

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE PREKANCEROZ MATERNIČNEGA VRATU

ANALIZA PODATKOV ZDRAVLJENIH BOLNIC NA GINEKOLOŠKI KLINIKI V LJUBLJANI V OBDOBJU 1996-2000

CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA TREATMENT

ANALYSIS OF THE DATA OF THE PATIENTS TREATED AT DEPARTMENT OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS IN LJUBLJANA DURING 1996-2000

Mili Lomšek¹, Stelio Rakar², Borut Kobal²

¹ Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska c. 9, 1420 Trbovlje

² Ginekološka klinika, Klinični center, Šljamerjeva 3, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-07-21; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 147-50

Ključne besede: prekanceroze materničnega vratu; metode zdravljenja

Izvleček – Izhodišča. Uspešno odkrivanje in zdravljenje prekanceroz materničnega vratu preprečujeta nastanek invazivnega raka materničnega vratu, ki je eden od pomembnih kazalnikov kakovosti nacionalnega zdravstva.

Metode. V retrospektivni analizi obravnavamo bolnice, pri katerih je bila na Ginekološki kliniki v Ljubljani, v obdobju med januarjem 1996 in decembrom 2000 narejena biopsija materničnega vratu zaradi suma na prekancerozo, postavljenega na podlagi patološkega citološkega brisa materničnega vratu po Papanikolaou in/ali patološkega kolposkopskega izvida. Bolnice, pri katerih je bila diagnoza prekanceroze potrjena s histološkim izvidom biopsijskega materiala, so bile zdravljene z eno od lokalnih metod zdravljenja (laserska vaporizacija, laserska konizacija, ekscizija z električno zanko, klasična konizacija), s histerektomijo, ali pa so bile le nadzorovane s kontrolnimi citološkimi brisi materničnega vratu po Papanikolaou in kolposkopskimi pregledi v 4- do 6-mesečnih presledkih. Kot merilo uspešnosti smo upoštevali kontrolni citološki bris materničnega vratu po Papanikolaou eno leto po zdravljenju pri laserski vaporizaciji in histološki izvid ekscidirane tkiva pri ostalih metodah zdravljenja. Analizirali smo tudi ujemanje histološkega izvida biopsijskega tkiva materničnega vratu in ekscidirane tkiva pri lokalnih ekscizijskih metodah zdravljenja (laserska konizacija, ekscizija z električno zanko, klasična konizacija) in histerektomiji. Izhajali smo iz podatkov, zabeleženih v ambulantnih kartotekah bolnic.

Rezultati. V analizo smo zajeli 800 bolnic. Napovedne diagnoze prekanceroze materničnega vratu nismo potrdili s histološkim izvidom biopsijskega materiala pri 195 bolnicah (24%). Pri 605 bolnicah s potrjeno diagnozo prekanceroze (76%) smo našli hudo stopnjo prekanceroze (CIN III) pri 332 bolnicah (55%), zmerno (CIN II) pri 153 bolnicah (25%) in blago stopnjo prekanceroze (CIN I) pri 120 bolnicah (20%). Najpogosteje smo odkrili prekancerozo materničnega vratu v starostnem obdobju od 30 do 34 let. CIN III smo najpogosteje zdravili s klasično konizacijo, CIN II z lasersko vaporizaci-

Key words: cervical intraepithelial neoplasia; methods of treatment

Abstract – Background. Successful diagnosis and management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) prevent the occurrence of invasive cervical cancer, which is one of the important indicators of the national health care.

Methods. The retrospective analysis studies patients at Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Centre Ljubljana, who had in the period from January 1996 to December 2000 cervical biopsy due to CIN suspicion, based on abnormal PAP smear test and/or abnormal colposcopy. The patients, whose CIN diagnosis was confirmed with cervical biopsy sample histology, were treated by local methods (laser vaporisation, laser conization, large loop excision of the transformation zone (LLETZ), cold-knife conization), hysterectomy or just supervised with 4-6 month PAP smear and colposcopy follow-up. Our efficiency criteria were PAP smear one year after the treatment and excised tissue histology (for local excision methods and hysterectomy). We also compared the histology of the cervical biopsy sample and the excised tissue after excision methods of treatment and hysterectomy. The sources of our database were the patients' records.

