

Varnostna analiza primerov konizacij s pozitivnimi rezultati histopatoloških preiskav v reseciranem robu in potrebo po ponovni operaciji na Ginekološko porodniškem oddelku SB Jesenice

Anita Freljih Fabjan, Eva Macun

Ginekološko-porodniški oddelek SB Jesenice, Cesta maršala Tita 112, Jesenice

Povzetek

Izhodišča

Namen zdravljenja predrakavih in tudi rakavih sprememb je odstraniti neoplastično tkivo v celoti, kar pa vedno ne uspe. Ekscizijske metode zdravljenja (LLETZ, konizacija) lahko neugodno vplivajo na poznejše nosečnosti, saj povečajo možnost za prezgodnji porod za 2–3x. V SB Jesenice v zadnjem letu narašča število operacij zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu, opazili pa smo tudi dve neutemeljeni dvojni operaciji zaradi pozitivnega resekcijskega robu konusa.

Metode

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse bolnice, operirane zaradi sprememb na materničnem vratu v letih 2012 do maja 2014. Natančneje smo pregledali medicinsko dokumentacijo pacientk z dvojnimi operacijami zaradi pozitivnih rezultatov histopatoloških preiskav v reseciranem robu konusa. Dobljene rezultate smo primerjali s podatki v smernicah.

Rezultati

Od januarja 2012 do maja 2014 smo napravili 77 operacij na materničnem vratu zaradi predrakavih in rakavih sprememb, od tega v 17,6 % primerov spremembe niso bile odstranjene v zdravo. Pri 8-ih pacientkah je bila napravljena dvojna operacija zaradi preostale neoplazije, od tega 2 pacientki nista bili obravnavani po smernicah.

Zaključki

Pri izbiri in tehnikah operativnega zdravljenja je potrebna individualna obravnava pacientk glede na starost, reproduktivne namene in pridružene bolezni, s čimer se poskušamo izogniti tudi prekomernemu zdravljenju.

Ključne besede: maternični vrat, CIN, konizacija, LLETZ, konus, rezidualna neoplazija, resekcijski robovi, kontrolni PAP bris

Uvod

Metode in tehnike zdravljenja odkritih predrakavih (CIN) in rakavih sprememb materničnega vratu obsegajo več vrst operativnih posegov, in sicer destruktivske tehnike (laserska vaporizacija, elektrokoagulacija epitelija, krioterapija); ekscizijske tehnike (ekscizija transformacijske cone z električno zanko – LLETZ, klasična konizacija – hladna ekscizija) ter ekstirpacijske tehnike (histerektomije). Ekscizijske metode so sočasno diagnostične in terapevtske, saj omogočajo histološko preiskavo pridobljenega vzorca. V primerjavi z destruktivno je uspešnost ekscizijskih tehnik sicer nekoliko večja, vendar pri bolnicah, ki so bile zdravljene z ekscizijsko tehniko (predvsem konizacijo), pogosteje

prihaja do zapletov v nosečnosti (prezgodnji porod) (4, 6). Okvirno 18 % prezgodnjih porodov se pojavlja po klasični konizaciji ter 13 % po operaciji LLETZ; v primerjavi s 6 % prezgodnjih porodov pri primerjalni skupini brez kirurških posegov na materničnem vratu (3–5).

Namen operativnih posegov je odstranitev neoplastičnega tkiva materničnega vratu v celoti. Vendar se lahko CIN ponovno pojavi tudi po zdravljenju, lahko kot preostala CIN ali pa nastane na novo. Preostalo neoplazijo sestavljajo nepopolno izrezani deli materničnega vratu s CIN in jo v večini primerov ugotovimo v prvih dveh letih po zdravljenju. Ponovni nastanek (recidiv) neoplazije v predhodno

