

Iina Kolu

LYMFOVASKULAARI-INVAASIO KOHDUNRUNKOSYÖPÄPOTILAIDEN
KUDOSNÄYTTEISSÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2018

Iina Kolu

LYMFOVASKULAARI-INVAASIO KOHDUNRUNKOSYÖPÄPOTILAIDEN
KUDOSNÄYTTEISSÄ

Kliininen laitos

Syyslukukausi 2018

Vastuuhenkilöt: LT, erikoislääkäri Marjut Rintala

LT, dosentti, erikoislääkäri Annika Auranen

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

KOLU, IINA: Lymfovaskulaari-invaasio kohdunrunkosyöpöpotilaiden
kudosnäytteissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 66 s., 2 liites.
Synnytys- ja naistentautioppi
Joulukuu 2018

Positiivisella lymfovaskulaari-invaasiolöydöksellä tarkoitetaan yleisesti tarkasteltuna sitä, että potilaan kudoksenäytteiden tarkastelussa syöpäsoluja on todettu kudoksenäytteessä invasoituneena kudoksenäytteen veri- tai imusuoniin.

Tämän työn tarkoituksena oli tarkastella lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen huomiointia, määrittelyä sekä ennusteellista merkitystä kohdunrunkosyöpöpotilailla sekä kirjallisuudessa että tämän työn oman tutkimuksen potilasaineistossa, jossa erityisenä tavoitteena oli myös vertailla positiivisiksi tulkittujen lymfovaskulaari-invaasiolöydösten yleisyyttä eri leikkaustavoilla leikatuilla potilailla, sillä kirjallisuudessa on aiemmin esitetty teorioita, joiden mukaan tähystykselliseen leikkaustapaan liittyvä kohtumanipulaattorin käyttö kohdunrunkosyöpöpotilaiden leikkauksissa saattaisi olla aiheuttamassa kudoksenäytteisiin niin kutsuttuja pseudoinvaasiolöydöksiä, jotka väärin tulkittuina saattaisivat tulla tulkituiksi todelliseksi lymfovaskulaari-invaasioksi ja näin saattaisivat vaikuttaa esimerkiksi potilaille annettavien liitännäishoitojen valintaan.

Tämä työ koostuu kirjallisuuskatsauksesta sekä omasta tutkimuksesta, jonka lopullinen tutkimusaineisto koostui 272:sta kohdunrunkosyöpää sairastaneesta potilaasta, joille oli tehty kohdunpoistoleikkaus vuosien 2001–2007 aikana. Tautitapauksia kuvaavat tiedot kerättiin potilaiden sähköisistä potilaskertomustiedoista.

Tutkimusaineiston potilaista vain 30,9 %:n kohdalla voitiin katsoa, että siitä, oliko potilaan kudoksenäytteissä todettu lymfovaskulaari-invaasiota, oli todettavissa maininta käytettävissä olleissa sähköisissä potilaskertomusmerkinnöissä. Näistä potilaista positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös todettiin 21,4 %:lla. Koska tähystyksellisesti leikatuiksi todettavissa olleiden potilaiden määrä jäi aineistossa vähäiseksi, ei mitään johtopäätöstä leikkaustavan vaikutuksesta positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten toteamiseen voitu tässä aineistossa valitettavasti tehdä.

Lymfovaskulaari-invaasion toteamisen itsenäisestä ennusteellisesta merkityksestä kohdunrunkosyöpöpotilailla saadut tulokset eivät ole olleet täysin yhdenmukaisia kirjallisuudessa, kun lymfovaskulaari-invaasion on esimerkiksi monissa tutkimuksissa katsottu olleen itsenäinen ennustava tekijä uusiutumalle, kun taas toisissa tutkimuksissa lymfovaskulaari-invaasion ei ole katsottu olleen itsenäinen ennustava tekijä matalammalle uusiutumavapaalle eloonjäämiselle.

Positiiviselle lymfovaskulaari-invaasiolöydökselle asetetut kriteerit eivät ole myöskään aina olleet täysin yhdenmukaisia eri tutkimuksissa. Yhtenäisten lymfovaskulaari-invaasion määrittelytapojen avulla voitaisiinkin pyrkiä tarkempaan ja yhtenäisempään lymfovaskulaari-invaasiolöydösten diagnostiikkaan. Verisuoni-invaasion ja imusuoni-invaasion erottelun kannattavuutta voisi olla myös hyvä tutkia lisää.

Asiasanat: kohdunrunkosyöpä, lymfovaskulaari-invaasio, vaskulaarinen pseudoinvaasio

SISÄLLYS

1. KIRJALLISUUSKATSAUS	2
1.1. Kohdunrunkosyöpä	2
1.1.1. Alatyypit ja hoitokäytännöt.....	2
1.1.2. Ennusteelliset tekijät	9
1.2. Lymfovaskulaari-invaasio (LVI).....	10
1.2.1. Määritelmä ja toteaminen	10
1.2.2. LVI ennusteellisena tekijänä kohdunrunkosyövässä	26
2. OMA TUTKIMUS	41
2.1. Tutkimuksen tarkoitus	41
2.2. Aineisto	41
2.3. Menetelmät	42
3. TULOKSET.....	43
4. POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET.....	52
LÄHTEET.....	59
Liite 1: Aineistokaavake	

1. KIRJALLISUUSKATSAUS

1.1. Kohdunrunkosyöpä

1.1.1. Alatyypit ja hoitokäytännöt

Suomen syöpärekisterin tilaston mukaan vuonna 2011 primaaristi kohdunrunkoon sijoittunut syöpä oli Suomessa naisilla kolmanneksi yleisin syöpä. Kohdunrunkosyöpää yleisempiä syöpiä naisilla olivat vain rintasyöpä ja paksusuolen syöpä. (Suomen Syöpärekisteri 2013.) Vuosina 2007–2011 pohjoismaisen syöpärekisteriyhdistyksen (the Association of the Nordic Cancer Registries) tilaston mukaan Suomessa naisilla uusien kohdunrunkosyöpien määrä vuodessa oli keskimäärin 813 ja kohdunrunkosyöpien ilmaantuvuus maailman standardiväestön mukaan ikävakioituna 14,0/100000. Suomessa naisilla kohdunrunkosyövän osuus kaikista syövistä pohjoismaisen syöpärekisteriyhdistyksen tilaston mukaan oli 5,9 prosenttia ja kohdunrunkosyövän osuus vastaavasti kaikista syöpäkuolemista oli 3,3 prosenttia. (Engholm ym. 2013.)

Kohdunrunkon syövistä yleisin on endometriumin syöpä. Endometriumin syöpien osuuden kohdunrunkon syövistä arvioidaan olevan noin 92 %. (Saso ym. 2011.) Kohdun sarkoomia todetaan Suomessa vuosittain keskimäärin 30 kappaletta (Grénman ja Auranen 2011). Tässä työssä termillä kohdunrunkosyöpä tarkoitetaan endometriumin syöpää, eikä harvinaisempia karsinosarkoomia, sarkoomia ja muita kohdunrunkon alueella esiintyviä syöpiä käsitellä tässä työssä.

Histologisesti endometriaalisissa adenokarsinoomissa voidaan erottaa kaksi toisistaan poikkeavaa kliinispatologista tyyppiä (Wells 2004). Tähän erotteluun viitataan eri lähteissä hieman eri termein. Naistentaudit ja synnytykset -kirjassa vastaavasta luokittelusta käytetään termeinä luokittelua kohdunrunkon syövän tyyppi I:een ja kohdunrunkon syövän tyyppi II:een (Grénman ja Auranen 2011). General and systematic pathology -kirjassa edellä mainitun mukaisesti puhutaan endometriaalisen adenokarsinooman kahdesta kliinispatologisesta tyyppistä (Wells 2004), ja esimerkiksi Sason ym. kliinisessä katsausartikkelissa (2011) taasen luokitteluun viitataan endometriaalisen syövän kahtena päätyyppinä.

Tyypin I endometriaalisiksi adenokarsinoomiksi luokitellaan endometrioidit adenokarsinoomat, jotka ovat yleensä seurausta estrogeenialtistuksesta ja kehittyvät hyperplasian kautta (Wells 2004). Myös musinoottiset adenokarsinoomat luokitellaan tyypin I endometriaalisiksi adenokarsinoomiksi (Silverberg ym. 2003). Tyypin I syöpien osuus endometriaalisista syövistä on 80–90 % (Saso ym. 2011). Histologisessa tyypittelyssä WHO-luokituksen mukaisesti endometrioidien adenokarsinoomien ryhmään luokitellaan paitsi tyypillinen endometrioidi adenokarsinooma myös sen variantit, joita ovat villoglandulaarinen variantti, sekretorinen adenokarsinooma, värekarvainen adenokarsinooma sekä adenokarsinooma, jossa on levyepiteelidifferentaatiota eli adenoakantooma sekä adenoskvamootinen karsinooma (Grénman ja Auranen 2011).

Tyypin II endometriaaliset adenokarsinoomat ovat puolestaan ei-endometrioideja ja riippumattomia estrogeenialtistuksesta (Wells 2004). Myös histologiselta tyypiltään huonosti erilaistuneet endometrioidit karsinoomat voidaan luokitella tyypin II endometriaalisiksi syöviksi (Amant ym. 2005). Tyypin II syövät kehittyvät usein atrofiseen limakalvoon (Grénman ja Auranen 2011). Yleisimmät histologiset tyypit tyypin II endometriaalisissa syövässä ovat kohdun papillaarinen seroosi karsinooma sekä kirkassoluinen karsinooma (Saso ym. 2011). Seroosin karsinooman oletettu esiasteleesio on endometriaalinen intraepiteliaalinen karsinooma (Colombo ym. 2013). Tyypin II tuumoreiden kategoriaan Sason ym. kliinisessä katsausartikkelissa (2011) luokitellaan papillaarisen seroosin adenokarsinooman ja kirkassoluisen adenokarsinooman lisäksi myös erilaistumaton karsinooma, sekatyypinen (mixed) karsinooma sekä musinoottinen adenokarsinooma, jonka tosin Silverberg ym. (2003) luokittelevat World Health Organizationin (WHO) kasvainluokittelussa aiemmin mainitun mukaisesti tyypin I endometriaaliseksi adenokarsinoomaksi. European Society for Medical Oncology (ESMO) endometriaalista syöpää koskevissa kliinisen käytännön suosituksissa puolestaan katsotaan, että kirkassoluiset karsinoomat edustavat harvinaista ja heterogeenistä joukkoa tuumoreita, joilla on tyypin I ja tyypin II välillä olevia välimuotoisia ominaisuuksia (Colombo ym. 2013). Prat (2004) toteaa myös kaksijakoisen luokittelun olevan parhaimmillaankin ohjenuora.

Harvinaisia epiteliaalisia kohdunrunгон syövän histologisia tyyppjejä ovat lisäksi esimerkiksi levyepiteelikarsinooma, välimuotoisten solujen karsinooma (transitional cell carcinoma) sekä neuroendokriinisen tyyppin pienisolainen karsinooma (Silverberg ym. 2003).

Endometriaalisen syövän tarkkaa aiheuttajaa ei tunneta, mutta monia siihen liittyviä tekijöitä on tunnistettu (Saso ym. 2011). Monet riskitekijöistä liittyvät endometriumien estrogeenialtistukseen ja ovat samoja kuin kohdun limakalvon hyperplasian riskitekijät. Endometriumien hyperplasioista taasen osa voi normalisoitua itsestään tai hormonihoitolla, mutta osa etenee hoitamattomana invasiiviseksi syöväksi. (Grénman ja Auranen 2011.) Sisäsyntyisiksi riskitekijöiksi endometriaaliselle syöväälle Sason ym. kliinisessä katsausartikkelissa (2011) luetellaan potilaan kasvava ikä, aikainen kuukautisten alkamisikä ja myöhäinen menopaussi, hedelmättömyys tai alhainen synnyttäneisyys, monirakkulaisten munasarjojen oireyhtymä, estrogeenia erittävät kasvaimet, sukuhistoria, Lynchin syndrooma eli periytyvä ei-polypoottinen koolonkarsinooma -oireyhtymä (HNPCC-oireyhtymä), obesiteetti ja fyysinen inaktiivisuus, diabetes, korkea verenpaine, sairastettu rintasyöpä sekä immuunipuutos. Perinnöllisen kohdunrunгон syövän osuuden on arvioitu olevan 2–5 % kohdunrunгон syöivistä (Grénman ja Auranen 2011). Endometriaalisen syövän ulkosyntyisiksi riskitekijöiksi Sason ym. kliinisessä katsausartikkelissa (2011) puolestaan luetellaan hormonikorvaushoito vain estrogeenilla, tamoksifeenihoito, ruokavalioon liittyvät tekijät sekä aiempi sädehoito.

Kohdunrunгон syövän ensimmäinen oire on suurimmalla osalla potilaista poikkeava verenvuoto. Myös esimerkiksi märkäinen kohtutulehdus voi olla pahanlaatuisen kohtusairauden ensimmäinen oire. Imunäytteen tai kaavintänäytteen avulla voidaan tutkia kohdun limakalvon histologiaa. Hysteroskopian avulla voidaan pyrkiä myös tarkempaan diagnostiikkaan. Ennen endometriumnäytteen ottamista suositellaan myös, että potilaille tehdään emättimen kautta kaikukuvaustutkimus. (Grénman ja Auranen 2011.)

Endometrioidien adenokarsinoomien sekä musinoottisten adenokarsinoomien histopatologisessa arvioinnissa käytetään jakoa kolmeen eri erilaistumisasteeseen eli gradukseen (Silverberg ym. 2003). Kohdunrunгон syövän graduksen arvioinnissa

keskeisenä arvioitavana ominaisuutena on normaalin rauhaskudoksen korvaavan solidin komponentin taso syöpäkudoksessa. Hyvin erilaistuneessa graduksen 1 adenokarsinoomassa syöpäkudoksessa normaalin rauhaskudoksen korvaavan solidin komponentin taso on alle 5 prosenttia. Kohtalaisesti erilaistuneessa graduksen 2 adenokarsinoomassa solidin komponentin taso on 6–50 prosenttia, ja huonosti erilaistuneessa graduksen 3 adenokarsinoomassa solidin komponentin taso on suurempi kuin 50 prosenttia. Graduksen arviointiin vaikuttavat lisäksi myös atypia sekä mitoosien määrä. (Grénman ja Auranen 2011.) Seroosit karsinoomat ja kirkassoluiset karsinoomat luokitellaan korkean graduksen taudeiksi (Amant ym. 2005).

Endometriumin syövän levinneisyyttä voidaan arvioida International Federation of Gynecology and Obstetricsin (FIGO) levinneisyysluokituksen avulla. Tällä hetkellä käytössä oleva levinneisyysluokitus (taulukko 1) on julkaistu vuonna 2009. (Pecorelli 2009.) Tämän työn oman tutkimuksen potilaiden levinneisyysluokitukset määriteltiin kuitenkin vielä vuonna 1988 julkaistun levinneisyysluokituksen (taulukko 2) mukaan, ja aineiston esittelyssä käytetään tätä vuonna 1988 julkaistua International Federation of Gynecology and Obstetricsin levinneisyysluokitusta.

Taulukko 1. Endometriumin syövän levinneisyysluokitus (Pecorelli 2009).

Stage I			Kasvain rajoittunut kohdun runkoon
	IA		Invaasio kohdun lihaskerrokseen alle puoleenväliin tai ei invaasiota kohdun lihaskerrokseen
	IB		Invaasio kohdun lihaskerroksen puoleenväliin tai syvemmälle
Stage II			Kasvain invaso kohdunkaulan stroomaa, mutta ei ulotu kohdun ulkopuolelle
Stage III			Kasvain levinnyt paikallisesti ja/tai alueellisesti
	IIIA		Kasvain invaso kohdun rungon seroosaa ja/tai sivuelimiä
	IIIB		Vaginaalinen ja/tai kohdun vieruskudosten osallisuus
	IIIC		Metastaaseja lantion alueen ja/tai para-aortaalialueen imusolmukkeisiin
		IIIC1	Positiiviset lantion alueen imusolmukkeet
		IIIC2	Positiiviset para-aortaalialueen imusolmukkeet yhdessä positiivisten lantion alueen imusolmukkeiden kanssa tai ilman positiivisia lantion alueen imusolmukkeita
Stage IV			Kasvain invaso rakkoo ja/tai suolen limakalvoa, ja/tai kaukometastaaseja
	IVA		Kasvaininvaasio rakkoon ja/tai suolen limakalvoon
	IVB		Kaukometastaasit, mukaan lukien intra-abdominaaliset metastaasit ja/tai nivusalueen imusolmukkeet

Taulukko 2. Endometriaalisen syövän FIGO 1988 -levinneisyysluokitus (Colombo ym. 2013; viitattu lähteeseen Creasman 1990).

Stage I		Rajoittunut kohtuun
	IA	Kasvain rajoittunut kohdun limakalvoon
	IB	Invaasio kohdun lihaskerrokseen alle puoleenväliin
	IC	Invaasio kohdun lihaskerrokseen yli puolenvälin
Stage II		Levinneisyys kohdunkaulaan
	IIA	Levinnyt vain kohdunkaulakanavan limakalvon rauhasiin
	IIB	Invaasio kohdunkaulan stroomaan
Stage III		Levinneisyys kohdun ulkopuolelle
	IIIA	Kasvain invasoi seroosaa ja/tai sivuelimiä, ja/tai positiivinen vatsaontelon sytologia
	IIIB	Levinneisyys vaginaan
	IIIC	Metastasointi lantion alueen tai para-aortaali alueen imusolmukkeisiin
Stage IV		Invaasio lähielimiin tai kaukometastaasi
	IVA	Kasvaininvaasio rakkoon ja/tai suolen limakalvoon
	IVB	Kaukometastaasit mukaan lukien intra-abdominaaliset tai nivusalueen imusolmukkeet

Kohdunrunkosyövän hoito perustuu Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) naistenklinikalla FINGOG-hoitosuositusten (2018) mukaisesti leikkaukselle ja harkinnan mukaan annettaville liitännäishoidoille ensisijaisesti. Leikkauslaajuuden osalta FINGOG-hoitosuosituksissa (2018) päätöksen lantion alueen ja para-aortaali alueen imusolmukkeiden poistamisen tarpeesta katsotaan voivan pohjautua ennen leikkausta tehtyyn arvioon, leikkauksen aikana tehtyyn arvioon tai näihin molempiin. Ennen leikkausta tehdyt endometriumnäytteen tutkiminen, ultraäänitutkimus, magneettikuvaustutkimus, tietokonetomografiatutkimus ja CA125-merkkiaineen pitoisuuden määrittäminen sekä leikkauksen aikana tehty makroskooppisen löydöksen tutkiminen ja jääleiketutkimus luetellaan tutkimuksina, joiden tuloksiin tämä päätös voi pohjautua. Lisäksi matalan riskiluokan kohdunrunkosyöpänä pidettyjen tautitapausten kohdalla voidaan käyttää vartijaimusolmuketutkimusta. (FINGOG-hoitosuositukset 2018.)

Matalan preoperatiivisen riskiluokan kohdunrunkosyöviksi FINGOG-hoitosuosituksissa (2018) luokitellaan ne endometrioidit gradusta 1 tai gradusta 2 olevat taudit, joissa invaasiota kohdun lihaskerrokseen katsotaan tapahtuvan alle puoleenväliin kohdun lihaskerroksen paksuudesta. Näissä matalan preoperatiivisen riskiluokan taudeissa potilaan ensileikkaukseksi suositellaan kohdun ja kohdun sivuelimien poistoa sekä huuhtelunäytteen ottamista lantiosta. Keskikorkean preoperatiivisen riskiluokan kohdunrunkosyöviksi puolestaan luokitellaan ne endometrioidit gradusta 1 tai gradusta 2 olevat taudit, joissa invaasiota kohdun lihaskerrokseen katsotaan tapahtuvan ainakin puoleenväliin kohdun lihaskerroksen paksuudesta, sekä ne endometrioidit gradusta 3 olevat taudit, joissa invaasiota kohdun lihaskerrokseen katsotaan tapahtuvan alle puoleenväliin kohdun lihaskerroksen paksuudesta. Keskikorkean preoperatiivisen riskiluokan taudeissa suositellaan ensileikkaukseksi kohdun ja kohdun sivuelimien poiston ja huuhtelunäytteen lantiosta ottamisen lisäksi lantion alueen sekä para-aortaalialueen imusolmukkeiden poistoa. Korkean preoperatiivisen riskiluokan kohdunrunkosyöviksi luokitellaan taasen histologialtaan ei-endometrioidit taudit, ne endometrioidit gradusta 3 olevat taudit, joissa invaasiota kohdun lihaskerrokseen katsotaan tapahtuvan ainakin puoleenväliin kohdun lihaskerroksen paksuudesta, sekä ne taudit, joissa invaasiota katsotaan tapahtuvan kohdunkaulan stroomaan. Korkean preoperatiivisen riskiluokan taudeissa ensileikkaukseksi suositellaan muuten saman laajuista leikkausta kuin keskikorkean preoperatiivisen riskiluokan taudeissa, mutta histologialtaan serööseissä karsinoomissa suositellaan lisäksi vatsapaidan poistoa. Levinneisyysluokkiin III–IV kuuluvissa taudeissa suositellaan pyrkimään optimaaliseen sytoreduktioon. Tapauskohtaisesti näissä levinneissä taudeissa kyseeseen voi tulla palliatiivinen leikkaus tai ennen leikkausta annettava hoito solunsalpaajilla tai sädehoidolla. (FINGOG-hoitosuositukset 2018.)

