



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»**

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Θεραπεία προκαρκινικών αλλοιώσεων και πρόωρος τοκετός – Διαχείριση
προκαρκινικών αλλοιώσεων στην κύηση
Μπάτζιου Ιφιγένεια**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ, 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

- 1^{ος} Εξεταστής**
(Επιβλέπων) **Γεώργιος Βαλασούλης**
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Ιωαννίνων , Μαιευτήρας – Γυναικολόγος
- 2^{ος} Εξεταστής** **Δημήτριος Παπουτσής**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Δυτικής
Μακεδονίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Αλέξανδρος Δαπόντε**
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Treatment of precancerous lesions and premature birth – Management of
precancerous lesions in pregnancy**

“Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας”.

Υπογραφή:

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΡΟΣ	12
Κεφάλαιο 1 ^ο : Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου της μήτρας.....	12
1.1 Ορισμός.....	12
1.2 Αιτιολογία	14
1.3 Επιδημιολογία HPV λοίμωξης.....	15
1.4 Πρόληψη καρκίνου τραχήλου της μήτρας.....	15
1.5 Διάγνωση.....	18
1.6 Διαχείριση – Θεραπεία.....	20
1.7 Παρακολούθηση μετά από θεραπεία των CIN	22
Κεφάλαιο 2 ^ο : Θεραπεία CIN και αναπαραγωγική υγεία.....	23
2.1 Γονιμότητα και πρόιμη κύηση	23
2.2 Πρόωρος τοκετός	23
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	40
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	42

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Επιθηλιακές αλλαγές και πρόοδος των εκδηλώσεων CIN 1 – 3 σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Πηγή: Mitra et al., 2015.....	12
Εικόνα 2: Διαδικασία LEEP. Πηγή: Martin – Hirsch et al., 2013	21

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Ονοματολογία των ιστολογικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας βάσει του WHO. Πηγή: WHO, 2003; Who, 2014	13
Πίνακας 2: Βαθμολογίες Reid’s Colposcopic Index και Swede Score. Πηγή: Reid and Scalzi, 1985; Strander et al., 2005	19
Πίνακας 3: Μετά – αναλύσεις συσχέτισης κωνοειδούς εκτομής με πρόωρο τοκετό.....	26
Πίνακας 4: Μελέτες που συσχέτισαν τη LEEP με τον πρόωρο τοκετό	35

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

AIS	Adenocarcinoma In Situ
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
CI	Confidence Interval
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CKC	Cold Knife Conization
DNA	Deoxyribonucleic Acid
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papillomavirus
hrHPV	high – risk HPV
HSIL	High – grade Squamous Intraepithelial Lesion
LBC	Liquid – Based Cytology
LBW	Low Birth Weight
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
lrHPV	low – risk HPV
LSIL	Low – grade Squamous Intraepithelial Lesion
NASBA	Nucleic Acid Sequenced Based Amplification
NETZ	Needle Excision
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPROM	Premature Rupture Of the Membranes
PPV	Positive Predictive Value
RCI	Reid’s Colposcopic Index
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RR	Relative Risk

SCJ	Squamocolumnar Junction
TMA	Transcription – Mediated Amplification
TZ	Transformation Zone
VIA	Visual Inspection with Acetic acid
VILI	Visual Inspection with Lugor Iodine
VLP	Virus – Like Particles
WHO	World Health Organization

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες, παγκοσμίως. Αναπτύσσεται μέσω προκαρκινικών σταδίων που μπορεί είτε να υποχωρήσουν αυθόρμητα ή να εξελιχθούν σε καρκίνο. Σχεδόν 200 τύποι HPV έχουν αναγνωριστεί και 13 από αυτούς εξετάζονται ως ογκογόνοι τύποι υψηλού – κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ο επιπολασμός του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων είναι υψηλότερος στις νεαρές γυναίκες και οι περισσότερες λοιμώξεις είναι παροδικές. Η εμμένουσα λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε προκαρκινικές αλλοιώσεις, όπως η τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία. Αποτελεσματικά προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου, σε συνδυασμό με αποτελεσματική θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων προλαμβάνουν το 80% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η θεραπεία της CIN στοχεύει στην αφαίρεση ή καταστροφή της αλλοίωσης. Αυτή η θεραπεία πραγματοποιείται πιο συχνά σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών χρησιμοποιώντας τη διαδικασία της ηλεκτροχειρουργικής εκτομής βρόχου ή τη διαδικασία της κωνοειδούς εκτομής. Παρόλο που η θεραπεία είναι αποτελεσματική, έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγική υγεία και έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού.

Λέξεις – κλειδιά: προκαρκινικές αλλοιώσεις, πρόωρος τοκετός, ιός ανθρώπινων θηλωμάτων, τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, διαχείριση, θεραπεία, κύηση

ABSTRACT

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide. It develops through precancerous stages that can either resolve spontaneously or develop into cancer. Almost 200 types of HPV have been identified and 13 of them are considered as high-risk oncogenic types for cervical cancer. The prevalence of human papillomavirus is higher in young women and most infections are transient. Persistent infection can lead to precancerous lesions, such as cervical intraepithelial neoplasia. Effective screening programs combined with effective treatment of precancerous lesions prevent 80% of cervical cancer. Treatment of CIN aims to remove or destroy the lesion. This treatment is most often performed in an outpatient setting using the electrosurgical loop ablation procedure or the cone ablation procedure. Although the treatment is effective, it has adverse effects on reproductive health and has been associated with an increased risk of preterm birth.

Keywords: premalignant lesions, preterm delivery, human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, management, treatment, pregnancy

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από όλους τους καρκίνους, παγκοσμίως, το 4.5% σχετίζεται με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV) (8.6% στις γυναίκες και 0.8% στους άνδρες). Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος των γυναικών παγκοσμίως, με περίπου 570.000 νέες περιπτώσεις να αναφέρονται για το 2018 (Ferley et al., 2018). Από αυτές τις περιπτώσεις, το 83% οφείλονταν στον HPV. Άλλοι καρκίνοι που αποδίδονται στον HPV περιλαμβάνουν καρκίνους της κεφαλής και του τραχήλου και άλλους καρκίνους του γεννητικού συστήματος, όπως καρκίνος του κόλπου, του αιδοίου, του πρωκτού και του πέους (de Martel et al., 2017). Ως εκ τούτου, οι λοιμώξεις από τον HPV και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αντιπροσωπεύουν σημαντικά προβλήματα για τη δημόσια υγεία, παγκοσμίως (Bruni et al., 2010). Δεδομένου ότι, η νόσος επηρεάζει ιδιαίτερα τις νεαρές γόνιμες γυναίκες (Dunne et al., 2007), οι επιπτώσεις στην κοινωνία είναι μεγαλύτερες από αυτές πολλών άλλων κακοηθών νοσημάτων, χωρίς να παραβλέπεται η ψυχολογική επιβάρυνση των γυναικών με εκδηλώσεις που σχετίζονται με τον HPV (Rogstad, 2002).

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι πολύ σημαντικός στην πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας έχει ένα μακρύ, θεραπεύσιμο ασυμπτωματικό προκαρκινικό στάδιο, προσφέροντας το πεδίο για διάφορες τεχνικές προσυμπτωματικού ελέγχου, οι οποίες στοχεύουν στην πρόληψη του καρκίνου. Έχει αποδειχθεί ότι, το 80% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας μπορούν να προληφθούν με αποτελεσματικό προσυμπτωματικό έλεγχο και θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων (Arbyn et al., 2010). Παράλληλα, ακόμη και μετά τη θεραπεία, οι γυναίκες παραμένουν σε υψηλότερο κίνδυνο για υποτροπιάζουσα νόσο, απαιτώντας παρακολούθηση (Kalliala et al., 2005).

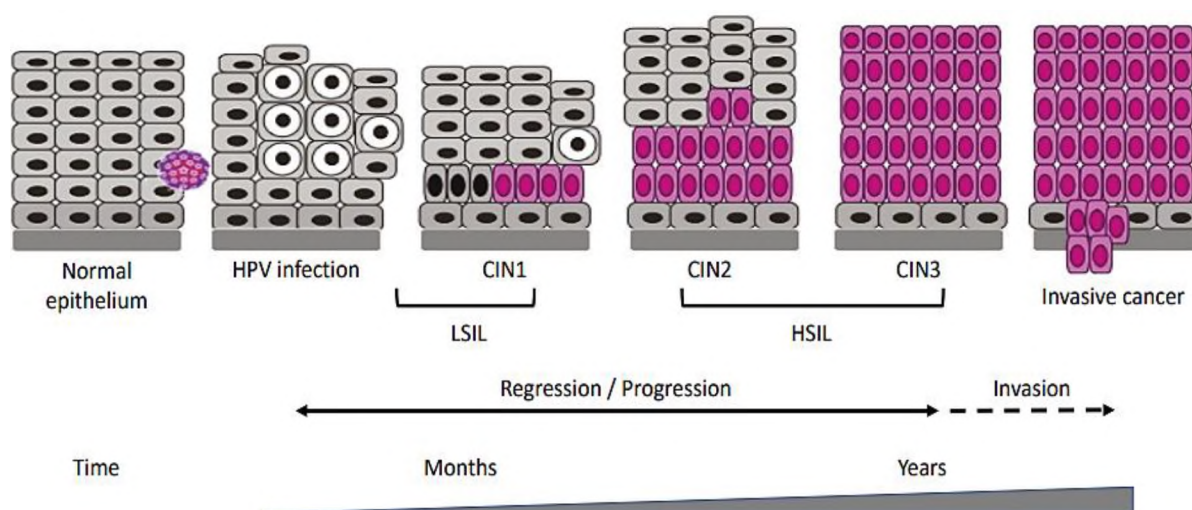
Η χειρουργική θεραπεία της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων (Martin – Hirsch et al., 2010). Ωστόσο, έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας για CIN και του πρόωρου τοκετού (Kyrgiou et al., 2016a). Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η παροχή στοιχείων για την σχέση μεταξύ της θεραπείας της CIN και του πρόωρου τοκετού, και παράλληλα η αξιολόγηση διαφορετικών στρατηγικών παρακολούθησης μετά τη θεραπεία.

ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1^ο: Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου της μήτρας

1.1 Ορισμός

Η CIN είναι ένας ιστοπαθολογικός όρος για τη μη – φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη στο επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας. Ο τράχηλος της μήτρας καλύπτεται από δύο τύπους επιθηλίων: το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο στον εξωτράχηλο, που εκτείνεται στον κόλπο, και το κυλινδρικό επιθήλιο στον ενδοτραχηλικό σωλήνα, που συνδέεται με την κοιλότητα της μήτρας και την επένδυση του ενδομήτριου. Το όριο μεταξύ αυτών των δύο επιθηλίων ονομάζεται αδενοπλακώδης συμβολή (Squamocolumnar Junction, SCJ). Μέσω μιας μεταπλαστικής διαδικασίας, τα κυλινδρικά κύτταρα αντικαθίστανται από πλακώδη κύτταρα, με την περιοχή μεταξύ της αρχικής και της νέας SCJ να καλείται ζώνη μετασχηματισμού (Transformation Zone, TZ). Η TZ είναι μία περιοχή που είναι πιο ευαίσθητη για κυτταρικές ανωμαλίες και CIN (Doorbar et al., 2012). Οι κυτταρικές αλλαγές στη CIN περιλαμβάνουν τροποποιημένη κυτταρική ανάπτυξη και ωρίμανση, πυρηνικός και κυτταροπλασματικός πολυμορφισμός και αυξημένη κυτταρική πυκνότητα. Τα προ – καρκινικά κύτταρα έχουν πολλά κακοήθη χαρακτηριστικά όπως δυσκαρύωση, υπερχρωματικοί πυρήνες και πυρηνικός πολυμορφισμός. Αυτά τα χαρακτηριστικά περιορίζονται στο επιθήλιο, ενώ δεν υπάρχει διηθητική ή μεταστατική ανάπτυξη (Εικόνα 1) (Mitra et al., 2015).



