

# TÂN SINH BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG VÀ NGUY CƠ SINH NON TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

BS. Phan Thị Thanh Thảo<sup>1</sup>, BS. Nguyễn Thành Nam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột, <sup>2</sup>Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

Ung thư cổ tử cung là một trong những căn bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ. Sự phát triển của các phương pháp sàng lọc, chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào cổ tử cung đã giúp nền y học sinh sản chẩn đoán sớm và điều trị bảo tồn khả năng sinh sản. Tân sinh biểu mô cổ tử cung (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN), tổn thương tiền ung thư cổ tử cung, được phân loại thành tổn thương biểu mô gai mức độ thấp (CIN 1) và tổn thương biểu mô gai mức độ cao (CIN 2 và CIN 3), dựa trên sự khác nhau đặc điểm hình thái và các quá trình bệnh lý lâm sàng. Nhiều nghiên cứu trước đây đã ghi nhận việc điều trị các tổn thương CIN 3 không làm tăng tỷ lệ hiếm muộn, tuy nhiên một số bệnh nhân không thể thụ thai tự nhiên và cần đến hỗ trợ sinh sản. Đối với nhóm bệnh nhân này, nhiều câu hỏi được đặt ra rằng liệu hiệu quả điều trị những bệnh nhân hiếm muộn có tiền sử tổn thương cổ tử cung sớm sẽ bị ảnh hưởng như thế nào. Bài viết dưới đây sẽ trình bày mối liên hệ giữa tổn thương tiền ung thư và kết cục sản khoa trong điều trị hỗ trợ sinh sản.

## TÂN SINH BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG VÀ HIẾM MUỘN

Tổn thương CIN là những tổn thương tiền ung thư trong các tế bào của cổ tử cung, và nếu không được điều trị có thể dẫn đến ung thư cổ tử cung. Nhiễm virus HPV (Human Papilloma Virus) chủng nguy cơ cao là yếu tố nguy cơ dẫn đến tân sinh cổ tử cung mức độ cao (CIN 2–3)

và ung thư cổ tử cung<sup>[1]</sup>. Nghiên cứu của Yang và cộng sự (2022) cho thấy những bệnh nhân nữ mắc CIN hoặc ung thư cổ tử cung xâm lấn sớm có dự trữ buồng trứng thấp hơn, giảm tỷ lệ mang thai và giảm tỷ lệ thai lâm sàng, so với những phụ nữ khác cùng độ tuổi khi điều trị hỗ trợ sinh sản<sup>[2]</sup>. Các cơ chế cơ bản có thể liên quan đến phương pháp điều trị can thiệp cổ tử cung, nhiễm HPV và các tác động gây tổn hại sinh sản tiềm ẩn của chính tổn thương. Người ta cho rằng các chủng HPV nguy cơ cao có liên quan đến dự trữ buồng trứng. Sự hiện diện của virus có liên quan đến việc tăng tỷ lệ sảy thai trong các nghiên cứu ở cả động vật và con người, thông qua sự biến đổi tế bào, mất đoạn gen và mất nhiễm sắc thể tương đồng, hoặc sự phân mảnh của DNA và/hoặc quá trình chết theo chương trình. Hơn nữa, ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi cũng liên quan đến từng giai đoạn, từ sự bất ổn định của tế bào ở cấp độ hai tế bào, thông qua việc giảm sự hình thành phôi nang cho đến sự ức chế quá trình thoát màng<sup>[3]</sup>. Spandorfer và cộng sự (2006) đã báo cáo tỷ lệ thai giảm đáng kể trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm ở những phụ nữ nhiễm HPV dù không có bất thường tế bào học đang điều trị thụ tinh trong ống nghiệm so với những người âm tính với HPV (23,0% so với 57,0%)<sup>[4]</sup>. Một nghiên cứu khác trên 199 cặp vợ chồng hiếm muộn cho thấy nguy cơ sảy thai tăng rõ rệt khi chẩn đoán nhiễm HPV. Điều quan trọng là tổn thương cổ tử cung cần điều trị phức tạp hơn so với nhiễm HPV đơn thuần và

