

Tveganje prezgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski rezultati

Nina Jančar¹, Barbara Mihevc Ponikvar², Sonja Tomšič²

¹UKC Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

²Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

Povzetek

Cervikalne intraepitelijske neoplazije nastanejo kot posledica okužbe s človeškimi papilomavirusi. Najpogosteje se pojavijo pri ženskah v rodnem obdobju in lahko vodijo v razvoj raka materničnega vratu. Uvedba organiziranega presejanja nam omogoča, da večino teh sprememb odkrijemo in zdravimo pravočasno. Glede na izsledke predhodnih raziskav ima lahko zdravljenje teh sprememb z ekscizijskimi metodami posledice za reproduktivno zdravje žensk, saj poveča tveganje za splav in prezgodnji porod.

Da bi ugotovili, kakšno je tveganje za prezgodnji porod po konizaciji v Sloveniji, smo analizirali vse porode enojčkov v obdobju 2003 do 2012. Iz analize smo izključili vse iatrogeno povzročene prezgodnje porode in carske reze. Od 192.730 porodov, jih je bilo blago prezgodnjih 8.420 (4,4 %), zmerno prezgodnjih 2.250 (1,2 %), zelo prezgodnjih 1.333 (0,7 %) in ekstremno prezgodnjih 603 porodov (0,3 %). Skupno je imelo 4.580 (2,4 %) porodnic v anamnezi konizacijo. V obdobju, ki smo ga analizirali, se je spreminjal način konizacije, zato so imele porodnice, ki so rodile v drugi polovici tega obdobja, pogosteje opravljene manj invazivne posege (npr. LLETZ ali lasersko konizacijo). Izsledki naše raziskave potrjujejo, da je po konizaciji povečano tveganje za prezgodnji porod (OR od 2,6 do 4,8). Tveganje je povečano za vse prezgodnje porode in vse oblike konizacije. Povečano tveganje za prezgodnji porod ostaja tudi po novih, manj invazivnih načinih konizacije, vendar je za polovico manjše, kot po klasični konizaciji.

Zaradi organiziranega presejanja narašča delež porodnic, ki imajo v anamnezi posege na materničnem vratu. Potrebno je redno spremljanje in strokovni razmislek o prednostih in slabostih, ki jih zgodnje zdravljenje prinaša v populacijo slovenskih žensk v rodni dobi.

Ključne besede: prezgodnji porod, konizacija, Slovenija

Uvod

Cervikalne intraepitelijske neoplazije so spremembe na materničnem vratu, ki nastanejo kot posledica okužbe s človeškimi papilomavirusi (HPV). Te spremembe se najpogosteje pojavijo pri ženskah v rodnem obdobju in v nekaterih primerih vodijo v razvoj invazivnega raka materničnega vratu. Po navodilih Smernic za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu ženske s ploščatoceličnimi ali skvamoznimi intraepitelijskimi lezijami visoke stopnje (PIL-VS; cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) 2. in 3. stopnje) običajno zdravimo z ekscizijskimi metodami, najpogosteje z ekscizijo transformacijske cone z diatermijsko zanko (angl. large loop excision of transformation zone – LLETZ) in klasično konizacijo, redkeje pa z lasersko konizacijo (1–3). PIL-VS nastanejo zaradi dolgotrajne okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV. Letno po podatkih Registra raka odkrijemo v Sloveniji okoli 1.000 primerov CIN 3 (957 primerov leta 2010), po-

datkov za CIN 2 v Registru raka ne beležijo. Posegi na materničnem vratu imajo lahko posledice na potek nosečnosti, kar je še posebej pomembno za ženske, ki pred posegom še niso rodile. Možni zapleti so spontani splav, prezgodnji porod in nizka porodna teža (2, 4–7). V tuji in domači literaturi je že bilo objavljeno, da je po ekscizijskih posegih na materničnem vratu tveganje za prezgodnji porod višje (4–6). Prezgodnji porod, ki se v Sloveniji pojavlja v okoli 6 % porodov, je najpomembnejši dejavnik neonatalne obolevnosti in umrljivosti. Prezgodaj rojeni otroci imajo lahko trajne posledice, še zlasti na centralnem živčnem sistemu in dihalih (8). Nižja kot je gestacijska starost novorojenčka, večje je tveganje za perinatalno obolevnost in umrljivost (8). Specializirane neonatalne enote so pripomogle k večjemu preživetju novorojenčkov z zelo nizko porodno težo. Skrb za take nedonošenčke predstavlja veliko obremenitev za zdravstveno blagajno, hkrati pa preživi tudi več otrok s hudimi posledicami, kar njihovo zdravljenje še podraža.