Εικόνα 1: Επιθηλιακές αλλαγές και πρόοδος των εκδηλώσεων CIN 1 – 3 σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Πηγή: Mitra et al., 2015

Η CIN βαθμολογείται ανάλογα με το πάχος του προσβεβλημένου επιθηλίου. Η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO), που κυκλοφόρησε το 2003, βαθμολόγησε τις αλλοιώσεις ως CIN1, CIN2 και CIN3. Στην CIN1, η αλλοίωση περιορίζεται στο κατώτερο τρίτο του επιθηλίου, στην CIN2, επηρεάζονται έως και τα δύο τρίτα του πάχους του επιθηλίου, και στην CIN3, πάνω από τα δύο τρίτα του επιθηλίου, αλλά με άθικτη βασική μεμβράνη (Εικόνα 1). Ο WHO ενημέρωσε την ταξινόμηση το 2014 και οι CIN2 και CIN3 συνδυάστηκαν σε μια οντότητα ονόματι υψηλού – βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (High – grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL). Ιστολογικά η χαμηλού – βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (Low – grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL) περιλαμβάνει την CIN1 και την ατυπία HPV (Πίνακας 1). Οι ανωμαλίες στα κυλινδρικά κύτταρα προκαλούν αδenoκαρκινώματα. Ο μοναδικός γνωστός πρόδρομος για τα αδenoκαρκινώματα είναι το in situ αδenoκαρκίνωμα (Adenocarcinoma In Situ, AIS) (Krivak et al., 2001).

Πίνακας 1: Ονοματολογία των ιστολογικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας βάσει του WHO.
Πηγή: WHO, 2003; Who, 2014

	WHO 2003	WHO 2014
Cervical squamous		
	CIN1	LSIL
	CIN2	HSIL
	CIN3	HSIL
Cervical columnar		
	Glandular dysplasia	AIS
	AIS	AIS
	Microinvasive or invasive carcinoma	Invasive carcinoma
Vaginal		
	VAIN1	LSIL
	VAIN2	HSIL
	VAIN3	HSIL
Vulvar		
	VIN1	LSIL
	VIN2	HSIL
	VIN3	HSIL
	Differentiated-VIN (D-VIN)	D-VIN

1.2 Αιτιολογία

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η εμμένουσα ή επαναλαμβανόμενη λοίμωξη από τον HPV είναι απαραίτητος αλλά όχι επαρκής παράγοντας για την ανάπτυξη τραχηλικής προ – διηθητικής και διηθητικής νόσου (Clifford et al., 2003). Οι HPV είναι εικοσαεδρικοί, δίκλωνοι ιοί που περιέχουν δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (Deoxyribonucleic Acid, DNA), χωρίς πυρηνικό φάκελο. Ανήκουν στην οικογένεια των *papillomaviridae* που έχουν την ικανότητα να μολύνουν το επιθήλιο του δέρματος και το βλεννογόνο του στόματος ή των γεννητικών οργάνων. Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί τουλάχιστον 200 τύποι HPV (de Villiers, 2013; Bzhalava, Eklund and Dillner, 2015). Με βάση τις διαφορές στην αλληλουχία του DNA τους, οι HPV χωρίζονται σε πέντε γένη (Alpha, Beta, Gamma, Mu and Nu) (Bernard et al., 2010). Υπάρχουν 40 υποτύποι του γένους Άλφα, που μπορούν να μολύνουν την ανωγεννητική περιοχή. Αυτοί χωρίζονται περαιτέρω σε δύο ομάδες με βάση τις ογκογόνες ιδιότητές τους: τους HPV χαμηλού – κινδύνου (low – risk HPV, lrHPV), που σχετίζονται κυρίως με καλοήγη κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων και τους HPV υψηλού – κινδύνου (high – risk HPV, hrHPV), που είναι οι αιτιολογικοί παράγοντες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι πιο γνωστοί hrHPVs περιλαμβάνουν τους 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 και 68 (Doorbar et al., 2015). Ο HPV 16 είναι ο πιο καρκινογόνος τύπος, που μαζί με τον HPV 18 αντιπροσωπεύουν το 70% των περιπτώσεων ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, παγκοσμίως. Πρόσθετα, σε συνδυασμό με τους τύπους 31, 33, 35, 45, 52 και 58, αντιπροσωπεύουν το 90% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. (de Sanjose et al., 2010; Li et al., 2011)

Εκτός από την HPV λοίμωξη, οι κύριοι συμπαράγοντες που συμβάλλουν στην πρόοδο μίας προκαρκινικής αλλοίωσης σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, περιλαμβάνουν το κάπνισμα (διπλάσιος κίνδυνος) (Roura et al. al., 2014), την τεκνοποίηση, την πρόωμη έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, την παρουσία συνυπάρχουσας λοίμωξης (για παράδειγμα λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας [Human Immunodeficiency Virus, HIV], μόλυνση από χλαμύδια (*Chlamydia trachomatis*) (Berrington de González, Sweetland and Green, 2004; Castellsagué et al., 2006; Silva et al., 2013; Singh et al., 2009) και την μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών (δια του στόματος) (Muñoz et al., 2006), μεταξύ άλλων.

1.3 Επιδημιολογία HPV λοίμωξης

Η HPV λοίμωξη είναι μια σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη που συνήθως αποκτάται εντός ολίγων ετών μετά από την έναρξη των σεξουαλικών επαφών (Stanley, 2010). Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης είναι υψηλός και υψηλότερος σε νεαρές γυναίκες ηλικίας 20 – 30 ετών (Dunne et al., 2007). Παγκοσμίως, οι πιο διαδεδομένοι τύποι HPV είναι οι 16, 18, 52, 31 και 58 (Bruni et al., 2010). Ωστόσο, οι περισσότερες HPV λοιμώξεις είναι παροδικές και το 70 – 90% των περιπτώσεων είναι μη – ανιχνεύσιμες τα πρώτα 1 – 2 έτη (Moscicki et al., 2012). Οι hrHPV λοιμώξεις εξαφανίζονται εντός 12 – 18 μηνών (Trottier et al., 2008; Stanley, 2010), ενώ οι λοιμώξεις πολλαπλών τύπων HPV έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερα ποσοστά κάθαρσης (Louvanto et al., 2010).

Η αποτυχία του ξενιστή να καθαρίσει την μόλυνση οδηγεί σε εμμένουσα λοίμωξη, η οποία αυξάνει την πιθανότητα προόδου σε υψηλού – βαθμού και διηθητικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας (Doorbar et al., 2012; Doorbar et al., 2015). Ο κίνδυνος εμμένουσας λοίμωξης φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία (Li et al., 2019). Σε περιπτώσεις HrHPV, οι HPV λοιμώξεις από τους 16 και 33, είναι πιο πιθανό να εμείνουν, ακολουθούμενες από αυτές των τύπων 39, 32 και 58 (Insinga et al., 2011; Li et al., 2019). Όσον αφορά τα ποσοστά ανίχνευσης, η ανίχνευση του HPV φαίνεται να αυξάνεται με την σοβαρότητα της νόσου· 50 – 70% θετικότητα στις CIN1 / LSIL αλλοιώσεις, 85% σε CIN2 αλλοιώσεις και 90 – 100% σε CIN3 και διηθητικές αλλοιώσεις (Bruni et al., 2010; Guan et al., 2012).

1.4 Πρόληψη καρκίνου τραχήλου της μήτρας

1.4.1 Προσυμπτωματικός έλεγχος

Η δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, δηλαδή ο προσυμπτωματικός έλεγχος, περιλαμβάνει τον έλεγχο των γυναικών που διατρέχουν κίνδυνο για προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας και στοχεύει στην μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας του καρκίνου. Υπάρχουν πολυάριθμα τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που χρησιμοποιούνται ή μελετώνται, παγκοσμίως, με την κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας να χρησιμοποιείται τα τελευταία 50 χρόνια. Επί του παρόντος, προωθούνται τρεις τύποι εργαστηριακών δοκιμών (Ngoma and Autier, 2019; Tariku, 2021):

1. Συμβατικό τεστ Παπανικολάου και κυτταρολογία υγρής – φάσης
2. Οπτική επιθεώρηση με οξικό οξύ (Visual Inspection with Acetic acid, VIA) ή με lugol διάλυμα ιωδίου (Visual Inspection with Lugor Iodine, VILI)
3. Τεστ HPV – DNA για τύπους HPV υψηλού – κινδύνου (ιδιαίτερα για τους HPV16 και HPV18)

Η συμβατική μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου είναι η ανάλυση κυτταρολογικού δείγματος από τον τράχηλο της μήτρας (επίχρισμα ΠΑΠ, test PAP). Το δείγμα αποτελείται από τρία μεμονωμένα δείγμα απόξεσης που συλλέγονται από τον κόλπο, τον τράχηλο της μήτρας και τον ενδοτράχηλο, τα οποία τοποθετούνται σε γυάλινο πλακίδιο, στερεώνονται και εξετάζονται υπό οπτική μικροσκοπία (Arbyn et al., 2010). Η ευαισθησία στην αναγνώριση των CIN2 ή CIN2+ αλλοιώσεων έχει αναφερθεί παγκοσμίως ότι είναι περίπου 52% και η ειδικότητα 93 – 100% (Castle et al., 2011). Η κυτταρολογία υγρής – φάσης (Liquid – Based Cytology, LBC) εισήχθη στα μέσα της δεκαετίας του 1990 ως τρόπος βελτίωσης της απόδοσης της δοκιμής. Αντί ο κλινικός ιατρός να προετοιμάσει το κυτταρολογικό δείγμα μέσω επιχρίσματος των αποφολιδωμένων κυττάρων σε μία αντικειμενοφόρο πλάκα, τα κύτταρα μεταφέρονται σε υγρό διάλυμα συντήρησης, το οποίο περιέχει και αιμολυτικούς / βλεννολυτικούς παράγοντες, και στη συνέχεια μεταφέρεται στο εργαστήριο για περαιτέρω επεξεργασία (Kerker, 2006). Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνικές κυτταρολογίας υγρής φάσης, παγκοσμίως, είναι οι ThinPrep® και SurePath™ (International Agency for Research On Cancer – World Health Organization, 2005).

Οι μέθοδοι που βασίζονται στην κυτταρολογική εξέταση, όπως το τεστ ΠΑΠ, βασίζονται στη μορφολογική ερμηνεία των κυττάρων του τραχήλου της μήτρας προκειμένου να εντοπιστεί εάν υπάρχει οποιοσδήποτε βαθμός κυτταρικού εκφυλισμού (Chantziantoniou et al., 2017). Αποτελούν το χρυσό πρότυπο για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, κυρίως λόγω της υψηλής ειδικότητάς τους. Εντούτοις, παρουσιάζουν κακή αναπαραγωγιμότητα και μπορεί να επηρεαστούν από το αίμα και τη βλέννα, καθώς επίσης και από την ατελή σταθεροποίηση ή / και την ανομοιόμορφη κατανομή των κυττάρων (Gibb and Martens, 2011; Siebers et al., 2009). Επιπλέον, παρά τις εναλλακτικές και τις προσπάθειες βελτίωσης των μεθόδων, όπως η τεχνική UltraFast χρώσης (Thakur and Guttikonda, 2017), η κυτταρολογία υγρής – φάσης (Gibb and Martens, 2011; Norimatsu et al., 2020) και η οπτική επιθεώρηση με οξικό οξύ ή Lugol διάλυμα ιωδίου (Raifu et al., 2017), η ευαισθησία δεν είναι βέλτιστη, δίνοντας αβέβαια αποτελέσματα, όπως άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης

σημασίας (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASCUS). Αυτά τα αποτελέσματα απαιτούν στενή και συνεχή παρακολούθηση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των παραπομπών για κολποσκόπηση και θεραπεία (Nayar and Wilbur, 2015).

Το τεστ HPV είναι μια εξαιρετικά ευαίσθητη, αντικειμενική μοριακή προσέγγιση για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που δεν βασίζεται στη μορφολογική ερμηνεία των αποτελεσμάτων, τα οποία μπορεί να υπόκεινται σε μεταβλητότητα της κυτταρολογίας μεταξύ των παρατηρητών (Goodman, 2015). Το τεστ HPV βασίζεται στην ανίχνευση του ιού ή των επιπτώσεων της ιικής λοίμωξης για την ανακάλυψη της υψηλού – βαθμού δυσπλασίας του τραχήλου της μήτρας (Bhatla and Singhal, 2020). Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν τη διενέργεια του προσυμπτωματικού ελέγχου HPV σε μεσοδιάστημα πέντε ετών με δυνατότητα παράτασης έως και πάνω από 10 έτη βάσει του ιατρικού ιστορικού και της ηλικίας της γυναίκας (Von Karsa et al., 2015a; Von Karsa et al., 2015).