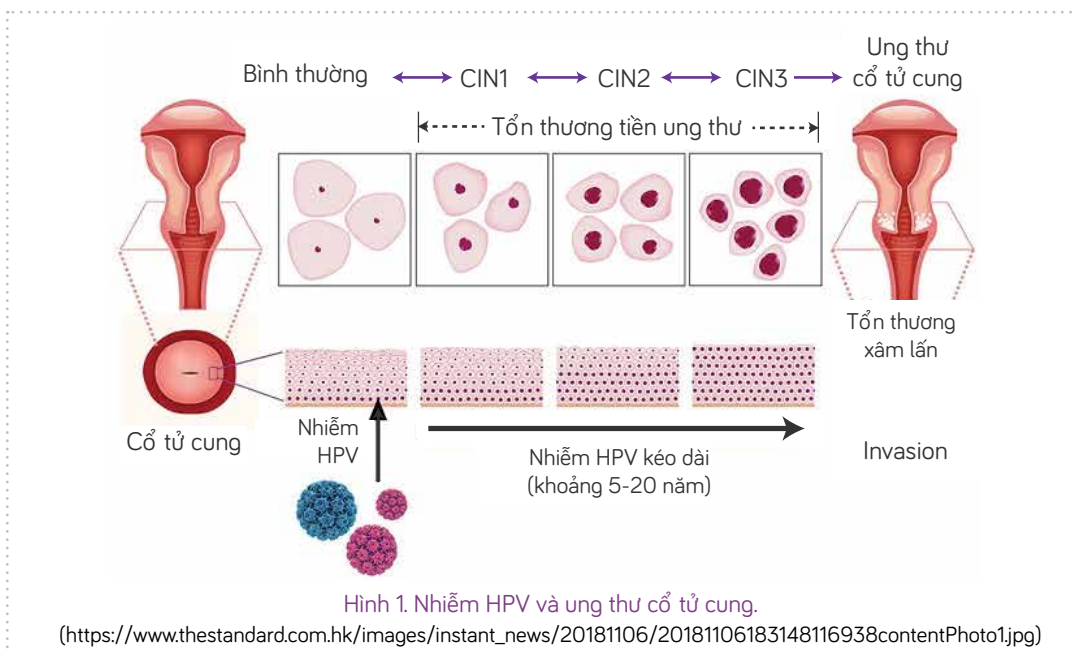
các phương pháp điều trị khác nhau có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị thụ tinh trong ống nghiệm, trong bối cảnh chiều dài cổ tử cung bị rút ngắn và chức năng cổ tử cung bất thường làm tăng nguy cơ sảy thai hoặc sinh non<sup>[5]</sup>.

Sự tồn tại của tổn thương tiền ung thư có thể có ảnh hưởng xấu đến hệ sinh sản. Nhiều báo cáo trước đây chứng minh ảnh hưởng bất lợi rõ ràng của các bệnh ác tính đến chất lượng và số lượng noãn. Agarwal và cộng sự (2018) đã cho thấy mối liên hệ bất lợi có thể có giữa tế bào ung thư với tình trạng tăng chuyển hóa và rối loạn chức năng vùng dưới đồi, gây hiếm muộn. Tình trạng dị hóa gia tăng, thiếu dinh dưỡng và áp lực từ nồng độ nội tiết tố tăng cao liên quan đến bệnh ác tính có thể ảnh hưởng đến trục hạ đồi – tuyến sinh dục và làm giảm khả năng sinh sản<sup>[6]</sup>. (Hình 1)

