

Strokovni prispevek/Professional article

PORODNIŠKI IZID PO KONZERVATIVNI TERAPIJI INTRAEPITELIJSKIH ALI ZGODNJIH INVAZIVNIH LEZIJ MATERNIČNEGA VRATU: PREGLED PODATKOV ZA SLOVENIJO OD LETA 2002 DO 2005

OBSTETRIC OUTCOMES AFTER CONSERVATIVE TREATMENT FOR
INTRAEPITELIAL OR EARLY INVASIVE CERVICAL LESIONS: REVIEW FOR
SLOVENIA, YEARS 2002–2005

Alenka Bindas, Živa Novak-Antolič

Klinični oddelek za perinatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika,
Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** Zaradi učinkovitih presejalnih programov tudi pri mladih ženskah vse pogosteje uporabljamo konzervativne metode pri zdravljenju cervikalnih intraepitelijskih lezij in mikroinvazivnega raka materničnega vratu (MV). Proučili smo učinek teh posegov na nadaljnje izide nosečnosti.
- Metode** Naredili smo retrospektivno raziskavo slovenskih podatkov Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) iz let 2002, 2003, 2004 in 2005 (69767 porodov), ki v novem porodnem zapisniku razlikuje med klasično konizacijo (750 porodnic) in drugimi vrstami konizacije, tj. LLETZ (angl. large loop excision of transformation zone) (391 porodnic). Zanimal nas je vpliv na izid nosečnosti v primerjavi s skupino brez teh posegov na MV ter razlike med posameznimi uporabljenimi konzervativnimi metodami. Izračunali smo relativno tveganje in uporabili 95-odstotni interval zaupanja (CI) in $p < 0,05$.
- Rezultati** Klasična konizacija predstavlja tveganje za prezgodnji porod pred 37. tednom (relativno tveganje 3,34, 95-odstotni interval razpon zaupanja 2,76–4,02, 137/750 (18 %) proti 4333/69014 (6 %) v kontrolni skupini) in nizko porodno težo [< 2500 g; 2,11, 1,69–2,62, 94/760 (12 %) proti 4413/70248 (6 %)]. LLETZ tudi predstavlja tveganje za prezgodnji porod pred 37. tednom [2,28, 1,70–3,05; 53/391 (13 %) proti 4417/69369 (6 %)] in nizko porodno težo [1,72, 1,25–2,37, 42/404 (10 %) proti 4465/70604 (6 %)] (Tab. 1).
- Zaključki** Vsi ekscizijski posegi za zdravljenje intraepitelijske neoplazije predstavljajo podoben učinek na izid nosečnosti; sicer majhno, pa vendar povečano tveganje za prezgodnji porod. Zato priporočamo previdnost pri zdravljenju mladih žensk z blagimi spremembami na materničnem vratu. Glede na te podatke lahko sedaj pravilno svetujemo ženskam pred posegom.

Ključne besede prezgodnji porod; klasična konizacija; LLETZ; presejalni program; nosečnost

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

alenka.bindas@gmail.com

Abstract

Background	<i>Conservative methods to treat cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive cervical cancer are commonly used in young women because of the advent of effective screening programmes. We investigated the effect of these procedures on subsequent pregnancy outcomes.</i>
Methods	<i>A retrospective study was performed. The study group comprised 69767 deliveries from National Perinatal Informational System of Slovenia (NPIS) between 2002 and 2005. We have one study group after cold knife conisation (750 women) and second after large loop excision of transformation zone; LLETZ (391 women). We calculated relative risks and 95 % confidence interval (CI).</i>
Results	<i>Cold knife conisation was significantly associated with preterm delivery before 37 weeks [relative risk (RR) 3.34; 95 % confidence interval (CI) 2.76–4.02, 137/750 (18 %) vs 4333/69014 (6 %)] and low birthweight [$<2500\text{g}$; RR 2.11, 95 % CI 1.69–2.62, 94/760 (12 %) vs 4413/70248 (6 %)]. LLETZ was also significantly associated with preterm delivery [2.28; 1.70–3.05; 53/391 (13 %) vs 4417/69369 (6 %)], low birthweight (1.72; 1.25–2.37, 42/404 (10 %) vs 4465/70604 (6 %)) (table 1). There were no differences in other neonatal outcomes.</i>
Conclusions	<i>All the excisional procedures to treat cervical intraepithelial neoplasia present similar pregnancy related morbidity without apparent neonatal morbidity. Caution in the treatment of young women with mild cervical abnormalities should be recommended. Clinicians now have the evidence base to counsel women appropriately.</i>
Key words	<i>preterm delivery; cold knife conisation; LLETZ; screening program; pregnancy</i>

