

A méhnyakbiopsziák kórszövettani diagnózisának retrospektív statisztikai analízise

Chira Liliana¹, Mosó Tekla², Turcu Mihai¹, Jung János¹

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Patológia Tanszék, ²Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Kórház, Kórszövettani Laboratórium

Diagnosticul histopatologic al biopsiei cervicale: studiu statistic retrospectiv

În algoritmul de diagnostic al leziunilor cervicale, examenul histopatologic al biopsiei colului uterin reprezintă singura modalitate de stabilire a certitudinii diagnostice, restul mijloacelor de investigație (examen clinic, colposcopic, citopatologic) putând doar suspiciunea anumite leziuni. Lucrarea de față reprezintă un studiu din cazuistica Laboratorului de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, pe o perioadă de 8 ani (2001-2008) privitor la evoluția diagnosticului histopatologic al biopsiei cervicale. Urmărind numărul biopsiilor cervicale efectuate în fiecare an, împreună cu diagnosticul histopatologic aferent și prelucrând datele obținute prin metode statistice, am putut concluziona următoarele: deși numărul biopsiilor cervicale a crescut semnificativ în ultima parte a intervalului studiat (în 2008 – aproape triplare, față de 2001), nu s-au constatat creșteri semnificative statistic în frecvența diagnosticului de displazie cervicală, spre deosebire de o scădere semnificativă statistic a diagnosticului de carcinom cervical, în paralel, cu creșterea modificărilor inflamatorii. Campaniile din ultimii ani de conștientizare a populației asupra problematicei cancerului de col uterin și mai ales a posibilităților facile de diagnostic în stadii incipiente [4], ne-au determinat să elaborăm acest studiu, cu atât mai mult cu cât laboratorul nostru prelucrează o cazuistică ginecologică importantă.

Cuvinte cheie: displazie cervicală, carcinom de col uterin, imunizare anti/HPV, diagnostic citotumoral

The histopathological diagnosis of cervical biopsy: retrospective statistic study

In the diagnostic algorithm of cervical lesions, the histopathological examination of the cervical biopsy is the only method that is able to deliver definite diagnosis, other methods, such as clinical examination, colposcopy, cytopathology, are only indicative of certain lesions. In our paper we analyzed endocervical biopsies submitted to the Pathology Department of the Emergency County Clinic of Mures in an 8 year period (between 2001 and 2008). We analyzed the diagnoses given in these cases, and their changes in number over time. After performing the data analysis we concluded the following: the number of cervical biopsies increased (we observed a threefold increase in 2008 compared to 2001). The percentage of cases with dysplasia, however, did not increase, in spite of the fact that the numbers of cervix carcinoma decreased significantly. Moreover, the number of inflammatory changes increased as well. Lately there have been some very intense campaigns aimed at the population at risk for cervical cancer to improve cancer awareness and the benefits that come with early diagnosis. Our laboratory deals with a large number of gynaecological cases. These are the main reasons why we decided to elaborate this study.

Keywords: cervical dysplasia, cervical cancer, anti HPV immunisation, cytotumoral diagnosis

Orvostudományi Értesítő, 2011, 84 (1): 32-34

www.orvtudert.ro

Az utóbbi évtizedben a méhnyakrák felismerése, megelőzése és kezelése terén világviszonylatban jelentős előrelépés történt, de a magas morbiditási és mortalitási ráta miatt jelen pillanatban is a nőgyógyászati patológia központi problémáját képezi.

Az elmúlt tíz évben meghonosult immunhisztokémia rutinvizsgálattá való előlépése és a Bethesda-osztályozás alkalmazása a citológiai diagnosztikában, a HPV törzsek tipizálásának a lehetősége a méhnyakbiopsziák és konzultumok számának jelentős emelkedését eredményezte.

A diagnosztikai lehetőségek bővülése világviszonylatban befolyásolta a méhnyakrák incidenciáját. Mivel a Marosvásárhelyi Sürgősségi Kórház Kórszövettani Laboratóriumának adatbázisa gazdag kazuistikával rendelkezik, célunk a praecancerosus léziók és a méhnyakrák megoszlásának a feltérképezése az immunhisztokémiai

vizsgálatok bevezetésétől a Bethesda-osztályozás alkalmazásáig.

Anyag és módszer

Retrospektív vizsgálatunk során a Marosvásárhelyi Sürgősségi Kórház Kórszövettani Laboratóriumában 2001 és 2008 között diagnosztizált cervikális biopsziák statisztikai analizését végeztük el a kórszövettani leletek eredménye és a klinikai adatok alapján. Vizsgáltuk a biopsziák számbeli eloszlását évekre lebontva, valamint a leggyakoribb léziók: cervicitisek, különböző súlyossági fokú displasiák és a méhnyak squamosus carcinomájának és adenocarcinomájának megoszlását korcsoportok függvényében.

