

Κωνοειδής εκτομή τραχήλου μήτρας και κίνδυνος πρόωρου τοκετού: συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Παπουτσής Δ.¹, Ροδολάκης Α.¹, Μεσογίτης Σ.¹, Αντσακλής Ά.¹

¹ Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα.

Αλληλογραφία: Παπουτσής Δημήτρης
Βασιλίσσης Σοφίας 80, ΤΚ 11528, Αθήνα
Tel./Fax: (+30) 210 7770461,
E-mail: DiPapoutsis@yahoo.com

Περίληψη

Στις γυναίκες με προδιηθητικές βλάβες τραχήλου (CIN) που χρήζουν αντιμετώπισης με εξαίρεση της βλάβης, οι διάφορες μέθοδοι κωνοειδούς εκτομής που εφαρμόζονται έχουν ως σκοπό την εξαίρεση της ζώνης μεταπτώσεως που φέρει τη βλάβη. Η επέμβαση της κωνοειδούς εκτομής προκαλεί ιατρογενές τραύμα στον τράχηλο και η επούλωση γίνεται κατά δεύτερο σκοπό. Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές πως γυναίκες μετά από κωνοειδή εκτομή τραχήλου έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε μελλοντική κύηση με κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό την μη πλήρη ποσοτική αποκατάσταση του ιστού με συνέπεια τον βραχύ τράχηλο της μήτρας. Ο κολποσκοπός επομένως θα πρέπει εξατομικευμένα για την κάθε γυναίκα να διασφαλίζει ταυτόχρονα και την πλήρη αφαίρεση της προδιηθητικής βλάβης ώστε να είναι ογκολογικά ασφαλής, αλλά και να μην αφαιρεί μεγάλο μέγεθος κώνου που θα εκθέτει τη γυναίκα σε αυξημένο μαιευτικό κίνδυνο. Στη συστηματική αυτή ανασκόπηση θα παρουσιασθούν τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα ογκολογικά και μαιευτικά ασφαλή όρια της κωνοειδούς εκτομής του τραχήλου της μήτρας. Σκοπός είναι τα στοιχεία αυτά να βοηθήσουν στην τεκμηριωμένη άσκηση της ιατρικής (evidence-based medicine), ιδιαίτερα όταν η επέμβαση κωνοειδούς εκτομής αφορά σε νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Λέξεις κλειδιά: Κωνοειδής εκτομή, προδιηθητικές βλάβες, πρόωρος τοκετός

Εισαγωγή

Υπάρχουν αναφορές από το 1938 πως η επέμβαση κωνοειδούς εκτομής που εκείνη την εποχή πραγματοποιούνταν με νυστέρι, μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην περίπτωση μελλοντικής κύησης των γυναικών¹. Μεταγενέστερες μελέτες τη δεκαετία του 1970 επιβεβαίωσαν το αρχικό εύρημα πως η κωνοειδής εκτομή οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο πρόωρου

τοκετού²⁻⁶. Έκτοτε υπάρχει πλούσια βιβλιογραφία η οποία προσπαθεί να απαντήσει στο ερώτημα πόσο τραχηλικό ιστό πρέπει να αφαιρεί ο κολποσκοπός κατά την κωνοειδή εκτομή, ώστε και να μην υπολείπεται νόσος και η γυναίκα να μην εκτίθεται σε αυξημένο μαιευτικό κίνδυνο.

Στη συστηματική αυτή ανασκόπηση θα παρουσια-

σθούν στοιχεία σχετικά με τα ογκολογικά και μαιευτικά ασφαλή όρια της κωνοειδούς εκτομής του τραχήλου της μήτρας για προδιηθητικές βλάβες. Σκοπός της ανασκόπησης είναι τα στοιχεία αυτά να βοηθήσουν στην τεκμηριωμένη άσκηση της ιατρικής (evidence-based medicine), ειδικά όταν η επέμβαση κωνοειδούς εκτομής αφορά σε νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Ογκολογικά ασφαλή όρια κωνοειδούς εκτομής

Η βιβλιογραφία δείχνει πως οι μέθοδοι κωνοειδούς εκτομής με νυστέρι (CKC-cold knife conisation), με αγκύλη διαθερμίας (LLETZ-large loop excision of transformation zone), με laser (laser conisation) και η εξάχνωση με laser (laser ablation) παρουσιάζουν παρόμοια χαμηλή νοσηρότητα στη γυναίκα και είναι εξίσου αποτελεσματικές στην εξαίρεση των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου και την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου^{7,8}. Από τις παραπάνω θεραπείες ωστόσο η μέθοδος LLETZ αποτελεί την πλέον διαδεδομένη μέθοδο που χρησιμοποιείται σήμερα διότι συνδυάζει το χαμηλό κόστος, την απλότητα της μεθόδου, την καλή συμμόρφωση των ασθενών, τη μικρή χρονική διάρκεια της διαδικασίας και την ευκολότερη καμπύλη εκμάθησης⁹.