Ensileikkauksen jälkeen suositellaan mahdollisuuksien mukaan uusintaleikkauksen tekemistä niille potilaille, joilla todetaan histologialtaan ei-endometrioidi tauti, mutta joille ei ole ensileikkauksessa tehty imusolmukkeiden poistoa (FINGOG-hoitosuositukset 2018).

Leikkauksen tai leikkauksien jälkeen annettavat mahdolliset liitännäishoidot suositellaan FINGOG-hoitosuosituksissa (2018) valitsemaan kohdunrunkosyöpätapauksen levinneisyysluokan, histologisen tyyppin,

erilaistumisasteen, lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen ja mahdollisen jäännöskasvaimen perusteella siten, että mahdollisten liitännäishoitojen valinnassa huomioidaan myös potilaalle tehdyn leikkauksen leikkauslaajuus tai tehtyjen leikkausten leikkauslaajuudet sekä joissain tapauksissa myös potilaan ikä. Erilaisia liitännäishoitoja ovat esimerkiksi vaginaalisesti annettava brakyterapia eli sädehoito, lantion ulkoinen sädehoito sekä solunsalpaajahoito joko yksin tai yhdistettynä brakyterapiaan tai ulkoiseen sädehoitoon (FINGOG-hoitosuositukset 2018).

Potilaille, joita ei voida leikata, voidaan harkita keltarauhashormonihoitoa. Keltarauhashormonihoitoa voidaan harkita myös huonokuntoisille potilaille käytettäväksi muiden hoitojen sijasta. Fertilitietin säästävää hoitoa katsotaan taasen voitavan harkita niille raskautta toivoville potilaille, joilla todetaan endometrioidi karsinoma, jonka katsotaan olevan ei-invasiivinen ja gradusta 1 tai mahdollisesti jopa gradusta 2. Synnytyksen jälkeen tämän kaltaista hoitoa saaneille potilaille suositellaan kohdun ja kohdun sivuelimien poistoa. (FINGOG-hoitosuositukset 2018.)

Uusiutuneen kohdunrunkosyövän hoito suositellaan toteuttamaan yksilöllisesti leikkaus-, säde-, solunsalpaaja- tai hormonihoitolla tai niiden yhdistelmillä (FINGOG-hoitosuositukset 2018).

Leikkausmenetelmänä kohdunrunkosyövässä voidaan käyttää avoleikkausta tai tähystyksellistä leikkausta. Esimerkiksi huonokuntoisille tai erittäin ylipainoisille potilaille, joille avoleikkaus tai tähystyksellinen leikkaus ei sovellu, voidaan mahdollisuuksien mukaan tehdä vaginaalinen kohdun ja munasarjojen poisto. (Gynekologisen syövän laatukäsikirja 2008.) Nykyään TYKS:ssa kohdunrunkosyövän vuoksi tehtävät leikkaukset tehdään pääsääntöisesti tähystyksellisesti, mutta ennen vuotta 2010 TYKS:ssa para-aortaalisen alueen imusolmukkeiden poistoa vaatineet leikkaukset tehtiin aina avoleikkauksina (Annika Auranen, TYKS, henkilökohtainen tiedonanto, 2014).

Endometriaalisen syövän seurannassa European Society for Medical Oncology (ESMO) suosittelee seurantakäyntien tiheydeksi 3–4 kuukautta ensimmäisen kahden vuoden ajan ja tämän jälkeen seurantakäyntejä puolen vuoden välein, kunnes seuranta on jatkettu viisi vuotta (Colombo ym. 2013). FINGOG-hoitosuosituksissa (2018)

kohdunrunkosyöpätapaukset luokitellaan matalan tai korkean uusiutumISRISKIN tautitapauksiksi. Matalan uusiutumISRISKIN tautitapauksiksi luokitellaan ne tautitapaukset, joiden on postoperatiivisessa riskiluokituksessa, jonka suositellaan osaltaan ohjaavan liittäen hoitojen antamista potilaille, luokiteltu olevan matalan riskiluokan, matalan keskitason riskiluokan tai korkean keskitason riskiluokan tautitapauksia. Näihin riskiluokkiin postoperatiivisessa riskiluokituksessa luokitellaan histologiselta tyypiltään endometrioidit levinneisyysluokkaan IA luokitellut taudit sekä ne histologiselta tyypiltään endometrioidit levinneisyysluokkaan IB luokitellut taudit, joiden gradus on 1 tai 2. Korkean uusiutumISRISKIN taudeiksi luokitellaan puolestaan ne tautitapaukset, joiden on postoperatiivisessa riskiluokituksessa luokiteltu olevan korkean riskiluokan, paikallisesti edenneiden tautitapausten riskiluokan tai kaukometastasoineiden tautitapausten riskiluokan tautitapauksia. Näihin riskiluokkiin postoperatiivisessa riskiluokituksessa luokitellaan ne levinneisyysluokkaan IB luokitellut taudit, joiden gradus on 3, levinneisyysluokkiin II–IV luokitellut taudit sekä histologiselta tyypiltään ei-endometrioidit taudit. Matalan uusiutumISRISKIN tautia sairastaneille potilaille suositellaan yhden seurantakäynnin jälkeen seurantaa oirepoliklinikan kautta, kunnes seurantaa on jatkettu kolme vuotta. Korkean uusiutumISRISKIN tautia sairastaneille potilaille taas suositellaan seurannassa seurantakäyntejä alkuun määrävälein kolmen vuoden ajan, jonka jälkeen seurantakäyntejä suositellaan vain, mikäli kliinisesti merkittävät oireet niitä vaativat, kunnes seurantaa on jatkettu viisi vuotta. (FINGOG-hoitosuositukset 2018.) Vuonna 2018 päivitettyissä FINGOG-hoitosuosituksissa ei, kuten ei myöskään vuonna 2016 päivitettyissä FINGOG-hoitosuosituksissa eikä myöskään vuonna 2012 päivitettyissä FINGOG-hoitosuosituksissa, suositella rutiininomaisia kuvantamistutkimuksia kohdunrunkosyöpäpotilaille seurannassa. Aiemmin tehtiin matalan uusiutumISRISKIN tautia sairastaneille potilaille vuosittain keuhkojen röntgenkuvaustutkimus ja keskikorkean tai korkean uusiutumISRISKIN tautia sairastaneille potilaille vuosittain keuhkojen röntgenkuvaustutkimus sekä vatsan tietokonetomografia (Annika Auranen, TYKS, henkilökohtainen tiedonanto, 2014).

1.1.2. Ennusteelliset tekijät

Tärkeimpiä ennusteellisia tekijöitä endometriaalisessa syövässä ovat levinneisyysluokituksen mukainen luokka, erilaistumisaste, histologinen alatyyppe,

invasiivisen taudin syvyys sekä lymfovaskulaari-invaasio (Colombo ym. 2013). Esimerkiksi histologisen tyyppin osalta ei-endometrioidien endometriaalisten syöpien osuuden kaikista endometriaalisista syövästä on arvioitu olevan noin 10 %, mutta niiden osuus endometriaalisen syövän aiheuttamista uusiutumista ja kuolemista on yli 50 % (Amant ym. 2005). Muista ennusteellisista tekijöistä myös esimerkiksi aneuploidia on liitetty huonompaan taudin ennusteeseen (Prat 2004).

1.2. Lymfovaskulaari-invaasio (LVI)

1.2.1. Määritelmä ja toteaminen

Positiivisella lymfovaskulaari-invaasiolöydöksellä tarkoitetaan tämän työn omassa tutkimuksessa potilaan kudospäätteissä todettua syöpäsolujen invaasiota veri- tai imusuoniin. Kirjallisuudessa eri tutkimuksissa vastaavien löydösten määrittelytavat ja termit, joilla löydöksiä kuvataan, eivät aina ole täysin yhdenmukaisia. Esimerkiksi Nofech-Mozes ym. (2008) määrittelevät tutkimuksessaan lymfovaskulaarisen invaasion pahanlaatuisten solujen toteamiseksi endoteelin reunustamien tilojen sisäpuolella hematoksyliini-eosiini-värjäyksellä värjäytyissä kudospäätteissä, kun taas esimerkiksi Briët ym. (2005) käyttävät tutkimuksessaan vastaavasta ilmiöstä englanninkielistä termiä "lymphovascular space involvement" ja määrittelevät ilmiön esiintyvän, kun muoto-opillisia elinvoimaisia kasvainemboleksia todetaan endoteelin reunustamisissa onteloissa, jotka sisältävät kasvainmassan ulkopuolella imusoluja tai punasoluja. Onteloita, jotka seurasivat kasvainkappaleiden ulkoisia äärioviivoja, Briët ym. (2005) pitivät kutistumisartefaktoina. Tässä työssä lähdekirjallisuudessa käytetyt englanninkieliset termit, jotka ovat kuvanneet syöpäsolujen toteamista kudospäätteiden veri- tai imusuonissa, on yleisesti suomennettu muotoon "lymfovaskulaari-invaasio" riippumatta siitä, mikä ilmiötä kuvaava termi kulloinkin itse lähdelehdessä on ollut käytössä, mikäli katsotaan, että lähdelehdessä käytetty termi on kuitenkin kuvannut juuri edellä kuvattua ilmiötä.

Lisätarkkuutta invaasiolöydösten toteamiseen ja tulkintaan ovat esimerkiksi Miyakuni ym. (2008), Mannelqvist ym. (2009), Vandenput ym. (2010) ja Weber ym. (2012) hakeneet tutkimuksissaan endoteelimarkkereiden hyödyntämisestä. Esimerkiksi

podoplaniini (engl. podoplanin) on glykoproteiini, jota esimerkiksi Breiteneder-Geleff ym. (1999) havaitsivat tutkimuksessaan ilmentyvän esimerkiksi pienten lymfaattisten kapillaarien endoteelissä mutta eivät verisuonissa ja jonka he päättelivät tutkimuksessaan tekemiensä havaintojen perusteella olevan selektiivinen markkeri lymfaattiselle endoteelille. Podoplaniinin osoittamisesta kudoksetäydästä onkin haettu kudoksetäydäiden tutkimisessa tarkkuutta imusuonten havaitsemiseen ja tunnistamiseen (Vandenput ym. 2010). Esimerkiksi monoklonaalisen vasta-aineen D2-40 on todettu tunnistavan ihmisperäisen podoplaniinin. Kun podoplaniinin osoittamiseen suunnattuja värjäysmenetelmiä käytetään apuna imusuonten havaitsemisessa ja tunnistamisessa, on kuitenkin huomioitava, että podoplaniinia on todettu ilmentyvän lymfaattisten endoteelisolujen lisäksi myös monissa muissakin solutyypeissä, kuten esimerkiksi rintarauhashsten myoepiteelisoluissa sekä munasarjan dysgerminoomien tuumorisoluissa. (Schacht ym. 2005.)

CD31 on puolestaan glykoproteiini, jonka esimerkiksi Pusztaszeri ym. (2006) katsovat tutkimuksessaan olevan yleisvaskulaarinen endoteelisolumarkkeri, sillä värjäytymistä CD31:n osoittamiseen suunnatulla värjäysmenetelmällä tapahtui heidän tutkimuksessaan sekä verisuonten endoteelisoluissa että lymfaattisissa endoteelisoluissa. Tosin vaikka CD31:tä ilmentyi Pusztaszerin ym. (2006) tutkimuksessa lymfaattisessa endoteelissä ajoittain, oli lymfaattisessa endoteelissä todettu värjäytyminen tutkimuksessa tarkastelluilla CD31:n, glykoproteiinin CD34, glykoproteiini von Willebrand -tekijän ja transkriptiotekijän Fli-1 osoittamiseen suunnatuilla värjäysmenetelmillä voimakkuudeltaan yleensä heikompaa kuin värjäytyminen, jota samoilla värjäysmenetelmillä tapahtui verisuonten endoteelissä, ja hyvin heikkoa verrattuna värjäytymiseen, jota lymfaattisessa endoteelissä tapahtui samassa tutkimuksessa vasta-aineen D2-40 käyttöä sisältävällä värjäysmenetelmällä. Toisaalta Pusztaszerin ym. (2006) tutkimuksessa myös esimerkiksi makrofageissa tapahtui värjäytymistä CD31:n osoittamiseen suunnatulla värjäysmenetelmällä, ja perna-, munuais- ja sydänperäisissä näytteissä Pusztaszeri ym. (2006) puolestaan totesivat myös kapillaareja, jotka eivät värjäytyneet CD31:n osoittamiseen suunnatulla värjäysmenetelmällä. Pusztaszerin ym. (2006) artikkelista ei käynyt kuitenkaan täysin varmuudella ilmi, saattoiko näiden edellä mainittujen CD31:n osoittamiseen suunnatulla värjäysmenetelmällä värjäytymättömien kapillaarien joukkoon olla laskettuna mukaan lymfaattisia kapillaareja.

Esimerkiksi Vandenput ym. (2010) tulkitsevatkin tutkimuksessaan verisuoniksi kudosleikkeissä suonirakenteet, jotka värjäytyvät CD31:n osoittamiseen suunnatulla immunohistokemiallisella värjäysmenetelmällä, kun taas esimerkiksi Mannelqvist ym. (2009) puolestaan määrittelevät tutkimuksessaan verisuoniksi tulkittaviksi kudosleikkeissä suonirakenteet, jotka värjäytyvät CD31:n osoittamiseen suunnatulla immunohistokemiallisella värjäysmenetelmällä, mutta jotka eivät värjäydy vasta-aineen D2-40 käyttöä sisältävällä immunohistokemiallisella värjäysmenetelmällä.

Invaasiolöydöksistä käytettyjen termien osalta puolestaan Mannelqvist ym. (2009) käyttävät tutkimuksessaan termiä vaskulaarinen invaasio (engl. vascular invasion) kuvaamaan yleisesti veri- tai imusuonissa todettua invaasiota, mutta käyttämällä kudosleikkeiden tutkimisessa edellä mainittuja vasta-aineen D2-40 käyttöä sisältävää värjäysmenetelmää ja CD31:n osoittamiseen suunnattua värjäysmenetelmää he määrittelevät myös erikseen imusuonissa todettavan invaasion (engl. lymphatic vascular invasion) ja verisuonissa todettavan invaasion (engl. blood vessel invasion).

Todellisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten lisäksi kohtunäytteissä voidaan todeta kuitenkin myös vaskulaariseksi pseudoinvaasioksi kutsuttua artefaktia (Logani ym. 2008). Logani ym. (2008) tarkastelivat tutkimuksessaan 37 potilaan aineistoa, jonka potilailta oli poistettu kohtu tähyystyksellisellä leikkausmenetelmällä endometriaalisen karsinoman, atyyppisen hyperplasian tai hyvänlaatuisten syiden vuoksi. Sen lisäksi, että he totesivat leikkausnäytteissä kasvainta verisuonten sisällä viidellä potilaalla (71 %:lla) niistä tutkimusaineiston seitsemästä potilaasta, joista kuudella potilaalla oli todettu graduksen 1 ja joko levinneisyysluokan IA tai levinneisyysluokan IB endometrioidi karsinoma ja joista yhdellä potilaalla oli todettu atyyppistä kompleksia hyperplasiaa, he totesivat myös neljällä potilaalla (13 %:lla) niistä tutkimusaineiston 30 potilaasta, joilta kohtu oli poistettu hyvänlaatuisten syiden vuoksi, leikkausnäytteissä hyvänlaatuisia endometriaalisia rauhasia ja stroomakudosta vaskulaarisissa tiloissa (Logani ym. 2008). Tällä vaskulaaristen tilojen termillä Logani ym. (2008) viittasivat artikkelissaan yleisesti verisuonitiloihin. Logani ym. (2008) esittivät näiden löydösten, jotka he tulkitsivat artefaktaksi, aiheutuneen luultavasti heidän tutkimuksensa aineiston potilaiden kohdalla käytetystä leikkaustekniikasta, johon oli kuulunut pallollisen kohtumanipulaattorin käyttö leikkauksen aikana. He katsoivat, että

kohtumanipulaattorin pallon täyttäminen kohtuontelossa munanjohtimien kauterisoimisen jälkeen oli aiheuttanut positiivisen paineen kohtuontelon sisällä, ja esittivät, että tämä kohonnut paine oli edelleen luultavasti ollut aiheuttamassa endometriaalisen kudoksen mekaanista transportaatiota vaskulaarisiin tiloihin (Logani ym. 2008).

Kitahara ym. (2009) pyrkivätkin omassa tutkimuksessaan tarkastelemaan, voisiko endometriaalisen karsinooman vuoksi leikattujen potilaiden kohdalla käytetyllä leikkaustekniikalla todella olla yhteyttä vaskulaarisen pseudoinvaasion esiintyvyyteen leikkausnäytteissä, ja havaitsivat, että vaskulaarista pseudoinvaasiota todella esiintyi heidän tutkimusaineistossaan endometriaalisen karsinooman vuoksi leikattujen potilaiden leikkausnäytteissä tilastollisesti merkitsevästi useammin niillä potilailla, jotka oli leikattu tähystyksellisellä leikkausmenetelmällä, kuin niillä potilailla, jotka oli leikattu avoleikkauksella. Kitaharan ym. (2009) tutkimusaineisto koostui 21:stä tähystyksellisellä leikkausmenetelmällä leikatusta potilaasta, joista 7 potilaalla (33 %:lla) todettiin leikkausnäytteissä positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, sekä 28:sta avoleikkauksella leikatusta potilaasta, joista yhdelläkään ei todettu leikkausnäytteissä lymfovaskulaari-invaasiota. Kitahara ym. (2009) esittivät näiden positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten olleen vaskulaarista pseudoinvaasiota. Kaikki Kitaharan ym. (2009) tutkimusaineiston potilaat olivat sairastaneet joko gradusta 1 tai gradusta 2 ollutta ja korkeintaan levinneisyysluokkaan IIA kuulunutta endometriaalista karsinoomaa, ja kaikkien niiden Kitaharan ym. (2009) tutkimusaineiston potilaiden, jotka oli leikattu tähystyksellisellä leikkausmenetelmällä, leikkauksissa oli käytetty pallollista kohtumanipulaattoria. Kitahara ym. (2009) katsoivat kuitenkin, että kohtumanipulaattorin käyttö tähystyksellisesti leikattujen potilaiden leikkauksissa ei yksin selittänyt vaskulaarisen pseudoinvaasion esiintymistä kudoksenäytteissä, vaan he ehdottivat, että vaskulaarista pseudoinvaasiota olisi syntynyt kudoksenäytteisiin postoperatiivisesti kudoksenäytteiden tutkimisen ja käsittelyn yhteydessä, jolloin vaskulaarista pseudoinvaasiota olisi syntynyt kudoksenäytteisiin esimerkiksi terän mukana tapahtuneena kasvainkudoksen mekaanisena siirtymänä patologin paloittellessa kudoksenäytteitä. Uskottavana selityksenä positiivisten pseudoinvaasiolöydösten suuremmalle esiintyvyydelle heidän tutkimusaineistossaan tähystyksellisesti leikattujen potilaiden kudoksenäytteissä kuin avoleikkauksella leikattujen potilaiden kudoksenäytteissä Kitahara ym. (2009) pitivät sitä, että

kohtumanipulaattorin käyttö osana tähystyksellistä leikkaustekniikkaa saattaa helpottaa artefaktuaalisen lymfovaskulaari-invaasion syntymistä hajottamalla erityisesti polypoideja kasvaimia ja saamalla näin aikaan kasvainkappaleita, jotka voivat myöhemmin helpommin siirtyä kudoksenäytteen käsittelyn yhteydessä vaskulaarisiin tiloihin.

