

Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorotsky JI, Berman M. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstetrics and Gynecology* 1997;90:441-7.

Sorotsky JI. Endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology* 2012;120:383-97.

Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, ym. Intra-operative frozen section results predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2014;133(3):499-505.

Suomen syöpärekisteri. Syöpätautien tilastollinen ja epidemiologinen tutkimuslaitos. Ajantasaiset perustaulukot. (Päivitetty 8.10.2014) <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/ajantasaiset-perustaulukot/koko-maa/>

Turan T, Oguz E, Unlubilgin E, ym. Accuracy of frozen-section examination for myometrial invasion and grade in endometrial cancer. 2013;167:90-5.

Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, ym. Randomized trial of laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study (LAP2). Journal of Clinical Oncology 2009;27:5331-6.