Uvod

Z začetkom sistematskih pregledov in presejalnih programov zadnjih 50 let se je pokazal trend zmanjševanja incidence invazivnega raka materničnega vratu. Ta trend je posledica zdravljenja predinvaзивnih sprememb, ki jih ugotovimo s presejalnimi programi.¹

Večina žensk, ki jih zdravimo zaradi cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN), je v reproduktivni starosti; srednja starost je 30 let.^{2,3} Zdravljenje mora biti učinkovito, predvsem zaradi premaligne narave bolezni, vendar naj bi kljub temu imelo minimalne stranske učinke na reproduktivno sposobnost in kasnejšo nosečnost.^{1,4}

Po podatkih registra raka v Sloveniji je incidenca invazivnega raka materničnega vratu porasla od 15–16/100,000 žensk v obdobju 1980–95 na 18,3/100,000 leta 2002.⁵ Po uvedbi programa ZORA leta 2002 je znova opazen padajoči trend incidence raka materničnega vratu na 17,7/100,000 v letu 2004, prav tako se je v obdobju od 2002 do 2004 znižala obolevnost v starosti 25–49 let.⁶ Ker dandanes ženske rojevajo kasneje in je poleg preživetja pomembna tudi kakovost življenja, naše znanje o biologiji RMV pa večje, smo začeli zdraviti z manj radikalno kirurgijo, ne da bi poslabšali izid zdravljenja.^{2,4,7}

Klasična konizacija, ekscizija tranzicijske cone (TZ) z diatermijsko zanko, tj. LLETZ (large loop excision of TZ) in laserska ablacija TZ so konzervativne metode zdravljenja, ki jih uporabimo za uničenje TZ, ki vsebuje nenormalne celice, in hkrati ohranimo funkcijo

materničnega vratu.⁸ Karakteristike posameznih kirurških metod zdravljenja so natančno predstavljene v rezultatih Cohranove zbirke podatkov.⁸

Najpogosteje uporabljena metoda zdravljenja CIN od 1960 leta je bila klasična konizacija s skalpelom.⁹ Od leta 1980 uporabljamo laserske metode.⁹ Metodo LLETZ uporabljamo v Sloveniji od leta 1990 dalje in je danes najbolj razširjena.¹⁰ Prvi jo je leta 1989 uporabil Prendville za zdravljenje CIN2.¹¹

LLETZ lahko naredimo v lokalni anesteziji v dnevni bolnišnici, medtem ko za klasično konizacijo rabimo splošno anestezijo in bolnišnično oskrbo.

Teoretično so ekscizijske tehnike (klasična konizacija, laserska konizacija, LLETZ) boljše kot destruktivne tehnike (laserska ablacija TZ), ker omogočajo natančen histološki pregled odstranjenega tkiva.⁸ Ablativne tehnike uničijo epitel TZ in izključujejo histološki pregled, kar pomeni, da je potrebno prej natančno odvzeti biopsijske vzorce s sumljivih mest.¹²

LLETZ je najbolj popularni poseg, ki združuje prej omenjene prednosti ekscizijske tehnike skupaj s sorazmerno kratkotrajnim posegom, nizkimi stroški, dobrim sodelovanjem bolnic, enostavnostjo posega in hitre krivulje učenja.^{1,7}

Dosedanji podatki kažejo, da vse konzervativne kirurške metode predstavljajo podobno nizko obolevnost in so enako uspešne pri uničenju intraepitelijskih lezij in pri preprečevanju invazivnega raka.⁸ Kako te metode vplivajo na reproduktivno sposobnost in izid sledeče nosečnosti?

