



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ
ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΜΕΤΑ
ΑΠΟ ΛΛΕΤΖ ΓΙΑ ΣΙΝ ΣΕ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ
ΕΚΤΟΜΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΑΥΤΟΥ
ΣΕ ΠΙΘΑΝΗ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΚΥΗΣΗ**

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΦΟΥΝΤΑ

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ
ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΜΕΤΑ
ΑΠΟ ΛΛΕΤΖ ΓΙΑ ΣΙΝ ΣΕ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ
ΕΚΤΟΜΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΑΥΤΟΥ
ΣΕ ΠΙΘΑΝΗ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΚΥΗΣΗ**

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΦΟΥΝΤΑ

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2
(νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης της κ. Φουντά Χριστίνα: 5-12-2008

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 653^α/3-2-2009

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Μέλη

Δαλκαλίτσης Νικόλαος Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-6-2009

«Ποσοτικός και ποιοτικός καθορισμός αναγεννητικής ικανότητας τραχηλικού ιστού, μετά από συντηρητική θεραπεία ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων τραχήλου σε συσχέτιση με ποσοστό του όγκου εκτομής και συμπεριφορά αυτού σε πιθανή μελλοντική κύηση»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 781^α/29-9-2015

1. Δαλκαλίτσης Νικόλαος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ενδοσκόπηση του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Καρακίτσος Πέτρος Καθηγητής Κυτταρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου ΕΚΠΑ
4. Λουφόπουλος Αριστοτέλης Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου ΑΠΘ
5. Παρασκευαΐδης Ευάγγελος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Πασχόπουλος Μηνάς Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Ναυρόζογλου Ιορδάνης Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 12-11-2015

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πασχόπουλος Μηνάς

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



**Στον γιο μου,
Χρήστο**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

1.1 Εισαγωγή

1.2 Ταξινόμηση και χαρακτηριστικά τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων

1.3 Θεραπεία υψηλόβαθμων τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων

1.4 Αφαιρετικές θεραπείες – Επιπλοκές

1.5 Αναγέννηση του τραχήλου

1.6 Μηχανισμοί ωρίμανσης τραχήλου κατά την κύηση και τον τοκετό

1.7 Απεικόνιση

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

2.1 Υπόθεση – Πρωτόκολλο μελέτης

2.2 Μελέτη - Αποτελέσματα

2.3 Συζήτηση – Συμπεράσματα

2.4 Το επόμενο βήμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ABSTRACT

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ:

Η ιδέα για το θέμα της διατριβής ξεκίνησε από προηγούμενες δημοσιεύσεις της ερευνητικής ομάδας πάνω στα μαιευτικά επακόλουθα μετά από θεραπείες του τραχήλου της μήτρας για ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN). Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία καταδείκνυαν σαφώς πως ο κίνδυνος για μελλοντική πρωωρότητα σχετίζεται με τον τύπο της θεραπείας. Πιό συγκεκριμένα, θεραπείες που εξ ορισμού οδηγούν σε αφαίρεση περισσότερου τραχηλικού ιστού, φαινόταν σταθερά να αυξάνουν τον κίνδυνο πολύ περισσότερο από εκείνες που κατά κανόνα αφαιρούν/καταστρέφουν λιγότερο. Πολλοί συγγραφείς, συνέδεσαν τον κίνδυνο με το βάθος του αφαιρεθέντος κώνου. Η υπόθεση που οδήγησε στο σχεδιασμό του πρωτοκόλου, προχώρησε τη σκέψη αυτή στο επόμενο βήμα, θεωρώντας πως ο παράγοντας που καθορίζει τον κίνδυνο δεν είναι το βάθος αλλά ο όγκος του ιστού που αφαιρείται. Ακόμη περισσότερο, το ποσοστό που αυτός ο όγκος αντιπροσωπεύει στο συνολικό όγκο του τραχήλου της συγκεκριμένης γυναίκας.

Προκειμένου να υπολογιστεί το ποσοστό αυτό, θα έπρεπε να μετρήσουμε τον όγκο του τραχήλου πριν τη θεραπεία και τον όγκο του παρασκευάσματος. Μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και συζήτηση με το ακτινολογικό τμήμα του ΠΠΝΙ, αποφασίστηκε πως η πλέον ακριβής μέθοδος απεικόνισης και μέτρησης του όγκου του τραχήλου in vivo για τις ανάγκες της διατριβής θα ήταν η μαγνητική τομογραφία. Η ίδια μέθοδος χρησιμοποιήθηκε και για την μέτρηση 6 μήνες μετά τη θεραπεία ώστε να εκτιμηθεί η επούλωση.

Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων, και αφού φάνηκε σαφώς πως οδηγούσαν στην αποδοχή της αρχικής υπόθεσης, ακολούθησε εξέλιξη της διαδικασίας ώστε να

γίνει πλέον συμβατή με την καθ' ημέρα πράξη. Επιπλέον, ξεκίνησαν νέες ιδέες και ερευνητικά μονοπάτια (βλ ειδικό μέρος, παρ. 2.4).

Είναι βαθύτατη η επιθυμία που αισθάνομαι να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας κ. Ευάγγελο Παρασκευαΐδη. Για την εμπιστοσύνη του, την καθοδήγηση και τις συμβουλές του. Για το πάθος που μου μετέδωσε για την κλινική έρευνα, τους υψηλούς στόχους, την απόκτηση γνώσεων από τους προηγούμενους και τη μετάδοσή της στους επόμενους. Ακόμη, γιατί μου έδειξε το επίπεδο στο οποίο οφείλει να ασκείται η ιατρική επιστήμη, δείγμα και αποτέλεσμα σεβασμού στον εαυτό μας, το ιατρικό επάγγελμα και τον ασθενή και μου δίδαξε τον τρόπο να το φτάσω.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τους καθηγητές Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Νικόλαο Δαλκαλίτση και κ. Κωνσταντίνο Ζηκόπουλο, μέλη της τριμελούς επιτροπής, για τη συμπαράσταση και τη βοήθειά τους.

Στην εκπόνηση της διατριβής, πολυτιμότερη υπήρξε η συμμετοχή και βοήθεια της επικ. καθηγήτριας Ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Αθηνάς Τσίλη. Θα ήθελα να ευχαριστήσω βαθύτατα την ίδια καθώς και τη γραμματεία του τμήματος Μαγνητικής Τομογραφίας του ΠΠΝΙ για την άψογη συνεργασία.

Ειλικρινέστατες ευχαριστίες στην Μαιευτήρα-Γυναικολόγο Ογκολόγο, Senior Lecturer and Honorary Consultant Gynaecological Oncologist, Διδάκτωρα Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Μαρία Κύργιου για την συμπαράσταση, καθοδήγηση και ανεκτίμητες συμβουλές της κατά την εκπόνηση της διατριβής αλλά και την προετοιμασία/συγγραφή των δημοσιεύσεων και ανακοινώσεων.

Με ιδιαίτερη αγάπη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συνεργάτες μου στην ερευνητική ομάδα παθολογίας τραχήλου του ΠΠΝΙ, Κ. Γεώργιο Βαλασούλη Μαιευτήρα – Γυναικολόγο, Διδάκτωρα Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Γκριτζέλη Στυλιανή, Μαιευτήρα – Γυναικολόγο, Διδάκτωρα Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Ευγενία Ζηλάκου, Ειδικευόμενη Ιατρό Μαιευτικής Γυνικολογίας, κ. Όλγα Βαλάρη, Βιοχημικό, Διδάκτωρα Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και κ. Βασίλειο Αθανασίου Μαιευτή γιατί η βοήθειά τους από την πρώτη μέχρι την τελευταία στιγμή έκανε αυτή τη διατριβή πραγματικότητα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμότατα όλες τις γυναίκες που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη διατριβή. Η επιστήμη θα προχωρά όσο υπάρχουν άνθρωποι που δέχονται επιπλέον ταλαιπωρία προκειμένου κάποιος πιθανά να οφληθεί στο μέλλον.

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

1.1 Εισαγωγή

Ξεκινώντας με την εφεύρεση του test Παπανικολάου το 1943(1) και περνώντας στην αναγνώριση της HPV λοίμωξης ως αιτιολογικού παράγοντα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στα τέλη της δεκαετίας του '70(2, 3) και την ανακάλυψη των HPV εμβολίων στις αρχές του 21^{ου} αιώνα(4), σημαντικότερη πρόοδος έχει επιτευχθεί στην διάγνωση της νόσου σε προδιηθητικά στάδια και την πρόληψή της. Ως αποτέλεσμα, οι θάνατοι από τη νόσο μειώθηκαν κατά 74% μεταξύ 1955 και 1992. Παρόλα ταύτα, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση στις αναπτυσσόμενες χώρες και είναι η πλέον συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο για το γυναικείο πληθυσμό παγκοσμίως, προκαλώντας πάνω από 200.000 θανάτους ετησίως. Στις χώρες με οργανωμένο σύστημα πρόληψης, συνεχίζει να αποτελεί υπαρκτό πρόβλημα, με 2873 νέα εγκεγγραμμένα περιστατικά στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2006 και 941 θανάτους το 2007.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μία από τις ελάχιστες κακοήθειες για τις οποίες έχουμε σαφώς αναγνωρίσει τον αιτιολογικό παράγοντα, κατανοήσει τη φυσική τους ιστορία και εξέλιξη και έχουμε τη δυνατότητα να παρέμβουμε σε προδιηθητικά στάδια σταματώντας την εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνο. Όλα τα παραπάνω, σε συνδιασμό με το ότι διαθέτουμε αποτελεσματικούς τρόπους θεραπείας των προκαρκινικών αλλοιώσεων και test (κυτταρολογία) για τη διάγνωσή τους το οποίο είναι φθηνό και καλά ανεκτό από τον πληθυσμό κατέστησαν τη νόσο, τη μόνη ίσως μέχρι σήμερα στην ιατρική επιστήμη, με αποδεδειγμένα επιτυχές σύστημα πρόληψης.

Από την άλλη πλευρά, σε αντίθεση με τις περισσότερες κακοήθειες, η νόσος απαντάται κυρίως σε πληθυσμό νέας και συνήθως αναπαραγωγικής ηλικίας. Συνεπακόλουθα, οι προκαρκινικές αλλοιώσεις αποτελούν ίδιο νέων ηλικιακά

γυναικών. Όπως κάθε ιατρική παρέμβαση, οι θεραπείες για CIN συνοδεύονται από άμεσες και απώτερες επιπλοκές. Οι τελευταίες, έγιναν καλύτερα κατανοητές πρόσφατα ως αποτέλεσμα μεγάλων αναδρομικών μελετών και μετα-αναλύσεων(5, 6). Πάροτι είναι σαφές πως η θεραπεία θα πρέπει να είναι επαρκής για τις γυναίκες που τη χρειάζονται, η Ιπποκράτειος ρύση 'Ωφελείν ή μη βλάπτειν' αποτελεί σημείο αναφοράς, τόσο περισσότερο σημαντικό, όσο η πρόοδος της επιστημής μας δίνει περισσότερες επεμβατικές επιλογές.

1.2 Ταξινόμηση και χαρακτηριστικά τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων

1.2.1 HPV λοίμωξη

Η HPV λοίμωξη από υποτύπους υψηλού κινδύνου αποτελεί την αιτία του 99% των περιστατικών καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης εκτιμάται στο 30% για το σύνολο των ηλικιακών ομάδων. Οι πλέον ευάλωτες είναι οι νέες σε ηλικία σεξουαλικά ενεργείς γυναίκες, με δημοσιευμένα δεδομένα να δείχνουν τον επιπολασμό σε γυναίκες ηλικίας 20-24 ετών να φτάνει το 44.8%(7).

Κατά τη διάρκεια της ζωής της, κάθε γυναίκα, πιθανότατα θα προσβληθεί από τον HPV ενώ ο αθροιστικός κίνδυνος κατά τη διάρκεια 50 ετών υπολογίζεται στο 80%(8). Παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα προσβολής είναι η ηλικία έναρξης σεξουαλικών επαφών, η προηγούμενη σεξουαλική δραστηριότητα του συντρόφου της(9) καθώς και ο αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, η πολυτοκία, η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών και το ιστορικό σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων.

Εφόσον μία γυναίκα προσβληθεί από τον ιό, η πιθανότητα να αναπτύξει ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση εξαρτάται από την παρουσία παραγόντων που επηρεάζουν την ικανότητα του ανοσοποιητικού της συστήματος να τον καταπολεμήσει. Το κάπνισμα συνδέεται με διπλασιασμό του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (κυρίως τα χλαμύδια και ο ιός του απλού έρπητα) καθώς και κάθε τύπου ανοσοκαταστολή συμπεριλαμβανομένης της HIV λοίμωξης καθιστούν την ασθενή πλέον επιρρεπή σε εμμένουσα HPV λοίμωξη και κατ'επέκτασιν ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακής βλάβης.