Folkins ym. (2010) puolestaan eivät todenneet omassa tutkimuksessaan endometrioidin endometriaalisen adenokarsinooman vuoksi leikatuista potilaista koostuneessa tutkimusaineistossa robottivusteisella tähystyksellisellä leikkausmenetelmällä leikattujen potilaiden muodostaman tutkimusaineiston osajoukon ja avoleikkauksella leikattujen potilaiden muodostaman tutkimusaineiston osajoukon välillä tilastollisesti merkitsevää eroa siinä, kuinka yleisesti lymfovaskulaari-invaasiota oli alkuperäisen patologin lausunnon mukaan todettu näiden osajoukkojen potilailla, vaikka alkuperäisen patologin lausunnon mukaan positiiviseksi tulkittu lymfovaskulaari-invaasiolöydös olikin ollut heidän tutkimusaineistossaan hieman yleisempi löydös robottivusteisella tähystyksellisellä leikkausmenetelmällä leikatuilla potilailla kuin avoleikkauksella leikatuilla potilailla. Folkinsin ym. (2010) tutkimuksen tutkimusaineisto koostui 58:sta robottivusteisella tähystyksellisellä leikkausmenetelmällä leikatusta potilaasta, joista alkuperäisen patologin lausunnon perusteella 9:llä (16 %:lla) oli todettu positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, ja 39:stä avoleikkauksella leikatusta potilaasta, joista alkuperäisen patologin lausunnon perusteella 3:lla (8 %:lla (Folkinsin ym. (2010) artikkelissa tämä osuus oli pyöristetty 7 %:iin)) oli todettu positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös. Niillä alkuperäisen patologin lausunnon perusteella lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisilla potilailla, jotka oli leikattu robottivusteisella tähystyksellisellä leikkausmenetelmällä, oli kuitenkin myös taipumus olla sairastanut matalampaan levinneisyysluokkaan kuulunutta endometrioidia endometriaalista adenokarsinoomaa kuin mitä ne alkuperäisen patologin lausunnon perusteella lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiiviset potilaat, jotka oli leikattu avoleikkauksella, olivat sairastaneet, mutta potilaiden pienen määrän vuoksi Folkins ym. (2010) eivät pystyneet arvioimaan tämän eron tilastollista merkitsevyyttä. Kaikki Folkinsin ym. (2010) tutkimusaineiston potilaat olivat sairastaneet joko gradusta 1 tai gradusta 2 ollutta endometrioidia endometriaalista adenokarsinoomaa, ja niiden Folkinsin ym. (2010) tutkimusaineiston potilaiden, jotka oli leikattu robottivusteisella tähystyksellisellä leikkaustavalla,

leikkauksissa oli ilmeisesti ainakin osan potilaista tai mahdollisesti kaikkien potilaiden kohdalla käytetty pallollista kohtumanipulaattoria, mutta tästä ei Folkinsin ym. (2010) artikkelissa ollut suoraa mainintaa.

Taasen Folkinsin ym. (2010) artefaktana pitämää löydöstä, jossa erottuneita kasvainsoluja todettiin lymfovaskulaarisissa tiloissa, totesi Folkinsin ym. (2010) omassa kudoksenäytteiden tarkastelussa, jossa heidän käytettävissään oli kudoksenäytteitä heidän tutkimusaineistonsa potilailta 55:ltä robottivusteisella täyhystyksellisellä leikkausmenetelmällä leikatulta potilaalta ja 31:ltä avoleikkauksella leikatulta potilaalta, kahdesta kudostenäytteestä itsenäisesti tarkastelleesta patologista toinen 14:llä (25 %:lla) näistä 55:stä robottivusteisella täyhystyksellisellä leikkausmenetelmällä leikatusta potilaasta ja 9:llä (29 %:lla) näistä 31:stä avoleikkauksella leikatusta potilaasta ja vastaavasti toinen 16:lla (29 %:lla) näistä 55:stä robottivusteisella täyhystyksellisellä leikkausmenetelmällä leikatusta potilaasta ja 10:llä (32 %:lla) näistä 31:stä avoleikkauksella leikatusta potilaasta. Kummankin näiden kahden kudostenäytteenä itsenäisesti tarkastelleen patologin omista kudostenäytteiden tarkasteluissa oli osalla näistä potilaista, joilla kudostenäytteitä itsenäisesti tarkastellut patologit olivat todennut kudostenäytteissä erottuneita kasvainsoluja lymfovaskulaarisissa tiloissa, saman patologin mielestä kudostenäytteissä todellinen positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös (Folkins ym. 2010). Näiden potilaiden, joiden kohdalla sama patologia oli sekä todennut potilaan kudostenäytteissä erottuneita kasvainsoluja lymfovaskulaarisissa tiloissa että katsonut, että sama potilas olisi ollut lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivinen, määriä näiden kahden eri patologin tekemissä kudostenäytteiden tarkasteluissa ei kuitenkaan Folkinsin ym. (2010) artikkelissa eroteltu. Folkinsin ym. (2010) artikkelissa ei myöskään mainittu sitä, kuinka monen potilaan kohdalla nämä molemmat patologit olivat olleet samaa mieltä sekä siitä, että potilaalla olisi esiintynyt kudostenäytteissä erottuneita kasvainsoluja lymfovaskulaarisissa tiloissa, että siitä, että kyseinen potilas olisi ollut lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivinen.

Krizovan ym. (2011) tutkimuksen, jossa he tarkastelivat erilaisten histologisten artefaktoiden esiintymistä eri kohdunpoistotekniikoilla leikattujen potilaiden leikkauksenäytteissä, tutkimusaineistossa puolestaan erityisesti kohtumanipulaattorin käyttö osana leikkaustekniikkaa ja robottivusteisen täyhystyksellisen leikkaustekniikan

käyttö vaikuttivat olleen yhteydessä lisääntyneeseen vaskulaarisen pseudoinvaasion esiintyvyyteen kudoksenäytteissä.

Krizovan ym. (2011) tutkimuksessa vaskulaarista pseudoinvaasiota esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin niiden potilaiden, jotka oli leikattu tähystyksellisillä leikkausmenetelmillä, kudoksenäytteissä kuin niiden potilaiden, jotka oli leikattu ei-tähystyksellisillä leikkausmenetelmillä, kudoksenäytteissä silloin, kun he tarkastelivat tutkimuksensa koko potilasaineistoa, sekä myös silloin, kun he tarkastelivat vain sitä tutkimuksensa tutkimusaineiston osajoukkoa, johon kuuluneet potilaat oli leikattu pahanlaatuisten kohtusairauksien vuoksi. Kuitenkaan niiden potilaiden, jotka oli leikattu tähystyksellisillä leikkausmenetelmillä mutta joiden leikkauksissa ei oltu käytetty kohtumanipulaattoria, muodostaman tutkimusaineiston osajoukon ja niiden potilaiden, jotka oli leikattu ei-tähystyksellisillä leikkausmenetelmillä, muodostaman tutkimusaineiston osajoukon välillä ei todettu merkitsevää eroa siinä, kuinka yleisesti näiden potilaiden leikkauksnäytteissä oli todettu vaskulaarista pseudoinvaasiota. Toisaalta myöskään, kun niiden tähystyksellisesti leikattujen potilaiden, joiden leikkauksissa oli käytetty kohtumanipulaattoria, kudoksenäytteitä ja niiden tähystyksellisesti leikattujen potilaiden, joiden leikkauksissa ei oltu käytetty kohtumanipulaattoria, kudoksenäytteitä verrattiin, ei vaskulaarisen pseudoinvaasion yleisyydessä näissä kudoksenäytteissä todettu tilastollisesti merkitsevää eroa näiden potilasryhmien välillä, kun tarkasteltiin koko potilasjoukkoa, mutta kun tarkastelu rajattiin pahanlaatuisten sairauksien vuoksi leikattujen potilaiden näytteisiin, oli vaskulaarinen pseudoinvaasio tilastollisesti merkitsevästi yleisempää niiden potilaiden, joiden tähystyksellisissä leikkauksissa oli käytetty kohtumanipulaattoria, kudoksenäytteissä. Koko potilasjoukon tarkastelussa vaskulaarista pseudoinvaasiota oli todettu kudoksenäytteissä 22 %:lla niistä tähystyksellisesti leikatuista potilaista, joiden kohdalla leikkauksessa oli käytetty kohtumanipulaattoria, ja 6 %:lla niistä tähystyksellisesti leikatuista potilaista, joiden kohdalla leikkauksessa ei oltu käytetty kohtumanipulaattoria, mutta tälle tulokselle laskettu p-arvo oli tilastollisen merkitsevyyden arvioinnissa 0,0741, kun tilastollisesti merkitseviksi tulkittiin tutkimuksessa ryhmien väliset erot, joille laskettu p-arvo oli pienempi kuin 0,05. Pelkän kohtumanipulaattorin käytön osalta sekä koko potilasaineistossa että pahanlaatuisten sairauksien vuoksi leikattujen potilaiden muodostamassa tutkimusaineiston osajoukossa vaskulaarista pseudoinvaasiota todettiin leikkauksnäytteissä tilastollisesti

merkitsevästi yleisemmin niillä potilailla, joiden leikkauksissa oli käytetty kohtumanipulaattoria, kuin niillä potilailla, joiden leikkauksissa kohtumanipulaattoria ei oltu käytetty. (Krizova ym. 2011.)

Vaskulaarinen pseudoinvaasio oli Krizovan ym. (2011) tutkimuksessa myös tilastollisesti merkitsevästi yleisempää robottivusteisella tähytyksellisellä leikkaustekniikalla leikattujen potilaiden kudosnäytteissä kuin tähytyksellisellä leikkaustekniikalla, joka ei ollut ollut robottivusteinen, leikattujen potilaiden kudosnäytteissä sekä koko potilasaineistossa että pahanlaatuisten sairauksien vuoksi leikattujen potilaiden muodostamassa tutkimusaineiston osajoukossa. Niiden tähytyksellisillä leikkausmenetelmillä leikattujen potilaiden, joiden leikkauksissa oli käytetty kohtumanipulaattoria, muodostamassa tutkimusaineiston osajoukossa vaskulaarinen pseudoinvaasio oli myös tilastollisesti merkitsevästi yleisempää robottivusteisella tähytyksellisellä leikkaustekniikalla leikattujen potilaiden kudosnäytteissä kuin tähytyksellisellä leikkaustekniikalla, joka ei ollut ollut robottivusteinen, leikattujen potilaiden kudosnäytteissä. Tämä ero todettiin myös, kun tarkasteltiin vain niitä tämän osajoukon potilaita, jotka oli leikattu pahanlaatuisten sairauksien vuoksi. (Krizova ym. 2011.)

Kun Krizovan ym. (2011) tutkimuksessa verrattiin artefaktojen esiintymistä tähytyksellisellä leikkaustavalla, joka ei ollut ollut robottivusteinen, leikattujen potilaiden kudosnäytteissä ja ei-tähytyksellisillä leikkausmenetelmillä leikattujen potilaiden kudosnäytteissä, ei näiden potilasryhmien välillä todettu ero siinä, kuinka yleisesti näiden potilaiden kudosnäytteissä oli todettu vaskulaarista pseudoinvaasiota, ollut aivan merkitsevä, eikä merkitsevää eroa vaskulaarisen pseudoinvaasion yleisyydessä kudosnäytteissä todettu näiden potilasryhmien välillä myöskään, kun tarkasteltiin vain näiden potilasryhmien niiden potilaiden, jotka oli leikattu pahanlaatuisten sairauksien vuoksi, kudosnäytteitä. Vaskulaarista pseudoinvaasiota kuitenkin todettiin tilastollisesti merkitsevästi yleisemmin niiden tähytyksellisellä leikkaustavalla, joka ei ollut ollut robottivusteinen, leikattujen potilaiden, joiden leikkauksissa oli käytetty kohtumanipulaattoria, kudosnäytteissä kuin niiden potilaiden, jotka oli leikattu ei-tähytyksellisillä leikkausmenetelmillä, kudosnäytteissä. Tämä ero todettiin myös, kun tarkasteltiin vain niitä näiden tutkimusaineiston osajoukkojen potilaita, jotka oli leikattu pahanlaatuisten sairauksien vuoksi. (Krizova ym. 2011.)

Tämän Krizovan ym. (2011) tutkimuksen aineisto koostui tiedoista ja näytteistä 266 kohdunpoistoleikkauksesta. Näistä kohdunpoistoista oli tehty 160 pahanlaatuisen kohtusairauden, 102 yhden tai useamman hyvänlaatuisen kohtusairauden ja 4 munasarja- tai kohdunkaulasairauden vuoksi. Kohdunpoisto oli tehty 108 tapauksessa avoleikkauksella, 17 tapauksessa vaginaalisesti, 24 tapauksessa täyhystysavusteisesti vaginaalisesti, 51 tapauksessa ilman robottivälistä täyhystyksellisesti ja 56 tapauksessa robottivälistä täyhystyksellisesti, ja 10 tapauksessa leikkaus oli aloitettu täyhystyksellisenä leikkauksena, mutta muunnettu avoleikkaukseksi. Kohtumanipulaattoria oli käytetty joko 102:ssa (38 %:ssa) tai 106:ssa (40 %:ssa) tutkimusaineiston kohdunpoistoista. (Krizova ym. 2011.) Tästä Krizovan ym. (2011) artikkelissa annettiin ristiriitaista tietoa.

Krizova ym. (2011) tarkastelivat tutkimuksessaan lisäksi myös raportoituja lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiä 561 potilaan aineistossa, joka koostui potilaista, joilla oli todettu endometriaalinen syöpä ja joiden kohdalla tiedettiin, oliko heidän leikkauksissaan käytetty kohtumanipulaattoria, sekä joiden kohdalla lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen leikkausnäytteissä oli otettu kantaa. Tässä aineistossa Krizova ym. (2011) eivät todenneet niiden potilaiden, joiden leikkauksissa oli käytetty kohtumanipulaattoria, muodostaman tutkimusaineiston osajoukon ja niiden potilaiden, joiden leikkauksissa ei oltu käytetty kohtumanipulaattoria, muodostaman tutkimusaineiston osajoukon välillä tilastollisesti merkitsevää eroa siinä, kuinka yleisesti näiden osajoukkojen potilailla oli todettu leikkausnäytteissä lymfovaskulaari-invaasiota. Niillä potilailla, joiden leikkauksissa oli käytetty kohtumanipulaattoria ja joiden leikkausnäytteissä oli todettu positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, oli tosin taipumus olla sairastanut matalampaan levinneisyysluokkaan kuulunutta endometriaalista syöpää kuin mitä ne lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiiviset potilaat, joiden leikkauksissa ei oltu käytetty kohtumanipulaattoria, olivat sairastaneet, mutta tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (Krizova ym. 2011).

Fanfani ym. (2011) eivät myöskään todenneet omassa tutkimuksessaan 114 potilaan, jotka leikattiin Fanfanin ym. (2011) tutkimuksessa täyhystyksellisellä leikkausmenetelmällä ja joiden leikkauksissa käytettiin kohtumanipulaattoria, muodostaman tutkimusaineiston osajoukon ja 204 potilaan, jotka leikattiin Fanfanin ym.

(2011) tutkimuksessa avoleikkauksella, muodostaman tutkimusaineiston osajoukon välillä tilastollisesti merkitsevää eroa siinä, kuinka yleisesti näiden osajoukkojen potilailla todettiin leikkausnäytteissä vaskulaarista invaasiota. Kaikkien Fanfanin ym. (2011) tutkimusaineiston potilaiden oli ennen leikkausta katsottu sairastaneen kliiniseltä levinneisyysluokituksestaan levinneisyysluokkaan I kuulunutta endometriaalista syöpää, ja molemmissa edellä kuvatuissa tutkimusaineiston osajoukoissa yli 90 prosenttia osajoukkojen potilaista oli sairastanut primaaristi levinneisyysluokkaan I kuulunutta syöpää myös lopullisen patologin lausunnon mukaan. Fanfani ym. (2011) mainitsivat tosin itse artikkelissaan, että heidän tutkimuksessaan niiden potilaiden, jotka oli leikattu tähystyksellisellä leikkausmenetelmällä, leikkauksissa oli käytetty erityyppistä kohtumanipulaattoria kuin minkätyyppistä manipulaattoria oli käytetty esimerkiksi Loganin ym. (2008) tutkimuksen tutkimusaineiston potilaiden leikkauksissa.

Myöhemmin julkaistuissa artikkeleissa myös Momeni ym. (2013), Zhang ym. (2014) ja Hopkins ym. (2014) tarkastelivat omissa tutkimuksissaan sitä, kuinka yleisesti lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen oli raportoitu olleen positiivinen eri leikkaustavoilla leikatuilla potilailla.

Momeni ym. (2013) eivät todenneet tähystysavusteisella vaginaalisella kohdunpoistomenetelmällä leikattujen potilaiden muodostaman potilasryhmän ja avoleikkauksella leikattujen potilaiden muodostaman potilasryhmän välillä tilastollisesti merkitsevää eroa siinä, kuinka yleisesti lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen oli raportoitu olleen positiivinen näiden potilasryhmien potilaiden tautitapauksissa, kun he tarkastelivat tutkimuksessaan 419 potilaan, jotka olivat sairastaneet vuonna 2009 julkaistun FIGO-levinneisyysluokituksen perusteella levinneisyysluokkaan IA kuulunutta endometrioidia endometriaalista syöpää ja jotka oli leikattu joko tähystysavusteisella vaginaalisella kohdunpoistomenetelmällä tai avoleikkauksella, muodostamaa tutkimusaineistonsa osajoukkoa, eivätkä toisaalta myöskään, kun he tarkastelivat tutkimuksessaan vastaavasti 56 potilaan, jotka olivat sairastaneet levinneisyysluokkaan IB kuulunutta endometrioidia endometriaalista syöpää ja jotka oli myös leikattu joko tähystysavusteisella vaginaalisella kohdunpoistomenetelmällä tai avoleikkauksella, muodostamaa tutkimusaineistonsa osajoukkoa. Momeni ym. (2013) nostivat kuitenkin itse tutkimuksensa puutteeksi sen, että niiden heidän

tutkimusaineistonsa potilaiden, joiden leikkauksissa oli käytetty kohtumanipulaattoria, joukossa oli leikkauksissa käytetty useamman tyyppisiä kohtumanipulaattoreita eri potilailla, ja näin esimerkiksi kaikilla niillä heidän tutkimusaineistonsa potilailla, joilla oli käytetty leikkauksessa kohtumanipulaattoria, ei oltu käytetty pallollista kohtumanipulaattoria.

Zhang ym. (2014) taasen eivät todenneet omassa tutkimuksessaan endometriaalisen syövän vuoksi leikatuista potilaista koostuneessa tutkimusaineistossaan 214 potilaan, jotka oli leikattu minimaalisesti invasiivisiksi katsotuilla ja pallollisen kohtumanipulaattorin käyttöä sisältäneillä leikkaustavoilla, muodostaman tutkimusaineiston osajoukon ja 244 potilaan, jotka oli leikattu avoleikkauksella, muodostaman tutkimusaineiston osajoukon välillä tilastollisesti merkitsevää eroa siinä, kuinka yleisesti niillä näiden osajoukkojen potilailla, joiden kohdalla tieto raportoidusta lymfovaskulaari-invaasiolöydöksestä oli ollut käytettävissä, oli todettu lymfovaskulaari-invaasiota kudoksenäytteissä. Tieto lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen laadusta oli ollut käytettävissä kaikilta muilta edellä kuvattujen tutkimusaineiston osajoukkojen potilailta paitsi kahdelta avoleikkauksella leikatulta potilaalta (Zhang ym. 2014), ja leikkaustapojen luokittelussaan Zhang ym. (2014) olivat taasen luokitelleet sekä täysin tähytyksellisen leikkausmenetelmän että robottiaivusteisen täysin tähytyksellisen leikkausmenetelmän minimaalisesti invasiivisiksi leikkausmenetelmiksi.

Leikkaustapa, kun verrattiin avoleikkausta ja minimaalisesti invasiivista leikkaustapaa, ei myöskään ollut monimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkitsevä ennustava muuttuja lymfovaskulaari-invaasion toteamiselle Zhangin ym. (2014) tutkimuksessa 384 potilaan, joista oli käytettävissä riittävät tiedot monimuuttuja-analyysiä varten, otoksessa näistä heidän tutkimusaineistonsa 458 potilaasta, joista 244 potilasta oli leikattu avoleikkauksella ja joista 214 potilaan kohdalla kulloinkin käytetty leikkaustapa oli luokiteltu pallollisen kohtumanipulaattorin käyttöä sisältäneeksi ja minimaalisesti invasiiviseksi leikkaustavaksi.

Hopkins ym. (2014) puolestaan totesivat 104 potilaan, jotka oli leikattu endometriaalisen syövän vuoksi, muodostamassa tutkimusaineistossaan positiivisiksi raportoituja lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiä tilastollisesti merkitsevästi harvemmin robottiaivusteisella leikkaustavalla leikatuilla potilailla kuin avoleikkauksella leikatuilla

potilailla, kun he tarkastelivat koko tutkimusaineistoansa, mutta kun he rajasivat tarkastelunsa niihin heidän tutkimusaineistoonsa kuuluneisiin potilaisiin, jotka olivat sairastaneet korkeintaan levinneisyysluokkaan II kuulunutta endometriaalista syöpää, eivät he todenneet niiden potilaiden, jotka oli leikattu robottivasteisella leikkaustavalla, muodostaman tutkimusaineistonsa osajoukon ja niiden potilaiden, jotka oli leikattu avoleikkauksella, muodostaman tutkimusaineistonsa osajoukon välillä tilastollisesti merkitsevää eroa siinä, kuinka yleisesti lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen oli raportoitu olleen positiivinen näihin osajoukkoihin kuuluneiden potilaiden tautitapauksissa. Artikkelin tarkkuuden kannalta Hopkinsin ym. (2014) artikkelissa oli kuitenkin myös havaittavissa artikkelin tekstin ja artikkelin taulukoiden välillä eroavaisuuksia tutkimusaineiston potilastapauksia kuvanneissa suureissa, kuten esimerkiksi siinä, kuinka suurella prosenttiosuudella robottivasteisella leikkaustavalla leikatusta potilaista olisi todettu gradusta 2 tai gradusta 3 ollut kasvain, sekä ristiriitaisuuksia myös osan taulukoista sisällä kulloinkin tarkasteltujen potilaiden määrissä.

