

## Histopatološka ocena stanja ekscizijskih robov pri konizaciji

Snježana Frković Grazio

UKC Ljubljana, Oddelek za patologijo, Šlajmerjeva 3, Ljubljana

### Povzetek

Pri zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu danes najpogosteje uporabljamo ekscizijske metode. V veliki večini primerov z ekscizijo oz. konizacijo, ki jo največkrat opravimo s tehniko ekscizije transformacijske cone z električno zanko (angl. *Large Loop Excision of Transformation Zone* – LLETZ), bolezenske spremembe pozdravimo, v določenem deležu pa spremembe vztrajajo ali se ponovno pojavijo. Znak vztrajanja oziroma ponovitve bolezni (PRB) so patološki citološki brisi v obdobju spremljanja po opravljenem posegu. Delež bolnic s PRB po opravljenem LLETZ-u se v objavljenih študijah močno razlikuje, v večini pa je manjši od 15 %.

Med dejavnike, ki vplivajo na pogostost PRB, štejemo tudi prizadetost robov ekscidiranega tkiva. Podatki o tem, kako pogosto v tkivu, odstranjenem z LLETZ, displastične spremembe segajo v ekscizijski rob, se v literaturi močno razlikujejo – v objavljenih serijah se ta delež giblje od 9 % do 54 %. V več študijah se je izkazalo, da je tveganje za PRB večje, če displastične spremembe segajo v endocervikalni rob, kot pa če je prizadet le ektocervikalni rob. Tveganje je večje tudi pri starejših bolnicah. Čeprav navedeni rezultati kažejo, da je napovedna vrednost ocene stanja ekscizijskih robov, še zlasti pri LLETZ, omejena, je dovolj pomembna, da ostaja sestavni del rutinskega histopatološkega izvida, saj vsaj v določenih primerih lahko pomaga pri odločitvi o nadaljnjih diagnostičnih in/ali terapevtskih postopkih. Vrednost tega dejavnika, enako kot vseh drugih histopatoloških dejavnikov, bo nedvomno večja, če bo obravnava bolnice vodena multidisciplinarno, sodelovanje med kolposkopistom in patologom/citologom pa čim tesnejše.

**Ključne besede:** konizacija, ekscizijski rob, histopatološki izvid

### Uvod

Pri zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu danes najpogosteje uporabljamo ekscizijske metode, katerih velika prednost je med drugim tudi ta, da omogočajo histopatološki pregled odstranjenega tkiva (1). V veliki večini primerov z ekscizijo oz. konizacijo, ki jo največkrat opravimo s tehniko ekscizije transformacijske cone z električno zanko (angl. *Large Loop Excision of Transformation Zone* – LLETZ), bolezenske spremembe pozdravimo, v določenem deležu pa spremembe vztrajajo ali se ponovno pojavijo. Znak vztrajanja (persistence) ali ponovitve (rekurence) bolezni (PRB) so patološki citološki brisi v obdobju spremljanja po opravljenem posegu. Delež bolnic s PRB po opravljenem LLETZ-u v objavljenih študijah močno variira, v večini pa je manjši od 15 %.

### Ocena stanja ekscizijskih robov pri konizaciji

Med dejavnike, ki vplivajo na pogostost PRB, štejemo tudi prizadetost robov ekscidiranega tkiva. Podatki o tem, kako pogosto v tkivu, odstranjenem z LLETZ, displastične spremembe segajo v ekscizijski rob, se v literaturi močno razlikujejo – v objavljenih serijah se ta delež giblje od 9 % do 54 % (2).

Razlogi za te velike razlike so lahko različni, saj na pogostost prizadetosti robov vplivajo številni dejavniki, ki so povezani z bolnico (npr. starost), naravo bolezenskih sprememb (razširjenost, stopnja), ginekologom (izurjenost, obseg preiskav pred posegom, izvedba posega) in patologom (obsežnost in natančnost preiskave).

V idealnih primerih dobimo z metodo LLETZ stožčasto oz. diskoidno oblikovan del porcije materničnega vratu, pri katerem ločimo tri robove: ektocervikalni rob (zunanji rob baze, prekrite s sluznico), endocervikalni rob (rob cervikalnega kanala, praviloma ob vrhu konusa) ter globoki lateralni oz. radialni rob, ki ga predstavlja plašč stožca. Neredko so vzorci LLETZ na eni strani odprti oz. razprti (imajo obliko črke U) ali pa so poslani v dveh ali več delih.

Poslano tkivo vzorči patolog v celoti, pri makroskopskem rezanju pa se uporabljata dva pristopa (3, 4). Pri prvem, t.i. radialnem rezanju, sveže tkivo konusa odpremo s škarjami skozi cervikalni kanal, ga razpremo in pripnemo na ustrezno podlago s sluznično stranjo navzgor, fiksiramo (čez noč) in nato serijsko zaporedno režemo na rezine debeline 2–3 mm. Pri drugem, t.i. serijskem zaporednem rezanju, celoten fiksiran konus narežemo na zapore-

dne sagitalno oz. parasagitalno potekajoče rezine debeline 2–3 mm. Patolog lahko opredeli lokacijo sprememb, ki jo lahko uporabimo za korelacijo s kolposkopskim izvidom, le takrat, ko mu ginekolog pošlje orientiran vzorec (običajno s šivom na 12. uri).