Results. The study analyses 800 patients. In 195 women (24%) CIN wasn't confirmed by cervical biopsy sample histology. In the remaining 605 patients (76%), we diagnosed severe dysplasia (CIN III) in 332 women (55%), moderate dysplasia (CIN II) in 153 women (25%) and light dysplasia (CIN I) in 120 women (20%). CIN was most frequently diagnosed in the age between 30 and 34. CIN III was most frequently treated with cold-knife conization and CIN II with laser vaporisation. We also treated 120 patients (66%) with CIN I, mostly with laser vaporisation. There were no substantive differences in therapeutic efficacy between the methods of treatment. Besides hysterectomy, the most successful method was cold-knife conization in 96,9%, and the least successful LLETZ in 91,7%. The histology between cervical biopsy sample and excised tissue after local excision methods and hysterectomy matched in 75%.

jo. Zdravili smo tudi 66% bolnic z diagnozo CIN I, in sicer v večini primerov z lasersko vaporizacijo. Glede uspešnosti zdravljenja med posameznimi metodami nismo ugotovili statistično pomembnih odstopanj, najbolj uspešna je bila, če ne upoštevamo histerektomije, klasična konizacija (96,9%), najmanj pa ekscizija z električno zanko (91,7%). Razlike statistično niso pomembne. Histerektomija je bila izbrana kot metoda zdravljenja le pri bolnicah v pomenopavzi in ob prisotnosti drugih indikacij za histerektomijo. Histološki izvid bioptičnega tkiva materničnega vratu se je ujema s histološkim izvidom ekscidiranega tkiva pri lokalnih ekscizijskih metodah zdravljenja in histerektomiji v 75%.

Zaključki. Ob upoštevanju znanih meril so lokalne konzervativne metode zdravljenja prekancerov materničnega vratu uspešne in imajo prednost pred ostalimi metodami zdravljenja.

Uvod

Z odkrivanjem in zdravljenjem prekancerov materničnega vratu (MV) zmanjšujemo zbolewnost in umrljivost za invazivnim rakom materničnega vratu (RMV). RMV je eden od pomembnih kazalnikov kakovosti nacionalnega zdravstva. Razvoj RMV je večinoma počasen in kontinuiran. Začne se kot prekanceroza ali intraepitelijska sprememba MV (CIN), t. i. displazija, ki lahko preko CIN I, CIN II in CIN III preide v invazivni RMV. Povprečen čas prehoda iz blage prekanceroze do intraepitelijskega RMV je 6 do 10 let. Prekancerozna stanja lahko tudi ostanejo na isti stopnji ali celo izginejo. Tveganje za razvoj v invazivni RMV je pri CIN I okrog 1%, pri CIN II 2,5% in pri CIN III 12%. Povprečen čas prehoda intraepitelijskega RMV v invazivni RMV je prav tako okrog 10 let, le pri 5% bolnic je ta čas krajši od 3 let (2).

V Sloveniji izvajamo redne preventivne ginekološke preglede in odvzeme citoloških brisov materničnega vratu po Papanikolaou (PAP test) že več kot 3 desetletja. Po podatkih iz literature (1) se je incidenca RMV zmanjšala od 28,8/100.000 žensk v letu 1961, na 16,1 v letu 1982. Od takrat se je zbolewnost za RMV zopet povečala. Incidenca RMV v Sloveniji za leto 2000 znaša 19,6, in to predvsem na račun mlajših žensk, starih 30–39 let. V državah severne in zahodne Evrope je pojavnost RMV bistveno nižja. Povprečne incidence RMV za severno Evropo v letu 2000 znaša 9,84, z najnižjo incidenco na Finskem – 4,2. Povprečne incidence za zahodno Evropo za leto 2000 je 10,4, z najnižjo incidenco v Luksembourgu – 3,6. Najvišja incidenca RMV na svetu za leto 2000 pa je na otoku Haiti in znaša 93,8 (19, 21).