že ozdravljenem tkivu pa ugotovimo več kot tri leta po zdravljenju (1, 6). Do ponovitve bolezenskih sprememb pride pri 3–15 % bolnic po zdravljenju CIN (1, 8). Če je neoplastično tkivo prisotno v robovih operativnega preparata, pa je pogostost ponovitve CIN kar 22 %. Na nek način enako zaskrbljujoč pa je tudi podatek, da se po izrezu bolezenskih sprememb materničnega vratu odsotnost neoplastičnega tkiva v konusu pojavlja pri skoraj 17 % vzorcev, saj tudi v tem primeru prihaja do pogostih ponovitev bolezni. Rezidualna neoplazija se pojavlja tudi pri 2–3 % primerov popolnih odstranitvev neoplastičnega tkiva (robovi konusa v zdravem) (1, 7). Ženske, ki so se zdravile zaradi CIN, imajo pet- do desetkrat večje tveganje za nastanek raka materničnega vratu kot zdrave ženske in tveganje ostaja povečano še več kot 20 let po zdravljenju (1, 6, 8). Neoplastično tkivo, ki je prisotno v robovih operativnega preparata, še ne pomeni, da je rezidualna neoplazija pri bolnici še vedno prisotna. Smernice pri tem svetujejo poostren nadzor in spremljanje. Pri konusu z neoplastičnimi spremembami v kirurškem robu se priporoča bris materničnega vratu čez 6 mesecev ter morebitno biopsijo in/ali abrazijo cervikalnega kanala. Sprejemljiv je tudi ponovni izrez (reekskizija) pri spremembah v vrhu konusa (1).

Pri izbiri in tehnikah zdravljenja se priporoča individualni pristop – predvsem glede na starost in reproduktivne namene pacientke, opraviti je potrebno dobro pojasnilno dolžnost z relevantnimi informacijami in pridobiti informiran pristanek na poseg. Sicer pa je potrebno upoštevati še ostale dejavnike: prednost enostavnih ambulantnih postopkov v lokalni anesteziji, pridruženo patologijo, internistične bolezni, zadovoljivost ali nezadovoljivost kolposkopije ter izkušnost kolposkopista, oceno varnega sledenja po zdravljenju, skladnost citološkega, kolposkopskega in histološkega izvida, velikost spremembe, strukturo porcije in žlezne spremembe (1, 3–5).

Na ginekološko porodniškem oddelku SB Jesenice je bilo v zadnjih mesecih opaziti porast neoplazij in posledično operacij materničnega vratu, obnem pa so se pri nekaterih neutemeljenih dvojnih operacijah oz. rekonizacijah pri mladih ženskah z reproduktivnimi nameni pojavile tudi histologije brez patoloških sprememb v preparatu. Vse to je vzbudilo zanimanje in privedlo do sledeče analize. CIN se namreč najpogosteje pojavlja v rodnem obdobju žensk in zato ne smemo zanemariti neugodnega vpliva zdravljenja na morebitne poznejše nosečnosti, še posebej, ker se število žensk in kirurškega zdravljenja CIN povečuje.

Metode

Preučevana populacija retrospektivne raziskave so bile vse ženske, ki so bile od januarja 2012 do vključno maja 2014 operirane (ekscizijske in ekstirpacijske metode) zaradi predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu. Iz arhiva SBJ je bila po posameznih letih zbrana vsa medicinska dokumentacija posameznih pacientk in nato pregledana vrsta operacije, histološki izvid in morebitna potreba po specifični nadaljnji obravnavi. Natančnejše obdelave so bile deležne pacientke s pozitivno histopatologijo v reseciranem robu, predvsem pa tiste, ki so zaradi tega imele opravljeno dodatno operacijo, torej dvojno operacijo zaradi preostale neoplazije. Pri teh so bili preučeni tudi dodatni dejavniki oz. vpliv na izbor vrste operacije, predvsem starost in pridružene bolezni, ter ustreznost zdravljenja glede na Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (Onkološki inštitut Ljubljana, 2011).

Rezultati

Od januarja 2012 do vključno maja 2014 je bilo na ginekološko porodniškem oddelku SBJ narejenih 77 operacij zaradi rakavih in predrakavih sprememb materničnega vratu, od tega 36 konizacij in 38 operacij LLETZ ter 3 histerektomije (Tabela 1). Spremembe niso bile odstranjene v zdravo v skupno 13-ih primerih (17,6 %), od tega v 6-ih primerih konizacij in 7-ih primerih operacij LLETZ (Tabela 2). Nezanesljive ocene robov konusov so bile prisotne v 8-ih (10,8 %) primerih, pri konizacijah in histerektomijah jih ni bilo, pri LLETZ-u pa skupno v 8-ih (21 %) primerih (Tabela 3). V preparatu histopatoloških sprememb ni bilo v skupno 5-ih (6,7 %) primerih (Tabela 4).

Tabela 1. Število operacij v posameznih letih in skupno.

Leto	Št. konizacij	Št. LLETZ	Št. histerektomij
2012	10	14	1
2013	13	13	0
do 31. 5. 2014	13	11	2
	36	38	

Tabela 2. Število operacij s pozitivnim reseciranim robom v posameznih letih in skupno.