Κατά κανόνα, η HPV λοίμωξη καταπολεμάται επιτυχώς από το ανοσοποιητικό σύστημα σύντομα μετά την εμφάνισή της. Στην πλειοψηφία των γυναικών, το HPV test αρνητικοποιείται 6-9 μήνες μετά την αρχική ανίχνευση της λοίμωξης, ενώ έχει

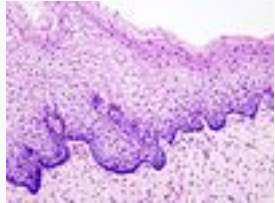

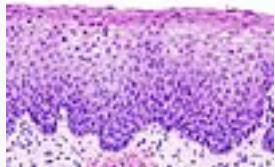
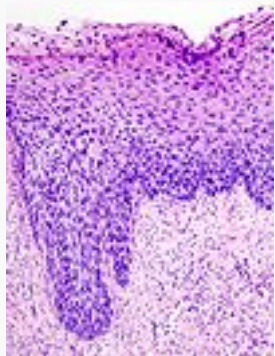
βρεθεί ότι 67% των γυναικών θα καταπολεμήσουν τη λοίμωξη στους πρώτους 12 μήνες. Οι γυναίκες μικρότερης ηλικίας, φαίνεται να καταπολεμούν τη λοίμωξη συχνότερα από εκείνες μεγαλύτερες των 30 ετών(10).

1.2.2 Ενδοεπιθηλιακή Τραχηλική Νεοπλασία

Η ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακής τραχηλικής νεοπλασίας (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN), είναι το πιθανό αποτέλεσμα εμμένουσας HPV λοίμωξης. Η ιστολογική ταξινόμηση περιλαμβάνει 3 βαθμούς δυσπλασίας (πίνακας 1). Σύμφωνα με το σύστημα BETHESDA για την κυτταρολογική ταξινόμηση των αλλοιώσεων (διασκευή 2001), οι χαμηλόβαθμες κυτταρολογικά αλλοιώσεις (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions, LGSIL) αντιστοιχούν σε CIN1 βλάβες, ενώ οι υψηλόβαθμες (High Grade Squamous Intraepithelial Lesions, HGSIL) σε CIN2/3.

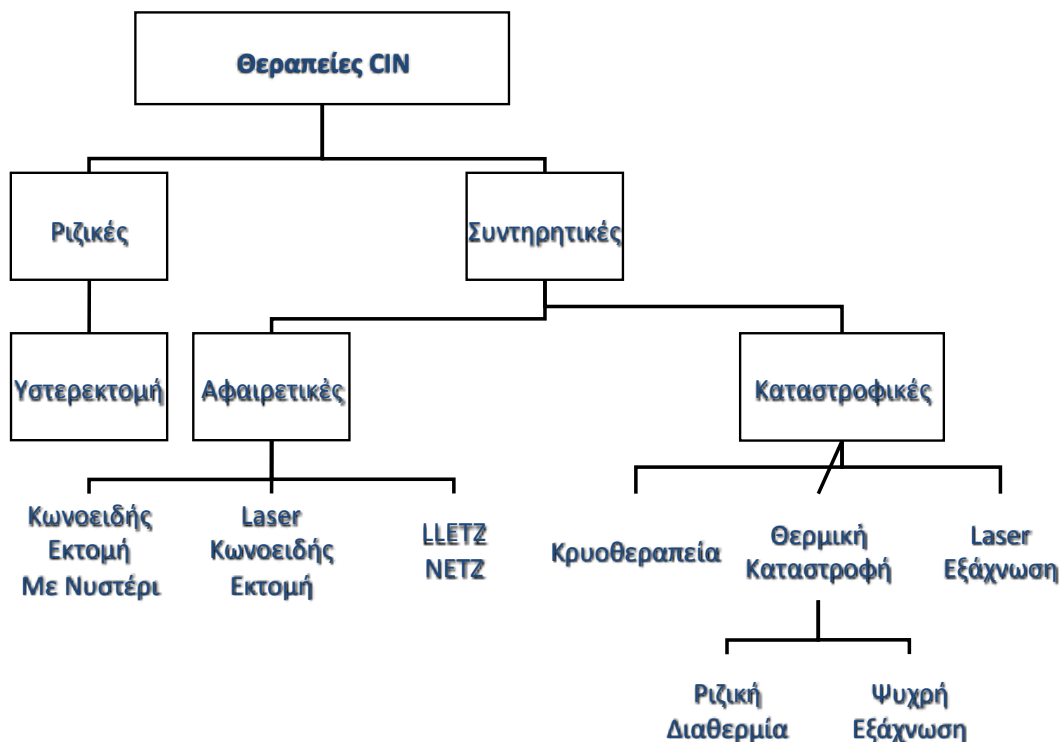
Η πλειονότητα των CIN1 βλαβών (70-90%) υποστρέφει αυτόματα και κατά κανόνα η αντιμετώπισή τους είναι συντηρητική (παρακολούθηση κυτταρολογικά και/ή κολποσκοπικά), ιδιαίτερα σε νέες γυναίκες. Για τις CIN2 βλάβες, η πιθανότητα αυτόματης υποστρόφης υπολογίζεται στο 40%. Φαίνεται δε, πως οι γυναίκες που υποστρέφουν είναι εκείνες που αρνητικοποιούνται για τους υψηλού κινδύνου HPV υποτύπους μέσα σε 6 έως 24 μήνες(11). Προοπτικές μελέτες, έδειξαν περί το 10% των γυναικών να αναπτύσσουν τελικά CIN3 βλάβες, όλες εκ των οποίων είχαν εμμένουσα λοίμωξη με υψηλού κινδύνου HPV υποτύπους(12). Εφ'όσον ανιχθευθεί CIN3 βλάβη, εμφάνιση διηθητικού καρκίνου πιθανόν να προκύψει σε χρονική περίοδο που κατά μέσο όρο κυμαίνεται στα 10 έτη. Προκύπτει δε, όταν με την πάροδο των ετών τα τραχηλικά κύτταρα συγκεντρώσουν τον αριθμό των μεταλλάξεων που τα μετατρέπει σε διηθητικά.

Πίνακας 1: Ταξινόμηση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ	ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	
-	-	Φυσιολογικό τραχηλικό επιθήλιο	
CIN 1	LSIL	Χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις. Περιορίζονται στο 1/3 του συνολικού πάχους του επιθηλίου.	
CIN 2/3	HSIL	Υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις. Προηγούμενα διακρινόμενες σε CIN2 και CIN3.	
CIN 2		Μετρίου βαθμού δυσπλασία. Περιορίζεται στα 2/3 του πάχους του επιθηλίου.	
CIN 3		Σοβαρού βαθμού δυσπλασία (carcinoma in situ). Επεκτείνεται σε περισσότερο από τα 2/3 του πάχους του επιθηλίου.	

1.3 Θεραπεία υψηλόβαθμων τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων

Οι υψηλόβαθμες τραχηλικές αλλοιώσεις κατά κοινή αποδοχή αντιμετωπίζονται θεραπευτικά. Οι θεραπευτικές μέθοδοι διακρίνονται σε ριζικές (υστερεκτομή) και συντηρητικές υπό την έννοια της αφαίρεσης/καταστροφής του τμήματος του τραχήλου που φέρει τη βλάβη (ζώνη μετάπτωσης σε άλλοτε άλλη έκταση/βάθος) διατηρώντας όμως την ανατομία και λειτουργικότητα του οργάνου (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Μέθοδοι θεραπείας ενδοεπιθηλιακών τραχηλικών αλλοιώσεων

Έχει φανεί, από συστηματικές μελέτες ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, πως η αποτελεσματικότητα όλων των συντηρητικών μεθόδων όσον αφορά την αντιμετώπιση της βλάβης αλλά και τον μελλοντικό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου είναι συγκρίσιμη και καμία δεν υπερτερεί των υπολοίπων(13).

1.3.1 Υστερεκτομή

Η ολική υστερεκτομή ως μέθοδος αντιμετώπισης CIN χρησιμοποιείται σήμερα σπάνια. Μπορεί παρόλα ταύτα να θεωρηθεί ως μία από τις πιθανές επιλογές που θα συζητηθούν με την ασθενή σε περιπτώσεις γυναικών μεγαλύτερων σε ηλικία που δεν επιθυμούν μελλοντική τεκνοποίηση. Οι συνήθεις ενδείξεις είναι συνυπάρχουσα παθολογία (ινωμυωματώδης μήτρα, εξαρτηματικοί όγκοι) καθώς και εμμένουσα παθολογική κυτταρολογία σε γυναίκες με προηγούμενες θεραπείες στον τράχηλο, μη ικανοποιητική κολποσκόπηση, υπόνοια αλλοίωσης εκ του αδενικού επιθηλίου και/ή αδυναμία εκτέλεσης συντηρητικής θεραπείας λόγω έλλειψης πλέον ενδοκολπικού τραχήλου. Εκτός περιπτώσεων σαφούς αντένδειξης, η προσέγγιση είναι λαπαροσκοπική και περιλαμβάνει ολική υστερεκτομή με ή χωρίς τα εξαρτήματα ανάλογα με την ηλικία, συνυπάρχουσα παθολογία και, για προεμνηνοπαυσιακές γυναίκες, την προτίμησή τους (Εικόνα 1).



Εικόνα 2: Χειρουργικό παρασκεύασμα υστερεκτομής μετά εξαρτημάτων

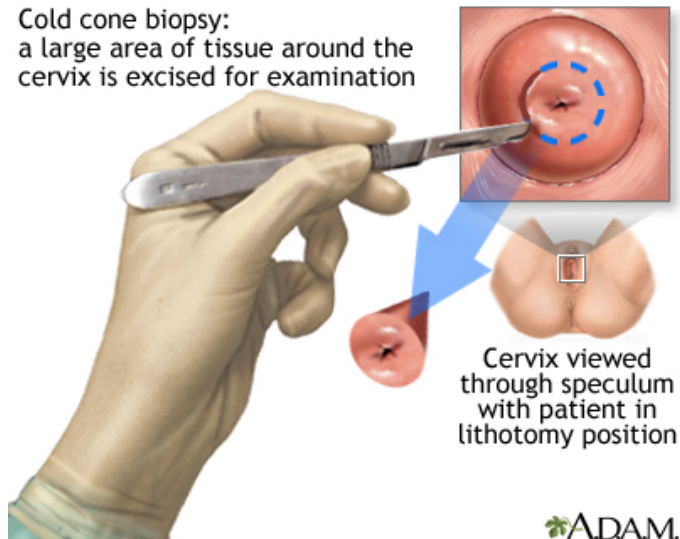
1.3.2 Αφαιρετικές μέθοδοι θεραπείας

Οι αφαιρετικές μέθοδοι θεραπείας περιλαμβάνουν την κωνοειδή εκτομή με νυστέρι, την Laser κωνοειδή εκτομή, την κωνοειδή εκτομή με αγκύλη διαθερμίας

(Large Loop Excision of the Transformation Zone, LLETZ) και την εκτομή της ζώνης μετασχηματισμού με βελόνη (Needle Excision of the Transformation Zone, NETZ).

Όλες, εκτός της κωνοειδούς εκτομής με νυστέρι, πραγματοποιούνται στη μεγάλη πλειοψηφεία των γυναικών σε βάση εξωτερικού ιατρείου υπό τοπική αναισθησία. Συγκρητικά με τις καταστροφικές μεθόδους πλεονεκτούν στο ότι αφαιρείται ολόκληρη η ζώνη μετάπτωσης και το παρασκεύασμα εξετάζεται ιστολογικά παρέχοντας πληροφορίες για την έκταση και το βαθμό της βλάβης καθώς και τα όρια εκτομής.

Η χρήση της κωνοειδούς εκτομής με νυστέρι είναι σήμερα σπάνια και περιορίζεται κυρίως σε περιπτώσεις που κυτταρολογικά υπάρχουν ευρήματα συμβατά με βλάβη εκ του αδενικού επιθηλίου. Χαρακτηριστικά, ο όγκος του ιστού που αφαιρείται είναι μεγαλύτερος και τα όρια εκτομής μπορούν να εκτιμηθούν πιά εύκολα ιστολογικά, απουσία θερμικής καταστροφής (Εικόνα 2).



