МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Ръководител: Доц. Румен Димитров

Д-Р СВЕТЛОЗАР ЧАВДАРОВ СЛАВОВ

ПРОУЧВАНЕ ДИАГНОСТИЧНИТЕ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ НА ЕЛЕКТРО-БРИМКОВАТА ЕКСЦИЗИЯ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА

дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „Доктор”

Научен ръководител:
Доц. Д-р Елиза Тюфекчиева

Научно жури:

Проф. д-р Асен Николов, дм - МУ София
Доц. д-р Весела Карамишева, дм – МУ София
Проф. д-р Славчо Томов, дмн - МУ Плевен
Проф. д-р Стефан Ковачев, дмн-ВМА гр. София
Проф. д-р Явор Корносвки, дмн – МУ Варна

Резервни членове:

Доц. д-р Румен Димитров, дм – МУ София
Акад. Проф. д-р Григор Горчев, дмн – МУ Плевен

София, 2023

Съдържание

1. Въведение…… 3
2. Литературен обзор…….... 3
2.1. Предракови измения на маточната шийка……. 3
2.1.1. Епидемиология и значение…… 7
2.1.2. Исторически бележки……12
2.1.3. Развитие на терапевтичния подход до наши дни. Видове……..14
2.2. Класически терапевтичен подход – конизация на маточната шийка……..15
2.2.1. Индикации……..16
2.2.2. Оперативна техника. Модификации……17
2.2.3. Проследяване……..21
2.3. Съвременен терапевтичен подход - електро-бримкова ексцизия на маточната шийка…….28
2.3.1. Индикации…… 29
2.3.2. Оперативна техника…… 29
2.3.3. Проследяване…… 34
2.3.4. Предимства……... 34
2.3.5. Недостатъци…….. 34
2.3.6. Усложнения на LLETZ…… 35
3. Цел и задачи…… 40
4. Материали и методи на изследванията…….41
4.1.Клинични методи……..41
4.1.1 Гинекологичен преглед…….41
4.1.2. Прицелната биопсия ……42
4.2. Апаратни методи……...42
4.2.1. Колпоскопия ……42
4.3. Хирургични, оперативни……..44
4.3.1. Електроексцизия и коагулация (LLETZ)…….44
4.3.2. Конизация на маточната шийка……44
4.4. Параклинични……44
4.4.1 Цитонамазка……44

4.4.2. Пато-хистологични……45
4.5. Статистически методи…… 45
5. Резултати. Анализ и обсъждане на резултатите……46
6. Обобщение и изводи……...103
7. Приноси на дисертационния труд……105
8. Библиография……..107
9. Приложения……115

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Предраковите изменения на маточната шийка са онези промени в нейния клетъчен състав, които увеличават вероятността за развитие на злокачествен процес. Един от най-значимите рискови фактори е инфектирането с човешки папиломен вирус – HPV. Високорисковите типове HPV са отговорни за цервикалната онкогенеза - процес на постепенна прогресия на диспластичните епителни изменения на маточната шийка до инвазивна неоплазма. Цервикалната онкогенеза отнема от 2 до 15 г. и засяга от 4 до 12% от жените инфектирани с високорискови типове HPV.

Ракът на маточната шийка е четвъртото по честота злокачествено заболяване при жената и на първо място в младата възрастова група [1]. Като такъв има ключово значение, както за живота, така и за репродуктивното здраве на младата жена. В съвременна България продължава тенденцията за демографски срив. По данни на Националния Статистически Институт за последните 15 години броят на ражданията са намалели с около 25%. Същевременно се увеличава заболеваемостта и смъртността от рак на шийката на матката в България – средногодишно с около 2%, като стандартизираната смъртност от рак на маточната шийка в България е значително по-висока от средната за Европа [1]. Всичко това ни задължава да приложим целия аресенал от съвременни средства за първична и вторична профилактика на рака на маточната шийка, като същевременно запазим репродуктивните възможности на младата жена.

Усилията в борбата с рака на маточната шийка (РМШ) са насочени към ранното откриване на интраепителните неоплазии за което са разработени различни скринингови програми. Благодарение на тях в развитите страни смъртността от РМШ през последните 20 г. е спаднала с 50-80 %.

Електро-бримкова ексцизия на маточната шийка е един от най-съвременните терапевтични методи в борбата с предраковите изменения на маточната шийка. Техниката има клинично приложение повече от 20 години и се налага като бърз, технически лесно приложим и ефективен метод. Независимо от това твърде силно все още е застъпено приложението на класическия подход – конизация на маточната шийка. Това налага необходимостта от разработване и предоставяне на все повече доказателства за предимствата на електро-бримковата ексцизия за лечение на предраковите изменения, с което тя се явява и ефективно средство за вторична профилактика на рака на маточната шийка.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Предракови измения на маточната шийка

Предраковите изменения на маточната шийка са онези промени в нейния клетъчен състав, които увеличават вероятността за развитие на злокачествен процес. Предраковите изменения, наричани още – преканцерози не означават малигненост, но съществува голям риск от малигнизация, ако не бъдат лекувани. Този процес би могъл да има вариращa продължителност в завсисимост от индивидуалния локален и системен имунитет, както и от интензивността на въздействие от страна на различните рискови фактори.

Предилекционно място за развитие на преканцерозни измения се явява зоната на трансформация. Известно е, че това е мястото на преход на цилиндричните епителни клетки в клетки на многослоен плосък епител чрез метаплазия. Метаплазията е процес, при който даден вид диференцирани клетки се превръщат в друг вид зрели, диференцирани клетки в резулат от въздействието на определен стимул или промяна в условията. Като такава – метаплазията не е равнозначна на дисплазия и сама по себе си не означава преканцероза. Установено е обаче, че когато интензивният процес на метаплазия се извършва под въздействие на определени фактори на околната среда или локални, то геномът на метапластичната клетка е по-уязвим да претърпи необратими изменеия, тласкащи я към развитие в туморна клетка. Това маркира горезасегнатите фактори като рискови. Рискови фактори за възникване на преканцерозни изменеия на маточната шийка са: HPV инфекция, промискуитет, тютюнопушене, фамилна обремененост. Един от най-значимите рискови фактори е инфектирането с човешки папиломен вирус - HPV. За първи път zur Hausen пез 1976 година изказва хипотезата за причинно-следствена връзка между HPV инфекцията и рака на маточната шийка [2]. Което е

последвано от множество изследвания, обосноваващи значението на HPV в етиологията на преканцерозните и малигнени изменения на маточната шийка [3], [4].

В семейството на HPV са описани повече от 200 типа. HPV е член на фамилията Papovaviridae и съдържа двойноверижна ДНК геном в циклична молекула.

Асоциацията на HPV с кондиломи и неоплазии е обект на интензивно изследване. Сегашното становище е, че нискорисковите HPV, каквито са тип 6 и 11 причиняват продуктивна инфекция с вирусна репликация и експресия. Това води до клетъчна пролиферация, койлоцитоза и евентуално до матурация, характерна за кондиломите. Високорисковите HPV, като 16, 18, 31, 45 и др. причиняват интеграционна инфекция. Те се интегрират с ДНК на клетъчния геном и това създава неопластичния потенциал. Това, заедно с ко-канцерогени от околната среда като други вируси (херпесни напр.), бактерии и други вредни агенти може да обясни голямото разнообразие от лезии прекурсори [5].

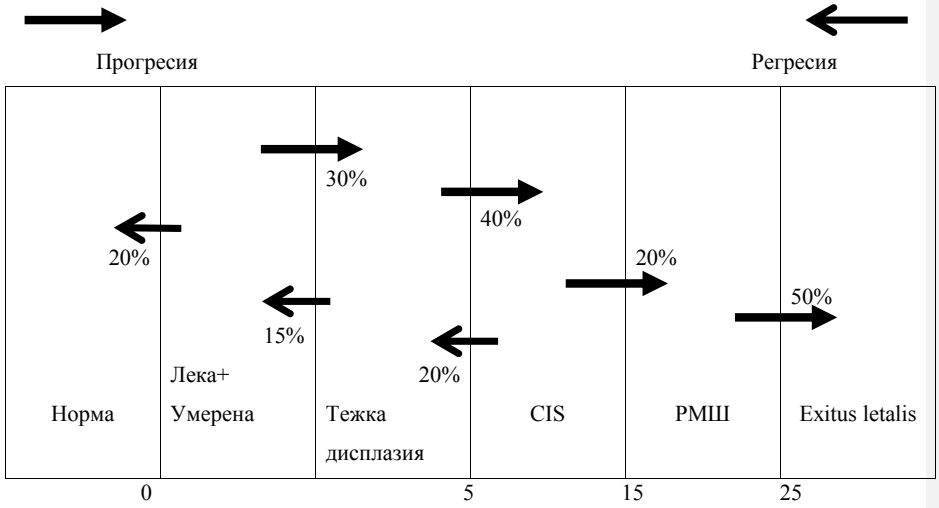
Цервикална интраепителна неоплазия (ЦИН)

Цервикалната интраепителна неоплазия (ЦИН) може да бъде сквамозна, гландуларна и смесена. ЦИН е един континуум от леко атипични промени, преминаващ през аграваращи дисплазии до евентуално инвазивен карцином. Колкото дисплазиите са по-тежки, толкова вероятността за спонтанна регресияе по-малка. Поради възможността ЦИН да прогресира до инвазивен карцином, този тип патологични промени се квалифицират като преканцерози.

Върху маточната шийка ЦИН започва обикновено в зоната на трансформация в близост до границата между плоския и цилиндричния епител. Зоната на трансформация е циркулярен участък от маточната шийка, на границата между ендоцервикалния цилиндричен епител и многослойния плосък невроговяващ епител (МПНЕ), където протича процес на метаплазия - в случая превръщане на първия във втория вид епител. Това е участък с активна клетъчна пролиферация и така е по-уязвим към агенти, въздействащи върху генома, каквито са някои щамове HPV. Първоначалните изменения описващи се като ЦИН 1 (лека дисплазия-клетъчните промени са в долната трета на епителa) стартират с изразена базалноклетъчна хиперплазия на атипични клетки (ядрен полиморфизъм, нарушен ядрено-цитоплазмен индекс и др.) като характерното за тях е, че могат да регресират спонтанно.

При прогресия се развива ЦИН 2 (умерена дисплазия-атипичните клетки заемат долните 2/3 от МПНЕ). В това състояние измененията могат да останат до 10 години.

В 30 до 50 % от случаите лезиите прогресират до ЦИН 3 [2]. Към ЦИН 3 се причисляват тежката дисплазия (почти цялата дебелина на епителa е представена от атипични клетки и само най-горните слоеве показват белези на матурация) и Carcinoma in situ (цялата дебелина на епителa е заета от атипични клетки, но базалната мембрана е интактна и няма стромална инвазия). Тук възможност за регресия вече няма и лезията е прекурсор на един инвазивен карцином. (Фиг. 1)



Фиг. 1 Продължителност на болестта в години [6]

Колкото по-бърза е прогресията, толкова по-късо е времето до появата на истинската неоплазма. Ето защо ЦИН се определят като преканцерози на маточната шийка.

Усилията в борбата с рака на маточната шийка (РМШ) са насочени към ранното откриване на интраепителните неоплазии за което са разработени различни скринингови програми. Благодарение на тях в развитите страни смъртността от РМШ през последните 20 г. е спаднала с 50-80 %. Скрининга бива опортюнистичен (провежда се при рутинен гинекологичен преглед по друг повод) и организиран (в рамките на скринингова програма, целяща да обхване цялата женска популация). Инструменти на скрининга са ексфолиативната

цервикална цитология, колпоскопията (и други оптични техники), хистологичните изследвания (насочена биопсия, ексцизионни техники и сепариран кюретаж), вирусологичните изследвания, от които масово се внедри вирусната типизация (PCR и ДНК хибридизацията). Установяването на преканцерозите изисква последваща терапия, която ефективно да премахне изменения участък от шийката на матката.

В последните години се описват и наблюдения по отношение ролята на хламидиалната инфекция наред с други сексуално трансмисивни заболявания, каквито са HSV, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis и Treponema pallidum като рискови фактори за предракови изменения на маточната шийка [7,8]. При всяка от тези инфекции се стига до микротравма на цервикалния епител, с което се опосредства персиситирането на HPV. Терапията на преканцерозите на маточната шийка включва две основни групи методи-деструктивни и ексцизионни.

В практиката отдавна широко се прилагат различни техники на деструктивна терапия на измененията на маточната шийка. Някои от тях унищожават само епитела, като засягат стромата незначително. Това са ***електрокаутеризацията, студената коагулация, диатермичната електрокогулация, криотерапията и лазерната вапоризация***. Тези методи се използват както за лечение на бенигнени цервикални изменения (обширни ектопии, лезии от нискорискови HPV-6, 11- папиломи, островърхи кондиломи и койлоцитни дисплазии с хипер- и паракератоза), така също и за лечениена CIN. Те са най-ефективни при CIN 1 и CIN 2, и то при положение, че лезията е с ясно видими граници и не навлиза в цервикалния канал, т.е. деструкцията се извършва до здрава тъкан. Когато става въпрос за потенцилно високостепенни пренеопластични процеси (CIN 3), тези техники имат ограничения.

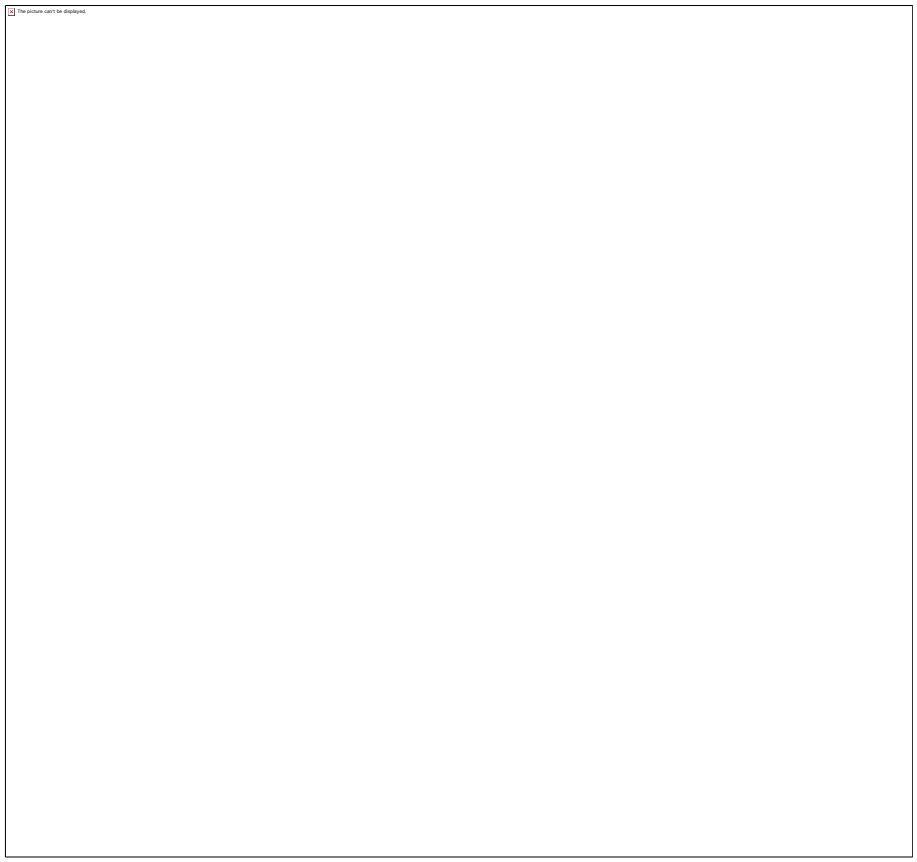
При CIN 3, където се включва и Carcinoma in situ, дори и лезията да е с напълно видими граници, се съобщават рецидиви между 2 и 19 %, освен това при високостепенните изменения винаги съществува вероятност за микроинвазия в участък, от който не е взета биопсия [9]. Ако колпоскопският атипизъм навлиза в цервикалния канал не може да се оцени тежеста на изменението в недостъпните участъци. Диагностичен и лечебен проблем са епителната жлезна неоплазия и ендоцервикалната неоплазия, които остават скрити за колпоскописта и дават само цитологични абнормалитети или патологични находки при цервикален кюретаж. При тези случаи методите прилагани при деструктивната терапия се оказват недостатъчно надежни. Това налага употребата на други диагностични и терапевтични подходи, при които се изрязва или само атипичния участък от шийката, или цялата зона на трансформаци с по-голям или по-

малък участък от цервикалния канал заедно с подлежащата строма за хистопатологична оценка. Тези техники се наричат ексцизионни и включват класическата оперативна конизация, електроконизацията, лазерконизацията и бримковите електроексцизионни техники LEEP и LLETZ. Съществото при тези техники е не само обема на отстранената тъкан, но и възможността целият патологично променен участък да се изпрати за хистологично изследване. Ако при него се установят само преканцерозни лезиии те са отстранени в здраво, то горепосочените методи от диагностични е превръщат в терапевтични.

По настоящем се смята, че ефективната терапия на CIN се явява превенция на рака на маточната шийка. Поведението при CIN I и CIN II е противоречиво, в някои случаи претърпяват обратно развитие спонтанно. Обичайно се прилагат деструктивни терапевтични техники при пациенти с повишен риск, а в случаите с нисък риск се описва спонтанно обратно развитие. На практика проблемът е в невъзможността на клиницита да предвиди със сигурност еволюцията на конкретното изменение [10].

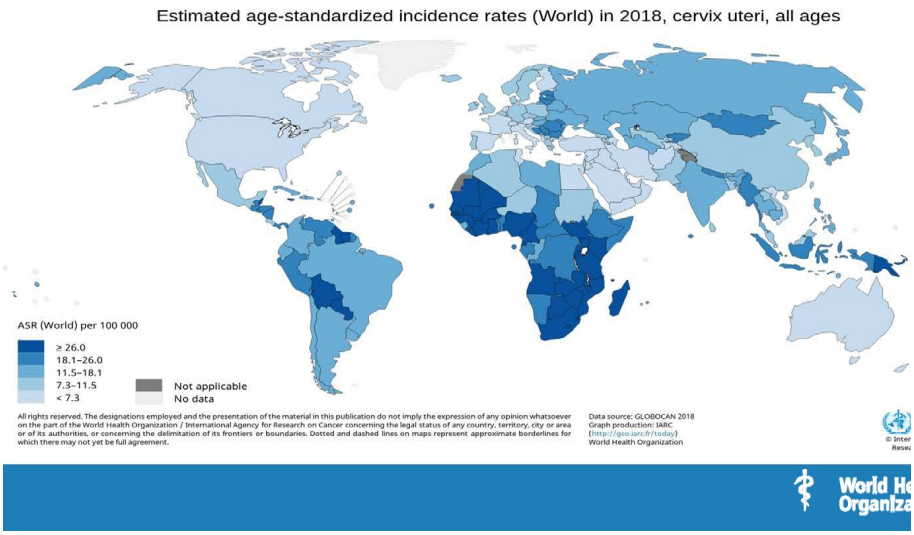
2.1.1. Епидемиология и значение

Ракът на маточната шийка е четвъртото по честота злокачествено заболяване при жените в световен мащаб. Според СЗО за 2018 г. са регистрирани 570,000 нови случая, което го прави четвъртият най-често дигностициран рак при жените [11]. Голямата част от тях (85%) се срещат в по-слабо развитите региони, където честотата му достига до 12% от всички случаи на ракови заболявания при жените. Вискорискови региони, с прогноза за ASR (age-standartised ratio) над 30/100000, са Източна Африка (40.1), Меланезия (27.7), Южна (43.1) и Централна (26.8) Африка. Показателите са най-ниски в Австралия / Нова Зеландия (6.0) и Западна Азия (4.1). Ракът на маточната шийка остава най-често срещаният рак при жените в Източна и Южна Африка.

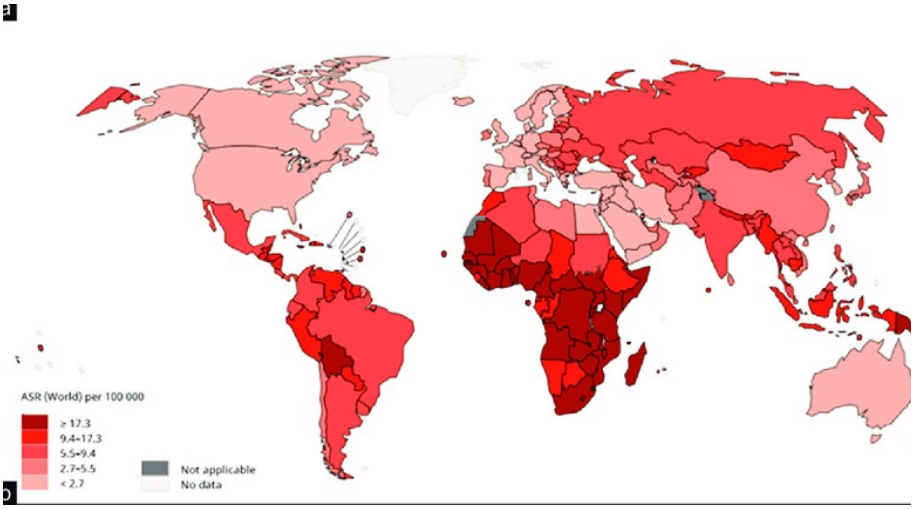


По последни данни за смъртност в световен мащаб през 2018 са установени около 311,000 починали от рак на маточната шийка, което представлява 7,5% от всички смъртни случаи от рак при жените. Почти девет от десет (87%) от смъртните случаи при рак на шийката се срещат в по-слабо развитите региони. Смъртността варира 18-кратно между различните региони на света, с показатели от по-малко от 2/100 000 в Западна Азия, Западна Европа и Австралия / Нова Зеландия до повече от 20/100 000 в Меланезия (20.6), Близкия Изток (22.2) и Източна Африка (27.6).

Estimated numbers (thousands)	Cases	Deaths	5-year prev.
World	528	266	1547
More developed regions	83	36	289
Less developed regions	445	230	1258
WHO Africa region (AFRO)	92	57	236
WHO Americas region (PAHO)	83	36	279
WHO East Mediterranean region (EMRO)	15	8	42
WHO Europe region (EURO)	67	28	225
WHO South-East Asia region (SEARO)	175	94	465
WHO Western Pacific region (WPRO)	94	43	299
IARC membership (24 countries)	206	103	595
United States of America	13	7	47
China	62	30	190
India	123	67	309
European Union (EU-28)	34	13	115



Установена честота на рак на маточната шийка в света за 2018 г. (по данни на СЗО)



Установена смъртност от рак на маточната шийка в света за 2018 г. (по данни на СЗО)

В Европейския съюз се наблюдават големи различия. Смъртността е най-голяма в Румъния, където ASR достигат 12/100000 и е най-честата причина за смърт от злокачествено заболяване за възрастовата група 15-39 години, докато във Финландия смъртността от рак на маточната шийка е 0,1/100000 според последните данни на GLOBOCAN 2018.

От графиките е видно, че за съжаление мястото на България в сравнителната европейска статистика е по-близо до най-неблагополучните страни. Отчита се трайна възходяща тенденция на стандартизираните годишни показатели за заболяваемост и смъртност от рак на маточната шийка през последните години. Според данни от Националния раков регистър, честотата на новооткритите случаи на рак на маточната шийка се е увеличила трикратно от 10/100000 жени на година за 1981 година до 28,2/100000 жени на година през 2007 година.

Ракът на маточната шийка е втората по честота форма на раково заболяване при жените между 15-44 годишна възраст в Европеиския регион на СЗО. Тези данни важат с пълна сила и за България, където ракът на маточната шийка е първата по честота причина за смърт от злокачествено заболяване във възрастта 15-39 години в България. Това определя неговото значение като тежък проблем на съвременното ни обществено здравеопазване.

Основният рисков фактор за рак на шийката на матката е инфекция с HPV, който се предполага, че има причинна роля във всички случаи на рак на шийката на матката. Въз основа на наличните доказателства, Международната агенция за изследване на рака има досега класифицирани 12 вида HPV като окончателно канцерогенни за човека са HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. HPV 16 и 18 са най-честите подтипове, идентифицирани като причинител на рака на шийката на матката; заедно те са отговорни за 70% от случаите на цервикален рак в световен мащаб. Половият акт е основният път за придобиване на HPV инфекции в шийката на матката [12]. Почти 80-90% от инфекциите се изчистват от организма в рамките на няколко години; жените с упорити инфекции, са най-застрашени от рак на шийката.

Изчислено е, че около 291 милиона жени (10.4%) от цял свят в даден момент имат HPV инфекция в шийката на матката. Делът на заразените жени е по-висок при по-младите, по-сексуално активни възрастови групи.