Prekanceroze MV zdravimo z lokalno destruktivnimi metodami (krioterapija, elektrokoagulacija, laserska vaporizacija), z ekscizijskimi metodami (laserska konizacija, klasična konizacija, ekscizija z električno zanko [LLETZ]) in s histerektomijo (7). Krioterapijo, elektrokoagulacijo, LLETZ, lasersko vaporizacijo in lasersko konizacijo imenujemo skupno tudi lokalne konzervativne metode zdravljenja, zaradi svoje sorazmerno majhne invazivnosti. Histerektomija se izvaja le pri bolnicah po menopavzi (ko je transformacijska zona pomaknjena v cervikalni kanal) (6) in če je prisotna še druga patologija (prolaps maternice, simptomatski fibromiomi, adneksni tumorji, adenomioza) (7). Ker spremembe CIN I večinoma spontano izginejo, zdravljenje ni potrebno, potreben je le redni nadzor s testom PAP in kolposkopskimi pregledi. Enako spremljanje več avtorjev priporoča tudi za večino sprememb CIN II (2).

Preiskovanke in metode dela

Retrospektivno smo analizirali bolnice, pri katerih je bila v obdobju od januarja 1996 do decembra 2000 narejena biopsi-

Conclusions. Considering known criteria we find local conservative methods of CIN treatment successful and having advantage compared to the other methods of CIN treatment.

ja MV zaradi suma na prekancerozo MV na podlagi patološkega testa PAP in/ali patološkega kolposkopskega izvida. V nadaljevanju smo analizirali tiste bolnice, pri katerih smo histološko potrdili prekancerozo MV. Zdravljene so bile z eno od naslednjih metod: z lasersko vaporizacijo (LV), lasersko konizacijo (LK), ekscizijo z električno zanko (LLETZ), klasično konizacijo (konizacijo) in histerektomijo (TEL/TEV), ali pa so bile le redno nadzorovane s testom PAP in kolposkopskimi pregledi v 4- do 6-mesečnih presledkih. Uspešnost zdravljenja je bila ocenjevana na podlagi histološkega izvida ekscidiranega tkiva pri ekscizijskih metodah in histerektomiji ter kontrolnega PAP testa eno leto po zdravljenju (kot neuspešno zdravljenje smo smatrali PAP III susp., PAP IV in PAP V). Za ocenjevanje najbolj tveganega starostnega obdobja smo bolnice razdelili v 7 starostnih skupin: manj kot 25 let, od 25 do 29 let, 30 do 34 let, 35 do 39 let, 40 do 44 let, 45 do 49 let ter 50 in več let. Posebej smo analizirali tudi ujemanje histološkega izvida bioptičnega tkiva MV in ekscidiranega tkiva pri ekscizijskih metodah zdravljenja in histerektomiji.

Rezultati

V analizo smo zajeli 800 bolnic. Pred biopsijo MV je imelo 15 bolnic (1,9%) normalen izvid PAP I, neg. PAP II 197 (24,6%), susp. PAP III 577 (72%), PAP IV 4 (0,5%) in PAP V 7 bolnic (1%). S histološkim izvidom bioptičnega materiala je bila diagnoza prekanceroze potrjena pri 605 bolnicah (76%), pri ostalih 195 bolnicah (24%) pa ne (razpr. 1). Najpogosteje je bila postavljena diagnoza CIN III, in sicer pri 332 bolnicah (55%), CIN II pri 153 (25%) in CIN I pri 120 bolnicah (20%).

Razpr. 1. Histološki izvid bioptičnega tkiva MV.

Table 1. Cervical biopsy sample histology.

| Histološki izvid | Število bolnic (N) | % |
|------------------|--------------------|-----|
| Brez CIN lezije | 195 | 24 |
| CIN I | 120 | 15 |
| CIN II | 153 | 19 |
| CIN III | 332 | 42 |
| Skupaj | 800 | 100 |

Bolnice smo glede na starost razdelili v 7 starostnih obdobj. Največ prekancerov MV smo odkrili v starostnem obdobju 30 do 34 let, in sicer 160 (26,5%), od 35 do 39 let 152 (25%), od 40 do 44 let 107 (18%), od 25 do 29 let 71 (12%), od 45 do 49 let 50 (8%), manj kot 25 let 37 (6%), 50 let in več pa je imelo v času postavitve diagnoze 28 bolnic (4%).

Z lasersko vaporizacijo (LV) je bilo zdravljenih 70 bolnic s CIN I, 82 s CIN II in 80 s CIN III diagnozo, skupno 232 bolnic

(38,5%). LV je bila najpogosteje uporabljena trapevtska metoda pri diagnozi CIN II, in sicer pri 82 od 152 bolnic (54,9%). 190 bolnic je imelo eno leto po zdravljenju kontrolni citološki izvid PAP I (83%), 28 neg. PAP II (12%) in 14 bolnic sum na PAP III (6%).

