

Siri Andrine Aasen
Susanne Ranheim Berg
Victoria Rye

Hvilken av modalitetene MR og 18FDG-PET/CT er mest egnet for metastasekartlegging ved livmorhalskreft: En kvalitativ litteraturstudie

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Ann Mari Gransjøen
Mai 2020

Siri Andrine Aasen
Susanne Ranheim Berg
Victoria Rye

Hvilken av modalitetene MR og 18FDG-PET/CT er mest egnet for metastasekartlegging ved livmorhalskreft: En kvalitativ litteraturstudie

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Ann Mari Gransjøen
Mai 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for helsevitenskap i Gjøvik



Kunnskap for en bedre verden

SAMMENDRAG

Tittel:	Hvilken av modalitetene MR og 18FDG-PET/CT er mest egnet for metastasekartlegging ved livmorhalskreft: En kvalitativ litteraturstudie	Dato: 08.05.20
Deltaker(e)/	Siri Andrine Aasen Susanne Ranheim Berg Victoria Rye	
Veileder(e):	Ann Mari Gransjøen	
Evt.		
Stikkord/nøkkel (3-5 stk)	MR, PET/CT, Livmorhalskreft, Lymfeknutemetastaser, FIGO	
Antall sider/ord: 46/7852	Antall vedlegg: 3	Publiseringsavtale inngått: ja
<p>Problemstilling: Hvilken av modalitetene MR og 18FDG-PET/CT er mest egnet for kartlegging av metastaser hos kvinner med kjent livmorhalskreft?</p> <p>Hensikt: Formålet med denne studien er å vurdere hvilken av modalitetene MR og 18FDG-PET/CT som egner seg mest til kartlegging av metastaser som utgår fra livmorhalskreft, samt iverksette diskusjon rundt temaet.</p> <p>Metode og materiale: I denne studien ble det benyttet en kvalitativ metode og utført en litteraturstudie med basis i allerede eksisterende forskning. For å analysere data ble den vitenskapelige firetrinnsmetoden til Evans (2002) benyttet som inspirasjon. Tabeller er brukt for å fremstille resultatene fra utvalget.</p> <p>Resultat: Resultatene ble hentet fra artiklene Choi <i>et al.</i> 2010, Anner <i>et al.</i> 2016, Ferrandina <i>et al.</i> 2011, Rizzo <i>et al.</i> 2014 og Loft <i>et al.</i> 2007. Disse viser til sensitivitet på henholdsvis 39,3 %-64,0 % for MR og 25,0 %-82,0 % for PET/CT, spesifisitet på henholdsvis 62,0 %-91,2 % for MR og 69,0 %-96,0 % for PET/CT. Egne beregninger for gjennomsnittsverdier ga en sensitivitet på 56,0 % for MR og 62,0 % for PET/CT, spesifisitet på 82,0 % for MR og 89,0 % for PET/CT.</p> <p>Konklusjon: Resultatene konstaterer at begge modalitetene er gunstige for den aktuelle sykdomstilstanden, men at PET/CT viser til bedre resultater med tanke på sensitivitet og spesifisitet.</p>		

ABSTRACT

Title:	Which of the diagnostic modalities MRI and 18FDG-PET/CT are most suitable for metastatic mapping for Cervical Cancer: A qualitative literature study	Date: 08.05.20
Participants/	Siri Andrine Aasen Susanne Ranheim Berg Victoria Rye	
Supervisor(s)	Ann Mari Gransjøen	
Employer:	_____	
Keywords (3-5)	MRI, PET/CT, Uterine Cervical Neoplasms, Lymphatic metastasis, FIGO	
Number of pages/words: 46/7852 Number of appendix: 3 Availability (open/confidential): open		
<p>Topic/research question: Which of the diagnostic modalities MRI and 18FDG-PET/CT are most suitable for mapping metastases in women with known Uterine Cervical Cancer?</p> <p>Purpose: The purpose of this thesis was to review which of the diagnostic modalities MRI and 18FDG-PET/CT are most suitable for mapping of metastases from Uterine Cervical Cancer, as well as initiate a discussion with reference to the topic.</p> <p>Method: This study was based on a qualitative method where a literature review was conducted based on existing literature. Evans (2002) scientific four-step-method for data analysis was used as inspiration. The results from the selected articles were presented in systematic tables.</p> <p>Results: The results were obtained from the selected articles Choi <i>et al.</i> 2010, Anner <i>et al.</i> 2016, Ferrandina <i>et al.</i> 2011, Rizzo <i>et al.</i> 2014 and Loft <i>et al.</i> 2007. These estimated sensitivity at approximately 39.3 %-64.0 % for MRI and 25.0 %-82.0 % for PET/CT, specificity at approximately 62.0 %-91.2 % for MRI and 69.0 %-96.0 % for PET/CT. Our own calculations for mean values for sensitivity were 56.0 % for MRI and 62.0 % for PET/CT, and specificity 82.0 % for MRI and 89.0 % for PET/CT.</p> <p>Conclusion: The results from the selected articles show that both the diagnostic modalities are suitable for this relevant medical state, but that PET/CT show better results regarding sensitivity and specificity.</p>		

FORORD

Denne bacheloroppgaven er skrevet som et avsluttende prosjekt for vår bachelorgrad i Radiografi ved NTNU i Gjøvik. Arbeidet startet høsten 2019 og avsluttet våren 2020. Vi fant inspirasjon til studiens problemsstilling og tema gjennom historien til Thea Steen som i 2016 døde av livmorhalskreft i en alder av 26 år. Hun ble kjent da hun offentliggjorde sin egen kreftdiagnose og frontet Kreftforeningens *Sjekk-deg-kampanje*, samt gjennom en selvlaget dokumentar om hennes siste år. Som jevnaldrende gjorde dette et dypt inntrykk hos oss. Derfor har vi gjennom denne studien tatt inspirasjon fra den aktuelle kreftformen og håper at studien kan bidra til å sette i gang en diskusjon og belyse viktigheten av temaet.

Vi vil takke vår veileder Ann Mari Gransjøen som har gjort en strålende jobb på tross av de vanskelighetene koronapandemien har medført mens vi har skrevet oppgaven vår. Vi vil også takke Universitetsbibliotekar Karen Marie Øvern som har vært veldig hjelpelig underveis i vår søken etter litteratur. Til slutt vil vi takke hverandre for et godt samarbeid.

Gjøvik 08.05.2020

Siri Andrine Aasen, Susanne Ranheim Berg og Victoria Rye

17HBRAD, NTNU Gjøvik

INNHALDSFORTEGNELSE

1.0 INNLEDNING	9
1.1 Avgrensninger	10
1.2 Radiograffaglig relevans	11
1.3 Formål	11
2.0 TEORI	12
2.1 Livmorhalskreft	12
2.2 Screening- og vaksinasjonsprogrammet	12
2.3 Spredningsmekanisme	13
2.4 FIGO	13
2.5 MR	14
2.6 PET/CT og radiofarmaka 18FDG	15
2.7 Diagnostisk sensitivitet og spesifisitet	16
2.8 Tidligere forskning	16
3.0 METODE	17
3.1 Valg av metode	17
3.2 PICO-skjema og inklusjons- og eksklusjonskriterier	18
3.3 Databaser og søkeord	19
3.4 Utvalg	21
3.5 Analyse	23
4.0 RESULTATER	25
4.1 Presentasjon av resultatene fra utvalget	25
4.2 MR-resultater	26
4.3 PET/CT-resultater	26
5.0 DISKUSJON OG METODEKRITIKK	27
5.1 Diskusjon	27
5.2 Metodekritikk	34
6.0 KONKLUSJON	36
7.0 LITTERATURLISTE	38
VEDLEGG 1: FIGO stadieinndeling	42
VEDLEGG 2: Databasesøk	44
VEDLEGG 3: Evans (2002) vitenskapelige firetrinnsmetode	46

1.0 INNLEDNING

Kreft i livmorhalsen er den niende mest vanlige kreftformen blant kvinner i Norge, hvor det i 2018 ble registrert 355 nye tilfeller. Statistikken til kreftregisteret viser en stabil sykdomsutbredelse de siste 10 årene uten økning eller nedgang i den relative kreftraten i de to tidsperiodene 2009-2013 og 2014-2018 (Larsen *et al.* 2019).

Kreftsykdommen er ondartet og viser til en ukontrollerbar celleutvikling i det ytterste epitellaget i livmorhalsens overflate. Den eneste påviste årsaken til kreftutviklingen er humant papillomavirus (HPV), som er en virusgruppe med rundt 200 forskjellige virustyper. Rundt 70 % av disse er seksuelt overførbare, noe som gir økt risiko for kreftutvikling hos kvinner med lav debutalder. Utbredelsen er vanligst å detektere hos kvinner i 50-års alderen, da dette skyldes at forstadiet til krefttypen kan bre seg over flere tiår før det utvikles videre (Helsedirektoratet, 2016).

På bakgrunn av økt risiko ved seksuell aktivitet og en oppblomstring av nye krefttilfeller hos relativt unge kvinner i Norge, var det i en periode stort fokus på livmorhalskreft i media. Dette spesielt etter innføringen av HPV-vaksinen som en del av barnevaksinasjonsprogrammet i 2009. I tillegg til dette har kvinner i alderen 25-69 år fått tilbud om å delta i screeningsprogrammet siden oppstarten i 1995 (Helsedirektoratet, 2016). Gode rutiner for screening og innføringen av HPV-vaksinasjonen kan være en medvirkende faktor til at mortalitetsraten for livmorhalskreft var så lav som 2,7 i 2017. Allikevel er det en rekke kvinner som får påvist tilbakefall av sykdommen eller spredning til andre organer på grunn av inadekvat overvåkning av sykdommen eller sen deteksjon (Larsen *et al.* 2019).

Livmorhalskreft detekteres vanligvis gjennom histologisk prøvetaking og med «The International Federation of Gynecology and Obstetrics» (FIGO) stadieinndelings systemet. I tillegg kreves videre bildediagnostikk for kartlegging av svulsten og metastaser før behandling. Av radiologiske undersøkelsesmetoder er det mest vanlig å bruke magnetisk resonans (MR) eller computed tomography (CT), men positron emission tomography (PET) med radiofarmaka Fludeoxyglucose [¹⁸F] (18FDG) i kombinasjon med CT har blitt mer brukt de siste årene. Hos kvinner med

tilbakefall eller mistanke om spredning av livmorhalskreft er både MR eller 18FDG-PET/CT mulige valg med tanke på antatt høy bløtvevsoppløsning, god sensitivitet og spesifisitet. Ved bruk av radiofarmaka med PET/CT kan man innhente informasjon om kreftcellenes fysiologiske egenskaper i tillegg til anatomisk informasjon. Til tross for lovende resultater med bruk av 18FDG-PET/CT som diagnostisk verktøy for metastasekartlegging, er dette allikevel ikke en veldig utbredt metode i Norge, da det er ønskelig med videre rapportering og evaluering av utbyttet (Oslo universitetssykehus, 2019).

