
Οι μελλοντικές μαιευτικές επιπλοκές των γυναικών με παθολογία τραχήλου που υποβάλλονται σε κωνοειδή εκτομή και η σημασία της πρόληψης

Δημήτριος Παπουτσής

MD, PhD

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος,
Royal Shrewsbury Hospital,
West Midlands, United Kingdom

Περίληψη

Η HPV λοίμωξη προσβάλλει περισσότερο από το 70% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών σε κάποια στιγμή της ζωής τους. Αναφέρεται υποχώρηση της HPV λοίμωξης σε ποσοστό 90% μέσα στα 2 πρώτα έτη από την πρωτομόλυνση, ενώ <1% των χαμηλόβαθμων βλαβών εξελίσσεται σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Στις γυναίκες με προδιηθητικές βλάβες τραχήλου (CIN-cervical intraepithelial neoplasia), οι διάφορες μέθοδοι κωνοειδούς εκτομής έχουν ως σκοπό την εξαίρεση της ζώνης μεταπτώσεως του τραχήλου που φέρει τη βλάβη. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει πως οι γυναίκες μετά από κωνοειδή εκτομή του τραχήλου έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, πρόωρη ρήξη υμένων και χαμηλό βάρος γέννησης σε μελλοντική κύηση. Θα πρέπει επομένως εξατομικευμένα για την κάθε γυναίκα να διασφαλίζεται ταυτόχρονα και η πλήρης εξαίρεση της CIN βλάβης ώστε η γυναίκα να είναι ογκολογικά ασφαλής, αλλά και να μην αφαιρείται μεγάλο τμήμα τραχήλου που θα εκθέτει τη γυναίκα σε αυξημένο μαιευτικό κίνδυνο. Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζονται βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τις απώτερες μαιευτικές επιπλοκές της κωνοειδούς εκτομής τραχήλου σε γυναίκες με CIN παθολογία. Τονίζεται τέλος η σημασία της πρόληψης τόσο με το συστηματικό προληπτικό εμβολιασμό εναντίον του ιού HPV, όσο και της διακοπής του καπνίσματος σε γυναίκες με HPV λοίμωξη και της τακτικής παρακολούθησης με κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου.

Λέξεις κλειδιά: Κωνοειδής εκτομή, CIN παθολογία τραχήλου, πρόωρος τοκετός, πρόωρη ρήξη υμένων, χαμηλό βάρος γέννησης

ABSTRACT

Title: Future adverse obstetric outcome in women with CIN pathology following cervical conisation and the importance of primary and secondary prevention

Dimitrios Papoutsis, MD, PhD

Specialist Obstetrician-Gynaecologist, Royal Shrewsbury Hospital, West Midlands, United Kingdom

HPV infection affects more than 70% of sexually active women at some time point in their life. It is reported that HPV infection regresses up to 90% within the first two years of infection, whereas <1% of low grade lesions progress to cervical cancer. In women suffering from CIN (cervical intraepithelial neoplasia), the several excisional methods available aim to remove the transformation zone of the cervix that bears the lesion. On review of literature, women following conisation are at increased risk for preterm labour, preterm rupture of membranes and low birthweight. Therefore, treatment should be individualised so as to simultaneously ensure complete removal of the lesion without overtreating the cervix, resulting thus in the excision of a large proportion of cervix and therefore to an increased obstetric risk. The importance of primary and secondary prevention measures is highlighted such as HPV immunisation, smoking cessation and regular cytology screening.

Keywords: *Cervical conisation; CIN pathology; preterm labour; preterm rupture of membranes; low birthweight.*

HPV λοίμωξη και παθολογία τραχήλου

Είναι γνωστό πως ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV-Human Papilloma Virus) έχει ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Κλασική πλέον είναι η μελέτη των Walboomers et al το 1999, οι οποίοι σε 932 δείγματα βιοψιών καρκίνου του τραχήλου που ελήφθησαν από ασθενείς σε 22 διαφορετικές χώρες έδειξαν επιπολασμό 99.7% του HPV DNA. Έκτοτε έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από 100 ορότυποι του ιού HPV, από τους οποίους ~40 έχει βρεθεί πως προσβάλλουν το κατώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας (Schiffman, 2003). Από αυτούς που προσβάλλουν το κατώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας, οι μισοί θεωρούνται υψηλού κινδύνου (high risk) ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με τον ορότυπο HPV 16 και HPV 18 να είναι υπεύθυνοι για την πλειοψηφία των περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου (Wiley 2002, Muñoz 2004).