Laserska konizacija je bila narejena pri 4 bolnicah s CIN I, 10 s CIN II in 20 s CIN III diagnozo, skupno 34 bolnic (5,5%). Pri dveh bolnicah sprememba ni bila odstranjena v zdravo glede na histološki izvid ekscidiranega tkiva (5,9%). Dodatno je bila narejena še klasična konizacija. 30 bolnic je imelo eno leto po zdravljenju kontrolni citološki bris PAP I (88%), 4 PAP II neg. (12%).

Ekscizija z električno zanko je bila narejena pri 2 bolnicah z diagnozo CIN I, 27 s CIN II in 19 s CIN III, skupno 48 bolnic (8%). Pri 4 bolnicah sprememba ni bila odstranjena v zdravo, glede na histološki izvid ekscidiranega tkiva (8,3%). Potrebno je bilo dodatno zdravljenje. Pri 3 je bila narejena klasična konizacija, pri eni pa ponovno ekscizija z električno zanko. 42 bolnic je imelo eno leto po zdravljenju kontrolni citološki izvid PAP I (86%), 6 pa neg. PAP II (14%).

Klasična konizacija je bila narejena pri 2 bolnicah s CIN I, pri 30 s CIN II in pri 198 s CIN III diagnozo, skupno 230 bolnic (38%). Klasična konizacija je bila najpogosteje uporabljena terapevtska metoda pri diagnozi CIN III, in sicer pri 198 od 332 bolnic (60%). Pri 7 bolnicah sprememba ni bila odstranjena v zdravo glede na histološki izvid ekscidiranega tkiva (3,1%), ena bolnica je bila dodatno zdravljena z lasersko vaporizacijo, pri ostalih pa je bila narejena ponovna konizacija. 198 bolnic je imelo eno leto po zdravljenju kontrolni citološki izvid PAP I (86%), 32 pa PAP II (14%).

Histerektomija je bila narejena pri eni bolnici s CIN I, pri 4 s CIN II in pri 15 z diagnozo CIN III, skupno 20 bolnic (3%). Vse spremembe so bile odstranjene v zdravo.

41 bolnic od skupno 120 bolnic z diagnozo CIN I (34%) je bilo le nadzorovanih z rednimi testi PAP in kolposkopskimi pregledi v 4- do 6-mesečnih intervalih. Po enem letu je imelo v tej skupini 7 bolnic sum na PAP III (17%), 15 neg. PAP II (37%) in 19 bolnic PAP I (46%). Razpredelnici 2 in 3 prikazujeta izbrane metode zdravljenja pri posameznih stopnjah displazije MV in njihovo uspešnost.

Razpr. 2. Zdravljenje prekanceroze MV.

Table 2. CIN treatment.

| Metoda zdravljenja | CIN I | CIN II | CIN III | Skupaj | % |
|--------------------|-------|--------|---------|--------|------|
| LV | 70 | 82 | 80 | 232 | 38,5 |
| LK | 4 | 10 | 20 | 34 | 5,5 |
| LLETZ | 2 | 27 | 19 | 48 | 8 |
| Konizacija | 2 | 30 | 198 | 230 | 38 |
| TEL/TEV | 1 | 4 | 15 | 20 | 3 |
| Brez TH | 41 | 0 | 0 | 41 | 7 |
| Skupaj | 120 | 153 | 332 | 605 | 100 |

Razpr. 3. Uspešnost posameznih uporabljenih metod zdravljenja prekanceroze MV.

Table 3. Therapeutic efficacy of the used methods of CIN treatment.

| Metoda zdravljenja | Število zdravljenih pacientk | Število uspešno zdravljenih | Število neuspešno zdravljenih | % uspešnosti metode |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|
| LV | 232 | 218 | 14 | 94,0 |
| LK | 34 | 32 | 2 | 94,1 |
| LLETZ | 48 | 44 | 4 | 91,7 |
| Konizacija | 230 | 221 | 7 | 96,9 |
| TEL/TEV | 20 | 20 | 0 | 100 |

Z ekscizijskimi metodami in histerektomijo je bilo zdravljenih 332 bolnic. Pri 249 (75%) se je histološki izvid biopsičnega tkiva MV ujema s histološkim izvidom ekscidiranega tkiva,

pri 83 pa ne (25%). Pri 55 bolnicah (66%) je bila pri biopsiji MV ugotovljena višja stopnja prekanceroze, pri 28 bolnicah (34%) pa je bila ugotovljena stopnja prekanceroze v biopsičnem tkivu nižja.