På bakgrunn av dette har vi formulert følgende problemstilling: *Hvilken av modalitetene MR og 18FDG-PET/CT er mest egnet for kartlegging av metastaser hos kvinner med kjent livmorhalskreft?*

For å besvare problemstillingen er følgende forskningsspørsmål valgt:

- Hva er sensitiviteten og spesifisiteten ved undersøkelsen MR av bekken med kvinnelig genitalia for metastasekartlegging hos kvinner med livmorhalskreft?
- Hva er sensitiviteten og spesifisiteten ved 18FDG-PET/CT av abdomen/bekken for metastasekartlegging hos kvinner med livmorhalskreft?

Videre i denne studien vil 18FDG-PET/CT av abdomen/bekken for metastasekartlegging omtales som PET/CT og MR av bekken med kvinnelig genitalia for metastasekartlegging omtales som MR.

1.1 Avgrensninger

Med tanke på temaets størrelse og for å muliggjøre en besvarelse av oppgaven, samt sentrere den, er det innført noen avgrensninger. Diagnostisering av primærsvulst er utelukket og det er derfor kun kvinner med lymfogen metastasering av livmorhalskreft som er valgt som kohort for denne studien. Dette ble besluttet på bakgrunn av spredningsmekanismen til krefttypen og utvalgte artikler som belyste viktigheten ved tidlig detektering og valg av riktig modalitet. Det vil bli tatt

utgangspunkt i norsk mal for metastasekartlegging av livmorhalskreft, da med MR som gullstandard. Noe som gjorde det lettere å vurdere informasjonen om er hentet inn. Det er i tillegg valgt å kun se på sensitivitet og spesifisitet, da disse er antatt å være de sentrale faktorene for å vurdere modalitetenes diagnostiske utbytte. Andre faktorer, som økonomi, tilgjengelighet, positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi, er derfor ikke tatt med for å begrense oppgavens omfang. Siden MR blir sett på som gullstandarden for diagnostisering av metastaser fra livmorhalskreft er vår nullhypotese at det er MR som har den høyeste sensitiviteten og spesifisiteten, eller at det ikke er betydelige forskjeller mellom modalitetene. Vår alternative hypotese blir dermed at PET/CT har høyere sensitivitet og spesifisitet enn MR og kan være mer egnet til kartlegging av metastaser.

1.2 Radiograffaglig relevans

Oppgavens tema er av ytterst relevans både med tanke på den dagsaktuelle sykdommen, men også den stadige utviklingen innen modalitetsteknologien. Dette setter videre krav til radiografens kunnskapsnivå for å drive en praksis som fører til videreutvikling, økt samarbeid og presisjon (Norsk radiografforbund, 2018). Problemstillingen er spesifikk og substansiell, men den er spesielt viktig for denne studiens kohort. PET/CT er en hybridmodalitet som er i stadig utvikling og man ser mulighet for mer utbredt bruk, også i Norge. Dette blir spesielt relevant for en rekke yrkesgrupper, deriblant radiografer, bioingeniører, sykepleiere, gynekologiske spesialister og henvisende leger. Økt kunnskap om oppgavens tema kan bidra til mer effektiv utredning og behandling av metastaser fra livmorhalskreft.

1.3 Formål

Formålet med oppgaven er å belyse viktigheten ved valg av riktig modalitet for å gi kvinnen det beste utgangspunktet for optimal behandling, samt iverksette diskusjon rundt bruken av de to modalitetene. Ved å evaluere spesifisiteten og sensitiviteten til MR og PET/CT kan man vurdere hvilken av modalitetene som egner seg mest til utredning av metastaser fra livmorhalskreft. På bakgrunn av resultatene får man økt kunnskap og kan eventuelt åpne for diskusjon om en mer utbredt bruk av PET/CT i Norge.

2.0 TEORI

I dette kapittelet vil teori som er relevant for besvarelse av problemstillingen og videre diskusjon legges frem og defineres.

2.1 Livmorhalskreft

Livmorhalskreft kan defineres som en ondartet svulst som har utgått fra plateepitelet i skjedens overflatevev, enten i endocervix eller ektocervix. Det foreligger en transformasjonssone mellom plateepitelet i livmorhalsen og sylinderepitelet i livmoren, slik at man sier at sykdommen er lokal i ulik grad om den holder seg innenfor denne sonen (Helsedirektoratet, 2016). Kreftsykdommen kan deles inn i syv kategorier; plateepitelkarsinom, adenokarsinom, adenosquamoskarsinom, ren nevroendokrin svulst, høygradig malign nevroendokrint karsinom, minimal deviationkarsinom og karsinosarkom. Plateepitelkarsinomer utgjør omtrent 80 % av alle tilfeller av livmorhalskreft. Den kan deles inn i seks underkategorier for videre klassifisering. Adenokarsinom står for rundt 20 % av alle tilfeller, som betyr at de resterende kategoriene er svært sjeldne. Man deler inn forstadiene til kreftsykdommen i lavgradslesjoner og høygradslesjoner (Leibel og Phillips, 2004).

HPV er en virusinfeksjon som i 99 % av tilfellene har vist seg å være årsaken til utvikling av livmorhalskreft. HPV består av rundt 200 undergrupper, der nummer 16 og 18 er assosiert med om lag 70 % av registrerte tilfeller av livmorhalskreft. Selve infeksjonen er raskt forbigående og det kan gå flere tiår før celleforandringer som følge av infeksjonen utvikler seg til ondartede svulster. Det rammer oftest kvinner som debuterer tidlig seksuelt og oppstår i 50-års alderen (Helsedirektoratet, 2016).

2.2 Screening- og vaksinasjonsprogrammet

Nasjonalt screeningprogram for livmorhalskreft ble innført i 1995 som et tiltak for kvinner i alderen 25-69 år. Kvinnene blir tilsendt en påminnelse hvert tredje år der de selv kan bestille time for cytologisk prøvetakning fra livmorhalsen. Formålet med screeningen er å oppdage forstadiene til livmorhalskreft og redusere forekomsten og dødeligheten (Kreftregisteret, 2020).

HPV-vaksinen ble en del av barnevaksinasjonsprogrammet høsten 2009, hvor alle jenter i syvende klassetrinn på barneskolen fikk tilbud om å vaksinere seg. Vaksinen skal beskytte mot de vanligste HPV infeksjonene 6, 11, 16 og 18. Risikoen for å utvikle livmorhalskreft etter vaksinasjon er så lav som 1 %, der kvinner med høy seksuell aktivitet har økt risiko for å bli utsatt for HPV smitte og dermed utvikle livmorhalskreft (Kristensen, 2017).

2.3 Spredningsmekanisme

Spredning av livmorhalskreft skjer hovedsakelig lymfogen eller hematogen, men det kan også forekomme intraperitoneal spredning ved mer viderekommen sykdom. Metastaseringen skjer nesten utelukkende lymfogen, men kan etter hvert forekomme i kombinasjon med hematogen spredning. Lymfogen spredning har en tendens til å være forutsigbar og velordnet, der de interne og eksterne iliaca-lymfeknutene først affiseres før det spres videre til iliaca communis og paraaortale lymfeknuter. De inguinofemorale lymfeknutene kan affiseres dersom det forekommer primærsvulst i den nedre delen av livmorhalsen. Hyppigheten av spredning til lymfeknuter stiger med økende svulststørrelse. Hematogen spredning er mer vanlig utover i sykdomsforløpet med metastasering hovedsakelig til lunger, beinvev og i noen tilfeller lever (Leibel og Phillips, 2004).

2.4 FIGO

FIGO er en organisasjon som har utarbeidet et klassifiseringssystem for stadieinndeling av gynekologiske krefttyper. Stadieinndelingen er klinisk basert og utarbeides ved hjelp av gynekologiske undersøkelser, biopsier, ulike bildediagnostiske undersøkelser, samt cystoskopi og rektoskopi. Det eksisterer allerede en rekke ulike systemer for klassifisering som kan brukes i tillegg til FIGO, men hovedpoenget med utviklingen av FIGO var å muliggjøre internasjonal føring av statistikk om de ulike gynekologiske krefttypene (Helsedirektoratet, 2016). En oversikt over stadiene er beskrevet i Vedlegg 1. Det er hovedsakelig stadium 3 (tumor har vokst til bekkenveggen og/eller ytre tredjedel av vagina) og 4 (tumor har vokst utenfor det lille bekkenet, involverer eventuelt rektum og blære) som er relevant for denne studien.

2.5 MR

MR er en bildediagnostisk undersøkelsesmetode spesielt egnet for bløtvevsproblematikk. Modaliteten muliggjør kartlegging av indre organer og strukturer med lavkontrastoppløsning gjennom en kombinasjon av sterk magnetisme, radiofrekvenser og databehandling. Gjennom manipulering av magnetfelt og gradientfelt kan man bestemme vektninger på sekvensene og dermed fremstille ulike deler av anatomen. Ved MR av bekken med kvinnelig genitalia bruker man vektninger for fremstilling av bløtvev (Hashemi, Lisanti og Bradley, 2018).

Siden modaliteten er basert på magnetisme er undersøkelsen fri for ioniserende stråling og uten kjente alvorlige bivirkninger. Bildene gir god kontrastoppløsning av bløtvev og er dermed ideell for å undersøke kvinnelige genitalia – en undersøkelse som krever god lavkontrastoppløsning for fremstilling av vev med relativt lik attenuasjon. Dette ses også i modalitetens gode sensitivitet og spesifisitet. Det er viktig å poengtere at modaliteten er allsidig og dermed også har god høykontrastoppløsning.

Det finnes MR-maskiner med ulik magnetfeltstyrke, men de aller fleste maskiner som brukes til diagnostisk bruk har en magnetfeltstyrke på mellom 1-3 Tesla (T). Maskiner med høyere magnetfeltstyrke gir undersøkelser med bedre homogenitet på magnetfeltet, høyere signal-til-støy-ratio (SNR) og bedre detektering av forkalkninger, blødninger eller opptak av gadolinium-kontrast. I teorien vil slike maskiner derfor gi undersøkelser med bedre bildekvalitet, men kan potensielt gi større varmeproduksjon i pasienten ved lengre undersøkelser (Hashemi, Lisanti og Bradley, 2018).