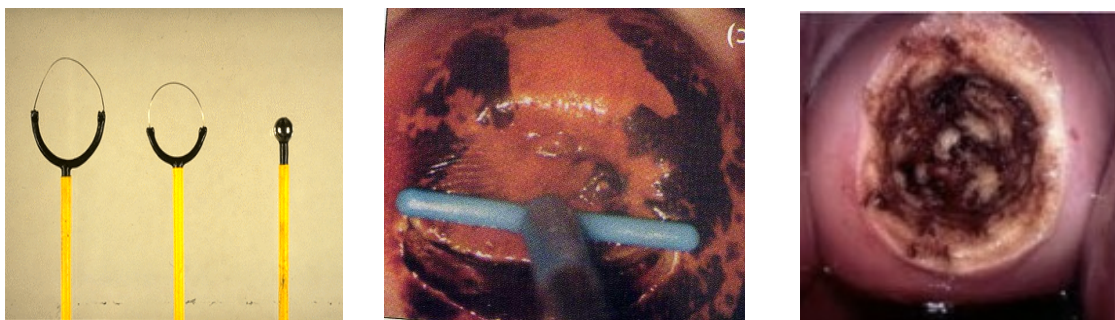
Εικόνα 2: Κωνοειδής εκτομή με νυστέρι

Η Laser εκτομή πλεονεκτεί στην ακρίβεια που επιτρέπει κατά την εκτομή της περιοχής που περιλαμβάνει τη βλάβη. Περιορισμούς στη χρήση της αποτελούν η μακρά καμπύλη εκμάθησης που απαιτεί και το κόστος του εξοπλισμού (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Laser κωνοειδής εκτομή

Κατά τις τελευταίες 2-3 δεκαετίες, μετά την περιγραφή της το 1989 από τον Walter Prendiville(14), η LLETZ είναι μακράν η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος θεραπείας για ενδοεπιθηλιακές τραχηλικές νεοπλασίες. Είναι απλή, φτηνή, με χαμηλό ποσοστό επιπλοκών και γρήγορη καμπύλη εκμάθησης και δύναται να αφαιρέσει άλλοτε άλλου μεγέθους κώνους ανάλογα με το μέγεθος της βλάβης και του τραχήλου της συγκεκριμένης γυναίκας χρησιμοποιώντας διαφορετικού μεγέθους αγκύλη διαθερμίας (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: LLETZ

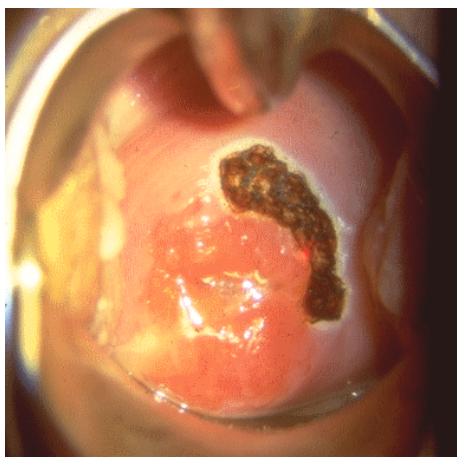
1.3.3 Καταστροφικές μέθοδοι θεραπείας

Οι καταστροφικές μέθοδοι θεραπείας περιλαμβάνουν την κρυοθεραπεία, την θερμική καταστροφή/εξάχνωση και την Laser εξάχνωση.

Εξ αυτών, η πλέον χρησιμοποιούμενη στις αναπτυγμένες χώρες για τη θεραπεία ενδοεπιθηλιακών βλαβών είναι η τελευταία. Στα πλεονεκτήματά της συγκαταλέγεται, όπως και για τη Laser εκτομή, η ακρίβεια και η δυνατότητα περιορισμού του ιστού που καταστρέφεται στην περιοχή ενδιαφέροντος (Εικόνα 5).

Η δύο πρώτες τεχνικές, έχουν πλέον εγκαταληφθεί ως μέθοδοι θεραπείας CIN στις αναπτυγμένες χώρες, χρησιμοποιούνται όμως ευρέως στον αναπτυσσόμενο κόσμο.

Για όλες της καταστροφικές μεθόδους θεραπείας, βασικό μειονέκτημα αποτελεί η απουσία ιστολογικού παρασκευάσματος, γεγονός που περιορίζει σημαντικά τη χρήση τους όταν η δυνατότητα αφαιρετικών μεθόδων και ιστολογίας είναι υπαρκτή.



Εικόνα 5: Laser εξάχνωση

1.4 Αφαιρετικές Θεραπείες – Επιπλοκές

1.4.1 Βραχυπρόθεσμες επιπλοκές

Άμεσες βραχυπρόθεσμες επιπλοκές των αφαιρετικών θεραπειών, οι οποίες δυνατόν να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της επέμβασης, είναι η αιμορραγία, αλλεργική αντίδραση στην τοπική αναισθησία και ο τραυματισμός γειτονικών ανατομικών δομών (κόλπος, ουροδόχος κύστη, ορθό). Έμμεσες επιπλοκές, στις πρώτες 4 εβδομάδες από τη θεραπεία, είναι η λοίμωξη και η δευτεροπαθής αιμορραγία.

1.4.2 Απώτερες επιπλοκές

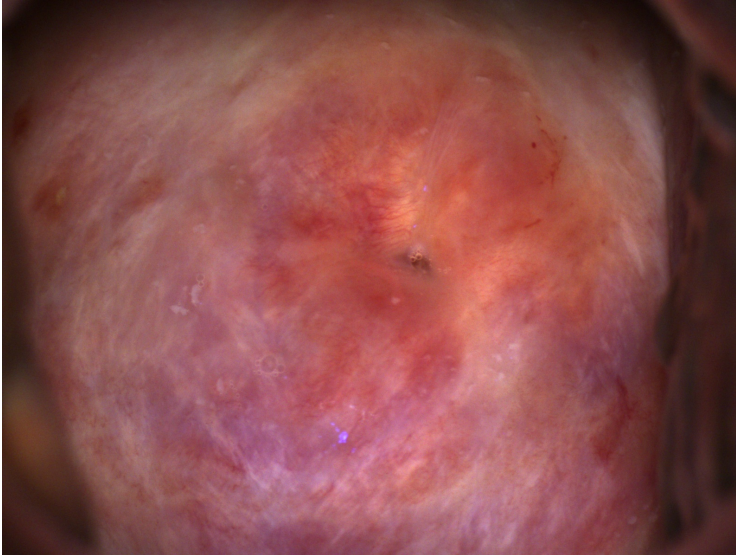
Οι απώτερες επιπλοκές εμφανίζονται μετά τις πρώτες 4-6 εβδομάδες και πιθανόν χρόνια μετά τη θεραπεία.

Ως αποτυχία της θεραπείας θεωρείται η διαπίστωση υπολοιπόμενης υψηλόβαθμης αλλοίωσης κατά τα επόμενα 2 χρόνια η οποία χρήζει επανάληψης της θεραπείας. Η πιθανότητα αποτυχίας, όταν ο χειριστής είναι κολποσκόπος εκπαιδευμένος στη συγκεκριμένη τεχνική, είναι <5%. Από την άλλη πλευρά, πρέπει να γίνει σαφές πως οι θεραπείες αυτές παρότι αφαιρούν/καταστρέφουν την αλλοίωση, οδηγώντας με υψηλά ποσοστά επιτυχίας σε αρνητικοποίηση της κυτταρολογίας, δεν καταπολεμούν αναγκαστικά την HPV λοίμωξη. Ακόμα και αν αυτό επιτευχθεί, λόγω αφενός μείωσης του ιϊκού φορτίου και αφετέρου ενίσχυσης της ανοσολογικής απόκρισης, η επαναλοίμωξη είναι ιδιαίτερα εύκολη. Για το λόγο αυτό, η πιθανότητα αυτών των γυναικών να αναπτύξουν εκ νέου λοίμωξη και/ή διηθητικό καρκίνο είναι

πολλαπλάσια εκείνης του γενικού πληθυσμού και παραμένει για πολλά χρόνια αργότερα(13, 15, 16).

Η στένωση του έξω τραχηλικού στομίου, οδηγώντας σε ανεπαρκή κυτταρολογικά δείγματα και μη ικανοποιητική κολποσκόπηση, αποτελεί επίσης καλά περιγραμμένη επιπλοκή των αφαιρετικών θεραπειών. Είναι πιθανότερο να εμφανιστεί σε μεγαλύτερες σε ηλικία, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή σε γυναίκες υπό χρόνια λήψη προγεστερόνης (Εικόνα 6). Έχει υποστηριχθεί σε αναδρομικές μελέτες πως η αποφυγή καυτηριασμού του κρατήρα περί του τραχηλικού καναλιού πιθανόν περιορίζει τον κίνδυνο εμφάνισης στένωσης(17).

Τις τελευταίες δεκαετίες, υπήρξε ιδιαίτερο και προοδευτικά αυξανόμενο ενδιαφέρον στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την πιθανή επιρροή των θεραπειών για CIN στην γονιμότητα και την έκβαση μελλοντικών κυήσεων. Επί του παρόντος, όπως φάνηκε σε πρόσφατη μεταανάλυση, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν διαφορά στη γονιμότητα των γυναικών μετά από θεραπεία. Φαίνεται όμως, πως οι γυναίκες αυτές έχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για αποβολές δευτέρου τριμήνου. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την αιτία που οδηγεί στην αύξηση του κινδύνου, με άλλα λόγια δεν είναι σαφές εάν σχετίζεται άμεσα με τη θεραπεία, οφείλεται σε συγχετικούς παράγοντες που είναι σημαντικά συχνότεροι στον πληθυσμό των γυναικών με CIN ή συνδυασμός των δύο(18).



Εικόνα 6: Στένωση έξω τραχηλικού στομίου μετά από θεραπεία

Σημαντικά μεγαλύτερη πρόοδος έχει επιτευχθεί στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ προηγούμενης θεραπείας και μαιευτικής πρωρότητας. Ξεκινώντας από τη δεκαετία του 1990, ερευνητικές ομάδες παρακολούθησαν το μήκος του τραχήλου πριν και μετά LLETZ, υποθέτοντας πως αυτό σχετίζεται με τον ιστό που αφαιρείται και τα αποτελέσματα πιθανόν να επηρεάσουν την έκβαση μελλοντικών κυήσεων(19). Σταθμό αποτέλεσε η μεταανάλυση από τους Kyrgiou et al το 2006 η οποία περιελάμβανε 27 μελέτες και έδειξε πως όλες οι αφαιρετικές μέθοδοι θεραπείας αυξάνουν τον κίνδυνο μελλοντικής πρωρότητας. Τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά για την κωνοειδή εκτομή με νυστέρι και την LLETZ και οριακά μη στατιστικά σημαντικά για την Laser εκτομή. Αντίθετα, η Laser εξάχνωση δεν φάνηκε να επηρεάζει τον κίνδυνο μελλοντικής πρωρότητας(5). Τη δημοσίευση αυτή, ακολούθησε πληθώρα αναδρομικών μελετών και δημοσιεύσεων που περιελάμβαναν ανάλυση των δεδομένων ανάλογα με το βαθμό πρωρότητας. Νέα μεταανάλυση από τους Arbyn et al το 2008, έδειξε πως η περιγεννητική θνησιμότητα και η σοβαρή

προωρότητα αυξάνεται στατιστικά σημαντικά μετά από κωνοειδή εκτομή με νυστέρι αλλά όχι μετά από LLETZ(6). Ταυτόχρονα, οι κατευθυντήριες οδηγίες και πρακτικές άρχισαν να αλλάζουν και να συζητείται η πιθανή χρήση των καταστροφικών τεχνικών σε μεγαλύτερο αριθμό γυναικών(20).

Η βασική μέχρι στιγμής επιχειρηματολογία που εξέτασε από διαφορετική σκοπιά το θέμα, ήταν αυτή από την ομάδα της M. Cruickshank το 2009. Δημοσιεύοντας μία μεγάλη αναδρομική μελέτη που ανέλυσε δεδομένα από το εθνικό σύστημα καταγραφής της Σκοτίας, έδειξαν πως ο κίνδυνος προωρότητας είναι ίδιος για τις γυναίκες που έχουν CIN3 βλάβες, ανεξάρτητα από το αν υποβλήθηκαν ή όχι σε θεραπεία, υποστηρίζοντας πως πιθανότατα συγχυτικοί παράγοντες πιο συχνοί σε αυτόν τον πλυθισμό ευθύνονται για την αύξηση του κινδύνου και όχι η αφαίρεση τραχηλικού ιστού(21).

Τελικά, φαίνεται πως η πραγματικότητα είναι πολυπαραγοντική και συνδυασμός διαφορετικών παραμέτρων. Πιθανότατα οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε μία μόνο θεραπεία με βάθος εκτομής έως 15mm δεν εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο από εκείνες με CIN3 που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία. Έαν όμως το βάθος θεραπείας είναι μεγαλύτερο ή ακολουθήσει δεύτερη εκτομή ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά(22).

1.5 Αναγέννηση του τραχήλου μετά από θεραπεία

Η επούλωση του τραχήλου μετά από θεραπεία έχει φανεί να ολοκληρώνεται 3 με 6 μήνες μετά την επέμβαση (Εικόνα 7). Προηγούμενες μελέτες χρησιμοποίησαν απεικόνιση με υπέρηχο σε μία προσπάθεια να εκτιμήσουν την επούλωση και να την συσχετίσουν με το έλλειμμα ιστού αμέσως μετά την αφαίρεση(19, 23). Οι πρώτες αυτές μελέτες έδειξαν πως η επούλωση δεν σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το μέγεθος του κώνου.



Εικόνα 7: Επουλωθής τράχηλος μετά θεραπεία

Παρόλα ταύτα, είναι γενικά αποδεκτό στη βιβλιογραφία ότι το ποσό του ιστού που αφαιρείται σχετίζεται με την πιθανότητα μελλοντικής προωρότητας, παραπέμποντας σε διαφορετική ποιότητα και/ή ποσότητα επουλωθέντος ιστού. Σε δημοσιευμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας το 2009, ο W. Prendiville εξέφρασε την άποψη ότι παραμένει ακαθόριστο εάν παίζει σημαντικότερο ρόλο το επιθήλιο ή τραχηλικό στρώμα που αφαιρείται, κάτι που συνδέει την επούλωση με τις διαστάσεις αλλά και το είδος του αφαιρεθέντος ιστού(24).