Επί του παρόντος, υπάρχουν 254 εμπορικές δοκιμές, και έχουν εντοπιστεί περισσότερες από 425 παραλλαγές αυτών των δοκιμών. Αυτές οι δοκιμές μπορούν να χωριστούν σε hrHPV DNA, hrHPV με μερική γονοτύπηση για τα κύρια hrHPVs, HPV DNA δοκιμές με πλήρη γονοτύπηση, HPV DNA τεστ τύπου /ομάδας, hrHPV E6/E7 τεστ mRNA, in situ υβριδισμού DNA σε τεστ HPV που βασίζονται σε mRNA, καθώς και δοκιμές ταυτοποίησης HPV DNA που στοχεύουν διάφορους τύπους HPV (Poljak et al., 2020). Αυτές οι δοκιμές βασίζονται στις αρχές της συνδυασμένης ενίσχυσης της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR), συζευγμένη με αλληλούχιση, ανάλυση πολυμορφισμού μήκους θραυσμάτων εκ περιορισμού (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) ή προσδιορισμούς υβριδισμού. Επιπλέον, άλλες δοκιμές βασίζονται σε ανίχνευση σε πραγματικό χρόνο, μεσολαβούμενη από μεταγραφή ενίσχυση (Transcription – Mediated Amplification, TMA) ή αλληλουχο – εξαρτώμενη ενίσχυση νουκλεϊκού οξέος (Nucleic Acid Sequenced Based Amplification, NASBA) (Tsakogiannis et al., 2017).

1.4.2 Εμβόλια

Το πρώτο εμβόλιο που εγκρίθηκε ήταν ένα τετραδύναμο εμβόλιο, το Gardasil®, το οποίο στόχευε έναντι των HPV 6, 11, 16 και 18, αλλά πλέον έχει αντικατασταθεί με ένα μη – ενεργό εμβόλιο, το Gardasil9®, το οποίο στοχεύει επιπλέον έναντι των HPV 31, 33, 45, 52 και 58. Σε σύγκριση με το τετραδύναμο εμβόλιο, το μη – ενεργό εμβόλιο έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζει υψηλή και παρατεταμένη αποτελεσματικότητα έναντι των HPV 31, 33, 45, 52 και 58 και μία μη – κατώτερη αποτελεσματικότητα έναντι των HPV 16, 18, 11 και 6 (Huh et al., 2017). Αντίθετα, το δισθενές εμβόλιο Cervarix® στοχεύει έναντι των HPV 16 και 18. Από κοινού, και τα τρία εμβόλια περιέχουν σωματίδια που ομοιάζουν με ιούς (Virus – Like Particles, VLP) (Roldao et al., 2010).

1.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της CIN βασίζεται συνήθως στην κυτταρολογική εξέταση και σε μια συμπληρωματική εξέταση hrHPV, και καθορίζεται περαιτέρω από ιστολογικά δείγματα καθοδηγούμενα με κολποσκόπηση (βιοψίες). Η κολποσκόπηση εισήχθη για πρώτη φορά το 1925 από τον Hans Hinselmann, και αναπτύχθηκε περαιτέρω από τον Walter Schiller, ο οποίος εισήγαγε στην εξέταση τη χρήση του διαλύματος ιωδίου Lugol. Το κολποσκόπιο είναι ένα διόφθαλμο αυτόνομο μικροσκόπιο φωτός που μεγεθύνει τον τράχηλο της μήτρας 6 – 40 φορές του φυσιολογικού μεγέθους, επιτρέποντας την ανίχνευση και επιθεώρηση των TZ και SCJ. Το διάλυμα οξικού οξέος (3 – 5%) εφαρμόζεται στον τράχηλο της μήτρας, με στόχο τη βελτίωση της οπτικοποίησης των μη – φυσιολογικών περιοχών (προκαλεί την πήξη των επιφανειακών ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών και εμφανίζεται ως μειωμένη διαφάνεια των κυττάρων, δημιουργώντας τυπική λεύκανση ακετόνης). Το διάλυμα Lugol χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα για περαιτέρω βελτίωση της διάγνωσης. Οι αλλοιώσεις αξιολογούνται σύμφωνα με διαφορετικές βαθμολογίες: Reid's Colposcopic Index (RCI) ή Swede Score (Reid and Scalzi, 1985; Strander et al., 2005) (Πίνακας 2), οι οποίες αξιολογούν το βαθμό λεύκανσης ακετόνης, την παρουσία άτυπων αγγείων, και το σχήμα και το μέγεθος της αλλοίωσης. Ο βαθμός της λεύκανσης ακετόνης θεωρείται πιο σημαντική παράμετρος για την πρόβλεψη των CIN αλλοιώσεων (Shaw, Sellors and Kaczorowski, 2003).

Πίνακας 2: Βαθμολογίες Reid's Colposcopic Index και Swede Score. Πηγή: Reid and Scalzi, 1985; Strander et al., 2005

		Score			
		Characteristic	0	1	2
Swede score	Reid's index (RCI)	Aceto uptake	Zero or transparent	Shady, milky (not transparent; not opaque)	Distinct, opaque white
		Margins/Surface	Diffuse	Sharp but irregular, jagged, 'geographical' satellites	Sharp and even, difference in surface level, including 'cuffing'
		Vessels	Fine, regular	Absent	Coarse or atypical
	Swede score	Lesion size	<5mm	5-15mm or 2 quadrants	>15mm or 3-4 quadrants/ endocervically undefined
		Iodine staining	Brown	Faint or patchy yellow	Distinct yellow

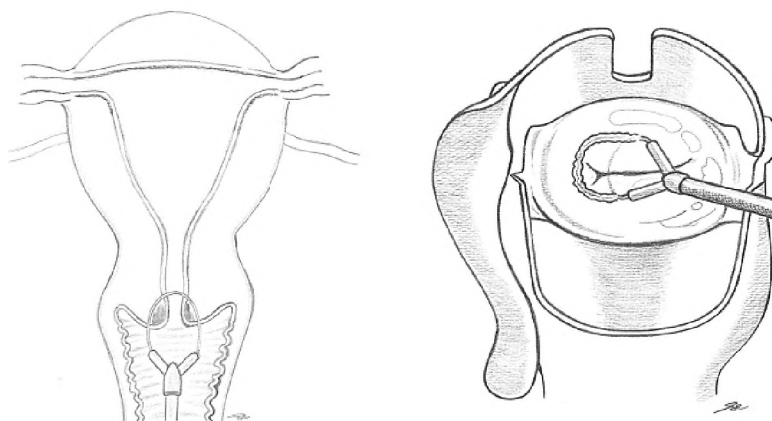
Η κολποσκόπηση έχει αποδειχθεί ότι έχει ευαισθησία 96% για αλλοιώσεις των πλακωδών κυττάρων, αλλά παρουσιάζει χαμηλή ειδικότητα 48% (Mitchell et al., 1996). Σε μια Αμερικανική μελέτη, στην οποία ελήφθησαν βιοψίες με ενδοτραχηλική απόξεση, η ευαισθησία για αλλοιώσεις CIN2+ ήταν 57% (Pretorius et al., 2004). Πρόσθετα, σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Value, PPV) της κολποσκόπησης στον εντοπισμό αλλοιώσεων CIN3+ ήταν 78% και αλλοιώσεων CIN2+ ήταν 59% (Horman, Kenemans and Helmerhorst, 1998). Η προγνωστική ακρίβεια της κολποσκόπησης αυξάνεται τόσο με τη γνώση της κυτταρολογίας όσο και με την αύξηση της σοβαρότητας της αλλοίωσης (Pretorius et al., 2001). Έχει προταθεί ότι, με τη λήψη πολλαπλών βιοψιών, το ποσοστό ανίχνευσης ιστολογικών υψηλού – βαθμού αλλοιώσεων θα μπορούσε να αυξηθεί (Wentzensen et al., 2015).

1.6 Διαχείριση – Θεραπεία

1.6.1 Επιλογές διαχείρισης

Η θεραπεία της CIN στοχεύει στην καταστροφή ή την αφαίρεση ολόκληρης της αλλοίωσης ή ολόκληρης της TZ και της αλλοίωσης που περιέχει. Παραδοσιακά, πριν από την κολποσκόπηση, όλες οι αλλοιώσεις αντιμετωπιζόνταν με κωνοειδή εκτομή με νυστέρι (Cold Knife Conization, CKC), κατά την οποία η αλλοίωση αφαιρούνταν με νυστέρι υπό γενική αναισθησία σε χειρουργικό θάλαμο. Η αιμορραγία ήταν το συχνό περιεγχειρητικό πρόβλημα. Η επιτυχία της θεραπείας έχει αναφερθεί έως και 93 – 96%. Η αφαίρεση με λέιζερ είναι μια θεραπεία που χρησιμοποιεί μια ακτίνα λέιζερ για την καταστροφή των κυττάρων της TZ. Η διάρκεια της έκθεσης στο λέιζερ ελέγχει το βάθος της καταστροφής. Ας σημειωθεί ότι δεν είναι δυνατή η λήψη ιστολογικού δείγματος από αυτή την τεχνική και, ως εκ τούτου, απαιτείται η λήψη ιστολογικών δειγμάτων εκ των προτέρων. Το ποσοστό επιτυχίας για τη θεραπεία του τραχήλου της μήτρας έχει αναφερθεί ότι είναι 95%. Η εκτομή με βελόνα (Needle Excision, NETZ), η οποία πλέον χρησιμοποιείται σπάνια, είναι μια διαδικασία κατά την οποία χρησιμοποιείται ένα ευθύγραμμο σύρμα διαθερμίας για την εκτομή μιας αλλοίωσης (Martin – Hirsch et al., 2013).

Ο Prendiville και οι συνεργάτες του, το 1989, παρουσίασαν την κωνοειδής εκτομή με αγκύλη διαθερμίας (Loop Electrosurgical Excision Procedure, LEEP) / εκτομή μεγάλου βρόχου της ζώνης μετασχηματισμού (Large Loop Excision of the Transformation Zone, LLETZ) (Prendiville, Cullimore and Norman, 1989), όπου σε αυτή τη διαδικασία, ο ιστός αποκόπεται χρησιμοποιώντας ένα μικρό ηλεκτρικά φορτισμένο βρόχο για ταυτόχρονη εκτομή και ηλεκτροπηξία (Εικόνα 2). Η διαδικασία πραγματοποιείται σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών, καθοδηγούμενη από κολποσκόπηση και τοπική αναισθησία. Η επιτυχία της θεραπείας έχει αναφερθεί ότι είναι 94 – 98%, καθιστώντας την τον πιο δημοφιλή τρόπο θεραπείας λόγω του σχετικά χαμηλού κόστους, της σύντομης διάρκειας της διαδικασίας, της καλής συμμόρφωσης και της ταχείας και εύκολης εκμάθησης. Οι διαδικασίες εκτομής προτιμώνται γιατί καθιστούν δυνατή την ταυτόχρονη ιστολογική εξέταση του αφαιρεθέντος ιστού. Ωστόσο, καμία θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ανώτερη από κάποια άλλη, ως προς τα ποσοστά επιτυχίας (Martin – Hirsch et al., 2013).



Εικόνα 2: Διαδικασία LEEP. Πηγή: Martin – Hirsch et al., 2013

1.6.2 Επιπλοκές που σχετίζονται με τη θεραπεία των CIN αλλοιώσεων

Η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου της μήτρας είναι συνήθως μια πολύ καλώς ανεκτή διαδικασία, με σπάνιες βραχυπρόθεσμες επιπλοκές. Στην πλειοψηφία των γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπεία, το 2 – 18% αναφέρει πόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρά την τοπική αναισθησία. Επιπλέον, η περιεγχειρητική αιμορραγία που διαταράσσει τη διαδικασία εμφανίζεται μόνο στο 2 – 12% των θεραπειών. Παράλληλα, η μετεγχειρητική ή δευτερογενής αιμορραγία, καθώς και οι λοιμώξεις είναι ακόμη πιο ασυνήθιστες (Martin – Hirsch et al., 2013). Μετά την κωνοειδή εκτομή, συχνή είναι η παρατεταμένη κολπική έκκριση, η οποία δεν είναι απαραίτητα μολυσματική, αλλά οφείλεται σε δευτερογενές οίδημα και στη διαδικασία επούλωσης του τραχήλου της μήτρας και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η λήψη προφυλακτικής αγωγής με αντιβιοτικά (Kietpreerakool et al., 2017). Η στένωση του τραχήλου της μήτρας εμφανίζεται στο 8 – 19% των γυναικών μετά από LEEP (Martin – Hirsch et al., 2013) και μπορεί να σχετίζεται με το βάθος της κωνοειδούς εκτομής (Baldauf et al., 1996).