V nekaterih raziskavah je bilo pokazano, da po LLETZ ni neugodnih posledic v sledeči nosečnosti.^{13–16} Vzorca

v teh retrospektivnih raziskavah iz prejšnjih let so bili majhni in razlika ni bila statistično razvidna.

Pregledne novejšje raziskave nam kažejo, da konzervativne kirurške metode zdravljenja neugodno učinkujejo na reproduktivno sposobnost in izid nosečnosti.¹⁷ Zaradi premaligne narave bolezni, ki jo zdravimo oziroma preprečujemo, randomizirane dvojno slepe prospektivne študije verjetno nikoli ne bomo naredili. Tako lahko najboljše podatke dobimo s sistematskimi retrospektivnimi raziskavami in metaanalizami kontroliranih preglednih raziskav, ki so predstavljene v literaturi.¹

V Sloveniji imamo do sedaj samo raziskave o vplivu konizacije na prezgodnji porod.

Bertole je v magistrskem delu leta 1988 potrdil tveganje za prezgodnji porod po konizaciji.¹⁸

Tveganje za prezgodnji porod po konizaciji v Sloveniji je proučevala tudi Guzejeva s sodelavci.¹⁹ Proučili so podatke iz NPIS v obdobju od 1997 do 1999 in potrdili, da je konizacija v Sloveniji dejavnik tveganja za prezgodnji porod. V teh letih se je tudi v Sloveniji pričela uporaba LLETZ,¹⁰ vendar iz podatkov NPIS do leta 2002 njegovega vpliva na nosečnost ne moremo razbrati.

Verdenikov »Napovedni model za tveganje za prezgodnji porod ob prvem pregledu«,²⁰ s katerim ugotavlja razmerje obetov za znane dejavnike tveganja, uvršča konizacijo z razmerjem obetov 3,83 (95-odstotni interval zaupanja 3,28–4,51) na drugo mesto, za diabetesom in celo pred nepravilnosti maternice in predhodnimi prezgodnjimi porodi.²⁰ To naj bi pomenilo, da imajo takšne nosečnice skoraj 4-krat večjo verjetnost, da bodo prezgodaj rodile, kot bi jo imele brez tega posega.

V naši raziskavi smo proučili vpliv konzervativnega kirurškega posega na materničnem vratu na prezgodnji porod in ali glede tega obstajajo kakšne razlike med klasično konizacijo in drugimi vrstami konizacije, kamor se uvršča LLETZ. Zanimalo nas je, ali število posegov narašča in kakšni so naši rezultati, če jih primerjamo z rezultati v literaturi.

Metode

Uporabili smo slovenske podatke iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) za leta 2002, 2003, 2004 in 2005, ko je v uporabi novi obrazec za rodni zapisnik, ki razlikuje med klasično konizacijo in drugimi vrstami konizacije. Podatki so zbrani iz vseh slovenskih porodnišnic. V prejšnjem porodnem zapisniku smo zbirali samo podatke o konizaciji.

Vključitvena merila: V retrospektivno raziskavo smo vključili dve skupini preiskovank pod rubriko ginekološka anamneza: številka 1 »konizacija – klasična« in 2 »konizacija – drugi načini«. V porodnem zapisniku nimamo podatka o času izvedbe posega na materničnem vratu.

Primerjali smo jih z vsemi ostalimi porodnicami brez takšnega zdravljenja (kontrolna skupina). Drugih izključitvenih meril, kot so starost, število nosečnosti, večplodna nosečnost, kajenje, sladkorna bolezen, nepravilnosti maternice in drugi vplivi na prezgodnji

porod nismo upoštevali, ker bi na ta način pridobili premajhno število primerov za statistično analizo. Prav tako nismo izključili induciranih prezgodnjih porodov zaradi indikacij pri materi ali plodu.

Da bi ugotovili, kakšen vpliv na rezultate ima neupoštevanje izključitvenih meril, smo v posebni skupini analizirali skupino prvesnic, mlajših od 33 let, in s tem izključili dve merili, starost in več porodov. V tej skupini tudi vemo, da je bil to prvi porod po LLETZ ali konizaciji.