### ĐIỀU TRỊ CIN VÀ HIẾM MUỘN

Trước đây, nhiều nghiên cứu cho thấy các phương pháp điều trị phẫu thuật cổ tử cung có liên quan đến sinh non và điều trị thụ tinh có thể có liên quan đến tăng nguy cơ sinh non ngay cả khi mang đơn thai. Sinh non và hiếm muộn có chung một số yếu tố nguy cơ, như viêm nhiễm vùng chậu. Nghiên cứu của Jakobsson và cộng

sự (2008) cho thấy phụ nữ sau điều trị can thiệp ở cổ tử cung và thụ tinh trong ống nghiệm có tỷ lệ sinh non cao gấp ba lần. Phụ nữ hiếm muộn thường liên quan đến viêm vùng chậu dẫn đến tổn thương ống dẫn trứng. Ngoài ra bệnh nhân hiếm muộn có nhiều khả năng nhiễm HPV so với dân số chung<sup>[8]</sup>. Giả thuyết đưa ra rằng các can thiệp ở cổ tử cung trong CIN có thể gây hẹp cổ tử cung và mất các chất nhầy cổ tử cung, dẫn đến giảm khả năng sinh sản. Chít hẹp cổ tử cung có thể ngăn cản quá trình tinh trùng xâm nhập vào buồng tử cung. Ngoài ra các phương pháp điều trị đều phá hủy các tuyến tiết chất nhờn của cổ tử cung, có thể dẫn đến hiếm muộn. Một đặc điểm quan trọng khác là nhiễm virus HPV gây ra CIN cũng là một trong các yếu tố nguy cơ cho các bệnh nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục khác, dẫn đến viêm vùng chậu và cuối cùng là tổn thương ống dẫn trứng<sup>[9]</sup>. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy các phương pháp điều trị CIN có ảnh hưởng rất ít đến khả năng sinh sản<sup>[7,10]</sup>. Nghiên cứu của Jakobsson và cộng sự (2008) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm tương ứng là 1,5%, 1,6% đối với các nhóm không điều trị và nhóm điều trị can thiệp cổ tử cung. Trong đó nhóm điều trị khoét chóp cổ tử cung chiếm tỷ lệ 1,6% (n = 70,



Hình 1. Nhiễm HPV và ung thư cổ tử cung.

([https://www.thestandard.com.hk/images/instant\\_news/20181106/20181106183148116938contentPhoto1.jpg](https://www.thestandard.com.hk/images/instant_news/20181106/20181106183148116938contentPhoto1.jpg))

RR: 1,10, KTC, 0,87 – 1,39), phân nhóm phẫu thuật cắt hoàn toàn cổ tử cung và phân nhóm điều trị bằng phương pháp khác là 1,8% (n = 61, RR: 1,23, KTC, 0,96 – 1,58) và 2,7% (n = 19, RR: 1,82, KTC, 1,15 – 2,87). Nghiên cứu cho thấy CIN không làm tăng nguy cơ hiếm muộn trên các phương pháp điều trị CIN, kể cả phẫu thuật khoét chóp cổ tử cung bằng vòng điện hay phẫu thuật bằng laser<sup>[7]</sup>.