1.6.3 Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά τη θεραπεία των CIN αλλοιώσεων

Ο κίνδυνος οποιασδήποτε νέας εμφάνισης CIN αλλοίωσης είναι αυξημένος για έξι χρόνια μετά τη θεραπεία (Melnikow et al., 2009; Kocken et al., 2011). Οι περισσότερες περιπτώσεις υποτροπής εμφανίζονται εντός 12 – 24 μηνών μετά την αρχική θεραπεία (Ghaem – Maghami et al., 2011a; Kocken et al., 2011). Ο κίνδυνος αυξάνεται επίσης με το βαθμό της αρχικής CIN αλλοίωσης (Melnikow et al., 2009; Ghaem – Maghami et al., 2011a). Ο κίνδυνος για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μετά τη θεραπεία είναι αυξημένος και παραμένει

αυξημένος για τουλάχιστον 20 – 25 χρόνια μετά τη θεραπεία (Kalliala et al., 2020; Rebolj et al., 2012). Επίσης, ο κίνδυνος αυξάνεται επίσης με την αύξηση της ηλικίας. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος για καρκίνο του κόλπου και του αιδοίου αυξάνεται μετά από θεραπεία για CIN (Kalliala et al., 2005; Strander et al., 2007). Για τις αδενικές βλάβες, ο κίνδυνος υποτροπής και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ακόμη υψηλότερος, σε σύγκριση με τις πλακώδεις αλλοιώσεις και εμφανίζονται αργότερα, επομένως απαιτείται μεγαλύτερη παρακολούθηση (Costa et al., 2012).

1.7 Παρακολούθηση μετά από θεραπεία των CIN

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο κίνδυνος για υποτροπιάζοντα CIN αλλοίωση και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι αυξημένος μετά την αρχική θεραπεία (Kalliala et al., 2005; Kocken et al., 2011) και, ως εκ τούτου, οι γυναίκες θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Το ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας εκτομής, που ορίζεται ως εμμένουσες ή υποτροπιάζουσες HSIL αλλοιώσεις, αναφέρεται στο 4 – 18%, με τις περισσότερες νέες αλλοιώσεις να εμφανίζονται εντός δύο ετών από τη θεραπεία (Kocken et al., 2011). Στην προσπάθεια εύρεσης ενός καλού δείκτη για την ταυτοποίηση γυναικών που ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για υποτροπιάζοντα CIN αλλοίωση ή κακοήθεια, έχουν μελετηθεί εκτενώς διάφοροι παράγοντες που προβλέπουν την αποτυχία της θεραπείας. Ειδικότερα, η μεγαλύτερη ηλικία, το μεγάλο μέγεθος – έκταση και η αυξανόμενη σοβαρότητα της αλλοίωσης, η εμπλοκή των ορίων της κωνοειδούς εκτομής, ο τρόπος θεραπείας και η εμμένουσα hrHPV λοίμωξη έχουν προταθεί ως προβλεπτικοί παράγοντες υποτροπής (Soutter, Sasieni and Panoskaltsis, 2006; Ghaem – Maghami et al., 2007; Strander et al., 2007). Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν παρακολούθηση στους 6, 12 και 24 μήνες (Jordan et al., 2009).

Κεφάλαιο 2^ο: Θεραπεία CIN και αναπαραγωγική υγεία

2.1 Γονιμότητα και πρόωμη κύηση

Η CIN και η θεραπεία εκτομής δεν έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με υπογονιμότητα ή απώλεια κύησης πρώτου – τριμήνου (Bigrigg et al., 1994; Cruickshank et al., 1995; Spitzer et al., 1995). Για παράδειγμα, σε μια Φινλανδική αναδρομική μελέτη – κοόρτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση της κύησης μεταξύ γυναικών μετά από κωνοειδή εκτομή σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Kalliala et al., 2012). Επίσης, σε μία μεταγενέστερη αναδρομική κοόρτη, δεν εντοπίστηκαν διαφορές στις αποβολές, στον τερματισμό των κυήσεων ή στις έκτοπες κυήσεις γυναικών πριν και μετά την κωνοειδή εκτομή (Kalliala et al., 2014). Μια συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση της Cochrane κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία εκτομής δεν επηρεάζει τη γονιμότητα. Πιο συγκεκριμένα, δεν εντόπισαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό των αποβολών πρώτου – τριμήνου μεταξύ του γενικού πληθυσμού και των γυναικών που έλαβαν θεραπεία για CIN (Kyrgiou et al., 2014; Kyrgiou et al., 2015). Στον αντίποδα, μια μεγάλη πρόσφατη μελέτη βασισμένη σε μητρώα από τη Νορβηγία βρήκε μία συσχέτιση μεταξύ της αυτόματης αποβολής πρώτου – τριμήνου, της LEEP και της εκτομής με λέιζερ (Bjørge et al., 2016). Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ένα μικρό διάστημα (< 12 μήνες) μεταξύ της θεραπείας και της κύησης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αποβολής πρώτου – τριμήνου (Conner et al., 2013; Ciavattini et al., 2015). Έχει επίσης προταθεί ότι η κωνοειδής εκτομή αυξάνει τον κίνδυνο αποβολής δεύτερου – τριμήνου (Albrechtsen et al., 2008), γεγονός που επιβεβαιώθηκε από δύο μετά –αναλύσεις (Kyrgiou et al., 2014; Kyrgiou, Mitra and Paraskevaidis, 2016).

2.2 Πρόωρος τοκετός

Η μέση ηλικία των γυναικών που υποβάλλονται σε τοπική θεραπεία για προ – διηθητική νόσο του τραχήλου της μήτρας (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας ή CIN) είναι παρόμοια με την ηλικία γυναικών που φέρνουν στον κόσμο το πρώτο τους παιδί. Η τοπική θεραπεία του τραχήλου της μήτρας έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε επόμενη κύηση (Albrechtsen et al., 2008; Arbyn et al., 2008; Bruinsma and Quinn, 2011; Kyrgiou et al., 2006; Kyrgiou et al., 2014; Noehr et al., 2009). Ο υποκείμενος μηχανισμός είναι ασαφής· οι υποθέσεις περιλαμβάνουν

ανοσοτροποίηση που σχετίζεται με λοίμωξη από τον HPV, η οποία επηρεάζει τις οδού τοκετού και «μηχανική αδυναμία» δευτερογενώς σε απώλεια ιστού του τραχήλου της μήτρας (Simoons et al., 2012). Στην Αγγλία, το 2013 – 2014, περίπου 3.6 εκατομμύρια γυναίκες ηλικίας 25 – 64 ετών υποβλήθηκαν σε προσυμπτωματικό έλεγχο του τραχήλου της μήτρας, και πραγματοποιήθηκαν περισσότερες από 23.800 επεμβάσεις στον τράχηλο της μήτρας (Kyrgiou et al., 2016), σχεδόν όλες σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών. Αντίθετα, στις ΗΠΑ, σημειώνονται περίπου 400.000 περιπτώσεις προ – διηθητικής νόσου του τραχήλου της μήτρας, ετησίως (Henk et al., 2010).

Στη δεκαετία του 1990 και στις αρχές του 2000, δημοσιεύθηκαν πολλές μελέτες σχετικά με την σύνδεση μεταξύ όλων των θεραπειών εκτομής και του πρόωρου τοκετού (γέννηση < 37 εβδομάδες κύησης), με τις περισσότερες να αναφέρουν συσχέτιση, αν και όχι πάντα σημαντική. Οι ίδιες μελέτες έδειξαν έναν αυξημένο κίνδυνο για χαμηλό βάρος γέννησης (Low Birth Weight, LBW) (βάρος γέννησης < 2500g) και πρόωρη ρήξη υμένων (Premature Rupture Of the Membranes, PPRM) (Kristensen, Langhoff – Roos and Kristensen, 1993, Cruickshank et al., 1995; Sadler et al., 2004; Samson et al., 2005).

Η πρώτη συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση για αυτό το ζήτημα δημοσιεύτηκε στο Lancet το 2006 από τον Kyrgiou και τους συνεργάτες του (2006), οι οποίοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ όλων των θεραπειών εκτομής και του πρόωρου τοκετού. Επιπλέον, η LEEP συσχετίστηκε με LBW και PPRM, και η CKC συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καισαρικής τομής, ενώ η αφαίρεση με λέιζερ δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Kyrgiou et al., 2006). Μία άλλη μετά – ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση του κίνδυνου σοβαρών δυσμενών εκβάσεων κατά τη διάρκεια της κύησης έδειξε ότι, η CKC συσχετίστηκε σταθερά με σοβαρό και εξαιρετικά σοβαρό κίνδυνο πρόωρου τοκετού (< 32 / 34 και < 28 εβδομάδες) και σοβαρό και εξαιρετικά σοβαρό κίνδυνο χαμηλού βάρους γέννησης (< 2000g και < 1500g), ενώ η LEEP δεν συσχετίστηκε με σοβαρές ανεπιθύμητες εκβάσεις κατά τη διάρκεια της κύησης (Arbyn et al., 2008). Οι μετά – αναλύσεις σχετικά με την κωνοειδή εκτομή και τον πρόωρο τοκετό συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και περιγράφονται αναλυτικότερα στην επόμενη υποενότητα.

Επίσης, έχουν δημοσιευτεί μεγάλες αναδρομικές μελέτες κοόρτης χρησιμοποιώντας καλής – ποιότητας δεδομένα από τα Σκανδιναβικά μητρώα. Αυτές οι μελέτες, από τη Νορβηγία και τη Φινλανδία, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία εκτομής για την CIN αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, χωρίς διαφορές μεταξύ των τρόπων θεραπείας (Jakobsson et al., 2007; Albrechtsen et al., 2008). Επιπλέον, μελέτες μόνο για την LEEP από τη Δανία και τη Φινλανδία ανέφεραν αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού μετά από τη διαδικασία (Jakobsson et al., 2009; Noehr et al., 2009b). Μια επιλογή μελετών που αξιολογούν την σχέση μεταξύ της LEEP και του πρόωρου τοκετού συνοψίζονται στον Πίνακα 4, και περιγράφονται αναλυτικότερα στην παρακάτω ενότητα.

Πίνακας 3: Μετά – αναλύσεις συσχέτισης κωνοειδούς εκτομής με πρόωρο τοκετό

Μελέτη	Δείγμα	Έκβαση	Ευρήματα	Σχετικός κίνδυνος για PTB (95%)
Kyrgiou et al., 2006	CKC = 704 LEEP = 1.402 LC = 562	Διαδικασίες εκτομής σε επακόλουθα αποτελέσματα κύησης	Όλες οι θεραπείες εκτομής σχετίστηκαν με μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική, αύξηση της θνησιμότητας που σχετίζεται με την κύηση	CKC 2.59 (1.80 – 3.72) LEEP 1.70 (1.24 – 3.25) LC 1.71 (0.93 – 3.14)
Arbyn et al., 2008	CKC = 343 LEEP = 3.392 LC = 53	Σοβαρές ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης (PTB < 32 εβδομάδες)	Η CKC συσχετίστηκε με σοβαρό πρόωρο τοκετό Η LEEP δεν συσχετίστηκε με σοβαρό ή εξαιρετικά σοβαρό πρόωρο τοκετό ούτε με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης	CKC 2.78 (1.72 – 4.51) LEEP 1.20 (0.40 – 2.89) LC 3.33 (0.73 – 16.77))
Bruinsma et al., 2011	CKC = 204 LEEP = 10.676 LC = 195	Συσχέτιση μεταξύ διαφορετικών τεχνικών εκτομής και πρόωρου τοκετού	Όλες οι τεχνικές εκτομής συσχετίστηκαν με σημαντική αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού. Ο κίνδυνος ήταν επίσης αυξημένος σε γυναίκες με CIN που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία	CKC 3.41 (2.38 – 4.88) LEEP 1.85 (1.59 – 2.15) LC 3.59 (1.93 – 6.61)
Conner et al., 2014	LEEP = 6.589	Πρόωρος τοκετός μετά από LEEP	Αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού για όλες τις γυναίκες με CIN ανεξαρτήτου θεραπείας	LEEP 1.61 (1.35 – 1.92) LEEP vs μόνο δυσπλασία 1.01 (0.88 – 1.33)
Kyrgiou et al., 2014	Αποβολές CKC = 448 LEEP = 686 Κύηση LEEP = 285	Έκβαση πρώιμης κύησης και γονιμότητα	Η θεραπεία εκτομής δεν επηρέασε τη γονιμότητα ούτε αύξησε τις αποβολές πρώτου – τριμήνου Η θεραπεία πιθανώς αύξησε τον κίνδυνο αποβολών δεύτερου – τριμήνου	Αποβολές CKC 1.30 (0.92 – 1.83) LEEP 1.03 (0.77 – 1.36) Κύηση LEEP 1.00 (0.67 – 1.48)
Kyrgiou et al., 2016	CKC = 844 LEEP = 21.318 LC = 672	Δυσμενείς μαιευτικές εκβάσεις σε σχέση με το βάθος της κωνοειδούς εκτομής	Οι γυναίκες με CIN ήταν σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Η θεραπεία αύξησε περαιτέρω τον κίνδυνο. Ο κίνδυνος αυξάνονταν με την αύξηση του βάθους της κωνοειδούς εκτομής	CKC 2.70 (2.14 – 3.40) LEEP 1.56 (1.36 – 1.79) LC 2.11 (1.24 – 3.57) LEEP 10 – 15mm 1.32 (1.02 – 1.72) LEEP > 15mm 3.16 (1.54 – 6.48)

2.2.1 Μετά – αναλύσεις συσχέτισης της κωνοειδούς εκτομής και του πρόωρου τοκετού

- **Μαιευτικά αποτελέσματα μετά από συντηρητική θεραπεία για ενδοεπιθηλιακές ή πρώιμες διηθητικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας: συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση (Kyrgiou et al., 2006)**

Στην συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση της Kyrgiou και των συνεργατών της (2006) διερευνήθηκε η επίδραση των συντηρητικών μεθόδων, για τη θεραπεία της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και του μικροδιηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, στα επακόλουθα αποτελέσματα γονιμότητας και κύησης. Ειδικότερα, προσδιορίστηκαν 27 μελέτες.

