



USPOREDBA PREOPERATIVNE CITOLOŠKE I PATOHISTOLOŠKE DIJAGNOZE S KONAČNOM PATOHISTOLOŠKOM DIJAGNOZOM KOD BOLESNICA S LEZIJAMA VRATA MATERNICE LIJEČENIH KONIZACIJOM I LLETZ-OM

MARIETA BUJAK¹, SLAVKO RADAN²

Cilj: Primarni cilj ovog istraživanja bio je usporediti odnos preoperativne citološke i patohistološke dijagnoze s konačnom patohistološkom dijagnozom kod bolesnica s lezijama vrata maternice liječenih konizacijom i LLETZ-om. Kao sekundarni cilj napravljena je i usporedba određenih parametara (dob, paritet, boravak u bolnici, volumen uzorka, udio uzorka s čistim rubovima, prethodna operacija) između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om.

Materijali i metode: Riječ je o retrospektivnom istraživanju provedenom u KBC-u Split na ukupno 550 ispitanica operiranih u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 1. siječnja 2019. godine. Promatrani parametri su: dob, paritet, dani hospitalizacije, veličina i rubovi konusa, prethodna operacija, dijagnoza Papa testa, PHD biopsije prije operacije i PDH kirurškog uzorka i metoda liječenja.

Rezultati: Od 550 bolesnika 360 je operirano konizacijom, a 190 LLETZ-om. Ispitanici liječeni konizacijom bili su značajno stariji u usporedbi s onima liječenima LLETZ-om (40,47 ± 10,28 naspram 36,29 ± 10,05 godina, P=0,001). Nadalje, ispitanici liječeni LLETZ-om imali su značajno kraće trajanje hospitalizacije (3,56 ± 1,08 naspram 1,99 ± 1,16 dana, P<0,001), manji volumen uzorka (10,78 ± 9,86 cm³ naspram 0,6,57 ± 4,68 cm³, P<0,001), ali i manji udio uzoraka čistih rubova (329 (91,38%) 158 (83,16%) P=0,006). Nisu dokazane značajne razlike u paritetu, kao ni vrsti prethodne operacije. Postoje statistički značajne razlike u udjelu pojedinih dijagnoza citoloških nalaza preoperativnog Papa testa LSIL 6 (1,80%); 22 (11,60%) i HSIL 322 (89,30%); 151 (79,50%) i histološki nalaz kirurškog preparata LSIL 21 (5,80%); 16 (8,40%) i HSIL 311 (86,40%); 151 (79,50%) između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om, dok nije bilo razlika u histološkom nalazu preoperativne biopsije. Postoje statistički značajne razlike u udjelu različitih tipova cervikalne intraepitelne neoplazije prema histološkom nalazu preoperativne biopsije CIN 112 (3,40%); 8 (4,30%); CIN 2 70 (19,30%); 58 (30,50%), CIN 3278 (77,30%); 124(65,20%) P=0,031 i histološki nalaz kirurškog preparata CIN 130 (8,20%), 23(11,90%); CIN 2 31 (8,60%) 35 (18,50%); CIN 3 299 (83,10%) 132 (69,60%), P=0,005. Postoje statistički značajne razlike između različitih metoda uzimanja uzoraka, citoloških nalaza preoperativnog Papa testa, histoloških nalaza preoperativne biopsije i histoloških nalaza kirurškog uzorka, P<0,001

Zaključci: Dokazana je značajna razlika u dijagnozama prema LAST klasifikaciji u citološkom nalazu preoperativnog Papa testa i histološkog nalaza operativnog uzorka između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om. Također postoje značajne razlike u dijagnozama prema Bethesdanoj klasifikaciji u nalazima preoperativne biopsije i histološkim nalazima operativnog uzorka između pacijenata liječenih konizacijom i LLETZ-om. Nadalje, postoje značajne razlike u dijagnozama između različitih metoda uzimanja uzoraka (citološki nalaz preoperativnog Papa testa, histološki nalaz preoperativne biopsije i histološki nalaz operativnog uzorka). Bolesnici operirani konizacijom stariji su od pacijenata operiranih LLETZ-om. Ne postoji značajna razlika u paritetu, kao ni prethodnim operacijama između pacijenata liječenih konizacijom i LLETZ-om. Bolesnici operirani LLETZ-om bili su kraće hospitalizirani u odnosu na pacijente operirane konizacijom. Uzorak konizacije ima veći volumen u odnosu na uzorke LLETZ-a, kao i veći udio uzoraka čistih rubova u odnosu na uzorke LLETZ-ove ordinacije.

Ključne riječi: KONIZACIJA, LLETZ, LEEP, RAK VRATA MATERNICE

UVOD

Rak vrata maternice četvrti je najčešći rak među ženama te jedan od vodećih uzroka morbiditeta i smrtnosti povezanih s rakom. Na svjetskoj razini, preko 660000 žena godišnje dobije dijagnozu, a više od 348000 umire svake godine zbog

istog (1). Registar za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) iz 2021. je dijagnosticirano 286 slučajeva raka vrata maternice (stopa 13,3/10000) s prosječnom dobi pri dijagnozi od 56 godina. U 2022. godini je u Hrvatskoj također zabilježeno 109 smrtnih slučajeva od navedenog uzroka (stopa 5,5/100 000) (2).

Kad govorimo o raku vrata maternice, najčešće (80-85%) govorimo o karcinomu pločastih stanica, zatim o adenokarcinomu (15%) te iznimno o adenoskvamoznom karcinomu, neuroendokrinom tumoru i ostalim malignim tumorima (3). Glavni čimbenik u nastanku raka vrata maternice je dugotrajna HPV infekcija sojem visokog rizika -16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 i 58 (4). Infekcija HPV virusom nužna je, ali sama po sebi ne i dostatna za razvoj karcinoma cerviksa. Ostali etiološki čimbenici povezani s razvojem karcinoma cerviksa jesu: loši socio-ekonomski uvjeti življenja, rani početak spolne aktivnosti, često mijenjanje spolnih partnera, rizičan muški partner, spolno prenosive bolesti (klamidija, HSV 2), nekorištenje kondoma, oralni kontraceptivi, loša genitalna higijena, trudnoća, veći broj porođaja te pušenje cigareta (4). Trajna infekcija spomenutim tipovima HPV-a, izuzev samih atipičnih (atipičnih pločastih stanica, atipičnih pločastih neodređenog značaja ili atipičnih skvamoznih stanica), s vremenom uzrokuje displastične promjene na epitelnim stanicama Squamous Intraepithelial Lesions - SIL (Bethesda sustav klasifikacije) (5). SIL mogu biti blage (engl. Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesions - LG-SIL) ili teške (engl. High grade Squamous Intraepithelial Lesions - HG-SIL). Dok LG-SIL predstavlja blagu displaziju ili cervikalnu intraepitelnu neoplaziju tipa 1 (CIN 1), kod HG-SIL-a govorimo o umjerenim ili teškim displazijama, CIN 2 ili 3, odnosno karcinomu in situ (CIS) (7, 8). CIN uključuje promjene pločastog epitela vrata maternice (prekanceroze, paraneoplastične promjene), koje, ako se ne liječe, tijekom perioda od 10 do 15 godina mogu progredirati u invazivni karcinom. Morfološki se prepoznaje po poremećajima u staničnoj proliferaciji i maturaciji atipičnih stanica s hiperkromazijom jezgara, patološkom mitozom u površinskim slojevima epitela, bez znakova invazije podležće strome. Dijeli se na tri stupnja, po debljini zamjene višeslojnog pločastog epitela atipičnim stanicama na: CIN I, CIN II i CIN III. CIN I najblaži je oblik gdje promjene ne zahvaćaju više od 1/3 debljine epitela. CIN II srednje je teški poremećaj u kome opisane promjene zahvaćaju manje

