

MIJENJA LI RUTINSKA PATOHISTOLOŠKA ANALIZA KIRETMANA POREMEĆENE RANE TRUDNOĆE DALJNI TIJEK LIJEČENJA?

SLAVICA KORDIĆ i RATKO MATIJEVIĆ

Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska

U cilju utvrđivanja svrsishodnosti rutinske patohistološke analize kiretmata nakon evakuacije uterusa poradi poremećene rane trudnoće proveli smo retrospektivno istraživanje kojim su obuhvaćene sve pacijentice koje su, tijekom jednogodišnjeg razdoblja, nakon dijagnoze poremećene trudnoće u prvom tromjesečju, imale evakuaciju uterusa kiretažom. Od ukupno 335 bolesnica tijekom godine dana, 312 ih je imalo nalaz patohistološke analize te su uključene u konačnu analizu. U 272 (87,2 %) histopatološkom analizom potvrđeno je tkivo trofoblasta, dok u ostalih 40 (12,8 %) tkiva trofoblasta nije nađeno unatoč uputnoj dijagnozi. U 10 (3,2 %) ispitanica histopatološkom analizom postavljena je dijagnoza gestacijske trofoblastične bolesti na koju se nije sumnjalo prije evakuacije uterusa. Kod jedne je ispitanice (0,3 %) sumnja na gestacijsku trofoblastičnu bolest isključena histopatološkom analizom.

Zaključno, rutinska patohistološka analiza kiretmata nakon evakuacije uterusa indicirane poremećenom ranom trudnoćom potencijalno utječe na daljnji tijek liječenja u 16,3 % ispitanica te je unatoč troškovima opravdana u rutinskoj kliničkoj praksi.

Ključne riječi: patološka rana trudnoća, kiretman, patohistološka analiza

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ratko Matijević, dr. med.
Klinička bolnica Sveti Duh
Sveti Duh 64
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 091 37 12 104; faks: 01 37 45 534
E-pošta: rmatijev@mef.hr

UVOD

U poremećenu ranu trudnoću ili patološku ranu trudnoću ubrajamo zadržani pobačaj, nepotpuni pobačaj, započeti pobačaj te anembrijsku trudnoću, ali i ektopičnu te molarnu trudnoću (1). U dijagnostici navedenih stanja koristimo različite postupke: od anamnestičkih podataka, interpretacije kliničke slike, preko kliničkog ginekološkog pregleda, pregleda ultrazvukom te analize vrijednosti humanog korionskog gonadotropina (hCG) ili njegove beta podjedinice. Nakon postavljene dijagnoze poremećene rane trudnoće, u većini slučajeva indicirana je evakuacija uterusa kiretažom, a patohistološka analiza dobivenog tkiva također se rutinski koristi u svakodnevnoj praksi (2).

Upotreba transvaginalnog ultrazvuka (TVS) bitno je promijenila naše razumijevanje fiziologije i patofiziologije trudnoće, ali i indicirala postupke kod dija-

gnosticirane poremećene rane trudnoće. Poznavanje ultrazvučnih karakteristika ključno je za dijagnostiku i liječenje ne samo poremećene, nego i za praćenje normalne rane trudnoće (3,4). Unatoč tome, i dalje postoje mišljenja da se točna dijagnoza poremećene rane trudnoće može postaviti tek nakon patohistološke analize tkiva dobivenog nakon evakuacije uterusa (5). Međutim, stvarna klinička važnost informacija koje dobivamo na ovaj način nije još utvrđena s obzirom da je o ovoj temi provedeno vrlo malo istraživanja. Pregledna studija iz Velike Britanije uključila je ukupno 12 istraživanja koja su sva pokazala da se rutinskom patohistološkom analizom kiretmata nakon evakuacije uterusa poradi poremećene rane trudnoće, može utvrditi molarna trudnoća te neki drugi pokazatelji abnormalne trudnoće poput dismorfije korionskih resica ili periviloznih fibrinskih depozita (6). Međutim, zaključak je autora da se unatoč tim navedenim potencijalnim prednostima, u većini slučajeva patohi-