Όταν τεθεί η ένδειξη θεραπείας της προδιηθητικής βλάβης του τραχήλου, πρωταρχικός σκοπός της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η εξαίρεση της βλάβης επί ογκολογικά ασφαλών ορίων, δηλαδή τα όρια του κώνου να είναι ελεύθερα νόσου. Μελέτες από το 1980 δείχνουν πως οι κρύπτες (καταδύσεις) του επιθηλίου μπορεί να επεκτείνονται σε βάθος έως και 8 mm από την επιφάνεια του τραχήλου με αποτέλεσμα η οποιαδήποτε εξαίρεση της CIN βλάβης να προτείνεται πως πρέπει να γίνεται σε βάθος εκτομής >8mm¹⁰⁻¹².

Ακόμα όμως και εάν τα όρια του κώνου είναι θετικά, η βιβλιογραφία δείχνει πως αυτό δεν οδηγεί κατ'ανάγκη σε υποτροπή της νόσου (recurrence), αλλά αποτελεί απλά έναν παράγοντα κινδύνου που αυξάνει την πιθανότητα υπολειπόμενης νόσου και υποτροπής. Μια μελέτη του 2001 που συμπεριέλαβε 5.386 ασθενείς με CIN3, έδειξε πως το ποσοστό υποτροπής κατά το follow-up των γυναικών ήταν 0.4% επί υγιών ορίων κώνου και 22% σε γυναίκες με θετικά όρια κώνου¹³. Η μετα-ανάλυση των Ghaem et al το 2007¹⁴ που συμπεριέλαβε 35.000 γυναίκες μετά από κωνοειδή εκτομή, έδειξε πως σε περιπτώσεις θετικών ορίων κώνου (ατελής εξαίρεση βλάβης) ο σχετικός κίνδυνος για υπολειπόμενη νόσο CIN2,3 στο follow-up των γυναικών ήταν RR=6.09.

Το 2011 στη μελέτη των Papoutsis et al¹⁵ σε δείγμα 361 γυναικών που υποβλήθηκαν σε LLETZ θεραπεία, βρέθηκε πως το βάθος κωνοειδούς εκτομής των 10 mm είναι το όριο εκείνο πάνω από το οποίο μειώνεται στατιστικά σημαντικά το ποσοστό θετικών ορίων κώνου. Στη μελέτη των Ang et al. το 2011¹⁶, οι ερευνητές έδειξαν πως σε γυναίκες ηλικίας ≤35 ετών, αν και το ποσοστό των θετικών ορίων κώνου ήταν σημαντικά μικρότερο σε βάθος εκτομής ≥10mm, ωστόσο το ποσοστό υποτροπής της νόσου στα πλαίσια του follow-up των γυναικών ήταν το ίδιο και για τις γυναίκες με κώνο <10 mm και για τις γυναίκες με κώνο ≥10mm. Και επειδή το βάθος των κρυπών μπορεί να φθάσει έως 8 mm από την επιφάνεια του τραχήλου, προτείνουν πως το ιδανικό βάθος κωνοειδούς εκτομής για γυναίκες ηλικίας ≤35 ετών θα πρέπει να είναι μεταξύ 8 και 10 mm. Για τις γυναίκες ηλικίας >35 ετών, έδειξαν πως βάθος κωνοειδούς εκτομής (loop depth) <10mm σχετιζόταν με μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής νόσου. Στον Πίνακα 1 φαίνονται τα ποσοστά των θετικών ορίων κώνου στις διάφορες μελέτες.

Μαιευτικά ασφαλή όρια κωνοειδούς εκτομής

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μεμονωμένες αναφορές, μετα-αναλύσεις και μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις πάνω στο θέμα αυτό. Σκοπός όλων αυτών είναι να περιγράψουν το είδος των μαιευτικών επιπλοκών σε μελλοντική κύηση και να εκφράσουν τον σχετικό κίνδυνο επιπλοκών ανάλογα με το είδος της μεθόδου κωνοειδούς εκτομής και την απόλυτη τιμή μεγέθους του κώνου που αφαιρείται. Στόχος είναι να καθορισθεί η ασφαλέστερη μέθοδος θεραπείας με τις λιγότερες απώτερες μαιευτικές επιπλοκές, και να προσδιορισθεί το ποσοτικό εκείνο όριο του κώνου που πρέπει να αφαιρείται ώστε να ελαχιστοποιείται ο μαιευτικός κίνδυνος. Παρακάτω περιγράφονται οι μελέτες ορόσημα στη βιβλιογραφία πάνω στο θέμα αυτό.