Pregled literature

V metaanalizi raziskav od leta 1960-2007 je bilo objavljeno, da je klasična konizacija povezana s povišanim tveganjem za perinatalno umrljivost (relativno tveganje (RR) 2,78), za zelo prezgodnji porod, manj kot 32 do 34 tednov (RR 2,87) in nizko porodno težo, manj kot 2000 g (RR 2,86) (5). Zaključili so, da zdravljenje z LLETZ nima pomembnejšega vpliva na omenjene perinatalne zaplete (5).

Glede na predhodne raziskave je pojavnost zapletov po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu odvisna od tehnike posega, s katerim se spremembe odstranijo, ter od časa, ki mine od posega do zanositve (9–11). Pomemben dejavnik tveganja naj bi predstavljala količina izrezanega tkiva. V nedavni ugnezdni študiji primerov s kontrolami so ugotovili dvakratno povečanje tveganja za zelo prezgodnji (28. do 32. teden) in prezgodnji (32. do 37. teden) pri ekscizijah, ki zajamejo več kot 15 mm tkiva v globino ali merijo več kot 2,66 kubičnih cm (12). Do podobnih zaključkov so prišle tudi druge raziskovalne skupine (13–16). Tveganje za zaplet med nosečnostjo se veča tudi s krajšanjem časovnega intervala med posegom in nosečnostjo. Tako imajo ženske, ki zanosijo v manj kot 12 mesecih po posegu na materničnem vratu, večje tveganje za spontani splav (11, 17).

V zadnjem času pa se pojavljajo tudi ugibanja, če morda že sama prisotnost CIN poveča tveganje za zaplete v nosečnosti (12, 18). Postavlja se vprašanje, če okužba materničnega vratu s HPV lahko sproži mehanizme, ki vodijo v prezgodnji porod. Da bi to ovrgli ali potrdili, bi potrebovali še dodatne raziskave.

Z napredkom kirurških tehnik in smernic za zdravljenje predrakavih sprememb na materničnem vratu se je pojavnost zapletov zmanjšala (3, 9). Mnogim raziskavam, ki so pokazale povečano tveganje za zaplete med nosečnostjo pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu, je skupna uporaba agresivnejših kirurških tehnik (npr. konizacija s skalpelom), ki pa trenutno ne predstavljajo več standarda zdravljenja (2, 16). Raziskave, ki so vključevale zdravljenje s sodobnimi tehnikami (npr. ekscizija z diatermijsko zanko), so pokazale, da je tveganje za zaplete pri majhnih resekcijah minimalno (6, 9, 12, 16).

Slovenski rezultati

Izsledki zgoraj omenjenih raziskav se precej razlikujejo zaradi razlik v načinu raziskave, številu vključenih žensk in načinu izbire kontrolnih skupin ter uporabljenih kirurških tehnik, zato smo se odločili, da pregledamo še slovenske podatke. V ta namen

smo pod drobnogled vzeli 10-letno obdobje od leta 2003 do 2012. V raziskavo smo vključili vse porode enojčkov od 1. januarja 2003 do 31. decembra 2012. Dvo- in večplodne nosečnosti smo namenoma izključili, saj take nosečnosti že same po sebi predstavljajo tveganje za prezgodnji porod. Uporabili smo podatke, ki jih beležimo v Nacionalnem perinatalnem informacijskem sistemu (NPIS), ki vključuje podatke o vseh porodih in rojstvih v slovenskih porodnišnicah. V porodnem zapisniku je pod rubriko ginekološka anamneza mogoče označiti, ali je imela porodnica v preteklosti opravljeno konizacijo in kakšno vrsto konizacije je imela (klasična konizacija ali drugi, manj invazivni načini). Zato smo želeli preveriti tudi, ali imata oba načina konizacije enak ali različen vpliv na pojav prezgodnjega poroda. Tiste porodnice, ki so imele zabeleženi obe vrsti konizacije, smo uvrstili med klasične konizacije. V Tabeli 1 so prikazani številčni podatki o porodih v Sloveniji od začetka leta 2003 do konca leta 2012.