Η CKC συσχετίστηκε σημαντικά με τον πρόωρο τοκετό (< 37 εβδομάδες, σχετικός κίνδυνος [Relative Risk, RR] 2.59, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 1.80 – 3.72, 100 / 704 [14%] έναντι 1.494 / 27.674 [5%]). Ας σημειωθεί ότι, η εν λόγω διαδικασία συσχετίστηκε επίσης με χαμηλό βάρος γέννησης (< 2.500g, RR 2.53, 95%CI 1.19 – 5.36, 32 / 261 [12%] έναντι 905 / 13.229 [7%]) και καισαρική τομή (RR 3.17, 95%CI 1.07 – 9.40, 31 / 350 [9%] έναντι 22 / 670 [3%]). Η LEEP συσχετίστηκε επίσης σημαντικά με τον πρόωρο τοκετό (RR 1.70, 95%CI 1.24 – 2.35, 156 / 1.402 [11%] έναντι 120 / 1.739 [7%]), καθώς επίσης με χαμηλό βάρος γέννησης (RR 1.82, 95%CI 1.09 – 3.06, 77 / 996 [8%] έναντι 49 / 1.192 [4%]) και πρόωρη ρήξη υμένων (RR 2.69, 95%CI 1.62 – 4.46, 48 / 905 [5%] έναντι 22 / 1.038 [2%]). Παρόμοιες, αλλά οριακά μη – σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν κατά τη διαδικασία εκτομής με λέιζερ (πρόωρος τοκετός, RR 1.71, 95%CI 0.93 – 3.14).

Συμπερασματικά, όσον αφορά τα περιγεννητικά αποτελέσματα, και ειδικότερα τον πρόωρο τοκετό, η μετά – ανάλυση της Kyrgiou και των συνεργατών της (2006) αποκάλυψε ότι η CKC σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Ομοίως, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού αυξήθηκε σημαντικά μετά από LEEP. Ωστόσο, η ανάλυση για την εκτομή με λέιζερ απέτυχε οριακά να εντοπίσει μία σημαντική διαφορά σχετικά με τον πρόωρο τοκετό (Kyrgiou et al., 2006).

- **Περιγεννητική θνησιμότητα και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες εκβάσεις κατά τη διάρκεια της κύησης που σχετίζονται με τη θεραπεία της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας: μετά – ανάλυση (Arbyn et al., 2008)**

Ο στόχος της μετά – ανάλυσης του Arbyn και των συνεργατών του (2008) ήταν η εκτίμηση του σχετικού κινδύνου περιγεννητικής θνησιμότητας, σοβαρού πρόωρου τοκετού (< 34 / 34 εβδομάδες), εξαιρετικά σοβαρού πρόωρου τοκετού (< 28 / 30 εβδομάδες) και χαμηλού βάρους γέννησης (< 2000 g, < 1500 g, < 1000 g) σε συσχέτιση με προηγούμενη θεραπεία για πρόδρομες αλλοιώσεις του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Συνολικά στην μετά – ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 19 αναδρομικές μελέτες και 1 προοπτική μελέτη κοόρτης.

Η CKC συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σοβαρού πρόωρου τοκετού (RR 2.78, 95%CI 1.72 – 4.51) και σημαντικά σοβαρού πρόωρου τοκετού (RR 5.33, 95%CI 1.63 – 17.40). Επίσης, η CKC συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας (RR 2.87, 95%CI 1.42 – 5.81) και χαμηλό βάρος γέννησης (< 2000 g, RR 2.86, 95%CI 1.37 – 5.97). Επιπλέον, η αφαίρεση με χειρουργική διαθερμία συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη συχνότητα περιγεννητικής θνησιμότητας, σοβαρού και εξαιρετικά σοβαρού πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης (< 2000 g ή 1500 g). Επιπρόσθετα, η εκτομή με λέιζερ, που περιγράφηκε σε μία μόνο μελέτη, σημείωσε επίσης μία σημαντικά αυξημένη πιθανότητα χαμηλού βάρους γέννησης (< 2000 g, < 1500 g), αλλά δεν αναφέρθηκαν δεδομένα όσον αφορά τον πρόωρο τοκετό. Αντίθετα, η LEEP και η αφαιρετική θεραπεία με κρυοθεραπεία ή λέιζερ δεν συσχετίστηκαν με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σοβαρών δυσμενών εκβάσεων κύησης, συμπεριλαμβανομένου του πρόωρου τοκετού.

Συμπερασματικά, κατά τη θεραπεία της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας, η CKC και πιθανώς η εκτομή με λέιζερ και η χειρουργική διαθερμία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο επακόλουθης περιγεννητικής θνησιμότητας και άλλες σοβαρές εκβάσεις της κύησης, συμπεριλαμβανομένου του πρόωρου τοκετού, σε αντίθεση με την αφαίρεση με λέιζερ και την κρυοθεραπεία (Arbyn et al., 2008).

Σοβαρός πρόωρος τοκετός (κύηση < 32 / 34 εβδομάδες)

Ο σοβαρός πρόωρος τοκετός ήταν πολύ συχνός μετά από CKC (RR 2.78, 95%CI 1.72 – 4.51). Σε μία μικρή Γαλλική μελέτη, μία περίπτωση πρόωρου τοκετού (< 32 εβδομάδες κύησης) παρατηρήθηκε σε 53 γυναίκες που έμειναν έγκυες μετά από θεραπεία με εκτομή με λέιζερ, ενώ δεν σημειώθηκε κανένας σοβαρός πρόωρος τοκετός σε κύσεις πριν τη θεραπεία (Sagot, 1995). Η θεραπεία LEEP δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρού πρόωρου τοκετού (RR 1.20, 95%CI 0.50 – 2.89) και έδειξε ετερογενή αποτελέσματα σχετικά με τον εξαιρετικά σοβαρά πρόωρο τοκετό. Σε δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν CKC ή άλλη διαδικασία εκτομής, οι σχετικοί κίνδυνοι για σοβαρό και εξαιρετικά σοβαρό πρόωρο τοκετό ήταν σημαντικά αυξημένοι (El – Bastawissi et al., 1999; Sjoborg et al., 2007). Ειδικότερα, ο El – Bastawissi και οι συνεργάτες του (1999) χρησιμοποίησαν CKC ή LEEP και παρατήρησαν ότι ο σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού (< 34 εβδομάδες) ήταν 2.13 (95%CI 1.54 – 2.95). Στην άλλη μελέτη, ο σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν 4.17 (95%CI 1.72 – 10.10) σε < 32 εβδομάδες κύησης (Sjoborg et al., 2007). Παράλληλα, η αφαίρεση με λέιζερ ή η κρυοθεραπεία δεν συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά σοβαρών ή εξαιρετικά σοβαρών πρόωρων τοκετών, με τους σχετικούς κινδύνους να ήταν σημαντικά χαμηλότεροι. Σε μία μελέτη, η αφαίρεση με λέιζερ συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα σοβαρού και εξαιρετικά σοβαρού πρόωρου τοκετού, με σχετικό κίνδυνο 0.29 (95%CI 0.15 – 0.58) και 0.27 (95%CI 0.09 – 0.82), αντίστοιχα (Jakobsson et al., 2007). Τέλος, σε μία μελέτη, η διαθερμία είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά αυξημένα ποσοστά σοβαρού και εξαιρετικά σοβαρού πρόωρου τοκετού (σοβαρός πρόωρος τοκετός: RR 2.54, 95%CI 1.65 – 3.89 και εξαιρετικά σοβαρός πρόωρος τοκετός: RR 2.15, 95%CI 1.11 – 4.18) (Bruinsma et al., 2007).

- **Ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού μετά από θεραπεία για προκαρκινικές αλλαγές στον τράχηλο της μήτρας: συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση (Bruinsma and Quinn, 2011)**

Ο στόχος της συστηματικής ανασκόπησης και μετά – ανάλυσης των Bruinsma και Quinn (2011) ήταν να διερευνηθεί εάν η θεραπεία για προκαρκινικές αλλαγές στον τράχηλο της μήτρας σχετίζεται με πρόωρο τοκετό (< 37 εβδομάδες). Στην ανασκόπηση εντοπίστηκαν 30 επιλέξιμες μελέτες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, η θεραπεία εκτομής συσχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες πρόωρου τοκετού (RR 2.19, 95%CI 1.93 – 2.49, RR 1.96, 95%CI 1.46 – 2.64). Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε CKC (RR 3.41, 95%CI 2.38 – 4.88) και σε εκτομή με λέιζερ (RR 3.58, 95%CI 1.93 – 6.61) ήταν μεγαλύτερος σε σύγκριση σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε LEEP (RR 1.85, 95%CI 1.59 – 2.15). Σε όλους τους τύπους θεραπείας, οι γεννήσεις μετά από θεραπεία είχαν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με εκείνες πριν από τη θεραπεία (RR 1.96, 95%CI 1.46 – 2.64). Παράλληλα, η αφαιρετική θεραπεία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (RR 1.47, 95%CI 1.24 – 1.74), σε σύγκριση με την ομάδα που δεν υποβλήθηκε σε θεραπεία (RR 1.03, 95%CI 0.90 – 1.18). Όταν οι μελέτες ομαδοποιήθηκαν ανάλογα με τον τύπο της αφαιρετικής θεραπείας, ο πρόωρος τοκετός συσχετίστηκε περισσότερο με την αφαίρεση με λέιζερ (RR 1.27, 95%CI 0.67 – 2.40).

Τα αποτελέσματα της μετά – ανάλυσης έδειξαν ότι οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία εκτομής ήταν σε υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν είχαν διαγνωστεί με προκαρκινικές αλλαγές στον τράχηλο της μήτρας (και ως εκ τούτου δεν υποβλήθηκαν σε καμία θεραπεία) (Bruinsma and Quinn, 2011).

- **LEEP και κίνδυνος πρόωρου τοκετού: συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση (Conner et al., 2014)**

Στην συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση του Conner και των συνεργατών του (2014) κύριος στόχος ήταν η αξιολόγηση της διαδικασίας LEEP στην αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού, πριν από τις 37 εβδομάδες κύησης, και η διευκρίνιση εάν ο αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού αποδίδεται στη διαδικασία αυτή καθ' αυτή ή σε παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 19 μελέτες παρατήρησης που συνέκριναν τα ποσοστά πρόωρου τοκετού σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε LEEP (n = 6.589), σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ιστορικό εκτομής του τραχήλου της μήτρας (n = 1.415.015).