Υπάρχουν μελέτες σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δείχνουν πως >70% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών προσβάλλεται κάποια στιγμή της ζωής τους από τον ιό HPV (Koutsky, 1997). Η φυσική πορεία της HPV λοίμωξης περιλαμβάνει την είσοδο του ιού HPV στα κύτταρα του τραχήλου μετά από λύση της συνέχειας της βασικής στοιβάδας του τραχηλικού επιθηλίου. Ο ιός αρχίζει να αναδιπλασιάζεται προκαλώντας μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα (κοιλοκύτταρα) και καθιστώντας τα δυσπλαστικά. Τα παθολογικά πλέον κύτταρα καταλαμβάνουν άλλοτε άλλο πάχος του τραχηλικού επιθηλίου οδηγώντας έτσι στην αλλοίωση που είναι γνωστή ως τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN-cervical intraepithelial neoplasia). Η φυσική πορεία της εξέλιξης της HPV λοίμωξης μπορεί να ανασταλεί την οποιαδήποτε χρονική στιγμή και οι βλάβες να υποστρέψουν. Αναφέρεται υποχώρηση της HPV λοίμωξης σε ποσοστό 90% μέσα στα 2 πρώτα έτη από την πρωτομόλυνση, ενώ <1% των χαμηλόβαθμων βλαβών εξελίσσεται σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Moscicki 2006, Monsonego 2007, Burd 2003, Solomon 2002).

Σημαντικό ρόλο στην ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει διαδραματίσει η εφαρμογή προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) με την κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου (Quinn, 1999). Υπάρχουν δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες από το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων (ACOG), το Βασιλικό Κολέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων (RCOG) και Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο των γυναικών και την παρακολούθηση/αντιμετώπιση αυτών με HPV λοίμωξη. Σύμφωνα με τις οδηγίες, όταν υπάρχει εμμένουσα κυτταρολογικά και κολποσκοπικά χαμηλόβαθμη αλλοίωση (LSIL-low grade squamous intraepithelial neoplasia) για περισσότερο από 2 έτη, ή όταν αναγνωρίζεται κυτταρολογικά και κολποσκοπικά υψηλόβαθμη βλάβη εξαρχής (HSIL-high grade squamous intraepithelial neoplasia) η οποία επιβεβαιώνεται ιστολογικά με βιοψίες, τότε τίθεται η ένδειξη θεραπείας του τραχήλου προκειμένου να εξαιρεθεί ο δυσπλαστικός τραχηλικός ιστός και να μην εξελιχθεί η βλάβη σε καρκίνο του τραχήλου. Βέβαια, υπάρχουν διαφοροποιήσεις στη θεραπεία ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς, τη συμμόρφωσή της ως προς την μακροχρόνια παρακολούθηση, την ανοσολογική της κατάσταση, αν συνυπάρχει κύηση, αν η βλάβη

κολποσκοπικά είναι καλά περιγεγραμμένη και μπορεί να παρακολουθηθεί κ.α.

Όταν τεθεί η ένδειξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης, υπάρχουν δύο μέθοδοι θεραπείας:

A. Καταστροφικές μέθοδοι θεραπείας

- Κρυοθεραπεία.
- Laser ablation.

B. Αφαιρετικές μέθοδοι θεραπείας

- Κλασική κωνοειδής εκτομή με νυστέρι (cold-knife conisation).
- Κωνοειδής εκτομή με laser (laser conisation).
- Αγκύλη διαθερμίας LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone).

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει πως οι μέθοδοι cold knife conisation, LLETZ, laser ablation και laser conisation παρουσιάζουν παρόμοια χαμηλή νοσηρότητα στη γυναίκα και είναι εξίσου αποτελεσματικές στην εξαίρεση των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου και στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου (Martin-Hirsch 2000, Nuovo 2000, Paraskevaidis 1991, Chew 1999, Soutter 1997). Ωστόσο, η μέθοδος LLETZ αποτελεί την πλέον διαδεδομένη μέθοδο διότι συνδυάζει χαμηλό κόστος, απλότητα της μεθόδου, την καλή συμμόρφωση των ασθενών, τη μικρή χρονική διάρκεια της διαδικασίας και την ευκολότερη καμπύλη εκμάθησης (Kitchener, 1995). Επιπλέον, η επέμβαση μπορεί να γίνει με τοπική αναισθησία σε συνθήκες εξωτερικού ιατρείου.