stološkom analizom ne može utvrditi uzrok pobačaja niti razlikovati sporadične od opetovanih pobačaja te da ona ne nudi klinički značajne informacije (6). Ove rezultate potvrđuju Houwert de Jong i sur. koji su utvrdili da nema statistički značajne razlike među patomorfološkim karakteristikama kod sporadičnih i opetovanih pobačaja (7) te Heath i sur. koji su u na uzorku od 1465 pacijentica podvrgnutih terapijskoj kiretaži nakon gubitka trudnoće u prvom tromjesečju zaključili da analiza tkiva dobivenog kiretažom u vrijeme završetka trudnoće vjerodostojno ne potvrđuje niti korigira dijagnozu (8). Isti autori navode da nije moguće utvrditi je li je materijšte u potpunosti ispražnjeno te je li trudnoća učinkovito prekinuta (8). U dijagnostici rezidualnog tkiva nakon evakuacije uterusa ultrazvuk se pokazao metodom izbora (9).

S druge strane, u retrospektivnom istraživanju provedenom u Turskoj dokazano je da se histopatološkom analizom može doći do važnih spoznaja koje utječu na daljnji tijek liječenja poradi postavljene dijagnoze gestacijske trofoblastične bolesti i/ili ektopične trudnoće, što podržava rutinsku patohistološku analizu kiretmana kod navedenih kliničkih situacija (10).

S obzirom da zaključci u literaturi nisu jednoznačni, u ovom smo istraživanju pokušali utvrditi utječe li nalaz patohistološke dijagnoze kiretmana dobivenog evakuacijom uterusa na postavljenu dijagnozu te utječe li na daljnje dijagnostičko terapijske postupke s našim bolesnicama čime bi opravdao svoju rutinsku primjenu.

ISPITANICE I METODE

Ovo je retrospektivna studija kojom su bile obuhvaćene sve bolesnice koje su u Klinici za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničke bolnice Sveti Duh, nakon dijagnoze poremećene rane trudnoće podvrgnute zahvatu dilatacije, evakuacije i kiretaže u jednogodišnjem razdoblju. Kriteriji uključivanja u istraživanje bili su ultrazvučnim pregledom postavljena dijagnoza zadržanog, nepotpunog ili potpunog pobačaja, pobačaja u tijeku, anembrionalne trudnoće te sumnje na gestacijsku trofoblastičnu bolest. Uključene su i bolesnice kod kojih je rađena dijagnostička kiretaža kod sumnje na izvanmateričnu trudnoću te one koje su imale prekid trudnoće zbog medicinskih indikacija; sve u prvom trimestru do 12 tjedana gestacije.

Kriteriji isključenja bili su gestacija dulja od navršenih 12 tjedana, prekid trudnoće na zahtjev trudnice unutar zakonski dopuštenih okvira te kiretaže zbog ostatnog tkiva nakon poroda ili prethodne kiretaže.

Ispitanice su identificirane u Knjizi protokola malih zahvata, nakon čega smo pretraživanjem arhive Klinike izdvojili njihove povijesti bolesti i nalaze patohistološke analize.

Podatci koje smo prikupljali uključivali su: identifikacijski matični broj ispitanice, datum zahvata, uputnu dijagnozu, tjedne trudnoće, vrstu zahvata, te histopatološku dijagnozu. Budući da nismo sakupljali podatke po kojima bi se mogla narušiti privatnost pacijentica i njihova prava, istraživanje je s etičkog stanovišta prikazano na kolegiju Klinike bez potrebe za informiranim pristankom.

Primarni cilj istraživanja bio je utvrditi utječe li nalaz patohistološke analize na daljnji postupak s bolesnicom; dok je sekundarni cilj ovog istraživanja bio usporediti troškove analize patohistološkog nalaza po ugovorenim cijenama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje te vidjeti, opet usporedno s primarnim ciljem istraživanja, procijeniti je li opravdano s ekonomske strane rutinski svim bolesnicama koje idu na evakuaciju uterusa zbog navedenih dijagnoza slati materijal na patohistološku analizu.

REZULTATI

U jednogodišnjem razdoblju između 1. 1. 2012. i 31.12.2012. ukupno je 335 pacijentica koje su udovoljavale kriterijima uključivanja identificirano u protokolu malih zahvata. Za 312 (93,1 %) ih je putem matičnog broja u arhivi nađen patohistološki nalaz kiretmana te one čine ispitivanu skupinu. Za preostale 32 bolesnice dvostrukom provjerom (arhiva Klinike i arhiva Zavoda za patologiju) utvrđeno je da materijal dobiven evakuacijom uterusa nije poslan na analizu. Iz dostupnih nam podataka nije bilo moguće utvrditi zašto.