I forbindelse med kartlegging av metastaser som utgår fra livmorhalskreft viser MR til en sensitivitet på 50 % (Kim *et al.* 2013, s. 294). Det er allikevel verdt å nevne at modaliteten er tidkrevende og belastende for pasienten, i tillegg til at den er veldig følsom for artefakter (Hashemi, Lisanti og Bradley, 2018).

2.6 PET/CT og radiofarmaka 18FDG

PET er en bildediagnostisk undersøkelsesmetode som gir bilder av menneskers fysiologiske funksjoner i kroppen med både høykontrastoppløsning og lavkontrastoppløsning. Metoden tar i bruk radiofarmaka som inneholder glukose-6-fosfat (glukose) og derfor er basert på akkumulering av glukose steder i kroppen der det er økt metabolsk aktivitet. Det gir informasjon om svulstens størrelse, lokalisasjon og levedyktighet, i tillegg til molekylens metabolske aktivitet og sammensetning. PET er derfor mye brukt innen klassifisering og terapeutisk monitorering av kreftsykdommer, spesielt med tanke på kartlegging av metastaser. Innføringen av hybridsystemet PET/CT muliggjorde høyere sensitivitet og anatomiske landemerker. Hybridsystemet kombinerer den fysiologiske informasjonen fra PET-undersøkelsen og den anatomiske informasjonen fra CT-undersøkelsen og gir derfor et diagnostisk utbytte med høy sensitivitet og spesifisitet (Kim *et al.* 2013). I forbindelse med kartlegging av metastaser som utgår fra livmorhalskreft viser PET/CT av abdomen/bekken til en sensitivitet på 86 % (Kim *et al.* 2013, s. 294-295).

I tillegg er modaliteten egnet til en rekke ulike undersøkelser på grunn av det generelle bruksområdet til radiofarmaka. Eksempelvis beinvevsundersøkelser ved kartlegging av beinmetastaser eller bløtvevsundersøkelser ved kartlegging av lymfeknutemetastaser. Tidligere var mangelen på spesifisitet i forbindelse med slike undersøkelser et problem. Men på grunn av god utvikling av radiomerkede ligander og antistoffer kan man nå utføre undersøkelser som er tilpasset spesifikke cellyper eller organer (Kim *et al.* 2013).

Isotopet 18FDG er mye brukt innen kreftutredning der stoffet transporteres inn i cellene og fosforyles intracellulært. 18FDG vil ikke metaboliseres videre slik som glukose, men vil akkumuleres intracellulært på grunn av mangel på transport ut av cellene og eventuell lekkasje. En svakhet ved 18FDG er den manglende evnen til å differensiere mellom metabolsk aktivitet fra inflammasjon og svulster, samt å skille mellom høygradssvulster og lavgradssvulster (Sæves og Sæves, 2007).

2.7 Diagnostisk sensitivitet og spesifisitet

For at en undersøkelse skal anees som god er det viktig med høy sensitivitet og spesifisitet. Ved valg av feil undersøkelsesmetode er det større sannsynlighet for at man kan finne ting som ikke er der (falske positive), eller overse patologi som faktisk finnes (falske negative). Diagnostisk sensitivitet handler om å teste positivt for sykdom dersom man faktisk er syk. Dette betyr at undersøkelser med høy sensitivitet har en større sannsynlighet for å fange opp alle som er syke. I vår sammenheng handler det om hvor mange kvinner med faktisk spredning av livmorhalskreft som blir oppdaget. Diagnostisk spesifisitet handler om å avkrefte sykdom hos friske pasienter, altså at det ikke blir gjort funn hos kvinner uten spredning av livmorhalskreft. Undersøkelser med høy spesifisitet viser dermed til hvor god undersøkelsen er til å ekskludere friske. En perfekt undersøkelse vil derfor ha 100 % sensitivitet og 100 % spesifisitet, der alle syke får et positivt resultat og alle friske får et negativt resultat (Marstein, 2000).

2.8 Tidligere forskning

Et dypdykk i tidligere forskning innen studiens tema viser til store mengder artikler som omhandler livmorhalskreft og spredningsmekanismer i forbindelse med bruk av ulike radiologiske modaliteter. Studier som fokuserer på PET eller hybridssystemene PET/CT og PET/MR ser hovedsakelig på sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi, noe man ser blant annet i studien til Leblanc (2011). I tillegg er det en rekke studier, deriblant Gong (2016), som sammenligner PET og hybridssystemer med de litt mer konvensjonelle modalitetene som MR og CT. Det er stor enighet om at MR er den modaliteten som har høyest sensitivitet i denne sammenhengen, mens PET/CT har høyest spesifisitet, slik beskrevet i studiene til Gong (2016) og Liu Gao og Li (2017). Men i tillegg konkluderer de aller fleste artiklene med at det kreves videre forskning for å komme med en sikker konklusjon og eventuelle tiltak. Noen av artiklene har også konkludert med at hybridssystemet PET/MR vil være fremtidens gullstandard, deriblant studien til Lee, Catalano og Dehdashti (2015).

3.0 METODE

Metodekapittelet gir en gjennomgang av studiens metode og presenterer fremgangsmåten. Videre blir det gitt en oversikt over hvordan litteratursøkene ble planlagt og gjennomført med fullstendig oversikt over søkeord og utvalgte databaser. Til slutt er prosessen rundt valg av endelig litteratur, samt analysen av denne, beskrevet.

3.1 Valg av metode

I denne studien er det valgt å ta utgangspunkt i en problemstilling for å utforske et fenomen gjennom fortolkning av informasjon. For å besvare problemstillingen er en kvalitativ metode benyttet. Det ble gjennomført en litteraturstudie for å anskaffe rikelig og variert informasjon for å danne grunnlag til en god diskusjon. Erfaringsmessig har vi sett at kvalitativ metode i arbeid med helsefaglige problemstillinger er passende og kan belyse nye aspekter ved allerede eksisterende forskning. Dette gjøres ved å samle inn aktuell forskning, systematisere informasjonen og deretter bruke den til å forklare et fenomen. Fenomenet skal kunne spores tilbake til den valgte problemstillingen (Aveyard, 2014, s. 2-4).

Litteraturstudie som studiedesign ble valgt tidlig i prosessen for å ha mulighet til å se på tidligere forskning, både i og utenfor Norge. Denne typen studier er velegnet i tilfeller der man skal ha et sikrere svar på for eksempel effekten av et tiltak. I denne sammenhengen ønsket vi å se på aspekter ved to radiologiske modaliteter i forbindelse med kartlegging av metastaser hos kvinner med livmorhalskreft. Formålet med studien ble derfor å se på hvilken av de to representative modalitetene som ga kohorten (kvinner med lymfogen metastasering av livmorhalskreft) utgangspunkt for optimal behandling. På bakgrunn av dette består studien av systematiske databasesøk der man er ute etter relevant og aktuell litteratur for et eller flere spesifikke temaer. Informasjonen som er samlet inn skal nøye analyseres før videre bruk og eventuell sammenligning (Aveyard, 2014, s. 2-4). Valg av analyseverktøy er beskrevet nærmere i kapittel 3.6.

3.2 PICO-skjema og inklusjons- og eksklusjonskriterier

Det ble valgt å utarbeide et PICO-skjema (Helsebiblioteket, 2016a) som et hjelpemiddel for bestemmelse av tema og innhenting av relevant informasjon. Dette ble også tatt i bruk ved formulering av problemstillingen og utarbeidingen av gode søkeord (Tabell 1).

Tabell 1: PICO-skjema viser valg av tema, avgrensinger og fremgangsmåte.

HVEM? Patients, populations, problems	Kvinner med kjent livmorhalskreft som kommer for kartlegging av metastaser.
HVA? Intervention, invention, action	Sensitivitet og spesifisitet ved MR for metastasekartlegging hos kvinner med livmorhalskreft.
ALTERNATIVER? Comparison	Sensitivitet og spesifisitet ved PET/CT for metastasekartlegging hos kvinner med livmorhalskreft.
RESULTAT/EFFEKT? Outcome	Finne konkrete tall for sensitivitet og spesifisitet for de to valgte modalitetene. Dette for å kunne si noe om hvilken av de to modalitetene som har størst diagnostisk nøyaktighet og troverdighet for optimal behandling.
STUDIETDESIGN	Litteraturstudie

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene ble utarbeidet underveis i den usystematiske søkeprosessen etter anskaffelse av en oversikt over hva som fantes av relevant informasjon. Det var viktig med artikler fra land med relativt likt helsevesen som Norge, slik at vi lettere kunne vurdere tilbudet i hvert enkelt land med tanke på behandlingsforløp og undersøkelsesmetoder til rådighet. Med tanke på studiens størrelse ble det valgt ut fem artikler for å ha bredt nok grunnlag til å besvare problemstillingen. Det var også viktig med artikler skrevet på engelsk eller nordiske språk for å unngå å miste relevant informasjon underveis i oversettelsen. Under den systematiske søkeprosessen ble kriteriene i Tabell 2 brukt.

Tabell 2: Kriterier som bevisst er brukt i den systematiske søkeprosessen.

* artikler som er faglig vurdert til å være pålitelige.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Artikler fra land med tilnærmet likt helsesystem som Norge	Annen type gynekologisk kreft enn livmorhalskreft
Fagfellevurderte artikler*	Artikler på andre språk enn engelsk, norsk, svensk eller dansk
Kohort på ikke mindre enn 20 deltakere.	Artikler som ikke tar for seg metastasering av livmorhalskreft
Tydelige tall for sensitivitet og spesifisitet	Artikler som ikke handler om modalitetene MR og/eller PET/CT