Разпространението на HPV инфекцията варира в световен мащаб. Очакваното разпространение на HPV 16 и/или HPV 18 инфекция в маточната шийка при жени с нормална цервикална цитология е приблизително 3,9% в световен мащаб, и въпреки че тя е различна в различните популации, има малка разлика в цялостното разпространение между повече и по-

слабо развитите региони (Таблица 2.1). Разпространението на HPV в цервикални тумори и предракови лезии е значително по-високо. Установено в световен мащаб е, че разпространението на HPV 16 и/или 18 е 25,5% при нискостепенни цервикални лезии, докато при лезии, които са в напреднал стадий достига 51,5%. В случаите на рак на маточната шийка HPV 16 и/или 18 се изолират в 70,0% от случаите.

Като умерена скептична оценка се приема, че най-малко 16% от световната популация е носител на HPV и всяка година възникват нови 900 000 инфекции сред нарастващото младо поколение [13]. Вирусът е повсеместно разпространен и на онкогенните му щамове се дължат 440 000 нововъзникнали случаи на карцином на маточната шийка годишно.

2.1.2. Исторически бележки

Изменение по типа Ca in situ - CIS на шийката на матката е описано още в началото на 1900 год. [14]. Независимо от това, не е отдавано клинично значение на тези лезии чак до появата и разработването на адекватни методи за диагностика. Преди това, за откриването на рак на маточната шийка се позовавали на инспекция и палпация, с биопсия на очевидно инвазивен рак. За първи път Schiller разработва техника за оцветяване с йод като най-общо средство за откриване на области на абнормен епител. Основен недостатък тук е, че този тест не различава метапластични от неопластични области на шийката на матката и не може да различи малки области от инвазия присъстващи в дадена сфера на дифузно неоцветен епител. В тази епоха, естеството на интраепителните лезии е спорно, често се описва в полето на инвазивни лезии, но от време на време се отбелязва като предшественик на инвазиите. Въпреки това обаче, описанието, дадено през 1920 г. и 1930 г. на това, което става известно като CIN, полага основите на развитието на цитологичното изследване.

Цитологичното изследване на експандирани цервикални епителни клетки е описано за първи път от Babes през 1928 г. във френски източници. Независиомо от това, едва с появата на констатациите на Папаниколау и Траут през 1941 г., тази техника навлиза в клиничната практика, като средство за ранна диагностика на рака на маточната шийка. Методът се базира на способността на многослойния епител на маточната шийка да регенерира и да се излющва. Представлява обследване на тънки намазки от повърхностния слой. Папаниколау установява, че неопластичните клетки от повърхността на маточната шийка запазват характерните микроскопични промени, които им позволяват да бъдат разграничени след оцветяване от нормалните плоски клетки, левкоцити и жлезисти клетки. Той описва техника за аспирация на клетки от задния влагалищен свод, фиксация, и цитологично оцветяване, станали основата на

настоящите стратегии за мониторинг. Докато други идентифицирани неподозирани неоплазми след необичайни натривки предполагат, че CIS е предшественик на рака, в констатациите си Папаниколау генерира значителни разногласия и техниката му изисква модификации. С течение на времето, vaginal pool aspiration е заменен от набор от шпатули, които Ауге разработва. С тях е значително улеснено вземането на проби от клетки директно от екзоцервикса. За ендоцервикално пробо-вземане е използван памучен тампон. Този метод става стандартен до развитието на ендоцервикалните четки и едностъпковите проби през ‘80-те години на миналия век.

Първоначално се постига хистологична оценка на отклоненията от нормата за цитологични намазки в Съединените щати чрез биопсия на сляпо на четири квадранта на шийката на матката или чрез биопсия, насочена от теста на Schiller. И въпреки че тези биопсии са полезно средство, когато резултатите са положителни, скоро е отчетена висока отрицателна прогностична стойност на обичайната процедура за идентифициране на лезии, невидими за невъоръжено око. Конизацията на маточната шийка става и остава окончателна процедура за хистологична оценка на зоната на трансформация на шийката на матката, а насочената биопсията е запазена за пациенти с видими поражения или лезии с колпоскопски атипизъм. Това е процедура, която включва изрязване на зоната на трансформация на шийката на матката. Тя изисква анестезия в хирургични условия и като такава, носи значителен риск от усложнения. По-късни проучвания отразяват смущаващо висока честота на негативните находки в изследваните от конизация материали от пациенти с цитологични изследвания, показващи отклонения с по-малка тежест от CIS или инвазивен рак. Поради това продължава търсенето на алтернативни методи за диагностика.

Вагиналната микроскопия под увеличение до 480 пъти е посочена като алтернатива, но технически фактори изключват възможността за широкото му възприемане. Hinselmann, описал колпоскопията през 1925 г. и техниката постепенно е станала изключително важна част от клиничната практика. Първоначално е предложена роля на колпоскопията като мониторингова модалност за CIN и все още се използва като такава в някои части на Европа. Постепенно е потвърдена стойността на колпоскопията за изключване на инвазивен рак или Ca in situ при жени с резултати цитологично съвместими с дисплазия. Сравнителни проучвания между колпоскопията и конизацията показват приемливи сходни резултати [15], [16].

Разбиранията за естествената еволюция на CIN претърпяват значителен прогрес. Преканцерозната природа на CIN е тема на дълъг дебат, докато не се признава възможността

за прогрес или регрес на веднъж диагностицирана хистологично лезия. Достига се до разбирането за стъпаловидност в тежестта на лезиите и наличието на дълъг интервал в еволюцията на една дисплазия до инвазивен рак. През 1950г. се приема концепцията, че цервикалната дисплазия е един континуум на заболяване. Терминът дисплазия се приема на първия International Congress of Exfoliated Cytology през 1962г. Осъзнава се, че ясно разграничение между най-тежките форми на дисплазия и Ca in situ е на практика изключително трудна и Richart разработва система за класификация на CIN. Тя описва CIN като континуум от неопластични промени с прогресивно нарастващ риск за инвазия и се използва понастоящем за хистологична оценка.

2.1.3. Развитие на терапевтичния подход до наши дни. Видове.

След изясняване естествената еволюция на ca in situ в инвазивен рак на маточната шийка в средата на миналия век, принципите за поведение при ca in situ стават същите както при инвазивен рак на маточната шийка [10]. Това са методи на радикална или модифицирана радикална хистеректомия. След като се изяснява преканцерозната природа и на по-леките степени на дисплазии, те също биват третирани чрез хистеректомия. По-късно се доказва, че леките степени на дисплазия не метастазират поради запазената базална мембрана. Това означавало, че хистеректомията може да бъде избегната и заменена от по-малко инвзивната конизация на маточна шийка и така да се изключи инвазивен рак на маточната шийка.

Постепенно се разработват все по-щадящи техники за лечение на CIN. По реда на възникването си, това са: електрокаутеризация, криотерапия, CO2 лазер аблация или конизация, както и електробримковите методи за ексцизия на маточната шийка . Изследването на естествената еволюция на CIN доказва възможността за спонтанна регресия на леките степени на дисплазия, с което се стига до разбирането, че те могат дори да не налагат инвазивно лечение.

Колпоскопията постепенно се явява възлов метод за прецизиране на диагнозата и съответно – поведението [17]. Преди внедряването на колпоскопския метод в практиката, отклоненията в цитологичното изследване са били лекувани чрез крайно инвазивни интервенции като конизация, хистеректомия, дори в някои случаи и радикална хистеректомия [18]. Поради факта, че макроскопска находка липсва дори и при тежките степени на CIN, без използването на колпоскопията, адекватно взимане на материал за биопсия е невъзможно. Пробата на Schiller прави възможно идентифицирането на CIN-лезиите, но не и оценка на тежестта им. Въвеждането на колпоскопския метод на излседване на маточната шийка прави

възможна по-точната оценка на CIN-лезиите. Чрез него става възможно определянето на вида и локализацията на лезията, както и големината и тежестта на промените. Така под колпоскопски контрол може да се вземе материал за биопсия от мястото на най-тежки изменнеия. Това прави колпоскопията не само неизменна част от диагностиката, но и съществено необходима за правилния избор на терапевтичен метод и обем.

След множество цитологични и клинични наблюдения, Ауге стига до извода, че вирусна инфекция и присъствието на "halo cells" представлява първият етап в процеса на канцерогенеза на рака на маточната шийка. Теория, която Zur Hausen доказва като открива връзката между HPV и CIN през 1977. По-късно надгражда разбирането с обособяване на високо и ниско-рискови щамове на HPV. През последващите години HPV тестуването започва да се прилага все повече и събраните данни доказват ролята на HPV инфекцията като необходим, но не и достатъчен фактор за развитие на дисплазия.

Така в края на 80-те години на миналия век, множеството иновативни открития водят до объркване сред клиницистите относно поведението при суспектна цитологична находка, особено в по-леките степени на отклонения. В опит за решение на проблема се разработва автоматизирана цитологична система със софтуеърно разпознаване. Все повече започва да се използва и HPV типизирането [19]. Разработват се нови методи за подобряване на чувствителността при цитологичното излседване, особено за изясняване на гранични промени. Това води до разработването на системата на Bethesda за класифициране на цитологичната находка. В последствие се разрботват и модели на поведение, които да стандартизират лечението при съответната находка.

2.2. Класически терапевтичен подход – конизация на маточната шийка

Конизация на маточната шийка е оперативен метод, при който се резецира/ексцизира конус от маточната шийка, посредством скалпел. Отстраненият конус включва цялата зона на трансформация и в зависимост от големината и формата си, може да включва различна част от цервикалния канал [20]. Именно според вида на ексцизирания конус се различават следните видове конизация: висока и ниска. Целта на високата конизация е да отстрани по-голяма част от цервикалния канал почти до нивото на вътрешния му отвор. Влиза в съображение при лезии локализирани навътре в него. При ниската конизация, конусът е по-плосък и широк. Този тип конизация се извършва при лезии, локализирани върху ектоцервикса [21].

Процедура сходна на съвременната конизация е използвана още през ранния XIX век в опити за отстраняване на туморни образувания на маточната шийка, използвайки влагалищен

достъп. През втората половина на XX век конизацията на маточната шийка се превръща във важен инструмент за крайна диагностика на случаите със суспектни цитологични резултати, но без видима лезия. По-късно се използва за лечение на CIN. Навлизането и утвърждаването на колпоскопски насочената биопсия в комбинация с ендоцервикален кюретаж изместват използването на конизацията като масов диагностичен метод. Но въпреки всичко класическата конизация остава важен метод за крайна диагностика при определени случаи. Първоначално при carcinoma in situ (CIN III) терапевтичен метод е хистеректомията, докато през последната четвърт на XX. век няколко големи серии проучвания доказват ефективността на по-малко инвазивната методика - конизация. Така в края на XX век конизацията на маточната шийка се превръща в основен инструмент за лечението на преканцерозите на маточната шийка.

2.2.1. Индикации и контраиндикации

Конизацията на маточната шийка е едноетапна лечебно-диагностична процедура. Като диагностично средство тя се използва при следните индикации:

- Голямо несъответствие между цитологичния и хистологичния резултат (повече от 1 степен?)
- Незадоволителна колпоскопия - поради невъзможност за визуализация на цялата зона на трансформация при суспектни цитологични резултати или колпоскопски атипичен участък, навлизащ в канала и несигурен резултат от ендоцервикалния кюретаж
- Цитологичен резултат с наличие на аденокарциномни клетки
- Цитологичен резултат с атипични жлезни клетки с високостепенна дисплазия
- Персистиращ AGUS
- Липса на категоричност относно степента на инвазия от хистологичния резултат при извършена колпоскопски насочена биопсия
- HSIL или LSIL при липса на колпоскопски атипизъм
- CIN или Ca in situ от ендоцервикален кюретаж

Конизацията на маточната шийка е терапевтичен метод на избор при:

- Дисплазия трета степен
- Ca in situ
- Микроинвазивен карцином на маточната шийка при добре преценени случаи и при желание за запазване на репродуктивните възможности.

Контраиндикации за конизация на шийката на матката:

- 1. Липса на анатомичен достъп и видимост (относителна)
- 2. Тумор в стадии Ib и по-голям
- 3. Генитално възпаление (относителна)
- 4. Бременност (относителна)
- 5. Липса на съгласие

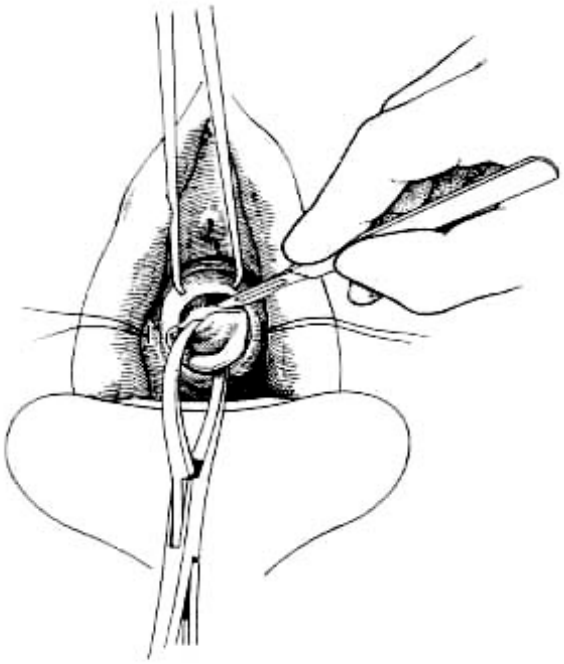
Целта на конизацията е да отстрани съответната лезия заедно с част или почти целия цервикален канал и с хистологичното му изследване да потвърди или отхвърли наличието или отсъствието на ендоцервикална лезия. Използвайки скалпел резекционните линии са изцяло достъпни за адекватна хистологична оценка и затова е метод на избор при случаи, изискващи диагностично уточняване/ представляващи диагностично предизвикателство. Съществуват противоречия относно необходимостта от резецирането на цялата дължина на цервикалния канал, включително и вътрешния му отвор, при всяка процедура, тъй като това може да повиши риска от цервикална недостатъчност при жени желаещи последваща бременност. Това може да бъде избегнато чрез резециране на по-малка част от цервикалния канал, без вътрешния му отвор, но съчетано с извършване на последващ ендоцервикален кюретаж.

В случаите на микроинвазивен карцином на маточната шийка целта на конизацията е да резецира едноетапно голям единичен конус, съдържащ цялата лезия, така че да се обхване цялата й дълбочина и ширина на разпространение, както и да установи наличие или липса на лимфносъдовата инвазия. Целта са чисти/свободни от заболяването резекционни линии, тъй като терапевтичният успех зависи от това.

2.2.2. Оперативна техника. Модификации.

Под адекватна анестезия (обща, локална или проводна), пациентката се поставя в дорзално литотомно положение на операционната маса. Оперативното поле се подготвя и покрива по обичайният начин. Поставя се спекулум или се използват подходящи валви за адекватна визуализация на маточната шийка. Определя се коректно зоната на трансформация и границите на лезията. За целта маточната шийка се обработва с Луголов разтвор, за да се определят границите на лезията (пробата на Shiller). Вагиналната част на маточнта шийка се залавя с два двузъбеца и се извършва каудална тракция към входа на влагалището. Извършва се хистерометрия с цел определяне дължината и посоката на цервикалния канал и позицията

на вътрешния му отвор. Цервикалния канал се дилатира до Хегар №8 [22]. Конизацията се извършва използвайки скалпел №11 с връх насочен към планирания връх на конуса. Прави се циркулярен разрез, който трябва да минава латерално поне на 2 - 3 мм. от предварително определените граници на лезията. Уместно е започване на разреза от 3 или 9 часа и продължването му към задната устна с цел избягване на лоша визуализация на полето поради започващото кървене.

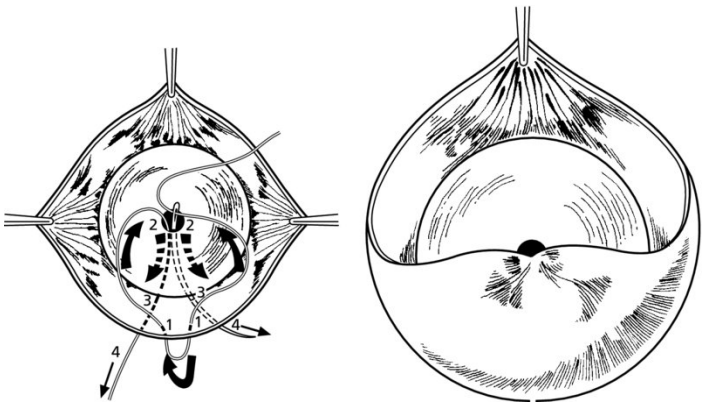


След извършване на инициалният циркулярен разрез, който определя диаметъра на бъдещия конус, теглейки каудално двузъбците, се извършва възходящо конусовидно обрязване на маточната шийка. Издърпването на двузъбците разтяга раната и така спомага извършването на косото изрязване за оформяне на адекватен конус. Височината на конуса се определя от разпространението на лезията. Ако лезията не навлиза в цервикалния канал, върхът на конуса обикновено отстои на 1,5 см от ОЕСС. Ако има навлизане и дълбоко разпространение на лезията в цервикалния канал може да се наложи ексцизия и до вътрешния

отвор на цервикалния канал. Целта на изрязването е резекционната линия да отстои на 3 мм. от края на лезията. Така резецираният конус се отделя и се изпраща за хистопатологично изследване [23], [24], [25]. По преценка, операторът може да ексцизира и втори по-малък конус от цервикания канал.

При необходимост може да се извърши сепарирано абразио на цервикалния канал и на маточната кухина. Материалът отново се изпраща за хистопатологично изследване. Целта е да се изключи наличието на остатъчна лезия.

Класически конизацията завършва с пластика на маточната шийка чрез техниката на Sturmdorf [26]. Предварително се отслоява остатъчната след ексцизията лигавица, за да е по-лесна мобилизацията и. На лигавицата по средата на предната стена се поставя един конец, като двата му края се прекарват на около 1-1,5 см навътре към цервикалния канал, така че да преминат през цялата дебелина на маточната шийка и да излязат на отстояние около 1 см помежду си (симетрично спрямо началната сутура, приблизително на 10 и 2 часа). Техниката се повтаря и на задната стена. Завързвайки двата края на всеки конец лигавицата се инвагинира към цервикалния канал. По този начин покрива раневата повърхност на маточната шийка и тампонира кървящите съдове. Обикновено допълнително се поставят по 1-2 конеца от всяка страна за по-прецизно затваряне на раната.



Една от модификациите на пластиката по Sturmdorf е пластика по Белецки. При нея се завързват ипсилатерално съответно от ляво и от дясно, свободните краища на конеца от предна стена за този от задна стена. По този начин поставянето на допълнителни единични конци латерално е излишно.

Има модификация на тези техники, при която се използват не два, а четири конеца, като двата допълнителни се поставят през лигавицата на 9 и 3 часа съответно, краищата им също

се прекарват на 1-1,5 см навътре през цервикалния канал и цервикалната строма, но обединени със съответните свободни краища на конците поставени на 12 и 6 ч. Така всяка двойка конци се прекарва през цервикалния канал за да излезе на повърхността на ектоцервикса съответно на 2, 4, 8 и 10 ч. и горната и долната двойка от всяка страна се завързват една за друга. Така се постига по равномерна адаптация на лигавицата върху оперативния дефект и по ефективна хемостаза.

Въпреки ефективната хемостаза, която се постига чрез техниката на Sturmdorf и нейните модификации, процедурата е смятана от много автори за излишна поради налични множество други методи за хемостаза като електрокоагулация и дори използването на разтвора на Monsel или други хемостазни агенти. Освен това в сравнение с тях тя не показва намаляне на риска от отложено кървене. Пластиката, независимо от техниката, често води до промяна в анатомията на маточната шийка, като привлича зоната на трансформация навътре във вече ексцизираният цервикален канал, което прави последващата визуализация и оценка (за проследяване за евентуална остатъчна лезия) много затруднено.

Съществуват модификации на техниката на Sturmdorf, при които остатъчната лигавица не се инвагинира към цервикалния канал и по този начин оставя свободно пространство около орифициума. Въпреки всичко използването на сутури значително променя анатомията на матчоната шийка. Затова използваният сутурен материал е от голямо значение. (ЕСГО) Monocryl има най-добрите параметри на абсорбция – нито прекалено бърза, което би повишило риска от кървене, нито прекалено бавно, което би повишило риска от стриктури и деформитет.

В резултат много автори предпочитат да се справят с кървенето, използвайки електрокоагулация, единични сутури, вазопресин в комбинация с локален анестетик, както и транекзамична киселина, разтвора на Monsel и/или поставяне на плътна влагалищна тампонада [27], [28]. За поставянето на влагалищната тампонада се използва достатъчно дълго марлено руло, което задължително предварително е навлажнено, за да не компрометира създадената хемостаза при свалянето. Тампонадата обикновено се сваля след 12-24 часа.

За превенция на риска от цервикална стеноза някои автори поставят малък гумен дрен в цервикалния канал [29]. Бобчев описва поставянето в цервикалния канал на геласпон за предпазване от синехии. Тази техника обаче не успява да докаже успеваемостта си, поради което е малко прилагана.

За профилактика на кървенето някои автори използват серклаж. Непосредствено преди започване на конизацията с два конеца 1-0 поставят сутури на 3 и 9 часа на нивото на влагалищните сводове.

Описано е и поставяне на сутурен конец на 12 часа за по-добра ориентация на патолога при излседване на изпратения материал.

2.2.3. Усложнения след класическа конизация.

Конизацията на маточната шийка, като всяка друга ексцизионна техника е свързана с редица потенциални усложнения. Те се разделят основно на ранни и късни. Сред ранните усложнения са хеморагиите, перфорация на матката, нараняване на влагалището, увреждане на съседни органи-пикочен мехур, тънки и дебели черва, ендометрит, параметрит, тазова възпалителна болест.

От ранните усложнения най-чести са хеморагиите. Интраоперативната хеморагия се дефинира като усложнение, когато адекватната хемостаза е отнела повече от 30 минути или се е наложило каутеризация, сутура на шийката, влагалищна тампонада или спешна хистеректомия. Ранните и късни хеморагии се дефинират като кървене започнало до 24 часа и след 24 часа от процедурата съответно, и което налага някакви хемостатични процедури.

Късните усложнения са най-често стеноза на цервикалния канал, деформация на шийката и цервикална недостатъчност. Стенозата на цервикалният канал и деформациите на порциото са сравнително чести усложнения след оперативна конизация. Те водят най-често до болезнена менструация, хематометра и мукометра (в постменопаузалната възраст), до затруднено колпоскопска оценка на шийката а при раждане могат да причинят цервикална дистокия.

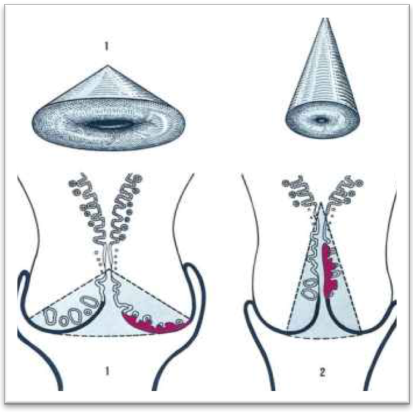
Лазерна конизация

Индикации за конизация на шийката на матката:

1.Атипични колпоскопски находки, навлизащи в цервикалния канал, изследвани биопсично и с хистологично доказана дисплазия - CIN 1,2,3/CIS [30],[31],[32].

2. Доказана с биопсия/ ендоцервикален кюретаж гландуларна дисплазия.

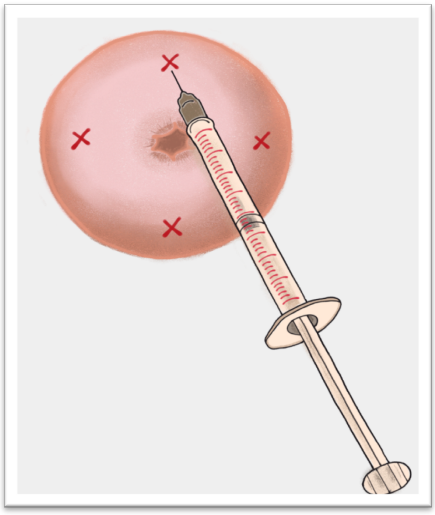
Конизацията на шийката има за цел да отстрани хистологично доказана и навлизаща в цервикалният канал лезия в здраво, с неангажирани дистална(основа) и проксимална(връх на конуса) резекционни линии. Формата на конуса зависи от външните граници на лезията и очакваното ендоцервикално засягане. Фиг.54



Фиг.54 Площ на основата и височина на конуса според вида на лезията и очакваното ендоцервикално засягане.

Ендоцервикалното засягане често може да се определи точно с цервикоскопия.