Κωνοειδής εκτομή τραχήλου: η ευαίσθητη ισορροπία ανάμεσα στα ογκολογικά και μαιευτικά ασφαλή όρια

Ογκολογικά ασφαλή όρια

Όταν τεθεί η ένδειξη θεραπείας της προδιηθητικής βλάβης του τραχήλου, πρωταρχικός σκοπός για τον κολποσκοπό είναι η εξαίρεση της βλάβης επί ογκολογικά ασφαλών ορίων, δηλαδή τα όρια του κώνου (τμήμα τραχήλου που αφαιρείται) να είναι ελεύθερα νόσου. Αυτό δεν είναι πάντα εφικτό επειδή μπορεί η βλάβη να επεκτείνεται μέσα στο ενδοτραχηλικό κανάλι και το έσω όριό της να μην είναι ορατό κατά την κολποσκόπηση, οπότε παρά το μεγάλο μέγεθος του κώνου εξακολουθεί να υπάρχει υπολείπόμενη νόσος και θετικά όρια κώνου.

Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει πως τα ογκολογικά ασφαλή όρια κώνου (Anderson 1980, NHS Cervical Screening Programme 2010, Jordan 2009, Papoutsis 2011, Rubio 1978, Reich 2001, Ghaem-

Maghami 2007, Ang 2011) ώστε να υπάρχει μικρότερο ποσοστό υποτροπής νόσου είναι:

- Για γυναίκες ηλικίας ≤ 35 ετών: βάθος κωνοειδούς εκτομής μεταξύ 8 και 10 mm.

- Για τις γυναίκες ηλικίας > 35 ετών: βάθος κωνοειδούς εκτομής > 10 mm.

Βέβαια η κάθε περίπτωση ασθενούς πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την έκταση της βλάβης και την ηλικία της γυναίκας, ωστόσο οι παραπάνω μελέτες καταδεικνύουν πως η εξαίρεση της βλάβης δεν προϋποθέτει πάντα τόσο βαθύ κώνο όσο πιστευόταν παλαιότερα.

Μαιευτικά ασφαλή όρια

Ήδη από το 1938 υπάρχουν μελέτες πως η κωνοειδής εκτομή που εκείνη την εποχή γίνονταν με νυστέρι, μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην περίπτωση μελλοντικής κύησης των γυναικών (Miller, 1938). Μεταγενέστερες μελέτες τη δεκαετία του 1970 επιβεβαίωσαν αυτό το εύρημα, δηλαδή πως η κωνοειδής εκτομή οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών όπως είναι ο πρόωρος τοκετός (McLaren 1974, Jones 1979, Weber 1979, Weber 1979, Ludviksson 1982). Έκτοτε έχει αναπτυχθεί πλούσια βιβλιογραφία η οποία καλείται να απαντήσει στο ερώτημα πόσος τραχηλικός ιστός πρέπει τελικά να αφαιρείται κατά την κωνοειδή εκτομή, ώστε και να μην υπολείπεται νόσος και η γυναίκα να μην εκτίθεται σε αυξημένο μαιευτικό κίνδυνο.

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 1993 και των Crane et al το 2003. Η πρώτη όμως συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μεγάλου αριθμού μελετών έγινε το 2006 από τους Kyrgiou et al. Η μετα-ανάλυση αυτή συμπεριέλαβε 27 μελέτες από το 1979 μέχρι το 2005 πάνω στην επίδραση των μεθόδων LLETZ, CKC, laser ablation και laser conisation στη μαιευτική έκβαση των γυναικών. Για την πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδο LLETZ, η μετα-ανάλυση έδειξε πως υπήρχε 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). Επίσης, όταν το βάθος κωνοειδούς εκτομής ήταν > 10 mm υπήρχε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού (RR=2.6). Μια μεταγενέστερη μετα-ανάλυση των Arbyn et al το 2008, συμπεριέλαβε έξι ακόμα μελέτες οι οποίες

έγιναν τη χρονική περίοδο 2005-2007 και επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της προηγούμενης μετα-ανάλυσης των Kyrgiou et al το 2006.

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 κατά την περίοδο 2007-2009 (Jakobsson 2007, Albrechtsen 2008, Nohr 2007, Noehr 2009, Noehr 2009, Noehr 2009). Στον Πίνακα 1 παρατίθενται τα δεδομένα των μελετών αυτών.