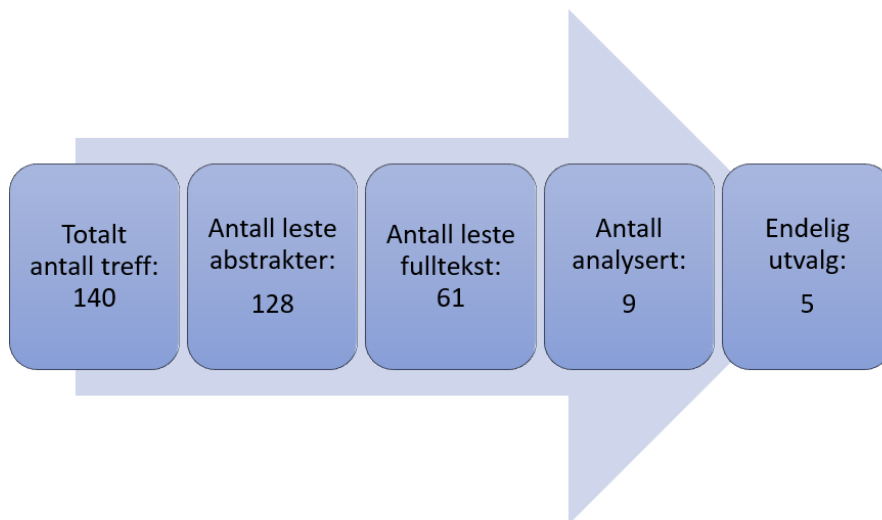
3.3 Databaser og søkeord

Det ble først utført flere usystematiske søk i Google Scholar. Dette for å tilegne oss en oversikt over eventuelle mulige vinklinger på studien og for å se hvor mye forskning som allerede eksisterte. Deretter ble flere usystematiske søk gjennomført i databasene Medline (Ovid), Embase, Cochrane Library, Pubmed, Scopus og Science Direct. Søkene i disse databasene ble gjennomført for å få en bredere oversikt over hva som fantes av aktuell forskning som eventuelt kunne brukes videre i studien. For dette ble det tatt utgangspunkt i titler og abstrakter, der alle titler ble lest og rundt 100 abstrakter vurdert mellom forfatterne av denne studien. Denne prosessen ble også brukt til å utarbeide gode søkeord videre til de systematiske søkene. Det ble sett på en rekke synonymer til aktuelle fagord underveis i prosessen, men vi fant tidlig ut at treffene i databasene ble mer spesifikke og relevante ved bruk av MeSH-termer som ble foreslått ved søk iblant annet Medline (Ovid) og Embase. Derfor ble det lagt vekt på disse termene videre i søkeprosessen. De endelige søkeordene ble valgt ut ifra PICO-skjemaet, inklusjons- og eksklusjonskriteriene, overskrifter og nøkkelord fra andre artikler i den usystematiske søkeprosessen.

Endelige søkeord brukt for denne studien i ulike kombinasjoner er:

1. Uterine Cervical Neoplasms
2. Lymphatic metastasis
3. Magnetic Resonance Imaging
4. Positron-emission Tomography
5. X-ray Computed Tomography
6. Pelvic nodal staging

For å besvare problemstillingen og sikre bredest mulig utvalg av forskningen fra flere forskjellige land og forfattere, ble det benyttet ulike databaser i den systematiske søkeprosessen. Databasene ble valgt på bakgrunn av fagområdet og temaet for studien. De endelige søkene ble gjort i databasene Medline (Ovid), Pubmed og Scopus gjennom tilgang fra Norges Teknisk-Naturvitenskapelig Universitet (NTNU). Det ble her gjort totalt 140 treff. Prosessen for å komme frem til endelig utvalg var omfattende og ble delt inn i fire steg for eliminering av irrelevante artikler, som illustrert i Figur 1.



Figur 1: Prosessen frem mot det endelige utvalget.

Første trinn gikk ut på å eliminere artikler på bakgrunn av titler, slik at vi stod igjen med 128 artikler som vi leste abstraktet til. Her så vi etter nøkkelord eller uttrykk som kunne være relevante. Etter å ha lest abstraktene fikk vi et midlertidig utvalg på 61 artikler som ble lest i fulltekst. Her ble det lagt vekt på nøkkelord og tall, da det var viktig med tydelige resultater som kunne brukes videre for å besvare problemstillingen. Ni artikler ble så analysert med sjekklister fra helsebiblioteket for å kvalitetssikre informasjonen (Helsebiblioteket, 2016b). Det ble vurdert om resultatene kunne sammenlignes med tanke på kriterier ved utregningene, påliteligheten ved artiklene, samt om resultatene var gyldige og til å stole på. Etter analyseringen stod vi igjen med fem artikler til utvalget. Endelig søkehistorikk, både med systematiske og usystematiske søk, er gitt i Vedlegg 2. De systematiske søkene med søkeord og kombinasjoner er gitt i Tabell 3.

Tabell 3: Oversikt over de ulike søkeordene, databasene og kombinasjonene som ble brukt i de systematiske søkene.

Søkeord	Database	Dato	Kombinasjoner	Antall treff	Antall artikler
1. Uterine Cervical Neoplasms	Medline	17.03.2020	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5	35	2
2. Lymphatic metastasis	PubMed	20.03.2020	1 AND 4 AND 5 AND 6	31	1
3. Magnetic Resonance Imaging					
4. Positron-emission Tomography	PubMed	20.03.2020	3 AND 4 AND 5 AND 6	46	1
5. X-ray Computed Tomography					
6. Pelvic nodal staging	Scopus	23.03.2020	1 AND 2 AND 3 AND 6	28	1

3.4 Utvalg

For denne studien ble det tatt utgangspunkt i fem artikler for å besvare problemstillingen. Disse ble valgt etter nøye analysering med sjekklister fra Helsebiblioteket og utarbeidete inklusjons- og eksklusjonskriterier (Helsebiblioteket, 2016b). Dette var spesielt viktig for å sørge for at artiklene som ble valgt viste til resultater som var relevant for problemstillingen og det aktuelle fenomenet i studien. Utvalget er gitt i Tabell 4.

Tabell 4: Oversikt over artikler brukt i denne studien inkludert kort sammendrag og henvisning til tidsskrift.

Art. nr.	Tittel	Forfatter	Sammendrag	Tidsskrift
1	Diagnostic performance of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis	Choi <i>et al.</i> 2010	Metaanalyse for sammenligning av den diagnostiske prestasjonen til CT, MR og PET/CT ved detektering av metastaserende lymfeknuter hos pasienter med livmorhalskreft.	Japanese Cancer Association
2	[¹⁸ F]FDG-PET/CT and MRI for initial pelvic lymph node staging in patients with cervical carcinoma: The potential usefulness of [¹⁸ F]FDG-PET/MRI	Anner <i>et al.</i> 2016	Studie for evaluering av diagnostisk utbytte ved MR, PET/CT og PET/MR i forbindelse med detektering av metastaserende lymfeknuter i bekkenet hos kvinner med ubehandlet livmorhalskreft.	Spandidos Publications
3	Can radicality of surgery be safely modulated on the basis of MRI and PET/CT imaging in locally advanced cervical cancer patients administered preoperative treatment?	Ferrandina <i>et al.</i> 2011	Studie for analysering av den diagnostiske prestasjonen til MR og PET/CT i forbindelse med detektering av resterende patologi og spredning hos pasienter med lokal livmorhalskreft som har undergått neoadjuvant behandling etterfulgt av radikal kirurgi.	American Cancer Society
4	Pre-operative MR evaluation of features that indicate the need of adjuvant therapies in early stage cervical cancer patients. A single-centre experience	Rizzo <i>et al.</i> 2014	Evaluering av MR for måling av minimal cervical stroma uten involvering og maksimal stromal invasjon, samt detektering av patologi i lymfeknuter.	Elsevier
5	The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study	Loft <i>et al.</i> 2007	Studie for evaluering av PET/CT sammenlignet med FIGO ved stadieinndeling hos pasienter med livmorhalskreft.	Elsevier

3.5 Analyse

For å trekke frem, presentere og diskutere resultatene kreves det vitenskapelig analysering av data, systematisk gjennomgang og inndeling i kategorier for videre fordypning. Til dette er inspirasjon hentet fra den vitenskapelige firetrinnsmetoden til Evans (2002) for analysering av data. Dette fordi metoden til Evans er spesielt egnet for å lage kunnskapsoppsummering for fortolkede data, noe som egner seg godt for denne studien. Fullstendig oversikt over de fire trinnene er gitt i Vedlegg 3.

Den første fasen gikk ut på å samle inn det endelige utvalget. Først og fremst måtte studiens avgrensninger bestemmes gjennom utarbeiding av inklusjons- og eksklusjonskriterier. Det ble også satt som et ønske å ha et utvalg med flest mulig meta-analyser eller store kohortstudier for å ha et bredere datagrunnlag. Den mest omfattende delen av første fase var å lese og vurdere abstraktene. Dette ga en indikasjon på hvorvidt artiklene var relevante i forhold til problemstillingen, samt å sørge for et homogent utvalg.

Fase to gikk ut på å finne nøkkelord ved å lese artiklene i fulltekst. Dette var for å få et overordnet blikk over innholdet i artiklene, samtidig som det ble satt fokus på å finne essensielle detaljer ved studiene. Her skulle også formålet med studiene komme tydelig frem for å sikre troverdigheten og gyldigheten ved studiene og resultatene. Nøkkelordene ble markert og relevante resultater ble organisert i tabeller for å kunne vurdere om det var sammenligningsgrunnlag. Her ble ulike fargekoder brukt for å lettere gjenkjenne likheter og ulikheter på tvers av studiene.

Nøkkelordene og resultatene fra fase to ble brukt videre i *fase tre* for analysering og sammenligning. Temaene og subtemaene ble identifisert og organisert for å se etter koblinger på tvers av artiklene. Forskjellene ved studiene og ulike vinklinger ved dem ble satt opp mot hverandre for å vurdere om de var anvendelig for problemstillingen. Dette bidro til en forståelse av fenomenet og eventuelle svakheter ved vår egen studie, samt at utvalget ble betydelig innskrenket og spesifisert.

I den fjerde og siste fasen gikk vi grundig gjennom det innsamlede datamaterialet i et forsøk på å beskrive fenomenet. Det ble laget beskrivende oppsummeringer av hver enkelt artikkel for å se at kriteriene satt ved resultatene var sammenlignbare og at nøkkelordene, temaene og subtemaene kunne kobles tilbake til det originale innholdet. Her var det viktig å dobbeltsjekke at problemstillingen faktisk kunne besvares og at studien ville få en gjennomgående sammenheng. Gjennomføringen av disse fire fasene dannet grunnlaget for en reflektert diskusjon rundt problemstillingen og fenomenet.

4.0 RESULTATER

I dette kapittelet er de sentrale funnene fra analysen presentert. Først er innsamlet data presentert i en oversiktstabell, deretter er våre egne beregninger av gjennomsnittsverdier for sensitivitet og spesifisitet gitt i egen tabell. Til slutt er separate gjennomganger av resultatene for de to modalitetene beskrevet.

4.1 Presentasjon av resultatene fra utvalget

En presentasjon av resultatene for sensitivitet og spesifisitet i de utvalgte artiklene er gitt i Tabell 5. Tabellen er utarbeidet med inspirasjon fra tabellene til Choi *et al.* (2010).

Tabell 5: Prosentvise tall på sensitivitet og spesifisitet fra artiklene i utvalget.

