МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Д-Р СВЕТЛОЗАР ЧАВДАРОВ СЛАВОВ

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

Автореферат

На дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „ДОКТОР”

Научна специалност: „Акушерство и гинекология“

Научен ръководител:

Доц. Д-р Елиза Тюфекчиева, д.м.

Дисертационният труд е написан на 115 стандартни страници. Библиографската справка включва 92 заглавия, които основно – 90 бр. са на латиница. Материалът е онагледен на 28 таблици и 20 фигури. Проучването е проспективно и ретроспективно за периода 2012-2015 год. LLETZ процедурите са извършени в Медицински център „ Д-р Божидар Славчев“, а конизациите в Първа гинекологична клиника на СБАЛАГ „Майчин дом“ гр. София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по Акушерство и гинекология, Медицински университет - София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 06.10.2023г. от 13.00 часа в аудиторията на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, гр. София, ул. „Здраве“ №2, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет - София.

Научно жури в състав:

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

Резервни членове:

1.Доц. д-р Румен Димитров, дм – МУ София

2.Акад. Проф. д-р Григор Горчев, дмн – МУ Плевен

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 раждания 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.

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 проспективно и ретроспективно 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:

4.1.1. Клинични методи

4.1.1.1.Гинекологичен преглед - оглед със спекулум (с невъоръжено око) на влагалищната част на маточната шийка (portio vaginalis colli uteri – PVCU)

4.1.1.2. Прицелната биопсия- извършвана е под колпоскопски контрол, с помощта на биопсична щипка (Kevorkian, Tishler или подобна) без необходимост от обезболяване

4.2.1. **Апаратни методи**

4.2.1.1**.** 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.

4.2.1.2. Хирургични,оперативни

-Хирургична ексция

-Електроексцизия и коагулация с електрохирургичен апарат "ERBE"ICC 300

4.2.1.3. Антропометрия

4.1.3. Параклинични методи

4.1.3.1.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.

4.1.3.2. 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.

4.1.4. Епидемиологичен

4.1.4.1.Информационен метод: първичната медико-социологическата информация е взета от документите (лист „История на заболяването") на хоспитализираните пациентки

4.1.4.2.Анкетен метод

4.1.5. 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.

4.2.Методология

4.2.1 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.

4.2.2 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

<u>Задача 1.</u> 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 35,39г. 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 p<0,001	9,21	20	65

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.

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.

1.2 Сравнение на пациентките по показател 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 2: 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

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 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

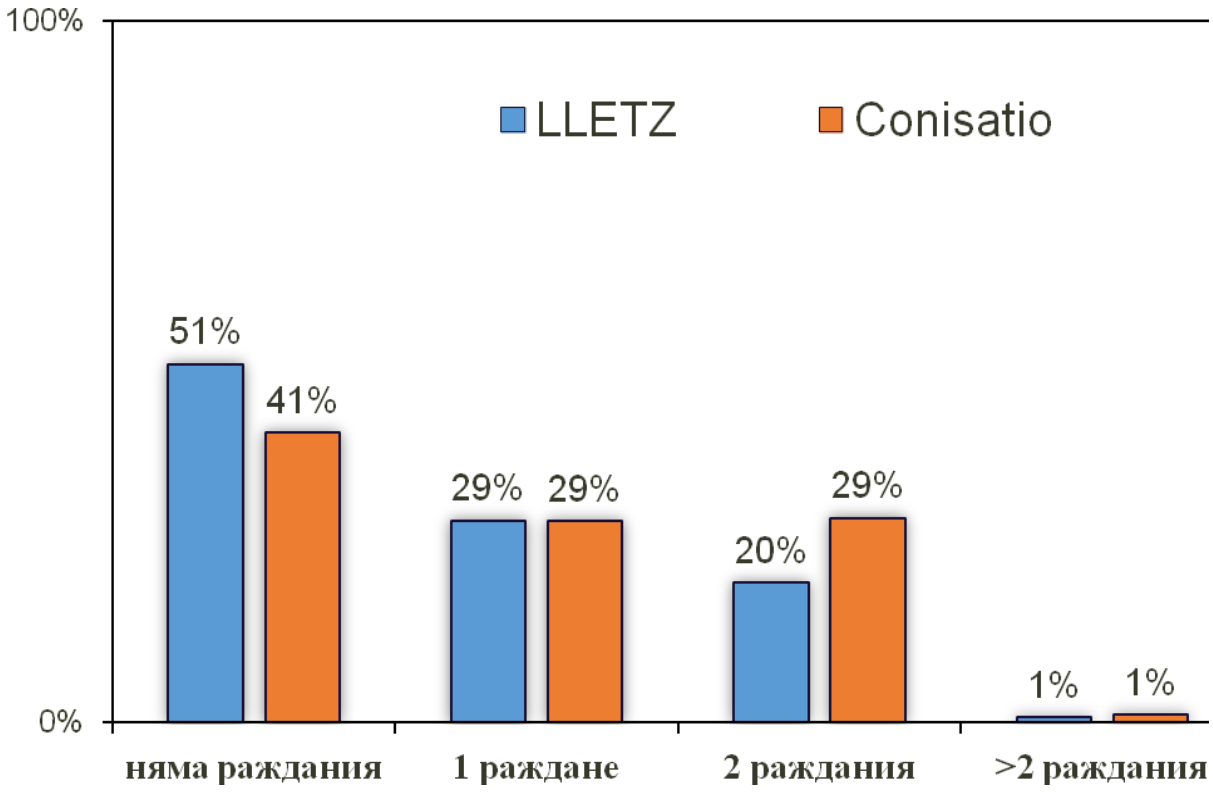
Таблица 3: Честотно разпределение на пациентките по група на изследване и паритет