		Ομάδα κωνοειδούς εκτομής	Ομάδα μαρτύρων ελέγχου-control (από γενικό πληθυσμό)	Σχετικός Κίνδυνος (RR)
2007 Φινλανδία	1986-2004	25.827 (7.8% πρώωρος τοκετός)	1.056.855 (4.6% πρώωρος τοκετός)	RR= 1.99
2008 Νορβηγία	1967-2003	15.108 (17.2% πρώωρος τοκετός)	2.164.006 (4.6% πρώωρος τοκετός)	RR= 2.50
2009 Δανία	1997-2005	8.180 (6.9% πρώωρος τοκετός)	552.678 (3.5% πρώωρος τοκετός)	RR= 2.07

Πίνακας 1. Population based studies Σκανδιναβικών χωρών (2007-2009).

Το 2011 δημοσιεύτηκε η συστηματική ανασκόπηση των Bevis et al, η οποία συμπεριέλαβε τα δεδομένα των δύο μετα-αναλύσεων του 2006 και 2008, τα αποτελέσματα των μεγάλων πληθυσμιακών μελετών της Φινλανδίας (2007), Νορβηγίας (2008) και της Δανίας (2009), και συμπεριέλαβε επίσης τις τελευταίες δημοσιευμένες μελέτες πάνω στο θέμα τη χρονική περίοδο 2009-2010. Το σημαντικότερο συμπέρασμα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι πως η κωνοειδής εκτομή με τη μέθοδο LLETZ αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού κατά περίπου 2 φορές (RR~2). Η αύξηση αντιπροσωπεύει μια αύξηση κινδύνου σε απόλυτη τιμή λιγότερο από 10%.

Το 2011 δημοσιεύτηκε επίσης και μια δεύτερη ανασκόπηση των Bruinsma et al η οποία συμπεριέλαβε μελέτες μεταξύ 1950-2009. Η ανασκόπηση καταλήγει στο συμπέρασμα πως ο σχετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού με-

τά από αφαιρετικές μέθοδοι θεραπείας είναι RR=2.19. Ένα σημαντικό επίσης συμπέρασμα ήταν πως οι γυναίκες που εμφανίζουν HPV λοίμωξη εμφανίζουν χαρακτηριστικά που τις θέτουν εκ των πραγμάτων σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Τέτοιοι χαρακτηριστικά 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 πληθυσμό (Hillier 1995, Viikki 2000).

Σημασία της πρόληψης

Έγινε αναφορά πως το >70% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών προσβάλλεται κάποια στιγμή της ζωής τους από τον ιό HPV και πως αναφέρεται υποχώρηση της HPV λοίμωξης σε ποσοστό 90% μέσα στα 2 πρώτα έτη από την πρωτομόλυνση, ενώ <1% των χαμηλόβαθμων βλαβών εξελίσσεται σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Από τη στιγμή που ο προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) με την κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου καταδεικνύει κάποια παθολογία τραχήλου, το επόμενο βήμα είναι η κολποσκόπηση και εφόσον υπάρξει ένδειξη θα πρέπει να γίνει θεραπεία της βλάβης. Ο κολποσκόπος που πραγματοποιεί την θεραπεία προσπαθεί να αφαιρέσει τη βλάβη σε ογκολογικά ασφαλή όρια χωρίς να θέσει τη γυναίκα σε μαιευτικό κίνδυνο με την «υπερθεραπεία» ή αλλιώς την εξαίρεση μεγάλου τμήματος τραχήλου. Επειδή όμως η κωνοειδής εκτομή σαν διαδικασία από μόνη της αυξάνει το σχετικό κίνδυνο κατά ~2 φορές, όπως έδειξαν οι συστηματικές ανασκοπήσεις, και η επίδραση είναι εξαρτώμενη από το βάθος της κωνοειδούς εκτομής, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις κωνοειδούς εκτομής υφίσταται θεωρητικά ένας αυξημένος μελλοντικός κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών που περιγράφηκαν παραπάνω. Στην πραγματικότητα ωστόσο λίγες είναι εκείνες οι γυναίκες που στη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους θα εμφανίσουν βραχύ τράχηλο με κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και πρόωρη ρήξη υμένων. Για τις γυναίκες αυτές υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες από το Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com) για συχνή υπερηχογραφική παρακολούθηση νωρίς από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, ώστε να βρεθούν

οι γυναίκες εκείνες που θα εμφανίσουν βραχύ τράχηλο και θα ωφεληθούν από κάποια παρέμβαση (χορήγηση προγεστερόνης/περίδεση τραχήλου).

Επίσης, υπάρχουν μελέτες (που περιγράφηκαν πιο πάνω) που δείχνουν πως οι γυναίκες που εμφανίζουν HPV λοίμωξη, εμφανίζουν χαρακτηριστικά που τις θέτουν εκ των πραγμάτων σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, όπως είναι το κάπνισμα και η αυξημένη συχνότητα αποικισμού μικροβίων του κατώτερου γεννητικού συστήματος, όπως είναι η βακτηριακή κολπίτιδα (bacterial vaginosis).

