

Behandling av cervikal intraepitelial neoplasi før og etter innføring av laserkonisering

Sammendrag

Bakgrunn. Formålet med studien var å undersøke om overgangen fra kniv- til laserkonisering har ført til endringer i komplikasjonsforekomst og ressursforbruk.

Materiale. 212 kvinner konisert med kniv i perioden 1977–80 ble sammenliknet med 439 kvinner som ble konisert med laser i perioden 1987–90.

Resultater. Laserkonisering ble i all hovedsak gjort som dagkirurgi, mens knivkonisering ble utført under innleggelse med en gjennomsnittlig liggetid på 7,6 døgn. Ved knivkonisering var intubasjonsnarkose den dominerende anestesimetoden, mens laserkonisering som oftest ble utført i lokalanestesi (paracervikal blokade). Etter knivkonisering fikk totalt 36,8 % av kvinnene komplikasjoner, mot 8,4 % av kvinnene etter laserkonisering. Postoperativ blødning, infeksjon og utvikling av behandlingsskrevende stenose i cervikalkanalen opptrådte signifikant hyppigere etter knivkonisering enn etter laserkonisering. Begge metodene hadde høy behandlingseffektivitet (98 %).

Konklusjon. Overgangen fra kniv- til laserkonisering representerer et fremskritt i behandlingen av prekankrøse forandringer i livmorhalsen både med hensyn til postoperative komplikasjoner og ressursforbruk.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Kåre Nordland

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Finn Egil Skjeldestad

finnes@sintef.no
Seksjon for epidemiologisk forskning
SINTEF Helse

og
Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7465 Trondheim

Bjørn Hagen

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Cervikal intraepitelial neoplasi har lenge vært kjent som forstadium til livmorhalskreft. Matematiske modelleringer indikerer at en optimalt organisert cytologiscreening for deteksjon og behandling av cervikal intraepitelial neoplasi vil kunne redusere insidensen av cervixcancer med 70–90 % (1, 2).

Histologisk bekreftet cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 og 3 (moderat og grov dysplasi) blir kirurgisk behandlet. I løpet av 1980-årene endret mange norske sykehus operasjonsteknikken fra knivkonisering til laser- eller diatermikonisering da de nye teknikkene kunne gi færre komplikasjoner og kortere behandlingstid (3–7).

Formålet med denne studien var å sammenlikne kniv- og laserkonisering med hensyn til anestesimetode, ressursforbruk, komplikasjoner og behandlingseffekt.

Materiale og metode

Ved Kvinneklinikken, St. Olavs Hospital, ble konisering med kniv erstattet av konisering med CO₂-laser høsten 1982. Kvinner som var blitt behandlet for forstadier til livmorhalskreft i periodene 1977–80 (knivkoniserte) og 1987–90 (laserkoniserte) ble identifisert ved gjennomgang av operasjonsprotokoller og utskrivningsdiagnoser. Relevante opplysninger fra sykehusjournalen ble overført til et standardisert registreringskjema (8, 9).

Tidligere ubehandlede kvinner med cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 eller 3 eller mistenkt invasiv cancer ble inkludert i studien. Fra 1.1. 1977 til 31.12. 1980 ble det identifisert 268 kvinner som hadde gjennomgått knivkonisering, hvorav 212 (79 %) oppfylte inklusjonskriteriene. 56 kvinner ble

ekskludert på grunn av tidligere behandling på livmorhalsen (n = 27), diagnostisk inngrep på grunn av repeterende unormale cytologiske prøver (n = 3), eller manglende journalopplysninger (n = 26). Knivkonisering ble utført i henhold til standard operasjonsmetode med ligering av nedstigende gren av a. uterina og injeksjon av adrenalin i cervix uteri. I gjenværende cervixslimhinne ble sårflatene tildekket ved hjelp av Sturmdorf suturteknikk. Fra 1.1. 1987 til 31.12. 1990 ble 473 kvinner laserkonisert, hvorav 439 (93 %) oppfylte inklusjonskriteriene. 34 kvinner ble ekskludert på grunn av tidligere behandling på livmorhalsen (n = 16) eller diagnostisk inngrep (n = 18). Behandlingen ble utført med et laserapparat som var tilkoblet et kolposkop. Etter fjerning av konpreparatet ble sårflaten i livmorhalsen vaporisert med ufokuset laserstråle og deretter lagt åpen (uten bruk av Sturmdorf-suturer).