Artikkel	Sensitivitet MR	Spesifisitet MR	Sensitivitet PET/CT	Spesifisitet PET/CT
Choi <i>et al.</i> (2010)	56,0 %	91,0 %	82,0 %	95,0 %
Anner <i>et al.</i> (2016)	64,0 %	62,0 %	64,0 %	69,0 %
Ferrandina <i>et al.</i> (2011)	39,3 %	91,2 %	25,0 %	94,1 %
Rizzo <i>et al.</i> (2014)	64,0 %	85,0 %	--	--
Loft <i>et al.</i> (2007)	--	--	75,0 %	96,0 %

Tabell 6 gir en oversikt over gjennomsnittlige estimater for sensitivitet og spesifisitet for verdiene gitt i utvalget (Tabell 5). Resultatet er utarbeidet gjennom formler i Excel og viser til høyere sensitivitet og spesifisitet for PET/CT enn MR.

Tabell 6: Denne studiens beregninger av gjennomsnittlig prosent basert på artiklene i utvalget (Tabell 4).

Sensitivitet MR	Spesifisitet MR	Sensitivitet PET/CT	Spesifisitet PET/CT
56,0 %	82,0 %	62,0 %	89,0 %

4.2 MR-resultater

Artiklene Choi *et al.* (2010), Anner *et al.* (2016), Ferrandina *et al.* (2011) og Rizzo *et al.* (2014) ble brukt for å vurdere sensitiviteten og spesifisiteten for den aktuelle MR-undersøkelsen. Det var stor variasjon i resultatene, 39,3 %-64,0 % for sensitivitet og 62,0 %-91,2 % for spesifisitet. Ferrandina *et al.* (2011), med en kohort på 96 deltakere, hadde den laveste verdien for sensitivitet på 39,3 %, men også den høyeste verdien for spesifisitet på 91,2 %. Metaanalysen til Choi *et al.* (2010) inkluderte 41 studier der alle studiene hadde minst 20 deltakere. Her ble sensitiviteten estimert til 56,0 % og spesifisiteten til 91,0 %. Anner *et al.* (2016) hadde en kohort på 27 deltakere. Sensitiviteten ble estimert til 64,0 % og spesifisiteten til 62,0 %. Dette var studien med minst kohort og betydeligst lavest verdi for spesifisitet. Kohorten i artikkelen til Rizzo *et al.* (2014) var på hele 217 deltakere og beregnet en sensitivitet på 64,0 % og spesifisitet på 85,0 %.

Gjennomsnittlig estimat for sensitivitet for MR-undersøkelsen ble gitt på 56,0 % og spesifisitet på 82,0 % (Tabell 6).

4.3 PET/CT-resultater

Som utgangspunkt i vurderingen av sensitiviteten og spesifisiteten til den aktuelle PET/CT-undersøkelsen ble artiklene til Choi *et al.* (2010), Anner *et al.* (2016), Ferrandina *et al.* (2011) og Loft *et al.* (2007) brukt. Choi *et al.* (2010) viser til en sensitivitet på 82,0 % og en spesifisitet på 95,0 %, verdier som er relativt lik resultatene i artikkelen til Loft *et al.* (2007) med 75,0 % og 96,0 %. Kohorten til Loft *et al.* (2007) var på 120 deltakere, altså ikke ulikt fra kohorten til Ferrandina *et al.* (2011). Videre hadde Ferrandina *et al.* (2011) betydelig lavest sensitivitet for PET/CT med 25,0 %. Spesifisiteten lå på 94,1 %. Anner *et al.* (2016) hadde den laveste verdien for spesifisitet for begge modaliteter, med 69,0 % spesifisitet og 64,0 % sensitivitet for PET/CT.

Gjennomsnittlig estimat for sensitivitet og spesifisitet for PET/CT-undersøkelsen ble gitt på 62,0 % og 89,0 % (Tabell 6).

5.0 DISKUSJON OG METODEKRITIKK

I dette kapittelet diskuteres hovedpoengene fra utvalget, hvorfor det er likt eller ulikt og hva som kan være årsakene til dette. De utvalgte resultatene er gjennomgått og våre egne vurderinger rundt disse er presentert. Til slutt er utfordringer og begrensninger ved metoden drøftet.

5.1 Diskusjon

Det var flere faktorer vi fant av interesse å se på i forbindelse med å besvare problemstillingen, men det ble valgt å begrense dette til noen punkter. Hovedfokuset var kohortstørrelse, spredningsmekanisme og hvordan fysikken til modalitetene påvirker sensitiviteten og spesifisiteten. Det er valgt å gjennomgå resultatene først, for å vurdere hva som skiller seg ut og bedre kunne trekke frem punkter for videre diskusjon.

Resultatene viser til store variasjoner blant informasjonen hentet fra utvalget, der sensitiviteten og spesifisiteten for MR-undersøkelsen varierte med henholdsvis 39,3 %-64,0 % og 62,0 %-91,2 %. Denne studiens beregninger for gjennomsnittsverdier kan støttes opp av aktuell faglitteratur slik presentert i teorikapittelet og resultatene fra utvalget, spesielt med tanke på sensitivitet. Sensitiviteten var relativt lik i de tre studiene til Choi *et al.* (2010), Anner *et al.* (2016) og Rizzo *et al.* (2014), men betydelig lavere i studien til Ferrandina *et al.* (2011). For spesifisitet var det derimot studien til Anner *et al.* (2016) som skilte seg fra de andre med merkbare lavere verdi.

For PET/CT-undersøkelsen var det også store variasjoner mellom studiene, med resultater på sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 25,0 %-82,0 % og 69,0 %-96,0 %. Også her var det studien til Ferrandina *et al.* (2011) som hadde den laveste verdien for sensitivitet, mens de andre studiene dokumenterte likelydende resultater. Til tross for dette ble gjennomsnittsverdien betydelig trukket ned på grunn av resultatene til Ferrandina *et al.* (2011), noe som kan indikere avvik og som derfor blir tatt opp senere i diskusjonen. På lik linje som for spesifisiteten for MR-undersøkelsen, var det Anner *et al.* (2016) som hadde den laveste spesifisiteten også for PET/CT. De andre studienes resultater samsvarer mer og viser verdier som varierer lite eller ingenting. Gjennomsnittsverdien for spesifisitet ble også trukket noe ned, dette grunnet resultatene til Anner

et al. (2016). Det kan være interessant å nevne at selv om de andre studiene hadde en mer gjennomgående lik verdi for PET/CT sensitivitet, så var det større variasjon mellom disse enn for sensitiviteten ved MR-undersøkelsen. Det kan tenkes at dette kan være på grunn av 18FDG sin manglende evne til å differensiere mellom ulike metabolske aktiviteter, deriblant inflammasjoner og svulster.

Det er altså Anner *et al.* (2016) og Ferrandina *et al.* (2011) som har de største avvikene fra de resterende studiene i utvalget. Ved første øyekast ser vi at dette også er de studiene med minst kohort, med 27 og 96 deltakere. Spørsmålet blir da om kohortstørrelsen har en innvirkning på resultatene og om fremgangsmåten til de ulike studiene har vært ulike. Ved en evaluering av fremgangsmåten til studiene finner vi at det er gjort på relativt lik måte og at kriteriene som er satt er vurdert like nok til å kunne sammenligne resultatene og at det heller ikke vil forekomme ulikheter basert på dette. Det kan derfor antas at det kan være andre årsaker til at resultatene er forskjellige, eller så er det tilfeldig at det er variasjoner akkurat for dette utvalget. Selv om en kohort skal være relativt lik kan det være mangler på noen felles kjennetegn, som deltakernes alder, helsetilstand og utgangspunkt for forebygging av HPV-smitte og mulig sykdomsutvikling. Liten kohortstørrelse og derav et begrenset datagrunnlag, kan ha økt sannsynligheten for avvik ved utregningene eller at det er større sjans for mindre gyldige resultater. Det kan derfor tenkes at en liten kohort kan være en svakhet ved studiene til Anner *et al.* (2016) og Ferrandina *et al.* (2011), men på en annen siden vet vi ingenting om disse kohortenes karakteristikk og utgangspunkt.

Det kan være interessant å nevne at Anner *et al.* (2016) har lik verdi for sensitivitet for de to modalitetene, i tillegg til at verdiene for spesifisitet kun skiller seg med små marginer fra sensitivitetsverdiene. Ingen av de andre studiene i utvalget har så like verdier, verken for hver enkelt modalitet eller modalitetene satt opp mot hverandre. På bakgrunn av tidligere forskning og evaluering av teorien for MR og PET/CT virker det underlig for oss at to så forskjellige modaliteter kan få så like verdier. På en side kan man argumentere for at forskjellene mellom å se på anatomisk informasjon alene satt opp mot anatomiske informasjon sammen med funksjonene i cellene kan ha et større utslag enn det vi først tenkte oss. På den andre siden ser vi at

kohortstørrelse er en vesentlig forskjell mellom studiene. Det ble også nevnt at få deltakere i en slik studie kan gi et for smalt spekter av variasjoner innad i en kohort. Altså at deltakerne og deres situasjon med tanke på blant annet alder, etnisitet og sosioøkonomiske tilstander kan være for lik til å kunne lage et realistisk inntrykk for hele pasientgruppen. Samtidig kan de også være veldig ulike. Det hadde derfor vært interessant å se videre på disse likhetene og ulikhetene innad i de inkluderte kohortene, da vi vurderer det som sannsynlig at dette kan påvirke resultatene. Allikevel valgte vi å begrense oss til å kun se på helsevesenet, da spesielt med tanke på screening- og vaksinasjonstilbudene, i de involverte landene for denne studien. Vi fant ingenting som tilsier at resultatene ikke kan sammenlignes og valgte derfor ikke å ekskludere noen studier på bakgrunn av dette, inkludert studien til Anner *et al.* (2016).

Sensitivitetsverdien til Ferrandina *et al.* (2011) avvek vesentlig fra de andre resultatene og var derfor noe som måtte tas til vurdering før det eventuelt kunne brukes videre. Her fant vi heller ingen vesentlige forskjeller i fremgangsmåte eller kriterier som skulle tilsi en slik variasjon. Derimot kan vi tenke oss at forskjellig utstyr og apparatur, store forskjeller mellom kohortene og hvilken gullstandard som er favorisert i de aktuelle landene kan påvirke resultatene. I begynnelsen vurderte vi liten kohortstørrelse som en årsak til dette, men siden studien til Anner *et al.* (2016) har en betydelig mindre kohort og likelydende resultater i forhold til de andre studiene, ser vi ikke dette som en umiddelbar svakhet eller årsak til de avvikende resultatene. Som nevnt tidligere var resultatene for spesifisitet i studien til Ferrandina *et al.* (2011) veldig like resultatene fra de andre studiene i utvalget. Vi mener derfor at det er mulig at den lave sensitiviteten var rent tilfeldig, eller var på grunn av faktorer utenom kohortstørrelse eller datagrunnlaget som vi ikke har undersøke i denne studien. Derfor valgte vi ikke å ekskludere studien til Ferrandina *et al.* (2011).