Ker nas je zanimalo naše ukrepanje pri nosečnicah po posegih na materničnem vratu, smo posebej analizirali tudi skupino porodnic, pri katerih je bila opravljena serklaža.

Za prezgodnji porod smo upoštevali mejo 37 tednov in za zelo prezgodnji porod mejo 32 tednov gestacije.²¹ Za merilo porodniškega izida smo upoštevali otroke, rojene z nizko porodno težo pod 2500 g in perinatalno umrljivost pri donošenih otrocih.²¹ Zanimalo nas je, ali obstajajo kakšne razlike glede dokončanja poroda s carskim rezom med posameznimi skupinami.

Glede na veljavne smernice smo privzeli, da so bili posegi izvedeni za zdravljenje CIN ali IA1 raka materničnega vratu.^{22, 23} V naši raziskavi nismo upoštevali podatkov o histoloških izvidih konusov.

Pri klasični konizaciji uporabljamo tehniko s skalpelom, pri drugih načinih konizacije pa LLETZ.¹⁰

Iz raziskave nismo izključili porodnic, pri katerih je bil poseg opravljen v nosečnosti ali tik pred njo, saj nimamo podatkov, kdaj je bila opravljena konizacija. Analizo podatkov smo opravili s statističnim programom. Rezultate smo predstavili kot razmerje obetov, ki v našem primeru predstavljajo isto kot razmerje tveganja, saj gre za nizko pojavnost dogodka v populaciji, ter 95-odstotni interval zaupanja. Mejo statistične značilnosti smo postavili na $p < 0,05$.

Rezultati

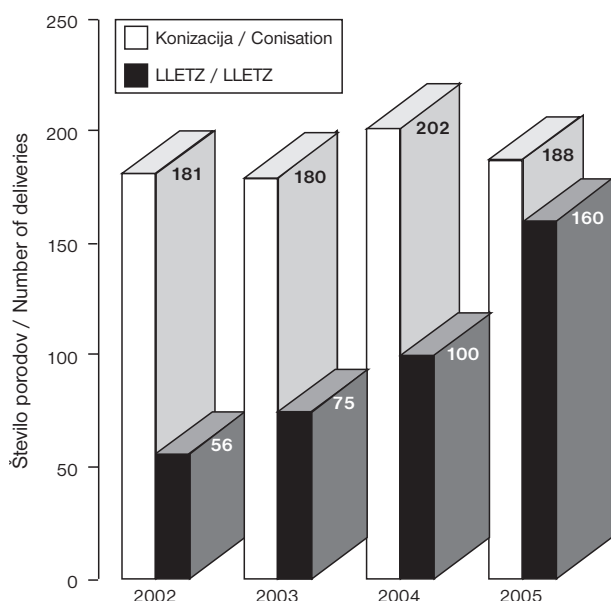
V letih od 2002 do 2005 je bilo 69767 porodov. Rodilo je 750 (1,1 %) porodnic po klasični konizaciji in 391 (0,6 %) porodnic po LLETZ, skupaj 1142 (1,7 %) porodnic po konzervativnih kirurških posegih na MV.

V Sliki 1 imamo predstavljene podatke o številu porodov po konizaciji in LLETZ po letih. Trend nam prikazuje skoraj linearni porast porodov po LLETZ, medtem ko je število porodov po konizaciji v teh letih skoraj enako. V letu 2005 je tako rodilo 188 žensk po klasični konizaciji in 160 žensk po LLETZ v primerjavi z letom 2002, ko je po LLETZ rodilo samo 56 žensk, po konizaciji pa 181 žensk.

Povprečna gestacija pri porodih brez konizacije je bila 39,1 tednov, po klasični konizaciji 38,0 tednov in LLETZ 38,3 tednov. Nosečnost po klasični konizaciji in LLETZ traja krajši čas, kar je statistično značilno ($p < 0,05$).