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

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. [2] 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 [3]. 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-много предходни интервенции в тази група са ДТК/лазер -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;

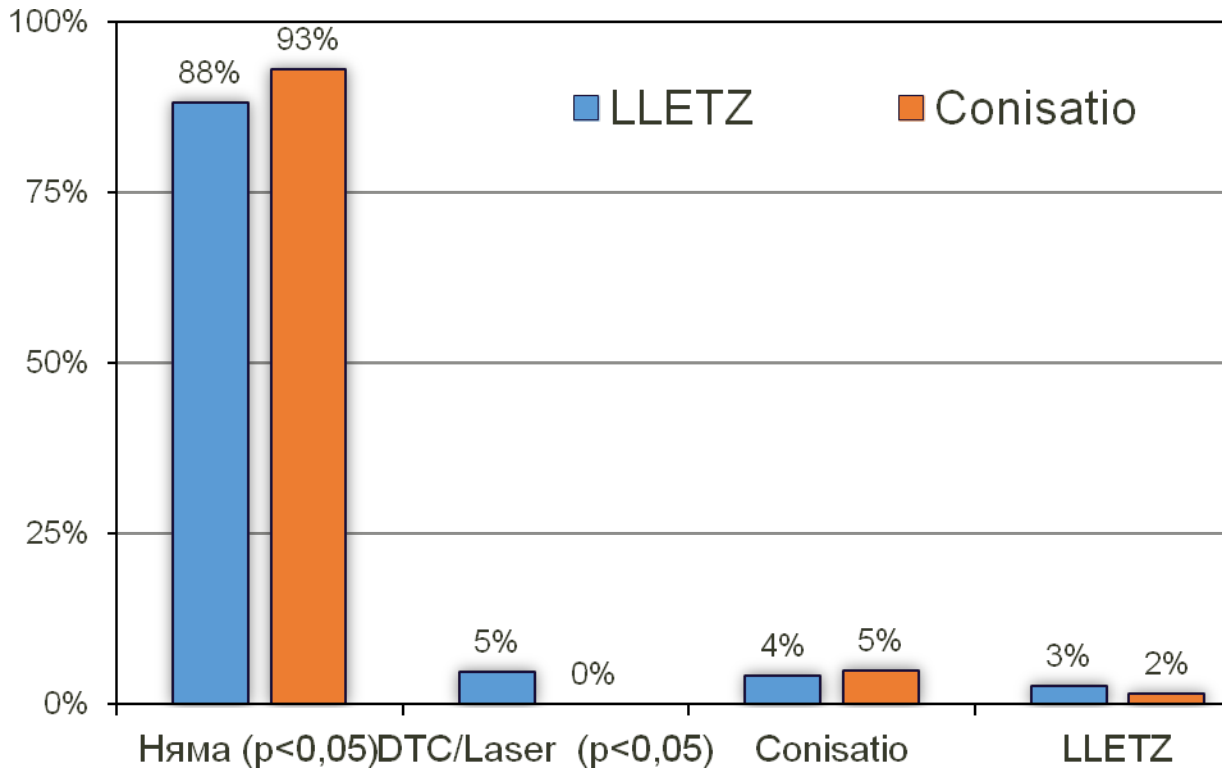
- Разликата се изразява в сигнификантно по-висок относителен дял на пациентките без предходни манипулации за група Conisatio и значимо по-висок относителен дял на DTC/Laser vaporisatio при пациентките от група LLETZ.