Alle studiene i utvalget bruker histologisk prøvetakning og stadielinndeling gjennom FIGO-systemet som fasit for slik kartlegging av metastaser hos kvinner med livmorhalskreft, samt som fasit i beregningen av sensitivitet og spesifisitet. Spørsmålet blir da hvordan de har valgt å definere patologi og om de bruker FIGO i kombinasjon med andre klassifiseringssystemer. Etter en gjennomgang av artiklene i utvalget ser vi store likheter i hvordan de definerer patologi. Rizzo

et al. (2014), Ferrandina *et al.* (2011) og Anner *et al.* (2016) identifiserer patologiske lymfeknuter på over 1 cm, med lite til ingen inhomogene signaler som kan forstyrre bildekvaliteten, på MR. For PET/CT ble patologi definert som områder med synlig opptak av radiofarmaka med høyere signal enn fra blodet i mediastinum, slik beskrevet av Anner *et al.* (2016), Ferrandina *et al.* (2011) og Loft *et al.* (2007). Meta-analysen til Choi *et al.* (2010) har ikke beskrevet hvordan de definerer patologi, men det er tydelig lagt frem at det er tre uavhengige forfattere som har gått gjennom utvalget til analysen. I tillegg dokumenterer de bruk av biopsier fra lymfeknutene som fasit for hvorvidt det faktisk er patologi der. Vi vurderte derfor om det i det hele tatt var viktig å vite akkurat hvordan de valgte å definere patologi. Dersom det er store forskjeller i hvordan de bestemte dette er det en mulighet for at dette kan ha påvirket resultatene. På den andre siden er det vanskelig å vurdere hvordan kvinnene er diagnostisert da dette ikke er tydelig beskrevet i utvalget. Det kan derfor tenkes at sensitiviteten og spesifisiteten kan deviere fra hverandre på bakgrunn av at det er brukt andre klassifiseringssystemer i tillegg til FIGO eller om det er benyttet andre metoder for stadielinndeling. Dette blir bare antakelser fra vår side, men allikevel et poeng verdt å nevne.

Det er vist at livmorhalskreft både har lymfogen og hematogen spredning, men at det oftest starter lymfogen. Denne spredningsmekanismen kan være forutsigbar og velordnet, der det er de eksterne og interne iliaca lymfeknutene som affiseres først. Videre kan det spres til iliaca communis og paraortale lymfeknuter. Det er derfor hovedsakelig disse lymfeknutene som kartlegges ved en livmorhalskreft diagnose, men det er viktig å poengtere at ikke alle artiklene ser på alle disse områdene med lymfeknuter. Anner *et al.* (2016) og Rizzo *et al.* (2014) har valgt å kun se på lymfeknutene i bekkenet mens de andre i tillegg ser på de paraortale lymfeknutene og i noen tilfeller også distale lymfeknuter. Med tanke på spredningsmekanismen til livmorhalskreft kan vi tenke oss at det ved en første gangs kartlegging av metastaser muligens ikke er nødvendig å se på lymfeknuter utenfor bekkenet. Allikevel må vi ta med i betraktning at alle kvinner er forskjellige med ulike sykdomsforløp og dermed også med potensiale for ulike spredningsmekanismer. Siden dette ikke er beskrevet i studiene kan vi tenke oss at alle kvinnene i utvalget befinner seg i ulike stadier av sykdommen.

Et annet punkt vi har vurdert er den store utviklingen av radiomerkede ligander og antistoffer for PET/CT-undersøkelser. Denne fremgangen er innenfor utviklingen av radiofarmaka som kan spesifikt brukes for å merke kreftceller og dermed øke utbyttet ved metastasekartlegging ved livmorhalskreft. Det er fremdeles svakheter ved den aktuelle radiofarmaka 18FDG, spesielt med tanke på å skille kreftceller fra de naturlige metabolske prosessene i kroppen, deriblant inflammasjoner og svulster. Spørsmålet blir da om det er mulig å forbigå disse naturlige metabolske prosessene og produsere isotoper som kun søker seg til, akkumulerer og gir næring til kreftceller. Målet med dette blir da å spesifisere undersøkelsene ytterligere for enda større diagnostisk nøyaktighet. Dette er bare en spekulasjon fra vår side og er derfor ikke noe vi tar med videre i diskusjonen da vi vurderer dette som et forslag til videre forskning, heller enn en del av denne studien.

MR kan kombinere flere ulike sekvenser og vektinger som kan påvirke kontrasten og hva som fremheves ved undersøkelsen. Dette muliggjør altså både god lavkontrastopløsning og høykontrastopløsning, selv om det poengteres at det er god lavkontrastopløsning som dominerer innen modaliteten og som i denne sammenhengen er vesentlig. Med tanke på MR som gullstandard skal denne undersøkelsen i teorien ha best sensitivitet, noe også Ferrandina *et al.* (2011) viser til. Allikevel viser de gjennomsnittlige resultatene til større verdier for PET/CT, men med store variasjoner innad i modaliteten. Ferrandina *et al.* (2011) dokumenter høyere sensitivitet for MR enn PET/CT, noe som tidligere forskning og teori om MR viser til. Vi stiller derfor spørsmål ved resultatene som sier at PET/CT har både høyere sensitivitet og spesifisitet. På en annen side viser teorien om PET/CT til gunstig fremstilling både av det anatomiske og fysiologiske, i tillegg til gode muligheter for både lavkontrastopløsning og høykontrastopløsning. Dette gjør hybridssystemet til et allsidig valg med gode resultater både for sensitivitet og spesifisitet, noe de fleste artiklene i utvalget bygger opp under. Det kan være interessant å nevne at fysikken til modalitetene kan påvirke andre faktorer enn sensitivitet og spesifisitet, og at beregninger med disse faktorene kan muligens ha gitt andre resultater.

Et punkt man kan ta under vurdering er hva slags maskiner de ulike studiene har brukt til sine undersøkelser, spesielt med tanke på MR og ulik magnetfeltstyrke. MR-maskiner med større

magnetfeltstyrke, gjerne fra 1,5 T og oppover, skal i teorien gi undersøkelser med både bedre lavkontrastoppløsning og høykontrastoppløsning gjennom blant annet mindre forekomst av artefakter og høyere SNR. Studiene til Rizzo *et al.* (2014) og Ferrandina *et al.* (2011) bruker maskiner på 1,5 T, mens Choi *et al.* (2010) sin meta-analyse dokumenterer ulike maskiner med 1-2 T magnetfeltstyrke, i tillegg til et par studier der magnetfeltstyrke ikke er registrert. Anner *et al.* (2016) skiller seg fra de andre ved å bruke en maskin med hele 3 T magnetfeltstyrke, som i teorien da skal kunne gi betydelig bedre utgangspunkt for oppdagelse av sykdom. Vi har vurdert dette som en mulig forklaring på hvorfor spesifisiteten til Anner *et al.* (2016) er lavere enn for de andre studiene, men samtidig er også denne verdien lavere ved PET/CT og vi stiller spørsmål ved hvordan en potensielt bedre maskin kan gi dårligere resultater. I tillegg ser vi at sensitiviteten er lik i studiene til Anner *et al.* (2016) som bruker 3 T-maskin og Rizzo *et al.* (2014) som bruker 1,5 T-maskin, slik at vi ikke ser hvordan magnetfeltstyrken kan ha hatt en spesielt stor innvirkning på resultatene. Det kan også være interessant å nevne at vi ikke har tatt i betraktning hva slags leverandører de ulike maskinene er fra, noe som potensielt kan ha påvirket resultatene. Men på grunn av manglende informasjon om dette blir det vanskelig å ta det med videre i vurderingen.

På lik linje som ved leverandørene av MR-maskinene, er det manglende informasjon om variasjoner i modeller blant PET/CT-maskiner og hvordan dette kan påvirke resultatene. Eksempelvis er ikke leverandører eller spesifikasjoner ved maskinene oppgitt i meta-analysen til Choi *et al.* (2010). Det vi derimot vet er at studiene til Anner *et al.* (2016), Ferrandina *et al.* (2011) og Loft *et al.* (2007) bruker hybridmaskiner av merkene Siemens, Philips og GE Discovery. Det kan derfor tenkes at de ulike leverandørene av hybridmaskinene spesialisierer seg på ulike aspekter ved undersøkelsen som kan gi variasjoner i resultatene. På en annen side ser vi at eksempelvis Anner *et al.* (2016) injiserer 300 Mega Becquerel (MBq) 18FDG ved gjennomføring av undersøkelsen, Loft *et al.* (2007) 400 MBq 18FDG, mens Ferrandina *et al.* (2011) injiserer en varierende dose på 185-370 MBq 18FDG. På bakgrunn av dette kan det tenkes at en større dose kan gi større sannsynlighet for å finne reell sykdom, spesielt med tanke på de lave dosene til Ferrandina *et al.* (2011) som også har den laveste verdien for sensitivitet. Andre aspekter, som valg av protokoller og bruk av kontrastmidler, er beskrevet i varierende grad i de ulike studiene, slik at det blir utfordrende å bruke dette videre i vurderingen.

Med tanke på oppgavens problemstilling og forskningsspørsmål mener vi at sensitivitet og spesifisitet er vesentlige faktorer for å begrunne diagnostisk nøyaktighet og hvilke av modalitetene som egner seg mest. Sensitivitet og spesifisitet påvirkes av undersøkelsesmetodens evne til å spesialisere seg og oppdage sykdom som faktisk er reell og avkrefte sykdom hos friske personer. Her viser både MR og PET/CT mulighet til å tilpasse seg ulike diagnoser og problemstillinger. Ved å bruke FIGO som fasit for undersøkelsene ser vi at begge modalitetene viser til høy sensitivitet for metastasekartlegging ved livmorhalskreft. Etter vurdering av resultatene kan det være mulig at begge modalitetene egner seg og har god diagnostisk nøyaktighet og troverdighet. Spørsmålet blir da hvilken av modalitetene som egner seg mest og om vi i det hele tatt kan si at den ene egner seg mer enn den andre. Det kan også tenkes at det er situasjons- og pasientavhengig, med tanke på tilgjengelighet, preferanser blant henvisende leger og beskrivende radiologer, sykdomsforløp og lignende. Men dette blir bare antakelser fra vår side og ikke noe vi vil legge stor vekt på for å besvare problemstillingen.