Klasična konizacija je značilno povezana s prezgodnjim porodom pred 37. tednom gestacije: relativno tveganje $t(RR) = 3,34$, 95-odstotni interval zaupanja $(CI) = 2,76-4,02$, 137/750 (18,3 %) proti 4333/69014 (6,3 %) v kontrolni skupini ($p < 0,001$); pri porodih po LLETZ tudi ugotovimo statistično povezanost s prezgodnjim porodom pred 37. tednom: $RR = 2,28$;

95 % CI = 1,70–3,05; 53/391 (13,4 %) proti 4417/69369 (6,4 %) ($p < 0,001$).



Sl. 1. Število porodov po konizaciji in LLETZu v Sloveniji v letih od 2002 do 2005.

Vir podatkov: Nacionalni perinatalni informacijski sistem (NPIS).

Figure 1. Number of deliveries after cold knife conisation and LLETZ in Slovenia (2002-2005).

Source: National perinatal informational system (NPIS).

Rezultati za zelo prezgodnji porod pred 32. tednom: Po klasični konizaciji je RR = 5,33, 95 % CI = 3,92–7,27, 45/750 (6,0 %) proti 816/69014 (1,2 %) ($p < 0,001$); tudi po LLETZ je statistično značilno več zelo prezgodnjih porodov: RR = 3,65; 95 % CI = 2,24–5,96, 17/391 (4,3 %) proti 844/69369 (1,2 %) ($p < 0,001$).

Verjetnost za rojstvo otroka z nizko porodno težo pod 2500 g je po klasični konizaciji: RR = 2,11, 95 % CI = 1,69–2,62, 94/760 (12,4 %) proti 4413/70248 (6,3 %) ($p < 0,001$); pri LLETZ: 1,72, 1,25–2,37, 42/404 (10,4 %) proti 4465/70604 (6,3 %) ($p < 0,001$).

Ob primerjavi obeh posegov, klasične konizacije in LLETZ, so statistično značilne razlike, če primerjamo porode < 37 tednov, kjer je po klasični konizaciji nekaj več prezgodnjih porodov, kot po LLETZ: RR = 1,42, 95 % CI = 1,01–2,01 137/750 (18,3 %) proti 53/391 (13,6 %) ($p < 0,05$). Po konizaciji je tveganje za prezgodnji porod pred 37. tednom nekoliko višje kot po LLETZ.

Pri zelo prezgodnjem porodu pred 32. tednom med njima ni statistično značilnih razlik: 6,0 % pri klasični konizaciji v primerjavi s 4,3 % pri LLETZ ($p > 0,05$).

Pri 9445 od 68625 nosečnic brez posegov na materničnem vratu je bil porod dokončan s carskim rezom (s.c.), to je v 13,8 %. Ob primerjanju porodov po konizaciji (14,5 % s.c.) in LLETZ (16,4 % s.c.) ne ugotovimo statistično pomembnih razlik v dokončanju poroda s carskim rezom v primerjavi s populacijo nosečnic brez posegov na materničnem vratu ($p > 0,05$).

Perinatalna umrljivost donošenih otrok ni bila statistično zvišana ($p > 0,05$) (Tab. 1).

Tudi v skupini prvesnic, mlajših od 33 let, je bilo več prezgodnjih porodov po klasični konizaciji 31/193 (16,1 %) in po LLETZ 21/157 (13,4 %) kot pri privesnicah brez posegov na materničnem vratu 2034/30740 (6,6 %).

Serklaža je bila narejena pri nosečnicah brez posegov na materničnem vratu pri 364/68625 (0,5 %). Pri nosečnicah po klasični konizaciji je bila statistično značilno večkrat narejena [54/750 (7,2 %)] kot po LLETZ [7/391 (1,8 %)], ($p < 0,001$).

Razpravljanje

Vsi ti rezultati nam posredujejo nove informacije o vplivu LLETZ na potek nadaljnje nosečnosti.

V nekaterih raziskavah je bilo pokazano, da pri LLETZ ni neugodnih posledic na izid nosečnosti.^{13–16} Vzorci v teh retrospektivnih raziskavah iz prejšnjih let so bili majhni in razlika ni bila statistično razvidna.

V novejših multicentričnih raziskavah¹⁷ in metaanalizah¹ je zbranih dovolj podatkov, ki dokazujejo, da ima tudi LLETZ učinek na pojavnost prezgodnjega poroda.