Μετα-αναλύσεις (2006, 2008)

Από νωρίς στη βιβλιογραφία έγιναν προσπάθειες συσχέτισης μαιευτικών επιπλοκών μετά από κωνοειδή εκτομή τραχήλου με τις πρώτες αναφορές να γίνονται στις μετα-αναλύσεις των Kristensen et al το 1993¹⁷ και των Crane et al το 2003¹⁸. Η πρώτη όμως συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μεγάλου αριθμού μελετών έγινε το 2006 από τους Kyrgiou et al¹⁹. Η μετα-ανάλυση αυτή συμπεριέλαβε 27 μελέτες από το 1979 μέχρι το 2005 πάνω στην

Πίνακας 1. Θετικά όρια κώνου (%) στις διάφορες μελέτες

Συγγραφέας	Είδος Μελέτης	Δείγμα (n)	% θετικών ορίων κώνου
Ang C et al., 2011	Αναδρομική	1.558	23% (≤ 35 ετών) 56% (> 35 ετών)
Papoutsis et al., 2011	Αναδρομική	361	25%
Ghaem et al., 2007	Μετα-ανάλυση	35.000	23%

επίδραση των μεθόδων LLETZ, CKC, laser ablation και laser conisation στη μαιευτική έκβαση των γυναικών. Για τη μέθοδο LLETZ, η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 10 μελέτες που έγιναν μεταξύ των ετών 1993-2005²⁰⁻²⁹ και έδειξε πως σχετιζόνταν με σημαντική αύξηση στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού < 37 εβδομάδες (RR=1.70), στον κίνδυνο χαμηλού βάρους γέννησης < 2500 gr (RR=1.82) και πρόωρης ρήξης των υμένων (RR=2.69). Σχετικά με τη μέθοδο laser conisation και laser ablation, η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 11 συνολικά μελέτες που έγιναν μεταξύ 1993-2004³⁰⁻³⁴. Για τη μέθοδο laser conisation, λόγω ετερογένειας των μελετών δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, αν και υπήρξε τάση (marginal trend) για αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, ενώ για τη μέθοδο laser ablation δεν υπήρξε καμία σημαντική συσχέτιση με απώτερη μαιευτική επιπλοκή. Τέλος, για τη μέθοδο CKC, η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 10 συνολικά μελέτες μεταξύ των ετών 1979-1993³⁵⁻⁴⁴ και έδειξε πως σχετιζόνταν με σημαντική αύξηση στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού < 37 εβδομάδες (RR=2.59), στον κίνδυνο χαμηλού βάρους γέννησης < 2500 gr (RR=2.53), και στη συχνότητα καισαυρικής τομής (RR=3.17). Στη μετα-ανάλυση υπήρξαν τρεις μόνο μελέτες^{24,25,29} που αναφέρονταν στο μήκος του κώνου και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως όταν το βάθος κωνοειδούς εκτομής είναι > 10 mm υπάρχει σημαντικά αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού (pooled RR= 2.6, 95%CI:1.3-5.3).

Η μεταγενέστερη μετα-ανάλυση των Arbyn et al. το 2008⁴⁵, συμπεριέλαβε έξι ακόμα μελέτες σχετικά με το θέμα των μαιευτικά ασφαλών ορίων οι οποίες έγιναν τη χρονική περίοδο 2005-2007. Στη δεύτερη αυτή μετα-ανάλυση, βρέθηκε πως η μέθοδος CKC σχετιζόνταν με νεογνική θνησιμότητα (RR=2.87), πρόωρο τοκετό < 32 εβδομάδων (RR=2.78), πρόωρο τοκετό < 28 εβδομάδων (RR=5.33), και χαμηλό βάρος γέννησης < 2000 g (RR=2.86). Οι υπόλοιπες μέθοδοι είχαν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της προηγούμενης μετα-ανάλυσης των Kyrgiou et al το

2006. Η μετα-ανάλυση των Arbyn et al το 2008, δεν έδωσε στοιχεία που να συσχετίζουν το μέγεθος του κώνου που αφαιρείται με τις απώτερες μαιευτικές επιπλοκές. Συσχέτισε μόνο το είδος της κάθε μεθόδου κωνοειδούς εκτομής με τους κινδύνους σε μελλοντική κύηση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει πως υπολόγισε τον αριθμό των γυναικών που θα πρέπει να υποβληθούν σε κωνοειδή εκτομή ανά μέθοδο ώστε να υπάρξει ένα περιγεννητικό συμβάν (NNTH-number needed to treat to observe harm). Βρέθηκε πως σε κάθε επέμβαση LLETZ αναμένεται ένας νεογνικός θάνατος ανά 500 μελλοντικές κυήσεις λόγω προωρότητας, σε αντίθεση με τις άλλες μεθόδους που η αναλογία είναι 1 ανά 70 κυήσεις. Επίσης, η μέθοδος LLETZ είναι ασφαλέστερη μέθοδος σε σχέση με τη μέθοδο cold knife conisation σε όποια έκβαση επιλεγεί. Η μετα-ανάλυση καταλήγει πως σημασία φαίνεται να έχει το μέγεθος του κώνου που αφαιρείται σε κάθε μέθοδο, και αυτό διότι με τη μέθοδο cold knife conisation εξαιρείται συγκριτικά μεγαλύτερο μέγεθος κώνου, ενώ στη μέθοδο laser ablation με την οποία δεν αναφέρεται καμία μαιευτική επιπλοκή το βάθος εκτομής δεν ξεπερνά τα 5 mm^{46,47}.

Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες (large population based studies) (2007-2009)

Μετά από τις δύο μετα-αναλύσεις του 2006 και 2008 (που συμπεριέλαβαν συνολικά 34 δημοσιευμένες μελέτες από το 1979 μέχρι το 2007), ακολούθησε η δημοσίευση των αποτελεσμάτων των μεγάλων πληθυσμιακών μελετών (large population based studies) από τις Σκανδιναβικές χώρες την περίοδο 2007-2009 (Πίνακας 2). Το πλεονέκτημα των μελετών αυτών είναι πως τα αποτελέσματα εξαγωγήνται κατευθείαν από τον πληθυσμό και όχι από αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού.

Το 2007 δημοσιεύτηκε η μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη στη Φινλανδία των Jakobsson et al⁵⁰. Η χρονική περίοδος μελέτης ήταν μεταξύ 1986-2004 και συμπεριλήφθησαν 25.827 γυναίκες μετά από κωνοειδή εκτομή και 1.056.855 μονήρεις κυήσεις από το

Πίνακας 2. Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες Σκανδιναβικών χωρών 2007-2009.

	Χρονική περίοδος	Ομάδα μελέτης (κωνοειδής εκτομή)	Ομάδα control (από γενικό πληθυσμό)	Σχετικός Κίνδυνος (RR)
2007, Φινλανδία Jakobsson et al	1986-2004	25.827 (7-8% PTD)	1.056.855 (4.6% PTD)	RR= 1.99
2008, Νορβηγία Albrechtsen et al	1967-2003	15.108 (17.2% PTD)	2.164.006 (4.6% PTD)	RR= 2.50
2009, Δανία Noehr et al	1997-2005	8.180 (6.9% PTD)	552.678 (3.5% PTD)	RR= 2.07

*PTD=Preterm delivery: πρόωρος τοκετός (επίπτωση)

γενικό πληθυσμό (χωρίς προηγούμενη κωνοειδή εκτομή). Ο σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού μετά από κωνοειδή εκτομή ήταν RR= 1.99 και ήταν ίδιος για την οποιαδήποτε αφαιρετική μέθοδο θεραπείας (CKC, LLETZ, laser conisation).

Το 2008 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μεγάλης πληθυσμιακής μελέτης που έγινε στη Νορβηγία των Albrechtsen et al⁵¹. Τα δεδομένα της μελέτης αφορούσαν την περίοδο 1967-2003 και περιλάμβαναν 15.108 γεννήσεις από γυναίκες με προηγούμενη κωνοειδή εκτομή και 2.164.006 γεννήσεις σε μάρτυρες ελέγχου (untreated women/controls). Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε γενικά ο όρος «κωνοειδής εκτομή» χωρίς να εξειδικεύονται τα αποτελέσματα ως προς κάποια συγκεκριμένη τεχνική κωνοειδούς εκτομής. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν σχετικό κίνδυνο (RR) πρόωρου τοκετού 4.4 στις 24-27 εβδομάδες κύησης, 3.4 στις 28-32 εβδομάδες, και 2.5 στις 33-36 εβδομάδες κύησης.

Το 2009 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της άλλης μεγάλης πληθυσμιακής μελέτης που έγινε στη Δανία των Noehr et al⁵⁰⁻⁵³. Τα δεδομένα της μελέτης αφορούσαν την περίοδο 1997-2005 και περιλάμβαναν 552.678 μονήρεις γεννήσεις και 8.180 μετά από LLETZ κωνοειδή εκτομή. Η μελέτη αυτή έδειξε πως η μέθοδος LLETZ οδηγούσε σε αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες) κατά 2 φορές (OR=2.07, 95% CI, 1.88-2.27; LLETZ vs no LLETZ). Επίσης, σε δίδυμες κύσεις μετά από μέθοδο LLETZ φάνηκε να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού με σχετικό κίνδυνο-odds ratio: 1.58 (95% confidence interval 1.16-2.14). Τέλος, για κάθε 1 mm αύξησης του βάθους κωνοειδούς εκτομής, ο σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού αυξάνεται κατά 6% (odds ratio 1.06, 95% confidence interval 1.03-1.09), ενώ η

πραγματοποίηση δεύτερης κωνοειδούς εκτομής με LLETZ αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού κατά 4 φορές.

Μετά από τις μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες του 2007, 2008 και 2009 υπήρξαν και άλλες μελέτες σκανδιναβικών χωρών με μικρότερο μέγεθος δείγματος. Το 2010 έγινε η μελέτη στη Δανία των Ortoft et al⁵⁴, η οποία συμπεριέλαβε 721 γεννήσεις μετά από μια κωνοειδή εκτομή, 37 γεννήσεις μετά από δύο κωνοειδείς εκτομές, ενώ η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε 74.552 γεννήσεις σε γυναίκες χωρίς προηγούμενη κωνοειδή εκτομή. Η μελέτη έδειξε πως μετά από LLETZ υπάρχει αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού [adjusted hazard ratios: 2.4 (95% CI: 1.8-3.1)], ενώ μετά από δεύτερη κωνοειδή εκτομή (ανεξαρτήτως μεθόδου εκτομής), υπάρχει αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού κατά 10 φορές.