5.2 Metodekritikk

Denne studien er basert på en relativt spesifikk problemstilling innen et omfattende tema som muliggjør forskjellige vinklinger og åpner for flere mulige videreføringer av studien. På grunn av problemstillingens størrelse var det viktig å jobbe målrettet og uten avsporinger for ikke å havne utenfor temaet. Det er lett å velge et fagfelt og tema som blir for stort i forhold til kravene til en slik studie, noe vi har jobbet for å unngå. Dette kan ha skapt avgrensninger for fremgangen og innholdet i studien, samt hindret videre kreative innslag som potensielt kunne styrket studien.

På tross av det store fagfeltet erfarte vi at det var krevende å finne gode, troverdige og gyldige artikler som potensielt kunne svare til problemstillingen. Dette kan være påvirket av *publication bias*, altså at tidsskriftene kun velger å publisere studier med positive resultater som ikke viser til negative eller manglende funn (Dickersin *et al.* 1987). Det kan ha gitt et lite artikkelutvalg på bakgrunn av blant annet inklusjons- og eksklusjonskriteriene som ble satt, som kan ha begrenset antall treff og dermed kan være en svakhet ved studien. Videre var prosessen frem mot bestemmelsen av søkeord utfordrende og omfattende. Nøkkelord og uttrykk som ble funnet under de usystematiske søkene var i mangfold og med et stort spekter av synonymer, slik at det er stor sannsynlighet for at gode søkeord kan ha blitt utelatt og at vi derfor gikk glipp av relevante artikler. Vi benyttet oss av veiledning for utarbeiding av spesifikke søkeord før de første systematiske søkene ble gjort i databasene. Disse ble videre bearbeidet utover i prosessen og brukt i ulike kombinasjoner. Endringer som ble gjort underveis og eventuelt manglende utprøving av ulike kombinasjoner av søkeordene, kan ha gjort søkeprosessen svakere og begrenset utvalget av relevante artikler som ble inkludert i prosessen.

En videre svakhet ved søkeprosessen vi ble klar over i senere tid var at vi ikke brukte søkeord som “systematic reviews” eller “meta-analysis” for å begrense søkene til litt mer omfattende studier. Større studier kunne gitt oss et bedre datagrunnlag og kanskje bedre utgangspunkt for å besvare problemstillingen. Det ville også gitt studien større kohorter med ulike etnisiteter, sosioøkonomiske tilstander og aldersgrupper. En mer utdypende gjennomgang av disse faktorene kunne styrket denne studien og vært av interesse å se på med tanke på deres grad av innvirkning

på resultatene. Det ble brukt relativt få databaser i de systematiske søkene, noe som også kan ha vært en svakhet i fremgangsmåten med tanke på relevante artikler som kan ha blitt oversett.

Ved å benytte oss av litteraturstudie og allerede eksisterende forskning kan det oppstå spørsmål rundt graden av reliabiliteten og validiteten for vår egen studie. Dette fordi vi baserer oss på litteratur som allerede eksisterer og ikke utfører egne målinger av data for å beskrive det aktuelle fenomenet. Noe som gjør at vi må stole på den informasjonen som blir gitt i artiklene og at analyseprosessen blir omfattende på grunn av kvalitetssikringen av informasjonen. Vurderingen av validiteten til resultatene blir også et viktig aspekt. Variasjon i studiedesign for de inkluderte artiklene kan være positivt for vår studie med tanke på mangfoldige innfallsvinkler til problemstillingen. På en annen side kan manglende fordypning i ett spesifikt studiedesign også økt risikoen for misforståelser med tanke på å tolke og forstå resultatene. Det kan tenkes at en annen metode, for eksempel en kvalitativ studie med intervjuer og innsamling av rådata, kunne ha vært like gunstig for å besvare problemstillingen.

En styrke ved studien vår med tanke på validiteten til resultatene er at datamaterialet vi har tatt utgangspunkt i er hentet fra flere ulike forfattere og dermed fra forskjellige kontekster. Utvalget er fagfellevurdert og analysert, noe som viser til god reliabilitet med tanke på valg av metode for studien.

6.0 KONKLUSJON

Hvilken av modalitetene MR og 18FDG-PET/CT er mest egnet til kartlegging av metastaser hos kvinner med kjent livmorhalskreft?

Formålet med denne studien var å vurdere hvilken av de to modalitetene MR og PET/CT som egner seg mest til kartlegging av metastaser assosiert med livmorhalskreft gjennom diskusjon av resultatene fra utvalget. Dette ble gjort gjennom innhenting av studier fra utvalgte databaser og ved å trekke frem resultater angående sensitivitet og spesifisitet. Resultatene fra utvalget viser til konkrete tall på sensitivitet og spesifisitet som estimeres til å ligge mellom henholdsvis 39,3 %-64,0 % og 62,0 %-91,2 % for MR og henholdsvis 25,0 %-82,0 % og 69,0 %-96,0 % for PET/CT.

I diskusjonen er flere faktorer som kan ha en innvirkning på de endelige resultatene vurdert, samt hvorfor de eventuelt var like eller ulike. Ved å beregne gjennomsnittsverdier for de to modalitetene kom vi frem til at PET/CT hadde de høyeste verdiene både for sensitivitet og spesifisitet, men at det ikke er store marginer som skiller dem. I utvalget er det stor enighet om at begge modaliteter er egnet til å diagnostisere metastaser fra livmorhalskreft. Noe som betyr at det ikke er store nok forskjeller mellom modalitetene til at nullhypotesen kan forkastes på bakgrunn av resultatene vi har kommet frem til.

Det ble ikke observert noen tydelige forskjeller i artiklenes metoder, fremgangsmåter eller inklusjons- og eksklusjonskriterier som skulle tilsi at resultatene ikke kunne brukes videre i denne studien. Informasjonen som er hentet inn sier derfor at PET/CT er den modaliteten som egner seg mest til metastasekartlegging av kvinner med livmorhalskreft. Allikevel mener vi at det kreves mer omfattende forskning som tar for seg en vurdering av MR og PET/CT satt opp mot hverandre for å ha et større grunnlag til å svare på problemstillingen. Vi mener også at man må se på flere faktorer for å kunne gi en helhetlig vurdering av modalitetenes diagnostiske utbytte.

En mulig videreføring av oppgaven kan være å tilføye for eksempel positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi i beregningene. Som nevnt tidligere hadde det vært en interessant vinkling å se på deltakerne i kohortene og hvordan deres kriterier kan ha hatt en innvirkning på resultatene, da med tanke på blant annet alder, etnisitet og sosioøkonomiske forskjeller. En annen mulig videreføring av oppgaven kan være å se på utviklingen av enda mer spesifikke radiofarmaka for bruk til metastasekartlegging.

På bakgrunn av dette konkluderer vi med at begge modalitetene er gunstige for den aktuelle sykdomstilstanden, men at PET/CT viser til bedre resultater med tanke på sensitivitet og spesifisitet.

7.0 LITTERATURLISTE

Anner, P. *et al.* (2016) [¹⁸F]FDG-PET/CT and MRI for initial pelvic lymph node staging in patients with cervical carcinoma: The potential usefulness of [¹⁸F]FDG-PET/MRI, *Oncology letters*, 15(3), s. 3951-3956. doi: 10.3892/ol.2018.7775

Aveyard, H. (2014) *Doing a Literature Review in Health and Social Care*. 3.utg. England: Open University Press

Choi, H.J. *et al.* (2010) Diagnostic performance of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis, *Cancer Science*, 101(6), s. 1471-1479. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01532.x

Dickersin, K. *et al.* (1987) Publication bias and clinical trials. *Controlled clinical trials*. 8(4), s. 343-353. doi: 10.1016/0197-2456(87)90155-3

Evans, D. (2002) Systematic reviews of interpretive research: interpretive data synthesis of processed data, *Australian Journal of Advanced Nursing*, 20(2), s. 22-26. Tilgjengelig fra: <https://www.ajan.com.au/archive/Vol20/Vol20.2-4.pdf> (Hentet: 20. mars 2020)

Ferrandina, G. *et al.* (2011) Can radicality of surgery be safely modulated on the basis of MRI and PET/CT imaging in locally advanced cervical cancer patients administered preoperative treatment?, *Cancer*, 118(2), s. 392-403. doi: 10.1002/cncr.26317

Gong, Y. *et al.* (2016) Different imaging techniques for the detection of lymph nodes metastasis from gynecological malignancies: a systematic review and meta-analysis, *Oncotarget*, 8, s. 14107-14125. doi: 10.18632/oncotarget.12959

Hashemi, R.H., Lisanti, C.J. og Bradley Jr, W.G. (2018) *MRI: The Basics*. 4. utg. Philadelphia: Wolters Kluwer Health

Helsebiblioteket (2016a) *PICO*. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico> (Hentet: 23. april 2020)

Helsebiblioteket (2016b) *Sjekklistor*. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistor> (Hentet: 20. mars 2020)

Helsedirektoratet (2016) *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft*. IS-2462. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/> (Hentet: 30. april 2020)

Kim, E.E. *et al.* (2013) *Clinical PET and PET/CT*. 2. utg. New York: Springer

Kreftregisteret (2020) *Livmorhalsprogrammet*. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/> (Hentet: 2. april 2020)

Kristensen, G.B. (2017) Årsaker til livmorhalskreft, *Oncolox*. Tilgjengelig fra: <http://oncolox.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals/Bakgrunn/Arsaker> (Hentet: 25. februar 2020)

Larsen, I.L. *et al.* (2019) *Cancer in Norway 2018*. (ISSN: 0806-3621) Oslo: Cancer registry of Norway. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf> (Hentet: 19. november 2019)

Leblanc, E. *et al.* (2011) Accuracy of 18-Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography in the Pretherapeutic Detection of Occult Para-aortic Node Involvement in Patients with a Locally Advanced Cervical Carcinoma, *Annals of Surgical Oncology*. 18, s. 2302-2309. doi. 10.1245/s10434-011-1583-9

Lee, S.I., Catalona, O.A. og Dehdashti, F. (2015) Evaluation of Gynecologic Cancer with MRI Imaging, 18F-FDG PET/CT, and PET/MRI Imaging, *The Journal of Nuclear Medicine*. 56(3), s. 436-443. doi. 10.2967/jnumed.114.145011

Leibel, S.S. og Phillips, T.L. (2004) *Textbook of radiation oncology*. 2. utg. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc

Liu, B., Gao, S. og Li, S. (2017) A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies, *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 82(3), s. 209-222. doi: 10.1159/000456006

Livmorhalskreft (2016) *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sykdom/livmorhalskreft> (Hentet: 19. november 2019)