Από τα παραπάνω καταδεικνύεται επομένως σημαντικός ο ρόλος της πρόληψης:

1) Πρωτογενής πρόληψη: Συστηματικός εμβολιασμός των νεαρών κοριτσιών (ιδίως πριν την έναρξη σεξουαλικών επαφών) κατά του ιού HPV. Το όφελος του εμβολιασμού επεκτείνεται σαφώς και μετά την έναρξη των σεξουαλικών επαφών και μετά από κάποια επέμβαση κωνοειδούς εκτομής

2) Δευτερογενής πρόληψη: Σε γυναίκες με HPV λοίμωξη θα πρέπει να συστήνεται η διακοπή του καπνίσματος και ο τακτικός έλεγχος με κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου.

Θα πρέπει τέλος να αναφερθεί πως αποτελεί πεδίο συνεχιζόμενης έρευνας για την ομάδα των γυναικών με επεμβάσεις στον τράχηλο (cervical surgery/conisation) το πώς θα ξεχωρίσουμε τις γυναίκες εκείνες σε υψηλό κίνδυνο (high-risk) για βραχύ τράχηλο σε μελλοντική εγκυμοσύνη, το πώς θα τις παρακολουθήσουμε και τέλος πώς θα παρέμβουμε θεραπευτικά.

Βιβλιογραφία:

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.

Anderson MC, Hartley RB. *Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol* 1980;55:546-50. *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.

Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons 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.

Bevis KS, Biggio JR. *Cervical conization and the risk of*

preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2011 Jul;205(1):19-27.

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.

Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Jan;16(1):1-17.

Chew GK, Jandial L, Paraskevaidis E, Kitchener HC. *Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 487-90.

Crane J. *Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. Obstet Gynecol* 2003;102:1058-62.

Department of Health. *Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication No. 20. Sheffield, UK: NHSCSP, 2010.12.*

Ghaem-Maghami 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.

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.

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.

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.

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.

Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997 May 5;102(5A):3-8.

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.

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.

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.

Ludviksson K, Sandstrom B. *Outcome of pregnancy after cone biopsy: a case-control study. Eur J Obstet*

- Gynecol Reprod Biol* 1982;14:135-42.
- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. *Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective.* *Int J Cancer.* 2004 Aug 20;111(2):278-85.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: *Updating the natural history of HPV and anogenital cancer.* *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/42- 51. Epub 2006 Jun 23.
- Monsonogo J. *Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives.* *Presse Med.* 2007 Jan;36(1 Pt 2):92-111. Epub 2006 Dec 11.
- Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Kitchener H. *Surgery for cervical intraepithelial neoplasia.* *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD001318.
- Miller NF, Todd OE. *Conization of the cervix.* *Surg Gynecol Obstet* 1938;67:265-70.
- McLaren HC, Jordan JA, Glover M, Attwood ME. *Pregnancy after cone biopsy of the cervix.* *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81:383-4.
- Nohr 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. *Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions.* *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68: 25-33.
- Paraskevaidis E, Jandial L, Mann EM, Fisher PM, Kitchener HC. *Pattern of treatment failure following laser for cervical intraepithelial neoplasia: implications for follow-up protocol.* *Obstet Gynecol* 1991; 78: 80-83.
- 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.
- Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. *Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of the cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics.* *BMJ* 1999;318:904-8.
- 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.
- Rubio CA, Thomassen P, Soderberg G, Kock Y. *Big cones and little cones.* *Histopathology* 1978;2(2):133-43.
- Schiffman M, Castle PE. *Human papillomavirus: epidemiology and public health.* *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127:930-934.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N, Forum Group Members, Bethesda 2001 Workshop. *The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology.* *JAMA.* 2002 Apr 24;287(16):2114-9.
- Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, Kitchener HC. *Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia.* *Lancet* 1997; 349: 978-80.
- Viikki M, Pukkala E, Nieminen P, Hakama M. *Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia.* *Acta Oncol* 2000;39:71-5.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.* *J Pathol.* 1999 Sep;189(1):12-9.
- Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, Fukumoto L. *External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention.* *Clin Infect Dis.* 2002 Oct 15;35(Suppl 2):S210-24.
- Weber T, Obel EB. *Pregnancy complications following conization of the uterine cervix (I).* *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58:259-63.
- Weber T, Obel EB. *Pregnancy complications following conization of the uterine cervix (II).* *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58: 347-51.