

Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije

na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda v SLO – rezultati raziskave za obdobje 2003–2004

Zdenka Guzej, Boštjan Lovšin

Uvod

Cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) se najpogosteje pojavlja v rodnem obdobju. Potek CIN v smislu regresije, persistence ali progresije v invazivni karcinom je vsebina številnih raziskav (1, 2). Vemo, da se iz večine CIN nikoli ne bo razvil invazivni karcinom, vendar obstaja soglasje, da je zdravljenje CIN II in III ob postavitvi diagnoze potrebno (3, 4). Odločilni dejavniki, ki pri nekaterih ženskah povzročijo invazijo, pri drugih pa ne, ni znan, zato operativno zdravimo vse, ne glede na starost, rodnost ali željo po prihodnji nosečnosti. Način zdravljenja CIN je odvisen od stopnje spremembe, obsežnosti CIN ter od položaja transformacijskega predela in CIN glede na cervikalni kanal. Na izbiro metode zdravljenja vplivajo še objektivni (dostopnost naprav) in subjektivni dejavniki (poznavanje in izurjenost za posamezne operativne metode in tehnike, osebne izkušnje, vpliv učiteljev). CIN ne znamo ozdraviti. Cilj vseh metod je uničenje ali izrezanje CIN v zdravo, zaradi česar nastanejo spremembe na materničnem vratu, kar lahko neugodno vpliva na izid prihodnje nosečnosti. Predmet raziskav, kako operativni posegi na materničnem vratu vplivajo na poznejšo nosečnostjo, so predvsem trajanje nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda, teža plodov, trajanje poroda in način poroda ter drugo; za posamezne operativne tehnike in načine zdravljenja CIN.

Načini zdravljenja CIN in tveganje za prezgodnji porod

Ablacijske metode

- Kriokoagulacija
- Toplotna koagulacija
- Elektrokoagulacija
- Laserska vaporizacija – LV

Globina uničenja površine materničnega vratu ne presega 7 mm, kar omogoča dobro celjenje in po mnenju nekaterih avtorjev ne vpliva bistveno na izid poznejše nosečnosti (5–9).

Ekscizija transformacijskega predela z električno zanko – LLETZ (large loop excision of transformation zone)

Metoda se ne uporablja enotno; spremenljiva je predvsem količina odstranjenega tkiva. Rezultati raziskav o vplivu na pogostost prezgodnjega poroda v poznejši nosečnosti si nasprotujejo. Nekateri avtorji (10, 11) niso ugotovili povezave s prezgodnjim porodom, drugi (12) pa ugotavljajo povečano tveganje z razmerjem obetov 1,8 (95 % interval zaupanja 1,18–2,76). Primerjava med LLETZ in konizacijo kaže, da je tveganje za prezgodnji porod po LLETZ manjše (9).

Konizacije

- Z električnim nožem ali zanko
- Laserska
- UZ-harmonični skalpel
- S skalpelom

Tveganje za prezgodnji porod je po konizaciji bistveno povečano (13–16) in se stopnjuje s količino odstranjenega tkiva materničnega vratu (17). Višina konusa 10 mm ali več je neodvisen dejavnik tveganja za prezgodnji porod in krajšo nosečnost (14). Energija, ki je uporabljena za izrezanje konusa, na rezultate ne vpliva bistveno.

Prezgodnji porod in trajanje nosečnosti po konizaciji v Sloveniji

V Sloveniji je konizacija v anamnezi nosečnice dejavnik tveganja za prezgodnji porod. Bertole (15) je v magistrskem delu leta 1988 ugotovil, da je po konizaciji 36 % prezgodnjih porodov in da je možnost za prezgodnji porod med 29. in 32. tednom nosečnosti nedvomno povečana. Novak-Antolič, Pajntar in Verdenik (17) so ugotovili, da je konizacija dejavnik tveganja za predčasen razpok plodovih ovojev in posledični prezgodnji porod. Verdenikov (18) Napovedni model za tveganje za prezgodnji porod ob prvem pregledu, s katerim ugotavlja razmerje obetov za prezgodnji porod za znane dejavnike tveganja, uvršča konizacijo z razmerjem obetov 3,843 (95 % interval zaupanja 3,277–4,507) na drugo mesto, za diabetesom in celo pred nepravilnosti maternice in predhodni prezgodnji porod. Guzej in sodelavci (16) so na podlagi slovenskega Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) za leta 1997–1999 ugotovili značilno povečano pogostost prezgodnjih porodov po konizaciji v primerjavi s porodi brez konizacije (19,2 % proti 5,6 %) in značilno krajšo nosečnost po konizaciji v primerjavi s porodi brez konizacije (37,9 tedna proti 39,2 tedna). Isti avtorji (16) so v retrospektivni raziskavi porodov po konizaciji v Porodnišnici Izola za obdobje 1999–2003 ugotovili, da je v primerjavi s porodi brez konizacije po klasični konizaciji s skalpelom značilno povečano tveganje za prezgodnji porod (27,3 % proti 4,4 %).