Anestesimetode og antall liggedøgn ble registrert. Behandlingstrengende postoperativ blødning ble definert som blødningskomplikasjon. Blødning som oppstod tidligere enn tre timer postoperativt, ble registrert som tidlig blødning, mens senere blødning ble registrert som sen blødning. Ved tvil om eksakt tidspunkt ble blødning som oppstod operasjonsdagen, registrert som tidlig blødning. Postoperativ infeksjon ble registrert dersom kvinnen innen fire uker etter inngrepet fikk feber $\geq 38,0$ °C som varte i to eller flere dager, samtidig med distinkt palpasjonsømheter av uterus. Tidspunkt for cervikal stenose er basert på journalopplysninger og ble definert til dato for blokkering av cervikalkanalen.

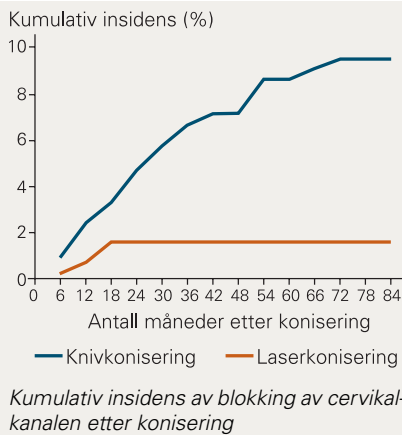
Alle pasientene ble kontrollert ved gynekologisk poliklinikk 3–6 måneder etter inngrepet med gynekologisk undersøkelse og cytologisk prøve. De knivkoniserte kvinnene fortsatte oppfølgingen ved gynekologisk poliklinikk, mens de laserkoniserte kvinnene ble fulgt opp av primærlegen dersom den første cytologiske prøven var normal (9–11). Kvinner med unormal cytologisk



Hovedbudskap

- Overgang fra kniv- til laserkonisering representerer et fremskritt i behandlingen av cervikal intraepitelial neoplasi både for pasientene og for samfunnet hva gjelder komplikasjoner og forbruk av sykehustjenester

Figur 1



prøve ble henvist til kolposkopisk vurdering og histologisk prøvetaking. Kvinner med to normale cytologiske prøver innenfor et tidsrom på 12 måneder postoperativt, eller der unormal cytologisk prøve ikke kunne bekrefte histologisk, ble definert som fri for gjenværende (persisterende) sykdom. Behandlingseffekt ble definert som andel kvinner uten persisterende sykdom av alle som gjennomgikk behandlingen.

Alle statistiske analyser ble gjort i SPSS versjon 11.0 (Statistical Package for Social

Science; SPSS Inc., Chicago, IL), med khikvadrattest, Mann-Whitneys test (kontinuerlige variabler) og overlevelsesanalyser. Alle tester med $p < 0,05$ som signifikansnivå.

Resultater

Det var ingen forskjell i alder, analysert i tirsaldersgrupper eller som gjennomsnitt, mellom de knivkoniserte (35,9 år, variasjonsbredde 22–73 år) og laserkoniserte (35,3 år, variasjonsbredde 20–86 år) kvinnene. Knivkoniserte kvinner hadde signifikant høyere paritet enn laserkoniserte kvinner (2,2 mot 1,6).

Knivkonisering medførte innleggelse i sykehus med en gjennomsnittlig liggetid på 7,6 døgn (variasjonsbredde 1–33 døgn), mens laserkonisering ble utført som dagkirurgisk inngrep (definert som ett liggedøgn, variasjonsbredde 1–3 døgn). Ved knivkonisering var intubasjonsnarkose den dominerende anestesimetoden (88%), mens laserkonisering nesten utelukkende (97%) ble gjennomført i lokalanestesi i form av paracervikal blokad med lidokain og adrenalin satt av operatøren.

Kvinner behandlet med laser hadde signifikant færre komplikasjoner enn knivkoniserte kvinner totalt sett og for hver enkelt skade angitt i tabell 1. Den kumulative insidensen av cervikal stenose, hovedsakelig på indikasjonen dysmenoré, økte lineært de tre

første årene, og var 9,4% etter seks år for knivkoniserte kvinner. Den kumulative insidensen av cervikal stenose var signifikant lavere etter laserkonisering, og ingen nye tilfeller av cervikal stenose ble observert senere enn ett år etter laserbehandlingen (fig 1).

Tabell 2 viser at cervikal intraepitelial neoplasi grad 3 var den dominerende histologiske diagnosen i begge grupper. Totalt 27 kvinner fikk diagnosen invasiv cancer, henholdsvis ni knivkoniserte (4,2%) og 18 laserkoniserte (4,1%) kvinner. Av disse hadde 22 kvinner kun mikroskopisk påvisbar sykdom (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), stadium IA), mens fem kvinner hadde makroskopisk påvisbar sykdom (FIGO-stadium IB eller IIB). Andelen kvinner med frie reseksjonskanter i konpreparatet var lik mellom gruppene (tab 2). Blant de kvinnene som ikke hadde frie reseksjonskanter, var det oftere ikke-fri øvre (cervikale) reseksjonskant etter laserkonisering sammenliknet med knivkonisering (20,3% versus 9,9%), mens andelen med usikker reseksjonskant var høyere etter knivkonisering sammenliknet med laserkonisering (22,2% mot 4,6%).