Συστηματικές ανασκοπήσεις (2011)

Το 2011 δημοσιεύτηκε η συστηματική ανασκόπηση των Bevis et al⁵⁵, η οποία συμπεριέλαβε τα δεδομένα των δύο μετα-αναλύσεων του 2006¹⁹ και 2008⁴⁵, τα αποτελέσματα των μεγάλων πληθυσμιακών μελετών της Φινλανδίας (2007)⁴⁸, Νορβηγίας (2008)⁴⁹ και της Δανίας (2009)⁵⁰⁻⁵³, και συμπεριέλαβε επίσης τις τελευταίες δημοσιευμένες μελέτες πάνω στο θέμα τη χρονική περίοδο 2009-2010. Τα σημαντικότερα συμπεράσματα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι:

- Όλες οι μελέτες που υποστηρίζουν πως η κωνοειδής εκτομή με τη μέθοδο LLETZ αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, συγκλίνουν σε μια αύξηση σχετικού κινδύνου κατά 2 φορές (RR ~ 2). Η ανασκόπηση υποστηρίζει πως αυτή η αύξηση αντιπροσωπεύει μια αύξηση κινδύνου σε απόλυτη τιμή <10%.

- Η ανασκόπηση αναφέρεται για πρώτη φορά σε επτά μελέτες οι οποίες ερευνήσαν την επίδραση της LLETZ μεθόδου στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και δεν βρήκαν καμία συσχέτιση⁵⁶⁻⁶². Η εξήγηση που δίνεται στη συστηματική αυτή ανασκόπηση του 2011 είναι πως ενώ υπάρχουν πάνω από 40 μελέτες που δείχνουν τη σχέση κωνοειδούς εκτομής-αυξημένου κινδύνου πρόωρου τοκετού, για τις 7 αυτές μελέτες (μέχρι στιγμής) που δείχνουν πως δεν υπάρχει συσχέτιση, η πιθανή εξήγηση είναι πως υπάρχουν συγχυτικοί παράγοντες οι οποίοι αφορούν τα χαρακτηριστικά των γυναικών που υποβάλλονται σε κωνοειδή εκτομή και εκδηλώνουν πρόωρο τοκετό.

Το 2011 δημοσιεύτηκε επίσης και μια δεύτερη ανασκόπηση των Bruinsma et al⁶³ η οποία συμπεριέλαβε μελέτες μεταξύ 1950-2009. Η ανασκόπηση αυτή έδειξε τη σημασία της επιλογής των κατάλληλων μαρτύρων ελέγχου (controls) στις διάφορες μελέτες. Όταν επιλέγονται γυναίκες από το γενικό πληθυσμό, η επίπτωση πρόωρου τοκετού είναι μικρότερη και επομένως ο σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού μετά από κωνοειδή εκτομή είναι μεγαλύτερος. Αντίθετα, όταν επιλέγονται ως controls γυναίκες με HPV λοίμωξη (untreated), αυτές έχουν μεγαλύτερο απόλυτο κίνδυνο πρόωρου τοκετού διότι μοιράζονται περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως αυξημένη συχνότητα καπνίσματος και βακτηριακής κολπίτιδας⁶⁴⁻⁶⁶. Επομένως, ο σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού θα είναι μικρότερος. Η ανασκόπηση καταλήγει πως ο σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού μετά από αφαιρετική μέθοδο θεραπείας (excisional methods) είναι RR=2.19 όταν επιλέγονται μάρτυρες ελέγχου από το γενικό πληθυσμό, ενώ όταν επιλέγονται ως μάρτυρες ελέγχου γυναίκες με HPV λοίμωξη (untreated) τότε RR=1.25. Επίσης, η ανασκόπηση αναφέρει πως ακόμα και στις καταστρεπτικές μεθόδους (ablative methods) υπάρχει σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού RR= 1.47.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόωρου τοκετού

Η βιβλιογραφία αναφέρει πως ο μηχανισμός πρόωρου τοκετού μετά από κωνοειδή εκτομή είναι:

1) *Απώλεια μηχανικής υποστήριξης του τραχήλου μετά από κωνοειδή εκτομή.*

Υπέρ του μηχανισμού αυτού είναι όλες οι προηγούμενες μελέτες που δείχνουν τη συσχέτιση της μεθόδου της κωνοειδούς εκτομής και του μήκους κώνου που εξαιρείται με τον αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού.