Od 312 ispitanica 216 (69,2 %) ih je imalo uputnu dijagnozu zadržanog pobačaja, 29 (9,3 %) nepotpunog pobačaja, 24 (7,7 %) anembrionalne trudnoće, 23 (7,4 %) pobačaja u tijeku, 6 (1,9 %) sumnje na ekstrauterinu gestaciju, 3 (1 %) potpunog pobačaja, 2 (0,6 %) sumnje na molarnu trudnoću, a 9 (2,9 %) ih je imalo prekid trudnoće iz medicinskih razloga. Svih 9 prekida trudnoće zbog medicinskih razloga bilo je indicirano zbog malformacija ploda.

Rezultati patohistološke analize prikazani su u tablici 1.

Tablica 1.

Rezultati patohistološke analize tkiva nakon evakuacije uterusa kiretažom u usporedbi s uputnom dijagnozom [n (%)]

| Uputna dijagnoza | Trofoblast | | Decidua | | Endometrij | | Krv | | Ukupno | |
|--|------------|-------|---------|------|------------|------|-----|------|--------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | n | n% | n | % |
| Zadržani pobačaj | 200 | 64,1 | 16 | 5,13 | - | - | - | - | 216 | 69,23 |
| Inkompletni pobačaj | 19 | 6,09 | 9 | 2,88 | 1 | 0,32 | - | - | 29 | 9,29 |
| Anembrionalna trudnoća | 22 | 7,05 | 2 | 0,64 | - | - | - | - | 24 | 7,69 |
| Pobačaj u tijeku | 18 | 5,77 | 4 | 4 | - | - | 1 | 0,32 | 23 | 7,37 |
| Prekid trudnoće, medicinska indikacija | 9 | 2,88 | - | - | - | - | - | - | 9 | 2,88 |
| Sumnja na izvanmateričnu trudnoću | - | - | 5 | 1,6 | 1 | 0,32 | - | - | 6 | 1,92 |
| Kompletni pobačaj | 2 | 0,64 | 1 | 0,32 | - | - | - | - | 3 | 0,96 |
| Sumnja na molu | 2 | 0,64 | - | - | - | - | - | - | 2 | 0,64 |
| Ukupno | 272 | 87,32 | 37 | 11,9 | 2 | 0,64 | 1 | 0,3 | 312 | 100,0 |

Produkti začeća, definirani kao nalaz tkiva trofoblasta na patohistološkoj analizi nađeni su u 272/312 (87,2 %) ispitanica. Od ostalih 40, samo decidua nađena je u 37 (11,9 %), u 2 uzorka (0,6 %) je nađeno samo tkivo endometrija, a u jednom slučaju (0,3 %) materijal poslan na patohistološku analizu sadržavao je samo krv.

Od dvije ispitanice upućene na zahvat pod sumnjom na molarnu trudnoću, ona je potvrđena u jednom slučaju, dok u drugom nisu nađene patomorfološke karakteristike molarne trudnoće. Međutim, patohistološkom analizom utvrđene su patohistološke karakteristike molarne trudnoće (uvećane, avaskularne, hidropski promijenjene resice s proliferacijom trofoblasta) te je patolog postavio dijagnozu mole u 10 (3,2 %) ispitanica koje su podvrgnute zahvatu pod drugim uputnim dijagnozama (zadržani pobačaj u 7 ispitanica, anembrionalna trudnoća u 2 te pobačaj u tijeku u jednom slučaju).

Kod ukupno 43 (13,8 %) ispitanice patohistološkom analizom nađene su uvećane i edematozne avaskularne resice te žarišna proliferacija trofoblasta, te je postavljena dijagnoza hidropske degeneracije posteljice.

Od 6 ispitanica koje su upućene na zahvat pod sumnjom na ektrauterinu trudnoću, tkivo trofoblasta nije nađeno ni u jednom slučaju. U 5 od 6 ispitanica (83,3 %) pronađena je samo decidua uz pozitivan fenomen Arias Stella. U jedne ispitanice s ovom uputnom dijagnozom patohistološkom analizom nađen je samo endometrij.