### KẾT CỤC THAI KỲ Ở BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ THỤ TINH TRONG ỚNG NGHIỆM MẮC CIN 3

Trong hơn 30 năm qua, rất nhiều bằng chứng đã chỉ ra rằng kênh cổ tử cung ngắn trong ba tháng giữa của thai kỳ làm tăng nguy cơ sinh non. Cụ thể, nguy cơ sinh non tỷ lệ nghịch với chiều dài kênh cổ tử cung và tăng lên đáng kể khi chiều dài kênh cổ tử cung giảm. Phần lớn các nghiên cứu cho thấy chiều dài kênh cổ tử cung dưới 25 mm ở tuổi thai 20 đến 24 tuần sẽ xác định được khoảng 50% nguy cơ sinh non trước 34 tuần. Cổ tử cung là yếu tố đóng vai trò quan trọng trong thai kỳ. Romero và cộng sự (2014) đã mô tả chuyển dạ sinh non là kết quả của sự kích hoạt bệnh lý của một hoặc nhiều tín hiệu gây chuyển dạ. Các quá trình bệnh lý liên quan đến sinh non bao gồm nhiều loại viêm/nhiễm trùng, các vấn đề từ cổ tử cung, rối loạn vận mạch, căng giãn bàng quang quá mức, suy giảm hoạt động của progesterone, stress...<sup>[11]</sup>. Một số yếu tố nguy cơ được mô tả rõ ràng bao gồm tiền căn sinh non, nhiễm trùng, tiền căn phẫu thuật do CIN. Nguy cơ sinh non và sinh cực non tăng gấp hai lần trong các ca song thai sau thụ tinh trong ống nghiệm, đã thực hiện khoét chóp so với không khoét chóp cổ tử cung<sup>[12]</sup>. Hơn nữa, nguy cơ sinh cực non tăng gấp đôi ở các trường hợp song thai thụ tinh trong ống nghiệm mà người mẹ mắc CIN trước khi thụ thai. Do đó, tiền sử CIN và/hoặc khoét chóp cổ tử cung làm tăng thêm nguy cơ sinh non đáng kể cho một thai kỳ song thai sau thụ tinh trong ống nghiệm. Ở các trường hợp song thai thụ tinh trong ống

ngiệm có tiền căn khoét chóp cổ tử cung, nguy cơ sinh non và sinh cực non cao hơn lần lượt 15 và 9 lần so với các trường hợp đơn thai thụ tinh trong ống nghiệm. Nếu một phụ nữ tiền căn khoét chóp, chuyển đơn phôi thì nguy cơ sinh non là 1/10 so với song thai khi chuyển hai phôi. Tương tự, nguy cơ sinh cực non là 1/7 trong trường hợp đơn thai so với song thai<sup>[12]</sup>.

Nhiều giả thuyết về cơ chế sinh lý bệnh lý trong sự liên hệ giữa phẫu thuật khoét chóp cổ tử cung và sinh non bao gồm kích thích phần mô cổ tử cung bị cắt, chức năng kênh cổ tử cung và tình trạng nhiễm HPV. Nguy cơ sinh non tăng phụ thuộc vào kích thích của phần khoét chóp cổ tử cung bị cắt bỏ trong phẫu thuật. Chiều cao của hình nón cổ tử cung và tình trạng khoét chóp tái diễn gây ra sự yếu cơ học của cổ tử cung<sup>[12,13]</sup>. Giả thuyết thứ hai là tình trạng rối loạn chức năng kênh cổ tử cung trong quá trình phát triển và duy trì nút nhầy cổ tử cung trong thai kỳ. Nút nhầy cổ tử cung chứa hàm lượng cao globulin miễn dịch và các tế bào thực bào bảo vệ mẹ và thai chống nhiễm khuẩn ngược dòng<sup>[15]</sup>. Cuối cùng, tình trạng nhiễm virus HPV ngược dòng có thể là yếu tố nguyên nhân phổ biến CIN, ối vỡ non và sinh non<sup>[16]</sup>. Nghiên cứu của Pinborg và cộng sự (2015) cũng cho thấy mỗi chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm có liên quan đến việc tăng nguy cơ ối vỡ non với tỷ lệ 2,2% ở các bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm so với 0,7% ở các bệnh nhân không thụ tinh trong ống nghiệm mà không khoét chóp trước đó<sup>[12]</sup>. Giả thuyết nghi ngờ rằng việc chuyển phôi đi qua hàng rào chất nhầy cổ tử cung có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng trong tử cung, tuy nhiên chưa có bằng chứng chứng minh.