Naša študija je pokazala značilen porast prezgodnjih porodov pred 37. tednom po zdravljenju z LLETZ ter po konizaciji. Podobni so podatki v novejši literaturi.^{1, 17}

V naših podatkih je za nekaj odstotkov več prezgodnjih porodov po posegih na MV pred 37. tednom, kot kažejo podatki v literaturi.¹ To je verjetno posledica dejstva, da nismo izključili prezgodnjega poroda zaradi drugih razlogov, kot je npr. sprožitev poroda pred rokom zaradi porodniških indikacij. Podobne rezultate smo dobili tudi, ko smo analizirali skupino prvesnic, mlajših od 33 let, in s tem upoštevali dodatna izključitvena merila.

V naši populaciji je statistično značilno več zelo prezgodnjih porodov pred 32. tednom, tako po klasični konizaciji kot po LLETZ, kar je nekoliko drugače kot kažejo podatki v literaturi.¹⁷ V metaanalizi teh podatkov niso posebej analizirali,¹ Samson s sodelavci pa ni odkril povečanega tveganja za zelo prezgodnji porod.¹⁷ Večje tveganje za zelo prezgodnji porod pred 32. tednom po posegu na MV predstavlja pomemben podatek, ker se lahko takrat v primeru grozečega prezgodnjega poroda uvedejo kortikosteroidi in tokoliza pa tudi neonatalna obolevnost in smrtnost sta večji.²¹

Primerjava med posameznimi vrstami posegov (konizacija in LLETZ) ni prinesla večjih razlik, razen da je nekoliko več prezgodnjih porodov po klasični konizaciji, kar poleg ostalih dejavnikov opravičuje pogostejšo uporabo LLETZ. Omeniti moramo, da nismo razlikovali med drugimi vrstami konizacij, izvršenih z laserjem ali ultrazvokom.

Razlika je tudi v obravnavanju porodnic, saj je pri naši populaciji narejeno statistično več serklaž pri nosečnicah po klasični konizaciji. Žal nimamo podatkov, kdaj in zakaj je bila serklaža narejena. Še vedno iščemo objektivne kazalce, ki bi nam pokazali, kdaj lahko pričakujemo koristi od tega ukrepa, ki je v določenih primerih zagotovo učinkovit.^{25, 26}

Tab. 1. Rezultati primerjave porodniškega in neonatalnega izida po konizaciji in LLETZ s kontrolnimi skupinami.

LLETZ: angl. large loop excision of transition zone – CI: interval zaupanja (confidence interval) – SZ: statistična značilnost ($p < 0,05$), NZ: ni statistične značilnosti – # rezultati so izračunani na število rojenih otrok – Kontrolna skupina: porodnice, ki niso imele LLETZ ali konizacije

Table 1. Results comparing obstetric outcomes after cold knife conisation and LLETZ with controls. LLETZ: large loop excision of transition zone – CI: confidence interval – Control group: deliveries without conisation or LLETZ – # newborns