Τα πιθανά σενάρια αιτιολόγησης για την μειονεξία του επουλωθέντος ιστού είναι αφ' ενός η προσφορά ανεπαρκούς μηχανικής στήριξης λόγω ποσοτικού ελλείμματος και αφ' ετέρου η μειονεκτική ποιότητα του ιστού σε σχέση με τον αρχικό τραχήλο. Στη δεύτερη κατηγορία συγκαταλέγονται τόσο η σύνθεση του ιστού όσο και ανοσολογικοί παράγοντες όπως η διαταραχή μηχανισμών άμυνας και μεταβολές στη φυσιολογική χλωρίδα.

Η παρούσα διατριβή, επικεντρώνεται στο πιθανό ποσοτικό μειονέκτημα και τη σχέση που αυτό μπορεί να έχει με το ποσοστό του τραχηλικού ιστού που αφαιρείται.

Όσον αφορά τη σύνθεση του επουλωθέντος ιστού, δεδομένα στη βιβλιογραφία υποστηρίζουν ότι η περιεκτικότητα του τραχήλου σε κολλαγόνο, καθώς και η αλλαγή της ελαστικότητας του τελευταίου με την ηλικία και τους προηγούμενους τοκετούς, πιθανόν μεταβάλλει την ικανότητά του για προσφορά μηχανικής στήριξης. Παρ' αυτά, συγκριτικές μελέτες γυναικών με ανεπάρκεια τραχήλου, από την ίδια ερευνητική ομάδα, δεν έδειξαν διαφορά στην περιεκτικότητα σε κολλαγόνο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου(25, 26). Οι Paraskevaïdis et al, κοίταξαν την σύνθεση του ιστού σε μικρό αριθμό γυναικών που υπεβλήθησαν σε δεύτερη θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης τους(23). Στο μικρό αυτό δείγμα (6 γυναίκες), δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη σύνθεση του ιστού μεταξύ του παρασκευάσματος της πρώτης και της δεύτερης LLETZ.

Τέλος, η συνεισφορά της πιθανής μεταβολής σε ανοσολογικούς παράγοντες (τραχηλική βλέννη, φυσιολογική χλωρίδα), αποτελούν αντικείμενο μελέτης ερευνητικών πρωτοκόλλων, συνεχεία της παρούσας διατριβής (βλ. ειδικό μέρος, το επόμενο βήμα).

1.6 Μηχανισμοί ωρίμανσης τραχήλου κατά την κύηση και τον τοκετό

Οι φυσιολογικές και παθολογικές αλλαγές του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια της κύησης που οδηγούν στην ωρίμανση του τραχήλου, θεωρείται ότι ελέγχονται από πληθώρα ορμονικών αλλαγών, με αποτέλεσμα την εξάλειψη και την διαστολή.

Είναι γεγονός, ότι πολλές βιοχημικές και λειτουργικές αλλαγές συμβαίνουν στον τραχηλικό συνδετικό ιστό κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι αυτές, που συνιστούν τη διαδικασία ωρίμανσης και κατά κανόνα στερούνται συμπτωματολογίας. Η διαδικασία ξεκινά στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και συνεχίζεται μέχρι το τέλος καταλήγοντας στην εξάλειψη και διαστολή. Η συνέχεια των γεγονότων και ο έλεγχος κάθε μη αντιστρεπτού βήματος εξαρτώνται από περίπλοκες διαδικασίες και συστήματα. Το έξωκυτταρικό στρώμα του τραχήλου θεωρείται ότι παίζει τον σημαντικότερο ρόλο στην σταθερότητα του ιστού. Αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο (70% τύπου I και 30% τύπου III) καθώς και ελαστίνη και πρωτεογλυκάνες. Έχει φανεί σε μελέτες ότι κατά την διάρκεια της κύησης η περιεκτικότητα σε κολλαγόνο τύπου I μειώνεται δραματικά επιτρέποντας την τραχηλική ωρίμανση(27). Επίσης σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος των ορμονών και παραγόντων ενεργοποίησης μέσω περίπλοκων δικτύων και παράλληλων μονοπατιών μη πλήρως κατανοητών. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα θεωρείται ότι εμπλέκεται σε σημαντικό βαθμό στην διαδικασία, συνθέτοντας νευροδιαβιβαστές οι οποίοι απελευθερώνονται τοπικά στον τράχηλο και δρούν σε εξειδικευμένους υποδοχείς.

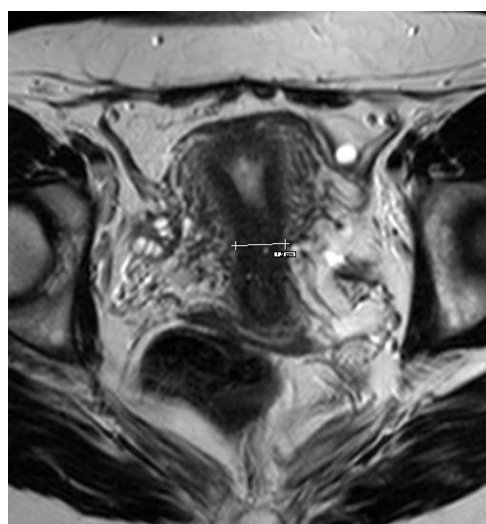
Η πρόωρη ωρίμανση συχνά συνδέεται με λοίμωξη και φλεγμονώδη αντίδραση. Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί ελέγχου και οι αλληλεπιδράσεις που έχουν ως καταληκτικό

αποτέλεσμα τον πρόωρο τοκετό, παρ'ότι πρόκειται για ιδιαίτερα συχνό φαινόμενο με υψηλό μαιευτικό ενδιαφέρον, δεν είναι ακόμη σαφώς κατανοητοί. Τοπικοί ανοσολογικοί παράγοντες καθώς και η μεταβολή της φυσιολογικής χλωρίδας φαίνεται ότι παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην εξέλιξη των γεγονότων(28).

1.7 Απεικόνιση

Κατά το σχεδιασμό και την έναρξη της παρούσας μελέτης, παρότι η υπερηχογραφική απεικόνιση έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για τον υπολογισμό του τραχηλικού ελλείμματος σε παρόμοιες μελέτες(19, 29), δεν υπήρχαν δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με την ακρίβεια υπολογισμού του όγκου του τραχήλου υπερηχογραφικά εκτός κύησης.

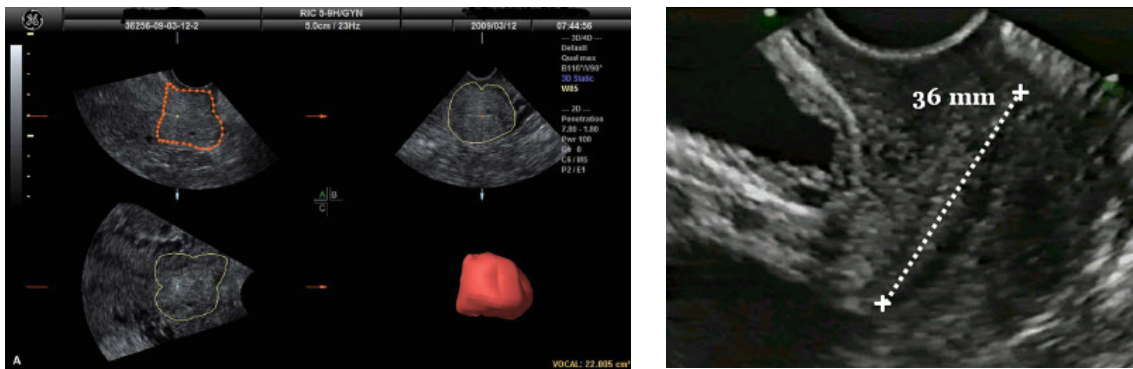
Όσον αφορά την απεικόνιση του τραχήλου με μαγνητική τομογραφία, δημοσιευμένα δεδομένα έχουν δείξει στενή συσχέτιση μεταξύ του υπολογιζόμενου με μαγνητική τομογραφία προεγχειρητικά όγκου και του χειρουργικού παρασκευάσματος, για καρκίνους τραχήλου(30). Επιπλέον, η τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί ώστε να καθορισθεί το φυσιολογικό εύρος των διαστάσεων του τραχήλου, και η χρησιμοποίηση του μαθηματικού μοντέλου του κυλίνδρου για τον υπολογισμό του όγκου είναι καλά περιγεγραμμένη(31, 32) (Εικόνα 8).



Εικόνα 8: Υπολογισμός όγκου τραχήλου με MRI

Το 2011 οι Papoutsis et al δημοσίευσαν αποτελέσματα που δείχνουν ότι ο υπολογισμός του όγκου του τραχήλου σε μη εγκύμονα μήτρα, χρησιμοποιώντας δυσδιάστατο διακολλικό υπέρηχο, και ακολουθώντας το μαθηματικό μοντέλο του κυλίνδρου (Εικόνα 9), είναι εξίσου ακριβής με την Vocal τρισδιάστατη υπερηχογραφία(33).

Υπό το φως των νέων δεδομένων, ο υπερηχογραφικός υπολογισμός του όγκου του τραχήλου θεωρήθηκε ως η προτιμητέα πλέον επιλογή.



Εικόνα 9: Υπολογισμός όγκου τραχήλου με TVUSS

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

2.1 Υπόθεση - Πρωτόκολο Μελέτης

Εισαγωγή:

Δεν υπάρχουν μελέτες που να συσχετίζουν την αναγεννητική ικανότητα του τραχήλου της μήτρας με το ποσοστό αφαίρεσης/καταστροφής σε περιπτώσεις θεραπευτικών επεμβάσεων για ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μελέτες συμπεριφοράς του τραχήλου σε μελλοντικές κυήσεις σε σχέση με το ποσοστό αφαίρεσης/καταστροφής, στις περιπτώσεις αυτές.

Σκοπός:

Διεξαγωγή προοπτικής μελέτης που θα συσχετίζει την αναγεννητική ικανότητα του τραχήλου της μήτρας (όσον αφορά την ποσότητα αλλά και την ποιότητα), με το ακριβές ποσοστό του όγκου εκτομής όπως αυτό υπολογίζεται με μαγνητική τομογραφία (MRI) τραχήλου, που είναι και ο ακριβέστερος τρόπος. Επιπλέον, θα μελετηθούν τα μαιευτικά επακόλουθα εκτομής της ζώνης μετάπτωσης με ευρεία αγκύλη (Large Loop Excision of the Transformation Zone: LLETZ) χρησιμοποιώντας διαδοχικές μετρήσεις του μήκους του τραχήλου με TVS σε όσες γυναίκες μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της μελέτης, αλλά και η ύπαρξη διαφοροποίησης στη συμπεριφορά σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε 2^η LLETZ κατά το ίδιο διάστημα.

Υλικό:

Στη μελέτη θα συμπεριληφθούν όλες οι γυναίκες που είναι άτοκες ή επιθυμούν μελλοντική κύηση και προσέρχονται για θεραπεία (LLETZ) ανεξαρτήτως ηλικίας και

βαθμού ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης. Η ένδειξη για θεραπεία θα τίθεται κυτταρολογικά και κολποσκοπικά.

Αποκλείονται:

α) Γυναίκες που είχαν στο παρελθόν υποβληθεί σε συντηρητική θεραπεία για ενδοεπιθηλιακή δυσπλασία

β) Γυναίκες στις οποίες υπάρχει αντένδειξη διεξαγωγής MRI (βηματοδότης, Ηχ αρθροπλαστικής κ.λ.π.)

Μέθοδος:

Υπολογισμός του όγκου του τραχήλου με MRI (V_1) σε κάθε γυναίκα που προσέρχεται για LLETZ πριν την επέμβαση (μέθοδος αναφοράς).

Υπολογισμός του όγκου του τραχήλου με διακολπικό υπερηχογράφημα (Transvaginal Ultrasound Scan: TVS) (V_1') πριν την επέμβαση. Εάν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο, υπολογίζεται το ποσοστό απόκλισης θεωρώντας ως μέθοδο αναφοράς την MRI.

LLETZ και ογκομέτρηση (με ογκομετρικό σωλήνα) του αφαιρεθέντος ιστού. Στον όγκο αυτό, προστίθεται ο εκτιμώμενος όγκος θερμικής καταστροφής από τη μπίλια διαθερμίας. Το σύνολο ονομάζεται (V_2).

Έξι μήνες μετά, γίνεται εκ νέου MRI και TVS και υπολογίζεται ο όγκος του τραχήλου μετά την επούλωση, (V_3) και (V_3')

Τελικά, υπολογίζεται το ποσοστό όγκου τραχηλικού ιστού που αφαιρέθηκε $V_A=(V_2/V_1)\%$ και το ποσοστό επούλωσης $V_E=(V_1-V_3)/V_2\%$.

Εκτιμάται επίσης η ποιότητα του σήματος του επούλωθέντος ιστού και εξάγονται συμπεράσματα για την ποιότητα του ίδιου του ιστού σε σχέση με τον όγκο εκτομής.

Υποκατηγορίες (subgroups) :

A) Κάποιες από τις γυναίκες που θα συμπεριληφθούν στη μελέτη, θα μείνουν έγκυες ενώ αυτή είναι σε εξέλιξη. Στις γυναίκες αυτές, θα μετράται το μήκος/όγκος του τραχήλου με TVS κατά τον 2^ο, 4^ο, 6^ο και 8^ο μήνα της κύησης, χρησιμοποιώντας το ποσοστό απόκλισης μεταξύ TVS και MRI που είχε αρχικά υπολογιστεί. Οι μετρήσεις, θα γίνονται στο ίδιο μηχάνημα και από τον ίδιο χειριστή. Τα συμπεράσματα θα αφορούν τα μαιευτικά επακόλουθα της LLETZ ανάλογα με το ποσοστό του όγκου εκτομής.