Razpravljanje

V zadnjih letih se je odnos do zdravljenja prekanceroz MV v svetu zelo spremenil. Razvoj kolposkopije in večje razumevanje prekanceroz MV omogočata večji konzervativizem v zdravljenju (2). Idealna oblika zdravljenja mora omogočati popolno destrukcijo neoplastičnega tkiva MV in čim manjšo prizadetost zdravega tkiva. Mednarodni standardi določajo, da je metoda zdravljenja uspešna, če je njena uspešnost 90% in več. Histerektomija kot metoda zdravljenja prekanceroz MV danes v svetu predstavlja čezmerno zdravljenje in je upravičena le ob prisotnih drugih indikacijah za histerektomijo (prolaps maternice, simptomatski fibromiomi, adneksni tumorji, adenomioza). Histerektomija je radikalna in mutilacijska operacija z dolgim okrevanjem in z nezanesljivo stopnjo zbolelosti in celo umrljivosti (7). Tudi klasična konizacija v svetu izgublja svoj pomen pri zdravljenju prekanceroz MV v primerjavi z lokalnimi konzervativnimi metodami zdravljenja zaradi večje agresivnosti, potrebne hospitalizacije, splošne anestezije, daljše rehabilitacije in možnega vpliva na kasnejšo reproduktivno sposobnost ženske. Uspešnost konizacije po podatkih iz literature znaša 94% do 97% in statistično ne odstopa od uspešnosti lokalnih konzervativnih metod zdravljenja (22).

Ob upoštevanju znanih meril za uporabo lokalnih konzervativnih metod zdravljenja (celotna transformacijska cona mora biti dobro vidna, območje lezije mora biti jasno definirano in ne sme segati v endocervikalni kanal, brez prisotnih žlezastih atipij, brez znakov invazivne bolezni, ujemanje citološkega in histološkega izvida) je po podatkih iz literature uspešnost le-teh več kot 90%, večina avtorjev navaja 92- do 96-odstotno uspešnost (podatki veljajo za lasersko vaporizacijo, lasersko konizacijo in LLETZ) (2, 3, 5). Laser s CO₂ je bil prvič uporabljen za zdravljenje prekanceroze MV leta 1974 v New Orleansu. Od takrat je ta metoda doživela številne izboljšave in je danes v svetu uporabljena kot ena glavnih metod zdravljenja, tako laserska vaporizacija kot laserska konizacija. Prednost laserske konizacije pred vaporizacijo je, da omogoča histološko kontrolo ekscidiranega tkiva. Opisana uspešnost obeh metod je 92 do 96% (3, 5, 22). Metoda LLETZ je bila prvič uporabljena leta 1981 in v ZDA sedaj uporabljena v 85% centrov kot glavna metoda zdravljenja prekanceroz MV, v Veliki Britaniji pa v 60% centrov, in sicer zaradi svoje enostavnosti, nizke cene, ambulantne uporabe, možnosti hkratne diagnostike in zdravljenja. Omogoča tudi histološko kontrolo. Opisana uspešnost metode LLETZ je 90 do 96% (3, 22). Glede na to, da najdemo prekanceroze MV predvsem pri mladih ženskah, je prednost lokalnih konzervativnih metod zdravljenja tudi v tem, da ne vplivajo na reproduktivno sposobnost.

Naši rezultati so primerljivi z rezultati zdravljenja prekanceroz MV, opisanimi v literaturi. V naši analizi je bilo največ bolnic zdravljenih z lasersko vaporizacijo (38,5%), skoraj enak delež (38%) pa s klasično konizacijo. V našem vzorcu je bila najuspešnejša klasična konizacija (96,9%), sledijo laserska konizacija (94,1%), laserska vaporizacija (94,0%) in LLETZ (91,7%). Razlike v uspešnosti statistično niso pomembne. V primerjavi s podatki iz literature imamo visok delež klasičnih konizacij, ki bi jih v večji meri lahko nadomestili z drugimi lokalnimi metodami zdravljenja (LLETZ, laserska vaporizacija in laserska konizacija).