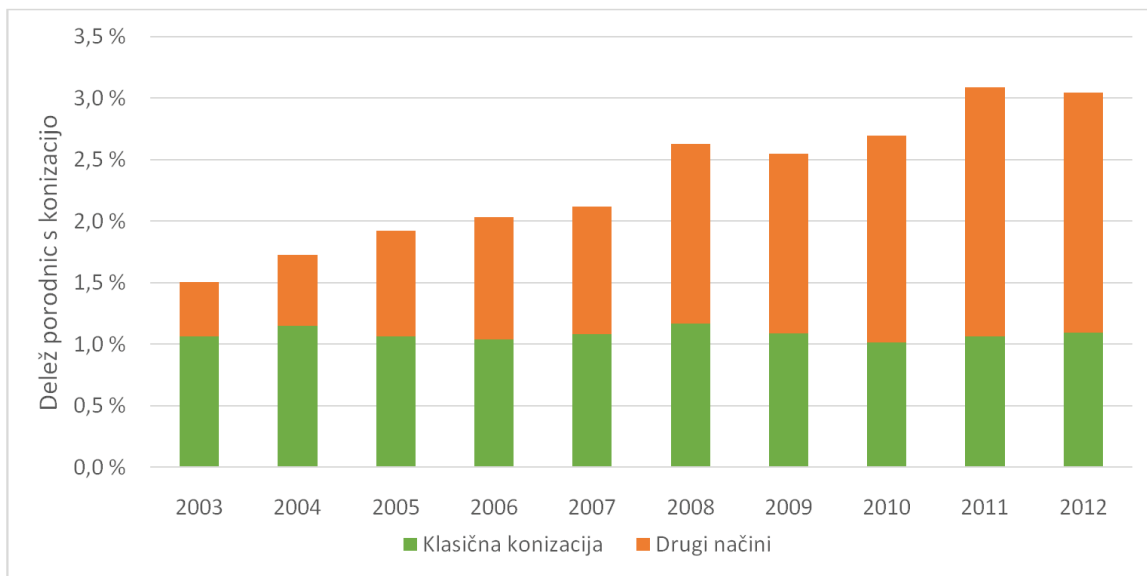
Tabela 1. Porodi, prezgodnji porodi in število porodic s konizacijo v anamnezi pri enoplodnih nosečnostih, Slovenija, 2003–2012.

Vrsta poroda ali konizacije	Število	Odstotek
Porodi ob terminu	184.310	94,3 %
Prezgodnji porodi do 37. tedna	11.158	5,7 %
Prezgodnji porodi do 34. tedna	3.324	1,7 %
Prezgodnji porodi do 32. tedna	2.014	1,0 %
Prezgodnji porodi do 28. tedna	903	0,5 %
Vse oblike konizacije	4.669	2,4 %
Klasična konizacija	2.127	1,1 %
Konizacija - drugi načini	2.542	1,3 %
Skupaj	195.468	100 %

Da bi natančneje ocenili, kakšen vpliv na prezgodnji porod imajo zgolj posegi na materničnem vratu, smo iz analize izključili vse iatrogeno sprožene porode in carske reze pred 37. tednom, ki so bili posledica bolezni, ki so ogrožale nosečnico ali plod (npr.: preeklampsija, kronične bolezni, zastoj plodove rasti, itd). Takšnih porodov je bilo 2.738 (1,4 %). V Tabeli 2 so prikazani številčni podatki o porodih, ki smo jih podrobneje analizirali.

Tabela 2. Porodi, prezgodnji porodi in število porodic s konizacijo v anamnezi pri enoplodnih nosečnostih (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi), Slovenija, 2003–2012.