2) *Μεταβολή των τοπικών αμυντικών μηχανισμών του τραχήλου*

Η τραχηλική βλέννη η οποία παράγεται από τις τραχηλικές κρύπτες παίζει πολύ σημαντικό ρόλο ως αντιμικροβιακός φραγμός στην οποιαδήποτε τυχόν ανιούσα μόλυνση κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτό οφείλεται στις αντιμικροβιακές ιδιότητες της τραχηλικής βλέννης, η οποία περιέχει σημαντικές αντιμικροβιακές πρωτεΐνες όπως λυσοζύμη, λακτοφερίνη, αναστολέα πρωτεάσης λευκοκυττάρων και ανοσοσφαιρίνες⁶⁷⁻⁶⁹. Μετά την κωνοειδή εκτομή, έχει βρεθεί πως ο τράχηλος επουλώνεται με την ανάπλαση του εξωτραχήλου και την παραγωγή ουλώδους ιστού, ενώ ο ενδοτραχήλος που είναι υπεύθυνος για την παραγωγή της τραχηλικής βλέννης υφίσταται περιορισμένη ανάπλαση⁴⁷. Αυτή η ελάττωση στην παραγωγή τραχηλικής βλέννης οδηγεί σε περιορισμένη ανοσολογική ικανότητα και προδιαθέτει σε ανιούσα λοίμωξη και επομένως σε πρόωρο τοκετό⁴⁷.

3) *Θεωρία των συγχυτικών παραγόντων*

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, δεν υφίσταται πραγματική σχέση μεταξύ κωνοειδούς εκτομής και προωρότητας. Ο λόγος είναι πως οι γυναίκες που εμφανίζουν HPV λοίμωξη και τελικά υποβάλλονται σε κωνοειδή εκτομή λόγω υψηλόβαθμης βλάβης ή εμμένουσας χαμηλόβαθμης βλάβης, εμφανίζουν δημογραφικά, κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά και στοιχεία σεξουαλικής συμπεριφοράς που τις θέτουν εκ των πραγμάτων σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Τέτοιοι συγχυτικοί παράγοντες είναι το κάπνισμα και κυρίως το γεγονός πως οι γυναίκες αυτές που φέρουν την HPV λοίμωξη συνήθως παρουσιάζουν αποικισμό του κατώτερου γεννητικού συστήματος και με άλλα μικρόβια που δυνητικά αυξάνουν την πιθανότητα πρόωρου τοκετού. Για παράδειγμα, η βακτηριακή κολπίτιδα (bacterial vaginosis) η οποία αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού έχει βρεθεί σε μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες με HPV λοίμωξη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό⁶⁴⁻⁶⁶.

Συμπέρασμα

Από την ανασκόπηση λοιπόν όλων των παραπάνω μελετών, προκύπτει πως:

Τα ογκολογικά ασφαλή όρια κωνοειδούς εκτομής ώστε να υπάρχει μικρότερο ποσοστό υποτροπής νόσου είναι:

- για γυναίκες ηλικίας ≤35 ετών: μεταξύ 8 και 10 mm.

- για τις γυναίκες ηλικίας >35 ετών: >10 mm.

Τα μαιευτικά ασφαλή όρια κωνοειδούς εκτομής είναι:

- η μέθοδος LLETZ είναι αρκετά ασφαλής μέθοδος καθώς οδηγεί σε μικρότερο ποσοστό απώτερων μαιευτικών επιπλοκών με σχετικό κίνδυνο πρόωρου τοκετού ~ 2.

- τα μαιευτικά ασφαλή όρια φαίνεται να είναι το βάθος κωνοειδούς εκτομής 10 mm.

- η δεύτερη κωνοειδής εκτομή αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού X 4-10 φορές.

- αύξηση κατά 1 mm του μήκους κώνου αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο X 6 φορές.

Σε όλες τις προηγούμενες μελέτες ο σχεδιασμός τους ήταν τέτοιος ώστε να εκφραστεί ο κίνδυνος για απώτερες μαιευτικές επιπλοκές σε σχέση με τη μέθοδο αφαιρετικής θεραπείας και την απόλυτη τιμή μήκους κώνου. Στις παραπάνω μελέτες δεν έχει ωστόσο ληφθεί υπόψη το αρχικό μέγεθος του τραχήλου της γυναίκας. Αυτό σημαίνει πως σε μια γυναίκα με σχετικά μικρό αρχικό τράχηλο, μπορεί ο κώνος που αφαιρέθηκε να αντιπροσωπεύει ένα δυσανάλογα μεγάλο ποσοστό του αρχικού τραχήλου. Επομένως, μπορεί εξατομικευμένα για τη γυναίκα αυτή να υφίσταται μεγαλύτερος κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών λόγω μικρότερης επούλωσης του τραχήλου και αυξημένης πιθανότητας για βραχύ τράχηλο. Οι μελέτες των Founta et al⁷⁰ και Papoutsis et al⁷¹ έδειξαν τη μεγάλη μεταβλητότητα φυσιολογικών τιμών μεγέθους του τραχήλου στις γυναίκες και απέδειξαν πως η ποσοτική αποκατάσταση του τραχήλου μετά από κωνοειδή εκτομή δεν εξαρτάται από το απόλυτο μέγεθος του κώνου αλλά από τη σχετική του αναλογία ως προς το αρχικό μέγεθος τραχήλου. Επομένως, θα πρέπει να γίνεται απεικονιστική εκτίμηση του τραχήλου της μήτρας πριν από την κωνοειδή εκτομή, όπως για παράδειγμα υπερηχογράφημα τραχήλου, ώστε να μπορούμε να συνυπολογίζουμε στην εκτίμηση του μαιευτικού κινδύνου το σχετικό μέγεθος του κώνου. Αυτό που απομένει να γίνει τα επόμενα χρόνια είναι να συσχετιστεί η μαιευτική έκβαση των γυναικών με το σχετικό μέγεθος του κώνου και να καθοριστεί εκείνη η τιμή (cut-off) σχετικής αναλογίας κώνου που επιφέρει εξατομικευμένα για την κάθε γυναίκα αύξηση του μαιευτικού κινδύνου μετά από κωνοειδή εκτομή.