Таблица 4: 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

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 в цервикалния канал, колпоскопският атипизъм е по-лек или 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.

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 5: 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

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 не сигурен 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 6: 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

2.3 Анализ на резултатите от цитологичното изследване на CC в двете групи пациентки

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%). В 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 7: 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

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%) в групата с LLETZ.

- 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 LETZ(табл. 8)

Таблица 8: Честотно разпределение на пациентките по група на изследване и находка от биопсията

Находка от биопсията	Статистика	Групи		Общо
		LETZ	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

Обсъждане:

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.

- 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.

- Най-много (27 или 61%) са 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..

- 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 9: 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 10: 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 [4], [5]. Подобни са данни от различни проучвания, дискутирани и взети под внимание в Европиейските гайдлайни за качество на скрининг на маточната шийка. [6],[7],[8],[9],[10]

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

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 LETZ, докато Ca (инвазивен карцином) и Дисплазия до II ст. вкл. са със сигнификантно по-висок относителен дял при пациентките от група Conisatio;

Таблица 11: 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

От гореописаните резултати е видно, че LLETZ ефективен диагностичен и терапевтичен метод, сравним с конизацията. 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 индикация 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

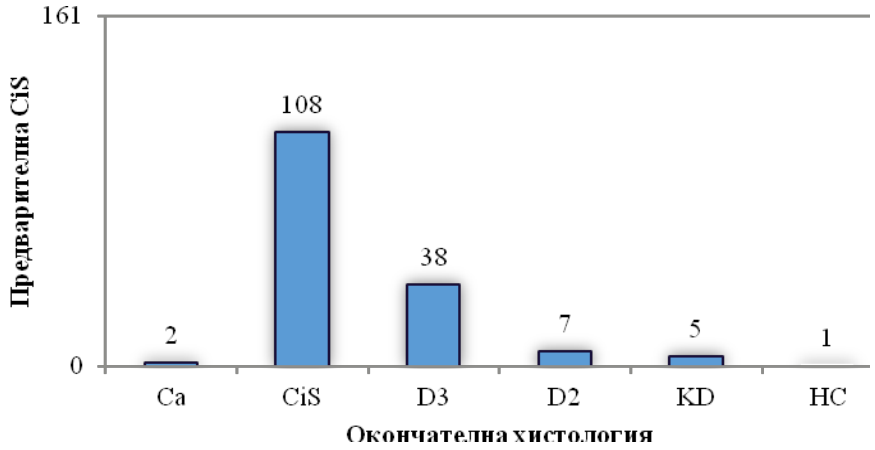
На табл. 14 се вижда, че в група LETZ:

- 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 роничен цервицит/б.о.

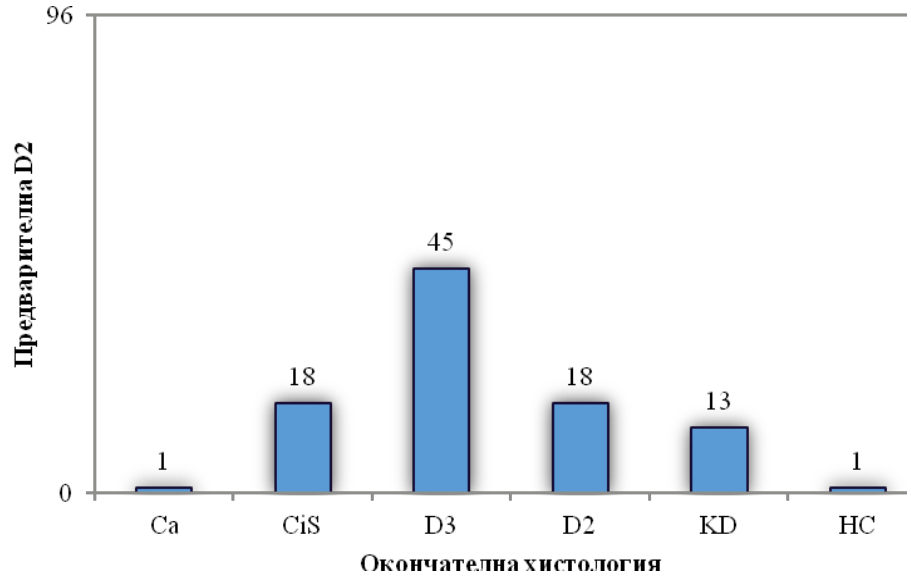
- Определените чрез биопсия 96 случаи като Дисплазия до II ст. вкл. само при 19% са получили същата окончателна хистологична диагноза, докато максималният процент от тях (47%) са класифицирани като Дисплазия III ст.;
- Диагностицираните чрез биопсия 4 случаи като Папилом са получили съвсем друга окончателна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