I analysen av persisterende sykdom og behandlingseffekt ble 62 kvinner (15 knivkoniserte og 47 laserkoniserte) ekskludert på grunn av invasiv cancer ($n = 27$), ikke møtt eller bare møtt til én postoperativ kontroll ($n = 27$), elektiv uterusekstirpasjon av andre årsaker enn cervikal intraepitelial neoplasi ($n = 7$), og uterusekstirpasjon på grunn av postoperativ blødning ($n = 1$). Behandlingseffektiviteten var like høy (98%) i begge gruppene. Alle kvinnene med persisterende sykdom etter koniseringen, fire knivkoniserte (2,0%) og åtte laserkoniserte (2,1%) kvinner, hadde cervikal intraepitelial neoplasi grad 3 som primær histologisk diagnose. Histologisk diagnose ved påvisning av persisterende sykdom viste fortsatt cervikal intraepitelial neoplasi grad 3 hos 11 kvinner og cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 hos én kvinne. Bare en av kvinnene med persisterende sykdom hadde fri reseksjonskant etter primær behandlingen. Oddsen for persisterende sykdom var 25 ganger større for kvinner som ikke hadde fri eller usikkert fri reseksjonskant sammenliknet med kvinner med fri reseksjonskant (OR 25,8; 95% konfidensintervall 3,3–201,2; $p < 0,0001$).

Diskusjon

Konisering av cervix uteri på grunn av cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 og 3 er en av de hyppigst utførte gynekologiske operasjonene og har vært forbundet med høy forekomst av postoperative komplikasjoner (5). Vår studie viser en klar forskjell til fordel for laserkonisering i forekomst av postoperative komplikasjoner både på kort (sen postoperativ blødning) og lengre sikt (cervikal stenose) sammenliknet med knivkonisering. Lengre liggetid for de knivkoniserte kvinne-

Tabell 1 Komplikasjoner etter behandling

	Knivkoniserte (1977–80) n = 212		Laserkoniserte (1987–90) n = 439		P-verdi
	Antall	(%)	Antall	(%)	
Ingen	134	(63,2)	402	(91,6)	–
Totalt	78	(36,8)	37	(8,4)	< 0,01
Tidlig blødning (< 3t)	3	(1,4)	6	(1,4)	Ikke signifikant
Sen blødning (> 3t)	45	(21,2)	22	(5,0)	< 0,01
Infeksjon	5	(2,6)	2	(0,5)	< 0,05
Cervikal stenose	25	(11,8)	7	(1,6)	< 0,01

Tabell 2 Histologiske funn

	Knivkoniserte (1977–80) n = 212		Laserkoniserte (1987–90) n = 439	
	Antall	(%)	Antall	(%)
<i>Histologi</i>				
CIN 2	5	(2,4)	30	(6,8)
CIN 3	198	(93,4)	391	(89,1)
Cancer	9	(4,2)	18	(4,1)
FIGO 1A	9		13	
FIGO 1B			3	
FIGO 2B			2	
<i>Reseksjonskanter</i>				
Frie	138	(65,1)	303	(69,0)
Ikke-fri				
Øvre	21	(9,9)	89	(20,3)
Nedre	1	(0,5)	26	(5,9)
Begge	5	(2,4)	1	(0,2)
Usikkert	47	(22,2)	20	(4,6)

ne kan ha medført at flere tilfeller av sen blødning ble diagnostisert sammenliknet med de laserkoniserte kvinnene som kun ble observert i avdelingen som dagpasienter. Mot denne formen for deteksjonsbias taler for det første at kun behandlingstrengende blødning ble registrert som endepunkt og for det andre at flertallet av kvinner med sen blødning (≥ 3 timer postoperativt) ble behandlet første døgnet eller senere enn ti dager etter inngrepet. På det siste tidspunktet hadde de aller fleste knivkoniserte kvinnene forlatt sykehuset. Det er også tenkelig at en tettere oppfølging av de knivkoniserte kvinnene på gynekologisk poliklinikk i motsetning til de laserkoniserte kvinnene som ble kontrollert i allmennpraksis, kan ha påvirket forskjellen i endepunktet behandlingstrengende dysmenoré. Det finnes ingen dokumentasjon for at gynekologer i større grad skulle diagnostisere dysmenoré og deretter ha lavere terskel enn allmennpraktiserende leger for å anbefale behandling i denne situasjonen.