За инфилтрационно обезболяване на шийката се прилага локален анестетик с адреналин /норепинефрин, за намаляване на кървенето при ексцизията, фиг.56

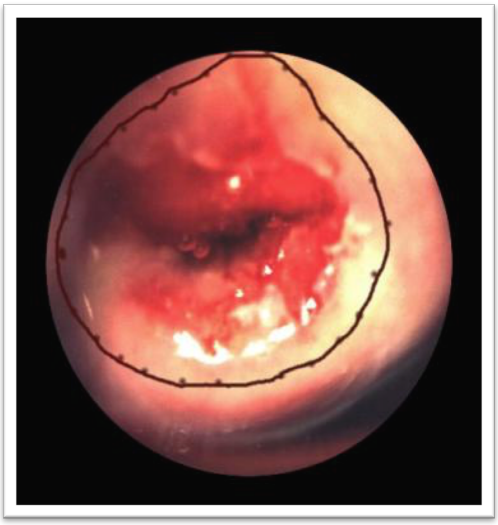


Шийката се обезболява чрез инфилтриране на анестетика на 12,3,6 и 9 часа.

Технически извършването на лазерната конизация се извършва по следния начин:

- Използва се лазерно-колпоскопската система.

- Задават се работните параметри на лазерния лъч чрез скенера -мощност - 35W , spot-1-1,5мм и продължителен режим на работа -CW.
- Пациентката се настанява в гинекологично положение. Не е необходимо фиксирането на краката към кракодържателите, освен при конизации с венозна анестезия. Пикочният мехур следва да бъде празен.
- Лазерният спекулум се подбира като размер според анатомичните особености на пациентката и се поставя във влагалището така, че шийката да заеме централна позиция между браншовете му. Следва свързването му с шлауха на ГЕС. Пациентката и асистиращата акушерка поставят защитни очила. Прави се отново разширена колпоскопия и се определят отново границите на лезията в основата на конуса и височината му. След луголовата проба шийката се инфилтрира с анестетик. Времето за постигане на обезболяване е по-малко от една минута.
- С максимално фокусиран лъч се очертава периферията на дисталната резекционна линия(основата на конуса), отстояща на най-малко 2-3 мм. латерално от колпоскопската граница на лезията.



- При лезии с голяма екзоцервикална площ с цел редуциране на излишна тъканна загуба особено при нераждали жени, периферията се вапоризира в дълбочина 3-4мм с

дефокусиран лъч, като така става възможно да се намали диаметърът на основата на конуса без риск от остатъчна лезия периферно.

- След очертаването на периферията на конуса се продължава с напредване в дълбочина и височина, което се постига лесно чрез странично отвеждане на ръбовете на спесимена с помощта на екартьора на Emmet и прецизно водене на лазерния лъч с микроманипулатора. Най-често се прилага техниката с четири „полудъги“- горна (екартира се надолу), дясна странична(екартира се наляво), лява странична(екартира се надясно) и долна(екартира се нагоре).



- Следва ексцизиране и екартиране на конуса в дясно.



- След постигане на определената височина на конуса се прерязва и върхът му. Това става с лазерния лъч, но може да се прави със скалпел или ножица за избягване на

всякакъв риск от термично компрометиране на горната резекционна линия. При добро владеене на техниката, експозицията при прерязване на върха на конуса с лъча е кратка, което осигурява чист срез без карбонизация и не затруднява хистопатологичната оценка. От дисталната част на оставащият цервикалния канал се взима дълбока щипкова биопсия за хистологично изключване на остатъчна лезия. Отделеният конус се поставя в етикетиран контейнер с формалин. Същото се прави и с биопсичния материал от цервикалния канал, след което материалите се изпращат за хистологично изследване.

Височината на конуса варира според очакваното ниво на ендоцервикалното засягане. С използването на цервикален спекулум често е напълно възможно тя да бъде точно определена, което намалява риска от нежелана загуба на незасегната тъкан. При нераждали с нискостепенни дисплазии стремежът е височината на конуса де не надвишава 1 см. с цел предотвратяване на ненужна загуба на дължина на цервикалния канал. В тази връзка е важно да се подчертае, че инсуфициенциите на цервикалния канал при бременност след лазерна конизация са най- редки до липсващи при височина на отстранените конуси не по-голяма от 1 см.

Случаите с височина на отстранените конуси >10 мм., както и всички случаи с реконизирани(ампутирани) шийки, следва да се обозначават специално в придружаващата документация, да се информират за статистически повишеният риск от цервикална инсуфициенция и за необходимостта от внимателно акушерско проследяване по време на цялата бременност.

След дефокусиране на лазерния лъч (spot-4mm) се вапоризират ръбовете на „кратера“ на шийката с цел намаляване на риска от нежелано кървене. Всички налични кървящи зони се вапоризират до спиране на кървенето. Върху порциото се поставя локално хемостатично средство, (Gelaspon, Surgicel) което механично отделя ръбовете на кратера от влагалищните стени и намалява триенето помежду им.

Наблюдават се стандартни явления, свързани с оздравителният процес след процедурата:

Няколко дни след процедурата се появява оскъдно воднисто течение без миризма от влагалището. Продължава средно 7 дни. То маркира началото на възстановителните процеси, започващи от репаративната зона. Пациентките се предупреждават за появата му и въпреки че често придобива кръвенист вид, независимо от стриктното спазване на ограничителният физически режим, количествено не надвишава стандартната дневна менструална кръвозагуба.

В рамките на 2 седмици след лазерната конизация се наблюдава появата на свежи гранулации в стромата на шийката, частична реканализация на „заварени“ съдове и ангиопролиферативни процеси, водещи до постепенно евертиране на стромата и изпълване на кратера с млада съединителна тъкан. Това има голямо значение за последващото колпоскопско проследяване, защото новата ГПЦЕ се позиционира върху ектоцервикса и остава видима. Епителизацията приключва за около 20-25 дни. Това е времето до появата на очакваната менструация. Колпоскопски се наблюдава млад, незрял многослоен плосък епител с типичен образ.

Приблизително три месеца след процедурата, незрелият многослоен плосък епител колпоскопски изглежда като оригиналния плосък епител.

Усложнения след лазерна конизация

Усложненията след лазерна конизация разделяме на ранни (кървене до12 ч. след процедурата) и късни(инфекции, стеноза на цервикалния канал).

1. Ранно обилно кървене (основен критерий - алено и по-обилно кървене от стандартна менструална кръвозагуба за 1 ден) се наблюдава рядко. По данни на водещи центрове, честотата му варира от 2%-20%.

В проучване от 2005 година, Нордланд и сътрудници наблюдават ранни усложнения (кървене, инфекция) при 21,1% от скалпелните и 5,0% от лазерните конизации. Същият колектив наблюдава възпаление при 2,6% от скалпелно конизираните и при 0,5% от лазерно конизираните. Стеноза на цервикалния канал откриват при проследяването при 11,8% от скалпелно конизираните и при 1,6% от лазерно конизираните жени [33].

Kurata и съавтори (2003), съобщават за масивно артериално кървене 11 дни след конизация с KTP лазер, довело до голяма кръвозагуба, хоспитализация, и спешно кръвопреливане. Кървенето от цервиковагинален клон на маточната артерия е спряно с хемостатични шевове. Не се откриха други съобщения за масивно кървене по време на лазерна конизация [34].

Основна причина за появата му е неспазването на препоръчаният облекчен физически режим, най-често силна кашлица или вдигане на тежък предмет.

Проучване от 2016 година установи честота на обилното ранно кървене от 2,4%. При добра оперативна техника и рутинно лазерно вапоризиране на ръбовете на кратера честотата на ранното кървене намалява значително [35].

За овладяването му най-често е достатъчен пероралният прием на кръвоспиращо средство (напр. Дицинон) и краткотраен режим на легло. Тогава, когато след тези мерки

кървенето не намалее, пациентката се кани за оглед и лазерна вапоризация на сангвиниращият съд. Алтернативен метод за локална хемостаза и недопускане на обилно ранно кървене е поставянето на стерилна влагалищна марлена тампонада върху шийката веднага след края на конизацията. Този подход се прилага при случаи с по-обилно кървене по време на конизацията. Тампонадата се сваля след 12 часа, като последващо ново кървене не сме наблюдавали. Хоспитализация не е необходима.

Някой автори препоръчват кратерът на шийката рутинно да се „напълва“ с локално хемостатично средство (Gelaspon, Surgicel) с подходящ размер и отгоре да се поставя по-голям размер от същото хемостатично средство с цел намаляване на триенето между ръбовете на шийката и влагалищните стени.

2. Възпалителни усложнения след лазерна конизация се наблюдават рядко. Съобщаваната честотата е между 0-1% [14]. Това се дължи на рутинното предварително лечение на гениталните инфекции преди плануваната процедура и на това, че лазерният лъч развива температура повече от 100°C в спота и на практика стерилизира тъканите в обработваната зона.

3. Стенозата на цервикалния канал е рядко явление(<0,5%) при млади и активно менструиращи жени. По-висок риск от стеноза на канала има при менопаузални жени и е свързан с невъзможен колпоскопски контрол(невидима ГПЦЕ). Препоръчваната в тази случаи ХЗТ за поне една година след конизацията не винаги се приема добре от пациентките [36].

5. Резекционни линии.

Състоянието на резекционните линии има основно значение за коректната им хистологичната интерпретация [37]. Предвид естеството на наблюдаваните тъканни ефекти причинени от лазерната енергия, термичното засягане на резекционните линии не е неочаквано [38]. Когато то е минимално, липсват затруднения или колебания в хистологичната им оценка, но при тежки термични увреждания (овъгляване, карбонизация) хистопатологът не може да отговори на най-важният въпрос: ангажира ли дисплазията резекционните линии!? Две са основните причини за карбонизация в резекционните линии, водещи до невъзможна хистологична оценка:

- **Продължителна лазерна експозиция върху тъканите**

  Резултат е от стремежът на оператора към оптимална моментна хемостаза, както и от бавната и несигурна работа с микроманипулатора.

  С постепенното натрупване на опит, броят на компрометираните конуси намалява.

За избягване на карбонизация в горната резекционна линия се препоръчва върха на конуса да се прекъсва със скалпел, особено в периода на обучение.

- **Неправилно зададени работни параметри**

  Работа при ниска мощност, режим „аблация“ вместо „рязане“ и нефокусиран лъч са причините за карбонизация.

2.2.3. Проследяване – пациентките се проследяват рутинно два пъти през 3 месеца след процедурата, след което 2 пъти през 6 месеца, след което веднъж годишно [39],[40],[41], [42].

2.3. Електро-бримкова ексцизия на маточната шийка

В последните години оперативният метод LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) – голямо-бримкова ексцизия на зоната на трансформация се превръща в все по-използвана и стандартна процедура за лечение на цервикални лезии и диагностика на инвазивен процес [43],[44],[45],[46].

Картие пръв използва диатермична малка бримка с нисък волтаж (LEEP - loop electro excision procedure) за биопсиране на маточната шийка и получава добър материал за хистологична оценка (Academy of Medicine Singapore - Continuing Professional Development) .

Прендивил модифицира и развива техниката за диатермична ексцизия чрез голяма бримка на абнормална зона на трансформация (LLETZ). Така методът навлиза широко при лечението на CIN. Основното предимство на този метод в сравнение с деструктивните е, че предоставя адекватен материал за хистологична оценка и минимизира възможността за пропуск на инвазивен процес в сравнение с деструктивните методи. Друго предимство е възможността за използване на т.н. а "see and treat" подход, заобикаляйки извършването на насочена биопсия, с което се намалява броя на необходимите посещения и манипулации и спомага грижата за пациента в страни, където достъпа до квалифициран колпоскопист е затруднен. Удобство на техниката е извършването и под локална анестезия, извънболнично, с много добра поносимост.

2.3.1. Индикации и контраиндикации?

Индикации:

Всички индикации за извършването на конизация на маточната шийка важат и за LLETZ. Допълнително за LLETZ могат да бъдат:

- Персистиращ CIN1 (повече от 12 месеца)

- CIN1, когато няма сигурна възможност за проследяване на пациентката или самата пациентка настоява за лечение

При извършването на LLETZ от съществено значение е задоволителността на колпоскопията, като целта на процедурата е да отстрани около 8 мм. от дълбочината на зоната на трансформация. Ако колпоскопията не е задоволителна е уместно използването на по голяма и по извита бримка, където дълбочината на отстранената тъкан може да достигне 2 см. или повече поради необходимостта от отстраняване на по-голямата част от цервикалния канал за достигане на оптимални лечебно-диагностични резултати.

Освен като лечебно-диагностична процедура при преканцерози на маточната шийка, LLETZ може да бъде използван и при хронични цервицити, съпроводени с ектропиони, цервикални полипи с различна големина, за редукция и прекрояване на хипертрофична маточна шийка и други.

Контраиндикации за извършване на процедурата могат да бъдат:

- Бременност (относителна контраиндикация)
- Остър възпалителен процес на маточната шийка
- Неизяснено генитално кървене

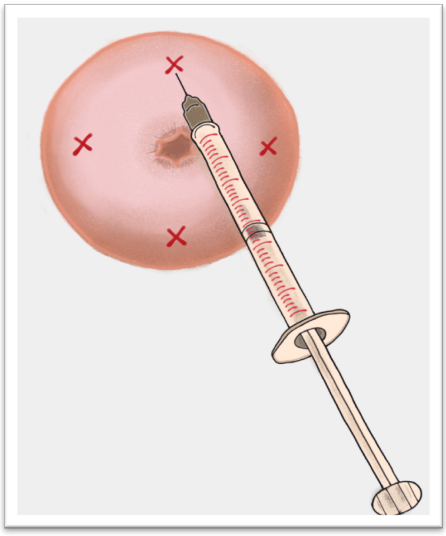
Състояния, при които е уместно да не се извършва процедурата, поради повишен риск могат да бъдат:

- По-малко от три месеца след раждане
- Млада пациентка с малко порцио
- Постменопаузални жени с изразена атрофия на маточна шийка,

2.3.2. Оперативна техника

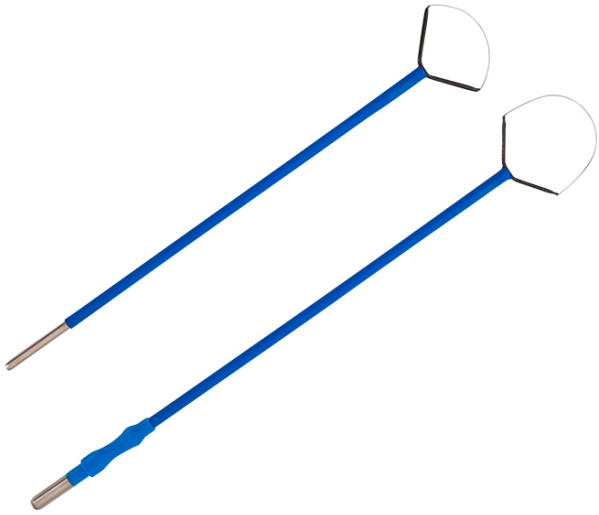
При пристъпване към LLETZ от основно значение е маточната шийка да е ясно видима и добре почистена и адекватно инфилтрирана с локален анестетик. Уместно е използването на аспирация по време на манипулацията за отвеждане на дима от зрителното поле на оператора. Най-подходяща за извършването на колпоскопията и процедурата е фоликуларната фаза на менструалния цикъл, защото детайлната колпоскопия е ключът към определяне на зоната на ексцизия, която трябва да включва цялата лезия и зона на трансформация. Понякога лезията е голяма или има сателитни такива и в добавка може да се използва допълнително сателитно изрязване на по-малки или отдалечени от основния участъци с по-малка бримка. Уместно е колпоскопът да се позиционира косо по посока на маточната шийка и така да осигури място за перпендикулярно на повърхността на шийката поставяне на ексцизиращата бримка.

Пациентката се настанява на гинекологичен стол или на операционна маса (ако процедурата се извършва с условията на болнично заведение). Поставя се спекулум и влагалището се почиства и дезинфекцира. В амбулаторни условия PVCU се обезболява с инфилтрация с разтвор на Lidocaine 1 или 2% (10 ml), като прободните места са съответно на 12, 3, 6 и 9 ч.



Може да се използва и парацервикален блок, но обикновено това не е необходимо, тъй като инфитративната анестезия е напълно достатъчна и ефективна в амбулаторни условия. В някои случаи по желание на пациентката или при контраиндикации за инфилтративна анестезия, се прилага краткотрайна венозна анестезия. В условия на хоспитализация и извършването на манипулацията в операционна зала се прилагат най-често краткотрайна венозна или спинална анестезии.

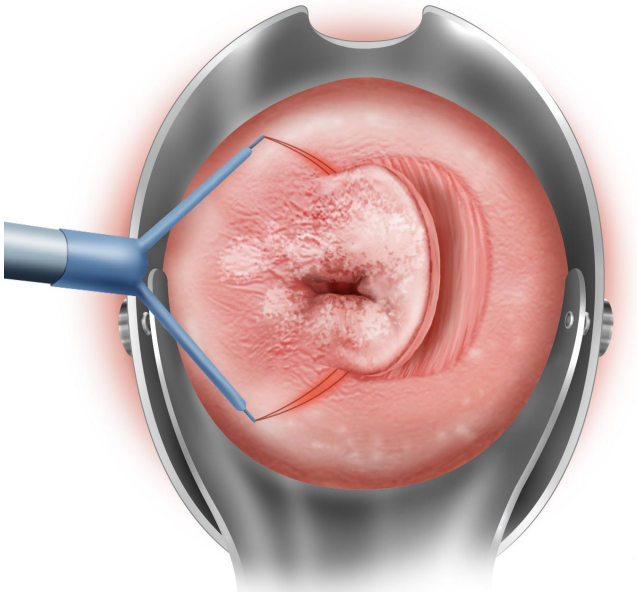
Пристъпвайки към процедурата след детайлна колпоскопска оценка под пациентката се поставя плоча за заземяване. Избира се бримка с подходящ размер според големината на лезията, свързва се с диатермичната ръкохватка и се избира подходяща мощност. Телените електробримки са най-често дъговидни, П-образни и триъгълни, а големината им се отбелязва с число-1,2..., което отговаря на диаметъра на основата.



Има бримки, които се въвеждат в цервикалния канал, след което се ротират на 360° по оста на основното рамо, като така се изрязва висок и тесен конус (при ендоцервикални лезии).



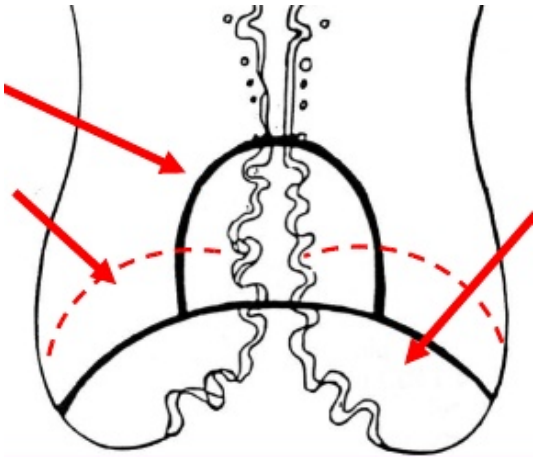
Важно е колпоскопът да е фокусиран и цялата зона на трансформация и лезия да са в зрителното поле. Ексцизията започва като бримката се допира на около 5 мм. латерално от зоната на трансформация и натискайки активиращия бутон на диатермичния ток тя бавно преминава под тъканта на зоната на трансформация и излиза на същото отстояние контралатерално. Целта е да се достигне дълбочина от около 8 мм. навсякъде под повърхността на зоната на трансформация, тъй като деструкцията разрушава допълнително тъкан до около 8-10 мм.



Като минус се оценява наличието на тази коагулирана резекционна линия, особено на върха на конуса, но този негативен момент в голяма степен се компенсира чрез вземане на по-малък допълнителен конус (често наричан “връх на конус”), нагоре по цервикалния канал, след отстраняването на основния-отделна резекционна линия- LLETZ по техниката “cowboy head”.

Връх на конус

Допълнителна резекционна линия



Основен конус

Обикновено кръвозагубата е минимална тъй като електроексцизията коагулира кървенето от малките кръвоносни съдове. При необходимост се използва допълнително коагулация с топчест електрод, тип roller ball, хемостатична гъба, тампонада с марля с железен сулфид (разтвор на Монсел), тампонада със суха марля, сребърен нитрат, султрин-крем [47]. Вагиналното течение след LLETZ обикновено е значително по-малко сравнено с това след други деструктивни техники поради наличието на по-малко остатъчна некротична тъкан. Като цяло процедурата не би трябвало да има негативно отражение на последващи бременности, цервикална недостатъчност или стеноза, тъй като обемът на ексцизираната тъкан е обикновено малък.

Дискутабилна е т.н. "see and treat policy" при извършване на LLETZ процедурата поради опасността от отрицателна хистологична находка, особено при млади и нераждали пациентки. В някои проучвания разглеждащи този подход честотата на отрицателната хистология достига от 14% до 32% като тя е тясно свързана с данни за нискостепенна дисплазия или несуспектна колкоскопия. За минимизиране на отрицателните хистологични резултати . "See and treat policy" е уместно да се прилага при пациентки с недвусмислена цитологична и колпоскопска находка. За всички останали би следвало първо извършване на насочена биопсия за потвърждение преди пристъпване към LLETZ.

2.3.3. Проследяване

Проследяването след извършване на LLETZ процедурата зависи от наличието на рискови фактори, рецидив или персистиране при конкретната пациентка. При случаи с положителна резекционна линия и възраст над 50 години е доказан по-висок риск от рецидив или персистенция до 43%. Това налага повторно лечение или много стриктно проследяване. При случаи с чисти резекционни линиии и възраст под 50 год. рискът от рецидив или перситенция е много нисък и проследяването може да не бъде толкова интензивно(Academy of Medicine Singapore - Continuing Professional Development).

Стандартното проследяване след процедурата се извършва двукратно през 3 месеца, след това двукратно през 6 месеца и по-нататък веднъж годишно, като включва цитонамазка, колпоскопия и при необходимост насочена биопсия.

2.3.4. Предимства

Основните предимства на LLETZ са:

-може да се извършва в амбулаторни условия

-извършва се под колпоскопски контрол, което прави процедурата много прецизна, особено за лезиите по ектоцервикса

-най-често е достатъчна само инфилтрационна анестезия на шийката

-манипулацията е кратка

-минимална или никаква кръвозагуба

-по-малка травма върху стромата на маточната шийка, което е от значение особено при нераждали пациентки

-не деформира шийката и след епителизацията зоната на трансформация обичайно е лесно видима за колпоскопкса оценка

-не изисква скъпо струваща апаратура и инструменти

-освен като терапевтичен, може да се използва, и като диагностичен способ при неясна хистологична диагноза или персистираща абнормна цитонамазка особено от цервикалния канал.

2.3.5. Недостатъци

Като основен недостатък на метода се посочва заличаване на резекционната линия на ексцизирания препарат от електроесхарата, което затруднява или прави невъзможна хистопатологичната преценка дали лезията е отстранена в здраво. Този недостатък се

елиминира с прилагането на т.нар. техника “cowboy head”, или изрязване на втори по-малък конус от шийката нагоре към цервикалния канал, което наричаме връх на конус, като и допълнителна широка резекционна линия на основния конус.

Процедурата се затруднява при големи хипертрофични шийки, тежки лацерационни ектропиони и други деформации в резултат от предходни хирургични интервенции върху цервикса и травматични вагинални раждания. В този контекст са и случаите, при които колпоскопският атипизъм се простира на широка площ върху ектоцервикса и евентуално преминава към влагалищните сводове. При тези ситуации обектът на ексцизията надхвърля размера на най-големите бримки и налага ексцизия на фрагменти. Това е свързано със намалена видимост по време на манипулацията, по-голяма кръвозагуба и по-комплицирана хемостаза, опасност от нараняване на съседни органи и затруднена крайна хисто-патологична оценка на препарата.

2.3.6. Усложнения на LLETZ

Потенциалните усложнения при бримковите ексцизионни техники са същите, както при гореизброените ексцизионни процедури. По литературни данни при LLETZ честота на интраоперативните хеморагии е между 0,2 до 1,6%, докато ранните следоперативни хеморагии са между 0,5 до 2 %. Тези кръвоизливи най-често се овладяват бързо само с каутеризация на кървящите съдове и много рядко се налага сутура и/или тампонада. Не са наблюдавани случаи на маточна перфорация, тъй като техниката не изисква хистерометрия и дилатация на канала. Изключително рядко, но много опасно усложнение е увреждането на съседни органи, особено пикочен мехур, тънки и дебели черва и ректум. Близостта на червата в cavum Douglassi до зоната на ексцизия създава опасност от увреда при непремерено движение и неправилна посока на бримката.Това може да се случи и при внезапно раздвижване на пациентката, когато е само с инфилтрационна анестезия на шийката. Лезии на червата могат да останат неразпознати в началото и да се диагностицират след няколко часа с клиника на фекулентен перитонит, каквито случаи има описани в литературата.