Таблица 12: Сравнителен анализ на резултатите от биопсията и окончателната хистологична диагноза в група 1

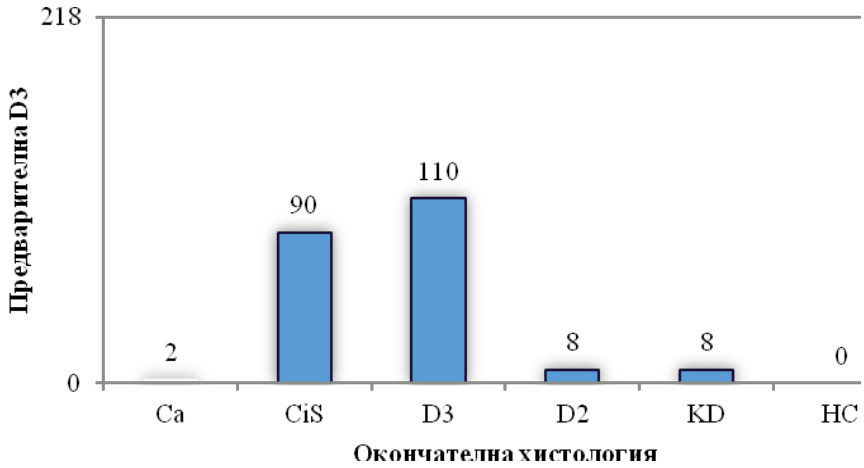
Биопсия	**Статис-тика**	**Окончателна хистологична диагноза**						**Общо**
		Хроничен цервицит/ б.о.	Ca in situ	Дисплазия III ст.	Койлоцити/ койлоцитна дисплазия	Ca (инвазивен карцином)	Дисплазия до II ст. вкл.	
Хроничен цервицит/б.о.	Брой	1	4	3	2	0	1	11
	%	9,1	36,4	27,3	18,2	0	9,1	100,0
Ca in situ	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



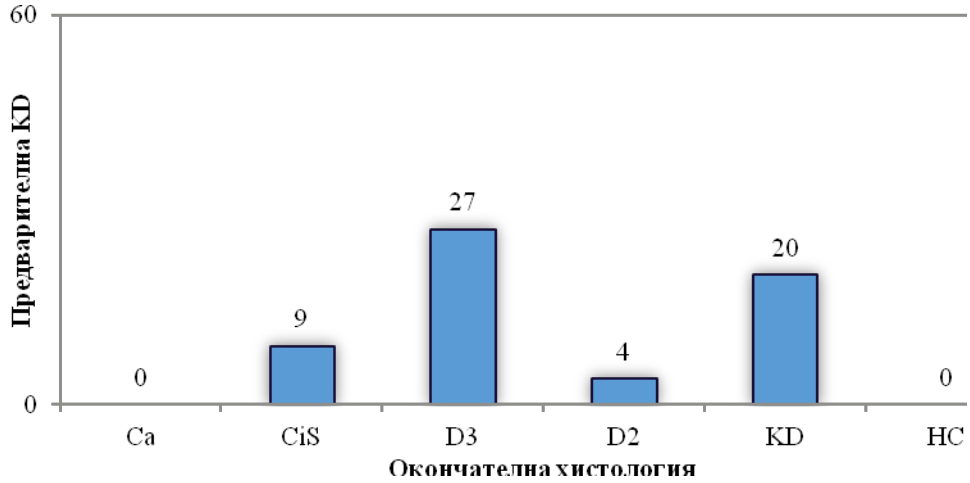
Фиг. 10 Разпределение по окончателна хистология след предварителна CiS в група LLETZ