Leto	Konizacije	LLETZ	histerektomije
2012	4	1	0
2013	0	3	0
do 31. 5. 2014	2	3	0
	6 (16,7 %)	7 (18,4 %)	0

Tabela 3. Število operacij z nezanesljivo oceno reciranega robu v posameznih letih in skupno.

Leto	Konizacije, histerektomije	LLETZ	Leto
2012	0	4	2012
2013	0	2	2013
do 31. 5. 2014	0	2	do 31. 5. 2014
	0	8 (21 %)	

Tabela 4. Število operacij brez histopatoloških sprememb v preparatu v posameznih letih in skupno.

Leto	Konizacije, histerektomija	LLETZ	Leto
2012	0	0	2012
2013	0	0	2013
do 31. 5. 2014	2	3	do 31. 5. 2014
	2 (5,1 %)	3 (7,9 %)	

Med pregledom vse medicinske dokumentacije operacij sva našli 8 pacientk (11,6 %), ki so imele v omenjenih letih zaradi sprememb na materničnem vratu dvojno operacijo zaradi preostale neoplazije, od tega 2 pacientki nista bili obravnavani po Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Analizirani primeri dvojnih operacij, razvrščeni glede na leto operacije so sledeči:

1. primer

Pri 39-letni zdravi pacientki, ki je rodila trikrat, je bil novembra 2012 zaradi displazije žleznega epitela narejen diagnostični LLETZ. Histološki izvid je pokazal adenokarcinoma in situ (AIS). Ocena robov je bila zaradi termične destrukcije nezanesljiva, zato je bila marca 2013 narejena konizacija. V histološkem izvidu je bil najden žlezni epitel z atipijami. Spremembe so bile odstranjene v zdravo.

KOMENTAR: Pacientka je bila obravnavana po smernicah. Pri obravnavi AIS pri konusih z neoplastičnimi spremembami v robu napravimo rekonizacijo ali histerektomijo glede na starost, rodnost in pridružene bolezni (1).

2. primer

40-letna zdrava pacientka, rodila dvakrat, je bila operirana februarja 2012 zaradi patoloških citoloških brisov – huda displazija žleznega epitela. Narejena je bila konizacija, ki je pokazala adenokarcinoma in situ (AIS) ter CIN 2, spremembe so bile odstranjene v zdravo. Kontrolni citološki brisi so bili

patološki v smislu AIS. Zato je bila februarja 2013 narejena histerektomija. Histološki izvid je pokazal adenokarcinoma in situ materničnega vratu. Dokumentacija je bila poslana na ginekološko-onkološki konzilij, kjer je bilo zaključeno, da je bilo operativno zdravljenje dokončno.

KOMENTAR: Pacientka je bila obravnavana po smernicah.

3. primer

Pri 56-letni pomenopavzni pacientki, ki se zdravi zaradi arterijske hipertenzije, je bila decembra 2012 narejena konizacija zaradi CIN 3. Spremembe se bile odstranjene v zdravo. Kontrolni citološki brisi materničnega vratu so bili patološki, biopsija je pokazala CIN 2. Maja 2014 je bila narejena rekonizacija. Histološki izvid je pokazal CIN 3 v zdravo.

KOMENTAR: Pacientka je bila obravnavana po smernicah.

4. primer

Pri 69-letni pomenopavzni pacientki, ki se zdravi zaradi temporalnega arteritisa in atrijske fibrilacije, je bila maja 2012 narejena konizacija, kjer je histološki izvid pokazal CIN 3, ki ni bila odstranjena v zdravo v notranjem robu. Nato je bila po dogovoru s pacientko septembra 2012 narejena histerektomija, kjer je bil v področju materničnega vratu najden CIN 3.

KOMENTAR: Po operaciji bi po smernicah jemali kontrolne citološke brise materničnega vratu, vendar je glede na ostanek bolezni v notranjem robu in starost pacientke histerektomija sprejemljiva.

5. primer

Pri 38-letni pacientki, ki se zdravi zaradi tiroidne golše in je rodila dvakrat, je bil junija 2013 zaradi CIN 3 narejen LLETZ. Histološki izvid je pokazal, da spremembe v endocervikalnem robu niso odstranjene v zdravo. Kontrolni citološki bris je bil patološki, zato je bila februarja 2014 narejena konizacija. Histološki izvid je pokazal obsežen CIN 3, ki je bil odstranjen v zdravo.

KOMENTAR: Pacientka je bila obravnavana po smernicah.