Lee ym. (2013) puolestaan eivät todenneet omassa endometriaaliseen syöpään sairastuneita potilaita tarkastelleessa prospektiivisessä tutkimuksessaan 55 potilaan, jotka tutkimuksessa leikattiin tähystyksellisillä ja kohtumanipulaattorin, joka ilmeisesti oli pallollinen, käyttöä sisältäneillä leikkaustavoilla, muodostaman tutkimusaineiston osajoukon ja 55 potilaan, jotka tutkimuksessa leikattiin tähystyksellisillä leikkaustavoilla ilman kohtumanipulaattorin käyttöä, muodostaman tutkimusaineiston osajoukon välillä tilastollisesti merkitsevää eroa siinä, kuinka yleisesti näiden osajoukkojen potilailla todettiin lymfovaskulaari-invaasiota kudoksenäytteissä. Kaikkien näiden 110:n Leen ym. (2013) tutkimusaineiston potilaan oli katsottu ennen leikkausta sairastaneen kliinisen levinneisyysluokituksen mukaan levinneisyysluokkaan I kuulunutta endometriaalista syöpää, ja kaikki nämä 110 Leen ym. (2013) tutkimusaineiston potilasta leikattiin tutkimuksessa joko tähystyksellisellä leikkausmenetelmällä tai tähystyksellisellä robottileikkauksella. Leikkausten jälkeen näiden seurattujen potilaiden tautitapausten katsottiin olleen primaaristi levinneisyysluokiltaan levinneisyysluokkiin IA–III kuuluneita endometriaalisia syöpiä (Lee ym. 2013).

Huomionarvoinen lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiin suhtautumisen kannalta on toisaalta kuitenkin myös Dewdneyn ym. (2014) tutkimus, jossa he katsoivat, että positiiviseksi raportoituun lymfovaskulaari-invaasiolöydökseen liittyi tilastollisesti merkitsevästi korkeampi taudin uusiutumariski tähystyksellisesti leikatuilla potilailla kuin avoleikkauksella leikatuilla potilailla heidän tutkimusaineistossaan, joka koostui 104:stä endometrioidin endometriaalisen syövän vuoksi leikatusta potilaasta, joista 20 potilasta oli leikattu tähystyksellisellä leikkaustavalla ja 84 potilasta oli leikattu avoleikkauksella. Valitettavasti tästä Dewdneyn ym. (2014) artikkelista oli kuitenkin käytettävissä tätä työtä varten ainoastaan artikkelin tiivistelmä eikä koko artikkelia.

Logani ym. (2008), Kitahara ym. (2009), Folkins ym. (2010) ja Krizova ym. (2011) kuvasivat artikkeleissaan erilaisia histologisia piirteitä, joihin huomiota kiinnittämällä todelliset lymfovaskulaari-invaasiolöydökset ja artefaktuaaliset lymfovaskulaari-invaasiolöydökset voidaan pyrkiä erottamaan toisistaan. Logani ym. (2008) katsoivat, että heidän tutkimuksessaan artefaktin erottamisessa todellisesta vaskulaarisesta invaasiosta auttoivat paitsi se, mikäli leikkausnäytteissä todettiin lukuisia kasvainta täynnä olleita vaskulaarisia tiloja, sillä he katsoivat, että tämänkaltaista ilmiötä todetaan leikkausnäytteissä harvoin erityisesti potilailla, jotka ovat sairastaneet matalaan levinneisyysluokkaan kuulunutta ja gradusta 1 ollutta endometriaalista karsinoomaa, mutta myös se, että joissain heidän tutkimusaineistonsa potilastapauksissa endometriaalista stroomaa oli todettu leikkausnäytteissä rauhaskomponentin ohella vaskulaarisissa tiloissa. Kitahara ym. (2009) esittivät puolestaan artikkelissaan, että artefaktuaaliseen pseudoinvaasioon viittaavia löydösten piirteitä olisivat kasvainkudoksen toteaminen vain kohdun lihaskerroksen ulompien osien suurissa suonissa ilman, että kasvainkudosta todettaisiin myös kohdun lihaskerroksen sisempien osien pienemmissä suonissa, kasvainkudoksen toteaminen ei-vaskulaarisissa tiloissa tai näytteen artefaktuaalisissa halkeamissa, kasvainkappaleiden oleminen irti suonen seinämästä, se, että kasvainkappaleet eivät ole sekoittuneet fibriinin kanssa, sekä se, että kasvainkappaleet ovat sekoittuneet stroomakudoksen kanssa. Taulukossa 3 puolestaan esitellään Folkinsin ym. (2010) omassa kudosleikkeiden tarkastelussaan käyttämiä kriteerejä lymfovaskulaari-invaasiolöydösten tulkitsemiselle toisaalta todellisiksi positiivisiksi lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiksi tai toisaalta artefaktuaalisiksi lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiksi.

Taulukko 3. Todellisen lymfovaskulaari-invaasion erottaminen artefaktasta (Folkins ym. 2010).

Todellinen LVI	Artefaktuaalinen LVI
<ul style="list-style-type: none"> - Sileäreunaisia yhtenäisiä kasvainsolurykelmiä - Mukautunut lymfovaskulaaritalan muotoon - Solujen morfologiassa todetaan muutos; usein solulima eosiinilla värjäytyvämpi tai vaalea - Imusuonitila suurempien suonien vieressä 	<ul style="list-style-type: none"> - Erottuneita kasvainsoluja, jotka ovat usein sekoittuneina tulehduksen kanssa - Irrallaan lymfovaskulaaritalassa - Soluilla samankaltainen morfologia kuin kasvaimen päämassan soluilla - Tilat aivan invasiivisen kasvaimen vieressä ja näytteessä vetäytymisartefaktaa

Folkins ym. (2010) pitivät sitä, jos kudoksenäytteissä todettiin perivaskulaarisia lymfosyyttisiä infiltraatteja, myös tukea antavana löydöksenä mahdollisten todettujen lymfovaskulaari-invaasiolöydösten tulkitsemiselle todellisiksi positiivisiksi lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiksi vastaavasti kuin Silverberg ym. (2003) katsovat kudoksenäytteissä todettavien perivaskulaaristen lymfosyyttisten infiltraattien voivan olla viite vaskulaarisesta invaasiosta ja antavan aihetta näytteen tarkemmalle tutkimiselle.

Krizovan ym. (2011) artikkelissaan luettelemat lymfovaskulaari-invaasiolöydösten piirteet, joiden havainnoinnin avulla he pyrkivät erottamaan todelliset positiiviset lymfovaskulaari-invaasiolöydökset ja vaskulaarista pseudoinvaasiota edustaneet löydökset toisistaan, olivat puolestaan melko pitkälti kuin valikoitu yhdistelmä edellä kuvatuista Folkinsin ym. (2010) todellisiin lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiin liittämistä piirteistä ja Loganin ym. (2008), Kitaharan ym. (2009) ja Folkinsin ym. (2010) artefaktuaalisiin lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiin liittämistä piirteistä. Krizovan ym. (2011) luettelemia lymfovaskulaari-invaasiolöydösten piirteitä, joiden toteamisen johdosta he suosivat lymfovaskulaari-invaasiolöydösten tulkitsemista vaskulaariseksi pseudoinvaasioksi, olivat löydösten toteaminen kohdun lihaskerroksen uloimman kolmanneksen suurissa ja paksuseinämaisissä suonissa, se, että kasvain ei ollut kiinni suonen seinämässä, suonensisäisen kudoksen oleminen sekoittuneena stroomakudoksen kanssa, se, että kohdun lihaskerroksessa ei todettu perivaskulaarista lymfosyyttistä infiltraattia, löydösten toteaminen tiloissa, joissa ei todettu selvää ympäröivää endoteelisolukerrosta, ja näennäisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten toteaminen runsain määrin tautitapauksissa, joissa kasvaimen erilaistumisaste oli

matala tai kasvain oli luokiteltu levinneisyydeltään matalaan levinneisyysluokkaan kuuluneeksi. Todelliseen vaskulaariseen invaasioon Krizova ym. (2011) katsoivat puolestaan viitanneen sen, mikäli rykelmiä elinkelpoisia kasvainsoluja, joiden morfologia oli muuttunut, todettiin vaskulaarisissa tiloissa, löydösten muoto noudatti vaskulaarisen tilan muotoa ja näytteissä todettiin perivaskulaarisia lymfosyyttejä.

Folkins ym. (2010) totesivat lymfovaskulaari-invaasiolöydösten toteamisessa ja tulkinnassa kuitenkin myös huomattavaa havaitsijasta riippuvaa vaihtelua. Kuten jo aiemmin tässä työssä kerrottiin, oli Folkinsin ym. (2010) käytettävissä kudoksenäytteitä heidän tutkimusaineistonsa potilailta 55:ltä robottivälineillä tehdyillä leikkauksilla leikatulta potilaalta ja 31:ltä avoleikkauksella leikatulta potilaalta. Alkuperäisen patologin lausunnon mukaan näistä potilaista kymmenellä potilaalla oli todettu positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, mutta kun Folkinsin ym. (2010) omassa kudoksenäytteiden tarkastelussa kaksi patologia tutkivat kudostenäytteet ensin itsenäisesti, katsoi heistä toinen, että todellinen positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös olisi ollut näistä kymmenestä potilaasta kahdeksalla potilaalla, ja heistä toinen puolestaan katsoi, että todellinen positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös olisi ollut näistä kymmenestä potilaasta seitsemällä potilaalla, siten, että tässä kymmenen potilaan joukossa he olivat kuuden potilaan kohdalla molemmat sitä mieltä, että potilaalla olisi ollut todellinen positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös kudostenäytteissä. Lisäksi toinen näistä patologeista katsoi, että tutkimusaineistossa lymfovaskulaari-invaasiolöydös olisi ollut positiivinen kolmella sellaisella potilaalla, joilla alkuperäisen patologin lausunnon perusteella ei oltu todettu positiivista lymfovaskulaari-invaasiolöydöstä, ja toinen patologeista katsoi vastaavasti, että tutkimusaineistossa lymfovaskulaari-invaasiolöydös olisi ollut positiivinen neljällä sellaisella potilaalla, joilla alkuperäisen patologin lausunnon perusteella ei oltu todettu positiivista lymfovaskulaari-invaasiolöydöstä. Näiden molempien näytteitä itsenäisesti tutkineiden patologioiden mielestä lymfovaskulaari-invaasiolöydös olisi ollut positiivinen kahdella potilaalla näistä potilaista, joilla ei oltu alkuperäisen patologin lausunnon perusteella todettu positiivista lymfovaskulaari-invaasiolöydöstä. (Folkins ym. 2010.) Kun Folkins ym. (2010) edelleen arvioivat todellisten positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten esiintymistä kudostenäytteissä näillä yhteensä viidellä potilaalla, joista kymmenellä potilaalla oli alkuperäisen patologin lausunnon perusteella todettu positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös ja joista viidellä potilaalla alkuperäisen

patologin lausunnon perusteella ei oltu todettu positiivista lymfovaskulaari-invaasiolöydöstä, mutta joilla lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli ollut positiivinen joko toisen kudospäätteitä itsenäisesti arvioineen patologin tai molempien kudospäätteitä itsenäisesti arvioineiden patologioiden mielestä, päätyivät he kolmen patologin yhteispaneelissa, johon kuuluivat myös edellä mainitut kaksi ensin kudospäätteitä itsenäisesti tarkastellutta patologiaa, siihen, että löydökset olivat todellisuudessa artefaktuaalisia kahdella potilaalla niistä kymmenestä potilaasta, joilla alkuperäisen patologin lausunnon perusteella oli todettu todellinen positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, ja että kudospäätteissä oli todella varmasti todellinen positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös vain yhdellä potilaalla niistä viidestä potilaasta, joilla alkuperäisen patologin lausunnon perusteella ei oltu todettu positiivista lymfovaskulaari-invaasiolöydöstä, mutta joilla lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli ollut positiivinen joko toisen päätteitä itsenäisesti läpikäyneen patologin tai molempien päätteitä itsenäisesti läpikäyneiden patologioiden mielestä.

Vastaavasti Hopkins ym. (2014) katsoivat myös oman tutkimuksensa omassa kudospäätteiden läpikäynnissään, jossa he kävivät läpi 36 sellaisen tutkimusaineistonsa potilaan, joilla lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli raportoitu positiiviseksi, kudospäätteet, että näiden potilastapausten joukossa todellinen positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös olisi ollut todettavissa kudospäätteissä 26 potilastapauksessa, kahdeksassa potilastapauksessa kudospäätteissä olisi ollut todettavissa piirteitä pseudoinvaasiosta ja kahdessa potilastapauksessa lymfovaskulaari-invaasiolöydös olisi ollut määrittämätön. Näistä kahdeksasta potilaasta, joiden kudospäätteissä Hopkins ym. (2014) omassa kudospäätteiden läpikäynnissään katsoivat, että olisi ollut todettavissa piirteitä pseudoinvaasiosta, oli ainakin yksi leikattu robottiaivusteisella leikkaustavalla ja ainakin yksi avoleikkauksella, mutta muiden näiden potilaiden kohdalla kullakin potilaalla käytettyä leikkaustapaa ei Hopkinsin ym. (2014) artikkelissa eritelty.

Zaino (2002) pohtikin jo aiemmin pääkirjoituksessaan, että patologioiden tekemään lymfovaskulaari-invaasiolöydösten toteamiseen, tulkintaan ja kirjaamiseen saattavat vaikuttaa paitsi esimerkiksi patologioiden ennakkokäsitykset siitä, minkälaisia todelliset lymfovaskulaari-invaasiolöydökset ovat, myös esimerkiksi se, minkälaisia muita löydöksiä he havaitsevat kudospäätteissä.

1.2.2. LVI ennusteellisena tekijänä kohdunrunkosyövässä

Veriteitse tapahtuvan leviämisen kautta endometriumin syöpä voi aiheuttaa etäpesäkkeitä esimerkiksi keuhkoihin, maksaan, aivoihin tai luustoon. Imuteitä pitkin syöpä voi puolestaan levitä esimerkiksi lantion, para-aortaalialueen tai joskus myös nivustaipeen imusolmukkeisiin. (Grénman ja Auranen 2011.)

Tätä työtä varten haettiin PubMed-tietokannasta tietoja artikkeleista, joissa kohdunrunkosyöpäpotilaiden mahdollisiin lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiin oli otettu kantaa. Ainakin jo Hanson ym. (1985) katsoivat vuonna 1985 julkaistussa tutkimusartikkelissaan, että heidän tutkimusaineistossaan endometriaalisen syövän vuoksi leikattujen potilaiden kudoksenäytteissä todetulla positiivisella lymfovaskulaari-invaasiolöydöksellä verrattuna negatiiviseen lymfovaskulaari-invaasiolöydökseen oli kasvaimen histologisesta gradukselta tai siitä, kuinka syvälle kohdun lihaskerrokseen kasvain oli invasoitunut, riippumaton tilastollisesti merkitsevä yhteys korkeampaan kasvaimen uusiutumisen yleisyyteen tutkimusaineiston potilailla. Hansonin ym. (1985) tutkimuksen tutkimusaineisto koostui 111 potilaasta, jotka oli leikattu levinneisyysluokkaan I kuuluneen endometriaalisen syövän vuoksi.

Potilaan kudoksenäytteissä todetun positiivisen lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen yhteyttä imusolmukemetastaasin toteamiseen potilaalla primaarivaiheessa leikkausnäytteissä ovat puolestaan tutkineet endometriaalista syöpää sairastaneiden potilaiden muodostamissa tutkimusaineistoissa esimerkiksi Chang ym. (2011) ja Vaizoglu ym. (2013). Chang ym. (2011) keskittyivät 203 potilaan aineistossaan tutkimaan niiden tautitapausten, joissa potilailla todettiin para-aortaalialueen imusolmukkeissa metastaaseja, ominaisuuksia, ja havaitsivat, että tässä 203 potilaan tutkimusaineistossa positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli monimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkitsevä itsenäinen riskitekijä para-aortaalialueen imusolmukemetastaasille. Lisäksi Changin ym. (2011) tarkastelemassa niiden heidän tutkimusaineistonsa potilaiden, joilla joko ei ollut todettu lainkaan imusolmukemetastaaseja tai joilla oli todettu imusolmukemetastaaseja para-aortaalialueen imusolmukkeissa mutta ei lantion alueen imusolmukkeissa, muodostamassa 179 potilaan joukossa positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli

monimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkitsevä itsenäinen riskitekijä para-aortaali alueen imusolmukemetastaasille.

Vaizoglu ym. (2013) taasen katsoivat omassa tutkimuksessaan, jonka tutkimusaineisto koostui 261 potilaasta, että positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli heidän tarkastelussaan ainut kliinispatologinen tekijä, jolla oli tilastollisesti merkitsevä yhteys para-aortaali alueen imusolmukkeisiin rajoittuneiden imusolmukemetastaasien esiintymiselle potilailla. Para-aortaali alueen imusolmukkeisiin rajoittuneita imusolmukemetastaaseja oli siis Vaizoglun ym. (2013) tutkimusaineistossa todettu tilastollisesti merkitsevästi yleisemmin potilailla, joilla lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli ollut positiivinen, kuin potilailla, joilla lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli ollut negatiivinen. Positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli Vaizoglun ym. (2013) tutkimuksessa myös monimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkitsevä itsenäinen riskitekijä sekä yleisesti imusolmukemetastaasille joko lantion alueen imusolmukkeissa tai para-aortaali alueen imusolmukkeissa tai molemmissa että imusolmukemetastaasille para-aortaali alueen imusolmukkeissa.

Endoteelimarkkereiden hyödyntämisen osalta taasen Miyakuni ym. (2008) totesivat omassa tutkimuksessaan, että sekä sillä, että potilaiden kudoksenäytteissä todettiin vasta-aineen D2-40 käyttöä sisältävällä värjäysmenetelmällä lymfaattista invaasiota, että sillä, että potilaiden kudoksenäytteissä todettiin hematoksyliini-eosiini-värjäyksellä lymfovaskulaarista invaasiota, oli heidän tutkimusaineistossaan, joka koostui 104:stä kohdunrungon endometrioidia adenokarsinoomaa sairastaneesta potilaasta, monimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkitsevä yhteys siihen, että potilailla todettiin imusolmukemetastaaseja, mutta että vasta-aineen D2-40 käyttöä sisältävällä värjäysmenetelmällä todettu lymfaattinen invaasio oli tarkempi ennustava tekijä imusolmukemetastaasin toteamiselle potilaan kudoksenäytteissä kuin hematoksyliini-eosiini-värjäyksellä todettu lymfovaskulaarinen invaasio.

Toisaalta mielenkiintoinen on kuitenkin myös Musan ym. (2012) tutkimus, jossa positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli monimuuttuja-analyysissä itsenäinen ennustava tekijä imusolmukemetastaasin toteamiselle potilailla primaarivaiheessa potilasjoukossa, joka koostui 67:stä endometriumien adenokarsinoomaa sairastaneesta potilaasta, joilla ei ollut todettu kudoksenäytteissä adenomyoosia, mutta jossa positiivinen

lymfovaskulaari-invaasiolöydös ei ollut monimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkitsevä itsenäinen ennustava tekijä imusolmukemetastaasin toteamiselle potilailla primaarivaiheessa potilasjoukossa, joka koostui 130:stä endometriumin adenokarsinoomaa sairastaneesta potilaasta, joilla oli todettu kudoksenäytteissä adenomyoosia. Kudoksenäytteissä adenomyoosilla tarkoitetaan hyvänlaatuista tilaa, jossa endometriaalisia rauhasia ja stroomaa todetaan kohdun lihaskerroksen muodostaman seinämän sisällä (Musa ym. 2012).

Taulukossa 4 esitellään lisää esimerkkejä tutkimusartikkeleista, joissa kohdunrunkosyöpäpotilaiden mahdollisiin lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiin on otettu kantaa. Näiden tässä taulukossa esiteltyjen esimerkkiartikkeleiden valinnassa suosittiin tutkimusartikkeleita, joissa tutkimusjoukon muodostaneiden potilaiden määrä oli vähintään 200 potilasta ja joista oli tätä työtä varten käytettävissä sähköinen kokoteksti PubMed-tietokannan kautta.