od 2/3 višeslojnog pločastog epitela. CIN III je uznapredovali stupanj intraepitelne novotvorine u kojoj promjene zauzimaju više od 2/3 ili cijelu debljinu višeslojnog pločastog epitela (karcinom in situ). Atipične stanice ne probijaju bazalnu membranu. CIN se tipično javlja u zoni preobrazbe (engl. transformation zone - TZ), na mjestu susreta višeslojnog pločastog epitela i jednoslojnog cilindričnog epitela. Većina neliječenih CIN I promjena regredira unutar godine te kao takav ne zahtijeva liječenje već samo konzervativno praćenje, dok je rizik za progresiju CIN-a III u invazivni karcinom velik, rizik CIN-a II je između ove dvije kategorije. Po Bethesda sustavu glandularne prekanceroze uključuju atipične stanice neodređenog značaja, atipične, vjerojatno neoplastične stanice, a potom i adenokarcinom in situ (AIS) (5). Kad govorimo o stadijima raka vrata maternice, utvrđivanje stadija bolesti također je vrlo važno zbog predviđanja ishoda; stadiji raka vrata maternice prikazani su Figo klasifikacijom u Tablici 1. Viši stadij u kojem je bolest otkrivena znači i lošija prognoza. Svake godine preko milijun žena dobiva dijagnozu CIN-a 1, a kod pola milijuna dijagnosticira se HGSIL (9), za koje se smatra da u 70% oboljelih žena može napredovati do raka vrata maternice i obično se liječi konizacijom ili LLETZ-om (10, 11).

Konizacijom se kao primarno dijagnostičkim i često i terapijskim postupkom (ako se njome u cijelosti odstranjuje zloćudna tvorevina, bez histološki vidljivih invazivnih promjena), kirurškim se zahvatom uzima konus vrata maternice i cijela transformacijska zona do unutarnjeg ušća. Indicirana je kod lezija sumnjivih na invazivni rak ili adenokarcinom in situ vrata maternice, kada je histološki nalaz preoperativne biopsije nižeg stupnja displazije u odnosu na citološki nalaz Papa testa, kod nezadovoljavajuće kolposkopije s dokazanom displazijom u citološkom nalazu preoperativnog Papa testa, kao i u liječenju teške displazije (HG-SIL), intraepitelne promjene s glandularnom komponentom te žena koje imaju histološki potvrđenu AIS bolest (12). Kao najvažnija komplikacija konizacije ističe se krvarenje, intraoperativno ili odgođeno do dva tjedna (5-15%), povećana šansa za

spontanom pobačajem ili prijevremenim porodom, a u rijetkim slučajevima i sužavanje vrata maternice, stvarajući probleme plodnosti, kao i ožiljci koji mogu otežati kontrolne preglede u budućnosti (8). Ova metoda ima najnižu stopu recidiva, a rizik za ponovu pojavu CIN-a 2 i 3 nakon liječenja konizacijom ovisi o dobi, težini bolesti pri početnom liječenju, statusu rubova te modalitetu liječenja (12, 13). LLETZ ili elektrokirurška ekscizija velikom petljom postupak je u kojem se pomoću metalne omče i visokofrekventne struje omogućuje duboko izrezivanje zone transformacije uz minimalno oštećenje tkiva i zatvaranje rane u isto vrijeme (13). Prednosti ove metode u odnosu na konizaciju su ambulantno izvođenje, manja pojava postoperativnih tegoba, kao i očuvanje zdravog tkiva kao preduvjeta za održavanje reproduktivne funkcije cerviksa. Petljom se uklanja cilindrični dio tkiva, a kako se radi o elektrokirurškome postupku, dolazi do destrukcije tkiva iza resekcijskih rubova, što se smatra prednošću ove metode (14-16). Nakon spomenutoga zahvata ostaje koagulacijska nekroza, a ako zahvat, uvidom u PHD nalaz, nije dostatan, posebice ako se na konusu glandularna lezija gubi u kripti koagulacijske nekroze, pretpostavlja se da i na ostatnom cervikalnom cilindru dijelovi kripti dijatermijski koagulirani te nije moguće znati u kojem će, a u kojem ne će nastati moguća intracervikalna neoplastična promjena ili čak i invazija (17-19). Neki od rizika ove metode su rijetka mogućnost infekcije cerviksa, sužavanje istog, s mogućim problemima plodnosti, kao i prijevremeno rođenje (13). Recidiv CIN 2-3 je manji s LLETZ-om. Kod usporedbe konizacije s LLETZ-om, povrat CIN 2-3 vjerojatno je smanjen kod konizacije (20).