6. primer

Pri 54-letni pomenopavzni pacientki z arterijsko hipertenzijo, depresijo in nevralgijo trigeminusa je bila januarja 2014 narejena rekonizacija zaradi

CIN 3 (konizacija leta 2008, CIN 2–3 v zdravo), pri kateri je v resekcijskem ostala neoplazija. Zaradi tega je bila po dogovoru s pacientko marca 2014 narejena histerektomija. V histološkem preparatu ni bilo patoloških sprememb.

KOMENTAR: Po operaciji bi po smernicah jemali kontrolne citološke brise materničnega vratu. Upoštevajoč individualni pristop je glede na starost pacientke, ponovitev bolezni de novo in preostalo neoplazijo histerektomija sprejemljiva.

7. primer

Pri 30-letni zdravi pacientki, ki je rodila enkrat, je bil januarja 2014 narejen LLETZ zaradi CIN 2–3. Histološki izvid je pokazal CIN 2–3, spremembe v zunanjem robu niso bile odstranjene v zdravo. V aprilu 2014 je bila narejena konizacija. V histološkem izvidu ni bilo patoloških sprememb.

8. primer

32-letna zdrava pacientka, ki še ni bila noseča, je bila aprila leta 2014 operirana zaradi CIN 3. Narejena je bila konizacija. Histološki izvid je pokazal CIN 3 v konusu, spremembe pa v zunanjem robu niso bile odstranjene v zdravo. V maju 2014 je imela narejen še LLETZ. V konusu ni bilo patoloških sprememb.

KOMENTAR za 7. in 8. primer: Pacientki nista bili obravnavani po smernicah. Po LLETZ-u ali konizaciji s pozitivnim resekcijskim robom smernice priporočajo citološke kontrolne brise čez 6 mesecev in v primeru patoloških brisov biopsijo. Ponovni LLETZ ali konizacija sta sprejemljivi metodi v primeru, da so pozitivni notranji robovi konusa. Glede na to da ekscizijske metode zdravljenja povečajo tveganje za prezgodnji porod ter da gre za mladi pacientki v rodni dobi, meniva, da pacientki nista bili obravnavani pravilno.

Razprava

Pregledali sva medicinsko dokumentacijo vseh 77-ih operacij zaradi sprememb materničnega vratu v letih 2012 do maja 2014, predvsem pa sva analizirali pacientke z dvojnimi operacijami in iskali utemeljitev za drugo operacijo in skladnost obravnave s smernicami.

Ugotovili sva, da se preostale neoplazije pojavljajo v skupno 17,6 %, kar je nekoliko več, kot je navedeno v slovenskih Smernicah (3–15 %), in primerljivo z zgornjo mejo v tuji literaturi (5–17 %) (1, 7, 17). Ostanek v robu je pri obeh metodah, torej konizaciji in LLETZ-u, dokaj primerljiv (16,7 % ter 18,4 %).

Ob upoštevanju pravih indikacij naj namreč ne bi bilo značilne povezave med vrsto operativnega zdravljenja in rezidualno neoplazijo (1, 7, 8, 9, 16). Meniva, da je odstotek pri LLETZ-u lahko nekoliko višji ravno zaradi napačne indikacije.

Zaznali sva visoko pojavnost nezanesljive ocene robov konusov pri LLETZ operacijah (21 %) v primerjavi s konizacijami (0 %), kar gre najverjetneje na račun večje termične destrukcije tkiva v primerjavi s konizacijo s hladnim nožem. V tuji literaturi je v 48–65 % konusov opisana večja ali manjša termična poškodba tkiva pri LLETZ-u, pri čemer je ocena robov nezanesljiva v 17–22,8 %, kar je dokaj primerljivo z našimi rezultati (14, 15, 17).