CIN I lahko napreduje v invazivni RMV le v 1%, v večini primerov pa spontano izzveni. Zato je pri spremembah CIN I

potreben le reden nadzor s testi PAP in kolposkopijo. Enako spremljanje nekateri avtorji priporočajo tudi za spremembe CIN II, ki napredujejo v invazivni RMV v 2,5% (2). V naši analizi je bilo zdravljenih kar 79 od 120 bolnic s CIN I (66%) in vse s spremembami CIN II. Iz zbranih podatkov ni bilo razvidno, kaj so bili glavni razlogi za zdravljenje CIN I. Zdravljenje CIN I ocenjujemo kot prekomerno zdravljenje.

Zaključki

Ob upoštevanju znanih meril so lokalne konzervativne metode zdravljenja prekancerov materničnega vratu uspešne in imajo prednost pred ostalimi metodami zdravljenja. Glede na to, da smo pri zdravljenju prekancerov MV uspešni, (po podatkih iz literature in glede na naše rezultate), moramo vzrok za tako visoko incidenco RMV verjetno iskati v diagnostičnih postopkih in nizki stopnji pregledanosti slovenskih žensk (50%).

Literatura

1. Cancer Registry of Slovenia. Annual Reports, 1997, 1999, 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1997, 1999, 2000.
2. Možina A. Zgodnja detekcija raka materničnega vratu, kolposkopski tečaj. Zbornik predavanj. Ljubljana: SPS Ginekološka klinika Ljubljana, 2002.
3. Dey P, Gibbs A, Arnold DF, Saleh N, Hirsch PJ, Woodman CB. Loop diathermy excision compared with cervical laser vaporisation for the treatment of intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2002; 109: 381-5.
4. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III; long term follow-up after cold-knife conisation with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 193-6.
5. Cirisano FD. Management of pre-invasive disease of the cervix. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 222-7.
6. Boulanger JC, Gondry J, Verhoest P, Capsie C, Najas S. Treatment of CIN after menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 175-80.
7. Gornall RJ, Boyd IE, Manolitsas T, Herbert A. Interval cervical cancer following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 198-202.
8. Berek JS. *Novak's gynecology*. 12th edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.
9. Di Roma E, Parlavecchio E, Vetrano G, Corosu R. CIN: multicentric study of therapeutic strategies. *Minerva Ginecol* 2001; 53: 379-2.
10. Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conisation. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 119-24.
11. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Malamou-Mitsi V, Zikopoulos K, Loli DE. Large loop excision of the transformation zone for treating cervical intraepithelial neoplasia: a 12-year experience. *Anticancer Res* 2001; 21: 3097-9.
12. Bretelle F, Cravello L, Yang L, Benmoura D, Roger V, Blanc B. Conisation with positive margins: what strategy should be adopted? *Ann Chir* 2000; 125: 444-9.
13. Nafussi A, Rebello G, al-Yusif R, McGoogan E. The borderline cervical smear: colposcopic and biopsy outcome. *J Clin Pathol* 2000; 53: 439-44.
14. Hillemanns P, Kimmig R, Dannecker C, Noorzai T, Diebold J, Thaler CJ, Hepp H. LEEP versus cold knife conisation for treatment of cervical intraepithelial neoplasias. *Zentralbl Gynakol* 2000; 122: 35-42.
15. Snoek R, Noel JC, Muller C, De Clercq E, Bossens M. Cidofovir, a new approach for the treatment of cervix intraepithelial neoplasia grade III (CIN III). *J Med Virol* 2000; 60: 205-9.
16. Howells RE, O'Mahony F, Tucker H, Millinship J. How can the incidence of negative specimens resulting from LLETZ be reduced? *BJOG* 2000; 107: 1075-82.
17. Ioffe OB, Brooks SE, De Rezende RB, Silverberg SG. Artifact in cervical LLETZ specimens: correlation with follow-up. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 115-21.
18. Das SS, Elias AH. Diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia in a single visit. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 256-50.
19. Kralj B, Denona V. 2. kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije z mednarodno udeležbo, Portorož, 2000. Zbornik. Ljubljana: Združenje ginekologov in porodničarjev Slovenije, 2000.
20. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-9.
21. GLOBOCAN 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC Cancer Base No. 5.
22. Pradhan P, Andrews JD. Carbon dioxide laser therapy of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the Institute of Medicine* 1999; 21: 1-45.