RASPRAVA

Ovo je retrospektivna studija provedena s ciljem utvrđivanja svrsishodnosti rutinske histopatološke analize kiretmana poremećene rane trudnoće u prvom tro-

mjesečju, čija je nužnost i opravdanost još uvijek predmetom rasprave. Primarni cilj bio je utvrditi u koliko slučajeva je histopatološka analiza tkiva dobivenog evakuacijom uterusa promijenila uputnu dijagnozu te utjecala na daljnji postupak s pacijenticom. Smatramo da je nalaz histopatološke dijagnoze utjecao na daljnji postupak s bolesnicom u nekoliko skupina. Prva je skupina od njih 11 (3,5 %) kod kojih je u 10 (3,2 %) histopatološkom dijagnozom dijagnosticirana kompletna mola na koju se nije sumnjalo prije obavljanja kiretaže, te jedna (0,3 %) kod koje je sumnja na molu isključena istom analizom.

Učestalost molarne trudnoće u literaturi opisuje se prosječno 1:1000 trudnoća no u pojedinim studijama ona je opisana i znatno većom. Imajući na umu da su rezultati ovog istraživanja obuhvatili razdoblje od godinu dana, na broj poroda, naša učestalost od 2,8:1000 identična je objavljenoj u istraživanju Simms-Stewart i sur., ali čak i realno manja, jer naša Klinika kao tercijarni centar za dijagnostički ultrazvuk prima pacijente iz cijele Hrvatske te broj molarnih trudnoća zasigurno treba promatrati u odnosu na veći broj poroda od realnog (11).

Druga skupina uključuje 40 (12,8 %) ispitanica kod kojih patohistološkom analizom kiretmana nije nađeno tkivo trofoblasta (37 slučajeva decidue, 2 endometrija te u jednom samo krv). Ona također predstavlja skupinu u kojoj je rezultat histopatološke analize kiretmana utjecao na daljnje postupke s bolesnicom jer je ostavio otvorenu mogućnost ektopične trudnoće. Dakle, unatoč odličnoj ultrazvučnoj dijagnostici koja se potvrdila u ovome slučaju prije evakuacije uterusa, a i u našem ranijem istraživanju i nakon evakuacije uterusa (9); u ukupno 51 (16,3 %) ispitanice patohistološkom analizom kiretmana dobili smo podatke koji potencijalno mijenjaju i utječu na daljnji tijek bolesti opravdavajući svoju rutinsku primjenu.

Histopatološka analiza kiretmana pokazala se i vrlo korisnom kod bolesnica s postavljenom sumnjom na izvamaterničnu trudnoću jer kod njih svih 6 nisu pronađeni produkti začeca u kiretmanu, te je kod 5 od 6 (83,33 %) dokazana decidua i pozitivan fenomen Arias-Stella.

Naši rezultati dakle ne potvrđuju rezultate Heatha i sur. (8) koji zaključuju da patohistološku analizu ne treba provoditi uvijek, nego samo u slučajevima u kojima je preoperativna dijagnoza nesigurna i kada ona treba potvrdu. S ovim se podudaraju zaključci ostalih istraživanja koja su dosada provedena o toj temi (6,7). No, nesuglasje s navedenim istraživanjem postoji u učestalosti otkrivenih molarnih promjena u patohistološkoj analizi kada na molu nije postojala sumnja prije evakuacije uterusa koja je u našem uzorku bila znatno veća ali u okviru očekivanih granica. Međutim, naši rezultati potvrđuju zaključke Frama (12) koji tvrdi da je svako tkivo dobiveno kiretažom potrebno slati na analizu u svrhu isključenja prisutnosti molarog tkiva. Isto su svojim radom na ovom području potvrdila i neka druga istraživanja koja naglašavaju važnost histopatološke analize, s usmjeravanjem pozornosti osobito na slučajeve molarne trudnoće, koje je uz danas nam dostupnu opremu još uvijek teško dijagnosticirati samo kliničkim i ultrazvučnim pregledom (6,10). Kako je ovo područje i dalje slabo istraživano, naši rezultati kao i rezultati Ernsta i sur. ukazuju u prilog potrebe histopatološke analize produkata začeca nakon kiretaže jer se mogu dobiti bitne informacije za daljnje postupke (13).