Loft, A. *et al.* (2007) The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study, *Gynecologic Oncology*, 106 (1), s. 29-34. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.03.027

Marstein, S. (2000) Diagnostisk sensitivitet, diagnostisk spesifisitet og prediktiv verdi av positiv test, *Tidsskriftet Den Norske Legeforening*. 120(26), s. 3197. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2000/10/korrespondanser/diagnostisk-sensitivitet-diagnostisk-spesifisitet-og-prediktiv-verdi-av> (Hentet: 30.april 2020)

Norsk radiografforbund (2018) *Yrkesetiske retningslinjer for radiografer*. Tilgjengelig fra: https://www.radiograf.no/filer/pdf/R%C3%A5det_for_radiografetikkk/Yrkesetiske_retningslinjer_for_radiografer_-_vedtatt_2018.pdf (Hentet: 1. mai 2020)

Oslo universitetssykehus (2019) *Livmorhalskreft*. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/livmorhalskreft> (Hentet: 19. november 2019)

Rizzo, S. *et al.* (2014) Pre-operative MR evaluation of features that indicate the need of adjuvant therapies in early stage cervical cancer patients. A single-centre experience, *European Journal of Radiology*. 83(5), s. 858-864. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.01.029

Sæves, K. og Sæves, M. (2007) *Etablering av PET/CT i Norge*. Prosjektoppgave. Oslo: Universitetet i Oslo. Tilgjengelig fra: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/29725/ProsjektSaves.pdf> (Hentet: 30. april 2020)

VEDLEGG 1: FIGO stadieinndeling

Vedlegg 1: Viser FIGO-stadieinndeling med beskrivelse av de fire stadiene og alle understadier.

FIGO-stadier	Stadiebeskrivelse
0	Carsinoma in situ
I	Tumor er begrenset til livmorhalsen
IA	Tumor kan kun påvises ved mikroskopiske undersøkelser Dypest invasjon ≤ 5 mm Størst utbredelse ≤ 7 mm
IA1	Infiltrasjonsdybde ≤ 3 mm * Horisontal utbredelse ≤ 7 mm *Invasjonsdybden er ikke større enn 5 mm fra basalmembranen under overflateepitelet. Involvering av vaskulære eller lymfatiske kar har ikke påvirkning på stadieinndelingen
IA2	Infiltrasjonsdybde mellom 3-5 mm Horisontal utbredelse under 7 mm
IB	Tumor som kan påvises makroskopisk og preklinisk cancer som har vokst mer enn 5 mm, men fortsatt er begrenset til livmorhalsen ** **Makroskopisk synlige lesjoner tilhører stadium 1B (selv lesjoner med overfladisk invasjon)
IB1	Makroskopisk synlige lesjoner med største tumordiameter ≤ 4 mm
IB2	Makroskopisk synlige lesjoner med tumordiameter på minst 4 mm, men er fortsatt begrenset til livmorhalsen
II	Tumor har vokst utenfor livmorhalsen, men har ikke nådd frem til bekkenveggen eller ytre tredjedel av vagina Fremdeles ingen spredning til lymfesystemet eller distale området
IIA	Tumor har vokst utenfor livmorhalsen, men uten parametrieinfiltrasjon (vekst i vevet ved siden av livmorhalsen)
IIA1	Klinisk synlig lesjoner på ≤ 4 mm i største diameter
IIA2	Klinisk synlig lesjoner større enn 4 mm i største diameter
IIB	Tumor har vokst utenfor livmorhalsen med tydelig parametrieinfiltrasjon (vekst i vevet ved siden av livmorhalsen)
III	Tumor har vokst til bekkenveggen og/eller ytre tredjedel av vagina Tumor har forårsaket hydronefrose eller ikke-fungerende nyrer *** Kan forekomme spredning til nærliggende lymfeknuter i bekkenet ***Tumor er tydelig palpabel gjennom rektum, der det tydelig mangler fritt rom mellom tumor og bekkenveggen. Tumor kan blokkere ureter, slik at alle tilfeller med hydronefrose eller ikke-fungerende nyrer inkluderes hvis ikke annen årsak kan påvises
IIIA	Tumor involverer ytre tredjedel av vagina, men utenfor bekkenveggen

	IIIB	Vekst til bekkenveggen og/eller hydronefrose eller ikke-fungerende nyrer
IV		Tumor har vokst utenfor det lille bekkenet, involverer eventuelt rektum og blære Et bulløst ødem beregnes ikke som stadium 4 Kan forekomme spredning til andre distale områder som lunger eller beinvev
	IVA	Tumor har spredt seg til naboorganer som blære eller rektum
	IVB	Tumor har spredt seg til distale organer utenfor det lille bekkenet, som distale lymfeknuter, lunger eller beinvev (fjernmetastaser)

VEDLEGG 2: Databasesøk

Vedlegg 2: Viser fullstendig oversikt over søkeprosessen, både systematisk og usystematisk, med datoer, databaser, søkeord, kombinasjoner og antall treff.

Dato	Database	Søkeord	Kombinasjoner	Treff
04.03	Medline (Ovid)	1. Magnetic Resonance Imaging 2. Positron Emission Tomography Computed Tomography 3. Uterine Cervical Neoplasms	1 AND 2 AND 3	38
04.03	Cochrane Library	1. Magnetic Resonance Imaging 2. Positron Emission Tomography Computed Tomography 3. Neoplasm Metastasis	1 AND 2 AND 3	1
04.03	Embase	1. Positron Computed Tomography- Computed Tomography 2. Nuclear Magnetic Resonance Imaging 3. Metastasis 4. Uterine Cervical Cancer 5. Sensitivity and specificity	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5	18
04.03	Medline (Ovid)	1. Magnetic Resonance Imaging 2. Positron Emission Tomography Computed Tomography 3. Uterine Cervical Neoplasms 4. Neoplasm metastasis	1 AND 2 AND 3 AND 4	11
04.03	ScienceDirect	1. Neoplasm metastasis 2. Magnetic resonance imaging 3. Positron emission tomography computed tomography	1 AND 2 AND 3	14
04.03	PubMed	1. Magnetic resonance imaging 2. Positron emission tomography computed tomography 3. Neoplasm metastasis 4. Uterine cervical neoplasms 5. Sensitivity 6. Specificity	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5 AND 6	35
17.03	Medline (Ovid)	1. Magnetic Resonance Imaging 2. Positron Emission Tomography Computed Tomography 3. Uterine Cervical Neoplasms 4. Neoplasm Metastasis 5. Sensitivity and Specificity	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5	78

17.03	Medline (Ovid)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uterine cervical neoplasms 2. Lymphatic metastasis 3. Magnetic resonance imaging 4. Positron-emission tomography 5. X-ray computed tomography 6. Pelvic nodal staging 	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5	35
20.03	PubMed	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uterine cervical neoplasms 2. Lymphatic metastasis 3. Magnetic resonance imaging 4. Positron-emission tomography 5. X-ray computed tomography 6. Pelvic nodal staging 	1 AND 4 AND 5 AND 6	31
			3 AND 4 AND 5 AND 6	46
20.03	Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positron emission tomography Uterine cervical neoplasms 2. Pelvic nodal staging 	1 AND 2 AND 3	3
20.03	PubMed	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positron emission tomography computer tomography 2. Uterine cervical neoplasms 3. Neoplasm metastasis 4. Metastatic lymph nodes 5. Imaging 	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5	8
20.03	PubMed	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cervical cancer 2. Positron emission tomography 3. Pelvic nodal staging 4. Computed tomography 5. Lymph node metastasis 6. Imaging 	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5 AND 6	34
20.03	Scopus	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uterine cervical cancer 2. Lymphatic metastasis 3. Magnetic resonance imaging 4. Positron-emission tomography 5. X-ray computed tomography 6. Pelvic nodal staging 	1 AND 2 AND 3 AND 6	28

VEDLEGG 3: Evans (2002) vitenskapelige firetrinnsmetode

Vedlegg 3: Viser fullstendig oversikt over de fire trinnene i metoden til Evans (2002) for vitenskapelig analysing av data.

Fase		Trinnbeskrivelse
1		Samle inn utvalg.
	A	Bestemme hva slags type studier som kan inkluderes i oppgaven og dokumentere dette i inklusjonsskjemaet.
	B	Gjennomføre søk i lokale databaser eller andre medier for å lokalisere relevante studier.
	C	Velg utvalg. Studier som identifiseres som brukbare under søkene blir evaluert ved å se på inklusjons- og eksklusjonskriteriene som er satt. Denne prosessen sørger for et homogent utvalg med tanke på utvalgets karakteristik.
2		Finne nøkkelord.
	A	Les studiene flere ganger for å få en bredere forståelse for studienes helhet. Underveis er det viktig å sette søkelys på detaljer ved studiene, men også hva forfatterne av studiene egentlig prøver å formidle gjennom studiet sitt.
	B	Samle sammen funn. Nøkkelfunnene fra alle studiene skal samles inn og organiseres i et eget dokument eller i en liste. Denne listen med hovedresultater, konsepter og forslag skal forenkle studiene til sine nøkkelkomponenter.
3		Koble sammen temaer på tvers av studier.
	A	Identifiser temaer. Bruk listene med nøkkelfunn fra fase to til å finne temaer i de ulike studiene som kan kobles sammen. Forskjeller ved studiene skal sammenlignes og kontraster mellom temaer skal identifiseres.
	B	Kategoriser temaene som identifiseres. Nøkkelfunnene skal grupperes og kategoriseres. Forholdene mellom studiene skal undersøkes for nøkkelfraser og forklarende temaer.
	C	Undertemaer skal identifiseres. Denne prosessen skal sørge for en progressiv avgrensning og forståelse for fenomenet som skal beskrives i oppgaven.
	D	Gå gjennom temaene og undertemaene for å se om det er en gjennomgående forståelse for innholdet i studiene vinklet opp mot disse grupperingene. Her er det også viktig å se om det er konsekvent sammenheng, eller om det finnes avvik.
4		Beskriv fenomenet.
	A	Lag en beskrivelse. Hvert tema skal kobles tilbake til det originale studiet for å sjekke nøyaktigheten til beskrivelsen – man skal altså lage en beskrivende oppsummering med tydelige temaer og undertemaer for studiene som er valgt, og deretter koble denne beskrivelsen tilbake til det originale innholdet. Her er det viktig at beskrivelsen sier det samme som studiene.
	B	Uttrykk syntesen. Funnene fra syntesen skal uttrykkes og beskrive alle temaer og undertemaer, samt støttes opp av de originale studiene. Her er det viktig å dobbeltsjekke at problemstillingen faktisk kan besvares med informasjonen som er hentet inn i synteseprosessen.