	Pozitivni primeri/ vsi primeri (%)	Pozitivni primeri/ vsi primeri (%) Kontrolna skupina	Relativno tveganje (95 % CI)	SZ
	Positive outcomes vs. all outcomes (%)	Positive outcomes vs. all outcomes (%) Control group	Relative risk (95 % CI)	
KONIZACIJA / CONISATION				
Prezgodnji porod < 37 tednov Preterm delivery < 37 weeks	137/750 (18 %)	4333/69014 (6 %)	3,34 (2,76–4,02)	0,001
Prezgodnji porod < 32 tednov Preterm delivery < 32 weeks	45/750 (6 %)	816/69014 (1 %)	5,33 (3,92–7,27)	0,001
Nizka porodna teža# < 2500g Low birth weight# < 2500g	94/760 (12 %)	4413/70248 (6 %)	2,11 (1,69–2,62)	0,001
Carski rez Delivery by cesarian section	109/750 (14 %)	9509/69014 (14 %)		NZ
Perinatalna umrljivost pri donošenih otrocih (> 37 t) Perinatal mortality of newborns (> 37 weeks)	0/342 (0 %)	126/64900 (< 1 %)		NZ
Serklaža Cerclage	54/750 (7 %)	371/69014 (< 1 %)		
LLETZ				
Prezgodnji porod < 37 tednov Preterm delivery < 37 weeks	53/391 (13 %)	4417/69369 (6 %)	2,28 (1,70–3,05)	0,001
Prezgodnji porod < 32 tednov Preterm delivery < 32 weeks	17/391 (4 %)	844/69369 (1 %)	3,65 (2,24–5,96)	0,001
Nizka porodna teža# < 2500 g Low birth weight# < 2500 g	42/404 (10 %)	4465/70604 (6 %)	1,72 (1,25–2,37)	0,001
Carski rez Delivery by cesarian section	64/391 (16 %)	9554/69369 (14 %)		NZ
Perinatalna umrljivost pri donošenih otrocih (> 37 t) Perinatal mortality of newborns (> 37 weeks)	0/342 (0 %)	126/64900 (< 1 %)		NZ
Serklaža Cerclage	8/391 (2 %)	417/69369 (< 1 %)		

V naši raziskavi so podatki pridobljeni iz zbirke podatkov NPIS, kar omejuje študijo zaradi nenatančnega beleženja podatkov. Kljub temu imamo dovolj podatkov, da smo dobili uporabno statistično analizo, ki z dovolj »moči« prikaže predstavljene rezultate.

Ali sta skupini porodnic, ki smo ju preiskovali (poseg na MV ali brez), tudi v resnici primerljivi, ne moremo zagotovo vedeti, saj se lahko razlikujeta tudi v kakšnem drugem dejavniku, ne samo v znanem CIN in posledičnem posegu na materničnem vratu. Lahko, da tudi CIN sam nekako prispeva k večji verjetnosti za prezgodnji porod.¹⁷

LLETZ vedno bolj uporabljamo za zdravljenje CIN, kar pomeni, da imamo tudi več nosečnic po tem posegu na MV (Sl. 1) V zadnjem času se sicer trend ukrepanja pomika k še bolj konzervativnim načinom sledenja.^{2, 4, 12, 22} Longitudinalne študije so tudi pokazale, da se 47–57 % CIN1 pozdravi spontano.^{3, 4, 27} Glede na to in rezultate raziskave bi bilo najprimerneje bolnice s CIN1 natančno slediti in jih zdraviti samo, če sprememba ostaja ali napreduje.^{4, 17}

Zakaj je nevarnost prezgodnjega poroda večja? Predvideva se, da uničenje dela tkiva materničnega vratu

vpliva na njegovo funkcijo. Ali moti brazgotina funkcionalne sposobnosti materničnega vratu in s tem donositev do termina?¹⁷ Po podatkih ene raziskave je dolžina MV zunaj nosečnosti in tri mesece po posegu enaka kot pred njim.²⁸ Po podatkih druge raziskave, ki je bila narejena v nosečnosti, je bil MV značilno krajši.²⁹ V nadaljnjih raziskavah bi lahko ugotovili, katere so tiste od nosečnic po posegu na MV, ki bodo prezgodaj rodile, ali so to morda tiste, ki smo jim odstranili sorazmerno prevelik del MV?¹

V naši raziskavi žal nismo imeli dostopa do histoloških izvidov in podatkov o velikostih konusa. V metaanalizi so mejo varnosti globine konusa postavili na 10 mm, vendar brez jasnih in dokončnih zaključkov.¹

V nadaljnjih raziskavah bi bilo potrebno analizirati vpliv časovnega presledka med posegom in nosečnostjo. Za opredelitev poškodbe MV bi lahko uporabili volumen¹ konusa, ki ni običajen podatek v histološkem izvidu. V nosečnosti bi koristil podatek o ultrazvočno izmerjeni dolžini MV. Na ta način bi še bolj natančno opredelili vpliv LLETZ ali konizacije na prezgodnji porod. Imamo tudi malo podatkov, kako ti posegi vplivajo na reproduktivno sposobnost samo.¹

Naša pojasnilna dolžnost je, da ženskam predstavimo, da je tako po posegu LLETZ kot tudi po konizaciji večje tveganje za prezgodnji porod.