V obnovljeni materinski knjižici, ki jo uporabljamo od leta 2003, je na strani 14 med dejavniki tveganja in opozorilnimi znaki za prezgodnji porod navedena tudi konizacija. To lečečega ginekologa pa tudi nosečnico opozarja na posebno previdnost in preventivne ukrepe za preprečevanje prezgodnjega poroda.

NPIS temelji na zbiranju in obdelavi podatkov iz porodnega zapisnika; do leta 2001 ni omogočal označevanja različnih vrst operativnih posegov na vratu maternice. Na zadnji strani zapisnika je bil namreč v poglavju Ginekološka anamneza možen samo en odgovor – konizacija. Zato nobena raziskava na podlagi NPIS do leta 2001 ne more odgovoriti na vprašanje, kako različne operativne metode vplivajo na pogostost prezgodnjega poroda oziroma izid poznejše nosečnosti. Od leta 2002, tj. v 4. obnovljeni izdaji porodnega zapisnika, ki jo uporabljamo sedaj, pa sta možna dva odgovora: **konizacija – klasična in konizacija – drugi načini**. Predvideno je, da izraz »konizacija – klasična« pomeni izrezanje konusa s

skalpelom, »konizacija – drugi načini« pa LLETZ ali ablacijske metode.

V Sloveniji število porodov po konizaciji narašča. Leta 1994 je bila npr. pogostost takih porodov 0,8 % (N = 151), leta 1999 1,1 % (N = 189) in leta 2004 2,0 % (N = 302).

Izsledki raziskave Pogostost prezgodnjega poroda in trajanje nosečnosti po konizaciji v Sloveniji 2003–2004

Vir podatkov: Nacionalni perinatalni informacijski sistem (NPIS) Slovenije (19).

V opazovanih dveh letih je bilo v 14 slovenskih porodnišnicah 29.962 porodov. Od tega je bilo porodov po klasični konizaciji 382 (1,3 %) in po drugih načinih konizacije 175 (0,6 %). Primerjali smo porode po klasični konizaciji in porode po drugih načinih konizacije s porodi brez konizacije, in sicer smo opazovali pogostost prezgodnjega poroda in trajanje nosečnosti. Glede na to smo primerjali še porode po klasični konizaciji s porodi po drugih načinih konizacije. Za statistično obdelavo smo uporabili test χ^2 in t-test; za statistično značilnost smo upoštevali $P < 0,05$.

1. Prezgodnji porod po klasični konizaciji.

Po klasični konizaciji je bilo prezgodnjih porodov 68/382 (17,8 %). V istem obdobju je bilo prezgodnjih porodov brez konizacije 1665/29405 (5,6 %). Razlika je statistično značilna ($P < 0,0001$). Tveganje za prezgodnji porod po klasični konizaciji je značilno večje (tabela 1).

trajanje nosečnosti	klasična konizacija: DA	klasična konizacija: NE
≤ 36. 6/7 teden	68 (17,8 %)	1665 (5,6 %)
≥ 37. teden	314 (82,2 %)	27740 (94,4 %)
Vsi	382 (100 %)	29405 (100 %)

Tabela 1. Pogostost prezgodnjega poroda po klasični konizaciji.

2. Prezgodnji porod po drugih načinih konizacije.

Po drugih načinih konizacije je bilo prezgodnjih porodov 21/175 (12,0 %). V istem obdobju je bilo prezgodnjih porodov brez konizacije 1665/29405 (5,6 %). Razlika je statistično značilna ($P < 0,0005$). Tveganje za prezgodnji porod po drugih načinih konizacije je značilno večje (tabela 2).

trajanje nosečnosti	drugi načini konizacije: DA	drugi načini konizacije: NE
≤ 36. 6/7 teden	21 (12,0 %)	1665 (5,6 %)
≥ 37. teden	154 (88,0 %)	27740 (94,4 %)
Vsi	175 (100 %)	29405 (100 %)

Tabela 2. Pogostost prezgodnjega poroda po drugih načinih konizacije.

3. Prezgodnji porod po klasični konizaciji v primerjavi z drugimi načini konizacije

Pogostost prezgodnjega poroda po klasični konizaciji je bila 17,8 % in po drugih načinih konizacije 12,0 %. Razlika ni statistično značilna. Tveganje za prezgodnji porod po klasični konizaciji ni večje kot po drugih načinih konizacije ($P = 0,08$) (tabela 3).

trajanje nosečnosti	klasična konizacija: DA	drugi načini konizacije: DA
≤ 36. 6/7 teden	68 (17,8 %)	21 (12,0 %)
≥ 37. teden	314 (82,2 %)	154 (88,0 %)
Vsi	382 (100 %)	175 (100 %)

Tabela 3. Pogostost prezgodnjega poroda glede na vrsto konizacije.

