

بررسی اندیکاسیون‌ها و عوارض و نتایج سیتوپاتولوژی مخروط‌برداری سرویکس

چکیده

دکتر فاطمه قائم مقامی^{۱*}

دکتر اعظم السادات موسوی^۱

دکتر زهرا بنفشه آل محمد^۲

۱. مرکز تحقیقات بهداشت باروری،

بیمارستان ولی عصر، دانشگاه علوم پزشکی

تهران

۲. محقق، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: با توجه به شیوع بالای سرطان گردن رحم در کشورهای در حال توسعه و ارزش تشخیصی و درمانی مخروط‌برداری در ضایعات CIN، در این مطالعه، اندیکاسیون‌ها، عوارض و نتایج سیتوپاتولوژی مخروط‌برداری مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

روش بررسی: در این پژوهش گذشته‌نگر و توصیفی، پرونده ۴۴ بیمار که در بیمارستان ولی عصر (عج) طی سال‌های ۷۹ تا ۸۲ مخروط‌برداری شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: توزیع سنی بیماران از ۱۸ تا ۷۵ سال با میانگین $43/18$ ($SD=11/9$) و توزیع پاریتی از ۰ تا ۱۰ با میانگین $5-4$ ($SD=2-3$) می‌باشد. ۱۰ بیمار ($22/7\%$) منوپوز هستند. شایع‌ترین اندیکاسیون‌ها جهت مخروط‌برداری سرویکس عدم مشاهده T-Zone (۱۹ مورد معادل $43/2\%$) می‌باشد که در افراد منوپوز درصد بیشتری را به خود اختصاص داده است (50% "مورد" در افراد منوپوز و $41/2\%$ "مورد" در افراد پره منوپوز). میزان خونریزی ۲ مورد ($4/5\%$) و عفونت ادراری ۱ مورد ($2/3\%$) است. بیشترین پاپ اسمیر شامل HSIL در ۱۶ مورد ($36/4\%$)، بیشترین نتیجه بیوپسی در زمان کولپوسکوپی شامل دیسپلازی متوسط در ۱۶ مورد ($36/4\%$) و بیشترین هیستولوژی مخروط‌برداری مربوط به دیسپلازی خفیف در ۲۳ مورد ($52/3\%$) می‌باشد. از ۲ مورد ($4/5\%$) سرطان مهاجم در کولپوسکوپی - بیوپسی ۱ مورد پاپ اسمیر ASCUS و ۱ مورد دیگر پاپ اسمیر HSIL دارد. از ۴ مورد ($9/1\%$) سرطان مهاجم در هیستولوژی مخروط‌برداری ۱ مورد پاپ اسمیر ASCUS و ۳ مورد دیگر HSIL می‌باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج پاپ اسمیر در غربالگری سرطان گردن رحم قابل اعتماد نیست و انجام کولپوسکوپی در پاپ اسمیر LSIL و حتی ASCUS محتاطانه‌تر است. هر کولپوسکوپیست باید مهارت خود را برای انجام یک مخروط‌برداری صحیح از گردن رحم افزایش دهد، چرا که اندیکاسیون‌های کلاسیک مخروط‌برداری همچنان معتبر باقی مانده‌اند و عوارض آن بسیار کم است.

کلمات کلیدی: دیسپلازی سرویکس، کانسر سرویکس، مخروط‌برداری، پاپ اسمیر

*تشنه: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان

امام خمینی، بیمارستان ولی عصر، مرکز تحقیقات

بهداشت باروری، تلفن: ۶۶۹۳۷۶۶، نمابر:

۶۶۹۳۷۶۶ و ۶۶۹۳۳۲۱

پست الکترونیک: ftghaemmagh@yahoo.com

مقدمه

درمانی مخروط‌برداری را برای ضایعات CIN به خوبی نشان داد [۱۲] و مطالعه EL-Toukhy در سال ۲۰۰۱ نیز این نتیجه را تأیید کرد [۷]. مشکلی که هم اکنون مطرح می‌شود این است که آیا در LSIL^۱ نیاز به مخروط‌برداری وجود دارد یا خیر و آیا می‌توان به جای تحمیل عمل جراحی مخروط‌برداری به بیمار، به نتایج کولپوسکوپی - بیوپسی اکتفا نمود؟ در این مطالعه اندیکاسیون‌ها، عوارض و نتایج پاپ اسمیر و بیوپسی در هنگام کولپوسکوپی قبل از مخروط‌برداری و هیستولوژی بعد از مخروط‌برداری مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

روش بررسی

این مطالعه از نوع گذشته‌نگر و توصیفی می‌باشد. کلیه بیمارانی که طی سال‌های ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲ در بخش انکولوژی بیمارستان ولی عصر (عج) از مجتمع بیمارستانی امام خمینی تحت عمل مخروط‌برداری قرار گرفته بودند، در این مطالعه وارد شدند. اطلاعات لازم با استفاده از مطالب موجود در پرونده‌ها به دست آمد. پرونده‌های ناقص از مطالعه حذف شدند. هیستولوژی مخروط‌برداری با کمک شماره خاص هر بیمار از قسمت بایگانی پاتولوژی استخراج شد. داده‌های جمع‌آوری شده بر اساس برنامه نرم‌افزاری SPSS ویرایش ۱۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت متغیرهای کمی میانگین، SD و سایر شاخص‌های مرکزی و جهت متغیرهای کیفی تعداد و درصد ذکر شد.