От късните усложнения при LLETZ много рядко се наблюдават деформация на шийката и стеноза на цервикалния канал. Характерно късно усложнение е ендометриозата на порциото. Причината е в обширната ранева повърхност, покрита от електроесхара. Ако настъпи менструация в рамките на по-малко от 21 дни след манипулацията, може жизнеспособни ендометриални елементи да се имплантират върху тази зона, защото епителизацията все още е непълна.



Профилактиката на това усложнение е отлагане на менструацията с орални контрацептиви за 21 дни след манипулацията. Лечението е деструктивна терапия-електрокоагулация или лазервапоризация на ендометриозните лезии.

Съществени късни усложнения на ексцизионните техники които могат да настъпят по време на бременност са спонтанни аборти и преждевременни раждания [48]. Те са следствие на настъпила функционална недостатъчност на маточната шийка. Техниките за лечение на предраковите изменения, особено тези, които са свързани с отстраняване на фрагмент нанасят увреда върху стромата на цервикса. Това води до деформации, скъсяване и структурна слабост [49], [50]. Известно е, че шийката на матката, анатомично за първи път се появява при приматите във връзка с изправения стоеж, като противодействие на гравитацията при износване на бременност. Освен това тя има бариерна функция по отношениие на риска от асцендентна инфекция от нестерилното влагалище към стерилната маточна кухина, която се осигурява от тесния и дълъг 3-4 см цервикален канал с множество крипти, секретиращи слуз богата на имунни тела. В допълнение към статичната и бариерна роля, маточна шийка има и друга съществена задача. При бременност към термин в нея протичат сложни биохимични промени, обединени под общото название узряване, при което тя става мека, изглажда се и се разширява в хода на раждането. Оперативните дефекти на цервикса могат да нарушат изброените функции и да застрашат износването на бременността или да създадат условия за цервикална дистокия. Този проблем е особено сериозен, тъй като пика на цервикалните преканцерози в последните две десетилетия е между 18 и 29 годишна възраст. Това са млади жени, в

репродуктивна възраст, голяма част от които не са раждали, което ги поставя в група с повишен риск по отношение на усложнения на последваща бременност и раждане. Множество проучванииия в световен мащаб показват явна причинно-следствена връзка между ексцизионни техники за терапия на преканцерозите на маточната шийка и честотата на големите спонтанни аборти, предтерминните раждания, родилния травматизъм и цезаровите сечения [51],[52],[53],[54].

В Бразилия Michelin и съавт. изследват изхода от бременността след лечение на CIN чрез LEEP и конизация [55]. В проучването са включени 199 пациентки**,** като при 102 жени (51,3%) е направена класическа конизация, при 95 (47,7%) LEEP и при 2 (1%) и двете. Бременност настъпва средно 4,8 г. след конизация и 2,6 г. след LEEP. Установява се, че спонтанните аборти и преждевременните раждания са по-чести след извършена класическа конизация-съответно 26% и 5,5%, отколкото след LEEP-23% и 5,2% съответно, от което авторите правят извод, че за лечение на CIN при нераждали пациентки LEEP трябва да бъде първи избор.

В популационно кохортно проучване проведено в Норвегия от 1967 г. до 2003 г. от Albrechtsen и съавт. се проверява изходът от бременността преди и след конизация на шийка [56]. Проучени са 15 108 раждания при жени конизирани преди бременността и 57 136, които са претърпели конизацио след раждане, а за същия период са родили 2 164 006 жени без интервенции върху шийката. Установява се, че при жени, родили след конизация релативния риск за късен аборт (преди 24 г.с.) в сравнение с контролната група е 4 пъти по-голям.

Има множество подобни проучвания, които показват повишеният риск при бременност след ексцизионна терапия. Много от тези изследвания съпостатвят различните ексцизионни техники и резултатите показват, че прогнозата за последваща бременност е понякога в пъти по добра след LLETZ в сравнение с оперативната конизация.

3. Цел и задачи

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Да се проучат възможностите на електробримковата ексцизия за диагностика и лечение на епителните изменения на маточната шийка и на база на получените резултати да се направи оценка на предимствата и недостатъците, сравнени с класическата конизация.

ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Задача 1. Да се анализира влиянието на анамнестичните и клинични фактори върху развитието на преканцерозите при изследвания контингент жени

Задача 2. Да проучим състоянието на епитела на маточната шийка при обособените групи пациентки

Задача 3. Да проучим и сравним диагностичните възможности на техниката на електробримковата ексцизия и класическата конизация на маточната шийка

Задача 4. Да проучим и сравним терапевтичните резултати от двете техники при пациентки с радикална ексцизия и остатъчна болест.

Задача 5. Да се оцени диагностичната стойност на сепарираното пробно абразио, извършвано по време на класическа конизация.

Задача 6: Да се определи влиянието на фактора оперативна техника върху близките и далечни терапевтични резултати в двете групи.

Задача 7: Да се оцени влиянието на някои фактори върху вида и честотата на окончателната хистологична диагноза, както и върху вида и честотата на персистенцията/рецидивите.

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведено е ретроспективно и проспективно проучване за периода 2012-2015 год., обхващащо пациентки на възраст между 10-69 год. Участниците в проучването са разделени в две основни групи: гр.1 - LLETZ (552 жени-73,4%) и гр.2 – Conisatio (200 жени-26,6%).

LLETZ процедурите са извършени в Медицински център „ Д-р Божидар Славчев“, а конизациите в Първа гинекологична клиника на СБАЛАГ „Майчин дом“ гр. София, като и двата типа интервенции са осъществени от едни и същи оператори по стандартизирана методика.

Всички хистопатологични материали са изследани в съответната лаборатория на СБАЛАГ „ Майчин дом“.

Критерии за включване:

- хистологично доказана чрез насочена биопсия под колпоскопски контрол високостепенна интраепителна лезия на маточната шийка независимо от разположението си спрямо цервикалния канал;
- хистологично доказана чрез насочена биопсия под колпоскопски контрол нискостепенна интраепителна лезия на маточната шийка с неясна граница спрямо, или навлизаща в цервикалния канал;
- трикратно повтарящи се патологични цитонмазки от цервикален канал

Изключващи критерии:

- доказан карцином на маточната шийка;
- извършени в други клинични звена конизации и LLETZ процедури;

Пациентките в двете групи нямат съществени различия по възраст, общо клинично състояние, тежест на колпоскопските находки, цитологичните и хистопатологични резултати.

4.1. Методи и методология:

4.1. Клинични методи

4.1.1.Гинекологичен преглед - оглед със спекулум (с невъоръжено око) на влагалищната част на маточната шийка (portio vaginalis colli uteri – PVCU), при което по възможност се идентифицира границата между плосък и цилиндричен епител (зона на преход); бимануална палпация за определяне големината, формата и разположението на матката, наличие на

патологични изменения и фиксация, състоянието на аднексите и околоните тазови структури.

4.1.2. Прицелната биопсия- извършвана е под колпоскопски контрол, с помощта на биопсична щипка (Kevorkian, Tishler или подобна) без необходимост от обезболяване. В редките случаи на упорита хеморагия от мястото на биопсията са прилагани локални каустични агенти (напр. Vagothyl), електрокоагулация на кървящия съд или влагалищна тампонада за 1-6 часа.

4.2 **Апаратни методи**

4.2.1 Колпоскопия -преди манипулацията и на 3-ти, 6 и 12 месец след нея. Използван е колпоскоп Leisegang с увеличение 7,5; 15 и 30 пъти. Колпоскопската находка е описана съобразно Римската колпоскопска номенкатура и абривиатурата на Б. Василев.

РИМСКА НОМЕНКЛАТУРА	АБРЕВИАТУРИ ЗА „КОЛПОСКОПСКА КАРТА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА“
Нормален (типичен, обичаен) колпоскопски образ	**N**
Многослоен плосък невроговяващ епител	**N-Sq**
Цилиндричен епител	**N-Gl**
Нормална зона на преход	**N-TZ**
Абнормен (атипичен, необичаен) колпоскопски образ	**A**
Бял епител след третиране с оцетна киселина *	**A-WE ****
• с плоска повърхност	**A-WE-Pl ****
• с микропапиларна или микронагъната повърхност	**A-WE-R ****
Пунктирана зона (пунктуация) *	**A-P ****
Мозайка *	**A-M ****
Левкоплакия *	**A-L ****
Йод-негативен участък	**A-J(-)**
Атипични съдове	**A-V****
СЪМНЕНИЕ ЗА ИНВАЗИВЕН РАК	**C ?**
НЕЗАДОВОЛИТЕЛНА КОЛПОСКОПИЯ	**UNSAT**
Границата плосък/цилиндричен епител не се проследява изцяло	
Тежко възпаление или тежка атрофия	
Не се визуализира маточна шийка	
РАЗНИ	
Микропапиларна повърхност, която не е бял епител	**R**
Екзофитни кондиломи	**Condyl**
Възпаление	**I**
Атрофия	**Atr**
Язва	**U**
Друго	**(описание)**

Като за унифициране на резултатите от колпоскопското изследване на маточната шийка са използвани следните описания и категории:

ОБЩА ОЦЕНКА		**Адекватност/неадекватност, причина TZ (Зона на трансформация)-видимост: да, не напълна видима, невидима (TZ- тип 1, 2, 3)**
НОРМАЛНИ НАХОДКИ		**Оригинален плосък епител- зрял, атрофия Цилиндричен епител, ектопия Метапластичен плосък епител, ovula Nabothi, жлезни устия, децидуоза при бременност**
АБНОРМНИ НАХОДКИ	**ОБЩИ ПРИНЦИПИ**	**Разположение на лезията- в/ извън TZ /CC Позиция по циферблата Размери на лезията/квадранти**
АТИПИЧНА-ЛЕКИ ИЗМЕНЕНИЯ	**НИСКА СТЕПЕН (grade I)**	**Нежен (тънък) WE, ирегулярни граници Нежна мозайка Нежна пунктирана зона**
АТИПИЧНА-ТЕЖКИ ИЗМЕНЕНИЯ	**ВИСОКА СТЕПЕН (grade II)**	**Плътен WE, бързо позитивиране; перигландуларни маншони Груба (релефна) мозайка Релефна пунктирана зона Ясни граници Лезия в лезията Симптом на хребета, дрипата**
АТИПИЧНА-НЕСПЕЦИФИЧНИ ИЗМЕНЕНИЯ	**НЕСПЕЦИФИЧНИ**	**Левкоплакия Ерозия Луголова проба +/-**
СЪМНЕНИЕ ЗА ИНВАЗИЯ		**Атипични съдове, чупливост Екзофит Некроза Улцерация**
ДРУГИ		**Конгенитална TZ, кондиломи, полипи, възпаление, стеноза, вродени аномалии, ендометриоза.**

4.3. Хирургични, оперативни

4.3.1 Електроексцизия и коагулация (LLETZ) с електрохирургичен апарат “ERBE“ICC 300

4.3.2 Конизация на маточната шийка

4.3.3 Антропометрия

При хоспитализацията са измерени ръста в сантиметри и теглото в килограми. Използван е медицински кантар с механично определяне на теглото и сантиметър.

- Кръвно налягане и пулс

Общото състояние се оценява чрез изследване на виталните показатели – дишане, цвят на кожата, измерване на пулс и кръвно налягане. Кръвното налягане се измери с механичен сфингоманометър в mmHg.

4.4. Параклинични методи

4.4.1. Цитонамзка- вземане на ексфолиативен материал за цитологично изследване от PVCU, най-вече от зоната на преход, като пробовземането е с четка или тупфер, тип “конвенционална”. На всяка пациентка е вземана цитонамазка преди колпоскопското изследване, на 3-ти 6 и 12 месец след проведената ексцизионна терапия на маточната шийка. Резултатите са описвани в групи по PAP и Бетезда.

<table>
<tr><th>Papanicolaou</th><th>СВЕТОВНА ЗДРАВНА ОРГАНИЗАЦИЯ</th><th>CIN</th><th>Bethesda 1991</th><th>Bethesda 2001</th></tr>
<tr><td>I</td><td colspan="3">Нормална цитонамазка</td><td rowspan="2">Отрицателна за епителна абнормност цитонамазка</td></tr>
<tr><td rowspan="4">II</td><td colspan="2" rowspan="2">Атипизъм</td><td>Цитологични данни за инфекция, реактивни процеси</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ASCUS</td><td>ASC-US</td></tr>
<tr><td colspan="2">Атипични жлезни клетки</td><td>ASC-H</td><td>Атипични жлезни клетки</td></tr>
<tr><td rowspan="2">III</td><td rowspan="2">Лека дисплазия</td><td>Condyloma</td><td rowspan="2">LSIL</td><td rowspan="2">LSIL</td></tr>
<tr><td>CIN I</td></tr>
<tr><td>Умерена дисплазия</td><td>CIN II</td><td rowspan="3">HSIL</td><td rowspan="3">HSIL</td></tr>
<tr><td rowspan="3">IV</td><td>Тежка дисплазия</td><td rowspan="2">CIN III</td></tr>
<tr><td>Ca in situ</td></tr>
<tr><td>AdenoCa in situ</td><td>CGIN</td><td>AGUS</td><td>AIS</td></tr>
<tr><td>V</td><td colspan="4">ЦИТОЛОГИЧНИ ДАННИ ЗА ИНВАЗИВЕН РАК</td></tr>
</table>

4.4.2. Хистологично изследване на биопсичния материал и препарата след LLETZ процедурата

Тъканните проби на всички пациентки в двете групи са изследвани хистологично в Пато-хистологична лаборатория на СБАЛАГ "Майчин дом" ЕАД – София. Използвана е стнадартна процедура за изготвяне на парафинови блокчета. Срезовете са осигурени с помощта на микротом. Използвано е оцветяване на препаратите с хематоксилин-еозин.

4.5. Епидемиологичен

4.5.1.Информационен метод: първичната медико-социологическата информация е взета от документите (лист „История на заболяването") на хоспитализираните пациентки и от амбулаторните листа на лекуваните в МЦ.

4.5.2.Анкетен метод

4.6. Статистически

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 22.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p<0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. ***Дескриптивен анализ*** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. ***Вариационен анализ*** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
3. ***Графичен анализ*** – за визуализация на получените резултати.
4. ***Алтернативен анализ*** – за сравняване на относителни дялове.
5. ***Точен тест на Фишер и тест χ^2*** за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. ***Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк*** – за проверка на разпределението за нормалност.
7. ***Т-критерий на Стюдънт*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
8. ***Непараметричен тест на Ман-Уитни*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. ***Бинарна логистична регресия -*** за количествена оценка на изследваните фактори.

4.3.Методология

4.3.1 LLETZ – Манипулация е извършена в амбулаторни условия в ранна фоликуларна фаза. Използвани са дъговидни бримки с диаметър при основата 1, 2 и 3см, в зависимост от всеки конкретен случай, като при всички е ексцизиран допълнително с дъговидна или П-образна бримка -1см резекционна линия, която наричаме връх на конус. След ексцизията при всички случай е постигната ефективна хемостаза с помощта на топчест електрод.





Процедурата е извършвана с помощта а електрохиргичен апарат “ERBE“ICC 300, като обичайната използвана мощност при ексцизията е 150W, а при коагулация на кървящите съдове 100W.



По време на манипулацията е приложена локална инфилтративна анестезия с Lidocaine 1 % или 2%, 10ml., поставен на 12, 3, 6, и 9 часа на PVCU.

Минималната продължителност на оперативната манипулация заедно с анестезията е била 4 мин., а най-продължителната 11 минути.

На всяка пациентка е извършен контролен преглед след процедурата на 3-ти 6-ти и 12 месец. Проведена е хормонална терапия с цел отлагане на следващата менструация.

4.3.2 Конизация на маточната шийка - Манипулацията е извършена в условия на хоспитализация в I-ва Гинекологична клиника на СБАЛАГ "Майчин дом" ЕАД – София, в операционна зала под въздействието на спинална анестезия. Използван е класически метод на "cold knife" ексцизия на маточна шийка с последваща пластика на маточната шийка по метода на Shturmdorf или Beletzki или модифициран Beletzki. На 141 от пациентките (70% от конизациите), по време на операцията е извършен сепариран пробен кюретаж. Минималната продължителност на операцията заедно с анестезията е била 23 мин., а максималната-47 мин., като от това време са извадени времената за подготовка и продължителността на сепарираното абразио, там където е извършвано. Всяка пациентка е имала минимален болничен престой от 48 часа в болницата и рутинно проследяване в рамките на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след конизацията. Преди операцията всяка пациентка е попълнила фиш за информирано съгласие. Моментът на операцията е съобразен в ранна фоликуларна фаза. Там където има менструална функция е приложено медикаментозно отлагане на следващо менструално кръвотечение

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Задача 1. Да се анализира влиянието на анамнестичните и клинични фактори върху развитието на преканцерозите при изследвания контингент жени

1.1 Възрастова характеристика на групите

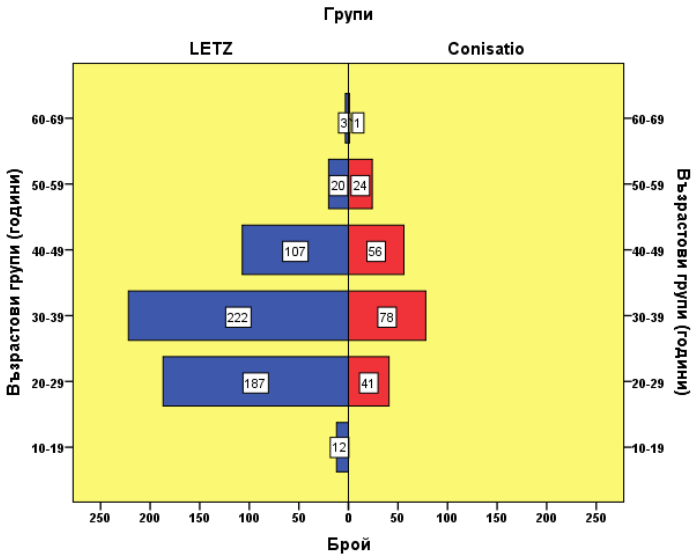
Възрастовото разпределние в двете групите е със средни стойности, показани в Таблица1. Средната възраст пациентките в двете групи е 35,39 години. За група на LLETZ средната възраст е 33,36 години, а в конизираната е 37,42 години. При анализа на възрастовото разпределение бихме могли да кажем, че средната възраст на пациентките от група Conisatio е сигнификантно по-висока от тази на пациентките от група LLETZ.

Таблица 1: Сравнителен анализ на възрастта при двете групи на изследване

Групи на изследване	Брой	$\overline{X}$	SD	Min	Max
LETZ	551	33,36	8,47	17	64
Conisatio	200	37,42	9,21	20	65
		p<0,001			

При по-подробно разглеждане на получените резултати, както е показано на фиг. 1 се вижда, че:

- С най-голяма численост – 222 (40%) между пациентките от група LETZ са тези на възраст между 30 и 39 години, следвани от тези с възраст 20-29 години със 187 (34%). Най-малко са от декадата 60-69 години – 3 (0,5%);
- При група Conisatio най-много -78 (39%) са от възрастова група 30-39 години, следвани от 40-49 с 56 (28%). Най-малко -1 (0,5%) са от декада 60-69 години, а между 10 и 19 няма нито една.



Фигура 1: Разпределение на участничките в проучването по групи на изследване и възрастови групи

От фигурата ясно личи, че най-високата честота на ексцизионни техники е във третата и четвъртата декада от живота. Това отразява възрастовото разпределение на умерените и тежки дисплазии, индицирали манипулацията, което е в унисон с еволюцията на цервикалните интраепителни лезии във времето по принцип.

От табл. 1 става ясно, че средната възраст на пациентките от група Conisatio е сигнификантно по-висока от тази на пациентките от група LLETZ.

Таблица 2: Сравнителен анализ на възрастта при двете групи на изследване

Групи на изследване	Брой	$\overline{X}$	SD	Min	Max
LETZ	551	33,36	8,47	17	64
Conisatio	200	37,42	9,21	20	65
		p<0,001			

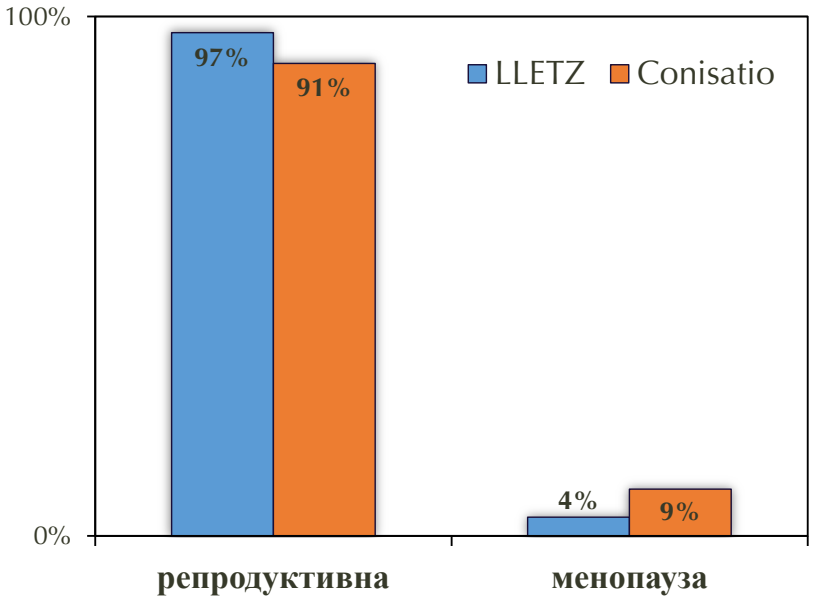
1.2 Сравнение на пациентките по показтел менопауза

Общият брой проучени по този показател пациентки с LLETZ процедура е 505. От тях в период на менопауза са 16 или 3,1%. В групата с конизация от общият брой пациентки 181, 18 са в менопауза. Това прави 9%. Това може да се види нагледно и от табл.2. Вижда се, че пациентките в менопауза са със статистически достоверно по-висок относителен дял в групата с Conisatio.

Таблица 3: Разпределение на пациентките по група на изследване и менопауза (p=0,001)

Менопауза	Статистика	Групи		Общо
		LETZ	Conisatio	
Не	Брой	505	181	686
	%	96,9	91,0	95,3
Да	Брой	16	18	34
	%	3,1	9,0	4,7
Общо	Брой	521	199	720
	%	100,0	100,0	100,0

Забележка: данни за показателя менопауза липсват при 31 от пациентките



Фигура 2 Честотно разпределение на пациентките в двете групи по показател „менопауза“

1.3 Репродуктивни анамнестични фактори

Анамнеза за раждания

По показателя раждания в двете групи са проучени общо 725 пациентки (526 с LLETZ и 199 конизация), без значение от начина на родоразрешение и съответния гестационен срок.

В групата с LLETZ броят на пациентките без раждане са 268 или 51%. С едно раждане-151 или 28,7%. С две раждания са 104 или 19,8%. С повече две раждания са 3 или 0,6%. Във втората група броят на пациентките без раждане са 82 или 41,2%. С едно раждане са 57 или 28,6%. С две раждания са 58 или 29,1%. С повече от две са 2 или 1%.

Прави впечатление, че:

- Има статистически достоверна разлика между паритета в групите на изследване;
- Разликата се изразява в сигнификантно по-висок относителен дял на нераждали жени за група LLETZ и значимо по-висок относителен дял на пациентките с две и повече от две предходни раждания в групата с конизация.