4. Trajanje nosečnosti (po zadnji menstruaciji) ob porodu:

Povprečno trajanje nosečnosti ob porodu po klasični konizaciji je bilo 38 tednov, po drugih načinih konizacije 38,4 tedna in brez konizacije 39,1 tedna. Nosečnost po klasični konizaciji je značilno krajša v primerjavi z nosečnostjo brez konizacije ($P < 0,0001$). Tudi nosečnost po drugih načinih konizacije je značilno krajša kakor nosečnost brez konizacije ($P < 0,0001$). Ni pa značilne razlike v trajanju nosečnosti med porodi glede na vrsto konizacije ($P = 0,13$) (tabela 4).

	trajanje nosečnosti v ted. ob porodu	št. porodov	SD
brez konizacije	39,1	29405	1,815
klasična konizacija	38,0	382	3,202
drugi načini konizacije	38,4	175	2,462

Tabela 4. Povprečno trajanje nosečnosti ob porodu.

Razpravljanje

Raziskava je pokazala statistično značilno več prezgodnjih porodov tako po klasični konizaciji kot po drugih načinih konizacije. Potrdili smo ugotovitve naših avtorjev (16–18), da je konizacija v Sloveniji dejavnik tveganja za prezgodnji porod. Nismo pa potrdili ugotovitev nekaterih tujih avtorjev (9–11), da LLETZ in ablacijske metode zdravljenja CIN pomenijo manjše tveganje za prezgodnji porod in krajšo nosečnost. Naši rezultati potrjujejo ugotovitve nekaterih tujih avtorjev (20), da katero koli zdravljenje CIN poveča tveganje za prezgodnji porod v naslednji nosečnosti. Velik delež prezgodnjih porodov po drugih načinih konizacije kaže, da tudi ablacijske metode in LLETZ poškodujejo maternični vrat in da samo skrajšava materničnega vratu verjetno ni edini dejavnik, ki v teh primerih povečuje tveganje.

Sklep

Katero koli zdravljenje CIN pomeni povečano tveganje za prezgodnji porod in krajšo prihodnjo nosečnost.

S stališča preprečevanja prezgodnjega poroda je za zdravljenje CIN kljub temu treba izbirati med manj agresivnimi operativnimi metodami in zdravljenje prilagoditi verjetnosti ali želji po prihodnji nosečnosti.

Če ženska po zdravljenju CIN zanosi, potrebuje skrbni nadzor in ukrepe za preprečevanje prezgodnjega poroda.

Viri

1. Tjalma WAA, Van Waes TR, Van den Eeden LEM, Bogers JJP. Role of human papillomavirus of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2005; 19: 469–483.
2. Cox J.T. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papilloma virus. Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology 1995; 9: 1–37.

3. Shafi IM, Luesley DM. Management of low grade lesions: follow-up or treat? *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology* 1995; 9: 121–131.
4. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2005; 19: 545–561.
5. Hemmingsson E. Outcome of third trimester pregnancies after cryotherapy of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982; 89: 675–677.
6. Hatch K. D. Cryotherapy. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology* 1995; 9: 133–143.
7. Duncan I.D. Cold coagulation. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology* 1995; 9: 145–155.
8. Van Rooijen M, Persson E. Pregnancy outcome after laser vaporisation of the cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 346–348.
9. Grio R, Rizzitiello A, Colla F, Leotta E. Therapy for intraepithelial neoplasia and fertility. *Minerva Ginecol.* 2002; 54: 325–31.
10. Ferenczy A, Choukroun D, Falcone T, Franco E. The effect of cervical loop electrosurgical excision on subsequent pregnancy outcome: North American experience, *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 1246–1250.
11. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Lolis E, Papanikou E, Malamou-Mitis V, Agnantis NJ. Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (FIGO stage IA1) cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 10–13.
12. Crane JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1058–1062.
13. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Increased risk of preterm birth in women with cervical conisation. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 1005–1008.
14. Raio L, Ghezzi F, Di Dario E, Gomez R, Lucsher KP. Duration of pregnancy after carbon dioksid laser conisation of the cervix: influence of cone height. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 978–982.
15. Bertole J. Porodaj žena poslije konizacije (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; 1988.
16. Guzej Z, Deisinger D, Lovšin B, Ravnikar J, Zver Skomina J, Smajila A, Verdenik I, Verem S. Porod po konizaciji. Zbornik prispevkov. 50 let ginekološko-porodniškega oddelka Splošne bolnišnice Izola, Portorož-Bernardin 2004: 64–73.
17. Novak- Antolič Ž, Pajntar M, Verdenik I. Rupture of membranes and postpartum infection. *Eur J Obstet & Gynecol and Reproductive Biology* 1997; 71: 141–146.
18. Verdenik I. Napovedovanje tveganja za prezgodnji porod. Zbornik predavanj Novakovi dnevi, Maribor 2001: 85–92.
19. Nacionalni perinatalni informacijski sistem Slovenije. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2004. Osebno sporočilo, Markelj M.
20. Jakobsson M, Gissler M, Saino S, Paavonen J, Tappera M. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 309–13.