O tem, kako obsežno naj bo vzorčenje z dodatnimi globljimi rezinami posameznega bloka, med patologi ni enotnega pogleda. Prevladuje mnenje, da zadostuje že ena rezina, v kateri pa mora biti zajeta celotna površina sluznice in vsi ekscizijski robovi – večinoma to dosežemo z rezanjem stopničaste serije rezin (običajno vsaj 5 rezin v razmaku približno 200 µm). Globlji rezi so potrebni v primerih, če stopnja bolezenskih sprememb v bioptičnem vzorcu ni skladna z napotno diagnozo ali če so spremembe sumljive za invazijo. Takšen način vzorčenja priporočajo tudi slovenske Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju cervikalne neoplazije (5).

Histopatološki izvid mora obvezno vsebovati tudi podatek o tem, ali patološka najdba (PIL, AIS, invazivni karcinom) sega v rob in v katerega izmed robov. Če gre za invazivni karcinom, ki ne sega v robove, mora patolog natančno določiti razdaljo tumorja od najbližjega ekscizijskega roba in ga specifiirati.

Ocena stanja ekscizijskih robov je dostikrat težka in nezanesljiva, včasih pa sploh nemogoča. Oceno lahko otežujejo termični artefakti, ki so pogosti v področju robov pri vzorcih, odvzetih z LLETZ (6, 7). V teh primerih nam lahko včasih pomagata imunohistokemični barvanji za p16 ali Ki67, ki kažeta tipično pozitivno reakcijo tudi v PIL-VS, ki je močno termično poškodovan in suboptimalen za oceno morfologije. Ocena robov prav tako ne bo možna v primerih, ko je epitel povsem odluščen, površina vzorca pa denudirana. Ocena stanja robov je še zlasti problematična v primerih, ko je tkivo odstranjeno v več delih, še posebej, če teh vzorcev ni mogoče zanesljivo orientirati oz. natančno določiti njihovega medsebojnega odnosa.

Pomen ocene stanja ekscizijskih robov je pri invazivnem karcinomu nedvomen, saj skupaj z drugimi lastnostmi tumorja, ki jih moramo standardno opredeliti v histopatološkem izvidu, odločilno vpliva na nadaljnjo obravnavo bolnic. Bolj vprašljiv pa je njen pomen pri prekurzorskih lezijah. Podatki v literaturi so pogosto nasprotujoči, rezultate različnih študij pa je zaradi razlik v metodologiji in definicijah težko medsebojno primerjati. Dejstvo je, da pri veliki večini bolnic, zdravljenih s klasično konizacijo ali LLETZ (ne glede na to, ali so bili ekscizijski robovi pozitivni ali negativni) ne pride do PRB. Po

drugi strani pa ni dvoma, da je verjetnost PRB značilno povezana s prizadetostjo ekscizijskih robov. Obsežna meta-analiza 66 študij, ki so proučevale to povezavo in v katere je bilo vključenih več kot 35.000 preiskovank, je pokazala, da je bilo razmerje tveganj pri bolnicah z negativnimi robovi in pri bolnicah s pozitivnimi ali neopredeljivimi robovi za PRB katerekoli stopnje 5,47, za PRB visoke stopnje (CIN2 ali CIN3) pa 6,09. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s klasično konizacijo, je bila pri negativnih robovih pogostost PRB katerekoli stopnje 2 %, pri pozitivnih 27 %, razmerje tveganj pa 7,37. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z LLETZ, je bila pri negativnih robovih pogostost PRB katerekoli stopnje 7 %, pri pozitivnih 22 %, razmerje tveganj pa 3,34 (8).

V več študijah se je izkazalo, da je tveganje za PRB večje, če displastične spremembe segajo v endocervikalni rob, kot pa če je prizadet le ektocervikalni rob. Tveganje je večje tudi pri starejših bolnicah.

### Zaključek

Čeprav navedeni rezultati kažejo, da je napovedna vrednost ocene stanja ekscizijskih robov (še zlasti pri LLETZ) omejena, je dovolj pomembna, da ostaja sestavni del rutinskega histopatološkega izvida, saj vsaj v določenih primerih lahko pomaga pri odločitvi o nadaljnjih diagnostičnih in/ali terapevtskih postopkih. Vrednost tega dejavnika, enako kot vseh drugih histopatoloških dejavnikov, bo nedvomno večja, če bo obravnavana bolnica vodena multidisciplinarno, sodelovanje med kolposkopistom in patologom/citologom pa čim tesnejše.

### Literatura

1. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 545–61.
2. Jakus S, Edmonds P, Dunton C, King S. Margin status and excision of cervical intraepithelial neoplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 520–7.
3. Hirschowitz L, Ganesan R, Singh N, McCluggage WG. Dataset for histological reporting of cervical neoplasia. April 2011. Dosegljivo na: <http://www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/cervical-neoplasia.htm>
4. Histopathology reporting in cervical screening – an integrated approach. 2nd edition. NHSCSP Publication No 10. Sept 2012. Dosegljivo na: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp10.pdf>
5. Združenje za patologijo in sodno medicino SZD: Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije. Jan 2014. Dosegljivo na: <http://www.zpsm.si/wp-content/uploads/2015/01/Maternični-vrat.pdf>
6. Montz FJ, Holschneider CH, Thompson LDR. Large-loop excision of the transformation zone: Effect on

- the pathologic interpretation of resection margins.  
Obstet Gynecol 1993; 81: 976–82.
7. Ioffe OB, Brooks SE, De Rezende RB, Silverberg SG. Artifact in cervical LLETZ specimens: correlation with follow-up. Int J Gynecol Pathol 1999; 18: 115–21.
  8. 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: 985–93.