Taulukko 4. Lymfovaskulaari-invaasion esiintyvyys ja ennusteellinen merkitys.

Kirjoittajat	Potilas- määrä	Potilaiden stage (%-osuudet vain potilaista, joilla stage oli määritelty)	LVI+ (%-osuus vain potilaista, joilla LVI:oon oli otettu kantaa)	Itsenäiset ennustavat tekijät uusiutumalle	LVI:n vaikutus
Hachisuga ym. 1999	303 (262 endomet- rioidia ja lisäksi 14 luokiteltu papillaari- siksi adenokar- sinoomik- si)	68,6 %:lla Stage I 9,9 %:lla Stage II	42 % (lievä 12 %, voimakas 30 %) (Tauti- tapauksissa, jotka stagea I tai II, lvi+ 31,9 %:lla)	Tutkimuksessa tarkasteltu eloonjääntiä	- Yhteys imusolmuke- metastaasien toteamiseen primaarivaiheessa 121 potilaan tarkastelussa (monimuuttuja- analyysiä ei ilmeisesti tämän suhteen tehty) - Itsenäinen ennustava tekijä kuolleisuudelle

					(suhteellinen riski 2,29)
Mariani ym. 2002	229 (13 ei-endometrioidia)	Stage I (potilailta leikkauksessa poistettu vähintään yksi imusolmuke)	8 %	Invaasio kohdun lihaskerrokseen ≥ 66 % kohdun lihaskerroksen paksuudesta (Tarkasteltu uusiutumavapaata eloonjäämistä ja kaukouusiutumia)	- Yhteys imusolmukealueilla todetun uusiutuman esiintymiseen (tästä ei ilmeisesti tehty monimuuttuja-analyysiä) - Yhteys matalampaan uusiutumavapaaseen eloonjäämiseen ja korkeampaan kaukouusiutumien esiintymiseen, mutta ei itsenäinen ennustava tekijä (Tarkasteltu tautiin liittyvää eloonjäämistä, uusiutumavapaata eloonjäämistä ja kaukouusiutumia)
Briët ym. 2005	609 (530 endometrioidia) (47:ää ei leikattu)	57,9 %:lla Stage I 11,2 %:lla Stage II	25,6 % (129 potilaan kohdalla ei tietoa LVI:sta)	LVI (OR 2,34), resektioreunojen status, vatsaontelon sytologia, ikä diagnoosihetkellä, taudin levinneisyysluokka	- Itsenäinen ennustava tekijä taudin uusiutumalle (OR 2,34) - Itsenäinen ennustava tekijä primaarivaiheessa lantion alueen imusolmukkeisiin metastasoineen taudin toteamiselle tarkasteltaessa potilasjoukkoa, jossa taudin levinneisyysluokka oli määritetty kirurgisesti (n=239)

					(OR 4,95)
Mariani ym. 2005	632 (599 endomet- roidia)	Stage I	4 % (46 potilaan kohdalla ei tietoa LVI:sta)	Tarkasteltu vain emättimen alueen uusiutumia. - Koko potilasjoukossa gradus 3 erilaistuminen - 508 potilaan, jotka eivät saaneet liitännäissäde- hoitoa, joukossa gradus 3 erilaistuminen, LVI (HR 6,94)	Itsenäinen ennustava tekijä emättimen alueen uusiutumalle (HR 6,94) potilasjoukossa, jossa potilaat eivät olleet saaneet liitännäissädehoitoa (ulkoinen sädehoito, vaginaalinen brakyterapia tai molemmat)
Gemer ym. 2007	699 (642 endomet- roidia)	Stage I	5,7 %	Invaasio kohdun lihaskerrokseen yli puolenvälin	- Yhteys matalampaan uusiutumavapaaseen eloonjäämiseen - Monimuuttuja- analyysin perusteella artikkelissa tulkittiin trendi kohti lyhyempää uusiutumavapaata eloonjäämistä, mutta tässä p-arvo oli siis 0,08 - Itsenäinen ennustava tekijä kokonais- kuolleisuudelle (HR 2,0) - Itsenäinen ennustava tekijä tautikuolleisuudelle (HR 2,8)
Desrosiers ym. 2008	345 (endomet- rioideja endomet-	Stage I	15 %	Monimuuttuja- analyysiä ei tehty	Ei ollut ennustava tekijä emättimen alueen uusiutumille

	riaalisia adenokarsinomia)				
Nofech-Mozes ym. 2008	513 (endometriaalisia endometrioideja adenokarsinomia)	Stage I-II	22,6 %	Levinneisyys kohdunkaulaan, LVI (suhteellinen riski 2,717 (HR))	- Itsenäinen ennustava tekijä uusiutumalle (HR 2,717) - Itsenäinen ennustava tekijä kaukouusiutumalle (HR 2,841)
Gadducci ym. 2011	511 (477 endometrioidia)	88,5 %:lla Stage I-II	16,2 % (54 potilaan kohdalla ei tietoa LVI:sta)	- Paikalliselle uusiutumalle: Levinneisyys kohdunkaulaan - Kaukouusiutumalle: Huonosti erilaistunut gradus, positiivinen LVI (OR 3,015), tuntematon LVI-status, syvä invaasio kohdun lihaskerrokseen - Retroperitoneaaliseen uusiutumalle: Levinneisyys imusolmukkeisiin, huonosti erilaistunut gradus	- Itsenäinen ennustava tekijä kaukouusiutumalle (OR 3,015) - Itsenäinen ennusteellinen tekijä kokonaiseloonjäämisen suhteen (HR 1,962)
Yoney ym. 2011	246 (227 endometrioidia adenokarsinomia ja lisäksi luokiteltu 11 adenokarsinoo-	Stage IA-IB (FIGO 1988) Gradus 1 – Gradus 2	17,9 % (112 potilaan kohdalla ei tietoa LVI:sta)	Itsenäiset vaikuttavat tekijät tautivapaalle eloonjäämiselle: Ikä, LVI	- Ikä yli 60 vuotta ja LVI yhdessä vaikuttivat kaukometastoinnin riskiin - Itsenäinen vaikuttava tekijä kokonaiseloonjäämiselle - Itsenäinen

	miksi, joissa levyepiteelidifferentaatioita, ja 8 papillaarisiksi adenokarsinoomiksi)				vaikuttava tekijä tautivapaalle eloonjäämiselle
Narayan ym. 2012	324 (251 endometrioidia) (kaikilta poistettu imusolmukkeita ja kaikki tulivat saamaan liitännäis-sädehoitoa)	57,4 %:lla Stage I 11,7 %:lla Stage II 30,9 %:lla Stage III	52,5 %	Yhdistelmä, jossa LVI ja ei levinneisyyttä imusolmukkeisiin, (HR 4,918), yhdistelmä, jossa LVI ja levinneisyys imusolmukkeisiin, (HR 8,842), ikä	- Itsenäisiä ennustavia tekijöitä uusiutumalle yhdistelmä, jossa LVI ja ei levinneisyyttä imusolmukkeisiin, (HR 4,918) ja yhdistelmä, jossa LVI ja levinneisyys imusolmukkeisiin, (HR 8,842) - Yhdistelmä, jossa LVI ja ei levinneisyyttä imusolmukkeisiin, itsenäinen ennustava tekijä kokonaiskuolleisuudelle (HR 3,025)
Guntupalli ym. 2012	757 (endometrioideja endometriaalisia karsinomia)	Niiden potilaiden, joiden kohdalla taudin levinneisyysluokka oli määritetty kirurgisesti,	31,6 %	Itsenäiset ennustavat tekijät pienentyneelle taudin etenemisen suhteen vapaalle eloonjäämiselle: Vanhempi ikä, gradus, invaasio kohdun lihaskerroksen uloimpaan	- Itsenäinen ennustava tekijä primaarivaiheessa imusolmukkeisiin metastasoineen taudin toteamiselle tarkasteltaessa potilasjoukkoa, jossa taudin levinneisyysluokka oli määritetty

		(n=628) joukossa 76,1 %:lla Stage I 7,8 %:lla Stage II		kolmannekseen, LVI (HR 2,19)	kirurgisesti, (n=628) (OR 6,34) - Itsenäinen ennustava tekijä pienentyneelle kokonais- eloonjäämiselle (HR 2,04) - Itsenäinen ennustava tekijä pienentyneelle taudin etenemisen suhteen vapaalle eloonjäämiselle (HR 2,19)
Hahn ym. 2013	438 (326 endomet- rioidia)	64,6 %:lla Stage I 10,5 %:lla Stage II	37,2 %	Itsenäiset ennusteelliset tekijät tautivapaan eloonjäämisen suhteen: Stage, ei- endometrioidi histologia	- Yhteys taudin levinneisyyteen imusolmukkeisiin primaarivaiheessa, mutta tämän suhteen ei ilmeisesti tehty monimuuttuja- analyysiä - Yhteys matalampaan kokonais- eloonjäämiseen, mutta ei itsenäinen ennustava tekijä sille - Yhteys matalampaan tautivapaaseen eloonjäämiseen, mutta ei itsenäinen ennustava tekijä sille
Weinberg ym. 2013	336 (endomet- rioideja endomet- riaalisia syöpiä)	Stage I–II (myös stage IIIA (FIGO 1988), jos vain	29,5 %	- Yleisesti uusiutumalle: LVI (OR 2,57) - Vaginaaliselle uusiutumalle: LVI (OR 4,03)	- Itsenäinen ennustava tekijä: Yleisesti uusiutumalle (OR 2,57), vaginaaliselle uusiutumalle (OR

		positiivinen sytologia) Lisäksi kaikilla potilailla vähintään 1 seuraavista: LVI+, invaasio kohdun lihaskerrokseen \geq 50 % tai histologinen gradus 2 tai 3		- Paikalliselle uusiutumalle: LVI (OR 2,77), ikä - Kauko-uusiutumalle: LVI (OR 3,26) - Itsenäiset ennusteelliset tekijät taudin etenemisen suhteen vapaan eloonjäämisen suhteen: LVI (HR 2,78 (tai 2,62 (tämän suhteen artikkelissa hieman epäselvyyttä))), ikä	4,03), paikalliselle uusiutumalle (OR 2,77), kauko-uusiutumalle (OR 3,26) - Itsenäinen ennusteellinen tekijä taudin etenemisen suhteen vapaan eloonjäämisen suhteen (HR 2,78 (tai 2,62 (tämän suhteen artikkelissa hieman epäselvyyttä))) - Itsenäinen ennusteellinen tekijä kokonaiskuolleisuuden suhteen (HR 2,75) - Itsenäinen ennusteellinen tekijä tautikuolleisuuden suhteen (HR 6,98)
Bosse ym. 2015	926 (endometrioideja)	FIGO 1988 Stage IB (gradus 2 tai 3), Stage IC (gradus 1 tai 2) tai Stage IIA	13,9 % (fokaalinen 9,2 %, huomattava 4,8 %)	- Vaginaaliselle uusiutumalle: Ikä > 60 vuotta, gradus 3, ulkoinen sädehoito (vähentynyt riski), vaginaalinen brakyterapia (vähentynyt riski) - Lantion alueelliselle uusiutumalle: Gradus 3, huomattava LVI (HR 6,19), ulkoinen sädehoito (vähentynyt riski) - Kauko-uusiutumalle:	Fokaalinen LVI: - Itsenäinen ennustava tekijä kaukouusiutumalle (HR 2,42) Huomattava LVI: - Itsenäinen ennustava tekijä: Lantion alueelliselle uusiutumalle (HR 6,19), kauko-uusiutumalle (HR 3,61) - Itsenäinen ennustava tekijä laskeneelle kokonaiseloonjäämiselle (HR

				Gradus 2, gradus 3, fokaalinen LVI (HR 2,42), huomattava LVI (HR 3,61)	2,02)
Neal ym. 2016	205 (131 tyypin I syöpää)	FIGO 1988 84 %:lla Stage I 10 %:lla Stage II 6 %:lla Stage III (kaikille potilaille tehty täydellinen kirurginen levinneisyysluokan määrittäminen ja yhdelläkään potilaista ei primaari-vaiheessa levinneisyyttä imusolmukkeisiin)	11,7 %	- Kun tarkasteltiin taudin uusiutumansuhteen vapaata eloonjäämistä monimuuttujaregressiomallilla, jossa LVI-status oli mukana, p-arvo < 0,05: Stage III, LVI (HR 2,47)	- Ilmeisesti itsenäinen ennusteellinen tekijä uusiutumavapaan eloonjäämisen suhteen (HR 2,47) regressio-mallilla, jossa LVI-status oli mukana, mutta kun tutkimuksessa tätä regressiomallia verrattiin malliin, jossa LVI-status ei ollut mukana, ei LVI-statusen mukaan ottamisen katsottu parantaneen merkittävästi eloonjäämismallin ennusteellista kykyä - Yhteys lyhyempään kokonaiseloonjäämiseen, mutta ei ilmeisimmin itsenäinen ennustava tekijä sille - 145 potilaan, joiden kohdalla oli dokumentoitu leesio koko, joukossa LVI ei ollut erillisessä tarkastelussa itsenäinen riskitekijä ajalle uusiutumaan

(OR = odds ratio = vetosuhde, HR = hazard ratio = hasardisuhde)

Taulukossa 4 esiteltyjen tutkimusten tulokset positiivisen lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen ennusteellisista vaikutuksista eivät olleet täysin yhdenmukaisia eri tutkimusten välillä. Esimerkiksi Guntupallin ym. (2012) ja Hahnin ym. (2013) tutkimusten tulokset erosivat toisistaan. Guntupallin ym. (2012) tutkimuksessa positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli itsenäinen ennustava tekijä sekä pienentyneelle taudin etenemisen suhteen vapaalle eloonjäämiselle että pienentyneelle kokonaiseloonjäämiselle, kun taas Hahnin ym. (2013) tutkimuksessa positiivisella lymfovaskulaari-invaasiolöydöksellä todettiin kyllä yhteys sekä matalampaan tautivapaaseen eloonjäämiseen että matalampaan kokonaiseloonjäämiseen, mutta positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös ei kuitenkaan ollut itsenäinen ennusteellinen tekijä tautivapaan eloonjäämisen suhteen eikä myöskään kokonaiseloonjäämisen suhteen monimuuttuja-analyyseissä. Guntupallin ym. (2012) ja Hahnin ym. (2013) tutkimusten tutkimusasetelmat eivät tosin olleet täysin identtiset. Hahnin ym. (2013) tutkimuksessa oli esimerkiksi otettu kokonaiseloonjäämisen suhteen ja tautivapaan eloonjäämisen suhteen tehtyihin monimuuttuja-analyyzeihin mukaan potilaiden tautitapausten levinneisyysluokka, jota taasen ei ilmeisesti oltu otettu mukaan Guntupallin ym. (2012) tutkimuksen kokonaiseloonjäämisen suhteen ja taudin etenemisen suhteen vapaan eloonjäämisen suhteen tehtyihin monimuuttuja-analyyzeihin. Hahnin ym. (2013) tutkimuksessa kaikkien heidän tutkimusaineistonsa potilaiden kohdalla tautitapausten levinneisyysluokan määrittämiseen oli sisältynyt lantion alueen imusolmukkeiden poisto ja para-aortaalialueen imusolmukkeiden poisto.

Positiivisen lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen tasoon taasen kiinnittivät huomiota esimerkiksi Bosse ym. (2015) omassa tutkimuksessaan ja havaitsivat, että kun he luokittelivat positiiviset lymfovaskulaari-invaasiolöydökset joko fokaalisiksi lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiksi tai huomattaviksi lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiksi, oli positiivinen huomattava lymfovaskulaari-invaasiolöydös itsenäinen ennustava tekijä sekä lantion alueelliselle uusiutumalle, kaukouusiutumalle että laskeneelle kokonaiseloonjäämiselle, kun taas positiivinen fokaalinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös oli itsenäinen ennustava tekijä edellä mainituista vain kaukouusiutumalle. Positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten luokittelussaan Bosse ym. (2015) käyttivät määritelmänä huomattavalle lymfovaskulaari-invaasiolöydökselle sitä, että kasvaimen ympärillä todettiin lymfovaskulaari-invaasiota diffuusisti tai multifokaalisesti, ja päätyivätkin katsomaan, että potilaita koskevat

hoidolliset päätökset tulisi tehdä sen perusteella, todetaanko potilaan näytteissä huomattavaa lymfovaskulaari-invaasiota, eikä sen perusteella, todetaanko potilaan näytteissä ylipäänsä lymfovaskulaari-invaasiota.

Endoteelimarkkereiden hyödyntämisen ja imusuonissa todettavan invaasion ja verisuonissa todettavan invaasion ennusteellisten vaikutusten erottelun osalta taasen Mannelqvist ym. (2009) totesivat tutkimuksessaan monimuuttuja-analyyseissä sekä potilaan näytteissä imusuonissa todetun invaasion ilman verisuonissa todettua invaasiota että potilaan näytteissä verisuonissa todetun invaasion joko yhdessä imusuonissa todetun invaasion kanssa tai ilman sitä olleen molempien itsenäisiä ennusteellisia tekijöitä sekä eloonjäämisen suhteen että uusiutumavapaan eloonjäämisen suhteen. Eloojäämisen suhteen tehdystä tarkastelusta ei tosin muodostunut Mannelqvistin ym. (2009) artikkelin pohjalta täyttä varmuutta siitä, oliko tarkastelussa tarkasteltu kokonaiseloonjäämistä vai tautiin liittyvää eloonjäämistä. Molemmista edellä kuvatuissa monimuuttuja-analyyseissä Mannelqvist ym. (2009) tarkastelivat 275 potilaan, jotka olivat sairastaneet endometriaalista syöpää, muodostamaa potilasjoukkoa. Taasen, kun Mannelqvist ym. (2009) tarkastelivat vielä erikseen vain tutkimusaineistonsa osajoukkoa, johon kuuluneet potilaat olivat sairastaneet endometrioidia tyyppiä ollutta syöpää, ei imusuonissa todettu invaasio ilman verisuonissa todettua invaasiota, toisin kuin verisuonissa todettu invaasio joko yhdessä imusuonissa todetun invaasion kanssa tai ilman sitä, ollut tässä potilasjoukossa monimuuttuja-analyysissä itsenäinen ennusteellinen tekijä eloonjäämisen suhteen. Sekä imusuonissa todettu invaasio ilman verisuonissa todettua invaasiota että verisuonissa todettu invaasio joko yhdessä imusuonissa todetun invaasion kanssa tai ilman sitä olivat molemmat kuitenkin myös tässä potilasjoukossa monimuuttuja-analyysissä itsenäisiä ennusteellisia tekijöitä uusiutumavapaan eloonjäämisen suhteen. Kaiken kaikkiaan verisuonissa todettu invaasio oli kuitenkin Mannelqvistin ym. (2009) mukaan heidän tutkimusaineistossaan vahvempi ennusteellinen tekijä kuin imusuonissa todettu invaasio.

Edelleen kudoksenäytteissä podoplaniinin osoittamisen avulla imusuonissa todetun invaasion ennusteellisen merkityksen osalta Vandenputin ym. (2010) tutkimuksen tutkimusaineistossa puolestaan tällä podoplaniinin osoittamisen avulla imusuonissa todetulla invaasiolla ei vaikuttanut olleen ennusteellista merkitystä, kun Vandenput ym.

(2010) tarkastelivat tutkimuksessaan tautikuolleisuutta, taudin etenemisen suhteen vapaata eloonjäämistä sekä taudin levinneisyyttä primaarivaiheessa imusolmukkeisiin suhteessa tähän imusuonissa todettuun invaasioon, kun taas Weberin ym. (2012) tutkimuksen tutkimusaineistossa tämä podoplaniinin osoittamisen avulla kudoksenäytteissä imusuonissa todettu invaasio oli puolestaan monimuuttuja-analyysissä itsenäinen ennusteellinen tekijä kokonaiseloonjäämisen suhteen. Vandenputin ym. (2010) tutkimuksen tutkimusaineisto koostui tosin vain 62:sta endometriaalista syöpää sairastaneesta potilaasta, kun taas Weberin ym. (2012) tutkimuksen tutkimusaineisto koostui 182:sta endometrioidia adenokarsinoomaa sairastaneesta potilaasta.

Lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisten potilaiden hoidon kannalta Simpkins ym. (2013) puolestaan tarkastelivat retrospektiivisessä tutkimuksessaan taudin uusiutumista eri tavoin hoidettujen potilaiden muodostamissa potilasjoukoissa tutkimusaineistossaan, joka koostui 131:stä endometrioidia endometriaalista adenokarsinoomaa sairastaneesta potilaasta, joilla oli kaikilla todettu positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös ja joiden kaikkien tautitapaukset olivat kuuluneet vuoden 1988 FIGO-luokituksen mukaan levinneisyysluokkiin IB–IIA. Simpkins ym. (2013) jakoivat tutkimusaineistonsa potilaat kahteen vertailtavaan potilasryhmään sen perusteella, oliko potilas saanut primaarivaiheessa vain leikkaushoidon vai oliko potilasta hoidettu leikkauksen lisäksi liitännäissädehoidolla. Liitännäissädehoidoksi Simpkinsin ym. (2013) tutkimuksessa luokiteltiin sekä potilaan saama vaginaalinen brakyterapia että potilaan saama lantion alueen ulkoinen sädehoito joko yhdessä brakyterapian kanssa tai ilman sitä. Yhteensä liitännäissädehoitoa oli saanut Simpkinsin ym. (2013) tutkimusaineiston potilaista 66 %. Kaikkiaan tauti uusiutui 30 potilaalla 131 potilaasta eli 23 %:lla tutkimusaineiston potilaista (Simpkins ym. 2013). Simpkins ym. (2013) tulkitsivat liitännäissädehoidon vähentäneen tilastollisesti merkitsevästi lantion alueella todettavien uusiutumien esiintymistä potilailla. Simpkinsin ym. (2013) artikkelissa oli tosin havaittavissa pientä vaihtelua eri taulukoiden ja edelleen tekstin välillä niiden liitännäissädehoitoa saaneiden potilaiden, joilla ilmoitettiin, että oli todettu uusiutuma lantion alueella, ja niiden liitännäissädehoitoa saaneiden potilaiden, joilla ilmoitettiin, että oli todettu kaukouusiutuma, määrissä. Taudin etenemisen suhteen vapaassa eloonjäämisessä, syöpään liittyvässä eloonjäämisessä ja kokonaiseloonjäämisessä Simpkins ym. (2013) eivät kuitenkaan todenneet tilastollisesti merkitseviä eroja primaarivaiheessa vain leikkaushoidon saaneiden potilaiden

muodostaman potilasryhmän ja leikkaushoidon lisäksi liitännäissädehoitoa saaneiden potilaiden muodostaman potilasryhmän välillä, minkä he katsoivat johtuneen pääasiallisesti kaukouusiutumien esiintymisestä potilailla. Simpkins ym. (2013) katsoivatkin, että systeemisen hoidon joko yhdessä sädehoidon kanssa tai ilman sitä roolia niiden levinneisyysluokaltaan alkuvaiheen endometriaalisten adenokarsinoomatapausten, joissa todetaan positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, hoidossa tulisi arvioida, ja katsoivat, että systeemistä hoitoa tulisi harkita niillä lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisilla potilailla, joilla todetaan joko gradusta 3 ollut kasvain tai syvästi invasiivinen kasvain.

Matsuo ym. (2015) tarkastelivat puolestaan omassa tutkimuksessaan tutkimusaineistoa, joka koostui 70:stä kohdunpoistonäytteiden perusteella lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisesta ja 641:stä kohdunpoistonäytteiden perusteella lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään negatiivisesta endometriaalista syöpää sairastaneesta potilaasta. Näistä potilaista ilmeisesti kaikkien potilaiden paitsi yhden lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään negatiivisen potilaan kohdalla tiedettiin, oliko potilaan hoidon osana käytetty liitännäiskemoterapiaa (Matsuo ym. 2015). Niiden Matsuo ym. (2015) tutkimusaineiston potilaiden, jotka eivät olleet saaneet leikkauksenjälkeistä liitännäiskemoterapiaa, muodostamassa tutkimusaineiston osajoukossa riskin saada kaukouusiutuma katsottiin olleen tilastollisesti merkitsevästi korkeampi sekä niillä potilailla, joilla todettiin leikkausnäytteissä syvä lymfovaskulaari-invaasiolöydös, niillä potilailla, joilla todettiin fokaalinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, että niillä potilailla, joilla todettiin laaja lymfovaskulaari-invaasiolöydös, kuin niillä potilailla, joilla oli todettu negatiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, kun taas niiden Matsuo ym. (2015) tutkimusaineiston potilaiden, jotka olivat saaneet leikkauksenjälkeistä liitännäiskemoterapiaa, muodostamassa tutkimusaineiston osajoukossa riskin saada kaukouusiutuma ei katsottu olleen tilastollisesti merkitsevästi erisuuruinen niillä potilailla, joilla todettiin leikkausnäytteissä syvä lymfovaskulaari-invaasiolöydös, niillä potilailla, joilla todettiin fokaalinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, tai niillä potilailla, joilla todettiin laaja lymfovaskulaari-invaasiolöydös, kuin niillä tämän osajoukon potilailla, joilla oli todettu negatiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös. Syväksi lymfovaskulaari-invaasiolöydökseksi Matsuo ym. (2015) määrittelivät löydöksen, jossa lymfovaskulaari-invaasiota todettiin kohdun lihaskerroksen ulommassa puolikkaassa, fokaaliseksi lymfovaskulaari-

invaasiolöydökseksi löydöksen, jossa lymfovaskulaari-invaasiopesäkkeitä todettiin alle seitsemän leikettä kohti, ja laajaksi lymfovaskulaari-invaasiolöydökseksi löydöksen, jossa lymfovaskulaari-invaasiopesäkkeitä todettiin seitsemän tai enemmän leikettä kohti. Lisäksi Matsuo ym. (2015) havaitsivat tutkimuksessaan, että lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen syvyydellä oli heidän tutkimusaineistossaan leikkauksen jälkeen liitännäissädehoitoa saaneiden potilaiden joukossa tilastollisesti merkitsevä yhteys riskiin saada sädehoitoalueen ulkopuolella todettava uusiutuma siten, että syvän lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen verrattuna negatiiviseen lymfovaskulaari-invaasiolöydökseen katsottiin olleen korkeampi riskitekijä sädehoitoalueen ulkopuolella todettavan uusiutuman toteamiselle potilaalla. Riskiin saada sädehoitoalueella todettava uusiutuma ei taasen lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen syvyydellä vaikuttanut olleen tilastollisesti merkitsevää yhteyttä, kun potilailla todetut lymfovaskulaari-invaasiolöydökset oli luokiteltu syviksi lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiksi, pinnallisiksi lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiksi ja negatiivisiksi lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiksi (Matsuo ym. 2015).

2. OMA TUTKIMUS

2.1. Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää lymfovaskulaari-invaasiolöydösten diagnostiikan kattavuutta sekä tuloksia TYKS:n naistenlinikalla hoidettujen kohdunrunkosyöpäpotilaiden aineistossa sekä erityisesti arvioida, onko laparoskooppisiin leikkauksiin liittyvällä kohtumanipulaattorin käytöllä mahdollisesti ollut vaikutusta positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten yleisyyteen kudospäätteissä.

2.2. Aineisto

Tämän tutkimuksen aineisto koottiin hakemalla TYKS:n potilasrekisteristä henkilötiedot niistä potilaista, joita oli hoidettu TYKS:ssa kohdunrunkosyövän ICD-10-luokituksen mukaisella diagnoosilla C54 vuosien 2001–2007 aikana. Haun avulla löydettiin 779 potilaan aineisto, josta sattumanvaraisesti henkilötunnuksen perusteella valittiin 537 potilaan joukko, joiden sähköiset potilaskertomusmerkinnät käytiin läpi. Tutkimuksen ulkopuolelle suljettiin potilaat, jotka oli leikattu ennen vuotta 2001 tai vuoden 2007 jälkeen, sekä potilaat, joita ei ollut leikattu lainkaan tai joilta ei ollut leikkauksessa poistettu kohtua. Myös potilaat, jotka eivät olleet sairastaneet kohdunrunkosyöpää, suljettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Lopullisen aineiston ulkopuolelle suljettiin myös potilaat, joiden sähköisen potilaskertomuksen kautta saatavilla olleet potilasta ja hänen hoitoaan koskeneet tiedot olivat huomattavan puutteellisia tämän tutkimuksen kannalta. Tutkimuksen potilasvalinnassa otettiin huomioon myös potilaiden sairastaman kohdunrunkosyövän histologia. Lopulliseen tutkimuksen aineistoon valittiin vain potilaat, joilla oli todettu histologialtaan endometrioidi adenokarsinoma, seroosi papillaarinen karsinoma tai kirkassoluinen karsinoma, yksi potilas, jolla oli todettu histologialtaan endometrioidin ja seroosin papillaarisen karsinoman sekatyypin oleva kohdunrunkosyöpä, sekä yksi potilas, jonka sairastaman kohdunrunkosyövän histologiaa ei sähköisesti käytössä olleissa potilaskertomusmerkinnöissä mainittu. Aineistoon hyväksyttiin edellä kuvatun valinnan mukaan potilaat riippumatta siitä, missä heidät oli leikattu. Kaikkien potilaiden kohdalla sähköisistä potilaskertomustiedoista ei myöskään varmuudella ilmennyt, missä heidät

oli leikattu. Lopullisen tämän työn aineiston muodostivat täten 272 potilasta. Potilaat muodostavat edustavan otoksen vuosina 2001–2007 hoidetuista potilaista.

2.3. Menetelmät

Tutkimusta varten potilaiden sähköisistä potilaskertomustiedoista poimittiin liitteen 1 mukaiset tiedot Excel-taulukkoon. Kaikista potilaista ei kaikkia tietoja ollut sähköisen potilaskertomuksen kautta käytettävissä, koska esimerkiksi osaa vanhemmista potilaskertomusmerkinnöistä ei ollut siirretty sähköiseen muotoon, osa potilaskertomusmerkinnöistä oli puutteellisia ja osa potilaista oli leikattu Turun yliopistollisen keskussairaalan sairaaloiden ulkopuolella. Tilastokäsittelyn apuna käytettiin Excel-taulukkolaskentaohjelman perusfunktioita.

3. TULOKSET

Tämän tutkimuksen tutkimusaineiston potilastapausten ominaisuuksia esitellään taulukossa 5. Tutkimuksen aineiston potilaiden mediaani-ikä leikkauspäivänä oli 66 vuotta ja keskiarvoinen ikä 65,9 vuotta. Kahden potilaan ikää leikkaushetkellä ei pystytty varmuudella päättelemään käytössä olleista potilaskertomusmerkinnöistä, eikä heidän ikäänsä huomioitu laskettaessa edellä esiteltyjä mediaani-ikä ja keskiarvoisen iän arvoja. Valtaosan (90,8 %) tutkimusaineiston tautitapauksista todettiin olleen histologiselta tyypiltään endometrioidia adenokarsinomia. Näistä endometrioidista adenokarsinoomista noin puolet (50,6 %) todettiin erilaistumisastetta 1 olleiksi tautitapauksiksi. Kaikista tutkimusaineiston tautitapauksista noin kolmen neljäsosan (76,8 %) katsottiin primaaristi rajoittuneen kohdun runko-osaan. Yhteensä primaaristi levinneisyysluokkiin I ja II katsottiin kuuluneen 84,2 % tutkimusaineiston tautitapauksista.

Taulukko 5. Tutkimusaineiston 272 potilastapausten ominaisuudet.

Ominaisuus		
Ikä		keskiarvo 65,9 vuotta vaihteluväli 33–89 vuotta
Histologinen tyyppi		
	Endometrioidi adenokarsinooma	247 (90,8 %)
	Seroosi papillaarinen karsinooma	14 (5,1 %)
	Kirkassoluinen karsinooma	9 (3,3 %)
	Endometrioidin ja seroosin papillaarisen karsinooman sekatyyppi	1
	Ei tietoa	1
Erilaistumisaste (endometrioidit adenokarsinoomat, n=247)		

	Gradus 1	125 (50,6 %)
	Gradus 2	85 (34,4 %)
	Gradus 3	35 (14,2 %)
	Ei tietoa / Ei yksiselitteinen	2
Stage		
	I	209 (76,8 %)
	II	20 (7,4 %)
	III	28 (10,3 %)
	IV	10 (3,7 %)
	Ei mainittu / Ei täyttä varmuutta	5
Leikkaustapa		
	Laparotomia	187 (68,8 %)
	Laparoskopia	29 (10,7 %)
	Laparoskopia konvertoitu laparotomiaksi	1
	Vaginaalinen	14 (5,1 %)
	Ei mainittu / Ei varmuutta	41 (15,1 %)
LVI		
	Mainittu	84 (30,9 % kaikista potilaista)
	Kyllä	18 (21,4 %)*
	Ei	66 (78,6 %)*
	Ei mainittu	188, joista 13 potilaan kohdalla ei suoraa mainintaa LVI:n esiintymisestä, mutta joiden kohdalla lopullisissa leikkausnäytteissä ei todettu enää syöpäkudosta

*Potilaista, joiden kohdalla voitiin todeta, että LVI:oon oli otettu kantaa

Yleisin leikkaustapa tutkimusaineiston tautitapauksissa oli avoleikkaus, joka voitiin katsoa olleen leikkaustapana 68,8 %:ssa tutkimuksen tautitapauksista. Tähystyksellistä leikkaustapaa voitiin puolestaan todeta käytetyn leikkaustapana vain 10,7 %:ssa tutkimuksen tautitapauksista. Tutkimusaineiston tautitapauksiin sisältyi myös yksi tautitapaus, jossa potilaan tähystyksellinen leikkaus oli konvertoitu avoleikkaukseksi.

Tätä tautitapausta ei laskettu sisältyväksi edellä kuvattuihin tautitapausten osuuksiin, joissa leikkaustapana voitiin katsoa olleen avoleikkaus tai tähystyksellinen leikkaus.

Potilaista, joiden kohdalla voitiin todeta, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudосnäytteissä oli otettu kantaa, positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös todettiin 21,4 %:lla. Lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään negatiivisiksi mainituiksi luokiteltiin tässä tätä työtä varten myös potilastapauksia, joissa todettiin joko ainoastaan, että potilaalla ei todettu verisuoni-invaasiota, tai ainoastaan, että potilaalla ei todettu imutieinvaasiota, mutta joissa mistään ei tullut ilmi, että näissä kyseessä olleissa potilastapauksissa verisuoni-invaasiota ja imusuoni-invaasiota olisi tarkasteltu erikseen. Kaiken kaikkiaan kaikista tutkimusaineiston potilaista kuitenkin vain 30,9 %:n kohdalla voitiin katsoa, että siitä, oliko potilaan kudосnäytteissä todettu lymfovaskulaari-invaasiota, oli todettavissa maininta tätä tutkimusta varten käytettävissä olleissa sähköisissä potilaskertomusmerkinnöissä.

Toisaalta, kun tutkimusaineiston potilaat jaettiin taulukon 6 mukaisesti alaryhmiin sen mukaisesti, minä vuonna heidät oli leikattu, havaittiin, että tutkimusaineistossa niiden potilaiden, joiden kohdalla ei pystytty toteamaan tätä tutkimusta varten käytettävissä olleissa sähköisissä potilaskertomusmerkinnöissä mainintaa joko positiivisesta tai negatiivisesta lymfovaskulaari-invaasiolöydöksestä, osuuden suuruus oli erilainen näissä eri vuosina leikattujen potilaiden muodostamissa potilasjoukoissa.

Korkeimmillaan tutkimusaineistossa niiden potilaiden, joiden kohdalla ei voitu todeta, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudосnäytteissä olisi otettu kantaa, osuus oli vuonna 2002 leikattujen potilaiden joukossa. Näistä tutkimusaineiston vuonna 2002 leikatuista potilaista 81,5 %:n kohdalla ei käytettävissä olleissa sähköisissä potilaskertomusmerkinnöissä ollut mainintaa positiivisesta eikä negatiivisesta lymfovaskulaari-invaasiolöydöksestä kudосnäytteissä. Tutkimusaineiston vuonna 2004 leikattujen potilaiden muodostamassa joukossa vastaava potilaiden osuus oli puolestaan 73,6 %, mutta vuonna 2006 leikattujen potilaiden joukossa vastaava osuus oli enää 53,8 %, ja edelleen tutkimusaineiston vuonna 2007 leikattujen potilaiden joukossa niiden potilaiden, joiden kohdalla ei pystytty toteamaan, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudосnäytteissä olisi otettu kantaa, osuus oli enää 38,5 %. Huomioitavaa on myös, että näistä tutkimusaineiston vuosina 2006–2007 leikatuista 17 potilaasta, joiden kohdalla ei pystytty toteamaan, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen

kudosnäytteissä olisi otettu kantaa, 12 potilasta oli primaaristi leikattu muualla kuin TYKS:n naistenklinikalla ja primaaristi TYKS:n naistenklinikalla leikatuista viidestä potilaasta neljän potilaan kohdalla lopullisissa leikkausnäytteissä ei oltu todettu enää syöpäkudosta, mutta lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudosnäytteissä ei oltu suoraan otettu kantaa.

Taulukko 6. Lymfovaskulaari-invaasiolöydökset aineiston potilailla leikkausvuosittain.

Leikkausvuosi	Potilasmäärä	LVI + (potilaiden määrä, kpl)	LVI - (potilaiden määrä, kpl)	LVI ei mainittu (potilaiden määrä)
2001	42	3	11	28 (66,7 %)
2002	54	4	6	44 (81,5 %)
2003	62	4	13	45 (72,6 %)
2004	53	3	11	39 (73,6 %)
2005	22	1	6	15 (68,2 %)
2006	13	2	4	7 (53,8 %)
2007	26	1	15	10 (38,5 %)

Taulukkoon 7 on puolestaan koottu sähköisten potilaskertomusmerkintöjen perusteella lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisten potilastapausten ja negatiivisten potilastapausten määrät eri histologista tyyppiä, ja endometrioidien adenokarsinoomien kohdalla eri erilaistumisastetta, edustaneiden tutkimusaineiston kohdunrunkosyöpätapausten joukoissa. Endometrioidia adenokarsinoomaa sairastaneiden potilaiden joukossa lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisten potilaiden osuus potilaista, joiden kohdalla pystyttiin toteamaan, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudosnäytteissä oli otettu kantaa, oli potilaiden sairastamien syöpätapausten erilaistumisasteiden mukaan jaetuissa potilaiden osaryhmissä matalin (11,8 %) erilaistumisastetta 1 olleiden tapausten joukossa ja korkein (33,3 %) erilaistumisastetta 3 olleiden tapausten joukossa. Seroosia papillaarista karsinoomaa sairastaneiden potilaiden joukossa vastaava lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisten potilaiden osuus potilaista, joiden kohdalla pystyttiin toteamaan, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudosnäytteissä oli otettu kantaa, oli korkea 66,7 %, kun taas kirkassoluista karsinoomaa sairastaneiden potilaiden joukossa vastaava lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisten potilaiden osuus oli 20,0

% Näiden tässä tarkasteltujen seroosia papillaarista karsinoomaa sairastaneiden potilaiden ja kirkassoluista karsinoomaa sairastaneiden potilaiden määrät tutkimusaineistossa olivat kuitenkin melko pienet.

Taulukko 7. Lymfovaskulaari-invaasiolöydökset aineiston potilailla eri histologista tyyppiä olleissa kohdunrunkosyöpätapauksissa.

Histologia	Erilaistumisaste	Potilasmäärä	LVI:oon otettu kantaa	LVI + (%*)	LVI -
Endometrioidi adenokarsinooma	Gradus 1	125	34	4 (11,8 %)	30
	Gradus 2	85	21	3 (14,3 %)	18
	Gradus 3	35	18	6 (33,3 %)	12
	Ei tietoa / Ei yksiselitteinen	2	0		
	Mikä tahansa (kaikki endometrioidit adenokarsinoomat)	247	73	13 (17,8 %)	60
Seroosi papillaarinen karsinooma		14	6	4 (66,7 %)	2
Kirkassoluinen karsinooma		9	5	1 (20,0 %)	4
Endometrioidin ja seroosin papillaarisen karsinooman sekatyypit		1	0		
Ei tietoa		1	0		

*Potilaista, joilla LVI:oon otettu kantaa

Kun taas taulukon 8 mukaisesti tarkasteltiin eri levinneisyysluokkiin luokiteltuja syöpätapauksia, havaittiin, että lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisten potilaiden osuus potilaista, joiden kohdalla pystyttiin toteamaan, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudoksenäytteissä oli otettu kantaa, oli sitä korkeampi syöpätapausten levinneisyysluokkien perusteella muodostetuissa potilaiden osajoukoissa mitä korkeampaan levinneisyysluokkien pääluokkaan kuuluneita syöpätapauksia kulloinkin tarkasteltiin.

Taulukko 8. Lymfovaskulaari-invaasiolöydökset eri levinneisyysluokkiin luokitelluissa kohdunrunkosyöpätapauksissa.