Eredmények

A feldolgozott biopsziák száma a vizsgált periódusban jelentős emelkedést mutatott az évek függvényében, megháromszorozódva 2008-ban a 2001-es évhez viszonyítva

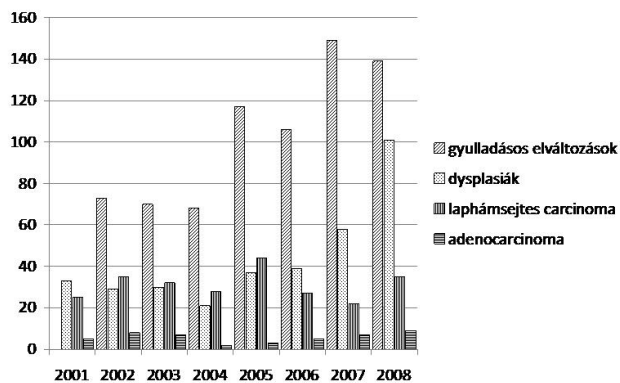
Dr. Chira Liliana

Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Kórház, Kórszövettani Laboratórium

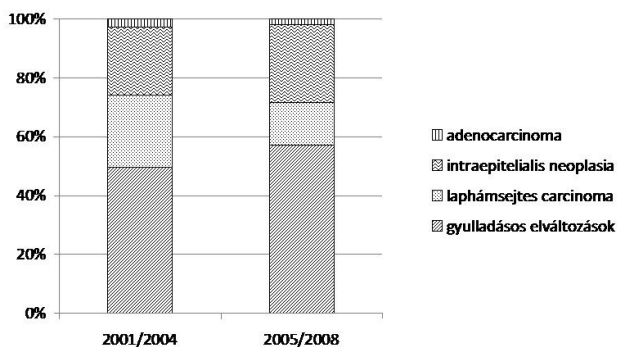
54000 Marosvásárhely - Târgu Mureș

Gh. Marinescu 50.

E-mail: chiralili@yahoo.com



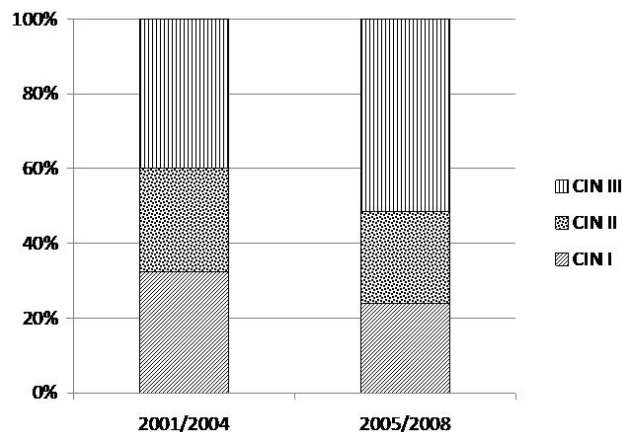
1. ábra. 2001-2008: a biopsziák számbeli eloszlása a nekik megfelelő kórszövettani diagnózisokkal



2. ábra. A cervixléziók százalékos megoszlása a két vizsgált periódusban

(1. ábra). Ez az emelkedés 2004-től számottevő, ezért a négy nagy betegségecsoport (méhnyak carcinoma, dysplasia, endocervicalis adenocarcinoma és cervicitisek) gyakoriságának módosulását két egyenlő periódusra osztottuk: 2001-2004, illetve 2005-2008-ra. A különböző léziók egymáshoz viszonyított számbeli megoszlását az 1. táblázatban foglaltuk össze, melyből kitűnik, hogy a gyulladások uralják, az irodalmi adatokkal egybehangzóan, mindkét periódus kazuisztikáját (49,59%/57,29%, 2. ábra).

A méhnyak rákelelő állapotainak (a dysplasiák) megoszlása a két vizsgált periódusra leosztva nem mutat szignifikáns különbséget (23,06% versus 26,36%, $p = 0,176$). Ugyanakkor a dysplasiák típusára lebontva a két periódus eseteit (3. ábra), megállapítottuk, hogy az enyhe dysplasiák száma a második periódusban szignifikánsan csökkent az első periódushoz viszonyítva ($p = 0,095$), amelyet a mérsékelt és súlyos dysplasiák nem szignifikáns emelkedése ($p = 0,7$) egészített ki. A súlyos dysplasiák 40%-ról 51,54%-ra való emelkedése a szignifikancia határán volt



3. ábra. A dysplasiák százalékos megoszlásának változása és egymáshoz viszonyított aránya

($p < 0,05$). Noha a vizsgált intervallumokban diagnosztizált squamosus carcinomák abszolút értékben lényeges módosulást nem mutattak (120/128), a százalékos teszt értékelésekor szignifikáns változást észleltünk a 2005-2008-as periódus javára ($p \leq 0,001$). Az endocervicalis eredetű adenocarcinomák számának emelkedése nem mutat lényeges változást ($p = 0,341$) a két periódusban.