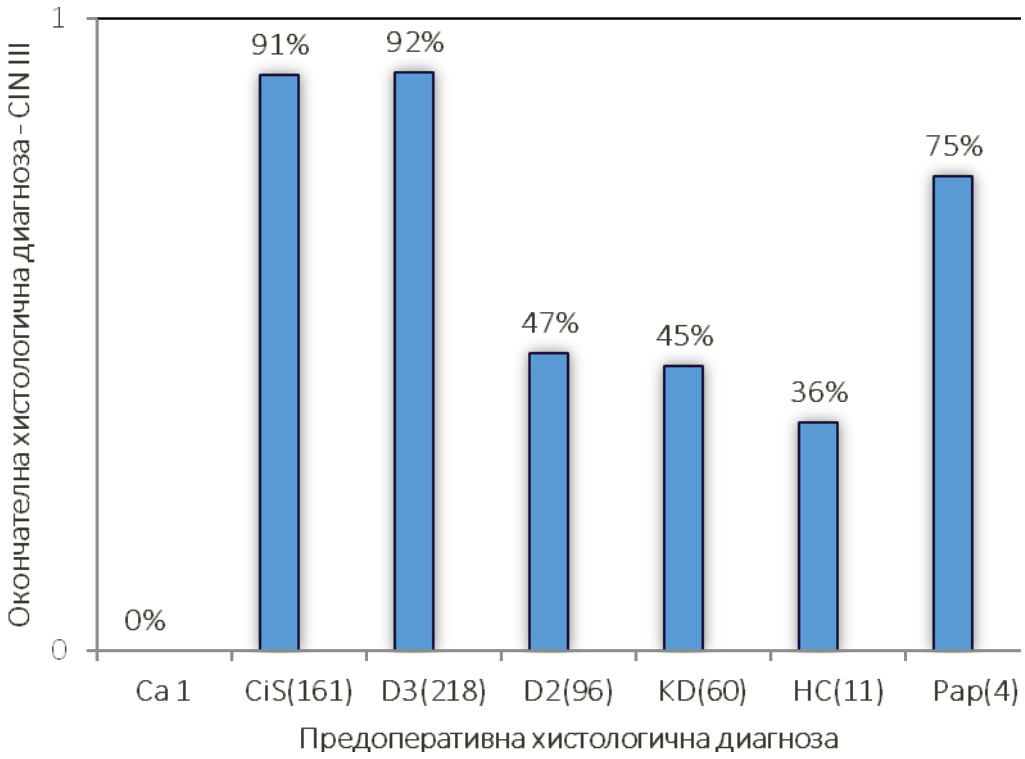
Фиг. 11 Разпределение по окончателна диагноза след предварителна D2 в група LLETZ.



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



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



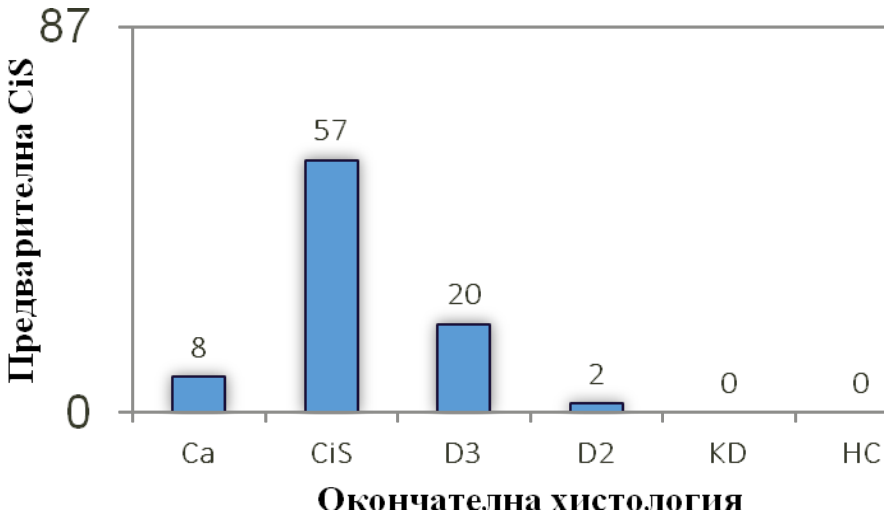
Фиг.14 Разпределение на предоперативните (предварителни) хистологични диагнози при окончателна (следоперативна) диагноза CIN III (CiS и D3) в група LLETZ.

От табл. 15 става ясно, че в група 2:

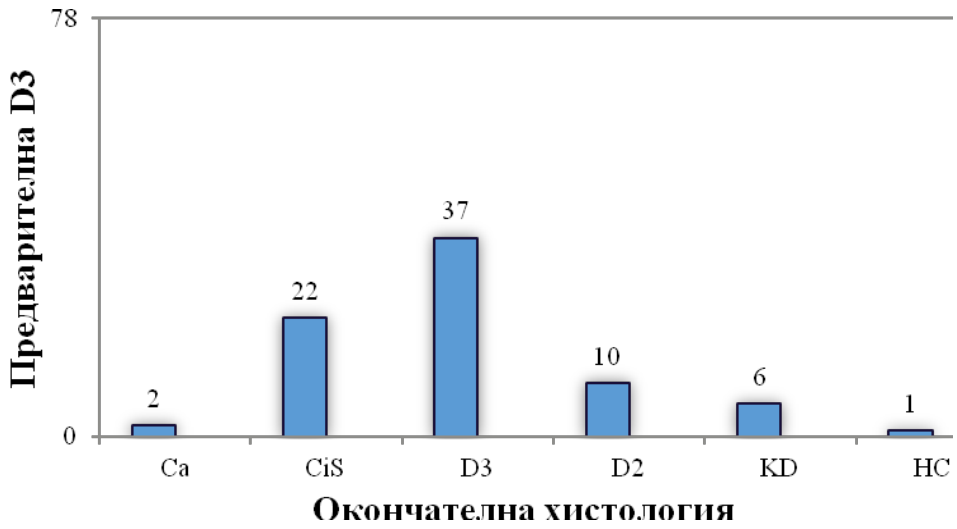
- От класифицираните два случаи с Хроничен цервицит/б.о. никой не е получил същата окончателната хистологична диагноза – класифицирани са като Ca in situ и Дисплазия III ст.;
- Диагностицираните чрез биопсия 87 случаи като Ca in situ в 66% са получили същата окончателна хистологична диагноза, следвани 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 13: Сравнителен анализ на резултатите от биопсията и окончателната хистологична диагноза в група 2

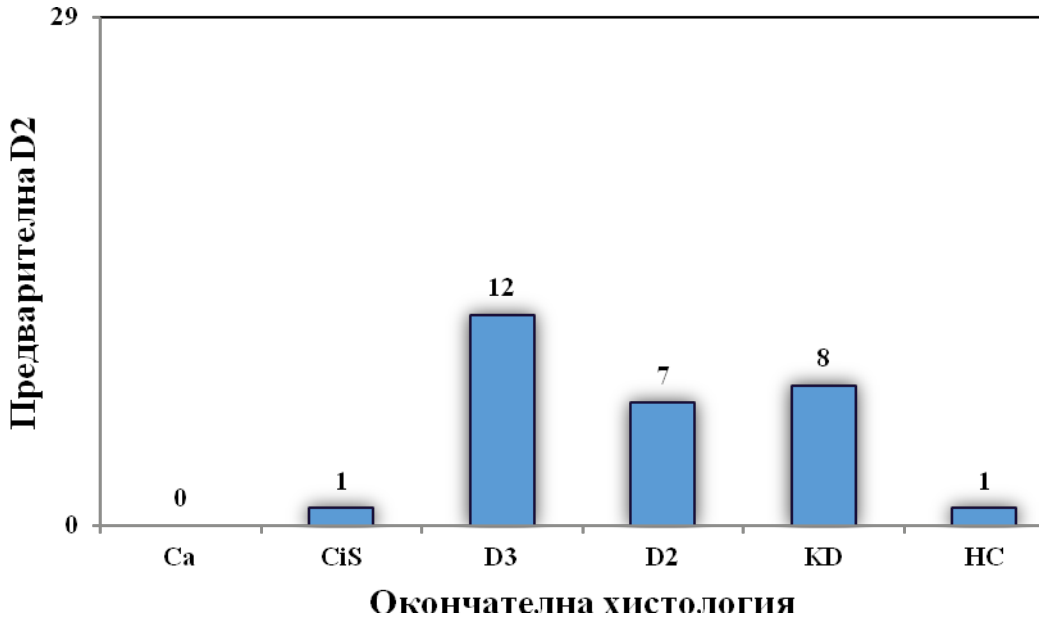
Биопсия	Статис-тика	Окончателна хистологична диагноза						Общо
		Хроничен цервицит/б.о.	Ca in situ	Дисплазия III ст.	Койлоцити/ койлоцитна дисплазия	Ca (инвазивен карцином)	Дисплазия до II ст. вкл.	
Хроничен цервицит/б.о.	Брой	0	1	1	0	0	0	2
	%	0	50,0	50,0	0	0	0	100,0
Ca in situ	Брой	0	57	20	0	8	2	87
	%	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