Cervical conisation and risk for preterm delivery: a systematic review

Papoutsis D.¹, Rodolakis A.¹, Mesogitis S.¹, Antsaklis A.¹

¹1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Alexandra Hospital

Correspondence: Dimitris Papoutsis, 80 Vasilissis Sofias Str., 11528 Athens, Tel./Fax: (+30) 210 7770461, E-mail: DiPapoutsis@yahoo.com

Summary

In women with cervical intraepithelial lesions (CIN) the several conisation methods available aim to excise the transformation zone of the uterine cervix bearing the lesion. Cervical conisation represents a iatrogenic trauma and cervical healing is done in a secondary pattern. There are literature reports that women post-conisation are at increased risk for preterm delivery in a future pregnancy with main pathophysiological mechanism involving the incomplete regeneration of cervix that leads to a short uterine cervix. The colposcopist should therefore individually ensure for each woman both the complete eradication of CIN lesions so as to be oncologically safe, and not to remove a large cone size that will expose the patient to increased obstetric risk. This systematic review will present the recent literature data concerning the oncologic and obstetric safe limits of cervical conisation. The objective of this review is to help the colposcopist in the evidence-based clinical practice, especially when dealing with young women of child-bearing age.

Key words: Cervical conisation; CIN; preterm delivery.

Βιβλιογραφία

1. Miller NF, Todd OE. Conization of the cervix. Surg Gynecol Obstet 1938;67:265-70.
2. McLaren HC, Jordan JA, Glover M, Attwood ME. Pregnancy after cone biopsy of the cervix. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1974;81:383-4.
3. Jones JM, Sweetnam P, Hibbard BM. The outcome of pregnancy after cone biopsy of the cervix: a case-control study. BJOG 1979;86: 913-6.
4. Weber T, Obel EB. Pregnancy complications following conization of the uterine cervix (I). Acta Obstet Gynecol Scand 1979;58:259-63.
5. Weber T, Obel EB. Pregnancy complications following conization of the uterine cervix (II). Acta Obstet Gynecol Scand 1979;58: 347-51.
6. Ludviksson K, Sandstrom B. Outcome of pregnancy after

- cone biopsy: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982;14:135-42.
7. Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD001318.
 8. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD001318.
 9. Kitchener HC, Cruickshank ME, Farmery E. The 1993 British Society for Colposcopy and Cervical Pathology/National Coordinating Network United Kingdom Colposcopy Survey. Comparison with 1988 and the response to introduction of guidelines. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 549-52.
 10. Anderson MC, Hartley RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1980;55:546-50.
 11. Department of Health. Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication No. 20. Sheffield, UK: NHSCSP, 2010.12.
 12. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. *Cytopathology* 2009;20:5-16.
 13. Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol*. 2001 Mar;97(3):428-30.
 14. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:985-93.
 15. Papoutsis D, Rodolakis A, Antonakou A, Sindos M, Mesogitis S, Sotiropoulou M, Sakellaropoulos G, Antsaklis A. Cervical Cone Measurements and Residual Disease in LLETZ Conisation for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *In Vivo* 2011;25:691-696.
 16. Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, Faulkner K, Cross P, Martin-Hirsch P, Naik R. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG*. 2011;118:685-92.
 17. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Wittrup M, Bock JE. Cervical conization and preterm delivery/low birth weight: a systematic review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:640-4.
 18. Crane J. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1058-62.
 19. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-98.
 20. Tan L, Pepra E, Haloob RK. The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 25-27.
 21. Braet PG, Peel JM, Fenton DW. A case controlled study of the outcome of pregnancy following loop diathermy excision of the transformation zone. *J Obstet Gynecol* 1994; 14: 79-82.
 22. Haffenden DK, Bigrigg A, Codling BW, Read MD. Pregnancy following large loop excision of the transformation zone. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 1059-60.
 23. Blomfield PI, Buxton J, Dunn J, Luesley DM. Pregnancy outcome after large loop excision of the cervical transformation zone. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 620-25.
 24. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291: 2100-06.
 25. Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 325-32.
 26. Cruickshank ME, Flanelly G, Campbell DM, Kitchener HC. Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 467-70.
 27. Turlington WT, Wright BD, Powell JL. Impact of the loop electrosurgical excision procedure on future fertility. *J Reprod Med* 1996; 41: 815-18.
 28. Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet* 1994; 343: 32-34.
 29. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Luscher KP. Duration of pregnancy after carbon dioxide conization of the cervix: influence of cone height. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 978-82.
 30. Sagot P, Caroit Y, Winer N, Lopez P, Boog G. Obstetrical prognosis for carbon dioxide laser conisation of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58: 53-58.
 31. Hagen B, Skjeldestad FE. The outcome of pregnancy after CO2 laser conization of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:717-20.
 32. Forsmo S, Hansen MH, Jacobsen BK, Oian P. Pregnancy outcome after laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 139-43.
 33. Spitzer M, Herman J, Krumholz BA, Lesser M. The fertility of women after cervical laser surgery. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 504-08.
 34. Rooijen M, Persson E. Pregnancy outcome after laser