Vrsta poroda ali konizacije	Število	Odstotek
Porodi ob terminu	184.310	95,6 %
Prezgodnji porodi do 37. tedna	8.420	4,4 %
Prezgodnji porodi do 34. tedna	2.250	1,2 %
Prezgodnji porodi do 32. tedna	1.333	0,7 %
Prezgodnji porodi do 28. tedna	603	0,3 %
Vse oblike konizacije	4.580	2,4 %
Klasična konizacija	2.082	1,1 %
Konizacija - drugi načini	2.497	1,3 %
Skupaj	192.730	100 %



Slika 1. Delež porodnic z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi) s konizacijo, glede na vrsto konizacije, Slovenija, 2003–2012.

Tabela 3. Število in vrsta konizacije pri porodnicah z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi), Slovenija, 2003–2012.

Leto	Konizacija			Skupaj (100 %)
	Klasična konizacija	Konizacija-drugi načini	Brez konizacije	
2003	173 (1,1 %)	72 (0,4 %)	16.141 (98,5 %)	16.386
2004	196 (1,1 %)	99 (0,6 %)	16.804 (98,3 %)	17.099
2005	184 (1,1 %)	150 (0,9 %)	17.023 (98,1 %)	17.357
2006	190 (1,0 %)	181 (1,0 %)	17.903 (98,0 %)	18.274
2007	205 (1,1 %)	197 (1,0 %)	18.549 (97,9 %)	18.951
2008	243 (1,2 %)	305 (1,5 %)	20.300 (97,4 %)	20.848
2009	226 (1,1 %)	305 (1,5 %)	20.316 (97,4 %)	20.847
2010	216 (1,1 %)	358 (1,7 %)	20.704 (97,3 %)	21.278
2011	222 (1,1 %)	423 (2,0 %)	20.224 (96,9 %)	20.869
2012	227 (1,1 %)	407 (2,0 %)	20.187 (96,9 %)	20.821
Skupaj	2.082 (1,1 %)	2.497 (1,3 %)	188.151 (97,6 %)	192.730

Tabela 4. Število porodnic z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi) s konizacijo v anamnezi po starostnih skupinah, Slovenija, 2003–2012.

Starost porodnice	Konizacija		Skupaj (100 %)
	DA	NE	
Do 19 let	7 (0,2 %)	2.868 (99,8 %)	2.875
20–24 let	173 (0,6 %)	26.499 (99,4 %)	26.672
25–29 let	1336 (1,9 %)	70.343 (98,1 %)	71.679
30–34 let	1942 (3,0 %)	62.686 (97,0 %)	64.628
35–39 let	932 (4,1 %)	22.057 (95,9 %)	22.989
40–44 let	183 (4,9 %)	3.546 (95,1 %)	3.729
45–55 let	7 (4,4 %)	151 (95,6 %)	158
Skupaj	4.580 (2,4 %)	188.150 (97,6 %)	192.730

Zanimalo nas je tudi, kakšen je delež porodnic s konizacijo v anamnezi po posameznih starostnih skupinah. Podatki so prikazani v Tabeli 4.

Iz tabel je razvidno, da so se po izključitvi iatrogenih prezgodnjih porodov zmanjšali deleži vseh prezgodnjih porodov, še najbolj pa delež blago prezgodnjih porodov, saj največkrat porod iatrogeno sprožimo prav med 34. in 37. tednom.

V obdobju, ki smo ga analizirali, se je spreminjal način konizacije. Porodnice, ki so rodile v drugi polovici tega obdobja, so imele pogosteje opravljene manj invazivne posege (npr. LLETZ ali lasersko konizacijo). Ob tem je verjetno zaradi organiziranega presejalnega programa in večje pregledanosti žensk naraščal delež porodnic, ki so imele v anamnezi poseg na materničnem vratu (Slika 1) in s tem povečano tveganje za prezgodnji porod. Delež posameznih vrst konizacije glede na leto poroda je prikazan v Tabeli 3.