V 13-ih primerih s pozitivnim kirurškim robom je imelo v obdobju prvih dveh let (definicija za preostalo ali rezidualno neoplazijo), napravljeno dvojno operacijo 8 pacientk, od tega je bila histologija druge operacije v 5-ih primerih pozitivna, v treh pa negativna. Torej bi lahko zaključili, da je prišlo do ponovitve CIN pri operaciji v nezdravo kar v 38,5 %. V Smernicah je zabeležena pogostnost ponovitve v 22 %, v tuji literaturi pa okrog 18 % (odvisno od lokacije ostanka glede na konus: ektocerviks 17 %, endocerviks 21 % in oba 52 %) (1, 6). O novonastali neoplaziji še ne moremo pisati, saj je obdobje za pojav daljše od treh let od prvega zdravljenja CIN. V primerjavi s podatki iz smernic je število preparatov brez neoplastičnih sprememb nizko, in sicer 6,7 % v primerjavi s 17 % v slovenski literaturi in 14 % v tuji literaturi. Ob tem je potrebno poudariti, da tuja literatura svetuje natančno sledenje, saj se ponovitev bolezni pojavlja v odstotku, primerljivem ponovitvi pri pozitivnih robovih konusa (1, 7, 13). Zaskrbljujoč je podatek, da so vsi omenjeni primeri brez neoplastičnih sprememb datirani v letu 2014, kar pa predstavlja 19,2 % operacij v letu 2014 (do vključno meseca maja).

V letu 2014 je bilo povečano število vseh operacij materničnega vratu, v petih mesecih praktično enako kot v posameznih prejšnjih dveh letih. O vzrokih bo še potrebno razmisliti ali gre za način našega dela ((ne)ravnanje po smernicah, (ne)jemanje brisa HPV...) ali za življenjski slog pacientk ali pa enostavno najdeno višjo stopnjo patologije, ki zahteva operativno zdravljenje.

Zaključek

S pomočjo analize operativnih postopkov in histoloških izvidov v letih 2012 do vključno maja 2014 smo dobili vpogled v svoje delo in izpostavili pomembne korake v postopkih obravnave pacientk, ki vplivajo na dokončno odločitev glede operativne terapije predrakavih sprememb. Zaznali sva nekaj

odstopanj od veljavnih Smernic za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami na materničnem vratu in ugotovili, da je optimalna obravnavna žensk s spremembami materničnega vratu vedno individualna - upoštevati je potrebno naravo patologije, starost, reproduktivne želje, pridružena obolenja in se po potrebi posvetovati s kolegi. Pravilno je potrebno postaviti indikacijo oz. se odločiti med LLETZ-em ali konizacijo, obenem je potrebno izboljšati tudi tehnično izvedbo operacije z električno zanko, da bi se nezanesljivost ocene robov konusa zaradi termične destrukcije čimbolj znižala.

Na ginekološko-porodniškem oddelku SB Jesenice smo se odločili, da bomo po enem do dveh letih opravili ponovno analizo omenjenih posegov, primerjali rezultate in ocenili napredek dela.

Literatura

- Uršič – Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2011.
- Medicinska dokumentacija pacientk, arhiv SBJ, pregledovano v juniju 2014.
- Bindas A, Novak – Antolič Ž: Porodniški izid po konzervativni terapiji intraepitelijskih ali zgornjih invazivnih lezij materničnega vratu; pregled podatkov za Slovenijo od leta 2002 do 2005. Zdrav Vestn 2009; 78: 241–6.
- Cvjetičanin B, Kobal B, Meglič L. Nosečnost po zdravljenju cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) in začetnega raka materničnega vratu (RMV), 3. izobraževalni dan programa ZORA, april 2012.
- Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda. Slovenski rezultati raziskave za obdobje 2003 do 2004, Onkologija 2007; 11: 63–5.
- Cervical intraepithelial neoplasia: Treatment and follow-up, Up To Date, doseženo 4. 8. 2014.
- Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high grade cervical intraepithelial lesions. Arch Gynecol Obstet 2010; 282: 69–73.
- Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8: 985.
- Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, et al. Effect of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years. BJOG 2008; 98: 833.
- Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conisation with clear margins. Obstet Gynecol 2001; 97: 428.
- Livasy CA, Moore DT, Van Le L. The clinical significance of a negative loopelectrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia. Obstet Gynecol 2004; 104: 250.
- Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. Br J Obstet Gynecol 1992; 99: 990.
- Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conisation with involved margins. Obstet Gynecol 2002; 99: 193.
- Krebs HB, Pastore L, Helmka BF. Loopelectrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: Experience in a community hospital. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 289–95.
- Messing MJ, Otken L, King LA, Gallu DG. Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ): A Pathologic Evaluation. Gynecologic Oncology 1994; 52: 207–11.
- Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, Roman LD. Cold-knife conization versus conization by the loopelectrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 276–82.
- Bittencourt DD, Zanine RM, Sebastião AM, Taha NS, Speck NG, Ribalta JCL. Number of fragments, margin status and thermal artifact of conized specimens from LLETZ surgery to treat cervical intraepithelial neoplasia. JC - Sao Paulo Med J 2012; 130: 92–6.