Συνολικά, η LEEP συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, πριν από τις 37 εβδομάδες (RR 1.61, 95%CI 1.35 – 1.92). Ωστόσο, δε βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος όταν γυναίκες με ιστορικό LEEP συγκρίθηκαν με γυναίκες με ιστορικό δυσπλασίας του τραχήλου της μήτρας που δεν υποβλήθηκαν σε εκτομή του τραχήλου της μήτρας (RR 1.08, 95%CI 0.88 – 1.33). Από την άλλη, η συσχέτιση μεταξύ της LEEP και του πρόωρου τοκετού ήταν η ίδια όταν η ομάδα σύγκριση ήταν γυναίκες χωρίς ιστορικό δυσπλασίας (RR 1.86, 95%CI 1.58 – 2.21). Πρόσθετα, σε ορισμένες μελέτες βρέθηκε ότι οι γυναίκες με ιστορικό LEEP ενείχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό πριν από τις 34 εβδομάδες (RR 2.21, 95%CI 1.33 – 3.67).

Συμπερασματικά, γυναίκες με ιστορικό LEEP έχουν παρόμοιο κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με γυναίκες με ιστορικό δυσπλασίας που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία εκτομής του τραχήλου της μήτρας. Αυτό υποδηλώνει ότι οι παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό και δυσπλασία είναι κοινοί και ότι η LEEP από μόνη της μπορεί να μην αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό (Conner et al., 2014).

- **Αναλογία τραχηλικής εκτομής για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας ως προγνωστικός παράγοντας των εκβάσεων της κύησης (Kyrgiou et al., 2015)**

Ο στόχος της προοπτικής μελέτης παρατήρησης της Kyrgiou και των συνεργατών της (2015) ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της αναλογίας του όγκου / μήκους του αφαιρούμενου τραχήλου της μήτρας κατά τη θεραπεία για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία με τη διάρκεια της κύησης κατά τον τοκετό. Η έρευνα περιλάμβανε 142 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία CIN. Οι διαστάσεις του τραχήλου της μήτρας πριν και μετά τη θεραπεία και το μέγεθος της κωνοειδούς εκτομής μετρήθηκαν με μαγνητική τομογραφία, τρισδιάστατο διακολπικό υπερηχογράφημα ή δισδιάστατο διακολπικό υπερηχογράφημα και αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των εκβάσεων της κύησης και της σχετικής αναλογίας όγκου / μήκους του αφαιρούμενου τραχήλου της μήτρας.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι όγκοι του τραχήλου της μήτρας και οι όγκοι της κωνοειδούς εκτομής διέφεραν σημαντικά (εύρος 11 – 40 cm³ και 0,6 – 8 cm³, αντίστοιχα). Το ποσοστό του όγκου που αφαιρέθηκε κυμάνθηκε από 2,2% έως 39,4%. Δεκαέξι (11%) γυναίκες συνέλαβαν μετά τη θεραπεία, 12 είχαν μια ζωντανή γέννηση (εκ των οποίων οι 3 με πρόωρο τοκετό). Η διάρκεια της κύησης κατά τον τοκετό συσχετίστηκε σημαντικά με την αναλογία του όγκου / μήκους του τραχήλου της μήτρας που αφαιρέθηκε και του όγκου της κωνοειδούς εκτομής. Συμπερασματικά βρέθηκε ότι, οι διαστάσεις του τραχήλου της μήτρας πριν από τη θεραπεία και οι αναλογίες του όγκου / μήκους που αφαιρέθηκε ποικίλλουν σημαντικά, και το τελευταίο συσχετίζεται με τη διάρκεια της κύησης (Kyrgiou et al., 2015).

- **Ανεπιθύμητες μαιευτικές εκβάσεις μετά από τοπική θεραπεία για προ – διηθητική και πρώιμη διηθητική νόσος του τραχήλου της μήτρας, σύμφωνα με το βάθος της κωνοειδούς εκτομής: συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση (Kyrgiou et al., 2016)**

Ο στόχος της συστηματικής ανασκόπησης και μετά – ανάλυσης της Kyrgiou και των συνεργατών της (2016) ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας της CIN στα μαιευτικά αποτελέσματα, και συσχέτιση με το βάθος της κωνοειδούς εκτομής. Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 71 μελέτες (n = 6.338.982, γυναίκες που έλαβαν θεραπεία = 65.082, γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία = 6.292.563).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν σημαντικά αυξημένος μετά από θεραπεία του τραχήλου της μήτρας. Όλοι οι τύποι θεραπείας αύξησαν σημαντικά τον συνολικό κίνδυνο πρόωρου τοκετού (< 37 εβδομάδες κύησης, 10.7% έναντι 5.4%, RR 1.78, 95%CI 1.60 – 1.98), τον κίνδυνο σοβαρού πρόωρου τοκετού (< 32 – 34 εβδομάδες κύησης, 3.5% έναντι 1.4%, RR 2.40, 95%CI 1.92 – 2.99) και τον κίνδυνο εξαιρετικά σοβαρού πρόωρου τοκετού (< 28 – 30 εβδομάδες κύησης, 1.0% έναντι 0.3%, RR 2.54, 95%CI 1.77 – 3.63). Όσον αφορά το μέγεθος του αποτελέσματος της θεραπείας, οι εκβάσεις ήταν πιο δυσμενείς για πιο ριζικές τεχνικές θεραπείας και για θεραπείες εκτομής παρά για θεραπείες αφαίρεσης. Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν RR 2.70 (95%CI 2.14 – 3.40) για CKC, RR 2.11 (95%CI 1.26 – 3.54) για εκτομή με λέιζερ, RR 2.02 (95%CI 1.60 – 2.55) για άλλη διαδικασία εκτομής, RR 1.56 (95%CI 1.36 – 1.79) για LEEP και RR 1.46 (95%CI 1.27 – 1.66) για άλλη αφαιρετική διαδικασία. Παρόμοιες τάσεις σημειώθηκαν για σοβαρό και εξαιρετικά πρόωρο τοκετό. Σε σύγκριση με απουσία θεραπείας, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν υψηλότερος σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε περισσότερες από μία θεραπείες 13.2% έναντι 4.1%, RR 3.78, (95%CI 2.65 – 5.39), ή επαναλαμβανόμενη θεραπεία RR 1.75 (95%CI 1.49 – 2.06). Ειδικότερα, σε σύγκριση με καμία θεραπεία, ο σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού για δύο θεραπείες εκτομή ήταν υψηλός RR 5.48 (95%CI 2.58 – 11.24).

Πρόσθετα, η ανάλυση του κινδύνου σύμφωνα με τις διαστάσεις της κωνοειδούς εκτομής έδειξε ότι ο κίνδυνος αυξανόταν προοδευτικά με την αύξηση του βάθους ή του όγκου της κωνοειδούς εκτομής. Ο κίνδυνος για τις γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία έναντι των γυναικών που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία ήταν σημαντικά υψηλότερος για τις γυναίκες με

βάθος κωνοειδούς εκτομής $\leq 10 - 12$ mm (7.1% έναντι 3.4%, RR 1.54, 95%CI 1.09 – 2.18). Το μέγεθος της επίδρασης αυξήθηκε με το αυξανόμενο βάθος της κωνοειδούς εκτομής: για $\geq 10 - 12$ mm (9.8% έναντι 3.4%, RR 1.93, 95%CI 1.62 – 2.31), για $\geq 15 - 17$ mm (10.1% έναντι 3.4%, RR 2.77, 95%CI 1.95 – 3.93) και για ≥ 20 mm (10.2% έναντι 3.4%, RR 4.91, 95%CI 2.06 – 11.68). Η τάση ήταν παρόμοια με την αύξηση του όγκου της κωνοειδούς εκτομής: για ≤ 6 cc (RR 2.25, 95%CI 1.09 – 4.66) και για ≥ 6 cc (RR 13.9, 95%CI 5.09 – 37.98). Η σύγκριση των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με διαφορετικά βάθη κωνοειδούς εκτομής έδειξε ότι οι βαθύτερες εκτομές αύξησαν σημαντικά τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με λιγότερο βαθιές εκτομές, και το μέγεθος της επίδρασης αυξάνονταν σε βαθύτερες εκτομές. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.54 (95%CI 1.31 – 1.80) για $\geq 10 - 12$ mm έναντι $\leq 10 - 12$ mm, 1.82 (95%CI 1.47 – 2.26) για $\geq 15 - 17$ mm έναντι $\leq 15 - 17$ mm και 1.82 (95%CI 1.47 – 2.26) για ≥ 20 mm έναντι ≤ 20 mm. Τα ευρήματα ήταν παρόμοια κατά την σύγκριση των όγκων της κωνοειδούς εκτομής, με σχετικό κίνδυνο 2.04 (95%CI 0.95 – 4.39) για $\geq 3 - 4$ cc έναντι $\leq 3 - 4$ cc (15.0% έναντι 7.3%) και 6.18 (95%CI 2.53 – 15.13) για ≥ 6 cc έναντι ≤ 6 cc (50.0% έναντι 8.1%)

Σε γυναίκες χωρίς θεραπεία για CIN και σε κυήσεις πριν από τη θεραπεία, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν υψηλότερος από τον κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό (5.9% έναντι 5.6%, RR 1.24, 95%CI 1.14 – 1.35). Ας σημειωθεί ότι, ο αυθόρμητος πρόωρος τοκετός, η πρόωρη ρήξη των υμένων, η χοριοαμνιονίτιδα, το χαμηλό βάρος γέννησης, η εισαγωγή στην νεογνική εντατική μονάδα θεραπείας και η περιγεννητική θνησιμότητα ήταν επίσης σημαντικά αυξημένα μετά από θεραπεία για CIN. Ειδικότερα, ο σχετικός κίνδυνος πρόωρης ρήξης των υμένων ήταν 2.36 (6.1% έναντι 3.4%, 95%CI 1.76 – 3.17) και χοριοαμνιονίτιδας ήταν 3.43 (3.5% έναντι 1.1%, 95%CI 1.36 – 8.64). Ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος μετά από CKC (RR 4.11, 95%CI 2.05 – 8.25), ακολουθούμενη από την LEEP (RR 2.15, 95%CI 1.48 – 3.12).

Συμπερασματικά, οι γυναίκες με CIN ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, με τις θεραπείες εκτομής και τις αφαιρετικές θεραπείες να αυξάνουν περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο. Η συχνότητα και η σοβαρότητα των δυσμενών αυτών εκβάσεων αυξάνεται επίσης με την αύξηση της κωνοειδούς εκτόμης και της έκτασης του τμήματος του ιστού του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται (Kyrgiou et al., 2016).

Πίνακας 4: Μελέτες που συσχέτισαν τη LEEP με τον πρόωρο τοκετό

Μελέτη	Δείγμα	Έκβαση	Ευρήματα	RR για PTB (95%)
Sadler et al., 2004	N = 278	PTB < 37 εβδομάδες κύησης Πρώτη γέννηση μετά από LEEP	Η LEEP δεν σχετίστηκε με πρόωρο τοκετό, αλλά συσχετίστηκε με πρόωρη ρήξη των υμένων	1.3 (0.9 – 1.9)
Samson et al., 2005	N = 571	PTB < 37 εβδομάδες κύησης	Η LEEP αύξησε τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού	3.50 (1.90 – 6.95)
Jakobsson et al., 2009	N = 624	PTB < 37 εβδομάδες κύησης	Η LEEP διπλασίασε τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Ο κίνδυνος ήταν ακόμη μεγαλύτερος για σοβαρό πρόωρο τοκετό	2.61 (2.02 – 3.20)
Simoens et al., 2015	N = 53	PTB < 37 εβδομάδες κύησης	Η LEEP αύξησε τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού	4.90 (1.72 – 13.96)
Stout et al., 2015	N = 598	PTB < 37 εβδομάδες κύησης	Η LEEP αύξησε τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Η παρουσία λοίμωξης (χλαμύδια) μετά από LEEP μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού	1.4 (1.1 – 1.8)
Bjorge et al., 2016	-	PTB < 37 εβδομάδες κύησης	Η LEEP αύξησε τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού	1.5 (1.3 – 1.7)

2.2.2 Μελέτες συσχέτισης της επέμβασης LEEP και του πρόωρου τοκετού

- **Θεραπεία για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας και κίνδυνος πρόωρου τοκετού – Αναδρομική μελέτη – κοόρτης (Sadler et al., 2004)**

Ο στόχος της αναδρομικής μελέτης – κοόρτης του Sadler και των συνεργατών του (2004) ήταν να προσδιορίσει εάν οι θεραπείες με LEEP αυξάνουν τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Η μελέτη διεξήχθη μεταξύ γυναικών που αξιολογήθηκαν σε κλινική κολποσκόπησης (Ωκλαντα, Νέα Ζηλανδία), μεταξύ 1988 – 2000, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα τοκετού σε γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία (n = 426) και σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία (n = 652) με εκτομή με λέιζερ, αφαίρεση με λέιζερ ή LEEP. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το συνολικό ποσοστό πρόωρου τοκετού ήταν 13.8%, το ποσοστό πρόωρης ρήξης των υμένων ήταν 6.2% και το ποσοστό αυθόρμητου πρόωρου τοκετού ήταν 3.8%. Οι αναλύσεις δεν έδειξαν σημαντική αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού (RR 1.1, 95%CI 0.8 – 1.5) ή του κινδύνου αυθόρμητου πρόωρου τοκετού (RR 1.3, 95%CI 0.7 – 2.6) για οποιαδήποτε θεραπεία. Αντίθετα, ο κίνδυνος πρόωρης ρήξης των υμένων ήταν σημαντικά αυξημένος μετά από θεραπεία εκτομής με λέιζερ (RR 2.7, 95%CI 1.3 – 5.6) ή LEEP (RR 1.9, 95%CI 1.0 – 3.8), αλλά όχι με αφαίρεση με λέιζερ (RR 1.1, 95%CI 0.5 – 2.4). Συμπερασματικά, οι θεραπείες LEEP και εκτομής με λέιζερ συσχετίστηκαν με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο πρόωρης ρήξης των υμένων (Sadler et al., 2004).