Megbeszélés

A vizsgált esetszám megkétszereződése több tényezőnek tulajdonítható. Egyrészt a HPV elleni vaccina validálását (2006) követő méhnyakrák-ellenes rendszeres kampányoknak és a szűrővizsgálat szerepét mediatizáló programoknak tulajdonítható, amely az érintett korcsoportot nőgyógyászati vizsgálaton való részvételre ösztönözte [3], annak ellenére, hogy a GfK által végzett 2009-es felmérés szerint a meginterjúvált nők 54% nem tartja valószínűnek, hogy megbetegedhet a HPV fertőzés eredményeként [5]. Másrészt a cervixcitológia diagnosztikai nomenklatúrájának pontosítása, melynek háttérben a 2001-es bethesdai konsenzuson alapuló klasszifikáció véglegesítése áll. A régi P III-nak megfelelő citológiai diagnózis a mintavétel megismétlését és újraértékelését vontta maga után, biopsziás mintavétel csak ismételt P III, illetve P IV és P V esetén történt. Az új osztályozásban a P III a hámsejtek különböző mértékű mag-citoplazma atípiá alapján 4 jól definiált citológiai diagnózisra oszlik, amelyeknek meghatározó szerepük van a diagnosztikai

1. táblázat. A vizsgált léziók számszerinti és százalékos megoszlása a vizsgált periódusban

Periódus	Cervicitisek	Squamosus cc.	CIN (I-III)	Adenocc.	Esetszám
2005-2008	511 (57,29%)	128 (14,35%)	235 (26,35%)	18 (2,02%)	892
2001-2004	243 (49,59%)	120 (24,49%)	113 (23,06%)	14 (2,86%)	490

kai algoritmusban: NILM (negatív, azaz atípusos vagy malignus hámsejtek nincsenek a kenetben) reaktív vagy reparatív jellegű elváltozásokkal, az ASCUS (ismeretlen jelentőségű laphámsejtek jelenléte), ASC-H (ismeretlen jelentőségű laphámsejtek jelenléte, a hám súlyos fokú intraepiteliális léziója nem zárható ki), valamint az LSIL (a laphám enyhe fokú intraepiteliális léziója koilocyták). E két utóbbi esetében – ha a 6 hónapra megismételt minta citológiai diagnózisa változatlan –, a biopsziás mintavétel indokolt. A dysplasiák súlyossági fokának a megállapítása, a biopsziás minták sajátosságaiból adódóan (kis méret, hiányos szövetstruktúra, heveny gyulladás, metapláziás laphám jelenléte, a minta helytelen beagyazása valamint szubjektív kritériumok) a szokványos HE festéssel sokszor lehetetlen, és főleg a CIN I versus CIN II diagnózisát érinti terápiás következményekkel (CIN I esetében a követés, míg a CIN II esetén a konizáció javasolt). A kóros hámfolyamatok súlyossági fokának pontos jellemzésére a laboratóriumunkban 2006-tól bevezetett, és azóta minden biopszia esetén alkalmazott immunhisztokémiai vizsgálat (p16 és a Ki-67 protein coexpressziója a hám-szövetben) hozzájárult a mérsékelt dysplasia diagnózisa számának növekedéséhez. A két antigén együttes meghatározása pontosan jelöli a dysplasia fokát. Gyakorlati jelentőségét a terápiás vetülete hangsúlyozza, elkülönítve ezáltal az alacsony intraepiteliális léziót (L-SIL) a magas intraepiteliális léziótól (H-SIL), illetve a reaktív atípiától. Az invazív carcinoma számbeli stagnálása alátámasztja a carcinogenezis többlépcsős voltát. Ez a stagnálás azonban nem megnyugtató az országos felmérés tükrében, melynek pontatlan adatai szerint évente 2500-3000 új esetet regisztrálnak hazánkban [2]. Az endocervicális eredetű adenocarcinomák incidenciája a két periódusban nem mutatott lényeges eltérést és számuk, az irodalmi adatokkal egybehangzóan, lényegesen kisebb a laphámrákokhoz viszonyítva.

Következtetések

A diagnosztikai algoritmus fontos lépése a biopsziás minta immunhisztokémiai vizsgálatokon alapuló értékelése, melynek pozitív eredménye alapján műtéti beavatkozás/onkológiai kezelés indokolt.

Az utóbbi négy év kazuisztikájának adatai szerint a dysplasiák számának növekedése a méhnyak invazív carcinomájának a róvásásra alátámasztja a felvilágosító programok hatékonyságát és a cervixcitológiának szűrőprogramként való bevezetését valamint a HPV elleni immunizáció kötelező alkalmazását a méhnyakrák megelőzésében [1, 6, 7].

Irodalom

1. Anttila A., Ronco O., Clifford G. et al. - Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries, *Br J Cancer*, *Br J Cancer*, 2004, 91(5):935-941.
2. Riga B. A., - Cancerul de col uterin/ epidemiologie, screening și tratament, *Ginecologie oncologică*, 2008,4(1): 40-47.
3. Thomsson J., Thomas L. K. - Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia, *Human Pathology*, 2008, 39:154-166.
4. Trottier H., Franco E. L. - The epidemiology of genital human papillomavirus infection, *Vaccine*, 2006, 24S1, S1/4-S1/15.
5. <http://www.gsk.ro/noutati.asp?id=564>
6. <http://www.who.int/hpvcentre>.
7. <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>