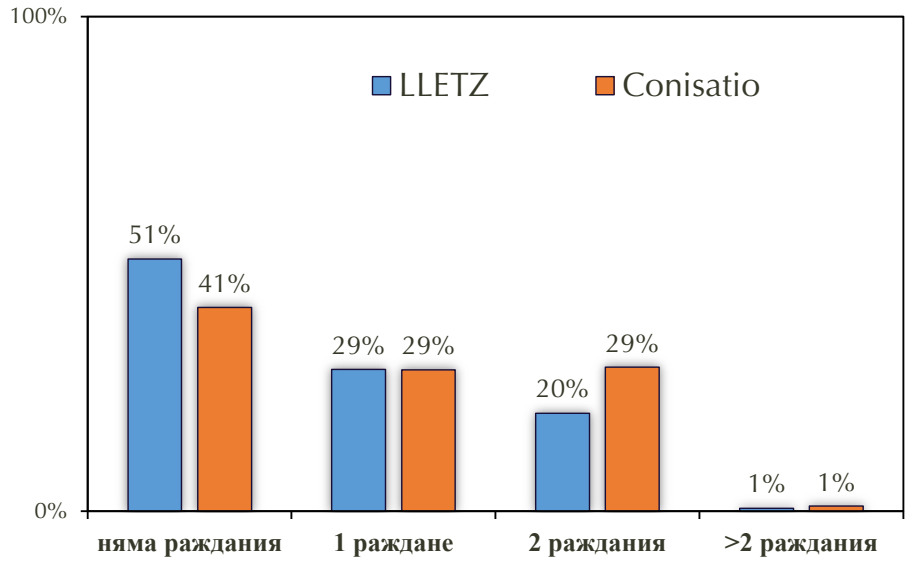
Това е видно и от табл. 3

Таблица 4: Честотно разпределение на пациентките по група на изследване и паритет

Паритет	Статистика	Групи		Общо
		LETZ	Conisatio	
Няма раждане	Брой	268	82	350
	%	51,0[a]	41,2[b]	48,3
Едно раждане	Брой	151	57	208
	%	28,7[a]	28,6[a]	28,7
Две раждания	Брой	104	58	162
	%	19,8[a]	29,1[b]	22,3
Повече от две раждания	Брой	3	2	5
	%	0,6[a]	1,0[b]	0,7
Общо	Брой	526	199	725
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Забележка: данни за показателя паритет липсват при 26 от пациентките



Фиг.3. Разпределение на пациентките в двете групи според репродуктивния статус

Обсъждане:

Според резултатите представени на таблици 1, 2 и 3, при раждали жени на възраст около и над 37 г., и при тези в менопауза, по-често се прибягва към класическа оперативна конизация, отколкото към LLETZ. Това вероятно се дължи на няколко фактора. LLETZ, като по-щадяща шийката процедура е предпочитана като терапия на избор при млади нераждали жени с тежки дисплазии и CIS, пред конизацията. [57] Известно е, че последната води често до деформация и по-значително скъсяване на шийката и може да бъде самостоятелна причина за големи спонтанни аборти и преждевременни раждания (до 30% по-висока честота) в сравнение с LLETZ (до 15 %). Друг фактор е и естествената еволюция на цервикалната онкогенеза, при която в по-напреднала възраст рискът от наличие на инвазивен карцином на шийката, скрит от окото на колпоскописта или пропуснат от първоначалната насочена биопсия е по-висок. Това кара много оператори да предпочетат оперативната конизация пред електробримковите техники, под предлог че така ще бъде изрязан по-голям и "сигурен " конус и по-добре ще се овладее евентуално обилно кръвотечение [58]. Не на последно място трябва да

се има предвид, че при раждалите пациентки (особено след вагинално раждане), шийката често е хипертрофична, деформирана и с лацерационен ектропион. Това би могло да затрудни електробримковата ексцизия, поради липсата на достатъчно голяма бримка, която да обхване цялата зона на трансформация. По-обширна ексцизия предполага по-силно кървене и проблеми с хемостазата. В такива случай, практиката е показала, че LLETZ е напълно приложим, като се използва техника на ексцизия на зоната на два три пъти до колпоскопски здрав участък, като последващата хемостаза е толкова ефективна, колко и при по-малки конуси.

1.4.Анамнеза за предхождащи терапевтични интервенции

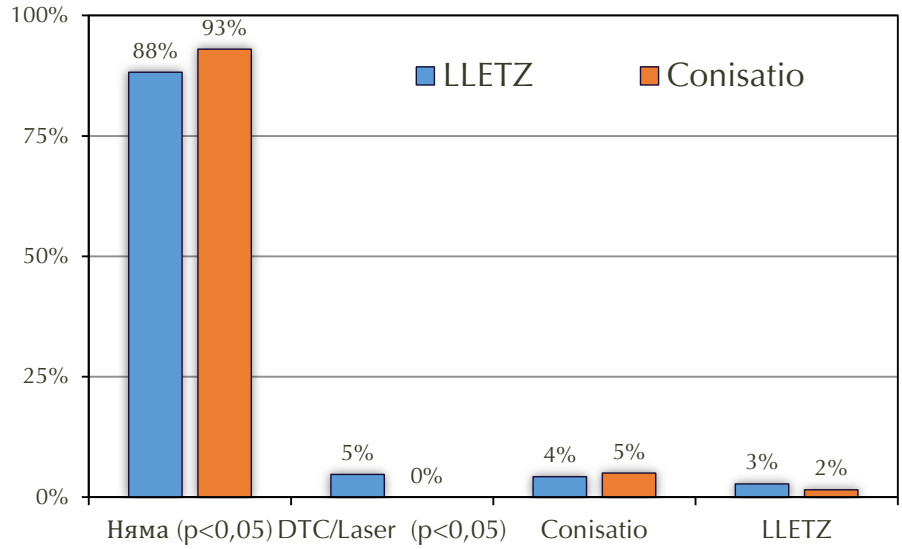
Всички пациентки подробно са разпитани по отношение на наличие или липса на предхождащи терапевтични манипулации върху маточната шийка. В групата с LLETZ броят на пациентките без манипулации са 486 или 88%. Най-многа предходни интервенции в тази група са ДТК/лазер вапоризация - 26 или 4,7%. Във втората група броят на пациентките с терапевтични манипулации са 93 или 50 %. Основно са след предходна конизация – 10 (5%). При разглеждане на получените резултати (табл. 4) става ясно, че:

- Има статистически достоверна разлика между предходните терапевтични манипулации върху маточната шийка в групите на изследване;
- Разликата се изразява в сигнификантно по-висок относителен дял на пациентките без предходни манипулации за група Conisatio и значимо по-висок относителен дял на DTC/Laser vaporisatio при пациентките от група LLETZ.

Таблица 5: Разпределение на пациентките по група на изследване и предходни терапевтични манипулации върху маточната шийка.

Предходни деструктивни манипулации	Статистика	Групи		Общо
		LETZ	Conisatio	
Няма	Брой	486	186	672
	%	88,2[a]	93,0[b]	89,5
DTC/Laser vaporisatio	Брой	26	0	26
	%	4,7[a]	0[b]	3,5
Conisatio	Брой	23	10	33
	%	4,2[a]	5,0[a]	4,4
LETZ	Брой	15	3	18
	%	2,7[a]	1,5[a]	2,4
Conisatio + LETZ	Брой	0	1	1
	%	0[a]	0,5[a]	0,1
Повече от едно conisatio	Брой	1	0	1
	%	0,2[a]	0[a]	0,1
Общо	Брой	551	200	751
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)



Фиг. 4. **Процентно разпределение на пациентките по група на изследване и предходни терапевтични манипулации върху маточната шийка**

Обсъждане:

Този резултат вероятно се дължи на това, че пациентките с предходни терапевтични процедури се проследяват по-често. Лезиите върху вече лекуваната шийка са по-малки по размер, локализирани около и в цервикалния канал, колпоскопският атипизъм е по-неясен в сравнение със случаите без предходна терапия. След интервенции върху PVCU, зоната на трансформация е изменена в резултат от скарификация, деформация и наличие на млад метапластичен епител, което затруднява диагностичното уточняване. Остава открит въпросът дали се касае за персистенция или рецидив след предходното лечение или болестта е нововъзникнала. Освен тези фактори, стои проблемът с вече травмираната шийка от предишна интервенция, особено при нераждали жени. Затова необходимата ексцизионна манипулация трябва да бъде максимално щадяща без компромис с ефективността. Като бърза, лесна, прецизна и по-малко травматична електроексцизията явно има известно предимство в тези случаи пред оперативната конизация.

Трябва да се има предвид факта, че цервикалната онкогенеза е сравнително бавен процес. Когато се установи тежка дисплазия или CIS, се приема, че тези пациентки дълго

време са пропускани от организирания или опортюнистичен скрининг. Не са диагностицирани и лекувани своевременно лекостепенните изменения. Измененията в тези случаи са предимно мултифокални и потенциално високостепенни. Може би това е една от причините малко по-често да се прибягва към оперативната конизация вместо LLETZ, заради опасения от наличието на евентуален инвазивен карцином или риск от непълна ексцизия.

Задача 2. Да проучим състоянието на епитела на маточната шийка при обособените групи пациентки

Тази задача има за цел да проучи състоянието на епитела на маточната шийка при двете основни групи жени, като оцени цитологичните, колпоскопски и биопсични данни, а направения статистически анализ докаже, че по тежест диагностицираните изменения са сравними, както и да оцени HPV принадлежност сред пациентките в гр. 1

2.2. Разпределение на пациентките в двете групи спрямо колпоскопската находка

Колпоскопската находка е интерпртирана спрямо предложените по-горе класификации.

Нашите резултати показаха следното; Без първоначален колпоскопски атипизъм бяха 50 пациентки в група на LLETZ (9,5%) и 33 пациентки в групата с конизация(17,4%). С лек колпоскопски атипизъм в първа група са 120 пациентки (22,9%), а във втора 142 (74,7%). С тежки изменения сред изследваните с LLETZ са 30 (5,7%) и 3 (1,6%) съответно в група конизация.

Прави впечатление големият брой на пациентките с атипични неспецифични изменения в първата група- 305 (58,1%).

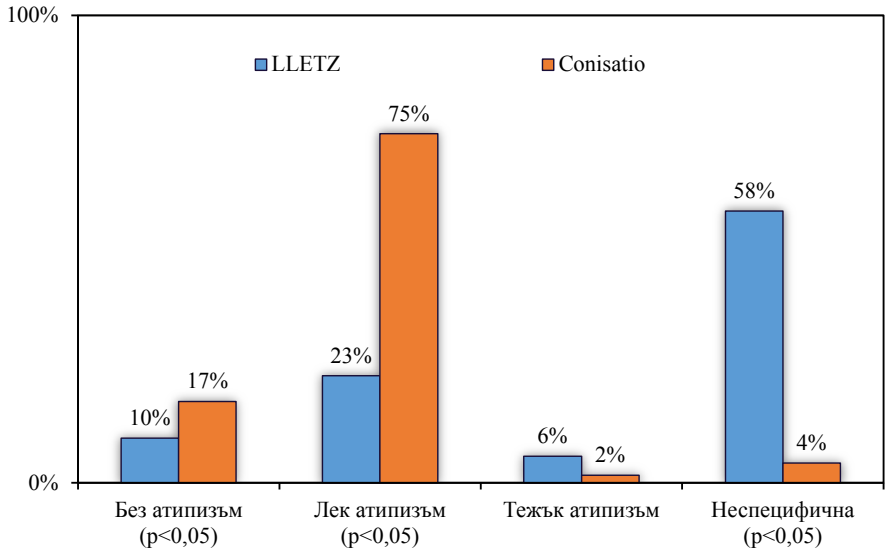
От табл. 5 и фиг. 5 се вижда, че има статистически достоверна разлика между колпоскопските находки в групите на изследване. Тя се изразява в сигнификантно по-висок относителен дял на пациентките с нормална находка и с лек колпоскопски атипизъм за група Conisatio, и значимо по-висок относителен дял на Атипична - неспецифични изменения при пациентките от група LETZ.

Таблица 6: Разпределение на пациентките по група на изследване и колпоскопска находка.

Колпоскопска находка	Статистика	Групи		Общо
		LETZ	Conisatio	
Нормална	Брой	50	33	83
	%	9,5[a]	17,4[b]	11,6
Атипична – леки изменения	Брой	120	142	262
	%	22,9[a]	74,7[b]	36,6
Атипична – тежки изменения	Брой	30	3	33
	%	5,7[a]	1,6[a]	4,6
Атипична - неспецифични изменения	Брой	305	8	313
	%	58,1[a]	4,2[b]	43,8
Суспектни за инвазия	Брой	1	0	1
	%	0,2[a]	0[a]	0,1
Разни	Брой	19	4	23
	%	3,6[a]	2,1[a]	3,2
Общо	Брой	525	190	715
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Забележка: данни за показателя колпоскопска находка липсват при 36 от пациентките



Фиг. 5 Процентно разпределение на пациентките в двете групи по колпоскопска находка

Обсъждане:

Когато се обсъждат тези резултати, от които се вижда че в случаите с лек колпоскопски атипизъм по-често се прави конизация трябва да се съобразят два фактора. От една страна колпоскопията е субективна методика и е много трудно да се стандартизират резултатите подадени от отделните специалисти, както и предпочитанията и владеенето на конкретен терапевтичен подход. От друга страна, предходната задача показа че възрастта и паритета на пациентките в групата с конизация са по-големи. Много колпоскописти отбелязват, че с възрастта се наблюдава тенденция атипизмът да намалява като тежест обратнопропорционално на тежеста на хистологичните находки при насочените биопсии.

Заслужава внимание значимо по-високият дял на случаите с неспецифичен атипизъм в група LLETZ. В практиката много често тежестта на колпоскопският атипизъм не съответства на тежестта на епителните изменения. Особено трудни за интерпретация са неспецифично атипичните лезии, навлизащи в цервикалния канал. Дори хистологичната находка от ектоцервикалната им част да е нискостепенна остава съмнението за тежък CIN вътре в канала. Диагностичните възможности в тези ситуации се свеждат до цитонамазка, ендоцервикален кюретаж или ексцизионна процедура. Доколкото цитонамазката като методика е с умерена

чувствителност (около 67%) и още по-ниска специфичност (приблизително 33%), ендоцервикалният кюретаж е с висока специфичност (97%), но ниска чувствителност (18-47% според различни източници), то най-надеждният способ остава ексцизията. От възможните ексцизионни методики следва да се избере по-малко инвазивната и с по-малко и леки потенциални усложнения. Това е най-вероятната причина за по-високата честота на LLETZ при неспецифични атипични находки със съмнителен, а несигурен характер на измененията, най-вече навътре в канала на маточната шийка.

2.3 Анализ на резултатите от цитологичното изследване на PVCU в двете групи пациентки;

Проучването на данните от цитологичните изследвания преди проведениете оперативни процедури се установява, че има статистически достоверна разлика между цитология от PVCU и СС по Papanicolaou в групите на изследване.

- при пациентки с LLETZ с първа група цитонамзка са 27 (4,9%), с втора са 153 (27,8%), с трета А и Б общо 356 (64,7%), с четвърта 12(2,2%) и пета 2(0,4%).
- при пациентките с конизация се наблюдава следното разпределние; няма такива с първа група цитонамазка, с втора са 28(14,1%), с трета А и Б общо са 169(85%), с четвърта са 2(1%),а с пета също няма.

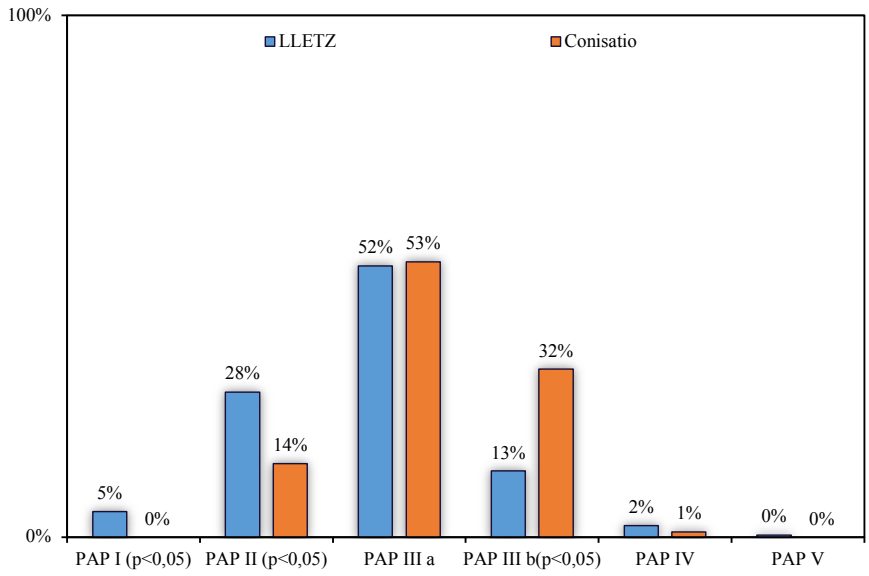
При сравнение се вижда сигнификантно по-висок относителен дял на пациентките с PAP I и II за група LLETZ и значимо по-висок относителен дял на PAP IIIB при пациентките от група Conisatio (табл. 6 и 7).

Таблица 7: Разпределение на пациентките по групи и резултатите от цитологичното изследване на PVCU.

Цитология PVCU	Статистика	Групи		Общо
		LETZ	Conisatio	
I	Брой	27	0	27
	%	4,9[a]	0[b]	3,6
II	Брой	153	28	181
	%	27,8[a]	14,1[b]	24,2
IIIA	Брой	286	105	391
	%	52,0[a]	52,8[a]	52,2
IIIB	Брой	70	64	134
	%	12,7[a]	32,2[b]	17,9
IV	Брой	12	2	14
	%	2,2[a]	1,0[a]	1,9
V	Брой	2	0	2
	%	0,4[a]	0[a]	0,3
Общо	Брой	550	199	749
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Забележка: данни за показателя цитология PVCU липсват при 2 от пациентките



Фиг.6 Разпределение на пациентките по групи и резултатите от цитологичното изследване на PVCU

При разглеждане на резултатите от цитологичното изследване на цервикален канал се установяват следните резултати:

От пациентките с LLETZ 11 са с първа група цитонамзка (2%), с втора 80 (14,5%), с трета А и Б общо 434 (78,9%),четвърта 21 (3,8%) и пета 4 (0,7%).

Във групата с конизация се наблюдава следното разпределние: с първа група цитонамзка от СС няма нито една пациентка, с втора 2(4%), с трета А и Б общо 189 (95%), четвърта 1 (0,5%) и пета 1(0.5%).

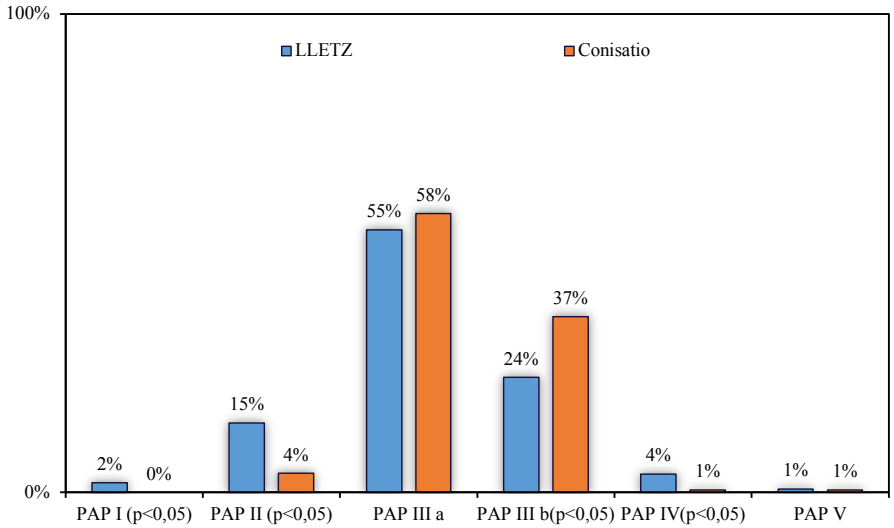
При сравнение се вижда, че и в двете групи с най-голям брой са пациентките с 3а и 3б групи.

Таблица 8: Честотно разпределение на пациентките по група на изследване и цитология СС по Papanicolaou

Цитология СС по Papanicolaou	Статистика	Групи		Общо
		LETZ	Conisatio	
I	Брой	11	0	11
	%	2,0[a]	0,0[b]	1,5
II	Брой	80	8	88
	%	14,5[a]	4,0[b]	11,7
IIIA	Брой	302	116	418
	%	54,9[a]	58,3[a]	55,8
IIIB	Брой	132	73	205
	%	24,0[a]	36,7[b]	27,4
IV	Брой	21	1	22
	%	3,8[a]	0,5[b]	2,9
V	Брой	4	1	5
	%	0,7[a]	0,5[a]	0,7
Общо	Брой	550	199	749
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Забележка: данни за показателя цитология СС по Papanicolaou липсват при 2 от пациентките



Фиг. 7 Разпределение на пациентките по групи и резултатите от цитологичното изследване на СС

2.3 Разпределение на пациентките според предхождащия манипулацията резултат от биопсията на маточната шийка.

Общият брой пациентки с предварителна диагноза Ca in situ е 248. В първа група са 161 или 29,2 %, във втора 87 или 43,7%. Прави впечатление сигнификантно по-висок относителен дял на пациентките с Ca in situ за група Conisatio.

Дисплазия втора степен се среща при 96 (17,4%) от група LLETZ и при 29 (14,6%) от пациентките в група Conisatio.

Дисплазия трета степен се среща при 218 (39,6%) пациентки в първа група и при 78 (39,2%) във втора група.

Прави впечатление високия брой на пациентки с нискостепенни лезии и хистологична диагноза койлоцитна дисплазия 64 (11,6%) преди манипулацията в групата с LLETZ.

От табл. 8 става ясно, че:

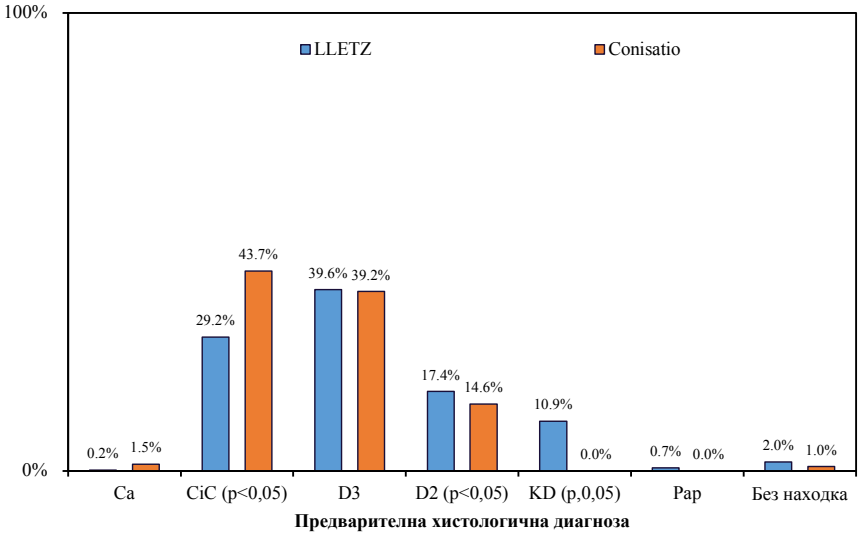
- Има статистически достоверна разлика между находките от предварителната биопсията в групите на изследване;
- Разликата се изразява в сигнификантно по-висок относителен дял на пациентките с Ca in situ за група Conisatio и значимо по-висок относителен дял на Койлоцити/койлоцитна дисплазия и Дисплазия до II ст. вкл. при пациентките от група LLETZ.

Таблица 9: Честотно разпределение на пациентките по група на изследване и находка от биопсията

Находка от биопсията	Статистика	Групи		Общо
		LLETZ	Conisatio	
Нормална	Брой	11	2	13
	%	2,0[a]	1,0[a]	1,7
Ca in situ	Брой	161	87	248
	%	29,2[a]	43,7[b]	33,1
Дисплазия III ст.	Брой	218	78	296
	%	39,6[a]	39,2[a]	39,5
Койлоцити/ койлоцитна дисплазия	Брой	60	0	60
	%	10,9[a]	0[b]	8,0
Ca (инвазивен карцином)	Брой	1	3	4
	%	0,2[a]	1,5[a]	0,5
Дисплазия до II ст. вкл.	Брой	96	29	125
	%	17,4[a]	14,6[b]	16,7
Папилом	Брой	4	0	4
	%	0,7[a]	0[a]	0,5
Общо	Брой	551	199	750
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Забележка: данни за показателя биопсия липсват при една от пациентките



Фиг.8 Процентно разпределение на пациентките в вдете според предварителното хистологично изследване.

Обсъждане:

Тези резултати отново потвърждават разсъжденията до момента. Вижда се че има статистически значим превес на пациентките с патологична цитонамазка в групата с конизация в сравнение с LLETZ, както и статистически значимо по-голям брой на пациентките с предварителен резултат-Ca in situ в групата с конизация. От това можем да си направим два индиректни извода. Въпреки, че по литературни данни чувствителността на цитонамазката е около 63%, а специфичността и е 33%, все пак в случаите с тежки дислазии и особено Ca in situ, тя много често е абнормна. Това е сигнал и важен ориентир в диагностиката на напредналите лезии.

По-голямата честота на PAP I и II (т.е. нормална цитонамазка) в групата LLETZ и статистически значимо по-големият брой слуаи с койлоцитна дисплазия и дисплазия 2-ра степен от предоперативната биосия (т.е. нискостепенни лезии, които априори не са индикация за ексцизия) показват, макар и индиректно по-ниската чувствителност на цитодиагностиката,

а и на щипковата биопсия в конкретните случаи (няма възможност да се вземе насочена биопсия от ендоцервикалния участък на лезията). Отново за пояснение е нужно да се каже че при всички тези цитологично и хистологично нискостепенни находки, съответния колпоскопски атипизъм е навлизъл в цервикалният канал. Ето защо при тях се е прибягнало към ексцизионни методи с цел адекватна диагностика. Тъй като LLETZ е амбулаторна методика, бърза, лесна и краткотрайна, тя се избира и прилага с по-голяма свобода в сравнение с конизацията, и най вероятно това е една от причините за горните резултати.

2.4. HPV-типизация при пациентките с проведено терапевтично лечение

Всички пациентки са разпитани и е изследвана приложената документация по отношение на HPV-типизацията

В група LETZ (група 1) данни за HPV-типизация (PCR-изследване) има при 44 (8%) от пациентките.