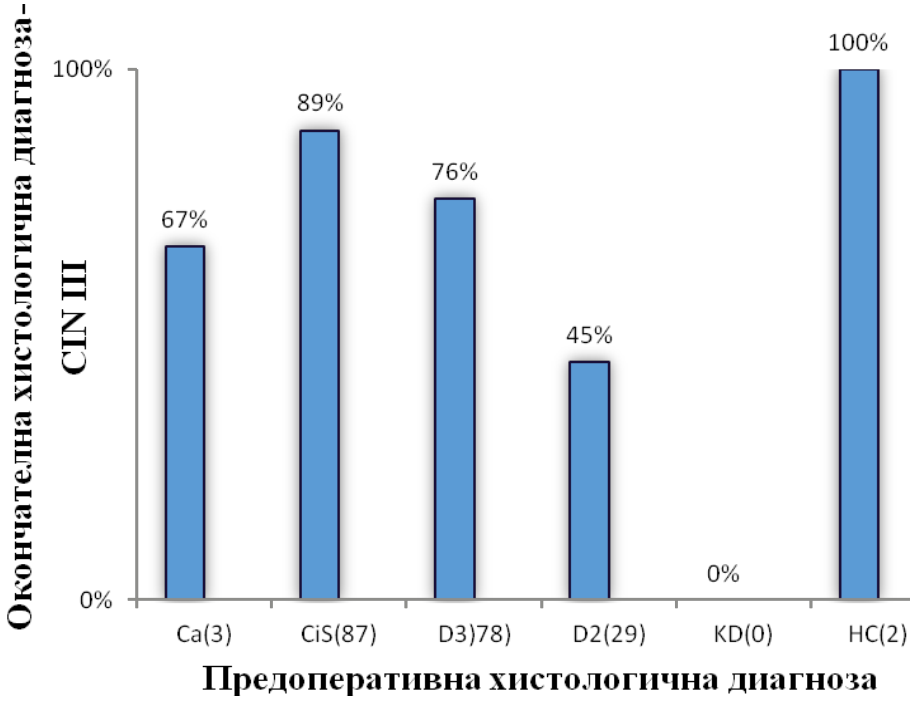
Фиг.15 Разпределение по окончателна хистологична диагноза след предварителнан CiS в група Conisatio.



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.Ca 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-а , 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.

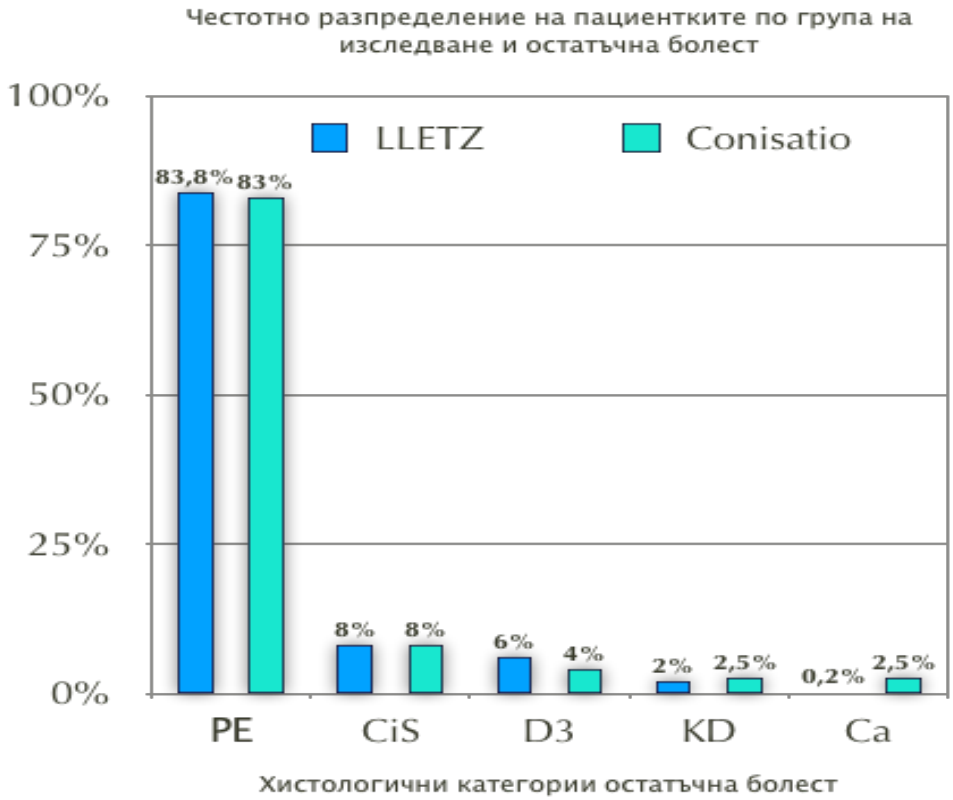
Резултатите от табл. 16 показват че:

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

Таблица 14: 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.