Iako konizacija osigurava uzorak jasnih rubova, prikladan za histološku procjenu, gdje patolog može jasnije odrediti margine bez straha od skrivanja artefakta opeklina stvorenog elektrificiranim žicom, LLETZ omogućuje točniju kolposkopiju budući da vrat maternice ostaje nepokrivena lezija koju je moguće poslije kontrolirati kolposkopski i Papa testom. Dok se LLETZ-a provodi u ambulanti, konizacija se uobičajeno izvodi u operacijskoj sali. Iako LLETZ

¹Dental Clinic Burów
²Opća bolnica Dubrovnik

Adresa za dopisivanje:
Marieta Bujak, dr. med. dent.
21000 Split, Vukovarska 35d
E-mail: marietab9@gmail.com

Tablica 1.
Figo klasifikacija karcinoma vrata maternice

| | | Karcinom ograničen na vrat maternice |
|------------|-------|---|
| Stadij I | IA | Invazivni karcinom koji se može otkriti samo mikroskopskom veličina invazije < 5 mm |
| | IA1 | Dubina invazije u stromu < 3 mm |
| | IA2 | Invazija u stromu ≥ 3, ali < 5 mm |
| | IB | Klinički vidljiv karcinom dubina invazije ≤ 5 mm |
| | IB1 | Invazivni karcinom ≥ 5 mm, a promjer < 2 cm |
| | IB2 | Invazivni karcinom ≥ 2 cm, a promjer < 4 cm |
| | IB3 | Invazivni karcinom u promjeru ≥ 4 cm |
| Stadij II | | Karcinom koji se širi izvan maternice, ali se nije proširio na donju trećinu rodnice ili zid zdjelice |
| | IIA | Karcinom se proširio u rodnicu, ali nema infiltracije parametrij |
| | IIA1 | Invazivni karcinom < 4 cm u promjeru |
| | IIA2 | Invazivni karcinom ≥ 4 cm u promjeru |
| | IIB | Parametrij infiltriran, ali bez širenja na zid zdjelice |
| Stadij III | | Karcinom zahvaća distalnu trećinu rodnice i/ili se proširio do zida zdjelice i/ili uzrokuje hidronefrozu ili nefunkcioniranje bubrega i/ili zahvaća zdjelične i/ili paraaortalne limfne čvorove |
| | IIIA | Infiltracija donje trećine rodnice bez širenja na zid zdjelice |
| | IIIB | Proširenje na zid zdjelice ili hidronefroza ili nefunkcioniranje bubrega |
| | IIIC | Zahvaća zdjelične i/ili paraaortalne limfne čvorove bez obzra na veličinu i opseg tumora |
| | IIIC1 | Metastaze ograničene na zdjelične limfne čvorove |
| | IIIC2 | Metastaze prisutne i u paraaortalnim limfnim čvorovima |
| Stadij IV | | Karcinom zahvatio sluznicu mokraćnoga mjehura i/ili rektuma ili je metastazirao izvan zdjelice. |
| | IVA | Zahvaća sluznicu mokraćnog mjehura ili rektuma |
| | IVB | Proširio se na udaljene organe |

osigurava istu stopu uspješnosti kao i konizacija, stopa recidiva CIN 2 do 3 niža je kod konizacije nego kod LLETZ-a. Komplikacija krvarenja kod LLETZ-a je manja u odnosu na konizaciju, a većina studija također pokazuje da povećani rizik od prijevremenog poroda i perinatalne smrtnosti kod konizacije, što kod LLETZ-a nije slučaj (21-23).

Primarni cilj ovog istraživanja bio je usporediti odnos preoperativne citološke i patohistološke dijagnoze s konačnom patohistološkom dijagnozom kod bolesnica s lezijama vrata maternice liječenih konizacijom i LLETZ-om. Kao sekundarni cilj napravljena je i usporedba određenih parametara (dob, paritet, boravak u bolnici, volumen uzorka, udio uzorka s čistim rubovima, šrethodna operacija) između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om.

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Primarne hipoteze

- ne postoji značajna razlika dijagnoza citološkog nalaza preoperacijskog Papa testa i histološkog nalaza operacijskog uzorka prema LAST klasifikaciji između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om;
- ne postoji značajna razlika dijagnoza histološkog nalaza preoperacijske biopsije i histološkog nalaza operacijskog uzorka prema Bethesda klasifikaciji između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om;
- ne postoje značajne razlike u dijagnozama između različitih metoda uzorkovanja (citološki nalaz preoperacijskog Papa testa, histološki nalaz

preoperacijske biopsije i histološki nalaz operacijskog uzorka);

- bolesnice liječene konizacijom starije su dobi u odnosu na one liječene LLETZ-om.

Sekundarne hipoteze

- ne postoji značajna razlika u paritetu između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om;
- bolesnice liječene LLETZ-om imaju kraći boravak u bolnici;
- volumen uzorka bolesnica liječenih konizacijom veći je u odnosu na uzorak bolesnica LLETZ-om;
- bolesnice liječene konizacijom i LLETZ-om imaju podjednak dio uzoraka s čistim rubovima;

| LAST System ^[1] | Cytology | LSIL | HSIL | | |
|---|-----------|----------------|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| | Histology | LSIL | p16 staining should be performed* | HSIL | |
| Bethesda Classification System ^[2] | Cytology | LSIL | HSIL | | |
| | Histology | CIN 1 | CIN 2 | CIN 3 | |
| Previous terminology | | Mild dysplasia | Moderate dysplasia | Severe dysplasia | Carcinoma in-situ |
| Histologic images | | | | | |

Slika 1.
Cervikalne intraepitelne neoplazije

- nema statistički značajne razlike u vrsti prethodne operacije između bolesnica operiranih konizacijom i LLETZ-om.

MATERIJALI I METODE

U ovo opservacijsko, retrospektivno istraživanje uključeno je 550 bolesnica s lezijama vrata maternice, od čega je 360 operiranih konizacijom, a 190 LLETZ-om, u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u razdoblju od siječnja 2014. do siječnja 2019. godine. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Me-

dicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split te je provedeno u skladu sa svim etičkim principima Helsinške deklaracije.

Podatci su prikupljeni pretraživanjem arhiva Klinike za ženske bolesti i porode te Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split. Kod svake bolesnice analizirani su: dob, paritet, veličina i rubovi konusa, metoda (konizacija, LLETZ), prethodna operacija, dani hospitalizacije, citološka dijagnoza konvencionalnim Papa testom, patohistološka dijagnoza (PHD) bioptata

Tablica 2.
Usporedba nalaza uzoraka prema citološkoj i histološkoj LAST klasifikaciji između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om

| | Varijabla | Konizacija (n=360) | LLETZ (n=190) | P* |
|--|-----------|--------------------|---------------|--------|
| Citološki nalaz preoperacijskog Papa testa | LSIL | 6 (1,80%) | 22 (11,60%) | <0,001 |
| | HSIL | 322 (89,30%) | 151 (79,50%) | |
| | Ostalo | 32 (8,90%) | 17 (8,90%) | |
| Histološki nalaz preoperacijske biopsije | LSIL | 9 (2,60%) | 6 (3,30%) | 0,616 |
| | HSIL | 335 (93,10%) | 180 (94,50%) | |
| | Ostalo | 16 (4,40%) | 4 (2,10%) | |
| Histološki nalaz operacijskog uzorka | LSIL | 21 (5,80%) | 16 (8,40%) | 0,017 |
| | HSIL | 311 (86,40%) | 151 (79,50%) | |
| | Ostalo | 28 (7,80%) | 23 (12,10%) | |

Varijable su prikazane kao broj (postotak).