B) Ένας αριθμός από τις γυναίκες που θα συμπεριληφθούν στη μελέτη, θα χρειαστεί να υποβληθούν σε δεύτερη LLETZ για υπολειπόμενη νόσο ή υποτροπή ενώ αυτή είναι σε εξέλιξη. Στις γυναίκες αυτές, θα ακολουθείται εκ νέου το πρωτόκολο, και θα εκτιμώνται οι διαφορές στην ανάπλαση και ποιότητα του τραχηλικού ιστού σε σχέση με την πρώτη LLETZ.

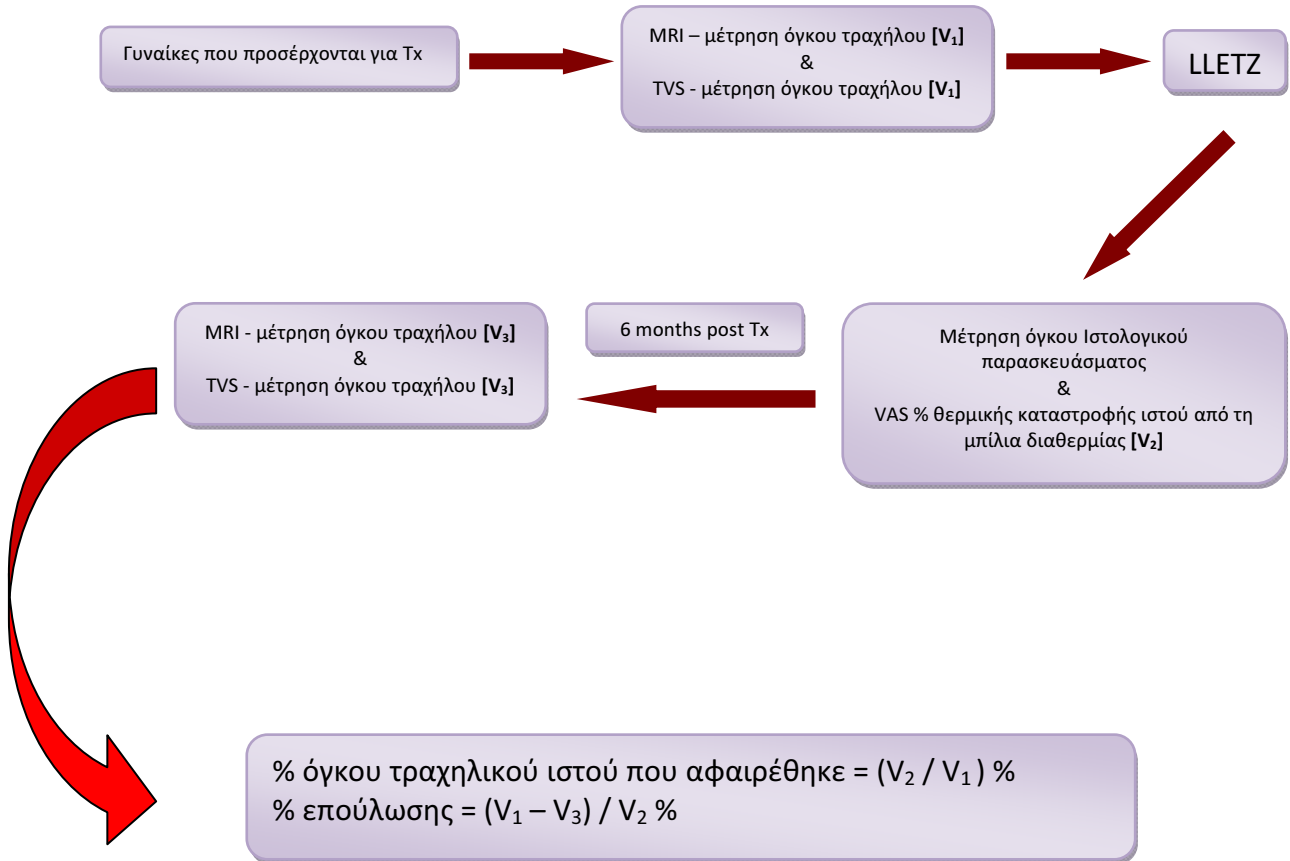
Η Υποψήφια Διδάκτορας:

Χριστίνα Φουντά, Ιατρός

Ο Επιβλέπων:

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής
Ιωαννίνων

Ποσοτικός και ποιοτικός καθορισμός αναγεννητικής ικανότητας τραχηλικού ιστού, μετά από συντηρητική θεραπεία ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων τραχήλου σε συσχέτιση με το ποσοστό εκτομής, και συμπεριφορά αυτού σε πιθανή μελλοντική κύηση.



Εξαγωγή συμπερασμάτων:

1. Εκτίμηση του % επούλωσης ανάλογα με το % αφαιρεθέντος ιστού.
2. Εκτίμηση ποιότητας επούλωθentos ιστού (χαρακτήρες σήματος MRI), ανάλογα με το % της αφαίρεσης.

2.2 Μελέτη – Αποτελέσματα

2.2.1 Εισαγωγή

Αποτελεί αναμφισβήτητο κανόνα της ιατρικής επιστήμης ότι η θεραπεία κάθε νόσου οφείλει να έχει υψηλά ποσοστά επιτυχίας με τη μικρότερη δυνατή νοσηρότητα και δυσμενείς μελλοντικές επιπτώσεις. Ακόμη περισσότερο, όταν αφορά πληθυσμό κατά κανόνα υγιή και νεαρής ηλικίας, κάτι που χαρακτηρίζει τις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας.

Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία που υποστηρίζουν τη μη υπεροχή κάποιας από τις αφαιρετικές και / ή καταστροφικές μεθόδους θεραπείας όσον αφορά τα ποσοστά αποτυχίας(34), τον κίνδυνο μελλοντικής διηθητικής νόσου(35, 36) καθώς και τις άμεσες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές(37). Η εκτομή της ζώνης μετάπτωσης με ευρεία αγκύλη (Large Loop Excision of the Transformation Zone: LLETZ), είναι η πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος τις τελευταίες δεκαετίες καθώς παρουσιάζει σαφή πλεονεκτήματα έναντι των υπολοίπων(14).

Παρότι οι άμεσες επιπλοκές θεωρούνται γενικά σπάνιες και ήπιες όταν προκύπτουν, σχετικά πρόσφατα δεδομένα στη βιβλιογραφία έστρεψαν το ενδιαφέρον στις πιθανές μελλοντικές μαιευτικές επιπλοκές(5, 6, 38-45), δείχνοντας πως οι αφαιρετικές θεραπείες σχετίζονται με στατιστικά σημαντική αύξηση της πιθανότητας εμφάνισής τους. Η κωνοειδής εκτομή με νυστέρι, η laser εκτομή καθώς και η LLETZ φαίνονται να αυξάνουν τον κίνδυνο προωρότητας, χαμηλού βάρους γέννησης και πρόωρης πρώιμης ρήξης υμένων(5). Παρολ' αυτά, μόνο η κωνοειδής εκτομή φάνηκε να αυξάνει στατιστικά σημαντικά τα σοβαρά κλινικά επακόλουθα

όπως η βαριά προωρότητα (<28 εβδομάδες κύησης) και η περιγεννητική θνησιμότητα(6).

Είναι λογικό, πως η ποσότητα του τραχηλικού ιστού που αφαιρείται και/ή καταστρέφεται ως αποτέλεσμα της θεραπείας σηματοδοτεί παράγοντα κινδύνου, πιθανά πλέον σημαντικό της μεθόδου που χρησιμοποιείται. Με την κάθε μέθοδο, αν και σε άλλοτε άλλο βαθμό, μπορεί να αφαιρεθεί μικρότερη ή μεγαλύτερη ποσότητα ιστού. Αν λοιπόν αναλύαμε τα μαιευτικά επακόλουθα σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε LLETZ μεγάλων διαστάσεων και μόνο, πιθανόν τα αποτελέσματα να μην διέφεραν από εκείνες που αντιμετωπίστηκαν με κωνοειδή εκτομή. Η ανάλυση 3 μελετών που συμπεριελάμβαναν δεδομένα σχετικά με το βάθος εκτομής, έδειξε αυξημένο κίνδυνο προωρότητας όταν το βάθος ξεπερνά τα 10mm(5). Επιπλέον, φάνηκε σε αναδρομικές μελέτες ότι αύξηση του βάθους εκτομής πάνω από ένα κρίσιμο όριο οδηγεί σε κατακόρυφη αύξηση των ποσοστών προωρότητας(22).

Αντίστροφα, αν υποθέσουμε πως ο όγκος του τραχήλου και το μήκος του ενδοτραχηλικού καναλιού διαφέρουν σημαντικά στον πληθυσμό, τότε παρόμοιοι σε όγκο κώνοι θα αντιπροσώπευαν διαφορετικά ποσοστά εκτομής σε σχέση με το συνολικό όγκο του τραχήλου, σε διαφορετικές γυναίκες. Θα μπορούσε λοιπόν να υποτεθεί, πως τα δυσμενή μαιευτικά επακόλουθα είναι κυρίως αποτέλεσμα του ποσοστού του όγκου του τραχήλου που αφαιρείται και όχι του βάθους εκτομής ή της κατά περίπτωση μεθόδου.

Αν και αναφέρονται σε μεγάλες σειρές ασθενών, τα υπάρχοντα δεδομένα στη βιβλιογραφία έχουν όλα προκύψει από αναδρομικές μελέτες και θεωρούνται ως εκ τούτου ευάλωτα σε σφάλματα επιλογής και συγχυτικούς παράγοντες.

Η παρούσα προοπτική μελέτη, είχε ως στόχο να εκτιμήσει τους παράγοντες που θα μπορούσαν επιτυχώς να προβλέψουν την αναγεννητική ικανότητα του τραχήλου και να προσδιορίσει εάν αυτή κυρίως εξαρτάται από τις απόλυτες διαστάσεις του κώνου ή το σχετικό όγκο που τελικά αφαιρείται και/ή καταστρέφεται.

2.2.2 Υλικό & Μέθοδοι:

Σχεδιασμός, κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού και έκβαση:

Προοπτική μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική από τον Ιανουάριο του 2009 έως το Φεβρουάριο του 2010.

Όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες επρόκειτο να υποβληθούν σε LLETZ για CIN και επιθυμούσαν μελλοντική τεκνοποίηση συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ανεξαρτήτως βαθμού αλλοίωσης και προηγούμενης τεκνοποίησης.

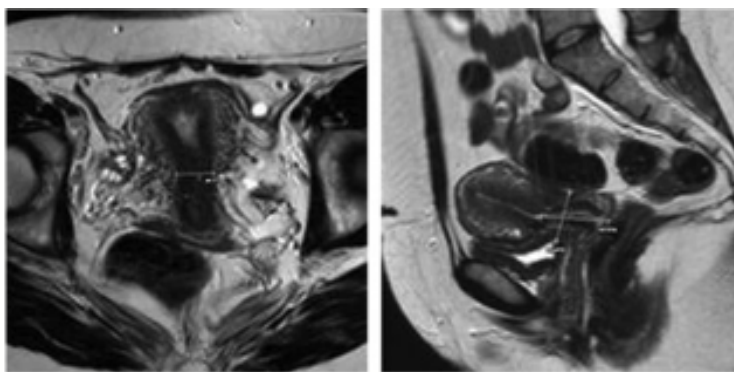
Όσες είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ή είχαν συμπληρώσει την οικογένειά τους αποκλείστηκαν.

Εξετάσαμε την διαφορετικότητα στο μέγεθος του τραχήλου καθώς και τον όγκο του τραχήλου πριν και μετά τη θεραπεία. Στη συνέχεια, καθορίσαμε το έλλειμμα επούλωσης του τραχήλου και το συσχετίσαμε με το μέγεθος του αφαιρεθέντος κώνου.

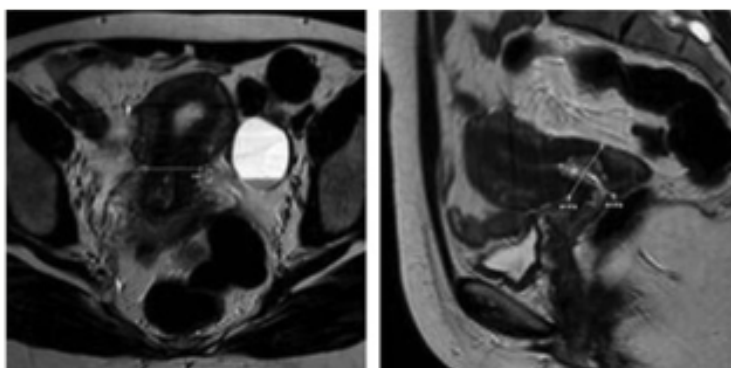
Πρωτόκολλο:

Οι διαστάσεις του τραχήλου πριν τη θεραπεία εκτιμήθηκαν με μαγνητική τομογραφία συντονισμού (T1 και T2 εικόνες). Ο όγκος υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το μαθηματικό μοντέλο υπολογισμού όγκου του κυλίνδρου(31, 32): Όγκος = $\pi \times [(προσθιοπίσθια \text{ διάμετρος} + \text{εγκάρσια}) / 4]^2 \times \text{μήκος}$. Ως μήκος, ορίστηκε η απόσταση μεταξύ έσω και έξω τραχηλικού στομίου. Το μέσον αυτής της ευθείας, θεωρήθηκε μέσον του τραχηλικού καναλιού και χρησιμοποιήθηκε ώστε να υπολογιστούν η προσθιοπίσθια και εγκάρσια διάμετροι του τραχήλου (Εικόνα 10,11).