- **Επίδραση της διαδικασίας LEEP σε μελλοντικά αποτελέσματα κύησης – Αναδρομική μελέτη – κοόρτης (Samson et al., 2005)**

Ο στόχος της αναδρομικής μελέτης – κοόρτης του Samson και των συνεργατών του (2005) ήταν να εκτιμήσει εάν η διαδικασία LEEP σχετίζεται με δυσμενή επίδραση στην έκβαση επόμενων κύσεων. Στην μελέτη, η ομάδα – μελέτης περιλάμβανε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε LEEP (Κομητεία Χάλιφαξ, Σκωτία, 1992 – 1999) και είχαν μείνει έγκυες (> 20 εβδομάδες κύησης) (n = 571), ενώ η ομάδα – σύγκρισης περιλάμβανε γυναίκες χωρίς ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στον τράχηλο της μήτρας (n = 571). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε LEEP είχαν περισσότερες πιθανότητες πρόωρου τοκετού (7.9% έναντι 2.5%, αναλογία πιθανοτήτων [Odds Ratio, OR] 3.5, 95%CI 1.90 – 6.95) και πρόωρης ρήξης των υμένων (3.5% έναντι 0.9%, OR 4.10, 95%CI 1.48 – 14.09). Συμπερασματικά, η LEEP σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης των υμένων (Samson et al., 2005).

- **LEEP και κίνδυνος πρόωρου τοκετού – Αναδρομική μελέτη – κοόρτης (Jakobsson et al., 2009)**

Ο στόχος της αναδρομικής μελέτης – κοόρτης του Jakobsson και των συνεργατών του (2009) ήταν να μελετηθεί εάν η διαδικασία LEEP συσχετίζεται με πρόωρο τοκετό, καθώς επίσης να μελετηθεί η επίδραση του μεγέθους της κωνοειδούς εκτομής στον πρόωρο τοκετό. Η μελέτη διεξήχθη στη Νότια Φιλανδία, από το 1997 έως το 2003, με παρακολούθηση των επόμενων γεννήσεων έως το 2006. Η μελέτη συμπεριλάμβανε 624 γυναίκες που γέννησαν μετά από LEEP (ομάδα - μελέτης) και 258 γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε LEEP (ομάδα - ελέγχου). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού (< 37 εβδομάδες κύησης) ήταν τριπλάσιος έως πενταπλάσιος στην ομάδα – μελέτης σε σύγκριση με την ομάδα – ελέγχου (RR 2.61, 95%CI 2.02 – 3.20 / RR 5.15, 95%CI 2.45 – 7.84). Οι μεγάλης – έκτασης ή επαναλαμβανόμενες κωνοειδείς εκτομές διπλασίασαν τον κίνδυνο (RR 2.45, 95%CI 1.38 – 3.53), σε σύγκριση με της μικρού ή μεσαίου μεγέθους κωνοειδείς εκτομές. Για τις γυναίκες που γέννησαν πριν και μετά από LEEP, το ποσοστό πρόωρου τοκετού ήταν 6.5% (πριν τη διαδικασία) και 12.0% (μετά τη διαδικασία) (RR 1.94, 95%CI 1.10 – 3.40). Ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν ιδιαίτερα αυξημένος (RR 3.38, 95%CI 2.31 – 4.94) σε γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό πρόωρου τοκετού. Συμπερασματικά, η LEEP προδιαθέτει τις ασθενείς για πρόωρο τοκετό, αυξάνοντας τον κίνδυνο ειδικά μεταξύ των γυναικών χωρίς προηγούμενο ιστορικό πρόωρου τοκετού, με τα ποσοστά να είναι υψηλότερα μετά από επαναλαμβανόμενες διαδικασίες (Jakobsson et al., 2009).

- **Ανεπιθύμητες μαιευτικές εκβάσεις μετά από θεραπεία προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας: μία Βελγική πολυκεντρική μελέτη (Simoens et al., 2012)**

Ο στόχος της προοπτικής μελέτης – κοόρτης του Simoens και των συνεργατών του (2012) ήταν να εκτιμηθεί ο αντίκτυπος της θεραπείας της CIN στον κίνδυνο (αυθόρμητου) πρόωρου τοκετού. Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε από 4 ακαδημαϊκά νοσοκομεία στο Βέλγιο, και συμπεριέλαβε συνολικά 97 έγκυες γυναίκες με ιστορικό θεραπείας για CIN και 194 έγκυες γυναίκες χωρίς ιστορικό θεραπείας για CIN. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 16.3% των γυναικών με ιστορικό θεραπείας για CIN είχαν αυθόρμητο πρόωρο τοκετό, σε σύγκριση με το 8.1% των γυναικών που δεν είχαν ιστορικό θεραπείας για CIN (OR 2.19, 95%CI 0.97 – 4.99). Το βάθος της κωνοειδούς εκτομής ήταν > 10 mm στο 63.5% των τεκμηριωμένων περιπτώσεων. Οι μεγάλοι –

βάθους κωνοειδείς εκτομές (>10 mm) συσχετίστηκαν με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (OR 4.55, 95%CI 1.32 – 15.65) σε σύγκριση με γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία, ενώ οι μικρότερου – βάθους κωνοειδείς εκτομές (≤ 10 mm) δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με πρόωρο τοκετό (OR 2.77, 95%CI 0.28 – 27.59). Συμπερασματικά, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος (αυθόρμητου) πρόωρου τοκετού μετά από εκτομή της CIN, ιδιαίτερα όταν το βάθος της κωνοειδούς εκτομής υπερέβαινε τα 10 mm (Simoens et al., 2012).

- **Διαδικασία LEEP και κίνδυνος λοιμώξεων του κόλπου κατά τη διάρκεια της κύησης: μία μελέτη παρατήρησης (Stout et al., 2015)**

Ο στόχος της προοπτικής μελέτης του Stout και των συνεργατών του (2015) ήταν να διερευνήσει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού που σχετίζεται με λοιμώξεις του κόλπου σε κύσεις μετά από LEEP, σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό LEEP. Η μελέτη περιλάμβανε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε LEEP πριν από μία κύηση (μεταξύ 1996 και 2006) (n = 598, 34.4%) και γυναίκες χωρίς ιστορικό LEEP. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις του κόλπου σε γυναίκες με LEEP σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς LEEP. Η λοίμωξη από χλαμύδια και η LEEP έδειξαν σημαντική αλληλεπίδραση, υποδηλώνοντας ότι η παρουσία λοίμωξης από χλαμύδια σε γυναίκες με ιστορικό LEEP αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ιστορικό LEEP. Συμπερασματικά, οι λοιμώξεις του κόλπου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ιστορικό LEEP μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ιστορικό LEEP (Stout et al., 2015).

- **Ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης μετά από θεραπεία για CIN – Αναδρομική μελέτη κοόρτης (Bjorge et al., 2016)**

Ο στόχος της αναδρομικής μελέτης – κοόρτης του Bjorge και των συνεργατών του (2016) ήταν να διερευνήσει τις συσχετίσεις μεταξύ των ειδικών θεραπειών για ενδοεπιθηλιακές ή πρώιμες – διηθητικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας και των δυσμενών εκβάσεων κατά τη διάρκεια της κύησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πρόωρου τοκετού και της προηγούμενης θεραπείας των αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας (9.7% έναντι 5.3%, HR 1.8, 95%CI 1.7 – 2.0). Οι ισχυρότερες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για CKC (13% έναντι 5.3%,

HR 2.6, 95%CI 1.3 – 5.3) και για εκτομές με λέιζερ (12% έναντι 5.3%, HR 2.3, 95%CI 2.0 – 2.5). Η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη σε περιπτώσεις ιστορικού πρόωρου τοκετού και αυξημένου μεγέθους εκτομής. Συμπερασματικά, οι θεραπευτικές διαδικασίες για CIN, συμπεριλαμβανομένης της LEEP, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Bjorge et al., 2016).

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η θεραπεία προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δυσμενών μαιευτικών εκβάσεων, και ειδικότερα με αυξημένο συνολικό κίνδυνο πρόωρου τοκετού, αυξημένο κίνδυνο σοβαρού και εξαιρετικά σοβαρού πρόωρου τοκετού, αυξημένο κίνδυνο αυθόρμητου πρόωρου τοκετού, καθώς και αυξημένο κίνδυνο πρόωρης ρήξης των υμένων και χοριοαμνιονίτιδας (Arbyn et al., 2008; Kyrgiou et al., 2006; Kyrgiou et al., 2012; Kyrgiou et al., 2016). Πιο πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ίδια η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας μπορεί να συμβάλει εν μέρει σε αυτόν τον κίνδυνο, ενώ φαίνεται να υπάρχει τεκμηριωμένη επίδραση «δόσης – απόκρισης» για τη θεραπεία: όσο μεγαλύτερη είναι η εκτομή ή το τμήμα του τραχήλου της μήτρας που αφαιρείται (βάθος και όγκος εκτομής / αφαίρεσης), τόσο μεγαλύτερη και σοβαρότερη μπορεί να είναι η έκβαση της θεραπείας (Arbyn et al., 2014; Founta et al., 2010; Khalid et al., 2012; Kyrgiou et al., 2012; Noehr et al., 2009).

Ο ακριβής μηχανισμός που εξηγεί τον αυξημένο κίνδυνο που σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό και με την τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και την αντιμετώπισή της είναι ασαφής. Αν και οι περισσότεροι μαιευτήρες πιστεύουν ότι αυτή η αύξηση του κινδύνου οφείλεται σε απλή έλλειψη μηχανικής υποστήριξης, έχουν εντοπιστεί ιστολογικές αλλαγές στον επουλωμένο τράχηλο της μήτρας που επηρεάζουν την εφελκυστική αντοχή ή αλλαγές στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και το μικροπεριβάλλον του κόλπου, που από κοινού συμβάλλουν σε αυτή την έκβαση (Paraskevaïdis, Kyrgiou and Martin – Hirsch, 2007). Η μήτρα – κατά τη διάρκεια της κύησης – προστατεύεται από δυνητική λοίμωξη από τον τράχηλο της μήτρας και των αντιμικροβιακών του ουσιών και από έναν «καλοήγη» αποικισμό γαλακτοβακίλλων που κυριαρχεί στη μικροχλωρίδα του κόλπου (Ravel et al., 2011). Υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ της μόλυνσης / λοίμωξης ή της φλεγμονής και του πρόωρου τοκετού. Αφαίρεση τμήματος του τραχήλου της μήτρας ή μόλυνση με τον HPV μπορεί να βλάψει τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή και να τροποποιήσει το χημικό μικροπεριβάλλον και, ως αποτέλεσμα, να επηρεάσει το μικροβίωμα του κόλπου ή την παραγωγή φυσικών αντιμικροβιακών ουσιών από τον τράχηλο της μήτρας (Human Microbiome Project Consortium, 2012).