Stage	Potilasmäärä	LVI:oon otettu kantaa	LVI + (%*)	LVI -
I	209	54	4 (7,4 %)	50
II	20	9	3 (33,3 %)	6
III	28	14	6 (42,9 %)	8
IV	10	5	3 (60,0 %)	2
Ei mainittu / Ei täyttä varmuutta	5	2	2 (100 %)	0

*Potilaista, joilla LVI:oon otettu kantaa

Huomionarvoista tutkimusaineistossa oli kuitenkin myös, että sekä niiden tutkimusaineiston potilaiden, jotka olivat sairastaneet erilaistumisasteeltaan gradusta 1 ollutta endometrioidia adenokarsinoomaa, joukossa että niiden tutkimusaineiston potilaiden, jotka olivat sairastaneet erilaistumisasteeltaan gradusta 2 ollutta endometrioidia adenokarsinoomaa, joukossa oli taulukon 7 mukaisesti suhteellisesti enemmän kuin niiden tutkimusaineiston potilaiden, jotka olivat sairastaneet erilaistumisasteeltaan gradusta 3 ollutta endometrioidia adenokarsinoomaa, joukossa sellaisia potilaita, joiden kohdalla ei pystytty tätä tutkimusta varten käytettävissä olleissa sähköisissä potilaskertomusmerkinnöissä toteamaan mainintaa joko positiivisesta tai negatiivisesta lymfovaskulaari-invaasiolöydöksestä. Vastaavasti taulukon 8 mukaisesti levinneisyysluokitukseltaan levinneisyysluokkaan I kuulunutta syöpää sairastaneiden tutkimusaineiston potilaiden joukossa vain noin neljäsosan potilaista kohdalla voitiin katsoa, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen potilaiden kudoksenäytteissä oli otettu kantaa, kun taas levinneisyysluokkiin II–IV luokitelluista tutkimusaineiston tautitapauksista noin joka toisen kohdalla voitiin katsoa, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen potilaan kudoksenäytteissä oli otettu kantaa.

Taulukkoon 9 on puolestaan koottu vielä erikseen niiden tutkimusaineiston endometrioidia adenokarsinoomaa sairastaneiden potilaiden, joiden kohdalla voitiin katsoa olleen luokiteltavissa tätä tutkimusta varten sekä potilaan sairastaman taudin levinneisyysluokka että potilaan sairastaman taudin erilaistumisaste, osalta

lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisiksi todettujen potilastapausten määrät eri levinneisyysluokkiin kuuluneiden ja eri erilaistumisastetta olleiden tautitapausten joukoissa.

Taulukko 9. Lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisiksi todetut potilastapaukset endometrioidia adenokarsinoomaa sairastaneiden potilaiden joukossa aineistossa suhteessa tautitapausten levinneisyysluokkiin ja erilaistumisasteisiin.

	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3
Stage I	1/108 (1/26)	1/68 (1/16)	2/23 (2/8)
Stage II	2/11 (2/5)	0/6 (0/2)	0/2 (0/1)
Stage III	0/5 (0/2)	2/8 (2/2)	1/5 (1/5)
Stage IV	-	0/3 (0/1)	2/3 (2/3)

*Taulukossa potilastapaukset, joiden kohdalla sekä taudin levinneisyysluokasta että taudin erilaistumisasteesta varmuus (n=242), sekä suluisissa näistä ne potilastapaukset, joissa lvi:oon otettu kantaa (n=71)

Taudin uusiutumista tutkimusaineiston tautitapauksissa niiden tutkimusaineiston potilaiden, joiden kohdalla pystyttiin toteamaan, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudospäätteissä oli otettu kantaa, joukossa tarkastellaan taasen taulukossa 10. Taudin voitiin todeta uusiutuneen tutkimusaineistossa suhteellisesti useammalla niistä tutkimusaineiston potilaista, joilla oli todettu positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, kuin niistä tutkimusaineiston potilaista, joilla oli todettu negatiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös. Siihen, oliko positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös tämän tutkimuksen tutkimusaineistossa itsenäinen ennustava tekijä taudin uusiutumiselle, ei kuitenkaan voida tässä työssä ottaa kantaa, sillä tässä tutkimuksessa ei taudin uusiutumisen ja siihen mahdollisesti liittyvien tekijöiden suhteen tehty monimuuttuja-analyysiä.

Taulukko 10. Lymfovaskulaari-invaasiolöydös ja taudin uusiutuminen.

LVI-löydös	Potilasmäärä	Uusiutuneet	Stage II tai korkeampi diagnoosihetkellä kaikilla / uusiutuneilla	Histologia ei- endometrioidi tai gradus 3 endometrioidi kaikilla / uusiutuneilla
LVI+	18*	8***	12 / 6 (*****)	11 / 4
LVI-	66**	9****	16 / 4	18 / 3

*Aineistossa 4 potilasta, joiden seuranta siirtynyt pois TYKS:sta ja joiden kohdalla ei ainakaan tietoa uusiutumisesta, sekä 1 potilas, jonka kohdalla sähköisesti ei saatavilla lainkaan gynekologian potilaskertomustekstejä.

**Aineistossa 16 potilasta, joiden seuranta siirtynyt pois TYKS:sta ja joiden kohdalla ei ainakaan tietoa uusiutumisesta, sekä 1 potilas, jonka kohdalla sähköisesti ei saatavilla lainkaan gynekologian potilaskertomustekstejä.

***Lisäksi aineistossa 2 tautitapausta, jotka luokiteltu primaaristi levinneisyysluokkaan IV kuuluneiksi tautitapauksiksi ja joissa ei voitu luokitella primaarihoidon missään vaiheessa päättyneen. Näistä potilaista toinen yksi neljästä, joiden kontrollit siirtyneet pois TYKS:sta.

****Lisäksi aineistossa 1 tautitapaus, joka luokiteltu primaaristi levinneisyysluokkaan IV kuuluneeksi tautitapaukseksi ja jossa ei voitu luokitella primaarihoidon missään vaiheessa päättyneen. Tämä potilas sama, jonka kohdalla sähköisesti ei saatavilla lainkaan gynekologian potilaskertomustekstejä.

*****Tarkasteluun ei sisällytetty kahta potilasta, joiden kohdalla stagea ei mainittu tai stagesta ei täyttä varmuutta.

Tähystyksellisen leikkaustavan mahdollisen vaikutuksen positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten yleisyyteen tautitapauksissa arvioinnin osalta puolestaan tutkimusaineistossa niiden tutkimusaineiston yhteensä 30 potilaan, joiden kohdalla leikkaustapana voitiin todeta käytetyn joko tähystyksellistä leikkaustapaa tai leikkaustapaa, jossa tähystyksellinen leikkaus oli konvertoitu avoleikkaukseksi, joukossa 11 potilaan kohdalla voitiin todeta, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudoksenäytteissä oli otettu kantaa. Tautitapaus, jossa potilaan tähystyksellinen leikkaus oli konvertoitu avoleikkaukseksi, ei kuulunut näiden tautitapausten joukkoon. Näistä 11 potilaasta vain yhden (9,1 %:n) kohdalla kudoksenäytteissä oli todettu positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös. Muissa tutkimusaineiston 17 tautitapauksessa, joiden kohdalla voitiin luokitella, että tautitapauksessa oli todettu positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös, leikkaustapana oli 16 tapauksessa ollut avoleikkaus ja yhdessä tapauksessa

leikkaustavasta ei ollut varmuutta. Kaikkiaan tutkimusaineistossa oli 63 potilasta, joiden kohdalla leikkaustapana voitiin katsoa olleen avoleikkaus ja joiden kohdalla voitiin todeta, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudospöytänteissä oli otettu kantaa. Näin ollen lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisten potilaiden osuus näistä tutkimusaineiston avoleikkauksella leikatuista potilaista, joiden kohdalla voitiin todeta, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudospöytänteissä oli otettu kantaa, oli 25,4 %.

4. POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän työn oman tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää lymfovaskulaari-invaasiolöydösten diagnostiikan kattavuutta sekä tuloksia TYKS:n naistenlinikalla hoidettujen kohdunrunkosyöpäpotilaiden aineistossa sekä erityisesti arvioida, onko laparoskooppisiin leikkauksiin liittyvällä kohtumanipulaattorin käytöllä mahdollisesti ollut vaikutusta positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten yleisyyteen kudoksenäytteissä. Koska tämän työn oman tutkimuksen aineistossa tähystyksellisesti leikatuiksi todettavissa olleiden potilaiden määrä jäi kuitenkin vähäiseksi, ei mitään johtopäätöstä leikkaustavan vaikutuksesta positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten toteamiseen tässä aineistossa voida tehdä.

Jotta kohtumanipulaattorin käytön mahdollisesta vaikutuksesta siihen, kuinka yleisesti lymfovaskulaari-invaasiolöydös raportoidaan positiiviseksi kohdunrunkosyöpäpotilailla, saataisiin käsitys, tarvittaisiin aineisto, jossa tähystyksellisesti leikattuja potilaita olisi enemmän ja lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiin olisi myös otettu järjestelmällisemmin kantaa kuin tämän työn oman tutkimuksen aineistossa. Nyt tämän työn oman tutkimuksen aineistossa tautitapauksen lymfovaskulaari-invaasiolöydökseen pystyttiin toteamaan otetun kantaa vain 30,9 %:ssa tutkimusaineiston tautitapauksista. Mahdollisesti tällaisen aineiston muodostaminen voisi paremmin onnistua esimerkiksi tämän työn oman tutkimuksen potilaiden hoitoaikaa myöhemmin TYKS:ssa hoidetuista potilaista. Nykyisin TYKS:ssa kohdunrunkosyövän vuoksi tehtävät leikkaukset tehdään nimittäin jo pääsääntöisesti tähystyksellisesti ja vuodesta 2007 TYKS:ssa on ollut myös ainakin melko vakiintuneesti käytössä kohdunrunkosyöpäpotilaiden leikkausnäytteiden arvioinnissa PAD-lausunnoissa kohdunrunkosyövän ominaisuuksia käsittelevä taulukko, jossa patologin toivotaan ottavan kantaa muiden kohdunrunkosyövän ominaisuuksien lisäksi myös veri- tai imusuoniin tapahtuvan invaasion esiintymiseen näytteessä (Annika Auranen, TYKS, henkilökohtainen tiedonanto, 2014). Nyt tämän työn oman tutkimuksen potilaiden muodostamassa aineistossa vastaavaa taulukkoa PAD-lausunnoissa voitiin todeta käytetyn osan potilaista kohdalla vuodesta 2004 alkaen. Tällaisessa aineistossa mahdollinen potilaiden valikoituvuus kliinisen lähtötilanteensa perusteella eri leikkaustavoilla hoidettaviksi saattaisi tosin toteutuessaan olla vaikuttamassa positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten yleisyyteen potilailla eri

leikkaustavoilla hoidettujen potilaiden joukoissa. Satunnaistettu hoitotutkimus voisikin olla luotettavin tutkimustapa tutkia kohtumanipulaattorin käytön mahdollista vaikutusta siihen, kuinka yleisesti lymfovaskulaari-invaasiolöydös raportoidaan positiiviseksi kohdunrunkosyöpäpotilailla.

Heikkoutta lymfovaskulaari-invaasiolöydösten huomioon otettujen yleisyyden arviointiin tämän työn omassa tutkimuksessa toi muualla kuin TYKS:n naistenlinikalla leikattujen potilaiden mukanaolo tutkimusaineistossa. Huomattavan osan potilaista, jotka oli leikattu muualla kuin TYKS:n naistenlinikalla, kohdalla ei sähköisen potilaskertomuksen kautta ollut käytettävissä alkuperäistä patologin tekemää lausuntoa leikkausnäytteistä. Tällöin tieto siitä, oliko lausunnossa mahdollisesti otettu kantaa lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen näytteissä, oli riippuvainen muiden potilasta hoitaneiden lääkäreiden myöhemmin tekemistä potilaskertomusmerkinnöistä, eikä tietoa lymfovaskulaari-invaasiolöydösten huomioon otettujen yleisyyden arviointiin tätä kaltaisten potilaiden kohdalla siten voida pitää täysin varmana. Tämän tutkimuksen tarkkuuden kannalta olisikin yleisesti ollut hyvä, jos tämän työn oman tutkimuksen aineistoon olisi hyväksytty vain potilaita, joiden sekä alkuperäinen leikkauksen kertomus että alkuperäinen patologin antama PAD-lausunto leikkausnäytteistä olisivat molemmat olleet käytettävissä tässä tämän työn omassa tutkimuksessa aineiston keräämiseen käytetyn sähköisen potilaskertomusjärjestelmän kautta. Nyt lopulliseen aineistoon jäi paljon potilaita, joilta joko toista edellä mainituista tai kumpaakaan edellä mainituista ei ollut sähköisen potilaskertomusjärjestelmän kautta käytettävissä, ja aineistosta kerättäviä tietoja jouduttiin keräämään esimerkiksi myöhemmin tehdyistä potilaskertomusmerkinnöistä.

Mahdollista virhettä lymfovaskulaari-invaasion huomioon otettujen yleisyyden arviointiin toivat tämän työn omassa tutkimuksessa myös sellaiset PAD-lausunnot, joissa kohdunrunkosyöpäpotilaiden lopullisissa leikkausnäytteissä ei katsottu enää todettavan syöpäkudosta, mutta joissa lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen näytteissä ei suoraan otettu kantaa. Näiden potilaiden kohdalla aineistoa luokiteltaessa katsottiin, että mainintaa lymfovaskulaari-invaasiolöydöksestä ja sen laadusta ei näiden potilaiden kudosnäytteiden kohdalla ollut. Sitä, olisiko patologi näiden potilaiden kohdalla erilaisessa potilaan kliinisessä tilanteessa mahdollisesti kirjannut lausuntoonsa maininnan positiivisesta tai negatiivisesta lymfovaskulaari-invaasiolöydöksestä, ei voida tietää.

Tulevien tutkimusten tekemisen kannalta ja näin esimerkiksi hoitotulosten seurannassa hyödyllistä voisi olla perustaa prospektiivinen seurantarekisteri, johon potilaita ja heidän hoitoaan koskevat tiedot kerättäisiin.

Tämän työn omassa tutkimuksessa positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös todettiin 21,4 %:lla niistä potilaista, joiden kohdalla voitiin todeta, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen kudoksenäytteissä oli otettu kantaa. Yleisesti siihen, kuinka yleisesti eri tutkimusten tutkimusaineistoissa todetaan tautitapauksissa lymfovaskulaari-invaasiota, voidaan esittää olevan mahdollisesti yhteyksiä esimerkiksi eri tutkimusten tutkimusaineistoihin kuuluvien tautitapausten jakaumilla esimerkiksi levinneisyysluokkien, histologisten tyyppien tai erilaistumisasteiden suhteen. Honorén ja Hansonin (2006) tutkimuksessa, jonka tutkimusaineisto koostui 314:stä endometriaalista karsinoomaa sairastaneesta potilaasta, monimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkitseviä ennustavia tekijöitä lymfovaskulaari-invaasion toteamiselle tautitapauksessa olivat tautitapausten oleminen erilaistumisastetta 3, taudin invaasio kohdun lihaskerrokseen keskimmäisen kolmanneksen syvyydelle, taudin invaasio kohdun lihaskerrokseen uloimman kolmanneksen syvyydelle sekä taudin infiltratiivinen invaasiotapa kohdun lihaskerrokseen, kun invaasiotavan luokittelussa oli käytetty jakoa, jossa invaasiotapa oli luokiteltu joko infiltratiiviseksi tai yhtenäiseksi.

Tässä työssä esiteltyjen tutkimusartikkeleiden joukossa voidaan arvioida, että Hachisuga ym. (1999), Briët ym. (2005), Mannelqvist ym. (2009), Zhang ym. (2014) ja Hopkins ym. (2014) ovat tutkimuksissaan kuvanneet positiivisen lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen yleisyyttä kohdunrunkosyöpätapauksissa tämän työn oman tutkimuksen tutkimusaineistoon verrattuna eniten samankaltaisesti koostetuissa potilasaineistoissa. Voidaan siis arvioida, että potilaiden valikointi näiden edellä lueteltujen tutkimusten tutkimusaineistoihin oli tehty eniten samankaltaisesti kuin miten potilaiden valikointi tämän työn oman tutkimuksen tutkimusaineistoon tehtiin. Tutkimusaineistojen muodostamiseen liittyneiden valintojen osalta tosin esimerkiksi sellaisia potilaita, joille oli tehty taudin diagnosointivaiheessa kaavinta joko yhdessä hysteroskopian kanssa tai ilman hysteroskopiaa, ei ollut otettu mukaan Zhangin ym. (2014) tutkimuksen lopulliseen tutkimusaineistoon, kun taas tämän työn omassa tutkimuksessa potilaalle tehty kaavinta ei ollut este tautitapausten mukaan ottamiselle

tutkimuksen lopulliseen tutkimusaineistoon. Tämä Zhangin ym. (2014) tutkimuksen ja tämän työn oman tutkimuksen välinen eroavaisuus oli kuitenkin ehkä suurin yksittäinen tämänkaltainen tutkimusaineistoihin otettavien potilastapausten valikointiin liittynyt eroavaisuus näiden edellä lueteltujen tutkimusten ja tämän työn oman tutkimuksen välillä.

Hachisugan ym. (1999) tutkimuksen tutkimusaineistossa positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös todettiin 42 %:lla tutkimusaineiston potilaista. Vastaavasti lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisiksi tulkittujen potilastapausten osuus niistä potilastapauksista, joiden kohdalla voitiin katsoa, että tautitapausten lymfovaskulaari-invaasiolöydökseen oli otettu kantaa, oli Briët'n ym. (2005) tutkimuksen tutkimusaineistossa 25,6 %, Mannelqvistin ym. (2009) tutkimuksen tutkimusaineistossa, kun tautitapausten lymfovaskulaari-invaasiolöydökset oli määritetty tavanomaisesti hematoksyliini-eosiini-värjäyksellä värjäytyistä kudოსleikkeistä, 36 % ja Zhangin ym. (2014) tutkimuksen tutkimusaineistossa 18 %. Hopkinsin ym. (2014) tutkimuksen tutkimusaineistossa taasen lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisiksi luokiteltuja potilastapauksia oli ilmeisesti 37,5 % tutkimuksen lopullisen tutkimusaineiston potilastapauksista. Hopkinsin ym. (2014) tutkimuksen omassa kudოსnäytteiden läpikäynnissä tosin, kuten tässä työssä aiemmin kuvattiin, heräsi epäily, että joidenkin näistä heidän tutkimuksensa tutkimusaineistoon kuuluneista lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisiksi raportoiduista potilastapauksista kohdalla tautitapausten kudოსleikkeissä olisi saattanut olla todellisen lymfovaskulaari-invaasion sijaan todellisuudessa löydöksenä pseudoinvaasiota. Joka tapauksessa voidaan katsoa, että tämä vaihteluväli, 18–42 %, joka tässä havaitaan lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisiksi luokiteltujen potilaiden osuuden suuruuksissa näissä näiden edellä lueteltujen tutkimusten tutkimusaineistojen tutkimusjoukoissa, on melko laaja. Tätä tämän vaihteluvälin laajuutta voidaan esittää, että saattavat olla mahdollisesti selittämässä paitsi eroavaisuudet tutkimusjoukkojen koostumuksissa niin myös esimerkiksi eroavaisuudet siinä, minkälaiden kriteerien täytyessä lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen on tulkittu olleen positiivinen näiden eri tutkimusten tutkimusaineistojen tautitapauksissa silloin, kun lymfovaskulaari-invaasiolöydökseen on tautitapauksissa otettu kantaa. Myös esimerkiksi mahdolliset eroavaisuudet siinä, kuinka laajalti eri tutkimusaineistojen tautitapauksissa potilailta otettuja kudოსnäytteitä on tutkittu ennen kuin tautitapausten

lymfovaskulaari-invaasiolöydöksiin on otettu kantaa, saattavat mahdollisesti olla selittämässä tätä vaihteluvälin laajuutta. Esimerkiksi Hachisuga ym. (1999) nostivat omassa tutkimuksessaan tutkimusaineistossaan melko korkeaksi toteamansa lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisten potilastapausten osuuden suuruuden selittäjäksi juuri sen, että he olivat tutkimuksessaan etsineet tutkimusaineistonsa potilaiden kohdunpoistoleikkausnäytteistä lymfovaskulaari-invaasiota suurista määristä kudosleikkeitä.

Tämän työn oman tutkimuksen tutkimusaineistossa todettu lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisiksi tulkittujen potilaiden 21,4 %:n suuruinen osuus niiden potilaiden, joiden kohdalla voitiin todeta, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen potilaan kudospäätteissä oli otettu kantaa, joukossa sijoittuu suuruudeltaan tälle edellä kuvatulle vaihteluvälille, joka havaittiin lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisiksi luokiteltujen potilaiden osuuden suuruuksissa näissä Hachisugan ym. (1999), Briët'n ym. (2005), Mannelqvistin ym. (2009), Zhangin ym. (2014) ja Hopkinsin ym. (2014) tutkimusten tutkimusaineistojen tutkimusjoukoissa. Kun niiden tämän työn oman tutkimuksen tutkimusaineiston tautitapausten, joiden kohdalla voitiin todeta, että lymfovaskulaari-invaasion esiintymiseen tautitapauksessa oli otettu kantaa, muodostaman joukon koostumusta ja näiden edellä lueteltujen muiden tutkimusten tutkimusaineistojen koostumuksia vertailtiin karkeasti sekä sen suhteen, mihin levinneisyysluokkiin näiden aineistojen tautitapaukset oli luokiteltu, että sen suhteen, kuinka monien näiden aineistojen tautitapauksista oli luokiteltu olleen erilaistumisasteeltaan erilaistumisastetta 3 olleita tautitapauksia, vaikutti tämä tämän työn oman tutkimuksen tutkimusaineistossa todettu lymfovaskulaari-invaasiolöydökseltään positiivisiksi tulkittujen potilaiden osuus olevan suuruudeltaan melko lailla linjassa osan näistä näissä muissa tutkimuksissa todetuista vastaavista osuuksista kanssa, mutta toisaalta joidenkin näistä tässä tarkastelluista tutkimuksista valossa syntyi myös vaikutelma, että tämän osuuden olisi voinut odottaa olleen ainakin hieman nyt todettua korkeampikin.