Kratice: LAST - Lower Anogenital Squamous Terminology klasifikacija; LLETZ - elektrokirurška resekcijna metoda kolposkopski vidljive lezije; LSIL - skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja; HSIL - skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja.

*Hi-kvadrat test.

prije operacije. Iz istraživanja je isključeno 15 bolesnica kojima, uz nedostatak citoloških i histoloških preoperativnih nalaza, iz postojeće medicinske dokumentacije nije bilo moguće odrediti veličinu konusa, kao ni zahvaćenost rubova. U slučaju da su u nalazu navedeni dvojaki opisni pojmovi, navedeni je nalaz svrstan u skupinu s većim stupnjem tumorske invazije. Za usporedbu nalaza uzoraka prema histološkoj i citološkoj građi između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om korištena je LAST klasifikacija, dok je Bethesda klasifikacija korištena za usporedbu nalaza uzoraka prema histološkom gradusu (Slika 1.)

Prikupljeni podaci uneseni su u programske pakete Microsoft Office i Microsoft Excel. U statističkoj obradi prikupljenih podataka korišten je računalni program MedCalc za računalno sučelje Windows 10. Kontinuirani podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, a kategorijske varijable su prikazane brojčano i u obliku postotka. Za usporedbu odabranih kontinuiranih parametara između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om korišten je t-test za neovisne uzorke. Nadalje, Hi-kvadrat test je korišten za usporedbu nalaza kategorijskih varijabli između skupina, dok je Fisher test korišten za analizu u slučaju niskog broja očekivanih pojavnosti (manje od pet po varijabli). Razina statističke značajnosti postavljena je na P<0,05.

Tablica 3. Usporedba nalaza uzoraka prema histološkoj Bethesda klasifikaciji između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om

| | Varijabla | Konizacija (n=360) | LLETZ (n=190) | P* |
|--|-----------|--------------------|---------------|-------|
| Histološki nalaz preoperacijske biopsije | CIN 1 | 12 (3,40%) | 8 (4,30%) | 0,031 |
| | CIN 2 | 70 (19,30%) | 58 (30,50%) | |
| | CIN 3 | 278 (77,30%) | 124(65,20%) | |
| Histološki nalaz operacijskog uzorka | CIN 1 | 30 (8,20%) | 23 (11,90%) | 0,005 |
| | CIN 2 | 31 (8,60%) | 35 (18,50%) | |
| | CIN 3 | 299 (83,10%) | 132 (69,60%) | |

Varijable su prikazane kao broj (postotak).
Kratice: LLETZ - elektrokirurška resekcijna metoda kolposkopski vidljive lezije; CIN - cervikalna intraepitelna neoplazija.
*Hi-kvadrat test.

REZULTATI

Usporedba citoloških i histoloških nalaza preoperacijskog uzorka s histološkim nalazom operacijskog uzorka

Statistički značajne razlike postoje u udjelu različitih dijagnoza citološkog nalaza preoperacijskog Papa testa i histološkog nalaza operacijskog uzorka između bolesnica liječenih konizacijom

i LLETZ-om. S druge strane, razlika u učestalosti različitih dijagnoza u histološkom nalazu preoperacijske biopsije u odnosu na histološki nalaz operacijskog uzorka nije dokazana (Tablica 2).

Usporedba nalaza cervikalne intraepitelne neoplazije kod preoperacijske biopsije i histološkog nalaza operacijskog uzorka

Postoje statistički značajne razlike u udjelu različitih vrsta cervikalnih intrae-

pitelnih neoplazija prema histološkom nalazu preoperacijske biopsije i histološkom nalazu operacijskog uzorka (Tablica 3).

Usporedba dijagnoza različitih metoda uzorkovanja

Razlike u dijagnozama između citološkog nalaza preoperacijskog Papa testa, histološkog nalaza preoperacijske biopsije i histološkog nalaza operacijskog uzorka pokazale su se statistički

Tablica 4. Usporedba dijagnoza između različitih metoda uzorkovanja prema LAST klasifikaciji

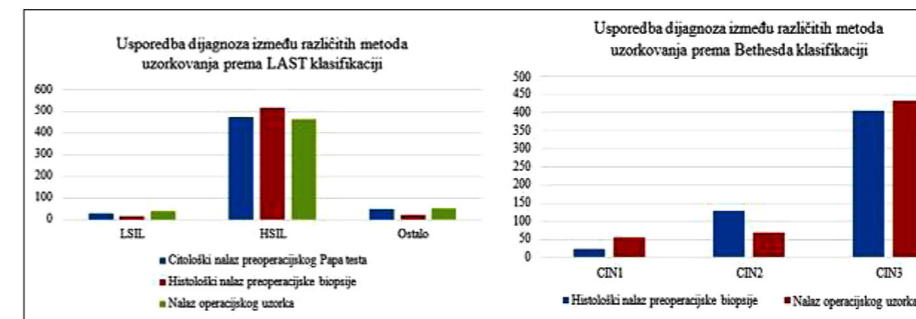
| | Varijable | Citološki nalaz preoperacijskog Papa testa | | | P* |
|--|--|--|--------------|---------------|--------|
| | | LSIL (n=28) | HSIL (n=473) | Ostalo (n=49) | |
| Histološki nalaz preoperacijske biopsije | LSIL (n=15) | 4 | 8 | 3 | <0,001 |
| | HSIL (n=515) | 22 | 453 | 40 | |
| | Ostalo (n=20) | 2 | 12 | 6 | |
| Histološki nalaz operacijskog uzorka | Citološki nalaz preoperacijskog Papa testa | | | | P* |
| | Varijable | LSIL (n=28) | HSIL (n=473) | Ostalo (n=49) | |
| | LSIL (n=37) | 5 | 32 | 0 | |
| Histološki nalaz operacijskog uzorka | HSIL (n=462) | 20 | 411 | 31 | <0,001 |
| | Ostalo (n=51) | 3 | 30 | 18 | |
| | Histološki nalaz preoperacijske biopsije | | | | |
| Histološki nalaz operacijskog uzorka | Varijable | LSIL (n=15) | HSIL (n=515) | Ostalo (n=20) | P* |
| | LSIL (n=37) | 4 | 33 | 0 | |
| | HSIL (n=462) | 8 | 445 | 9 | |
| | Ostalo (n=51) | 3 | 37 | 11 | |

Varijable su prikazane kao broj (postotak).
Kratice: LAST - Lower Anogenital Squamous Terminology klasifikacija; LSIL - skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja; HSIL - skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja.
*Hi-kvadrat test.