Delež konizacij pričakovano narašča s starostjo porodnice, saj imajo ženske v poznejšem reproduktivnem obdobju večjo verjetnost za posledice dolgotrajne okužbe s HPV. Izkazalo se je tudi, da je delež konizacij nekoliko višji pri bolj izobraženih ženskah. Med ženskami s srednjo, visoko in višjo izobrazbo jih je imelo konizacijo v anamnezi 2,6 %, med porodnicami s poklicno in brez strokovne izobrazbe

je bil delež žensk s konizacijo od 1,6 do 2,0 %. To verjetno odraža večjo odzivnost bolj izobraženih žensk v programu ZORA ali pa je povezano s starostjo teh žensk ob porodu. Imajo pa porodnice z visoko in višjo izobrazbo nižji delež klasičnih konizacij kot manj izobražene ženske, kar nakazuje na to, da redni preventivni pregledi omogočijo odkrivanje manjših lezij, pri katerih večinoma zadoščajo manj invazivne metode zdravljenja. Pri porodnicah, ki so imele v anamnezi konizacijo, je bila v skupini višje in visoko izobraženih le-ta narejena na klasičen način v 38 %, pri srednje izobraženih v 48 %, pri poklicno izobraženih v 59 % in pri tistih z osnovno šolo ali manj v 66 %. Večji delež konizacij je bil zabeleženih pri kadilkah (3,3 %), kot pri nekadilkah (2,3 %), kar je morda povezano tako z načinom spolnega življenja kadilk, kot tudi z zmanjšano sposobnostjo organizma kadilk, da očistijo okužbo s HPV.

V zadnjem času se pojavljajo raziskave o tem, da imajo tudi novorojenčki, ki so rojeni v gestaciji 37 do 38 tednov lahko več težav v primerjavi s tistimi, ki so rojeni z gestacijo 39 tednov ali ob terminu (19). Ker nas je zanimalo tudi, če konizacija poveča verjetnost za porod pred 39. tednom, smo porode razdelili v skupine, kot je prikazano v Tabeli 5.

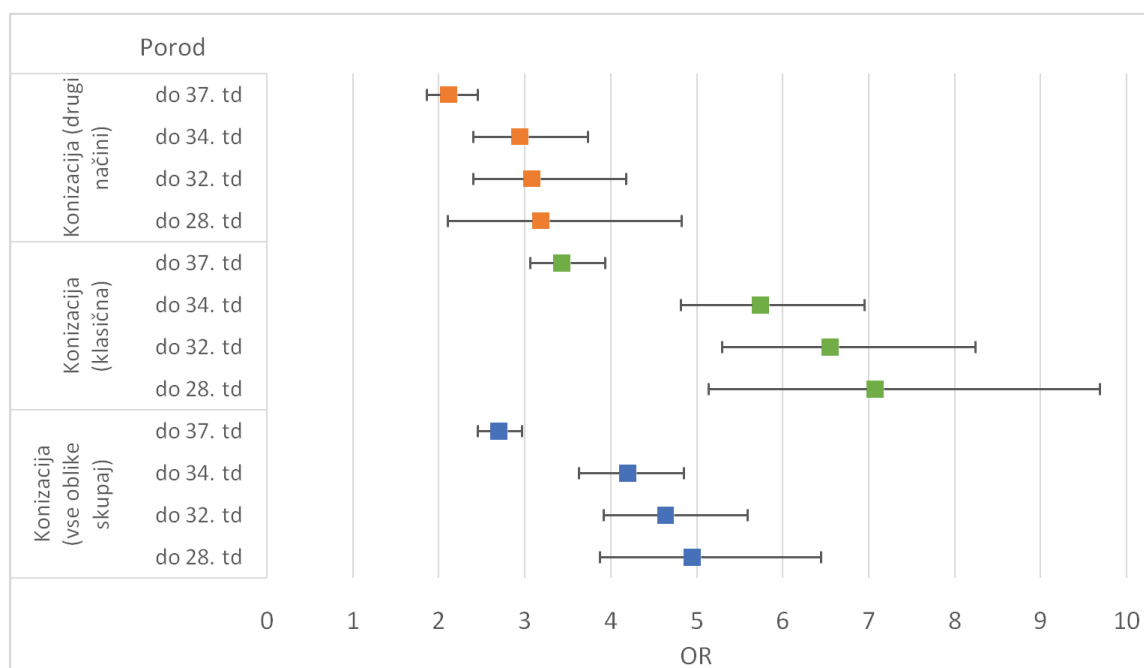
Tabela 5. Število porodnic z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi) s konizacijo v anamnezi glede na gestacijsko starost novorojenčka, Slovenija, 2003–2012.