Η καλύτερη κατανόηση αυτών των παραγόντων μπορεί να επιτρέψει την επιλογή γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο και την ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών (Holmes et al., 2012; Jimenez et al., 2013; Nicholson et al., 2012). Μπορεί επίσης να καταστεί δυνατός ο χειρισμός της μικροχλωρίδας του κόλπου μέσω ρύθμισης γονιδίων του μικροβιώματος, καθώς και θεραπειών με προβιοτικά και πρεβιοτικά για τη δημιουργία ενός υγιούς περιβάλλοντος, την καταπολέμηση ασθενειών, και τη βελτίωση της υγείας (Holmes et al., 2012).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al. (2008). Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:a1343
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. (2010). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition--Summary Document. *Annals of Oncology*, 2010;21(3):448–458
- Arbyn M, Kyrgiou M, Gondry J, et al. (2014). Long term outcomes for women treated for cervical precancer. *BMJ* 2014;348:f7700
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. (2008). Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284
- Baldauf J, Dreyfus M, Ritter J, et al. (1996). Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstetrics & Gynecology*, 1996;88(6):933–938
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 2010;401(1):70–79.
- Berrington de González A, Sweetland S and Green J. (2004). Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 2004;90(9):1787–91
- Bhatla N and Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020;65:98–108
- Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, et al. (1994). Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet (London, England)*, 1994;343(8888):32–4
- Bjorge T, Skare GB, Bjorge L, et al. (2016). Adverse Pregnancy Outcomes After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 2016;128(6): 1265–1273
- Bruinsma FJ and Quinn MA (2011). The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011;118:1031-41
- Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. (2010). Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 2010;202(12):1789–1799.

- Bzhalava D, Eklund C and Dillner J (2015). International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*, 2010;476:341–344
- Castellsagué X, Diaz M, de Sanjose S, et al. (2006). Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Cervical Adenocarcinoma and Its Cofactors: Implications for Screening and Prevention. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2006;98(5):303–315
- Castle PE, Stoler MH, Wright TC, et al. (2011). Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *The Lancet Oncology*, 2011;12(9):880–890.
- Chantziantoniou N, Donnelly AD, Mukherjee M, et al. Inception and Development of the Papanicolaou Stain Method. *Acta Cytol.* 2017;61:266–280
- Ciavattini A, Clemente N, Carpini GD, et al. (2015). Loop electrosurgical excision procedure and risk of miscarriage. *Fertility and Sterility*, 2015;103(4):1043–1048.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. (2003). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 2003;88:63–73.
- Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, et al. (2013). Interval From Loop Electrosurgical Excision Procedure to Pregnancy and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*, 2013;122(6):1154–1159.
- Costa S, Venturoli S, Negri G, et al. (2012). Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: An analysis of 166 cases. *Gynecologic Oncology*, 2012;124(3):490–495.
- Cruikshank ME, Flannelly G, Campbell DM, Kitchener HC (1995). Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1995;102(6):467–470.
- de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type⁷, *International Journal of Cancer*, 2017;141(4):664–670.
- de Sanjose S, Quint W, Alemany L, et al. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*, 2010;11(11):1048–1056

- de Villiers EM (2013). Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, 2013;445(1–2):2–10.
- Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*. John Wiley & Sons, Ltd, 2015;25:2–23.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. (2012). The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*, 2012;30:F55–F70
- Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. (2007). Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. *JAMA. American Medical Association*, 2007;297(8):813.
- Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, et al. (2010). Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstetr Gynaecol* 2010;117:1468-74
- Ghaem-Maghami S, De-Silva D, Tipples M, et al. (2011a). Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2011a;118(6):679–684.
- Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP (2007). Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: A meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2007;8(11):985-993
- Gibb RK and Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011;4:S2–S11
- Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *BMJ* 2015;350:h2372
- Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. (2012). Human papillomavirus types in 115,789 HPVpositive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *International Journal of Cancer*, 2012;131(10):2349–2359.
- Henk HJ, Insinga RP, Singhal PK, Darkow T (2010). Incidence and costs of cervical intraepithelial neoplasia in a US commercially insured population. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:29-36.
- Holmes E, Kinross J, Gibson GR, et al. (2012). Therapeutic modulation of microbiota-host metabolic interactions. *Sci Transl Med* 2012;4:137rv6

- Hopman EH, Kenemans P and Helmerhorst TJ (1998). Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstetrical & gynecological survey*, 1998;53(2):97–106.
- Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. (2017). Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*, 2017;390(10108):2143–2159
- Human Microbiome Project Consortium (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14
- Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al. (2011). Incident Cervical HPV Infections in Young Women: Transition Probabilities for CIN and Infection Clearance. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2011;20(2):287–296.
- International Agency for Research on Cancer World Health Organization. *Cervix Cancer Screening*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2005. ISBN 92 832 3010 2
- Jimenez B, Mirnezami R, Kinross J, et al. (2013). ¹H HR-MAS NMR spectroscopy of tumor-induced local metabolic “field-effects” enables colorectal cancer staging and prognostication. *J Proteome Res* 2013;12:959-68
- Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, et al. (2009). European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. *Cytopathology*, 2009;20(1):5–16
- Kalliala I, Anttila A, Dyba T, et al. (2012). Pregnancy incidence and outcome among patients with cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2012;119(2):227–235
- Kalliala I, Anttila A, Nieminen P, et al. (2014). Pregnancy incidence and outcome before and after cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. *Cancer Medicine*, 2014;3(6):1512–1516
- Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P (2005). Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ*, 2005;331(7526):1183–1185
- Kerker R and Kulkarni Y. Screening for cervical cancer: an overview. *Journal of obstetric and Gynecology of India*. Vol. 2006;56(2):115-122

- Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaidis E, et al. (2012). The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *Br J Obstet Gynaecol* 2012;119:685-91
- Kietpeerakool C, Chumworathayi B, Thinkamrop J, et al. (2017). Antibiotics for infection prevention after excision of the cervical transformation zone. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;1(1):CD009957
- Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al., (2011). Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study, *Lancet Oncology*, 2011;12:441–450
- Kristensen J, Langhoff-Roos J and Kristensen FB (1993). Increased risk of preterm birth in women with cervical conization. , *Obstetrics and gynecology*, 1993;81(6):1005–8
- Krivak TC, Rose GS, McBroom JW, et al. (2001). Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstetrical & gynecological survey*, 2001;56(9):567–75.
- Kyrgiou M, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E (2012). Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. *BMJ* 2012;345:e5847
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. (2016a). Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2016a ;354:i3633.
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. (2016b). Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016b;1: i3633
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-98
- Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. (2015). Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015;2015(9):CD008478
- Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. (2014). Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g6192

- Kyrgiou M, Mitra A. and Paraskevaïdis E (2016). Fertility and Early Pregnancy Outcomes Following Conservative Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Early Cervical Cancer. *JAMA Oncology*. American Medical Association, 2016;2(11):1496.
- Kyrgiou M, Valasoulis G, Stasinou SM, et al. Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;128(2):141-7
- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. (2011). Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *International Journal of Cancer*, 2011;128(4):927–935.
- Li W, Meng Y, Wang Y, et al. (2019). Association of age and viral factors with high-risk HPV persistence: A retrospective follow-up study. *Gynecologic Oncology*, 2019;154(2):345–353
- Louvanto K, Rintala MA, Syrjanen KJ, et al. (2010). Genotype-Specific Persistence of Genital Human Papillomavirus (HPV) Infections in Women Followed for 6 Years in the Finnish Family HPV Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 2010;202(3):436–444
- Martin-Hirsch PP, Paraskevaïdis E, Bryant A, et al. (2010). Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;16(6):CD001318
- Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. (2009). Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes After Treatment: Long-term Follow-up From the British Columbia Cohort Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 2009;101(10):721–728.
- Mitchell MF, Tortolero – Luna G, Wright T, et al. (1996). Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *Journal of the National Cancer Institute*. Monographs, 1996;(21):17–25.
- Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. (2015). Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific Reports*, 2015;5(1):16865.
- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. (2012). Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. *Vaccine*, 2012;30:F24–F33
- Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;23(3):S3/1-10

- Nayar R and Wilbur DC. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*; Nayar, R., Wilbur, D.C., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2015
- Ngoma M and Autier P. Cancer prevention: cervical cancer. *ecancer*. 2019;13(952):6.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336:1262-7.
- Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, et al. (2009). Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2009;114:1232-8
- Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, et al. (2009). 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
- Norimatsu Y, Yanoh K, Hirai Y, et al. A Diagnostic Approach to Endometrial Cytology by Means of Liquid-Based Preparations. *Acta Cytol.* 2020;64:195–207
- Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P (2007). Have we dismissed ablative treatment too soon in colposcopy practice? *Br J Obstet Gynaecol* 2007;114:3-4
- Poljak M, Oštrbenk Valencak A, Gimpelj Domjanic G, et al. (2020). Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: A global overview. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26:1144–1150
- Poljak M, Oštrbenk Valencak A, Gimpelj Domjanic G, et al. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: A global overview. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26:1144–1150
- Prendiville W, Cullimore J and Norman S (1989). Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1989;96(9):1054–1060.
- Pretorius RG, Belinson JL, Zhang WH, et al. (2001). The colposcopic impression. Is it influenced by the colposcopist's knowledge of the findings on the referral Papanicolaou smear? *The Journal of reproductive medicine*, 2001;46(8):724–8.
- Pretorius RG, Zhang WH, Belinson J, et al. (2004). Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or

- worse Colposcopy Endocervical curettage Random cervical biopsy Cervical intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004;191:430–434
- Raifu AO, El-Zein M, Sangwa-Lugoma G, et al. Determinants of Cervical Cancer Screening Accuracy for Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) and Lugol's Iodine (VILI) Performed by Nurse and Physician. *PLoS ONE* 2017;12:e0170631
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(Suppl 1):4680-7.
- Reid R and Scalzi P (1985). Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1985;153(6):611–8
- Rogstad KE (2002). The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 2002;109(4):364–368.
- Roldão A, Mellado MCM, Castilho LR, et al. (2010). Virus-like particles in vaccine development. *Expert Review of Vaccines*, 2010;9(10):1149–1176.
- Roura E, Castellsague X, Pawlita M, et al. (2014). Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, 2014;135(2):453–466.
- Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al. (2004). Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Risk of Preterm Delivery. *JAMA*, 2004;291(17):2100.
- Samson SLA, Bentley JR, Fahey J, McKay DJ (2005). The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology*, 2005;105(2):325–32
- Shaw E, Sellors J and Kaczorowski J (2003). Prospective evaluation of colposcopic features in predicting cervical intraepithelial neoplasia: degree of acetowhite change most important. *Journal of lower genital tract disease*, 2003;7(1):6–10.
- Siebers AG, Klinkhamer PJJM, Grefte JMM, et al. Comparison of Liquid-Based Cytology With Conventional Cytology for Detection of Cervical Cancer Precursors: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009;302:1757–1764

- Silva J, Cerqueira F, Ribeiro J, et al. (2013). Is Chlamydia trachomatis related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2013;288(3):627–633.
- Simoens C, Goffin F, Simon P, et al. (2012). Adverse obstetrical outcomes after treatment of precancerous cervical lesions: a Belgian multicentre study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2012;9(10):1247–1255
- Singh DK, Anastos K, Hoover DR, et al. (2009). Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in HIV-Infected and HIV-Uninfected Rwandan Women. *The Journal of Infectious Diseases*, 2009;199(12):1851–1861.
- Soutter WP, Sasieni P and Panoskaltsis T (2006). Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer*, 2006;118(8):2048–2055.
- Spitzer M, Herman J, Krumholz BA, Lesser M (1995). The fertility of women after cervical laser surgery. *Obstetrics and gynecology*, 1995;86(4 Pt 1):504–8.
- Stanley M (2010). Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology*, 2010;117(2):S5–S10
- Stout M, Frey HA, Tuuli MG, et al. (2015). Loop electrosurgical excision procedure and risk of vaginal infections during pregnancy: an observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2015;122(4):545–551
- Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P (2007). Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. British Medical Journal Publishing Group, 2007;335(7629):1077.
- Strander B, Ellstrom-Andersson A, Franzen S, et al. (2005). The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2005;84(10):1013–7
- Strander, B. et al. (2007) ‘Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study.’, *BMJ (Clinical research ed.)*. British Medical Journal Publishing Group, 335(7629), p. 1077.
- Tariku LE. *Cervical Cancer Prevention and Control, Cervical Cancer - A Global Public Health Treatise*, Rajamanickam Rajkumar, IntechOpen, 2021

- Thakur M and Guttikonda V. Modified ultrafast Papanicolaou staining technique: A comparative study. *J. Cytol.* 2017;34:149
- Trottier H, Mahmud S, Prado JCM, et al. (2008). Type-Specific Duration of Human Papillomavirus Infection: Implications for Human Papillomavirus Screening and Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases*, 2008;197(10):1436– 1447.
- Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015a;1:22–31
- Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, et al. *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening—Second Edition Supplements*; EU: Luxembourg, 2015b