Tablica 5. Usporedba dijagnoza između različitih metoda uzorkovanja prema Bethesda klasifikaciji

| | Varijable | Histološki nalaz preoperacijske biopsije | | | P* |
|--------------------------------------|---------------|--|---------------|---------------|--------|
| | | CIN 1 (n=20) | CIN 2 (n=128) | CIN 3 (n=402) | |
| Histološki nalaz operacijskog uzorka | CIN 1 (n=53) | 8 | 21 | 20 | <0,001 |
| | CIN 2 (n=66) | 0 | 42 | 20 | |
| | CIN 3 (n=431) | 12 | 65 | 362 | |

Varijable su prikazane kao broj (postotak).
Kratice: CIN - cervikalna intraepitelna neoplazija.
*Hi-kvadrat test.



Slika 2. Obrazac razlikovanja između različitih metoda razlikovanja po LAST, odnosno Bethesda klasifikaciji.

značajnima (Tablica 4, Tablica 5). Obrazac razlikovanja između istih prikazan je na Slici 2.

Usporedba odbranih parametara oboljelih

Pokazalo se da su ispitanice liječene konizacijom značajno starije u odnosu na one liječene LLETZ-om (40,47 ± 10,28 vs. 36,29 ± 10,05 godina, P<0.001), dok

razlika u paritetu nije dokazana. Nadalje, ispitanice liječene LLETZ-om imali su značajno kraće vrijeme hospitalizacije (1,99 ± 1,16 vs. 3,56 ± 1,08 dana, P<0,001), manji volumen uzoraka (6,57 ± 4,68 vs. 10,78 ± 9,86 cm³, P<0,001), ali i manji udio uzorka s čistim rubovima (158, 83,16% vs. 329, 91,38%, P=0,006). Nije bilo značajnih razlika u vrsti prethodne operacije (Tablica 6).

Tablica 6. Usporedba odabranih parametara između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om

| Varijabla | Konizacija (n=360) | LLETZ (n=190) | P | |
|------------------------------------|--------------------|---------------|-----------|----------|
| Dob (godine) | 40,47 ± 10,28 | 36,29 ± 10,05 | <0,001* | |
| Paritet | 2,01 ± 0,86 | 1,90 ± 0,79 | 0,268* | |
| Trajanje hospitalizacije (dani) | 3,56 ± 1,08 | 1,99 ± 1,16 | <0,001* | |
| Veličina uzorka (cm ³) | 10,78 ± 9,86 | 6,57 ± 4,68 | <0,001* | |
| Čisti rubovi uzorka | 329 (91,38%) | 158 (83,16%) | 0,006** | |
| Prethodna operacija | Konizacija | 13 (3,61%) | 4 (2,10%) | 0,683*** |
| | LLETZ | 8 (2,22%) | 4 (2,10%) | |

Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, a kategorijske varijable su prikazane kao broj (postotak).
Kratice: LLETZ - elektrokirurška resekcijna metoda kolposkopski vidljive lezije.
*Student t-test za neovisne uzorke. **Hi-kvadrat test. ***Fisher test.

RASPRAVA

Za razliku od našeg istraživanja, u kojem je prosječna dob bolesnica liječenih konizacijom iznosila 40,47 ± 10,28 godina, a liječenih LLETZ-om 36,29 ± 10,05, u istraživanju koje su proveli Kolben i suradnici srednja dob bolesnica s rakom vrata maternice bila je znatno viša te je iznosila 49 godina, dok su bolesnice s CIN-om bile nešto mlađe i u reproduktivnoj dobi (24). S druge je strane, u randomizirano kontroliranom ispitivanju provedenom od strane Martin-Hrirscha i sur., kao i u istraživanju provedenom na LEETZ liječenim bolesnicama od strane Bittencourt i sur., prosječne dobi bile su znatno manje od onih u našem istraživanju, s 31,8 godina te 27,14 godina (25, 26). Slično kao u našem istraživanju, u istraživanju provedenom od strane Oncins i sur., prosječna dob iznosila je 37,9 godina, kao i u retrospektivnom istraživanju koje su proveli Lee i sur. na LEETZ-om liječenim pacijenticama s prosječnom starosti od 40,3 godine (27, 28). Istraživanje provedeno u Danskoj također pokazuje niže vrijednosti prosječne dobi žena podvrgnutih konizaciji, gdje je polovica žena bila je u dobi od 23 do 32 godine, kao i istraživanje Frederiksen i sur. gdje je prosječna dob iznosila 25 i manje godina (29, 30).

Nadalje, u istraživanju koje su proveli Aluloski i sur., kod kojih je 11,79% bolesnica imalo LSIL, 78,86% HSIL, a 9,34% bolesnica imalo je mikroinvazivni/invazivni rak vrata maternice, prosječna starost bolesnica, slično kao u našoj studiji kod bolesnica liječenih konizacijom, bila je 41,13 godina, od čega je 14,23% bolesnica bilo u menopauzi (31). Xiang i sur. u još jednoj retrospektivnoj

studiju zabilježili su srednja dob od 39 godina (32).

Rezultati istraživanja provedenog od strane El-Nashar i sur., koje obuhvaća 26 studija, govore u prilog kraćeg boravka u bolnici kod bolesnica tretiranih LEETZ-om (1,5 dan) u odnosu na bolesnice tretirane konizacijom, što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja (33).

U istraživanju provedenom od strane Giacalone i sur., srednja veličina konusnih uzoraka bila je veća kod konizacije (18,9 mm vs 12,8 mm), što govori u prilog rezultatima dobivenim u našem istraživanju u kojem se razlika u veličini uzorka pokazala statistički značajnom u korist konizacije (34). Još jedna studija, koja govori u prilog rezultatima ovog istraživanja, provedena od strane Grujić Koračin i sur., značajno viša dubina i manji volumen uzorka uklonjeni su LLETZ-om (19).

Papoutsis i sur. u svojim studijama potvrdili su da dubina konizacije manja od 10 mm može biti čimbenik rizika koji predviđa endocervikalne resekcijske margine, što je sukladno s rezultatima ovog istraživanja ($10,78 \pm 9,86 \text{ cm}^3$). Srednja dubina konizacije i volumen konusa iznosili su 10,9 mm, odnosno 2,2 ml. Nepotpuno uklanjanje lezija dogodilo se u 25% žena i koreliralo je s težinom intraepitelne neoplazije cerviksa i dubinom konizacije. Što je stupanj lezije veći, to je veći postotak rezidualne bolesti (35, 36).