### DỰ PHÒNG CIN VÀ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Vaccine ngăn ngừa hơn 95% các trường hợp nhiễm HPV do HPV type 16 và 18 và các type HPV ít phổ biến khác gây ra ung thư cổ tử cung<sup>[17]</sup>. Tiêm phòng HPV có hiệu quả trong việc ngăn ngừa một số bệnh lý ở cổ tử cung, bao

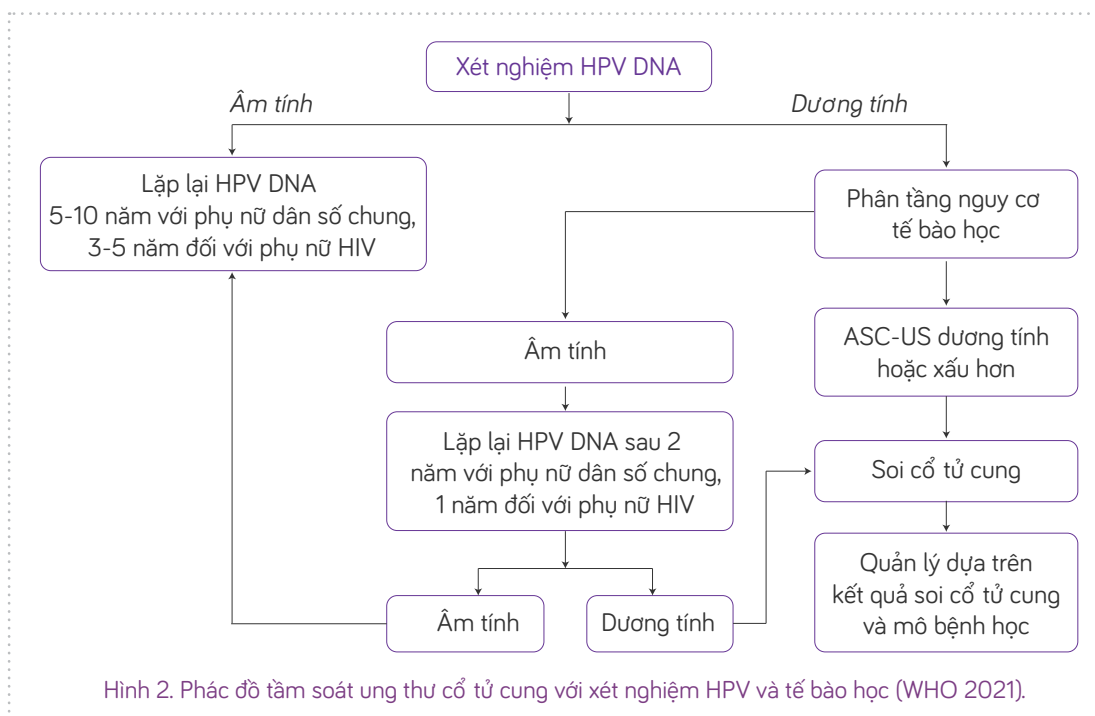
gồm tân sinh biểu mô cổ tử cung (CIN 2 hoặc 3) và ung thư biểu mô tuyến tại chỗ. Một khảo sát về hiệu quả tiêm chủng trong chương trình tiêm chủng quốc gia đối với vaccine HPV nhị giá năm 2008 ở Scotland cho thấy việc tiêm chủng định kỳ cho trẻ em gái từ 12 – 13 tuổi bằng vaccine nhị giá đã làm giảm đáng kể bệnh lý tiền xâm lấn cổ tử cung. So với những phụ nữ chưa được tiêm chủng sinh năm 1988, những phụ nữ được tiêm chủng sinh năm 1995 và 1996 đã giảm 89% (KTC 95%, 81 – 94) trong CIN 3 hoặc nặng hơn<sup>[18]</sup>. Các phương án dự phòng ban đầu của ung thư cổ tử cung phần lớn tương tự với dự phòng ban đầu của các bệnh lý lây truyền qua đường tình dục. Tuy nhiên khả năng lây truyền cao của nhiễm HPV cho thấy chỉ riêng việc phòng ngừa ban đầu các bệnh lây truyền qua đường tình dục là không đủ mà cần phải đi đôi với việc tiêm phòng HPV.

Về dự phòng thứ phát, cần thực hiện các xét nghiệm sàng lọc phát hiện sớm các tổn thương cổ tử cung. Mục tiêu của sàng lọc là giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến ung thư cổ tử cung thông qua việc phát hiện bệnh khi vẫn còn ở giai đoạn sớm có thể chữa được, hoặc thông qua phát hiện các tổn thương CIN, tiền ung thư cổ tử cung.