На табл. 9 се вижда, че в група LETZ:

- С най-голям относителен дял (66%) са носителките на 16 тип HPV, следвани от тези със 18 тип (11%);
- С единични бройки са носителките на HPV тип 6 – от 6 до 13, 39 и 52.

От табл. 10 става ясно, че от пациентките с данни за HPV:

- Са най-много (27 или 61%) с окончателна хистологична диагноза Ca in situ, следвани от тези с Дисплазия III ст. (14 или 32%);
- С единични бройки са пациентките с другите две окончателни хистологични диагнози - Койлоцити/койлоцитна дисплазия и Дисплазия до II ст. вкл..

Таблица 10: Разпределение на пациентките от група 1 по HPV

HPV	Брой	Относителен дял (%)	Sp
6	1	2,3	2,2
8	1	2,3	2,2
11	1	2,3	2,2
13	1	2,3	2,2
16	29	65,9	7,1
18	5	11,4	4,8
31	2	4,5	3,1
33	2	4,5	3,1
35	3	6,8	3,8
39	1	2,3	2,2
52	1	2,3	2,2
56	2	4,5	3,1
58	2	4,5	3,1
59	3	6,8	3,8

Забележка: Сборът на процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентките са с положителен резултат за носителство на повече от един тип HPV.

Таблица 11: Честотно разпределение на пациентките от група 1 по HPV и окончателна хистологична диагноза

HPV	Ca in situ		Дисплазия III ст.		Койлоцити/ койлоцитна дисплазия		Дисплазия до II ст. вкл.		Общо	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
6	1	100,0							1	100,0
8			1	100,0					1	100,0
11			1	100,0					1	100,0
13					1	100,0			1	100,0
16	22	75,9	6	20,7	1	3,4			29	100,0
18	1	20,0	4	80,0					5	100,0
31	1	50,0	1	50,0					2	100,0
33	1	50,0	1	50,0					2	100,0
35	2	66,7	1	33,3					3	100,0
39	1	100,0							1	100,0
52			1	100,0					1	100,0
56	2	100,0							2	100,0
58	1	50,0					1	50,0	2	100,0
59	2	66,7	1	33,3					3	100,0
Общо	27	61,4	14	31,8	2	4,5	1	2,3	44	100,0

На табл. 11 се вижда, че в група LETZ с най-голям относителен дял (96%) са имащите високорискови HPV, докато нискорисковите и с умерен риск са само с по един случай.

От табл. 12 става ясно, че пациентките с данни за HPV:

- Са най-много (27 или 61%) с окончателна хистологична диагноза Ca in situ, следвани от тези с Дисплазия III ст. (14 или 32%);
- С единични бройки са пациентките с другите две окончателни хистологични диагнози - Койлоцити/койлоцитна дисплазия и Дисплазия до II ст. вкл.

Таблица 12: Честотно разпределение на пациентките от група 1 по вид на HPV

HPV	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Нискорискови	1	2,3	2,2
Високорискови	42	95,5	3,1
Умеренорисков	1	2,3	2,2
Общо	44	100,0	

Таблица 13: Честотно разпределение на пациентките от група 1 по вид на HPV и окончателна хистологична диагноза

HPV	Ca in situ		Дисплазия III ст.		Койлоцити/ койлоцитна дисплазия		Дисплазия до II ст. вкл.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нискорискови	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Високорискови	26	61,9	13	31,0	2	4,8	1	2,4
Умеренорисков	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Общо	27	61,4	14	31,8	2	4,5	1	2,3

Обсъждане:

При 61,9% от пациентиките, носители на високорисков тип HPV е диагностициран Ca in situ, 31% - дисплазия III. При една пациентка е доказан нискорисков тип и тук е диагностициран Ca in situ. При една пациентка е изолиран умеренорисков тип и е диагностицирана дисплазия III. Следователно HPV типизирането е полезен диагностичен метод, но трябва да се интерпретира в контекста на конкретната цитологична и колпоскопска находка. Вероятно клиничната стойност на HPV типизирането е по-висока в периода на проследяване [59], [60]. Подобни са данни от различни проучвания, дискутирани и взети под внимание в Европиейските гайдлайни за качество на скрининг на маточната шийка. [61],[62],[63],[64],[65]

Задача 3. Да проучим и сравним диагностичните възможности на техниката на електробримковата ексцизия и класическата конизация на маточната шийка

Като определим и сравним разпределението на хистологичните находки според тежестта на установените изменения в двете проучвани групи

3. За изпълнение на посочената задача се направи анализ и оценка на окончателните хистологични резултати, получени след провеждане на съответната оперативна

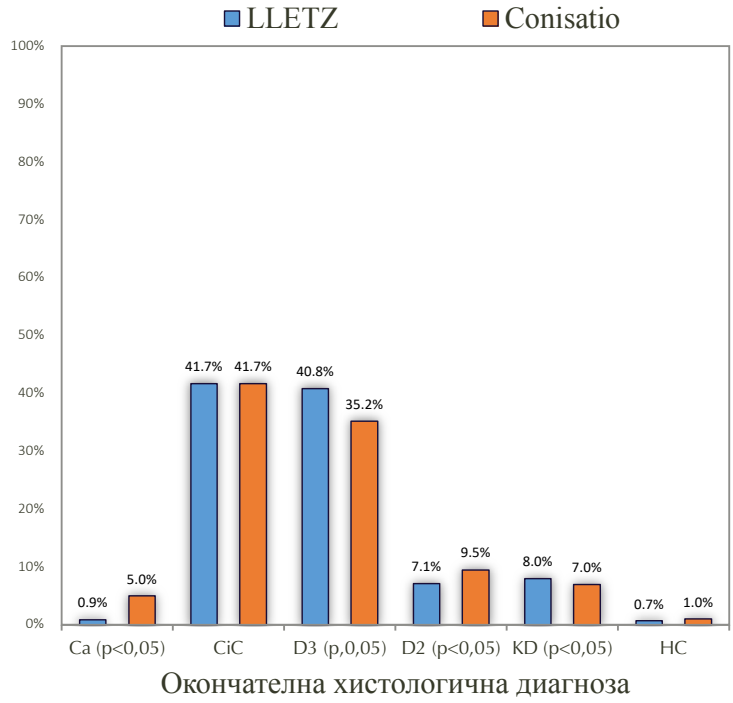
интервенция. И в двете групи с най-високи относителни дялове е окончателната хистологична диагноза Ca in situ – 230 пациентки в първа група или 41.7% и 83 пациентки във втора или 41.5%. Тя се следва от Дисплазия III ст., съответно 225 случая (40.8%) и 71 пациентки (35.5%). С най-малък процент е Хроничен цервицит-8.7% и 7% във втора група или липса на патологична находка.

Резултатите от табл. 13 показват че:

- Има статистически достоверна разлика между относителните дялове на окончателната хистологична диагноза в двете групи на изследване;
- Относителните дялове на Дисплазия III ст. и Койлоцити/койлоцитна дисплазия са значимо по-високи в група LLETZ, докато Ca (инвазивен карцином) и Дисплазия до II ст. вкл. са със сигнификантно по-висок относителен дял при пациентките от група Conisatio;

Таблица 14: Сравнителен анализ на окончателната хистологична диагноза в двете групи на изследване

Окончателна хистологична диагноза	Статистика	Групи		Общо
		LETZ	Conisatio	
Хроничен цервицит/б.о.	Брой	4	2	6
	%	0,7[a]	1,0[a]	0,8
Ca in situ	Брой	230	83	313
	%	41,7[a]	41,5[a]	41,7
Дисплазия III ст.	Брой	225	71	296
	%	40,8[a]	35,5[b]	39,4
Койлоцити/койлоцитна дисплазия	Брой	48	14	62
	%	8,7[a]	7,0[b]	8,3
Ca (инвазивен карцином)	Брой	5	11	16
	%	0,9[a]	5,5[b]	2,1
Дисплазия до II ст. вкл.	Брой	39	19	58
	%	7,1[a]	9,5[b]	7,7
Общо	Брой	551	200	751
	%	100,0	100,0	100,0



Фиг. 9 Сравнение на окончателната хистологична находка

Обсъждане:

От гореописаните резултати е видно, че LLETZ ефективен диагностичен и терапевтичен метод, сравним с конизацията. С което се потвърждава стойността на процедурата, подобно на описаните в литераурата проучвания.[66,67,68,69,70,71,72]

Тук отново е налице статистически значим превес на по-нискостепенните изменения от окончателната хистология в групата с LLETZ в сравнение с оперативната конизация, поради тенденцията да се прибягва по свободно към електробримковата методика, в случаите в които предоперативната биопсия показва умерена, лека или койлоцитни дисплазия. Известно е, че това не са сами по себе си индикации за ексцизионна терапия, а за деструктивна. Когато обаче такава хистология се установи от атипизъм, навлизащ в канала на шийката, възниква съмнение за по-тежки епителни изменения нагоре в цервикалния канал. Така в съображение влизат цервикалния кюретаж и ексцизионните техники - конизация, лазер-

конизация или електробримкови. Доколкото кюретажът в тези случаи е само диагностично средство то изрязването на конус от шийката предлага не само точна диагноза, но и най-често окончателна терапия. Тук възниква проблем с избора на методика. Понеже се касае за нискостепенни изменения от насочената биопсия логично е да се приложи възможно по-атравматичната процедура. Измежду проучваните техники електробримковата ексцизия често се явява предпочитана, поради това че е лесна, бърза, евтина, амбулаторна и не изисква сложна подготовка. Това до голяма степен показва диагностичната сила на LLETZ в сравнение с конизацията именно, поради много по-лесната и приложимост, даже до степен на т. нар. first visit LLETZ.

Честотата на инвазивния Ca е значимо по-висока в групата с конизация. Вероятно, поради факта, че при наличие на тежки изменения от цитология и хистология и сериозно съмнение за инвазия първично се пристъпва към конизация. Предразсъдък, недоверие към новия метод или конизацията все пак остава по-добър вариант в тези случаи? Включените в проучването пациенти са интервенирани от различни оператори. Не може да се изключи субективният избор и предпочитание на отделните оператори към определена оперативна техника – LLETZ или конизация.

3.2 Съвпадение на хистологичните находки от прицелната биопсия и резултатите, след приложените ексцизионни техники

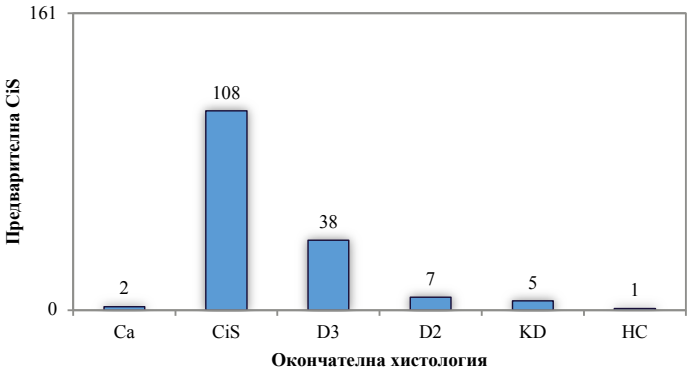
На табл. 14 се вижда, че в група LETZ:

- От първоначално диагностицираните 11 случаи с Хроничен цервицит или липса на патология, след ексцизията само един съвпада с предварителната хистологична диагноза, а най-много (36%) са класифицирани като Ca in situ.
- Диагностицираните чрез биопсия 161 случаи като Ca in situ в 67% са получили същата окончателна хистологична диагноза, следвани от Дисплазия III ст. с 24%;
- Определените чрез биопсия 218 случаи като Дисплазия III ст. в 50,5% са получили същата окончателна хистологична диагноза, следвани от Ca in situ с 41%;
- Само 1/3 (33%) от диагностицираните чрез биопсия 60 случаи като Койлоцити/койлоцитна дисплазия са получили същата окончателна хистологична диагноза, а 45% - Дисплазия III ст.;
- Класифицираният чрез биопсия единствен случай като Ca (инвазивен карцином) е получил окончателна хистологична диагноза хроничен цервицит/б.о.

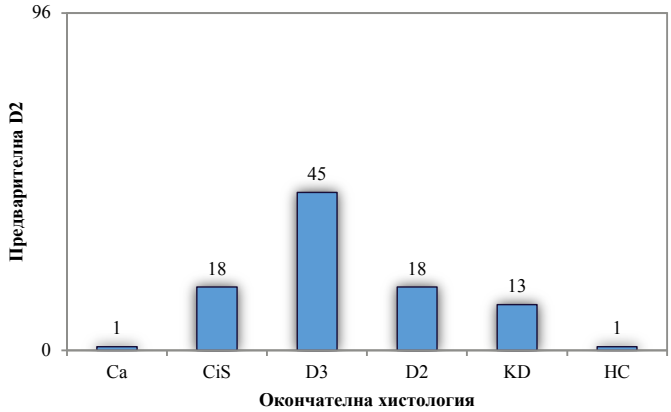
- Определените чрез биопсия 96 случаи като Дисплазия до II ст. вкл. само при 19% са получили същата окончателна хистологична диагноза, докато максималният процент от тях (47%) са класифицирани като Дисплазия III ст.;
- Диагностицираните чрез биопсия 4 случаи като Папилом са получили съвсем друга окончателна хистологична диагноза – 50% - Дисплазия III ст. и по 25% Ca in situ и Дисплазия до II ст. вкл..

Таблица 15: Сравнителен анализ на резултатите от биопсията и окончателната хистологична диагноза в група 1

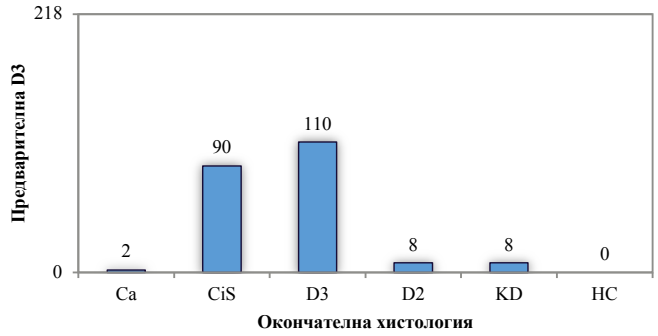
Биопсия	Статис-тика	Окончателна хистологична диагноза						Общо
		Хроничен цервицит/ б.о.	Ca in situ	Дисплазия III ст.	Койлоцити/ койлоцитна дисплазия	Ca (инвазивен карцином)	Дисплазия до II ст. вкл.	
Хроничен цервицит/б.о.	Брой	1	4	3	2	0	1	11
	%	9,1	36,4	27,3	18,2	0	9,1	100,0
Ca in situ	Брой	1	108	38	5	2	7	161
	%	0,6	67,1	23,6	3,1	1,2	4,3	100,0
Дисплазия III ст.	Брой	0	90	110	8	2	8	218
	%	0	41,3	50,5	3,7	0,9	3,7	100,0
Койлоцити/ койлоцитна дисплазия	Брой	0	9	27	20	0	4	60
	%	0	15,0	45,0	33,3	0	6,7	100,0
Ca (инвазивен карцином)	Брой	1	0	0	0	0	0	1
	%	100,0	0	0	0	0	0	100,0
Дисплазия до II ст. вкл.	Брой	1	18	45	13	1	18	96
	%	1,0	18,8	46,9	13,5	1,0	18,8	100,0
Папилом	Брой	0	1	2	0	0	1	4
	%	0	25,0	50,0	0	0	25,0	100,0
Общо	Брой	4	230	225	48	5	39	551
	%	0,7	41,7	40,8	8,7	0,9	7,1	100,0



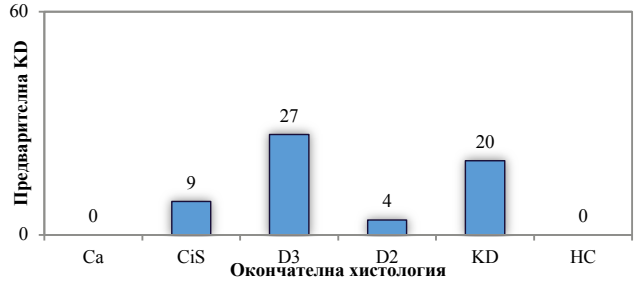
Фиг. 10 Разпределение по окончателна хистология след предварителна CiS в група LLETZ



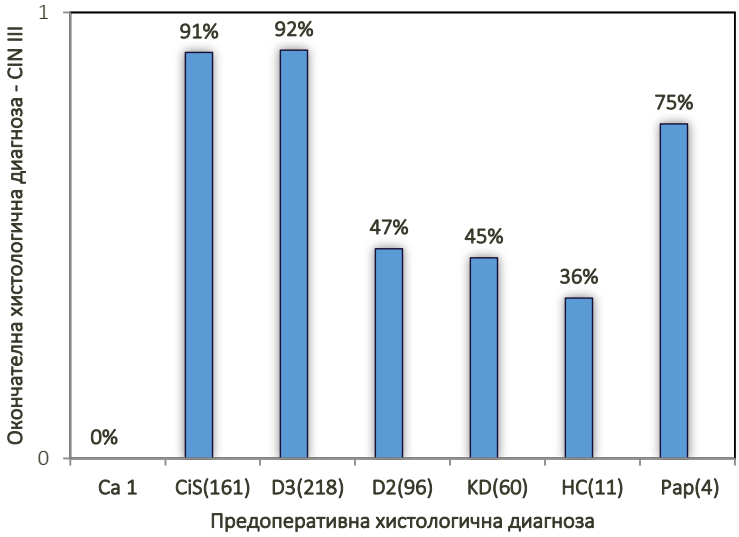
Фиг. 11 Разпределение по окончателна диагноза след предварителна D2 в група LLETZ.



Фиг. 12 Разпределние по окончателна диагноза след предварителна D3 в група LLETZ.



Фиг.13 Разпредление по окончателна диагноза след предварителна KD в група LLETZ.



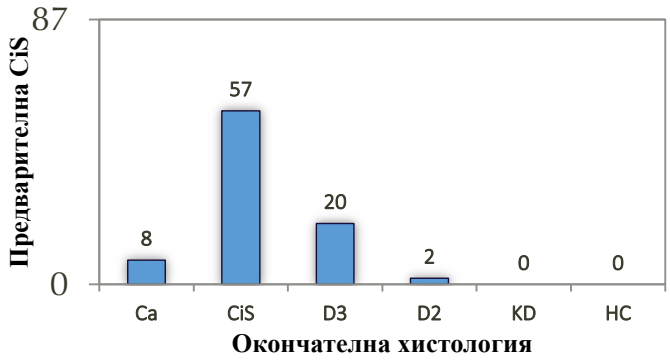
Фиг.14 Разпределение на предоперативните (предварителни) хистологични диагнози при окончателна (следоперативна) диагноза CIN III (CiS и D3) в група LLETZ.

От табл. 15 става ясно, че в група 2:

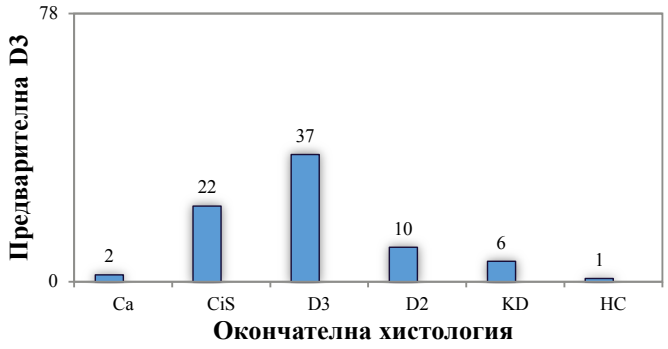
- От класифицираните два случаи с Хроничен цервицит/б.о. никой не е получил същата окончателната хистологична диагноза – класифицирани са като Ca in situ и Дисплазия III ст.;
- Диагностицираните чрез биопсия 87 случаи като Ca in situ в 66% са получили същата окончателна хистологична диагноза, следвани от Дисплазия III ст. с 23%;
- Определените чрез биопсия 78 случаи като Дисплазия III ст. в 47% са получили същата окончателна хистологична диагноза, следвани от Ca in situ с 28%;
- От класифицираните чрез биопсия три случая като Ca (инвазивен карцином) 1/3 е получил същата окончателна хистологична диагноза, а 2/3 - Ca in situ;
- Определените чрез биопсия 29 случаи като Дисплазия до II ст. вкл. само при 24% са получили същата окончателна хистологична диагноза, докато максималният процент от тях (41%) са класифицирани като Дисплазия III ст..

Таблица 16: Сравнителен анализ на резултатите от биопсията и окончателната хистологична диагноза в група 2

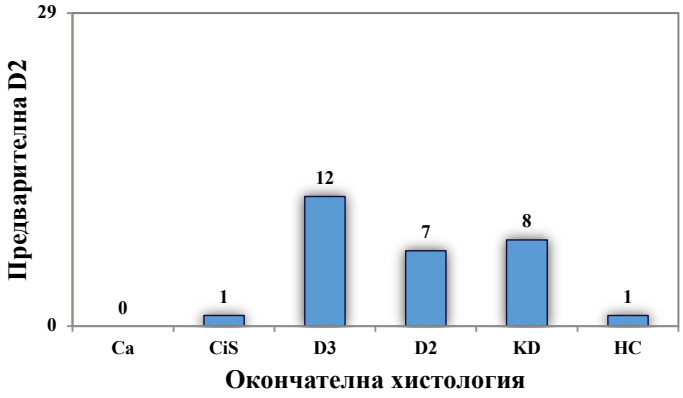
Биопсия	Статис-тика	Окончателна хистологична диагноза						Общо
		Хроничен цервицит/б.о.	Ca in situ	Дисплазия III ст.	Койлоцити/ койлоцитна дисплазия	Ca (инвазивен карцином)	Дисплазия до II ст. вкл.	
Хроничен цервицит/б.о.	Брой	0	1	1	0	0	0	2
	%	0	50,0	50,0	0	0	0	100,0
Ca in situ	Брой	0	57	20	0	8	2	87
	%	0	65,5	23,0	0,0	9,2	2,3	100,0
Дисплазия III ст.	Брой	1	22	37	6	2	10	78
	%	1,3	28,2	47,4	7,7	2,6	12,8	100,0
Ca (инвазивен карцином)	Брой	0	2	0	0	1	0	3
	%	0	66,7	0	0	33,3	0	100,0
Дисплазия до II ст. вкл.	Брой	1	1	12	8	0	7	29
	%	3,4	3,4	41,4	27,6	0	24,1	100,0
Общо	Брой	2	83	70	14	11	19	199
	%	1,0	41,7	35,2	7,0	5,5	9,5	100,0



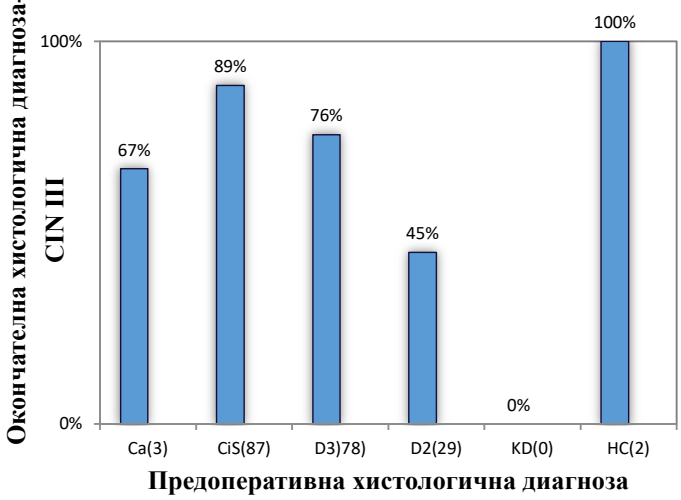
Фиг.15 Разпределение по окончателна хистологична диагноза след предварителнан CiS в група Conisatio.



Фиг. 16 Разпределение по окончателна хистологична диагноза след предварителна D3 в група Conisatio.



Фиг.17 Разпределение по окончателна хистологична диагноза при предварителна D2 в група Conisatio.



Фиг. 18 Разпределение по предоперативни (предварителни) хистологични диагнози при окончателна (следоперативна) CIN III (CiS и D3) в група Conisatio.