Οι θεραπείες πραγματοποιήθηκαν από πεπειραμένο κολποσκόπο. Ο όγκος του φρέσκου παρασκευάσματος μετρήθηκε σε δοκιμαστικό σωλήνα με νερό βρύσης χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του Αρχιμήδη. Το βάθος και η διάμετρος του κώνου μετρήθηκαν και καταγράφηκαν επίσης. Το ποσοστό του ιστού που καταστράφηκε κατά περίπτωση κατά τον καυτηριασμό του κρατήρα με τη μπίλια διαθερμίας, εκτιμήθηκε από τον κολποσκόπο και καταγράφηκε ως ποσοστό επί του όγκου του αφαιρεθέντος κώνου. Η έκταση της αλλοίωσης (τεταρτημόρια τραχήλου που καταλάμβανε) και ο τύπος της ζώνης μετάπτωσης καταγράφησαν επίσης.



Εικόνα 10: Άτοκος 32 ετών. ΠΟ διάμετρος=29mm, εγκάρσια διάμετρος=21mm, μήκος=36mm, όγκος τραχήλου=17,6mls



Εικόνα 11: Πολυτόκος 36 ετών. ΠΟ διάμετρος=28mm, εγκάρσια διάμετρος=27mm, μήκος=29mm, όγκος τραχήλου=17,8mls

Η μαγνητική τομογραφία επαναλήφθηκε 6 μήνες μετά τη θεραπεία ώστε να εκτιμηθεί η επούλωση του τραχήλου. Ο νέος όγκος τραχήλου υπολογίστηκε και συσχετίστηκε με το ποσοστό του όγκου που αφαιρέθηκε κατά τη θεραπεία.

Ανάλυση:

Υπολογίσαμε τον μέσο, διάμεσο, τεταρτημόρια και ιστογράμματα και εκτιμήσαμε τη διαφοροποίηση μεταξύ γυναικών για σειρά μεταβλητών όπως ο όγκος του κώνου, ο όγκος του τραχήλου πριν τη θεραπεία και 6 μήνες μετά, το ποσοστό του όγκου που αφαιρέθηκε (όγκος κώνου/όγκος τραχήλου πριν τη θεραπεία), το έλλειμα επούλωσης (όγκος τραχήλου πριν τη θεραπεία – όγκος τραχήλου 6 μήνες μετά τη θεραπεία) και το σχετικό έλλειμα επούλωσης στους 6 μήνες (όγκος τραχήλου 6 μήνες μετά τη θεραπεία/όγκος τραχήλου πριν τη θεραπεία). Η σχέση μεταξύ όγκου του αφαιρεθέντος κώνου και βαθμού/μεγέθους αλλοίωσης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας box plots, test for trend και ανάλυση μεταβλητότητας. Τέλος, επιχειρήσαμε να προβλέψουμε το σχετικό έλλειμα επούλωσης στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία χρησιμοποιώντας ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών (multivariate linear regression analysis) με τις εξείς μεταβλητές: Ηλικία, τόκος, βαθμός και μέγεθος αλλοίωσης, αρχικός απόλυτος όγκος τραχήλου, όγκος κώνου και ποσοστό εκτομής.

2.2.3 Αποτελέσματα:

Συνολικά 48 γυναίκες συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Όλες υπεβλήθησαν σε LLETZ. Είκοσι εννέα εξ αυτών υπεβλήθησαν σε επαναληπτική μαγνητική τομογραφία στους 6 μήνες από τη θεραπεία. Το ηλικιακό εύρος ήταν μεταξύ 23 και 42 ετών (διάμεσος=31,5) ενώ 32 εξ αυτών ήταν άτοκες. Η πλειοψηφία είχε ιστολογικό αποτέλεσμα συμβατό με υψηλόβαθμη αλλοίωση: 5(10%) CIN1, 25(52%) CIN2 και 18(38%) CIN3. Ο αριθμός των τερτατημορίων του τραχήλου που περιελάμβανε η αλλοίωση ήταν 1 σε 4(8%) γυναίκες, 2 σε 12(25%) γυναίκες, 3 σε 8(17%) γυναίκες και 4 σε 24(50%) γυναίκες.

Ο αριθμός των τερτημορίων της βλάβης βρέθηκε να σχετίζεται θετικά και σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το βαθμό της αλλοίωσης (chi square test for trend, πίνακας 2).

Πίνακας 2: Συσχέτιση μεταξύ μεγέθους και βαθμού αλλοίωσης

Number of quadrants affected by CIN	Severity of CIN			Total
	CIN1	CIN2	CIN3	
1	2 <i>0.50</i>	2 <i>0.50</i>	0 <i>0.00</i>	4 <i>1.00</i>
2	2 <i>0.17</i>	7 <i>0.58</i>	3 <i>0.25</i>	12 <i>1.00</i>
3	1 <i>0.13</i>	5 <i>0.63</i>	2 <i>0.25</i>	8 <i>1.00</i>
4	0 <i>0.00</i>	11 <i>0.46</i>	13 <i>0.54</i>	24 <i>1.00</i>
Total	5 <i>0.10</i>	25 <i>0.52</i>	18 <i>0.38</i>	48 <i>1.00</i>

Ο όγκος του τραχήλου (μαγνητική τομογραφία) πριν τη θεραπεία παρουσίασε σημαντική διακύμανση μεταξύ των γυναικών (11-40' cm³ διάμεσος 23 cm³) ενώ ο όγκος του ιστού που αφαιρέθηκε/καταστράφηκε μεταξύ 1 και 7 cm³ (διάμεσος 3 cm³). Το εκτιμώμενο ποσοστό εκτομής παρουσίασε διακύμανση μεταξύ 4% και 39%

(διάμεσος 11%). Η κατανομή των διαστάσεων του κώνου (μήκος και όγκος), το μήκος και ο όγκος του τραχήλου πριν και 6 μήνες μετά την θεραπεία καθώς και η διακύμανση του ελλείματος και του σχετικού ελλείματος στους 6 μήνες παρουσιάζονται στον πίνακα 3 και στο σχήμα 2.

Πίνακας 3: Κατανομή διαστάσεων του αφαιρεθέντος κώνου (+ όγκος ιστού που καταστράφηκε) και του όγκου του τραχήλου πριν και 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

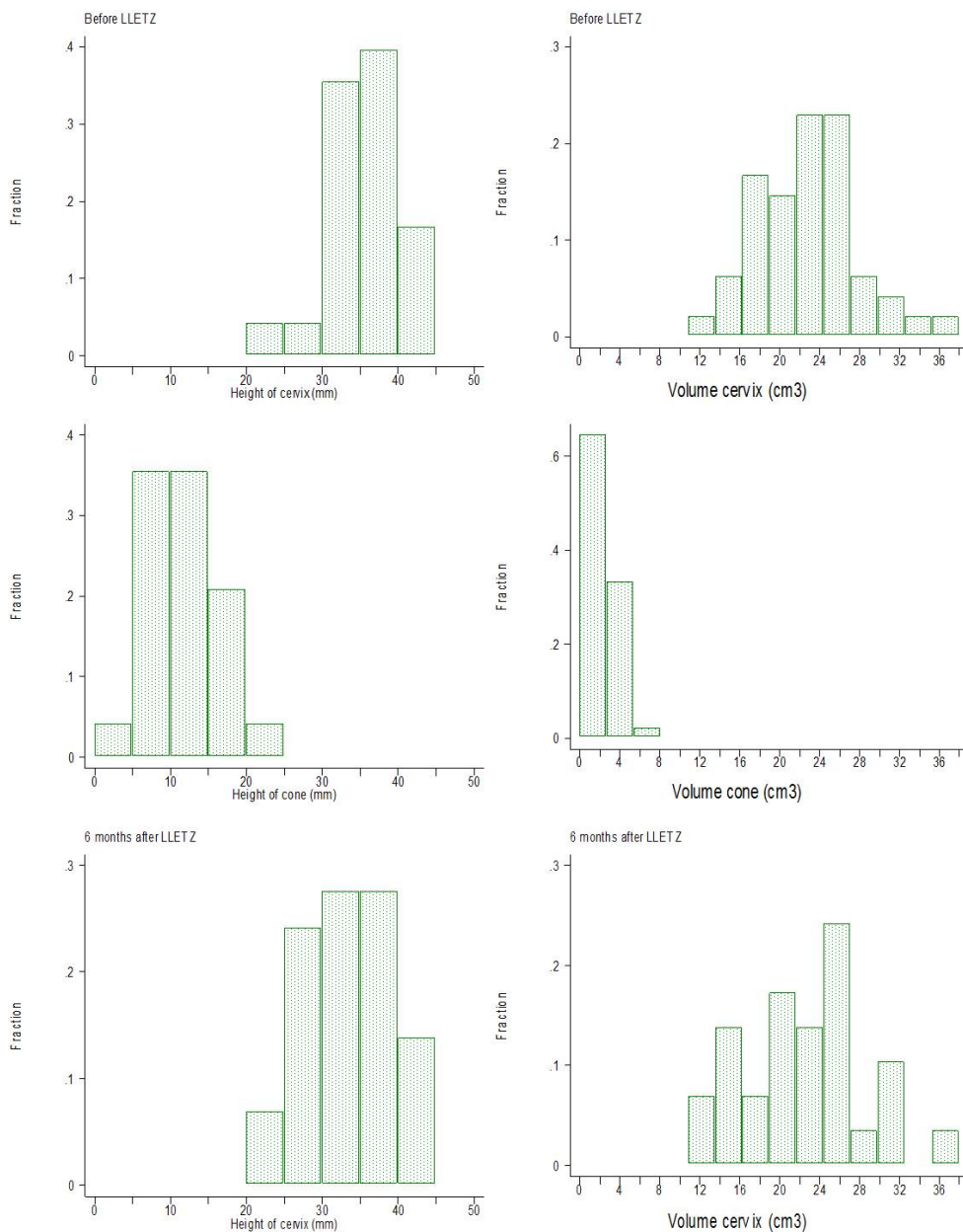
<i>Cone</i>	N	Mean	SD mean	Q1	Median	Q3
Height (mm)	48	11.1	4.2	7.5	11.0	14.5
Anteroposterior width (mm)	48	20.9	3.7	19.0	21.0	23.0
Transversal width (mm)	48	17.4	3.6	15.0	18.0	20.0
Volume cone excised (cm ³)	48	2.4	1.2	1.6	2.2	3.2
Volume cone + ablated tissue (cm ³)	48	2.6	1.4	1.6	2.4	3.5
Proportion excised (%)	48	11.1	6.9	6.0	9.5	13.7
Proportion excised + ablated (%)	48	12.2	8.0	6.0	10.5	14.6
<i>Cervix</i>						
Volume before LLETZ (cm ³)	48	22.8	4.9	19.0	22.7	25.9
Volume at 6 month (cm ³)	29	22.3	5.8	18.7	22.5	25.1
Deficit at 6 month (cm ³)	29	1.1	1.0	0.3	0.5	2.0
Proportional deficit (%)	29	5.5	6.3	1.1	1.9	9.3

Ο όγκος του κώνου (σε απόλυτη τιμή ή ως ποσοστό του τραχήλου που αφαιρέθηκε) φάνηκε να αυξάνεται με τον αριθμό των τεταρτημορίων της αλλοίωσης και το βαθμό της αλλοίωσης (σχήμα 3). Παρά ταύτα, όταν τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, το μέγεθος της αλλοίωσης και μόνο φάνηκε να καθορίζει το μέγεθος του κώνου.

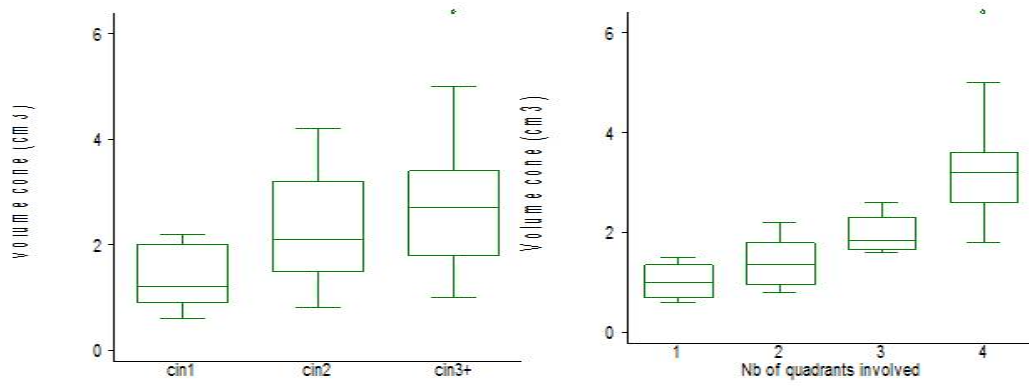
Το απόλυτο έλλειμμα στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία, φάνηκε να σχετίζεται θετικά με το μέγεθος του κώνου και αρνητικά με τον αρχικό όγκο πριν τη LLETZ. Παρά ταύτα, η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών, έδειξε το σχετικό έλλειμμα να καθορίζεται από το ποσοστό του όγκου που αφαιρέθηκε και μόνο. Η ηλικία, ο βαθμός και το μέγεθος της αλλοίωσης, ο απόλυτος όγκος του

τραχήλου και ο όγκος του κώνου δεν φάνηκε να επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Η αύξηση του ποσοστού του όγκου που αφαιρείται κατά 1% φάνηκε να αυξάνει το σχετικό έλλειμμα epουλωσης κατά 0.91% (CI 0.65-1.17%).