I løpet av 1980-årene ble dagkirurgi generelt tatt mer i bruk ved norske sykehus. Innføring av nye teknikker for konisering medførte at behandling av cervikal intraepitelial neoplasia raskt ble et dagkirurgisk inngrep. Dette reflekteres i våre resultater både med hensyn til liggetid og valg av anestesimetode.

Det er publisert få randomiserte studier vedrørende laser- versus knivkonisering (4, 6, 12, 13). Flertallet av tidligere studier der man har evaluert metodene, indikerer at laserkonisering er forbundet med mindre postoperative komplikasjoner (4–6, 14), men det finnes også studier som rapporterer at det ikke er noen forskjell (12, 13, 15, 16). To av disse studiene er retrospektive (15, 16), mens to andre er randomiserte studier med 30 (13) til 60 (12) pasienter i hver arm. Kristensen og medarbeidere fant samlet sett ingen forskjell i komplikasjoner mellom laser- og knivkoniserte kvinner (med og uten Sturmdorf-sutur). Uten bruk av Sturmdorf-suturer var det flere umiddelbare postoperative blødninger og med bruk av slike suturer var det flere kvinner som trengte behandling på grunn av cervikal stenose i løpet av de seks første postoperative månedene (12). Fra langtidsoppfølgingen i den randomiserte studien til Mathevet og medarbeidere (13) er det rapportert signifikant flere kvinner behandlet for cervikal stenose blant de knivkoniserte kvinnene enn blant de laserkoniserte kvinnene (17).

Reduksjonen i utsagnet usikkert fri reseksjonskant fra 22 % til 5 % tolker vi som en kvalitetsforbedring i diagnostikken (tab 2). Selv om andelen med ikke-fri eller usikkert fri kant var høy, viste den postoperative oppfølgingen at kun 2 % av kvinnene hadde histologisk bekreftet persisterende sykdom uavhengig av behandlingsmetode. Selv ved ikke-fri eller usikkert fri reseksjonskant i konpreparatet var behandlingseffekten over 90 %.

Vår sammenliknende retrospektive studie var blitt utført ved den samme institusjonen i to perioder med tiårs mellomrom. For hver periode var metodene godt innarbeidet og enerådende. Dette i tillegg til at fordelingen av histologiske diagnoser var lik over periodene, indikerer at gruppene er sammenliknbare.

Vår sammenlikning av to tidsperioder for behandling av cervikal intraepitelial neoplasia har sannsynliggjort at behandling med laserkonisering har betydd et fremskritt både for pasientene i form av mindre postoperative komplikasjoner og samfunnsøkonomisk i form av redusert bruk av helseressurser.

Litteratur

1. Forsmo S, Buhaug H, Skjeldestad FE et al. Treatment of preinvasive conditions during opportunistic screening and its effectiveness on the cervical cancer incidens in one Norwegian county. *Int J Cancer* 1997; 71: 4–8.
2. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *BMJ* 1986; 293: 659–64.
3. Dorsey JH, Diggs ES. Microsurgical conization of the cervix by carbon dioxide laser. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 564–70.
4. Larson G, Alm P, Grundsell H. Laser conization versus cold-knife conization. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 59–61.
5. Larsson G, Gullberg G, Grundsell HA. A comparison of complications of laser and cold knife conization. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 213–7.
6. Bostofte E, Berget A, Larsen JF et al. Conization by CO₂-laser or cold-knife in the treatment of CIN. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 199–202.
7. Claman AD, Lee N. Factors that relate to complications of cone biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 124–8.
8. Hagen B, Skjeldestad FE, Bratt H et al. CO₂ laser conization for cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3: complications and efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 558–63.
9. Skjeldestad FE, Hagen B, Lie AK et al. Residual and recurrent disease after laser conization for CIN. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 428–33.
10. Scheistrøm M. Laserbehandling av premaligne sykdommer i cervix uteri. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 1145–7.
11. Forsmo S, Øian P, Stalsberg H. Cervical intraepithelial neoplasia. Persistens og residiv etter laserbehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 1148–51.
12. Kristensen GB, Jensen LK, Hølund AB. A randomized trial comparing two methods of cold-knife with laser conization. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1009–13.
13. Mathevet P, Dargent D, Roy M et al. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser and LEEP. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 175–9.
14. Delmore J, Horbett D, Kallail K. Cervical conization: cold knife and laser excision in residency training. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 1016–9.
15. Tabor A, Berget A. Cold-knife and laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 633–5.
16. Tchabo JG, Thomure MF, Tomai TP. A comparison of laser and cold-knife conization. *Int Surgery* 1993; 78: 131–3.
17. Mathevet P, Chemali E, Roy M et al. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol* 2003; 106: 214–8.