U provedenom istraživanju, čisti rubovi uzorka su kod učinjene konizacije bili veći u odnosu na veličinu rubova kod LLETZ-a; kod Bittencourt i sur. rubovi su kod LEETZ-om tretiranih bolesnica bili čisti od intraepitelne neoplazije u 85,6% i zahvaćene u endocervikalnoj margini u 6,8%, dok kod Oncinsa i sur. kod pacijentica tretiranih konizacijom, 14,4% uzoraka nije imalo HSIL (negativni konus), a 83,2% imalo je čiste rubove (26, 27). U istraživanju provedenom od strane Messing i sur., kod LEETZ-om tretiranih bolesnica pokazalo se da su rubovi su bili čisti u 17 slučajeva, negativni u 21 slučaju te neprocjenjivi u 8 slučajeva (37). Bae i sur. u svome istraživanju, na 61 bolesnicu liječenu konizacijom i 96 bolesnica liječenih LLETZ-om, od uzoraka uzetih konizacijom veći dio uzoraka imao je čiste rubove nego kod LLETZ-a (95% vs 85%). Manje je vjerojatno da su rubovi bili zahvaćeni neoplazijom u uzorka kod konizacije (16% vs 38%). Za uzorke kod LLETZ-a manje je vjerojatno da će se dobiti jedinstveni in-taktni uzorak (1,1 vs 1,9). Iako brojčano rezultati govore u prilog rezultatima našeg istraživanja, nije dokazana statistička značajnost. Bitno je napomenuti da je logističkom regresijom pokazan značajan učinak broja uzorka na interpretabilnost (38). Prema provedenom istraživanju, na 91 ženi uočena je statistička značajnost vezana za stupanj bolesti i dob, što je obrnuto povezano s dubinom konusa.

Ulrich i sur. ispitivali su stopu zahvaćenih rubova na 334 uzorka operiranih konizacijom i 25 LLETZ-om. Stope zahvaćenih histoloških rubova u uzorcima konizacije iznosile su 16% (39).

U ovom istraživanju postoje statistički značajne razlike u udjelu različitih vrsta cervikalnih intraepitelnih neoplazija prema histološkom nalazu preoperativne biopsije i histološkog nalaza operativnog uzorka. Sukladno rezultatima našeg istraživanja, u istraživanju koje su proveli Chappatte i suradnici, histološka usporedba kolposkopske biopsije i uzorka LLETZ-a također je pokazala slabu podudarnost sa samo 43% slučajeva koji pokazuju identične stupnjeve displazije. Displazija je podcijenjena kolposkopskom biopsijom u 16% slučajeva i precijenjena u 41% slučajeva, u usporedbi s LLETZ uzorkom. Razlika između histoloških nalaza vrlo je zabrinjavajuća i ne bi bila otkrivena ako bi se bolesnice liječile ablativnom terapijom. Autori smatraju da bi LLETZ trebao zamijeniti ablativnu terapiju u liječenju lokalizirane cervikalne displazije te da bi se mogla izbjeći potreba za kolposkopskom biopsijom (40). Još jedno istraživanje koje govori u prilog našim rezultatima je istraživanje provedeno od strane Takača i suradnika, gdje je 100% uzoraka konizacije i 98% uzoraka LLETZ-om bilo pozitivno na displaziju. Stopa potpune resekcije bila je 91% konizacijom i 82% kod LLETZ-a, ali histološka potvrda rezidualnog CIN-a dobivena je samo u 2 (1,7%) žene nakon konizacije, te 5 (4,2%)

žena nakon LLETZ-a (41). Nadalje, Song i sur. u svome istraživanju pokazali da je 0,13% (1/760) bolesnica imalo negativne citološke i hrHPV nalaze, a tek je biopsijom konusa LLETZ-om bolesnici dijagnosticirana minimalna devijacija adenokarcinoma, što se podudara s rezultatima našeg istraživanja (42). Lee i sur. u rezultatima svog studija također su pokazali da je samo polovica bolesnica imala podudarajući nalaz histologije na biopsiji i LLETZ-u. Zaključili su kako se značajna odstupanja mogu naći između rezultata kolposkopski usmjerene biopsije i LLETZ-a koji je siguran i učinkovit te postupak izbora za dijagnozu cervikalne displazije (28). Godfrey i sur. u svojoj studiji također su usporedili citološke s patohistološkim nalazima pozitivnim na CIN 2 te ustanovili značajna odstupanja između ove dvije dijagnostičke metode. Ipak su naglasili da postoji značajan vremenski razmak prije nego što citologija postane negativna, što je svakako potrebno uzeti u obzir prilikom dijagnostike i daljnjeg liječenja (43).

Prema rezultatima dobivenima u ovom istraživanju postoje značajne razlike u dijagnozama između različitih metoda uzorkovanja. Tako su Asotic i sur. u svome istraživanju, koje je uključivalo rezultate citološke i patohistološke dijagnostike, također pokazali da postoji statistički značajna razlika između navedenih dijagnostičkih metoda, kao i statistički značajna granica učestalosti između pozitivnih HPV rezultata u odnosu na samu dijagnozu (44). S druge strane, u studiji koja je istraživala korelaciju između cervikalne citologije i histologije, Saha i sur. došli su do zaključka da Papa test pokazuje statistički značajnu podudarnost s biopsijom prema dobivenim rezultatima, kao i rezultati studija provedeni od strane Bukvića i sur. koji su također pokazali pozitivnu korelaciju između citoloških i kolposkopskih rezultata s jedne strane i histoloških rezultata nakon konizacije s druge strane (45, 46).

Bitno je naglasiti da su u ovom istraživanju prisutna određena ograničenja kao što su: nedostatna anamneza o pridruženim bolestima, hormonskim terapijama, stopa neadekvatnosti Papa testa te utjecaj operacija u prošlosti na rezultate sadašnjeg istraživanja.