Gestacijska starost	Konizacija		
	DA	NE	Skupaj (100 %)
Do 27. tedna 6/7	63 (10,4 %)	540 (89,6 %)	603
Od 28. – 31. tedna 6/7	67 (9,2 %)	663 (90,8 %)	730
Od 32. – 33. tedna 6/7	68 (7,4 %)	849 (92,6 %)	917
Od 34. – 36. tedna 6/7	273 (4,4 %)	5.897 (95,6 %)	6.170
Od 37. – 38. tedna 6/7	1.047 (2,8 %)	35.838 (97,2 %)	36.885
39 tednov in >	3.062 (2,1 %)	144.363 (97,9 %)	147.425
Skupaj	4.580 (2,4 %)	188.150 (97,6 %)	192.730

Tabela 6. Razmerje obojetov (OR) in 95 % interval zaupanja (IZ) za prezgodnji porod pri porodnicah z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi) s konizacijo v anamnezi, Slovenija, 2003–2012. Primerjalna skupina so porodnice brez posega na materničnem vratu v anamnezi.

Vse konizacije skupaj				
Prezgodnji porod	OR	IZ		p
Do 27. tedna 6/7	4,845	3,726	6,299	< 0,001
Do 31. tedna 6/7	4,539	3,778	5,452	< 0,001
Do 33. tedna 6/7	4,097	3,530	4,755	< 0,001
Do 36. tedna 6/7	2,598	2,355	2,865	< 0,001
Do 38. tedna 6/7	1,634	1,535	1,739	< 0,001
Klasična konizacija				
Prezgodnji porod	OR	IZ		p
Do 27. tedna 6/7	6,976	5,063	9,611	< 0,001
Do 31. tedna 6/7	6,449	5,141	8,091	< 0,001

Do 33. tedna 6/7	5,642	4,675	6,809	< 0,001
Do 36. tedna 6/7	3,333	2,926	3,797	< 0,001
Do 38. tedna 6/7	1,966	1,797	2,149	< 0,001
Konizacija – drugi načini				
Prezgodnji porod	OR	IZ		p
Do 27. tedna 6/7	3,087	2,012	4,737	< 0,001
Do 31. tedna 6/7	2,980	2,221	3,999	< 0,001
Do 33. tedna 6/7	2,846	2,256	3,590	< 0,001
Do 36. tedna 6/7	2,016	1,744	2,330	< 0,001
Do 38. tedna 6/7	1,388	1,273	1,513	< 0,001



Slika 2. Razmerje obetov (OR) in 95 % interval zaupanja za prezgodnji porod pri porodnicah z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi) s konizacijo v anamnezi, Slovenija, 2003–2012.

V Tabeli 6 in na Sliki 2 je prikazano tveganje (razmerje obetov) prezgodnjega poroda pri ženskah s konizacijo v primerjavi z ženskami brez konizacije in sicer za ekstremno prezgodnji porod pred 28. tednom, zelo prezgodnji porod pred 32. tednom, zmerno prezgodnji porod pred 34. tednom in blago prezgodnji porod pred 37. tednom. Prikazano je tudi tveganje za porod pred 39. tednom. Uporabili smo univariantno analizo, za izračun razmerja obetov, 95 % intervala zaupanja in statistične značilnosti (p vrednost) smo uporabili χ^2 test.

Pripravili smo tudi multivariatno analizo in sicer za vse konizacije skupaj, klasično konizacijo in druge metode. Kot kontrolne spremenljivke smo v te modele vključili: starost porodnice, zaporedni porod, kajenje in izobrazbo. Tudi v multivariatni analizi so vsi rezultati še vedno visoko statistično značilni (ni prikazano).

Rezultati naše raziskave potrjujejo, da je po konizaciji povečano tveganje za prezgodnji porod. Tveganje je statistično značilno povečano za vse prezgodnje porode in vse oblike konizacije. Povečano tveganje za prezgodnji porod ostaja tudi po novih načinih konizacije, vendar je za polovico manjše, kot po klasični konizaciji. Ti rezultati so v skladu z nedavnimi raziskavami (12, 16), da se tveganje za prezgodnji porod veča z velikostjo izrezanega tkiva ob konizaciji. Po konizaciji je tudi nekoliko višje tveganje za porod pred 39. tednom.