Kakšna je vloga dodatnega sledenja v nosečnosti, kot je transvaginalni ultrazvok za določitev dolžine materničnega vratu pri nosečnicah z anamnezo LLETZ ali konizacije, bo potrebno dokazati z nadaljnjimi raziskavami.

Zaključki

Podatki jasno kažejo, da sta klasična konizacija in LLETZ povezana z majhnim, toda resnično povečanim tveganjem za prezgodnji porod in obolevnost matere in novorojenčka. To informacijo moramo imeti v mislih, ko svetujemo ženskam pred odločitvijo o zdravljenju, in težiti k temu, da čim bolj konzervativno zdravimo mlade ženske z blagimi anomalijami, seveda še vedno v skladu s smernicami.^{22,23}

Literatura

- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489-98.
- Rakar S, Eržen M. Zdravljenje mikroinvazivnega raka materničnega vratu. Prvi slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem 2006, Kranjska Gora.
- Ostor A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
- Kobal B. CIN1 - zdraviti ali ne zdraviti. Prvi slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem 2006, Kranjska Gora.
- Register raka za Slovenijo, Poročilo za leto 2002. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2005.
- Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Ali se učinki programa ZORA že kažejo v incidenci invazivnega raka materničnega vratu. Prvi slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem 2006, Kranjska Gora.
- Paraskeva E, Koliopoulos G, Malamou-Mitsi V. Large loop excision of the transformation zone for treating cervical intraepithelial neoplasia: a 12-year experience. *Anticancer Res* 2001; 21: 3097-9.
- Martin-Hirsch P, Paraskeva E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006.
- Šimunić V. Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN). In: Ciglar S, Suchanek E, ed. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak: Medicinska biblioteka; 2001.
- Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Spremljanje bolnic po konizaciji materničnega vratu z diatermijsko zanko. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 571-3.
- Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ): a new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1054-60.
- Možina A. Biopsija ali LETZ. Prvi slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem 2006, Kranjska Gora.
- Blomfield P, Buxton J, Dunn J, Luesley D. Pregnancy outcome after large loop excision of the cervical transformation zone. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 620-5.
- Braet P, Peel J, Fenton D. A case controlled study of the outcome of pregnancy following loop diathermy excision of the transformation zone. *J Obstet Gynaecol* 1994; 14: 79-82.
- Haffenden D, Bigrigg A, Codling B, Read M. Pregnancy following large loop excision of the transformation zone. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 1059-60.
- Cruikshank M, Flannelly C, Campbell D, Kitchener H. Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 467-70.
- Samson S, Bentley J, Fahey T, McKay D, Gill G. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 325-32.
- Bertole J. Porodaj žena poslije konizacije. Zagreb: Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; 1988.
- Guzej Z, Deisinger D, Lovšin B. Porod po konizaciji. 50 let ginekološko-porodniškega oddelka Splošne bolnišnice Izola. Portorož Bernardin, 2004.
- Verdenik I. Napovedovanje tveganja za prezgodnji porod. *Novakovi dnevi* 2001, Maribor: 85-92.
- Pajntar M, Novak-Antolič Ž, eds. *Nosečnost in vodenje poroda*. 2^{ed}. Ljubljana: Cankarjeva Založba; 2004.
- Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo; 2005.
- Stržinar V, Baškovič M, Bebar S. *Ginekološki malignomi*. Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki. 3 ed. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2002.
- To MS, Alfirevic Z, Heath VCF. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 1849-53.
- Althuisius SM. The short and funneling cervix: when to use cerclage? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 574-8.
- Rust OA, Roberts WE. Does cerclage prevent preterm birth? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 441-56.
- Bertole J. Ukrepanje pri kancerozah v nosečnosti. *Kolposkopski tečaj* 2005, Kranjska Gora.
- Gentry DJ, Baggish MS, Brady K, Walsh PM, Hungler MS. The effects of loop excision of the transformation zone on cervical length: implications for pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 516-20.
- Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 37-44.

Prispelo 2008-09-11, sprejeto 2009-05-06