ZAKLJUČCI

- Postoje značajne razlike u udjelu različitih dijagnoza prema LAST klasifikaciji u citološkom nalazu preoperativnog Papa testa i histološkom nalazu operativnog uzorka između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om.
- Postoje značajne razlike u udjelu različitih dijagnoza prema Bethesda klasifikaciji u nalazu preoperativne biopsije i histološkom nalazu operativnog uzorka između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om.
- Postoje značajne razlike u dijagnozama između različitih metoda uzorkovanja (citološki nalaz preoperativnog Papa testa, histološki nalaz preoperativne biopsije i histološki nalaz operativnog uzorka).
- Bolesnice koje su operirane konizacijom su starije od bolesnica operiranih LLETZ-om.
- Ne postoji značajna razlika u paritetu između bolesnica liječenih konizacijom i LLETZ-om.
- Bolesnice koje su operirane LLETZ-om kraće su hospitalizirane u odnosu na bolesnice operirane konizacijom.
- Uzorak bolesnica operiranih konizacijom većeg je volumena u odnosu na uzorke uzete LLETZ operacijom.
- Uzorci bolesnica operiranih konizacijom imaju veći udio uzoraka s čistim rubovima u odnosu na uzorke uzete LLETZ operacijom.
- Nije dokazana statistički značajna razlika u vrsti prethodne operacije između bolesnica operiranih konizacijom i LLETZ-om.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/doi_disclosure.pdf*

(dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Sahasrabudde VV. Cervical Cancer: Precursors and Prevention. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024 Aug; 38 (4): 771-81. doi: 10.1016/j.hoc.2024.03.005. Epub 2024 May 16. PMID: 38760198.
2. Jovanovic S. Metoda tekućinske citologije u dijagnostici intraepitelnih i invazivnih lezija vrata maternice (Master's Thesis). Split, Croatia: School of Medicine, University of Split 2024.
3. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixWHO.html>
4. 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.
5. Pavišić A.D. Epidemiologija raka vrata maternice u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. - 2011. Master's Thesis). Split, Croatia: School of Medicine, University of Split 2014.
6. Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal.* 2022 Apr 30; 19: 28. doi: 10.25259/CMAS_03_07_2021. PMID: 35673697; PMCID: PMC9168399.
7. RogelCancerCenter.org (Internet). Squamous Intraepithelial Lesion (SIL); 2019 (citirano 5. siječnja 2019.). Dostupno na: <https://www.rogelcancercenter.org/gynecologic-cancers/prevention/pre-cancerous-conditions/squamous-intraepithelial-lesion>.
8. Kalof AN, Cooper K. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol.* 2007; 60: 449-55.
9. Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 672-81.
10. Cooper DB, McCathran CE. Cervical Dysplasia. (Updated 2019 Feb 20). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430859/>.
11. Bilibio JP, Monego HI, Binda MLA, Dos Reis R. Menopausal status is associated with a high risk for residual disease after cervical conization with positive margins. *PLoS One.* 2019; 4: 14-26.
12. WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2-3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. Geneva: World Health Organization; 2014. 3, Recommendations. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206769/>.
13. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskeva M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, i sur. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 28: 354-8.
14. Čorušić A, Šamija M, Šobat M. Ginekološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
15. Cullimore J. The management of atypical intraepithelial glandular lesions. U: Prendiville W, i sur. *Colposcopy: Management Options.* Edinburgh: Saunders; 2003. Str. 165-70.
16. Houghton SJ, Shafi MI, Rollason TP, Luesley DM. Is loop excision adequate primary management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 325-9.
17. Prendiville W. LLETZ: Theoretical rationale, practical aspects, clinical experience, optimizing the technique. U: Prendiville W, i sur. *Colposcopy: Management options.* Edinburgh: Saunders; 2003. Str. 171-9.
18. Wright CW, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous lesions of the cervix. U: Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5. izdanje.* New York: Springer; 2002.
19. Grujić Koračin J, Molnar Stantić B, Kolenc D, Jokanović L, Mirić Tešanić D, Belić I. Kolposkopija, biopsija i elektrokirurška ekscizija transformacijske zone petljom u detekciji glandularnih atipija vrata maternice. *Gynaecologia et perinatologia.* 2010; 19: 152-9.
20. Santesso N, Mustafa RA, Wierchicw W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, i sur. Systematic reviews and meta analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2016; 132: 266-71.
21. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 20: 721-8.
22. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM. ASCCP colposcopy standards: role of colposcopy, benefits, potential harms, and terminology for colposcopic practice. *J Low Genit Tract Dis.* 2017; 21: 223-9.