Sklep

Glede na izsledke zgoraj omenjenih tujih raziskav in naše raziskave, lahko potrdimo, da imajo ženske po opravljeni konizaciji s katero koli tehniko povečano tveganje za prezgodnji porod. Glede na naše rezultate in rezultate najnovejših raziskav, ki

so analizirale manj invazivne tehnike zdravljenja, pa lahko ženske, ki načrtujejo nosečnost in imajo spremembe na materničnem vratu, kljub temu potolažimo, da so novejša, manj agresivna metoda zdravljenja sprememb na materničnem vratu relativno varne in najverjetneje ne bodo imele hujših posledic za njihovo zdravje in potek nosečnosti. Tako jih lahko pomirimo, če bomo dosledno upoštevali smernice za zdravljenje PIL in uporabljali ustrezne tehnike (3, 9). Kljub temu je naša dolžnost, da seznanimo ženske, da se po izrezanju večjega konusa tkiva materničnega vratu tveganje za prezgodnji porod pomembno zveča. Pri mladih ženskah z nizkorizičnimi spremembami materničnega vratu ali skvamoznimi intraepitelijskimi lezijami nizke stopnje (PIL-NS), histološko označenimi kot CIN 1, moramo upoštevati, da je spremljanje predvsem ekspektativno. Vemo namreč, da do 90 % teh sprememb spontano izzveni v obdobju 2 let (3). Zdravimo samo tiste spremembe, ki napredujejo v PIL-VS ali vztrajajo tudi po 2 letih. Za zdravljenje teh sprememb uporabljamo predvsem destruktivske metode, ki ne skrajšajo materničnega vratu (3).

Delež žensk z odkritimi predrakavimi spremembami na materničnem vratu, ki potrebujejo operativno zdravljenje že pred prvo nosečnostjo, v Sloveniji narašča. Tudi to je posledica sistematičnega presejanja. Zato je potrebno redno spremljanje in strokovni razmislek o prednostih in slabostih, ki jih zgodnje odkrivanje in zgodnje zdravljenje, ki ni popolnoma brez posledic, prinašajo v populacijo slovenskih žensk v rodni dobi.

Literatura

- Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut 2011; 1–34.
- Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T, Repše-Fokter A. Možnosti zdravljenja predrakastih sprememb materničnega vratu. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 43–8.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S1–S27.
- Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijskoneoplazijena trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda v SLO – rezultati raziskave za obdobje 2003–2004. Vpliv zdravljenja CIN na trajanje nosečnosti in pogost prezgodnjega poroda v SLO. *Onkologija* 2007; 1: 63–65.
- 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.
- Kirn V, Geiger P, Riedel C, Bergauer F, Friese K, Kainer F, et al. Cervical conisation and the risk of preterm delivery: a retrospective matched pair analysis of a German cohort. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 599–603.
- 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.
- Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health* 2014; 128: 399–403.
- Strander B, Adolffsson J. Safety of modern treatment for cervical pre-cancer. *BMJ* 2014; 349: g6611.
- Khan MJ, Smith-McCune K. Treatment of Cervical Precancers: Back to Basics. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1339–43.
- Ciavattini A, Clemente N, Carpinì GD, Di Giuseppe J, Giannubilo SR, Tranquilli AL. Loop electrosurgical excision procedure and risk of miscarriage. *Fertil Steril* 2015; 104: 1043–8.
- Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *BMJ* 2014; 349: g6223.
- Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, Mazzone E, Monica M, Franchi L, et al. Risk of preterm delivery associated with prior treatment of cervical precancerous lesion according to the depth of the cone. *Disease Markers* 2013; 35: 721–6.
- Frega A, Sesti F, De Sanctis L, Pacchiarotti A, Votano S, Biamonti A, et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2013; 122: 145–9.
- Ortoft G, Henriksen TB, Hansen ES, Petersen LK. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010; 117: 258–67.
- 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. *Int J Gynecol Obstet* 2014; 128: 141–7.
- Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, et al. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1154–9.
- Racicot K, Cardenas I, Wunsche V, Aldo P, Guller S, Means RE, et al. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection. *J Immunol* 2013; 191: 934–41.
- Parikh LI, Reddy UM, Männistö T, Mendola P, Sjaarda L, Hinkle S, et al. Neonatal outcomes in early term birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 265.e1–265.e11.