Yleisellä tasolla tarkastellen, mikäli käytössä olisivat yhtenäiset lymfovaskulaari-invaasion määrittelytavat, pystyttäisiin positiivisen lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen yleisyyttä ja merkityksiä eri tutkimuksissa vertailemaan ehkä paremmin sekä

pystyttäisiin ehkä myös pienentämään mahdollista tulkitsijariippuvaista vaihtelua lymfovaskulaari-invaasiolöydösten tulkinnassa.

Tässä työssä käsitellyn kirjallisuuden valossa voidaan kuitenkin myös katsoa, että positiiviseksi tulkitun lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen huomioon ottaminen kohdunrunkosyöpätapauksessa muiden tautitapauksen ominaisuuksien, kuten esimerkiksi tautitapaukselle määriteltyjen levinneisyysluokan ja erilaistumisasteen, rinnalla on kohdunrunkosyöpätapauksissa hoitopäätöksiä tehtäessä luultavimmin vahvasti kannatettavaa ainakin niiden potilaiden, joille ei ole tehty lantion alueen imusolmukkeiden ja para-aortaali alueen imusolmukkeiden poistoa, kohdalla, koska kohdunrunkosyöpiä käsittelevässä kirjallisuudessa positiivisen lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen toteamisen on aiemmin tässä työssä kuvatun mukaisesti todettu monissa tutkimuksissa, kuten esimerkiksi Vaizoglun ym. (2013) tutkimuksessa ja Guntupallin ym. (2012) tutkimuksessa, olleen itsenäinen riskitekijä primaarivaiheessa imusolmukkeisiin metastasoineen taudin toteamiselle. Lisäksi voidaan katsoa, että pyrittäessä ehkäisemään emättimen alueen uusiutumia on kohdunrunkosyöpätapauksissa positiiviseksi tulkitun lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen huomioon ottaminen tautitapauksessa hoitopäätöksiä tehtäessä luultavimmin kannatettavaa, sillä esimerkiksi kun Mariani ym. (2005) tarkastelivat tutkimuksessaan niitä heidän tutkimuksensa tutkimusaineistoon kuuluneita potilaita, joiden kohdalla tiedettiin, että he eivät olleet saaneet liittämissädehoitoa, havaitsivat he tautitapauksessa todetun positiivisen lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen olleen itsenäinen ennustava tekijä emättimen alueen uusiutumalle tässä potilasjoukossa.

Tulevaisuudessa lisätutkimuksen arvoista voisi kuitenkin olla pyrkiä selvittämään, voisiko positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten tarkempi luokittelu esimerkiksi laajuutensa suhteen esimerkiksi tässä työssä aiemmin esitellyn Bossen ym. (2015) tutkimusta mukaillen tai erityisesti tarkempi luokittelu myös tässä työssä aiemmin esitellyn Mannelqvistin ym. (2009) tutkimusta mukaillen sen suhteen, tulkittaisiinko invaasiolöydösten esiintyvän veri- vai imusuonissa, tuoda vielä lisäarvoa kliinisten hoitopäätösten tekemisen taustalle. Näin positiivisten lymfovaskulaari-invaasiolöydösten tarkemman luokittelun avulla voitaisiin pyrkiä löytämään esimerkiksi ne kohdunrunkosyöpäpotilaat, joille voisi olla kannattavaa antaa liittämissädehoitoa positiivisen lymfovaskulaari-invaasiolöydöksen perusteella, ja toisaalta esimerkiksi ne

kohdunrunkosyöpöpotilaat, joiden kohdalla positiivinen lymfovaskulaari-invaasiolöydös ei antaisi vielä aihetta potilaan altistamiselle liitännäishoidoille.

LÄHTEET

Amant, F., Moerman, P., Neven, P., Timmerman, D., Van Limbergen, E., Vergote, I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491–505.

Bosse, T., Peters, E. E. M., Creutzberg, C. L., Jürgenliemk-Schulz, I. M., Jobsen, J. J., Mens, J. W. M., Lutgens, L. C. H. W., van der Steen-Banasik, E. M., Smit, V. T. H. B. M., Nout, R. A. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *European Journal of Cancer* 2015; 51: 1742–1750.

Breiteneder-Geleff, S., Soleiman, A., Kowalski, H., Horvat, R., Amann, G., Kriehuber, E., Diem, K., Weninger, W., Tschachler, E., Alitalo, K., Kerjaschki, D. Angiosarcomas Express Mixed Endothelial Phenotypes of Blood and Lymphatic Capillaries. Podoplanin as a Specific Marker for Lymphatic Endothelium. *Am J Pathol* 1999; 154: 385–394.

Briët, J. M., Hollema, H., Reesink, N., Aalders, J. G., Mourits, M. J. E., ten Hoor, K. A., Pras, E., Boezen, H. M., van der Zee, A. G. J., Nijman, H. W. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2005; 96: 799–804.

Chang, S.-J., Kong, T. W., Kim, W. Y., Yoo, S.-C., Yoon, J.-H., Chang, K.-H., Ryu, H.-S. Lymph-Vascular Space Invasion as a Significant Risk Factor for Isolated Para-aortic Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer: A Study of 203 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 58–64.

Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Sessa, C. ESMO Guidelines -työryhmän puolesta. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Supplement 6): vi33–vi38.

Desrosiers, L., Fadare, O., Xiao, Z. F., Dresser, K., Wang, S. A. Lymphovascular space invasion does not predict vaginal relapses in stage I endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Annals of Diagnostic Pathology* 2008; 12: 112–117.

Dewdney, S. B., Jiao, Z., Roma, A. A., Gao, F., Rimel, B. J., Thaker, P. H., Powell, M. A., Massad, L. S., Mutch, D. G., Zigelboim, I. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in laparoscopic versus abdominal hysterectomy for endometrioid endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35(1): 7–10.

Engholm, G., Ferlay, J., Christensen, N., Johannesen, T. B., Khan, S., Køtlum, J. E., Milter, M. C., Ólafsdóttir, E., Pukkala, E., Storm, H. H. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 6.0 (04.12.2013). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. <http://www.ancr.nu>. Luettu 9.1.2014.

Fanfani, F., Gagliardi, M. L., Zannoni, G. F., Gallotta, V., Vizzielli, G., Lecca, A., Scambia, G., Fagotti, A. Total Laparoscopic Hysterectomy in Early-Stage Endometrial Cancer Using an Intrauterine Manipulator: Is It a Bias for Frozen Section Analysis? Case-Control Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2011; 18: 184–188.

FINGOG-hoitosuositukset. Anttila, M., Auranen, A., Hietanen, S., Koivisto-Korander, R., Komulainen, M., Leminen, A., Loukovaara, M., Nyberg, R., Puistola, U., Vuento, M., Vuolo-Merilä, P. Joulukuu 2012. http://www.gynekologiyhdistys.fi/index.php?option=com_content&view=article&id=88&Itemid=21. Luettu 5.5.2014.

FINGOG-hoitosuositukset. Anttila, M., Auranen, A., Hietanen, S., Koivisto-Korander, R., Loukovaara, M., Puistola, U., Rintala, M., Vuento, M., Vuolo-Merilä, P. Kesäkuu 2016. <http://gynekologiyhdistys.fi/wp-content/uploads/2016/07/kelpohoitofingog62016.pdf>. Luettu 19.11.2017.

FINGOG-hoitosuositukset. Anttila, M., Auranen, A., Hietanen, S., Kärkkäinen, H., Koivisto-Korander, R., Loukovaara, M., Puistola, U., Rintala, M., Sallinen, H., Tapper, J., Vuento, M., Vuolo-Merilä, P. Huhtikuu 2018. http://gynekologiyhdistys.fi/wp-content/uploads/2018/05/HOITOSUOSITUKSET_FINGOG_5_2018_finalfinal.pdf. Luettu 13.11.2018.

Folkins, A. K., Nevadunsky, N. S., Saleemuddin, A., Jarboe, E. A., Muto, M. G., Feltmate, C. M., Crum, C. P., Hirsch, M. S. Evaluation of vascular space involvement in endometrial adenocarcinomas: laparoscopic vs abdominal hysterectomies. *Modern Pathology* 2010; 23: 1073–1079.

Gadducci, A., Cosio, S., Fabrini, M. G., Fanucchi, A., Barsotti, C., Cristofani, R., Greco, C., Genazzani, A. R. Patterns of Failures in Endometrial Cancer: Clinicopathological Variables Predictive of the Risk of Local, Distant and Retroperitoneal Failure. *Anticancer Research* 2011; 31: 3483–3488.

Gemer, O., Ben Arie, A., Levy, T., Gdalevich, M., Lorian, M., Barak, F., Anteby, E., Lavie, O. Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: Results of a multicenter study. *EJSO* 2007; 33: 644–647.

Grénman, S., Auranen, A. Kohdun limakalvon ja kohtulihaksen kasvaimet. Kirjassa Ylikorkkala, O., Tapanainen, J. toim. Naistentaudit ja synnytykset. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki. 2011. S. 227–239.

Guntupalli, S. R., Zigelboim, I., Kizer, N. T., Zhang, Q., Powell, M. A., Thaker, P. H., Goodfellow, P. J., Mutch, D. G. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2012; 124: 31–35.

Gynekologisen syövän laatukäsikirja. TYKS Naistenklinikka. Laatukäsikirjatyöryhmä. Grénman, S., Auranen, A., Hietanen, S., Rantanen, V., Rintala, M., Narva, S., Joutsiniemi, T., Hynninen, J., Jaakkola, M.-L., Lindholm, P., Ollonqvist, T., Carpén, O., Varpula, M. Päivitetty 5/2008.

Hachisuga, T., Kaku, T., Fukuda, K., Eguchi, F., Emoto, M., Kamura, T., Iwasaka, T., Kawarabayashi, T., Sugimori, H., Mori, M. The Grading of Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 2090–2097.

Hahn, H.-S., Lee, I.-H., Kim, T.-J., Lee, K.-H., Shim, J.-U., Kim, J.-W., Lim, K.-T. Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and

recurrence in endometrial cancer. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013; 53: 293–297.

Hanson, M. B., van Nagell, J. R. Jr, Powell, D. E., Donaldson, E. S., Gallion, H., Merhige, M., Pavlik E. J. The Prognostic Significance of Lymph-Vascular Space Invasion in Stage I Endometrial Cancer. *Cancer* 1985; 55: 1753–1757.

Honoré, L. H., Hanson, J. Statistical analysis of pathologic risk factors for intramyometrial lymphovascular space involvement in myoinvasive endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1330–1335.

Hopkins, M. R., Richmond, A. M., Cheng, G., Davidson, S., Spillman, M. A., Sheeder, J., Post, M. D., Guntupalli, S. R. Lymphovascular Space Invasion in Robotic Surgery for Endometrial Cancer. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2014; 18(3): 1–6.

Kitahara, S., Walsh, C., Frumovitz, M., Malpica, A., Silva, E. G. Vascular Pseudoinvasion in Laparoscopic Hysterectomy Specimens for Endometrial Carcinoma: A Grossing Artifact? *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 298–303.

Krizova, A., Clarke, B. A., Bernardini, M. Q., James, S., Kalloger, S. E., Boerner, S. L., Mulligan, A. M. Histologic Artifacts in Abdominal, Vaginal, Laparoscopic, and Robotic Hysterectomy Specimens: A Blinded, Retrospective Review. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 115–126.

Lee, M., Kim, Y. T., Kim, S. W., Kim, S., Kim, J. H., Nam, E. J. Effects of Uterine Manipulation on Surgical Outcomes in Laparoscopic Management of Endometrial Cancer A Prospective Randomized Clinical Trial. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 372–379.

Logani, S., Herdman, A. V., Little, J. V., Moller, K. A. Vascular "Pseudo Invasion" in Laparoscopic Hysterectomy Specimens: A Diagnostic Pitfall. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 560–565.

Mannelqvist, M., Stefansson, I., Salvesen, H. B., Akslen, L. A. Importance of tumour cell invasion in blood and lymphatic vasculature among patients with endometrial carcinoma. *Histopathology* 2009; 54: 174–183.

Mariani, A., Webb, M. J., Keeney, G. L., Lesnick, T. G., Podratz, K. C. Surgical Stage I Endometrial Cancer: Predictors of Distant Failure and Death. *Gynecologic Oncology* 2002; 87: 274–280.

Mariani, A., Dowdy, S. C., Keeney, G. L., Haddock, M. G., Lesnick, T. G., Podratz, K. C. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2005; 97: 820–827.

Matsuo, K., Garcia-Sayre, J., Medeiros, F., Casabar, J. K., Machida, H., Moeini, A., Roman, L. D. Impact of Depth and Extent of Lymphovascular Space Invasion on Lymph Node Metastasis and Recurrence Patterns in Endometrial Cancer. *J Surg Oncol* 2015; 112: 669–676.

Miyakuni, Y., Matsumoto, T., Arakawa, A., Sonoue, H., Suzuki, C., Takeda, S. Lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is a predictor of nodal metastasis in endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Pathology International* 2008; 58: 471–476.

Momeni, M., Kolev, V., Cardenas-Goicoechea, J., Getrajdman, J., Fishman, D., Chuang, L., Kalir, T., Rahaman, J., Zakashansky, K. Does the type of surgery for early-stage endometrial cancer affect the rate of reported lymphovascular space invasion in final pathology specimens? *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 71.e1–71.e6.

Musa, F., Frey, M. K., Im, H. B., Chekmareva, M., Ellenson, L. H., Holcomb, K. Does the presence of adenomyosis and lymphovascular space invasion affect lymph node status in patients with endometrioid adenocarcinoma of the endometrium? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 417.e1–417.e6.

Narayan, K., Khaw, P., Bernshaw, D., Mileshekin, L., Kondalsamy-Chennakesavan, S. Prognostic Significance of Lymphovascular Space Invasion and Nodal Involvement in

Intermediate- and High-Risk Endometrial Cancer Patients Treated With Curative Intent Using Surgery and Adjuvant Radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 260–266.

Neal, S. A., Graybill, W. S., Garrett-Mayer, E., McDowell, M. L., McLean, V. E., Watson, C. H., Pierce, J. Y., Kohler, M. F., Creasman, W. T. Lymphovascular space invasion in uterine corpus cancer: What is its prognostic significance in the absence of lymph node metastases? *Gynecologic Oncology* 2016; 142: 278–282.

Nofech-Mozes, S., Ackerman, I., Ghorab, Z., Ismiil, N., Thomas, G., Covens, A., Khalifa, M. A. Lymphovascular Invasion Is a Significant Predictor for Distant Recurrence in Patients With Early-Stage Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 912–917.

Pecorelli, S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 105: 103–104.

Prat, J. Prognostic Parameters of Endometrial Carcinoma. *Human Pathology* 2004; 35: 649–662.

Pusztaszeri, M. P., Seelentag, W., Bosman, F. T. Immunohistochemical Expression of Endothelial Markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Fli-1 in Normal Human Tissues. *J Histochem Cytochem* 2006; 54: 385–395.

Saso, S., Chatterjee, J., Georgiou, E., Ditri, A. M., Smith, J. R., Ghaem-Maghani, S. Endometrial cancer. *BMJ* 2011; 342:d3954.

Schacht, V., Dadras, S. S., Johnson, L. A., Jackson, D. G., Hong, Y.-K., Detmar, M. Up-Regulation of the Lymphatic Marker Podoplanin, a Mucin-Type Transmembrane Glycoprotein, in Human Squamous Cell Carcinomas and Germ Cell Tumors. *Am J Pathol* 2005; 166: 913–921.

Silverberg, S. G., Kurman, R. J., Nogales, F., Mutter, G. L., Kubik-Huch, R. A., Tavassoli, F. A. Epithelial tumours and related lesions. Kirjassa Tavassoli, F. A., Devilee, P. toim. *World*

Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon. 2003. S. 221–232.

Simpkins, F., Papadia, A., Kunos, C., Michener, C., Frasure, H., AbuShahin, F., Mariani, A., Bakkum-Gamez, J. N., Landrum, L., Moore, K., Thomas, S. G., Windhorn, A., Rose, P. G. Patterns of Recurrence in Stage I Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma With Lymphovascular Space Invasion. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 98–104.

Suomen Syöpärekisteri. www.syoparekisteri.fi. Päivitetty 05.09.2013. Luettu 9.1.2014.

Vaizoglu, F., Yuce, K., Salman, M. C., Basaran, D., Calis, P., Ozgul, N., Usubutun, A. Lymphovascular space involvement is the sole independent predictor of lymph node metastasis in clinical early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 1391–1397.

Vandenput, I., Vanhove, T., Van Calster, B., Van Gorp, T., Moerman, P., Verbist, G., Vergote, I., Amant, F. The Use of Lymph Vessel Markers to Predict Endometrial Cancer Outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 363–367.

Weber, S. K., Sauerwald, A., Pölcher, M., Braun, M., Debald, M., Bektas Serce, N., Kuhn, W., Brunagel-Walgenbach, G., Rudlowski, C. Detection of Lymphovascular Invasion by D2-40 (Podoplanin) Immunoexpression in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1442–1448.

Weinberg, L. E., Kunos, C. A., Zanotti, K. M. Lymphovascular Space Invasion (LVSI) Is an Isolated Poor Prognostic Factor for Recurrence and Survival Among Women With Intermediate- to High-Risk Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1438–1445.

Wells, M. Female genital tract. Kirjassa Underwood, J. C. E. toim. General and systematic pathology. Churchill Livingstone, Edinburgh. 2004. S. 493–523.

Yoney, A., Yildirim, C., Bati, Y., Unsal, M. Low risk stage I endometrial carcinoma: Prognostic factors and outcomes. *Indian Journal of Cancer* 2011; 48(2): 204–210.

Zaino, R. J. Lymph-Vascular Space Invasion in Endometrial Adenocarcinoma: Confusion, Confessions, and Conclusions. *Gynecologic Oncology* 2002; 87: 240–242.

Zhang, C., Havrilesky, L. J., Broadwater, G., Di Santo, N., Ehrisman, J. A., Lee, P. S., Berchuck, A., Alvarez Secord, A., Bean, S., Bentley, R. C., Valea, F. A. Relationship between minimally invasive hysterectomy, pelvic cytology, and lymph vascular space invasion: A single institution study of 458 patients. *Gynecologic Oncology* 2014; 133: 211–215.

Liite 1

Aineistokaavake

A		
B	henkilötunnus	xxxxxx-xxxx
C	nimi	sukunimi etunimi
D	ikä	xx
E	pituus (cm)	xxx
F	paino (kg)	xx(x)
G	BMI	xx
H	diagnostinen tutkimus	1=pipelle 2=kaavinta 3=hysteroskopia
I	Ca12-5	xxx
J	leikkauspäivä	pp.kk.vvvv
K	toimenpide	1=kohdun ja munasarjojen poisto 2=kohdun, munasarjojen ja lantion imusolmukkeiden poisto 3=kohdun, munasarjojen, lantion ja para-aortaali alueen imusolmukkeiden poisto 4=kuten 3 + omentektomia 5=muu
L	leikkaustapa	1=laparotomia 2=laparoskopia 3=robottivälineinen laparoskopia 4=muu
M	histologia	1=adenokarsinoma 2=seroosi papillaarinen karsinoma 3=kirkassoluinen karsinoma 4=joku muu
N	gradus	1= G1 2=G2 3=G3
O	stage	kuten on eli IA,IB jne
P	sytologia	1=lk I 2=lk II

		3=lk III jne
Q	LVI	0=ei 1=kyllä 9=ei mainittu
R	immunohistokemialliset tutkimukset	
S	liitännäishoito	1=vain leikkaus 2=leikkaus+tykö (vaginaalinen sädehoito) 3=ulkoinen sädehoito 4=solusalpaajahoito ja ulkoinen sädehoito 5=vain solusalpaajahoito 6=muu
T	primaarihoidon päättymispäivä	pp.kk.vvvv
U	uusiutumispäivä	pp.kk.vvvv tyhjä, jos ei ole uusiutunut
V	viimeinen seurantapäivä	pp.kk.vvvv
W	tila viimeisenä seurantapäivänä	1=elossa 2=kuollut