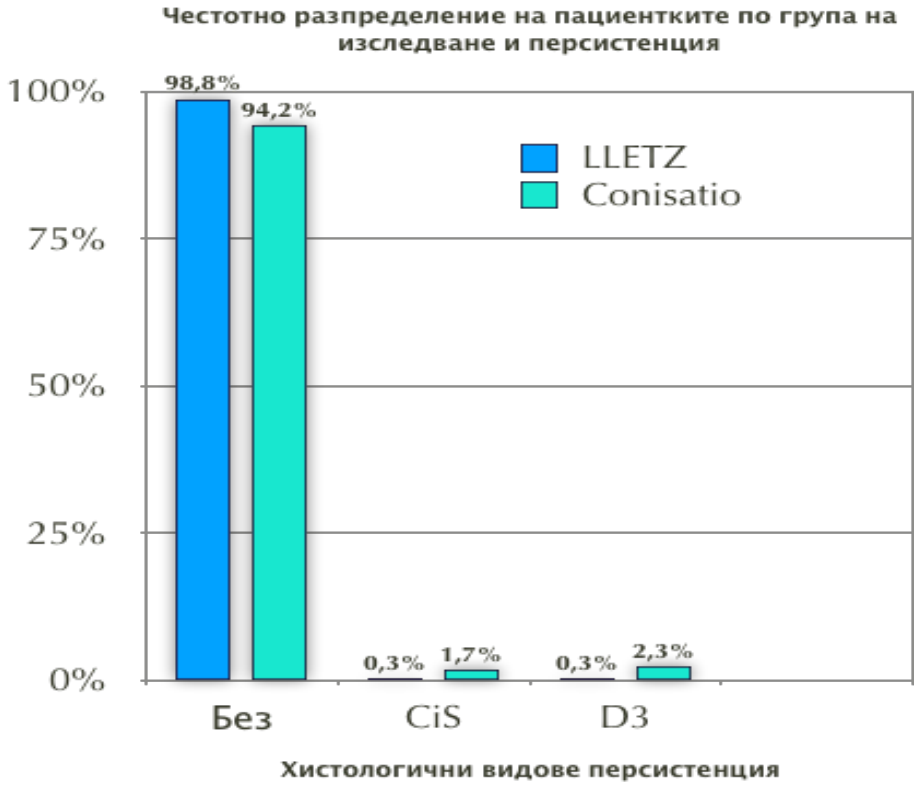
На табл. 17, където данните касаят персистенция под формата на тежка дисплазия, Ca in situ и инвазивен карцином се вижда че:

- 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 15: 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 [11] 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% [12].

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 16: 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 17: Сравнителен анализ на резултатите от абразио и окончателната хистологична диагноза в група 2

Абразио		Окончателна хистологична диагноза						Общо
	Статистика	Хрон. цервицит/б.о.	Ca in situ	Дисплазия III ст.	Койлоцити/ койлоцитна дисплазия	Ca (инвазивен	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 [13],[14]. 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 [15]. 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 [16].

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 [17].

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 18: 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 19: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за персистенция

Показател	Сравнение	Индивидуално	Групово

			95% CI				95% CI		
		OR	Долна граница	Горна граница	p	OR	Долна граница	Горна граница	p
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 20: 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 21: 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

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. 26).

Таблица 22: 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	Дисплазя 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. 27).

Таблица 23: 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.

Таблица 24: 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. 31 става ясно, че имащите персистенция Ca in situ и Ca са със значимо по-висока средна възраст от тези без персистенция.

Таблица 25: 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

Таблица 26: 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
Са (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.

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) [18].

Липсата на статистическа представителност на различните видове персистенция (табл. 34) не позволява да се направят статистически достоверни изводи за влиянието на окончателна хистологична диагноза върху тях, но анализът на резултати е показателен и насочващ.

VI. 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.

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:

3. 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%).
4. Представени са и анализирани демографските и клинични показатели от това проучване.

Приноси с приложен характер

5. Проучени и сравнени са измененията на епитела на маточната шийка при пациентите в отделните групи.
6. Сравнително са анализирани диагностичните и терапевтични възможности на LLETZ и класическа конизация на маточната шийка.
7. Обективно е оценена клиничната стойност на широко използваният метод сепарирано пробно абразио, като част от конизация на маточната шийка.
8. Разгледано и оценено е влиянието на вида оперативна техника при обследваните процедури.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

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.

IX Библиография

[2] 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.

[4] 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.

[5] 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

[6] 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

[7] 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

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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

[14] 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.

[15] 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

[16] 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.

[17] 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

[18] 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