Sekundarni cilj ovog istraživanja bio je procijeniti ekonomsku isplativost provođenja rutinske analize tkiva dobivenog kiretažom. Priznata cijena jedne patohistološke analize je 250,29 kn, ako se promatra kao izolirani postupak (šifre: 291502, 29001x6, 29010x6 i 29019x6). Prema tome, na 261/312 kiretiranih bolesnica kod kojih smo procijenili da nalaz nije utjecao na daljnji tijek liječenja, da se materijal nije slao na patohistološku analizu uštedjeli bismo 65 325,69 kn u godini dana. Imajući u vidu potencijalne probleme troškova liječenja samo 10 bolesnica kod kojih nije prepoznata gestacijska trofoblastična bolest do kojih bi moglo doći, a uopće ne imajući na umu moguće troškove potencijalnih sudskih procesa zbog pogrešno postavljene dijagnoze s istim pitanjem, mišljenja smo da je ovaj trošak opravdan.

ZAKLJUČAK

Rutinska histopatološka analiza kiretmana nakon evakuacije uterusa pod dijagnozom poremećene

rane trudnoće za veliki broj pacijentica nije donijela promjenu dijagnoze niti budućeg postupka s pacijenticom. Međutim, u 16,3 % ispitanica potencijalno je utjecala na daljnji tjeke liječenja te smatramo da je unatoč znakovitoj cijeni opravdana u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

L I T E R A T U R A

1. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta* 2005; 26: 114-23.
2. Kurjak A, Kuvačić I, Đelmiš J. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada d.o.o., 2009, 32.
3. Jauniaux E, Johns J, Burton GJ. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2005; 25: 613-24.
4. Kaur A, Kaur A. TVS in first trimester of pregnancy and its comparison with transabdominal ultrasonography. *J Pharm Bioallied Sci* 2011; 3: 329-38.
5. Hinshaw K, Fayyad A. The management of early pregnancy loss RCOG guidelines. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2000.
6. Jindal P, Regan L, Fourkala EO i sur. Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: the role of histopathological examination of products of conception in routine clinical practice: a mini review. *Hum Reprod* 2007; 22: 313-6.
7. Houwert-de Jong MH, Bruinse HW, Eskes TK, Mantingh A, Termijtelen A, Kooyman CD. Early recurrent miscarriage: histology of conception products. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 533-5.
8. Heath V, Chadwick V, Cooke I, Manek S, MacKenzie IZ. Should tissue from pregnancy termination and uterine evacuation routinely be examined histologically? *BJOG* 2000; 107: 727-30.
9. Matijevic R, Knezevic M, Grgic O, Zlodi Hrsak L. Diagnostic accuracy of sonographic and clinical parameters in the prediction of retained products of conception. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 295-9.
10. Tasci Y, Dilbaz S, Secilmis O, Dilbaz B, Ozfuttu A, Haberal A. Routine histopathologic analysis of product of conception following first-trimester spontaneous miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 147-9.
11. Simms-Stewart D, McDonald G, Fletcher H i sur. A review of molar pregnancy at the University Hospital of West Indies over a 16 year period. *J Obstet Gynecol* 2013; 33: 298-300
12. Fram KM. Histological analysis of the products of conception following first trimester abortion at Jordan University Hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 147-9.
13. Ernst LM, Gawron L, Fritsch MK. Pathologic evaluation of fetal and placental tissue obtained by dilatation and evacuation. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 326-37.

SUMMARY

DOES ROUTINE PATHOLOGY EVALUATION OF UTERINE CONTENT FOLLOWING EVACUATION FOR ABNORMAL EARLY PREGNANCY INFLUENCE FURTHER MANAGEMENT?

S. KORDIĆ and R. MATIJEVIĆ

Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

The aim was to determine usefulness of routine pathologic evaluation of uterine content after uterine evacuation following the diagnosis of abnormal early pregnancy. This retrospective descriptive study performed during a one-year period included all patients diagnosed with abnormal early pregnancy clinically or by ultrasound in the first trimester. All patients had uterine evacuation. During the study period, 335 women were diagnosed with abnormal early pregnancy and referred for uterine evacuation. Pathology results were available for 312 women included in the analysis. In 272 (87.2%) women, trophoblast tissue was found on examination and therefore intrauterine pregnancy was confirmed. In the remaining 40 patients, trophoblast was not found. In 10 (3.2%) patients, gestational trophoblastic disease was diagnosed, not being suspected on pre-evacuation assessment. In one patient, suspected molar pregnancy was excluded by pathology evaluation. Based on 51/312 (16.3 %) patients where pathology examination of uterine content influenced further management and treatment, we believe that routine pathology examination of uterine content after uterine evacuation in the first trimester following abnormal early pregnancy is justifiable in clinical practice.

Key words: abnormal early pregnancy, uterine evacuation, pathology evaluation