Τέσσερις γυναίκες από τον πληθυσμό της μελέτης έμειναν έγκυες μετά τη θεραπεία και μία χρειάστηκε να υποβληθεί σε δεύτερη θεραπεία για υπολειπόμενη νόσο.



Σχήμα 2: Κατανομή των διαστάσεων του κώνου και του όγκου του τραχήλου πριν και 6 μήνες μετά τη θεραπεία



Σχήμα 3: Διακύμανση του όγκου του κώνου σε σχέση με το βαθμό και το μέγεθος της αλλοίωσης.

2.3 Συζήτηση – Συμπεράσματα

Πρόσφατα δεδομένα από αναδρομικές μελέτες στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι το βάθος του κώνου αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για μελλοντική προωρότητα(5, 22). Ωστόσο, ο όγκος του τραχήλου πριν την θεραπεία διαφέρει σημαντικά μεταξύ γυναικών με αποτέλεσμα παρόμοιοι σε όγκο κώνοι να αντιπροσωπεύουν πιθανά διαφορετικό σχετικό έλλειμα και να οδηγούν σε διαφορετικά μοντέλα αναγέννησης του ιστού. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αναδεικνύει την σχέση μεταξύ του ελλείματος του επουλωθέντος τραχήλου και του σχετικού όγκου που αφαιρέθηκε χρησιμοποιώντας ως μέθοδο απεικόνισης την μαγνητική τομογραφία.

Δεν υπάρχει προφανής αιτία για το γεγονός ότι διαφορετικές θεραπευτικές μέθοδοι οδηγούν σε άλλοτε άλλου βαθμού απώτερες επιπλοκές. Περισσότερο πιθανό θα ήταν οι διαφορές μεταξύ τεχνικών να προκύπτουν από το ποσοστό του ιστού που αφαιρείται ή καταστρέφεται. Η κωνοειδής εκτομή με νυστέρι αφαιρεί μεγάλους κώνους, ενώ η ύπο κολποσκοπική καθοδήγηση χρήση της δέσμης laser επιτρέπει την καταστροφή μικρότερης ποσότητας υγιούς τραχηλικού ιστού. Θα ήταν λογικό να θεωρηθεί ότι παρόμοιας σοβαρότητας δυσμενή επακόλουθα θα προέκυπταν εφόσον το ίδιο ποσοστό ιστού καταστρέφονταν με τη δέσμη laser.

Η πιθανή σχέση του σχετικού τραχηλικού ελλείματος με τον κίνδυνο προωρότητας αναμένεται να εκτιμηθεί όταν συμπληρωθεί το απαραίτητο διάστημα παρακολούθησης. Γυναίκες που μένουν έγκυες παρακολουθούνται με υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους του τραχήλου και η μαιευτική έκβαση καταγράφεται(39, 40, 45). Τα αποτελέσματα αυτά θα εκτιμηθούν σε σχέση με το ποσοστό εκτομής και την επούλωση του τραχήλου στους 6 μήνες μετά την θεραπεία.

Στους μηχανισμούς που οδηγούν σε προωρότητα πιθανά συγκαταλέγονται η ανατομική και ιστολογική διαφοροποίηση του επουλωθέντος τραχήλου καθώς και αλλαγές στην τραχηλική και κοιλιακή φυσιολογική χλωρίδα. Το ιστολογικό παρασκεύασμα από τις γυναίκες που θα χρειαστεί να υποβληθούν σε δεύτερη θεραπεία (5% – 10% θεραπευτική αποτυχία)(16, 46, 47) προσφέρεται για περαιτέρω εκτίμηση του αναγεννηθέντος ιστού (σύνθεση και προσανατολισμός ινών κολλαγόνου)(23, 48) και του ανοσολογικού περιβάλλοντος. Μπορεί να υποτεθεί ότι εφόσον ξεπεραστεί ένα κρίσιμο όριο σχετικού ελλείματος δεν επηρεάζεται μόνο η ποιότητα του ιστού αλλά και η λειτουργία του τραχήλου γεγονός που θέτει σε κίνδυνο την έκβαση της κύησης. Αν κάτι τέτοιο ίσχυε θα μπορούσε να οδηγήσει σε πλέον στοχευμένες επεμβάσεις σε περίπτωση μελλοντικής κύησης.

Παρότι η μαγνητική τομογραφία είναι η πλέον ακριβής μέθοδος ως εργαλείο έρευνας, το σημαντικό κόστος που τη συνοδεύει περιορίζει τη χρήση της στην καθημέρα κλινική πράξη. Η ακρίβεια της μαγνητικής τομογραφίας συγκρίθηκε με εκείνη του διακοιλιακού υπερήχου με στόχο τη μελλοντική χρήση του δεύτερου τόσο σε ευρύτερης κλίμακας ερευνητικά πρωτόκολλα όσο και στην καθημέρα πρακτική (33, 49).

Η ιδανική θεραπεία οφείλει να συνδυάζει υψηλά ποσοστά θεραπευτικής επιτυχίας με τις λιγότερες δυνατές επιπλοκές και η αναζήτηση μεθόδων που μπορούν να ελαχιστοποιήσουν την νοσηρότητα πρέπει διαρκώς να ερευνάται. Η απόφαση για την θεραπεία ή μη νέων γυναικών, με πιθανά ελάχιστο κλινικής σημασίας χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις, χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Έως ότου βρεθούν νέες μέθοδοι και βιοδείκτες για την διαλογή των αλλοιώσεων με υψηλή πιθανότητα να εξελιχθούν σε κακοήθεια η κλινική κρίση φέρει ιδιαίτερο βάρος. Στις περιπτώσεις που

αποφασίζεται θεραπεία, οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται και να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια για εξάλλειψη της αλλοίωσης αφαιρώντας κατά το δυνατό λιγότερο τραχηλικό ιστό.

Τα δυσμενή μαιευτικά επακόλουθα είναι περισσότερο πιθανό να σχετίζονται με το σχετικό έλλειμμα παρά με το βάθος εκτομής ή την μέθοδο που χρησιμοποιείται. Για το λόγο αυτό υπολογισμός του όγκου του τραχήλου με διακολπικό υπέρηχο πριν και 6 μήνες μετά την θεραπεία θα μπορούσε να προβλέψει τις γυναίκες σε αυξημένο κίνδυνο.

2.4 Το επόμενο βήμα

Μετά τη δημοσίευση των ως άνω αποτελεσμάτων της μελέτης και υπό το φώς νέων δεδομένων που έδειξαν πως η υπερηχογραφική απεικόνιση είναι εξίσου ακριβής μέθοδος υπολογισμού του όγκου του τραχήλου(33), η μαγνητική τομογραφία αντικαταστάθηκε αρχικά από τρισδιάστατη και στη συνέχεια δυσδιάστατη κολπική υπερηχογραφία χρησιμοποιώντας το μαθηματικό μοντέλο του κυλίνδρου.

Ενημερωμένα αποτελέσματα, για την περίοδο Ιαν 2009 έως Ιαν 2013 δημοσιεύτηκαν πρόσφατα(50). Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν 142 γυναίκες, 117 από τις οποίες υπεβλήθησαν σε απεικόνιση 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Όλες υπεβλήθησαν σε αφαιρετική θεραπεία (LEETZ). Ο όγκος και οι διαστάσεις του τραχήλου παρουσίασαν σημαντική διακύμανση μεταξύ 11 και 40 cm³ (μέσος=22,2±5,9cm³). Η διακύμανση του όγκου του αφαιρεθέντος κώνου παρουσίασε εύρος μεταξύ 0.6 και 8.0 cm³ (μέσος=2,6±1,3cm³) και το ποσοστό του αφαιρεθέντος τραχηλικού όγκου μεταξύ 2,2 και 39,4% (μέσος=12,1%±7,2%). Συνολικά, 16 (11,3%) γυναίκες έμειναν έγκυες κατά την διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (6-42 μήνες). Από αυτές 12 (75%) κατέλειξαν σε γέννηση ζώντος νεογνού, 2 (12,5%) είχαν αυτόματη έκτρωση στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και 2 (12,5%) ήταν ακόμη έγκυες την περίοδο της ανάλυσης των δεδομένων. Καμία από αυτές τις γυναίκες δεν είχε ιστορικό πρόωρου τοκετού ή αλλο γνωστό παράγοντα κινδύνου. Μία γυναίκα υπεβλήθη σε περίπαρση τραχήλου στις 16 εβδομάδες κύησης λόγω υπερηχογραφικά μικρού μήκους τραχήλου. Στη συγκεκριμένη γυναίκα είχε κατά την θεραπεία αφαιρεθεί 45% του τραχηλικού όγκου. Γέννησε στις 33 εβδομάδες κύησης μετά από πρόωρη πρώιμη ρήξη εμβρυικών υμένων που επεπλάκει από χοριοαμνιονίτιδα. Δύο ακόμη γυναίκες γέννησαν πρόωρα (35 και 36 εβδομάδες κύησης) μετά από αυτόματη

έναρξη πρόωρου τοκετού και μία γέννησε με καισαρική τομή λόγω εμβρυικής δυσχέριας.

Όλες οι γυναίκες που γέννησαν πρόωρα ανήκαν στην ομάδα με μεγαλύτερα ποσοστά όγκου και βάθους εκτομής. Τα ποσοστά του όγκου ($r = -0,9$ $P < 0,001$) και του βάθους ($r = -0,7$ $P = 0,010$) εκτομής βρέθηκε να σχετίζονται αρνητικά με τη συνολική διάρκεια της κύησης. Ο όγκος του κώνου, αν και σε μικρότερο βαθμό, επίσης βρέθηκε να παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τη διάρκεια της κύησης ($r = -0,6$ $P = 0,04$).

Συμπερασματικά, φαίνεται να προκύπτει η ανάγκη επείγουσας κατανόησης των μηχανισμών που οδηγούν σε πρόωρο τοκετό σε αυτό τον πληθυσμό και ανεύρεσης μεθόδων που θα μπορούσαν να αναγνωρίσουν τις ομάδες υψηλού κινδύνου οι οποίες χρήζουν στενής παρακολούθησης και/ή επεμβάσεων σε μελλοντική κύηση.

Παράλληλα βρίσκεται σε εξέλιξη προοπτική μελέτη εξέτασης της τραχηλικής βλέννης, στον ίδιο πληθυσμό, η οποία λαμβάνεται υστεροσκοπικά, με σκοπό τον εντοπισμό πιθανών μεταβολών στη σύσταση και τους ανοσολογικούς μηχανισμούς που αυτή ελέγχει.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Εισαγωγή: Τα μακροπρόθεσμα μαιευτικά επακόλουθα μετά από αφαιρετικές μεθόδους θεραπείας για ενδοεπιθηλιακές βλάβες του τραχήλου της μήτρας, υποκίνησαν πρόσφατα το ενδιαφέρον της παγκόσμιας επιστημονικής κοινότητας. Στη βιβλιογραφία, έχει ήδη παρατεθεί η άποψη, πως η συμπεριφορά του τραχήλου σε μελλοντική κύηση σχετίζεται άμεσα με το βάθος του κώνου εκτομής. Κατ'επέκτασιν, εξετάζουμε την υπόθεση, πως εκείνο που στην πραγματικότητα παίζει καθοριστικό ρόλο είναι ο όγκος του κώνου και το ποσοστό που αυτός αντικατοπτρίζει επί του συνολικού όγκου του τραχήλου της συγκεκριμένης γυναίκας.

Πρόκειται, για μία προοπτική μελέτη διερεύνησης α. ποσοστού αφαίρεσης τραχηλικού ιστού (μετά αφαιρετική θεραπεία CIN), β. αναγεννητικής ικανότητας τραχηλικού κρατήρα και γ. συσχέτισής τους (α και β) με την έκβαση των μελλοντικών κυήσεων.

Υλικό – Μέθοδος: Γυναίκες με επιθυμία μελλοντικής τεκνοποίησης που αποφασίστηκε (λόγω κυτταρολογίας, κολποσκόπησης ή συνδυασμού τους) αφαιρετική μέθοδος θεραπείας (LLETZ).