Обсъждане:

На базата на тези резултати могат да се направят няколко важни извода, които са от съществено значение за целите на дисертационния труд и могат да бъдат използвани като полезни практически препоръки. От таблица 14 и 15 се вижда, че и двете групи на проучването резултатите по отношение съпоставка на предварителната и окончателната хистологична диагноза са много сходни. Тъй като цел на проучването е да сравни диагностичните възможности на LLETZ в сравнение с оперативната конизация, то тогава задача 3 в значителна степен показва, че двата метода са на практика еднакви по този критерий. Разглеждайки резултатите тук трябва да се обърне съществено внимание най- вече на случаите, при които предоперативната хистология е показвала нискостепенни интраепителни лезии или даже липса на такива, а окончателната хистология от ексцизията е CIN III (Ca in situ или дисплазия III степен). Честотата при групата LLETZ е 36 %, а в групата конизация и двата проучени случая се оказват всъщност със CIN III. Интересени са и други две предварителни хистологични диагнози – койлоцитна дисплазия и сквамозен папилом на шийката. И двете диагнози се намират сред група LLETZ и няма такива случаи сред конизираните, може би поради отчетената вече по-голяма свобода на прибягване към LLETZ особено при неясни случаи, които от друга страна не се отчитат като достатъчен аргумент за оперативна конизация, като метод изискващ хоспитализация и криещ повече потенциални усложнения. Именно при тези пациентки ексцизията в близо половината установява CIN III. При други обстоятелства тези пациентки щяха да бъдат пропуснати или неадекватно лекувани с деструктивни техники. Друг важен извод, който произтича от двете таблици е, че когато от предоперативната биопсия се установява Ca in situ, то от окончателната хистология след LLETZ или конизация се установява в 90 % CIN III (било то Ca in situ-66-67% или дисплазия III степен-23-24%). В групата с LLETZ подобен процент се наблюдава и в случаите предоперативно установени, като дисплазия III степен (91,5%), а групата с конизация-75%, като обаче и в двете групи 1/3 от тези пациентки се оказват с Ca in situ.

LLETZ, като бърза и лесна техника, може да се прииложи дори и при първа визита е силен диагностичен и до голяма степен терапевтичен метод. Са in situ и дисплазия 3-та степен са категорични индикации за LLETZ или конизация, независимо дали навлизат или не в цервикалния канал, а останалите по-леки форми да дисплазия на шийка не са, но за да се пристъпи при тяк към ексцизионна манипулация, всички тези биопсии са взети от лезии навлизащи в цервикалния канал и респективно диагностично неуточнени и съмнителни. Т.е. в тези случаи LLETZ-а или конизацията се явяват важен способ в диагностиката, откриването на цервикалните интраепителни неоплазии и в болшинството от случаите и лечебен такъв. До колкото LLETZ , като методика е по-лесно и бързо приложим, най-вече в амбулаторни условия, с ниска честота на близки и далечни усложнения, то той се утвърждава като по-подходящ диагностичен способ от конизацията в случаите с колпоскопски атипични участъци, навлизащи в цервикалния канал, независимо от предварително биопсично уточнената по-лека степен на епително изменение на тяхната ектоцервикална част.

Задача 4. Да проучим и сравним терапевтичните резултати от двете техники при пациентки с радикална ексцизия и остатъчна болест.

Терминът **радикална ексцизия** използваме, когато резекционните линии са свободни от патологичен процес (отрицателна резекционна линия).

За **остатъчна болест** говорим тогава, когато се установява лезия при резекционната линия и/или върха на конуса (положителна резекционна линия). В случаите, при които се установява инвазивен карцином приемаме, че се касае за остатъчна болест, дори резекционните линии да са чисти, тъй като ексцизионната терапия тук се стчита за недостатъчна терапевтична модалност (освен при строго определни случаи) .

За **персистенция** сме приели наличието на CIN или инвазивен карцином върху маточната шийка от 3 до 12-тия месец на проследяване, при положение, че резекционните линии са били чисти.

В световната литература, що се отнася до CIN, се борави основно с понятията персистенция и рецидив, като няма единно становище за точна дефиниция на времевите рамки.

4.1.Остатъчна болест след приложение на LLETZ и Класическа конизация

- От всички 628 пциентки липса на остаъчна болест след проведената оперативна интервенция наблюдаваме във много висок дял-83.6%, съответно 83.8% в първа група и 83% във втора.
- Относителният дял на случаите, при които след процедурата липсва остатъчна болест (т.е. тези случаи, при които е постигната радикална ексцизия на лезията) е статистически значимо по-висок в група LLETZ. Установява се, че случаите, при които е намерен инвазивен карцином от ексцизията е със сигнификантно по-висок относителен дял при пациентките от група Conisatio.

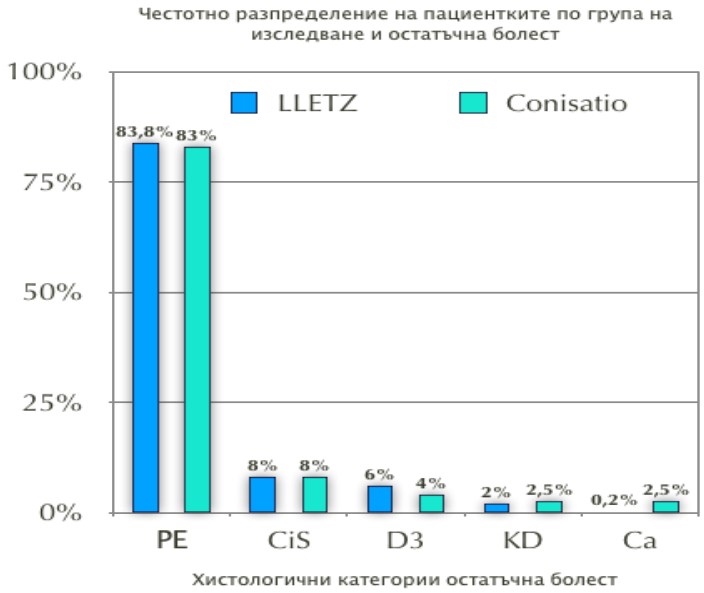
Резултатите от табл. 16 показват че:

- Има статистически достоверна разлика между относителните дялове на остатъчната болест в двете групи на изследване;

Таблица 17: Честотно разпределение на пациентките по група на изследване и остатъчна болест

Остатъчна болест	Статистика	Групи		Общо
		LLETZ	Conisatio	
Няма остатъчна болест (радикална ексцизия)	Брой	462	166	628
		83,8[a]	83,0[b]	83,6
Ca in situ	Брой	44	16	60
		8,0[a]	8,0[a]	8,0
Дисплазия III ст.	Брой	33	8	41
		6,0[a]	4,0[a]	5,5
Койлоцити/койлоцитна дисплазия	Брой	11	5	16
		2,0[a]	2,5[a]	2,1
Ca (карцином)	Брой	1	5	6
		0,2[a]	2,5[b]	0,8
Общо	Брой	551	200	751
		100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)



Фиг. 19 Разпределение на пациентките в двете групи по честота и вид на остатъчна болест.

4.2 Персистенция на процеса

За персистенция в група LLETZ са проследени 381 пациентки и 197 от конизираните.

На табл. 17, където данните касаят персистенция под формата на тежка дисплазия, Ca in situ и инвазивен карцином се вижда че:

- Има статистически достоверна разлика между относителните дялове на персистенцията в двете групи на изследване;
- Относителният дял на случаите без персистенция е значимо по-висок в група LLETZ, докато Дисплазия III ст., като установена персистенция е със сигнификантно по-висок относителен дял при пациентките от група Conisatio.

Таблица 18: Честотно разпределение на пациентките по група на изследване и персистенция – Ca in situ, дисплазия 3 ст. и инвазивен карцином.

Персистенция	Статистика	Групи		Общо
		LETZ	Conisatio	
Няма персистенция	Брой	342	163	505
		98,8[a]	94,2[b]	97,3
Ca in situ	Брой	1	3	4
		0,3[a]	1,7[a]	0,8
Дисплазия III ст.	Брой	1	4	5
		0,3[a]	2,3[b]	1,0
Ca	Брой	2	3	5
		0,6[a]	1,7[a]	1,0
Общо	Брой	346	173	519
		100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)



Фиг. 20 Разпределение на пациентките в двете групи по честота и вид на персистенцията.

Обсъждане:

Прави впечатление ниският процент (8% при Ca in situ и 6% при дисплазия III) на остаъчна болест след LLETZ, което акцентира върху високата терапевтична стойност на метода. Подобни са резултати на Златков [73] от проведено проучване на 114 пациенти, където остатъчна болест след LLETZ при CIN III/Ca in situ е 11,4%. Сравними са данни от подобно проучване с 227 пациенти на румънски колектив, където процентът остатъчна болест след LLETZ при CIN III/Ca in situ е 11,43% [74].

Задача 5. Да се оцени диагностичната стойност на сепарираното пробно абразио, извършвано по време на класическа конизация (само за група 2.).

5.1.Оценка диагностичната стойност на абразиото

Изследвани са хистологичните резултати от пациентките с приложен оперативен метод „Конизацио“. Изследвани са 141 (70%) от пациентките (само за група 2.);

От табл. 18 става ясно, че:

- От получените резултати с най-голям относителен дял е отсъствие на патологична находка (49%), следван от жлезист ендометриален полип (12%);

Таблица 19: Честотно разпределение на пациентките от група 2 по абразио

Абразио	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Не е извършено абразио	59	29,5	3,2
Ca in situ на маточна шийка (от канал)	4	2,0	1,0
Дисплазия III ст. на маточна шийка (от канал)	1	0,5	0,5
Жлезист ендометриален полип	24	12,0	2,3
Ca	1	0,5	0,5
б.о.	98	49,0	3,5
Истмикоцервикален полип	13	6,5	1,7
Общо	200	100,0	

На табл. 19 се вижда, че в група 2:

- Има пълно съвпадение на класифицираните 4 случаи с Ca in situ чрез абразио с окончателната хистологична диагноза от конуса.
- Класифицираният от абразиото единствен случай като Дисплазия III ст. е получил окончателна хистологична диагноза от конуса Ca in situ;
- Диагностицираните чрез абразио 24 случаи на Жлезист ендометриален полип в по 33% са получили окончателна хистологична диагноза от конуса- Ca in situ и Дисплазия III ст., следвани от Дисплазия до II ст. вкл. със 17%;
- Класифицираният чрез абразио единствен случай като Ca (инвазивен карцином) е получил същата окончателна хистологична диагноза от конуса;
- Определените чрез абразио 98 случаи, като такива без патологична находка в 43% са получили окончателна хистологична диагноза от конуса Ca in situ, следвани от Дисплазия III ст. с 37% и само 2% Хроничен цервицит/б.о.;

Определените чрез абразио 13 случаи на Истмикоцервикален полип при 46% са получили окончателна хистологична диагноза от конуса - Ca in situ, следвани от Дисплазия III ст. с 31%.

Таблица 20: Сравнителен анализ на резултатите от абразио и окончателната хистологична диагноза в група 2

Абразио	Статистика	Окончателна хистологична диагноза						Общо
		Хрон. цервицит/б.о.	Ca in situ	Дисплазия III ст.	Койлоцити / койлоцитна дисплазия	Ca (инвазивен карцином)	Дисплазия до II ст. вкл.	
Ca in situ	Брой	0	4	0	0	0	0	4
	%	0	100,0	0	0	0	0	100,0
Дисплазия III ст.	Брой	0	1	0	0	0	0	1
	%	0	100,0	0	0	0	0	100,0
Жлезист ендометриален полип	Брой	0	8	8	1	3	4	24
	%	0	33,3	33,3	4,2	12,5	16,7	100,0
Ca	Брой	0	0	0	0	1	0	1
	%	0	0	0	0	100,0	0	100,0
б.о.	Брой	2	42	36	7	3	8	98
	%	2,0	42,9	36,7	7,1	3,1	8,2	100,0
Истмико-цервикален полип	Брой	0	6	4	3	0	0	13
	%	0	46,2	30,8	23,1	0	0	100,0
Общо	Брой	2	61	48	11	7	12	141
	%	1,4	43,3	34,0	7,8	5,0	8,5	100,0

Обсъждане:

От така описаните резултати става видно, че от 141 сепарирани абразии само при 5 процедурата има реална диагностична стойност и показва необходимост от допълнителна терапия. При всички тези 5 случая резекционната линия на конуса съдържа остатъчна болест, което и без информацията от кюретажа налага допълнително лечение. Следователно би могло да се каже, че в нашето проучване на практика абразирането не е имало клинично диагностично значение. Важно е да се подчертае давността на подобни данни, изведени преди около 30 години [75,76]. В световен мащаб няма единно становище за диагностичната и предиктивна стойност на кюретажа по време на оперативна конизация.

Sanjay M. Ramchandani и сътр. провеждат ретроспективно проучване през 2001 г. на 152 пациентки, половината от които са третирани с класическа конизация, а другите - с електробримкова ексцизия. На всички е извършен ендоцервикален кюретаж по време на манипулацията. Случаите са обследвани по възраст и хистопатологичните резултати от конуса, ектоцервикалните и ендоцервикални резекционни линии и от ендоцервикалния кюретаж. Анализирана е връзката между тези резултати и наличието на CIN или карцином при последващото проследяване. Установено е, че всички горепосочени параметри са предвестници на евентуална персистенция или рецидив на заболяването. След задълбочена статистическа обработка обаче, само ендоцервикалната резекционна линия и тежестта на измененията са се оказали значителен предиктор за персистенция или рецидив [77]. Резултатите от ендоцервикалния кюретаж след уточняване състоянието на резекционните линии не се оказва съществен фактор, предсказващ персистенция или рецидив. Въз основа на тези данни, авторите не препоръчват рутинното извършване на пробно абразио по време на конизация или LEEP [78].

В един мултивариабилен логистично-регресионен анализ Lu, Chien-Hsing и сътр., се опитват да установят предиктивните фактори за персистенция/рецидив на CIN III при пациентки с оперативна конизация. Ендоцервикалният кюретаж след отделянето на конуса се оказал статистически най-важният предиктор за персистентно заболяване (OR 7.940, 95% CI 3.428–18.390, $P < .001$). Положителен връх на конуса и мултифокални лезии също имали положителна предиктивна стойност OR 2.972 (95% CI 1.401–6.281, $P = .004$) and 2.180 (95% CI 1.014–4.689, $P = .046$), съответно. На базата на тези резултати авторите стигат до заключението, че хистопатологичните резултати от ендоцервикалния кюретаж, резекционните линии и мултифокалността на лезията са единствените следоперативни предсказващи персистенция фактори при пациентите с CIN III [79].

Задача 6: Да се определи влиянието на фактора размер на конуса при LLETZ и влиянието на фактора оперативна техника при конизацио върху терапевтичните резултати.

При LLETZ е преимущество, че може да се измери размер на конуса. Технически е възможно благодарение на дефинирания размер на бримките, които се използват. Това е трудно осъществимо при класическата техника на конизацио.

За да стане възможно прилагането на бинарна логистична регресия остатъчната болест и персистенцията бяха групирани в две категории – няма и има.

6.1.Предиктори за радикалност

При изследване на диаметъра и височината на конуса, тези два показателя не се явяват сигнификантни фактори за постигане на радикалност (Табл. 20).

Таблица 21: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за радикалност

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Диаметър на конуса (мм)	11-20/до 10	0,829	0,398	1,727	0,617	0,828	0,398	1,725	0,615
	21-30/до 10	1,200	0,473	3,046	0,701	1,018	0,386	2,689	0,971
Височина на конуса (мм)	Над 10/до 10	1,292	0,735	2,272	0,373	1,246	0,693	2,241	0,463

6.2.Предиктори за персистенция

При изследване на диаметъра и височината на конуса, тези два показателя не се явяват сигнификантни предиктори за персистенция (Табл. 21).

Таблица 22: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за персистенция

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Диаметър на конуса (мм)	11-20/до 10	0,395	0,098	1,581	0,189	0,397	0,099	1,591	0,192
	21-30/до 10	0,348	0,035	3,478	0,369	0,430	0,041	4,454	0,479
Височина на конуса (мм)	Над 10/до 10	0,445	0,056	3,540	0,445	0,457	0,055	3,778	0,467

6.3. Влиянеие на оперативната техника при класическото конизацио върху радикалността на терапевтичната процедура

Резултатите от табл. 22 показват, че оперативната техника при конизацио не се явява статистически значим фактор за постигане на радикална ексцизия, т.е. не влияе на терапевтичния ефект от процедурата.

Таблица 23: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследвания предиктор за радикалността в група 2

Показател	Сравнение	Индивидуално			
		OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
Оперативна техника при конизацио	Модифициран метод на Beletzki / Sturmdorf-Beletzki	0,774	0,282	2,122	0,619
	Електроконизацио / Sturmdorf-Beletzki	0,552	0,226	1,349	0,192

Обсъждане:

Това, че оперативната техника не повлиява терапевтичния резултат е напълно оправдано, тъй като ексцизията на конуса при конизацио е на практика еднотипно като процедура, а различните техники засягат възстановяването на шийката и имат предимно пластичен характер. Тези различия, вероятно имат отношение към последващото възстановяване, възможностите за адекватно проследяване и функционалния интегритет на маточната шийка.

И в двете групи на проучването размерът на ексцизираният конус, като основа и височина е определян на базата на предварителната колпоскопска находка. Спазвано е правилото линията на ексцизия да минава на 3-4 мм периферно от границите на съответния атипичен участък. Също така при определяне на височината се взема предвид локализацията на лезията спрямо цервикалния канал, паритета и индивидуалните анатомичните особености на маточната шийка при всеки конкретен случай.

Не бяха намерени български и чуждестранни публикации, които конкретно да разглеждат размерите, височината на конуса или елементите от оперативната техника като фактори, влияещи на честотата на остатъчна болест и рискът от рецидив.

Задача 7: Да се оцени влиянието на факторите възраст и окончателна хистологична диагноза върху вида и честотата на персистенция в групите по отделно и общо за двете.

7.1. Асоциация между възраст на пациентките и честота на персистенция на процеса

По тези показатели са анализирани общо 578 пациентки (381 с LLETZ и 197 с конизация). Всички са без остатъчна болест (отрицателни резекционни линии) след ексцизията, за да не се допусне грешка в отдиференцирането между остатъчна болест и персистенция. Всички проследени за персистенция случаи на инвазивен карцином от LLETZ или конизация са били в стадий Ia1 (с микроинвазия до 3 мм) с чисти резекционни линии и са отказали допълнително лечение, поради репродуктивни или други субективни съображения. Пациентките, при които е установен инвазивен карцином, като персистираща болест, са подложени на последващо оперативно лечение.

Като се има предвид, че минималното количество случаи в група не трябва да е под 8 случая излиза, че за статистическа достоверност може да се говори единствено при Ca in situ в група 1.

Група 1

От табл. 23, където за разгледани само случаите с персистенция на високостепенна CIN и на инвазивен карцином, става ясно, че имащите персистенция Ca in situ са със значимо по-висока средна възраст от нямащите персистенция.

Таблица 24: Сравнителен анализ на възрастта при случаите с персистенция на високостепенна CIN и на инвазивен карцином в група 1

Персистенция	Възраст		
	n	$\overline{X}$	SD
Нормална хистологична находка	370	32,89[a]	8,09
Ca in situ	8	40,13[b]	7,79
Дисплазия III ст.	1	31,00	.
Ca	2	40,50	4,95

- еднаквите букви по вертикалата означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

** - категориите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа достоверност

В едно проучване на Mengham Zhu и сътр. са проследени за период от 25 месеца 238 пациентки на възраст между 21 и 69 години с положителни резекционни линии за HSIL от 4336 електробримкови ексцизии. Авторите установяват персистенция/рецидив при 11,3 %. При унивариатетния анализ се намира, че възрастта и маскималният диаметър на конуса са свързани с персистенция или рецидив, докато броят/локализацията на положителните участъци в резекционните линии и резултатите от ендоцервикалния кюретаж не са. Релативният риск за пациентките на възраст 35 и повече години се оказал 4,6 пъти по висок от тези под 35 годишна възраст. При мултивариатетния анализ изследователите посочват възрастта 35 и повече години, като единствен независим рисков фактор за персистенция или рецидив при пациенти с положителни резекционни линии след LLETZ/LEEP. Те препоръчват стандартно проследяване с цитонамазка, колпоскопия и насочена биопсия при такива пациентки до 35 г. възраст, а при тези над тази възраст, повторен LLETZ/LEEP или хистеректомия влизат в съображение [80], [81],[82].

Липсата на статистическа представителност на различните видове персистенция (табл. 26) не позволява да се направят статистически достоверни изводи за влиянието на окончателна хистологична диагноза върху тях, но са показателни по отношение на ефективността на LLETZ.

7.2. Асоциация между окончателна хистологична диагноза и честота на персистенция на процеса

В двете групи е ананлизирана връзката между окончателна хистологична диагноза и честота на персистенция на процеса

При пациентките, на които е извършен LLETZ в тази връзка са проучени общо 381 жени. От тях 149 (40%) са с окончателна хистологична диагноза Ca in situ. Сред тези пациентки с персистенция под формата на CIN III (Ca in situ-8 и дисплазия 3-та степен-1) се оказаха 9 (6%) (Табл. 24).

Таблица 24: Анализ на връзката между окончателна хистологична диагноза и персистенция в група 1

Окончателна хистологична диагноза	Статис-тика	Персистенция				Общо
		Нормална хистологична находка	Ca in situ	Дисплазия III ст.	Ca	
Хроничен цервицит/б.о.	Брой	2	0	0	0	2
	%	0,5	0	0	0	0,5
Ca in situ	Брой	149	8	1	0	158
	%	40,3	100,0	100,0	0	41,5
Дисплазия III ст.	Брой	162	0	0	0	162
	%	43,8	0	0	0	42,5
Койлоцити /койлоцитна дисплазия	Брой	29	0	0	0	29
	%	7,8	0	0	0	7,6
Ca (инвазивен карцином)	Брой	1	0	0	2	3
	%	0,3	0	0	100,0	0,8
Дисплазия до II ст. вкл.	Брой	27	0	0	0	27
	%	7,3	0	0	0	7,1
Общо	Брой	370	8	1	2	381
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Група 2

Поради липса на статистическа представителност на различните видове персистенция не могат да се направят статистически достоверни изводи за влиянието на възрастта върху нея (табл. 25).

Таблица 25: Сравнителен анализ на възрастта при случаите с персистенция на високостепенна CIN и на инвазивен карцином в група 2

Персистенция	Възраст		
	n	$\overline{X}$	SD
Нормална хистологична находка	182	37,43	9,32
Ca in situ	5	36,40	3,58
Дисплазия III ст.	4	28,75	8,66
Ca	6	40,67	8,98

* - категориите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Липсата на статистическа представителност на различните видове персистенция (табл.30) не позволява да се направят статистически достоверни изводи за влиянието на окончателна хистологична диагноза върху тях, но има насочващ елемент по отношение на терапевтичния ефект на процедурата.

Таблица26: Анализ на връзката между окончателна хистологична диагноза и персистенция в група 2

Окончателна хистологична диагноза	Статис-тика	Персистенция				Общо
		Нормална хистологична находка	Ca in situ	Дисплазия III ст.	Ca	
Хроничен цервицит/б.о.	Брой	2	0	0	0	2
	%	1,1	0	0	0	1,0
Ca in situ	Брой	74	3	2	2	81
	%	40,7	60,0	50,0	33,3	41,1
Дисплазия III ст.	Брой	68	1	2	0	71
	%	37,4	20,0	50,0	0	36,0
Койлоцити /койлоцитна дисплазия	Брой	13	0	0	0	13
	%	7,1	0	0	0	6,6
Ca (инвазивен карцином)	Брой	6	1	0	4	11
	%	3,3	20,0	0,0	66,7	5,6
Дисплазия до II ст. вкл.	Брой	19	0	0	0	19
	%	10,4	0	0	0	9,6
Общо	Брой	182	5	4	6	197
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Общо

От табл. 27 става ясно, че имащите персистенция Ca in situ и Ca са със значимо по-висока средна възраст от тези без персистенция.

Таблица27: Сравнителен анализ на възрастта при имащите високостепенна CIN и на инвазивен карцином като персистираща болест и тези без персистенция (общо за двете групи)

Персистенция	Възраст		
	n	$\overline{X}$	SD
Нормална хистологична находка	552	34,39[a]	8,77
Ca in situ	13	38,69[b]	6,58
Дисплазия III ст.	5	29,20	7,56
Ca	8	40,63[b]	7,82

* - еднаквите букви по вертикалата означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)
** - категориите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа достоверност

Обсъждане:

Същевременно двете категории персистенция не се различават сигнификантно по показателя възраст, поради което може да се заключи, че възрастта влияе върху възникването на персистенция като цяло, но не влияе различно върху нейните видове.

В подкрепа на този извод са резултатите от един мултивариабилен логистично регресионен анализ на Lu, Chien-Hsing и сътр., чрез който те се опитват да установят предиктивните фактори за персистенция/рецидив на CIN III при пациентки с оперативна конизация. Възраст (над 50 г.) бил единственият предоперативен предиктивен фактор OR 3.070 (95% CI, 1.421–6.630, *P* = .004) за персистенция при пациентки, подлежащи на оперативна конизация, поради CIN III [36].

Прави впечатление, че и за двете групи случаите с персистенция на CIN III след ексцизията са със средна възраст 39 години, т.е. с 5 г. над средната възраст на пациентките без персистенция. От резултатите в настоящото проучване и за двете изследвани групи можем да заключим, че възраст над 39 г. е самостоятелен предиктивен фактор за персистенция или рецидив най-вече при случаите с тежка дисплазия и Ca in situ (CIN III) [83].