Việc loại bỏ tổn thương CIN một cách có hệ thống trong quá trình tầm soát cũng dẫn đến giảm tỷ lệ ung thư cổ tử cung xâm lấn ở tất cả các giai đoạn. (Hình 2)

### TỐI ƯU HÓA KẾT CỤC SẢN KHOA Ở BỆNH NHÂN CIN 3 VÀ HỖ TRỢ SINH SẢN

Như đã biết, các cặp song thai thụ tinh trong ống nghiệm so với đơn thai, nguy cơ ối vỡ non, sinh non, sinh cực non tăng khoảng 5 – 8 lần. Khoét chóp cổ tử cung làm tăng thêm 2 lần nguy cơ sinh non và sinh cực non ở các cặp song thai thụ tinh trong ống nghiệm, dẫn đến tỷ lệ sinh non là 58% và tỷ lệ sinh cực non là 14% khi khoét chóp cổ tử cung. Do đó, phụ nữ được điều trị khoét chóp cổ tử cung trước thụ tinh trong ống nghiệm nên được khuyến cáo chuyển đơn phôi trong mọi trường hợp. Quyết định này độc lập với tuổi của phụ nữ, số lần điều trị thụ tinh trong ống nghiệm trước đó và chất lượng phôi. Hơn nữa, phụ nữ có thai khi thụ tinh trong ống nghiệm sau khi mắc CIN cần được tư vấn rõ về vấn đề phẫu thuật khoét chóp cổ tử cung làm tăng thêm nguy cơ sinh non đối với song thai vốn đã có nguy cơ cao.



Để kéo dài thời gian mang thai, phẫu thuật vẫn là phương thức điều trị chính. Khâu cổ tử cung là phương pháp phổ biến nhằm hỗ trợ cơ học cho cổ tử cung và do đó làm giảm nguy cơ sinh non, kéo dài thời gian mang thai ở thai phụ hở eo cổ tử cung. Thực tế lâm sàng cho thấy vẫn có trường hợp sinh non diễn ra dù đã thực hiện các phương pháp dự phòng trong thai kỳ. Do đó, các chuyên gia khuyến cáo cần thực hiện biện pháp dự phòng trước khi mang thai ở những bệnh nhân nhóm nguy cơ sinh non cao, đặc biệt nhóm bệnh nhân đã điều trị khoét chóp cổ tử cung. Khâu cổ tử cung ngả bụng đã được chứng minh là phương pháp cải thiện kết cục sinh non, đặc biệt là trong các tình huống thất bại với các phương pháp dự phòng sinh non khác<sup>[19]</sup>. Nghiên cứu của Dawood và Farquharson (2016) cho thấy kết cục duy trì thai trên 24 tuần xảy ra ở 97% trường hợp khâu cổ tử cung ngả bụng trước khi mang thai so với 93% ở nhóm thực hiện ở ba tháng đầu. Hơn nữa, tỷ lệ thai trên 34 tuần xảy ra ở 90% trường hợp ở nhóm dự phòng trước mang thai so với 74% ở nhóm thực hiện ở ba tháng đầu. Khâu cổ tử cung ngả bụng trước khi thụ thai thành công hơn trong việc dự phòng sẩy thai tái phát trong ba tháng giữa và chuyển dạ sinh non, đồng thời hạn chế được các biến chứng do phẫu thuật và thai kỳ hơn so với dự phòng trong ba tháng đầu thai kỳ<sup>[20]</sup>.