Ο όγκος του τραχήλου σε cm^3 (και οι διαστάσεις του σε cm) υπολογίστηκαν προεγχειρητικά με MRI. Ο όγκος του αφαιρεθέντος κώνου (και οι διαστάσεις του) υπολογίστηκαν πριν τη μονιμοποίηση με ογκομετρικό σωλήνα και υποδεκάμετρο υψηλής ακρίβειας. Το ποσοστό αφαίρεσης (%) καθώς και ο όγκος του τραχήλου (και οι διαστάσεις του) που προσδιορίζονται με MRI κατά την 6μηνιαία follow up επίσκεψη καταγράφησαν.

Από τον ανωτέρω πληθυσμό, γυναίκες που μένουν έγκυες παρακολουθούνται ως συνήθως, με την προσθήκη υπερηχογραφικών σειριακών μετρήσεων του μήκους του τραχήλου τους και η έκβαση της κύησης θα συσχετισθεί με τα καταχωρηθέντα χαρακτηριστικά της προηγηθείσας loop εκτομής.

Στις γυναίκες στις οποίες θα χρειασθεί επαναληπτική LLETZ, ο δεύτερος κώνος θα συγκριθεί με τον πρώτο (σύνθεση και δομή κολλαγόνου κ.λ.π.) και θα συσχετισθεί με το % αφαίρεσης κατά την πρώτη επέμβαση.

Αποτελέσματα: Σαράντα οκτώ γυναίκες περιελήφθησαν στη μελέτη. Ο συνολικός όγκος του τραχήλου κυμάνθηκε μεταξύ 11 – 40 cm³, ο όγκος του κώνου εκτομής μεταξύ 1 – 7 cm³, ενώ το ποσοστό εκτομής μεταξύ 4 και 49%. Είκοσι εννέα γυναίκες συμπλήρωσαν τους 6 πρώτους μήνες παρακολούθησης και υποβλήθησαν σε επαναληπτική MRI. Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε πως το σχετικό έλλειμμα epoulwosis στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία καθορίζεται από το ποσοστό του όγκου εκτομής.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική διακύμανση στους όγκους των τραχήλων, των κώνων και των % εκτομής. Παρά τον μικρό αριθμό του δείγματος διαφαίνεται η τάση να αποσαφηνιστεί ένα όριο πάνω από το οποίο η αναγεννητική ικανότητα του τραχήλου επηρεάζεται σημαντικά. Συμπαγέστερα δεδομένα προσδοκούνται με την αύξηση του δείγματος της μελέτης.

ABSTRACT:

Objective: To determine how the proportion of the cervical volume excised affects cervical regeneration.

Design: Prospective observational study.

Setting: University Hospital.

Population: Women planning to undergo excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia who wish to have future pregnancies.

Methods: The cervical volume (and dimensions) is calculated with magnetic resonance imaging (MRI) before treatment. The volume (and dimensions) of the cone is assessed before fixation by a volumetric tube and a ruler; the percentage (%) of excision is computed. Cervical regeneration is estimated by repeat MRI at 6 months.

Main outcome measures: Cervical regeneration in relation to proportion of excision. Statistical analysis was performed by box plots and analysis of variance.

Results: A total of 48 women have been recruited; 29 have completed 6 months follow up. Both the total cervical volume (from MRI) before treatment and the volume of the excised/ ablated cone varied substantially. The estimated proportion of excision varied significantly between 4% and 39% (median 11%). Multivariate linear regression revealed that the proportional deficit at 6 months post-treatment was determined mainly by the proportion of the excised volume.

Conclusions: Careful assessment of risks and benefits of treatment is essential when deciding to treat women who wish to have future pregnancies. Assessment of the

proportion of the cervical volume and length excised might identify those that need further surveillance during future pregnancy.

Keywords: Cervical volume, healing, imaging, magnetic resonance imaging, prematurity, preterm labour, treatment of cervical intra-epithelial neoplasia.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ:

Δημοσιεύσεις:

1) Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia.

Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-Hirsch P, Dalkalitsis N, Karakitsos P, Kassanos D, Prendiville W, Loufopoulos A, Paraskevaïdis E.

BJOG 2010; 117(12):1468-74

2) Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes.

Kyrgiou M, Valasoulis G, Stasinou SM, **Founta C**, Athanasiou A, Bennett P, Paraskevaïdis E.

Int J Gynaecol Obstet. 2014 Oct 2. pii: S0020-7292(14)00480-9. doi:

10.1016/j.ijgo.2014.07.03

Διαλέξεις:

1) C. Founta : Proportion of Excision and Cervical Healing after LLETZ for CIN

Workshop : Treatment of CIN: how to determine obstetrical/oncological safety ranges?

5th European Congress of the European Federation for Colposcopy and Cervical

Pathology, 27 – 29 May 2010, Berlin, Germany

2) C. Founta: Cervical Healing after Treatment

6th Panhellenic Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, November 2010,

Ioannina, Greece

Ελεύθερες ανακοινώσεις:

1) Proportion of cervical excision and regeneration after treatment for CIN and correlation to obstetric outcomes

Founta C, Valasoulis V, Kyrgiou M, Tsili A, Zilakou E, Gritzeli S, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, Paraskevaïdis E

6th Panhellenic Congress of Family Planning, February 2010, Alexandroupolis, Greece

2) Proportion of excision, cervical healing and pregnancy outcomes after Large Loop Excision of the Transformation Zone for Cervical Intraepithelial Neoplasia

M Kyrgiou, **C Founta**, G Valasoulis, S M Stasinou, P Martin-Hirsch, M Arbyn, W Prendiville, E Bilirakis, S Tzioras, P Karakitsos, D Kassanos, A Loufopoulos, E Paraskevaïdis, & The Hellenic Cervical Pathology Study Group

BSCCP 2012 Annual Scientific Meeting, 19th – 20th April 2012, Gateshead, UK

3) Proportion of excision, cervical healing and pregnancy outcomes after Large Loop Excision of the Transformation Zone for Cervical Intraepithelial Neoplasia

M. Kyrgiou, G. Valasoulis, SM Stasinou, **C. Founta**, P Martin-Hirsch, A. Daponte, M. Arbyn, W. Prendiville, E. Bilirakis, S, Tzioras, N. Plachouras, A. Loufopoulos, R. Naik, P. Bennett, S. Ghaem-Maghami, D. Lyons, E. Paraskevaïdis and the HeCPA study Group
International Course in Colposcopy and Cervical Pathology, November 8-10 2012, Ioannina, Greece

Awarded Best Oral Presentation

Αναρτημένες Ανακοινώσεις:

1) Proportion of cervical excision and regeneration after treatment for CIN and correlation to obstetric outcomes

M. Kyrgiou, **C. Founta**, G. Valasoulis, A. Tsili, E. Zilakou, G. Koliopoulos, P. Martin-Hirsch, M. Arbyn, W. Prendiville, E. Paraskevaïdis

BSCCP 2010 Annual Scientific Meeting, 15th-16th April 2010, Brighton, UK

2) Estimation of cervical regeneration and obstetric outcomes after conservative excisional treatment of CIN: Preliminary results from a prospective study

C. Founta, G. Valasoulis, M. Kyrgiou, A. Tsili, M. Arbyn, P. Martin-Hirsch, A. Loufopoulos, G. Koliopoulos, E. Paraskevaïdes

5th European Congress of the European Federation for Colposcopy and Cervical Pathology, 27 – 29 May 2010, Berlin, Germany

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Traut HF, Papanicolaou GN. Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis. California and western medicine. 1943;59(2):121-2.
2. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1983;80(12):3812-5.
3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55(4):244-65.
4. Stanley M. Prevention strategies against the human papillomavirus: the effectiveness of vaccination. Gynecologic oncology. 2007;107(2 Suppl 1):S19-23.
5. 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(9509):489-98.
6. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. Bmj. 2008;337:a1284.
7. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. Jama. 2007;297(8):813-9.
8. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. The Journal of infectious diseases. 1999;180(5):1415-23.
9. Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Disease markers. 2007;23(4):213-27.

10. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(7):513-7.
11. Group A-LTS. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(6):1383-92.
12. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*. 1999;354(9172):20-5.
13. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(7):516-23.
14. 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. *BrJObstetGynaecol*. 1989;96(9):1054-60.
15. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;118(8):2048-55.
16. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(11):985-93.
17. Paraskevidis E, Koliopoulos G, Paschopoulos M, Stefanidis K, Navrozoglou I, Lolis D. Effects of ball cauterization following loop excision and follow-up colposcopy. *ObstetGynecol*. 2001;97(4):617-20.
18. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2014;349:g6192.

19. Ricciotti HA, Burke L, Kobelin M, Slomovic B, Ludmir J. Ultrasound evaluation of cervical shortening after loop excision of the transformation zone (LETZ). *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1995;50(2):175-8.
20. Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P. Have we dismissed ablative treatment too soon in colposcopy practice? *BJOG*. 2007;114(1):3-4.
21. Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, Bhattacharya S, Cruickshank M. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(4):727-35.
22. 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. *ObstetGynecol*. 2009;114(6):1232-8.
23. Paraskevaidis E, Bilirakis E, Koliopoulos G, Lolis ED, Kalantaridou S, Paschopoulos M, et al. Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography. *EurJObstetGynecolReprodBiol*. 2002;102(1):88-91.
24. Prendiville W. The treatment of CIN: what are the risks? *Cytopathology*. 2009;20(3):145-53.
25. Oxlund BS, Ortoft G, Bruel A, Danielsen CC, Oxlund H, Ulbjerg N. Cervical collagen and biomechanical strength in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2010;8:92.
26. Oxlund BS, Ortoft G, Bruel A, Danielsen CC, Bor P, Oxlund H, et al. Collagen concentration and biomechanical properties of samples from the lower uterine cervix in relation to age and parity in non-pregnant women. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2010;8:82.
27. Iwahashi M, Muragaki Y, Ooshima A, Umesaki N. Decreased type I collagen expression in human uterine cervix during pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(5):2231-5.
28. Maul H, Mackay L, Garfield RE. Cervical ripening: biochemical, molecular, and clinical considerations. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2006;49(3):551-63.

29. Paraskevaïdis E, Kalantaridou SN, Papadimitriou D, Pappa L, Malamou-Mitsi V, Zikopoulos K, et al. Transvaginal uterine ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease in perimenopausal women with uterine bleeding. *Anticancer Res.* 2002;22(3):1829-32.
30. Hawnaur JM, Johnson RJ, Buckley CH, Tindall V, Isherwood I. Staging, volume estimation and assessment of nodal status in carcinoma of the cervix: comparison of magnetic resonance imaging with surgical findings. *ClinRadiol.* 1994;49(7):443-52.
31. Hauth EA, Jaeger HJ, Libera H, Lange S, Forsting M. MR imaging of the uterus and cervix in healthy women: determination of normal values. *EurRadiol.* 2007;17(3):734-42.
32. Dumanli H, Fielding JR, Gering DT, Kikinis R. Volume assessment of the normal female cervix with MR imaging: comparison of the segmentation technique and two geometric formula. *AcadRadiol.* 2000;7(7):502-5.
33. Papoutsis D, Daskalakis G, Antonakou A, Rodolakis A, Mesogitis S, Antsaklis A. Sonographic measurement of cervical volume in nonpregnant women using the geometric formula for a cylinder versus the three-dimensional automated virtual organ computer-aided analysis (vocal). *Journal of clinical ultrasound : JCU.* 2011;39(6):322-8.
34. Arbyn M, Paraskevaïdis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *GynecolOncol.* 2005;99(3 Suppl 1):S7-11.
35. Kirby AJ, Spiegelhalter DJ, Day NE, Fenton L, Swanson K, Mann EM, et al. Conservative treatment of mild/moderate cervical dyskaryosis: long-term outcome. *Lancet.* 1992;339(8797):828-31.
36. Johnson N, Sutton J, Thornton JG, Lilford RJ, Johnson VA, Peel KR. Decision analysis for best management of mildly dyskaryotic smear. *Lancet.* 1993;342(8863):91-6.

37. Martin-Hirsch PP, Paraskevoidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *CochraneDatabaseSystRev*. 2010;6:CD001318.
38. 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. *AmJObstetGynecol*. 2009;201(1):33-6.
39. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG*. 2007;114(1):70-80.
40. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *ObstetGynecol*. 2007;109(2 Pt 1):309-13.
41. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *ObstetGynecol*. 2009;114(3):504-10.
42. Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG*. 2010;117(3):258-67.
43. Werner CL, Lo JY, Heffernan T, Griffith WF, McIntire DD, Leveno KJ. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *ObstetGynecol*. 2010;115(3):605-8.
44. 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:a1343.
45. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *ObstetGynecol*. 2006;107(1):37-44.
46. Paraskevoidis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *ObstetGynecol*. 2000;95(6 Pt 1):828-31.

47. Paraskevaïdis E, Kalantaridou SN, Paschopoulos M, Zikopoulos K, Diakomanolis E, Dalkalitsis N, et al. Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. *EurJGynaecolOncol*. 2003;24(6):541-3.
48. Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. *PaediatrPerinatEpidemiol*. 2001;15 Suppl 2:7-16.
49. D. Papoutsis, A.Rodolakis, S.Mesogitis, A.Antsaklis. **Volume and length restoration of the uterine cervix after LLETZ conisation for intraepithelial cervical neoplasia**. 5th European Congress of the European Federation for Colposcopy and Cervical Pathology, 27 - 29 May 2010, Berlin, Germany. 2010.
50. Kyrgiou M, Valasoulis G, Stasinou SM, Founta C, Athanasiou A, Bennett P, et al. Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;128(2):141-7.