Липсата на статистическа представителност на различните видове персистенция (табл. 28) не позволява да се направят статистически достоверни изводи за влиянието на окончателна хистологична диагноза върху тях, но анализът на резултати е показателен и насочващ.

Таблица28: Анализ на връзката между окончателна хистологична диагноза и персистенция (общо за двете групи)

Окончателна хистологична диагноза	**Статистика**	**Персистенция**				**Общо**
		Нормална хистологична находка	Ca in situ	Дисплазия III ст.	Ca	
Хроничен цервицит/б.о.	Брой	4	0	0	0	4
	%	0,7	0	0	0	0,7
Ca in situ	Брой	223	11	3	2	239
	%	40,4	84,6	60,0	25,0	41,3
Дисплазия III ст.	Брой	230	1	2	0	233
	%	41,7	7,7	40,0	0	40,3
Койлоцити /койлоцитна дисплазия	Брой	42	0	0	0	42
	%	7,6	0	0	0	7,3
Ca (инвазивен карцином)	Брой	7	1	0	6	14
	%	1,3	7,7	0	75,0	2,4
Дисплазия до II ст. вкл.	Брой	46	0	0	0	46
	%	8,3	0	0	0	8,0
Общо	Брой	552	13	5	8	578
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ясно се вижда от таблицата, че при проследяването на пациентките от двете групи, персистенция (независимо от хистологичния и вид) се установява само при тези, чийто окончателен резултат от конуса е бил CIN III или инвазивен карцином.

6. Изводи

6.1.Честота на ексцизионни техники е най-висока в третата и четвъртата декада от живота.Групата с конизация е с по-голям дял на пациентки в менопауза и предхождащи раждания , докато в група на LLETZ е значимо по-висок относителен дял на нераждали пациентки в репродуктивна възраст.Има статистически достоверна разлика между предходните терапевтични манипулации върху маточната шийка в групите на изследване;

6.2.При анализ на състоянието на цервикалния епител в групата с LLETZ се установява по-нискостепенните изменения и по-висок относителен дял на пациентките с PAP I и II. В групата с конизация е по-висок относителният дял на предоперативни резултати от цитологично изследване - PAP IIIB и високостепенни лезии.

6.3. Диагностичната стойност на методите LLETZ и конизация са напълно сравними. Предимството на LLETZ техниката е, че тя е по-бърза и по-лесна, напълно приложима в амбулаторни условия, включително при първа визита.

6.4. LLETZ методът е свързан с по-нисък процент на остатъчна болест и персистенция, в сравнение с конизацията.

6.5. Разглеждайки нашите резултати от сепарираното пробно абразио, съпътстващо конизацията, се установява, че то няма съществена клинична стойност.

6.6. По отношение влиянието на оперативната техника върху близките и далечни терапевтични резултати в двете групи се оказва, че тя няма значение за ефективността на процедурите – както за LLETZ, така и за конизация.

6.7. При разглеждане влиянието на възрастта и хистологичната диагноза върху персистенцията се оказа, че липсва статистическа представителност на данните, но независимо от това са показателни по отношение на ефективността на LLETZ.

Като цяло от резултатите на настоящото проучване може да се заключи, че LLETZ е надежден, високоефективен и безопасен метод за лечение на CIN.

Терапевтичните резултати след LLETZ са сравними с тези на класическия метод на конизация. Предвид добре известните практически условия за извършване на класическа конизация, свързани с болничен престой, осигуряване на операционна зала с оперативен екип от квалифициран персонал и не малък набор стерилни инструменти и пособия необходимия става еднозначен изборът на LLETZ като съвременен диагностичен и терапевтичен избор при лечение на CIN.

Някои автори все още препоръчват конизацията като метод на избор в случаите, когатао ГПЦЕ е разположена в цервикалния канал и е недостъпна за оглед, както и когато се подозира инвазивен процес или жлезиста интраепителиална неоплазия. Недвусмислено е становището, че конизацията се асоциира с повишен морбиден риск в сравнение с други методи на терапия, особено що се отнася до акушерските последици [21, 84].

Основен недостатък на конизацията е периоперативната кръвозагуба. Най-ефективна превенция на ексцесивно кървене е добрата оперативна техника [21].

Подобни са изводите на редица авторски колективи. Американско проспективно проучване съобщава данни за конизацията на МШ като 50% по-продължителна и 100% по-тежка процедурата в сравнение с LLETZ [85].

Китайски колектив, провел сравнително проучване между двата метода стига до извода, че електробримковата ексцизия на МШ е надежден, безопасен и ефективен метод за лечение на цервикална дисплазия. Както и, че така полученият препарат е адекватен за по-нататъшно хистопатологично изследване [86]. Изводи от други проучвания сочат, че при LLETZ има по-малка хеморагия, по-нисък анестезиологичен риск, по-нисък риск за стеноза на цервикален канал, както и от факта, че е технически семпла и краткотрайна процедура [87, 88, 89, 90, 91, 92].

В обобщение може да се заключи, че настоящото проучване еднозначно потвърждава високата диагностична стойност и терапевтична ефективност на LLETZ. Това напълно кореспондира с резултати и изводи на световни научни колективи. При задълбочено разглеждане на предимства и недостатъци на двата метода, изкристализира изводът, че LLETZ е по-ефективна алтернатива на класическата конизация на МШ.

7. Приноси на дисертационния труд

Приноси с оригинален характер:

1. Настоящият труд е първото за България сравнително проспективно и ретроспективно проучане, разглеждащо методите LLETZ и конизация.

2. За първи път у нас е оценено обективното значение на LLETZ като диагностична и терапевтична процедура за лечение на предракови изменения на маточната шийка

Приноси от общ характер:

1. Проведено е ретроспективно и проспективно клинично проучване за периода 2012-2015год., обхващащо пациентки на възраст между 10-69 годишна възраст, разделени в две основни групи: гр.1 - LLETZ (552 жени-73,4%) и гр.2 – Conisatio (200 жени-26,6%).

2. Представени са и анализирани демографските и клинични показатели от това проучване.

Приноси с приложен характер

1. Проучени и сравнени са измененията на епитела на маточната шийка при пациентите в отделните групи.

2. Сравнително са анализирани диагностичните и терапевтични възможности на LLETZ и класическа конизация на маточната шийка.

3. Обективно е оценена клиничната стойност на широко използваният метод сепарирано пробно абразио, като част от конизация на маточната шийка.

4. Разгледано и оценено е влиянието на вида оперативна техника при обследваните процедури.

5. Проведени са доклади на резултатите и изводите от настиящата научна разработка на национално и международно ниво.

БИБЛИОГРАФИЯ:

[1] Димитрова Н ВМ, З. Валерианова Заболяемост от рак в България, 2011. Български национален раков регистър. 2013.

[2] Златков В. ПК-З. HPV инфекцията и нейното място в цервикалната канцерогенеза. Профилактика, скрининг и ваксини при предрака и рака на маточната шийка. 2006:27.

[3] Vargas-Hernández VM V-AV, Tovar-Rodríguez JM. Detección primaria del cáncer cervicouterino.Cir Cir. 2015(83):448-53.

[4] Bosch FX, Man˜ os MM, Mun˜ oz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. J Natl Cancer Inst. 1995;87(11):796-802.

[5] Zampronha RA et al. Human papillomavirus types 16 and 18 and cervical cancer Clinics 2013;68(6):809-814

[6] Златков В. Пренеопластични заболявания на женските полови органи. Гинекология, МИ "Арсо". 2013:240.

[7] Wohlmeister D. VD, Helfer VE et al. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,. 2016;111(2):106-13.

[8] Safaeian M. QK, Schiffman M., et al. Chlamydia trachomatis and Risk of Prevalent and Incident Cervical Premalignancy in a Population-Based Cohort. J Natl Cancer Inst. 2010; 102(23):1794–804.

[9] Takeda N, Suzuki T, Suzuki M, Matsuura M, Tanaka R, Fujii M, Ito E, Saito T. Evaluation of cervical conization as a definitive treatment for microinvasive cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia grade 3.Arch Gynecol Obst,2012;285:453-457

[10] Vargas-Hernández VM RMJea. Diagnóstico y tratamiento de la citología anormal. Vargas-Hernández VM, editor Cáncer en la mujer México: Edit Alfil. 2011:575-609.

[11] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492

[12] de Lima Soares V, de Mesquita AM, Cavalcante FG, Silva ZP, Hora V, Diedrich T, et al. Sexually transmitted infection in a female population in rural north-east Brazil: prevalence, morbidity and risk factors. Trop Med Int Health. 2003;8(7):595-603, http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3156. 2003.01078.x.

[13] Прендивил У., Дж. Ритер, С. Тати и Леотуигс-превод Илко И. Карагьозов Колпоскопия 2006г., 1-5стр.

[14] St. Clair, C, Wright, J, *Glob. libr. women's med.,(ISSN: 1756-2228)* 2009; DOI 10.3843/GLOWM.10227

[15] Ortiz R, Newton M, Langlois PL: Colposcopic biopsy in the diagnosis of carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 34: 303, 1969

[16] Krumholz BA, Knapp RC: Colposcopic selection of biopsy sites. Obstet Gynecol 39: 22, 1972

[17] Lim F. K. Management of premalignant lesions of the cervix Ann Acad Med Singapore. 2002 May;31(3):357-64

[18] Roque D,Wysham W, Soper, J. The surgical management of cervical cancer: an overview and literature review. CME Review Article,Vol. 69, Number 7, Ob/Gyn survey, 2014

[19] Lai CH, Chang CJ, Huang HJ, Hsueeh S, Chao A, Yang J-E, et al. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early stage cervical cancer undergoing primary surgery. J Clin Oncol. 2007;25(24):3628-34, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.11.2995

[20] Kersti Kukk, MD, Liidia Gristsenko, MD Cold Knife Conization: Technique and Results, Textbook of gynaecological oncology, 2nd ed. 2011

[21] Димитров А., Златков В., Гинекология, МИ АРСО, София, 2013 г., 278 стр.

[22] Димитров А., В. Златков Гинекология, Специални методи за гинекологично изследване 2013, 55

[23] Barbara S. Apgar, Gregory L. Brotzman, Mark Spitzer.- 2nd ed. Colposcopy, principles and practice. 516 – 517.

[24] Daniel Querleu, Marie Plante, Karina Reynolds. Vaginal and Laparoscopic Vaginal Surgery. 34 – 39.

[25] Miroshnichenko GG, Parva M, Holtz DO, Klemens JA, Dunton CJ. Interpretability of excisional biopsies of the cervix: cone biopsy and loop excision. J Low Genit Tract Dis. 2009 Jan; 13(1):10-2.

[26] Бобчев Т. Оперативна гинекология, Заболяване на маточната шийка 2008, 137-138

[27] Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. Haemostasis after cold-knife conisation: a randomised prospective trial comparing cerclage suture versus electro-cauterization. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2008;48(3):343–7.

[28] Martin-Hirsch PP, Keep SL, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. vol. 2013, CD001421

[29] Motegi E, Hasegawa K, Kawai S, Kiuchi K, Kosaka N, Mochizuki Y, Fukasawa I. Levonorgestrel-releasing intrauterine system placement for severe uterine cervical stenosis after conization: two case reports. J Med Case Rep. 2016 Mar 9;10(1):56

[30] Bertelsen B, Tande T, Sandvei R, Hartveit F. Laser conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3: free resection margins indicative of lesion-free survival. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999 Jan;78(1):54-59

[31] Dalrymple C, Valmadre S, Cook A, Atkinson K, Carter J, Houghton CR,Russell P. Cold knife versus laser cone biopsy for adenocarcinoma in situ of the cervix- a comparison of management and outcome. Int J Gynecol Cancer. 2008 Jan-Feb;18(1):116-120

[32] Dos Santos L, Odunsi K, Lele S. Clinicopathologic outcomes of laser conization for high-grade cervical dysplasia. Eur J Gynaecol Oncol. 2004;25(3):305-307

[33] Nordland K, Skjeldestad FE, Hagen B. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia before and after introduction of laser conization. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005 Jan 20;125(2):167-169.

[34] Kurata H, Aoki Y, Tanaka K. Delayed, massive bleeding as an unusual complication of laser conization. A case report.J Reprod Med. 2003 Aug;48(8):659-660.

[35] Карагьозов И. Диагностично-лечебни възможности на колпоскопски асистираната лазерна конизация при предрак на шийката на матката. Дисертация, София 2016 г.

[36] Baldauf JJ, Dreyfus M, Wertz JP, Cuénin C, Ritter J, Philippe E. Consequences and treatment of cervical stenoses after laser conization or loop electrosurgical excision. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1997;26(1):64-70

[37] Andersen ES, Nielsen K, Larsen G. Laser conization: follow-up in patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margin. Gynecol Oncol. 1990 Dec;39(3):328-31

[38] Baggish MS, Barash F, Noel Y, Brooks M. Comparison of thermal injury zones in loop electrical and laser cervical excisional conization. Am J Obstet Gynecol. 1992 Feb;166(2):545-548

[39] Hirsch, Kaser, Ilke. Gynekologische Operationen fur die Facharztaus-bildung. Laser chirurgie, S.Heinzl, G Thieme Verlag,1998.

[40] Itsukaichi M, Kurata H, Matsushita M, Watanabe M, Sekine M, Aoki Y, Tanaka K. Stage Ia1 cervical squamous cell carcinoma: conservative management after laser conization with positive margins. Gynecol Oncol. 2003 Aug; 90(2):387-389

[41] Mandic B. Usaj S, Nincic D, Rajovic J, Popovic M, Ivkovic T. Comparison the histopathological findings after cervical biopsy and excisional procedures. Acta Medica(Hradec Kralowe),2013;56(1):19-22

[42] Penna C, Fambrini M, Fallani MG, Pieralli A, Scarselli G, Marchionni M. Laser CO2 conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. Gynecol Oncol. 2005 Mar;96(3):771-775.

[43] Greenspan D.L., M. Faubion, D. V. Coonrod , K. W. Hart, K. Mathieson, Compliance After Loop Electrosurgical Excision Procedure or Cold Knife Cone Biopsy, Obstet Gynecol 2007;110:675–80

[44] Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:1054–60.

[45] Whiteley PF, Olah KS. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia: experience with the low-voltage diathermy loop. Am J Obstet Gynecol 1990;162:1272–7.

[46] Mor-Yosef S, Lopes A, Pearson S, Monaghan JM. Loop diathermy cone biopsy. Obstet Gynecol 1990;75:884–6.

[47] Lipscomb GH, Roberts KA, Givens VM, Robbins D. A trial that compares Monsel's paste with ball electrode for hemostasis after loop electrosurgical excision procedure. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006;194(6):1591–6

[48] Карамишева В. Оценка на риска и поведение при предтермино раждане. Дисертация 2016г.

[49] Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Luscher KP. Duration of pregnancy after carbon dioxide conisation of the cervix: influence of cone hight. Obstet Gynecol 1997 Dec; 90(6):978-982

[50] Seki N, Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. Complications and obstetric outcomes after laser conization during pregnancy.Eur J Gynaecol Oncol. 2010;31(4):399-401

[51] Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the peri-natal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy.BJOG 2010;117(3):258–67.271N. Santesso et al. / International Journal of Gynecology and Obstetrics 132 (2016) 266–271

[52] (34)Brie C, M.Turck , A. Cheret , R. Morello , G. Benoist , M. Dreyfus.Case-control study of obstetrical outcomes of conisation,Case-control study of obstetrical outcomes of conisation.J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2015;2016 ;45(2):192-7.

[53] (169)Pinborg A., G. Ortoft, A. Loft , S.C. Rasmussen , H.J. Ingerslev . Cervical conization doubles the risk of preterm and very preterm birth in assisted reproductive technology twin pregnancies.Hum Reprod. 2015;30(1):197-204.

[54] Sozen H., A. Namazov , S. Cakir , Y. Akdemir , D. Vatansever , A.Karateke [1].Pregnancy outcomes after cold knife conization related to excised cone dimensions. A retrospective cohort study.J Reprod Med. 2014 ;59(1-2):81-6.

[55] Michelin MA, Merino LM, Franco CA, Murta EF. Pregnancy outcome after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by the loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. Clin Exp Obstet Gynecol. 2009;36(1):17-19.

[56] Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. BMJ. 2008;337:a1343. Published 2008 Sep 18. doi:10.1136/bmj.a1343

Formatted: Font: English (US)
Formatted: Font: English (US)
Formatted: Font: English (US)
Formatted: Font: English (US)
Formatted: Font: English (US)
Formatted: Font: English (US)
Formatted: Font: English (US)
Formatted: Font: English (US)
Formatted: Font: English (US)
Formatted: Font: English (US)

[57] Hanegem, Nehalennia & Barroilhet, Lisa & Nucci, Marisa & Bernstein, Marilyn & Feldman, Sarah. (2012). Hanegem N, Barroilhet LM, Nucci MR, Bernstein M, Feldman S. Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol 124: 72-7. Gynecologic oncology. 124. 72-7. 10.1016/j.ygyno.2011.09.006.

[58] Guerra B, Zanardi C, De Simone P, Corazza F, Martinelli G, Bovicelli L. Discrepancy between histopathological diagnosis based on guided biopsy and cone biopsy of the cervix uteri: analysis of 346 cases of laser conization. Minerva Ginecol.1994 Sep;46(9):455-459

[59] Gök M, Coupé VM, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Hogewoning CJ, et al.HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. Gynecol Oncol2007;104(2):273–5.

[60] Im SS, Wilczynski SP, Burger RA, Monk BJ. Early Stage Cervical Cancers Containing Human Papillomavirus Type 18 DNA More Nodal Metastasis and Deeper Stromal Invasion. Clin Can Res. 2003;9(11):4145- 50

[61] Jordan J., P. Martin-Hirsch, M. Arbynà, U. Schenck§, J.-J. Baldauf–, D. Da Silva,A. Anttila, P. Nieminenààand W. Prendiville European guidelines for clinical management of abnormal cervicalcytology, Part 2, Cytopathology, 2009, 20, p.5-16

[62] Paraskevaidis E, Arbyn M, Diakomanolis E,et al.The roleof HPV DNA testing in the follow-up period aftertreatment for CIN: a systematic review of the literature.Cancer Treat Rev2004;30:205–11.50

[63] Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ,et al.HPV testingand monitoring of women after treatment of CIN 3:review of the literature and meta-analysis.Obstet GynecolSurv2004;59:543–53.51.

[64] Arbyn A, Dillner J, Schenck U,et al.Methods forscreening and diagnosis. In:European Guidelines forQuality Assurance in Cervical Cancer Screening. Arbyn M,Anttila A, Jordan J,et al.(eds). Luxembourg: Office ofOfficial Publ EU; 2008: pp. 69–152.52.

[65] Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, PrendivilleW, Dillner J. Clinical utility of HPV DNA detection: triageof minor cervical lesions, follow-up of women treated forhigh-grade CIN. An update of pooled evidence.GynecolOncol2005;99(Suppl 3):7–11

[66] Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. Am J Obstet Gynecol 1999;180:276–82.

[67] Spitzer M, Chernys AE, Seltzer VL. The use of large-loop excision of the transformation zone in an inner-city population. Obstet Gynecol 1993;82:731–5. 6.

[68] Gold M, Dunton CJ, Murray J, Macones G, Hanau C, Carlson JA Jr. Loop electrocautery excisional procedure: therapeutic effectiveness as an ablation and a conization equivalent. Gynecol Oncol 1996;61:241–4. 7.

[69] Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. Gynecol Oncol 1994;54:175–9. 8.

[70] Girardi F, Heydarfadai M, Koroschetz F, Pickel H, Winter R. Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. Gynecol Oncol 1994;55:368–70. 9.

[71] Wright TC, Gagnon S, Richart RM, Ferenczy A. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia using the loop electrosurgical excision procedure. Obstet Gynecol 1992;79:173–8. 10.

[72] Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning EA. A comparison between loop diathermy conization and cold-knife conization for management of cervical dysplasia associated with unsatisfactory colposcopy. Gynecol Oncol 1993;50:84–8.

[73] Zlatkov, V., Mikhova, A., Kostova, P. - Our experience with the LEEP/LLETZ technique in the diagnostics and treatment of the precancer lesions of the uterine cervix; Akush Ginekol (Sofiia), 2004, 43(Suppl 4):55.

[74] Socolov D[1], Anton G, Anton AC, Anton E, Socolov RV, Teleman S, Melinte A, Boiculese L, Stoian M.Electrosurgical loop excision/conisation for cervical intraepithelial neoplasia in an algorithm that excludes punch biopsy--a study of 210 cases.,Chirurgia (Bucur). 2009 May-Jun;104(3):295-301.

[75] Frederick Helmkamp B, L. Denslow, A.B.Thomas A. Bonfiglio,Jackson B. Beecham, Cervical conization: When is uterine dilatation and curettage also indicated? Am J Obstet Gynecol 1983,146 (8): 893–894

[76] Presley JJ, Hernandez E, Mudafort E, Miyazawa K. Endometrial and endocervical curettage findings at the time of cervical conization. J Reprod Med. 1987 Feb;32(2):99-102.

[77] Jin J,Li L,Zhang F. Meta analysis of high-risk factors of residue or relapse of cervical intraepithelial neoplasia after conization. J of Biol.Regul& Homeop Agents Vol.29, N 2, (2015), 451-458

[78] Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP. Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. MedGenMed. 2007;9(2):24. Published 2007 Apr 30.

[79] Lu CH, Liu FS, Kuo CJ, Chang CC, Ho ES. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. Obstet Gynecol. 2006;107(4):830-835. doi:10.1097/01.AOG.0000206777.28541.fc

[80] Zhu M, He Y, Baak JP, et al. Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study. BMC Cancer. 2015;15:744. Published 2015 Oct 20. doi:10.1186/s12885-015-1748-

[81] Papakonstantinou K, Kirgiou M, Lyons D, Soutter W, Maghami. Manegement of stage Ia1 squamous cervical cancer and the importance of excision margins: a retrospective study of long term outcome after 24 years follow-up. Am J Obstet Gynecol.2014; 211: 625.e16

[82] Orbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. Gynecol Oncol. 2004 May;93(2):479-483

[83] Serati M,Siesto G,Carollo S,Formenti G,Riva C,Crami A,Ghezzi F. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization. Eur J Obst Gyn and Reprod Biol.165, 2012; 86-90

[84] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2004;367(9509):489–98

[85] Fanning J, J. Padradzik Cold knife conisation vs. LEEP. Are they the same procedure? J Reprod Med. 2002 Jan:47 (1)33-5

[86] Lee-Wen Huang, J. L. Huang A composition between Loop E lectrosurgical Excision Procedure and Cold Knife Conization for Treatment of Cervical Dysplasia: Residual Disease in a Subsequent Hysterectomy Specimen Gynecol Oncol, vol. 73(1)1999 12-15

[87] Gonzalez DI Jr, Zahn CM, Retzloff MG, Moore WF, Kost ER, Snyder RR. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. Am J Obstet Gynecol 2001;184:315–21.

[88] Hanau CA, Bibbo M. The case for cytologic follow-up after LEEP. Acta Cytol 1997;41:731–6.

[89] 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 Gynaecol 1992;99:990–3.

[90] Keijser KG, Kenemans P, van der Zanden PH, Schijf CP, Vooijs GP, Rolland R. Diathermy loop excision in the management of cervical intraepithelial neoplasia: diagnosis and treatment in one procedure. Am J Obstet Gynecol 1992;166: 1281–7.

[91] Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. Lancet 1994;343:32–4.

[92] Shafi MI, Dunn JA, Buxton EJ, Finn CB, Jordan JA, Luesley DM. Abnormal cervical cytology following large loop excision of the transformation zone: a case controlled study. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:145–8.

Публикации:

„Роля на сепарирания кюретаж за оценка на риска от инвазивен карцином след извършване на класическо конизацио“ - Славов Св., Кедикова С., Тюфекчиева Е., Попова Цв., Акушерство и Гинекология, бр.3, 2021г.

“Comparative analysis of diagnostic and therapeutic efficiency of LLETZ and classical conization in pre-cancerous lesions of the uterine cervix” Slavov Sv., Kedicova S., Tjufekchieva E., Petrakieva N., Popova Cv.; Comptes Rendus de l’Academie Bulgare des Sciences-приета за печат с протокол 2/26.02.2021 г.

„Протичане на бременността след ексцизионна терапия на маточната шийка, поради преканцерози“ – Славов Св., Николов А., Акушерство и Гинекология – бр. 6, 2012 г.

Доклади на научни конференции:

„Проучване на диагностичните и терапевтични възможности на електробримковата ексцизия на маточната шийка“- Славов Св., Славчев Б., Кедикова С., Тюфекчиева Е., Попова Цв., Петракиева Н., 23-та Национална Конференция по Онкогинекология, 01-04.10.2020г. РИУ Правец.