23. Bonardi R, Cecchini S, Grazzini G, Ciatto S. Loop electrosurgical excision procedure of the transformation zone and colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical lesions. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 1020-2.
24. Kolber TM, Lea T Etzel, Florian Bergauer, Ingke Hagemann, Peter Hillemanns, Monika Repper, i sur. A randomized trial comparing limited-excision conisation to Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) in cervical dysplasia patients. *J Gynecol Oncol.* 2019; 30: 42.
25. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 16: 121-4.
26. Bittencourt DD, Zanine RM, Sebastião AM, Taha NS, Speck NG, Ribalta JC. Number of fragments, margin status and thermal artifacts of conized specimens from LLETZ surgery to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Sao Paulo Med J.* 2012; 130: 92-6.
27. Oncins Torres R, Aragón Sanz MÁ, Clemente Roldán E, Comes García MD, Muñoz Unamunzaga G, Guardia Dodorico L, i sur. Study of conizations of the cervix after five years of cervical cancer screening with co-testing. *Rev Esp Salud Publica.* 2018; 92: 1-14.
28. Lee KE, Koh CF, Watt WF. Comparison of the grade of CIN in colposcopically directed biopsies with that in outpatient loop electrosurgical excision procedure (LEEP) specimens - a retrospective review. *Singapore Med J.* 1999; 40: 694-6.
29. Frederiksen ME, Vázquez-Prada Baillet M, Jensen PT, Rygaard C, Hallas J, Lyng E. Conization and health care use: a population-based register study. *Eur J Cancer Prev.* 2019; 28: 124-30.
30. Chevreau J, Mercuzot A, Foulon A, Attencourt C, Sergent F, Lanta S, i sur. Impact of Age at Conization on Obstetrical Outcome: A Case-Control Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2017; 21: 97-101.
31. Aluloski I, Tanturovski M, Petrussevska G, Jovanovic R, Kostadinova-Kunovska S. Factors That Influence Surgical Margin State in Patients Undergoing Cold Knife Conization - A Single Center Experience. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2017; 38: 113-20.
32. Xiang L, Jijia Li, Wentao Yang, Xiaoli Xu, Xiaohua Wu, Huaying Wang, i sur. Conization Using an Electrosurgical Knife for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Microinvasive Carcinoma. *PLoS One.* 2015; 10: 131-9.
33. El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, Bakum-Gamez JN, Famuyide AO. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2017; 21: 129-36.
34. Giacalone PL, Laffargue F, Aligier N, Roger P, Combecal J, Daures JP. Randomized study comparing two techniques of conization: cold knife versus loop excision. *Gynecol Oncol.* 1999; 75: 356-60.
35. Papoutsis D, Rodolakis A, Antonakou A, Sindos M, Mesogitis S, Sotiropoulou M, i sur. Cervical cone measurements and residual disease in LLETZ conisation for cervical intraepithelial neoplasia. *In Vivo.* 2011; 25: 691-5.
36. Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, Sotiropoulou M, Antsaklis A. Appropriate cone dimensions to achieve negative excision margins after large loop excision of transformation zone in the uterine cervix for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2013; 75: 163-8.
37. Messing MJ, Otken L, King LA, Gallup DG. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ): a pathologic evaluation. *Gynecol Oncol.* 1994; 52: 207-11.
38. Bae HS, Chung YW, Kim T, Lee KW, Song JY. The appropriate cone depth to avoid endocervical margin involvement is dependent on age and disease severity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92: 185-92.
39. Ulrich D, Tamussino K, Petru E, Haas J, Reich O. Conization of the uterine cervix: does the level of gynecologist's training predict margin status?. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31: 382-6.
40. Chappatte O, Byrne D, Raju KS, Nayagam M, Kenney A. Histological differences between colposcopic-directed biopsy and loop excision of the transformation zone (LETZ): a cause for concern. *Gynecologic Oncology.* 1991; 43: 46-50.
41. Takač I, Gorisek B. Cold knife conization and loop excision for cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori.* 1999; 85: 243-6.
42. Song Q, Song Y, Wang Q. A Large Retrospective Study of 12714 Cases of LEEP Conization Focusing on Cervical Cancer That Colposcopy-Directed Biopsy Failed to Detect. *Biomed Res Int.* 2018; 2: 174-9.
43. Godfrey MAL, Nikolopoulos M, Garner JE, Adib TR, Mukhopadhyay D, Rains JS, i sur. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in women under 30 years of age: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 228: 267-73.
44. Asotic A, Taric S, Asotic J. Frequency of L-SIL and H-SIL Findings in HPV Positive Women. *Mater Sociomed.* 2014; 26: 90-2.
45. Saha R, Thapa M. Correlation of cervical cytology with cervical histology. *Kathmandu Univ Med J.* 2005; 3: 222-4.
46. Bukvić I, Kapić S, Lagumdžija Z. Reliability of screening methods in the diagnosis of dysplasia and cervical carcinoma in asymptomatic women. *Med Arh.* 2004; 58: 117-9.

Summary

COMPARISON OF PREOPERATIVE CYTOLOGICAL AND PATHOHISTOLOGICAL DIAGNOSIS WITH FINAL PATHOHISTOLOGICAL DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH CERVICAL LESIONS TREATED WITH CONIZATION AND LLETZ

Marieta Bujak, Slavko Radan

Objective: The primary aim of this study was to compare the relationship between preoperative cytological and pathohistological diagnosis with the final pathohistological diagnosis in patients with cervical lesions treated with conization and LLETZ. As a secondary objective, a comparison of certain parameters (age, parity, hospital stay, sample volume, proportion of sample with clear margins, incisional surgery) was made between patients treated with conization and LLETZ.

Materials and methods: It is a retrospective study conducted at KBC Split with a total number of 550 subjects who underwent surgery from January 1, 2014, to January 1, 2019, where the medical history of those operated on was analyzed. The observed parameters are age, parity, days of hospitalization, size and edges of the cone, previous surgery, diagnosis of Pap test, PHD of biopsy before surgery, and PDH of surgical specimen and treatment method.

Results: Out of 550 patients, 360 were operated with conization and 190 with LLETZ. Subjects treated with conization were significantly older than those treated with LLETZ (40.47 ± 10.28 vs. 36.29 ± 10.05 years, $P < 0.001$). Furthermore, subjects treated with LLETZ had a significantly shorter duration of hospitalization (3.56 ± 1.08 vs. 1.99 ± 1.16 days, $P < 0.001$), smaller sample volume (10.78 ± 9.86 cm³ vs. 6.57 ± 4.68 cm³, $P < 0.001$), but also a smaller proportion of samples with clean edges (329 (91.38%) 158 (83.16%) $P = 0.006$). Significant differences in parity, as well as the type of previous operation, were not proven. There are statistically significant differences in the distribution of certain diagnoses of the cytological findings of the preoperative Pap test LSIL 6 (1.80%); 22 (11.60%) and HSIL 322 (89.30%); 151 (79.50%) and the histological findings of the surgical specimen LSIL 21 (5.80%); 16 (8.40%) and HSIL 311 (86.40%); 151 (79.50%) between patients treated with conization and LLETZ, while there were no differences in the preoperative biopsy histological findings. There are statistically significant differences in the distribution of different types of cervical intraepithelial neoplasia according to the histological findings of the preoperative biopsy CIN 112 (3.40%); 8 (4.30%); CIN 2 70 (19.30%); 58 (30.50%); CIN 3278 (77.30%); 124 (65.20%) $P = 0.031$ and the histological findings of the surgical specimen CIN 130 (8.20%), 23 (11.90%); CIN 2 31 (8.60%) 35 (18.50%); CIN 3 299 (83.10%) 132 (69.60%), $P = 0.005$. Significant differences were observed between different sampling methods, the preoperative Pap test cytological findings, the preoperative biopsy histological findings, and histological findings of the surgical specimen, $P < 0.001$.

Conclusions: This study demonstrated significant differences in diagnoses according to the LAST classification in the preoperative Pap test's cytological findings and the surgical sample's histological findings between patients treated with conization and LLETZ. Significant differences were noted in diagnoses based on the Bethesda classification in the preoperative biopsy findings and the histological findings of the surgical specimen between patients treated with conization and LLETZ. Furthermore, there are significant differences in the diagnoses between different sampling methods (the preoperative Pap test cytological findings, the preoperative biopsy histological findings, and histological findings operating sample). Patients operated on by conization are older than patients operated on by LLETZ. There is no significant difference in parity, nor previous surgery between patients treated by conization and LLETZ. LLETZ-operated patients were hospitalized for a shorter time compared to conisation-operated patients. The sample of conisation has a larger volume than samples taken by LLETZ, as well as a higher proportion of samples with clean edges compared to samples taken by LLETZ surgery.

Keywords: CONISATION, LLETZ, LEEP, CERVICAL CANCER

Primljeno/Received: 16. 9. 2024.

Prihvaćeno/Accepted: 12. 12. 2024.