- vaporisation of the cervix *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 346–48.
35. Jones JM, Sweetnam P, Hibbard BM. The outcome of pregnancy after cone biopsy of the cervix: a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 913.
 36. Kuoppala T, Saarikoski S. Pregnancy and delivery after cone biopsy of the cervix. *Arch Gynecol* 1986; 237: 149–54.
 37. Weber T, Obel EB. Pregnancy complications following conization of the uterine cervix (2). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 58: 347–51.
 38. Buller RE, Jones HW. Pregnancy following cervical conization. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 506–11.
 39. Kasum M, Kuvacic I. [Pregnancy outcome after conization]. *Jugosl Ginekol Perinatol* 1991; 31: 31–34.
 40. Kristensen GB. The outcome of pregnancy and preterm delivery after conization of the cervix. *Arch Gynecol Obstet* 1985; 236: 127–30.
 41. Kristensen J, Langhoff-Ross J, Kristensen FB. Increased risk of preterm birth in women with cervical conization. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 1005–08.
 42. Larsson G, Grundsell H, Gullberg B, Svennerud S. Outcome of pregnancy after conization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 461–66.
 43. Ludviksson K, Sandstrom B. Outcome of pregnancy after cone biopsy – a case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 14: 135–42.
 44. Praest J. Conizatio cervicis uteri. *Ugeskrift For Laeger* 1979; 51: 3509–11.
 45. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:1284.
 46. Martin-Hirsch P, Paraskevidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001318.
 47. Mariategui J, Santos C, Taxa L, Jeronimo J, Castle PE. Comparison of depth of necrosis achieved by CO₂- and N₂O-cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100:24-6.
 48. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper M-A. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007;109:309–13.
 49. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:1343-50.
 50. Noehr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:596-603.
 51. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:33.e1-6.
 52. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and risk for spontaneous preterm delivery in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 114:511-5.
 53. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2009;114:1232-8.
 54. Ortoft G, Henriksen TB, Hansen ES, Petersen LK. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increase in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010;117:258-67
 55. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):19-27.
 56. Althuisius SM, Schornagel IJ, Dekker GA, van Geijn HP, Hummel P. Loop electrosurgical excision procedure of the cervix and time of delivery in subsequent pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:31-4.
 57. Ferenczy A, Choukroun D, Falcone T, Franco E. The effect of cervical loop electrosurgical excision on subsequent pregnancy outcome: North American experience. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1246-50.
 58. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG* 2007;114: 70-80.
 59. Cruickshank ME, Flannelly G, Campbell DM, Kitchener HC. Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone. *BJOG* 1995;102: 467-70.
 60. Acharya G, Kjeldberg I, Hansen SM, Sorheim N, Jacobsen BK, Maltau JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:109-12.
 61. Werner CL, Lo JY, Heffernan T, Griffith WF, McIntire DD, Leveno KJ. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2010;115:605-8.
 62. Paraskevidis E, Koliopoulos G, Lolis E, Papanikou E, Malamou-Mitsi V, Agnantis NJ. Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (FIGO stage IA1) cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86:10-13.
 63. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*.

- 2011 Aug;118(9):1031-41.
64. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1737-42.
 65. Viikki M, Pukkala E, Nieminen P, Hakama M. Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia. *Acta Oncol* 2000;39:71-5.
 66. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Raty M, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;97:643-8.
 67. Hein M, Valore EV, Helmig RB, Uldbjerg N, Ganz T. Antimicrobial factors in the cervical mucus plug. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:137-44.
 68. Hein M, Petersen AC, Helmig RB, Uldbjerg N, Reinholdt J. Immunoglobulin levels and phagocytes in the cervical mucus plug at term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:734-42.
 69. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995;22:281-342.
 70. Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-Hirsch P, Dalkalitsis N, Karakitsos P, Kassanos D, Prendiville W, Loufopoulos A, Paraskevidis E. Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 2010 Nov;117(12):1468-74.
 71. Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, Sotiropoulou M, Antsaklis A. Regeneration of uterine cervix at 6 months after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 2012 May;119(6):678-84.