## KẾT LUẬN

Như vậy, các tổn thương tiền ung thư gây ảnh hưởng đến cơ quan sinh sản, bao gồm giảm dự trữ buồng trứng, giảm tỷ lệ có thai và giảm tỷ lệ thai lâm sàng. Việc điều trị CIN và dự phòng ung thư cổ tử cung là rất quan trọng, tuy nhiên cần cá thể hóa các phương án điều trị. Khoét chóp cổ tử cung làm tăng nguy cơ sinh non và sinh cực non, và nguy cơ càng cao hơn trong thai kỳ thụ tinh trong ống nghiệm, đặc biệt trong song thai. Do đó cần khảo sát, đánh giá nguy cơ và tư vấn đầy đủ với người bệnh các vấn đề liên quan đến CIN, ung thư cổ tử cung và các biến

chứng trong thai kỳ khi thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Koshil J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008 Jul 15;168(2):123–37.
2. Yang Q, Hu J, Wang M, Li Z, Huang B, Zhu L, et al. Early Cervical Lesions Affecting Ovarian Reserve and Reproductive Outcomes of Females in Assisted Reproductive Cycles. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 16];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.761219>
3. Siristatidis C, Vaidakis D, Sertedaki E, Martins WP. Effect of human papilloma virus infection on in-vitro fertilization outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 8];51(1):87–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.17550>
4. Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasioulotis S, Rosenwaks Z, Ledger WJ, Witkin SS. Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome. *Fertil Steril*. 2006 Sep;86(3):765–7.
5. Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2022 Nov 11];95(5):1845–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028210028499>
6. Alvarez RM, Ramanathan P. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. *Hum Reprod* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Oct 16];33(11):2051–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew158>
7. Jakobsson M, Gissler M, Tiitinen A, Paavonen J, Tapper AM. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent IVF deliveries. *Hum Reprod* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2022 Oct 5];23(10):2252–5. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/den271>
8. van Hamont D, Nissen LHC, Siebers AG, Hendriks JCM, Melchers WJG, Kremer JAM, et al. Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF. *Hum Reprod* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2022 Nov 10];21(9):2359–63. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/del132>
9. Hammond RH, Edmonds DK. Does treatment for cervical intraepithelial neoplasia affect fertility and pregnancy? *BMJ* [Internet]. 1990 Dec 15 [cited 2022 Nov 10];301(6765):1344–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1664508/>
10. Wise LA, Willis SK, Perkins RB, Wesselink AK, Klann A, Crowe HM, et al. A prospective study of treatments for cervical intraepithelial neoplasia and fecundability. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Jul [cited 2022 Nov 10];223(1):96e1–96e15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC804134/>
11. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science* [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2022 Nov 11];345(6198):760–5. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1251816>
12. Pinborg A, Ortoft G, Loft A, Rasmussen SC, Ingerslev HJ. Cervical conization doubles the risk of preterm and very preterm birth in assisted reproductive technology twin pregnancies. *Hum Reprod* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Nov 9];30(1):197–204. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu260>
13. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of Cervical Cone Removed by Loop Electrosurgical Excision Procedure and Subsequent Risk of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Nov 11];114(6):1232–8. Available from: [https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2009/12/000/Depth\\_of\\_Cervical\\_Cone\\_Removed\\_by\\_Loop.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2009/12/000/Depth_of_Cervical_Cone_Removed_by_Loop.aspx)
14. Ørtoft 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 Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 11];117(3):258–67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.2009.02438.x>
15. Hein M, Petersen AC, Helmig RB, Ulldbjerg N, Reinholdt J. Immunoglobulin levels and phagocytes in the cervical mucus plug at term of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Aug;84(8):734–42.
16. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of Cervical Cytology and HPV DNA Status During Pregnancy With Placental Abnormalities and Preterm Birth. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2022 Nov 12];136(2):260–5. Available from: <https://doi.org/10.1309/AJCP93JMUEKRPW>
17. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;5:CD009069.
18. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019 Apr 3;365:1161.
19. Thuesen LL, Diness BR, Langhoff-Roos J. Pre-pregnancy transabdominal cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 1];88(4):483–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1080/00016340902730383>
20. Dawood F, Farquharson RG. Transabdominal cerclage: preconceptual versus first trimester insertion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Apr;199:27–31.