سرطان گردن رحم شایع‌ترین سرطان زنان در کشورهای در حال توسعه است [۱]. مطالعه Kolsted نشان داده است که مخروط‌برداری به اندازه هیستریکتومی در جلوگیری از گسترش کارسینوم Insitu مؤثر می‌باشد [۲] و در بیش از ۹۵٪ موارد باعث بهبودی High Grade CIN^۱ می‌شود [۳، ۴]. مخروط‌برداری برای مدت‌ها یک روش قابل قبول، جهت تشخیص و درمان CIN بوده است و با وجود ابداع روش‌های جدید، اندیکاسیون‌های کلاسیک مخروط‌برداری همچنان پابرجا هستند [۵]. مخروط‌برداری با چاقو اکثراً برای ضایعاتی که کار می‌رود که سرطان مهاجم در آنها ثابت نشده یا کولپوسکوپی رضایت بخش نیست و اغلب بیماری به داخل کانال اندوسرویکال گسترش یافته است. به طور کلی اندیکاسیون‌های مخروط‌برداری شامل عدم توانایی در مشاهده تمام T-zone^۲، عدم تناسب بین کولپوسکوپی و پاپ اسمیر، شک به کانسر مهاجم در کولپوسکوپی و آدنوکارسینوما Insitu می‌باشد. عدم توانایی در مشاهده تمام T-zone^۲، مهم‌ترین اندیکاسیون مخروط‌برداری در مطالعات مختلف بوده است [۶-۸]. انتقاد از مخروط‌برداری با چاقو، بر پایه نیاز به بیهوشی عمومی و خطر عوارض مربوط به آن است. گرچه گزارش‌های متعددی ثابت کرده‌اند که عمل می‌تواند با کمترین عوارض صورت پذیرد [۹، ۱۰] سایر روش‌های مخروط‌برداری شامل Co₂ laser excision^۳ و LEEP^۳ می‌باشد. در روش Co₂ laser، پهنای عمق مخروط‌برداری می‌تواند بسته به توپوگرافی ضایعه و T-zone تنظیم شود [۲]. مزیت اصلی مخروط‌برداری با چاقو، فراهم آوردن نمونه بافت‌شناسی مناسب برای تأیید تشخیص است [۱۱]. مطالعه Mohamed Noor در سال ۱۹۹۷ روی ۶۹۹ بیمار، ارزش

1 - Cervical Intraepithelial Neoplasia

2 - Transformation Zone

3 - Loop Electro Excisional Processor

4 - Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesion

جدول ۱- نتایج کولپوسکوپی بیوپسی بر حسب پاپ اسمیر در نمونه‌های مورد مطالعه

کولپوسکوپی - بیوپسی		دیسپلازی خفیف		دیسپلازی متوسط		دیسپلازی شدید		سرطان مهاجم		جمع کل	
پاپ اسمیر	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی
طبیعی	۴	۴۰	۴	۴۰	۲	۲۰	۰	۰	۱۰	۱۰۰	۱۰۰
تغییرات خوش خیم طبیعی	۲	۴۰	۳	۶۰	۰	۰	۰	۰	۵	۱۰۰	۱۰۰
ASCUS	۰	۰	۵	۷۱/۵	۱	۱۴/۳	۱	۱۴/۳	۷	۱۰۰	۱۰۰
LSIL	۳	۵۰	۱	۱۶/۶	۲	۳۳/۳	۰	۰	۶	۱۰۰	۱۰۰
HSIL	۶	۳۷/۵	۳	۱۸/۸	۶	۳۷/۵	۱	۶/۳	۱۶	۱۰۰	۱۰۰
جمع کل	۱۵	۳۴/۱	۱۶	۳۶/۴	۱۱	۲۵	۲	۴/۵	۴۴	۱۰۰	۱۰۰

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. توزیع سنی از ۱۸ تا ۷۵ سال با میانگین ۴۳/۱۸ و $SD=11/96$ ، $Mode=48$ و میانه ۴۰ بود. توزیع تعداد زایمان از ۰ تا ۱۰ با میانگین ۴/۳۶ و $SD=2/63$ ، $Mode=3$ و میانه ۴ بود. ۱۰ بیمار (۲۲/۷٪) یائسه بودند. اندیکاسیون مخروطبرداری شامل: عدم مشاهده T-zone در ۱۹ مورد (۴۳/۲٪)، عدم تناسب بین کولپوسکوپی و اسمیر در ۱۴ مورد (۳۱/۸٪)، شک به کانسر مهاجم در کولپوسکوپی در ۷ مورد (۱۵/۹٪) و آدنوکارسینوما In situ در ۴ مورد (۹/۱٪) بود. شک به کانسر مهاجم در بین افراد یائسه بیشتر از افراد پیش‌یائسه بود (۲۰٪ در مقابل ۱۴/۷٪). عدم مشاهده T-zone نیز در بین افراد یائسه بیشتر بود (۵۰٪ در مقابل ۴۱/۲٪).

در نمونه مورد مطالعه، ۲ مورد خونریزی فعال (۴/۵٪) و ۱ مورد عفونت ادراری (۲/۳٪) دیده شد. هیستولوژی مخروطبرداری شامل دیسپلازی خفیف ۲۳ مورد (۵۲/۳٪)، دیسپلازی متوسط ۷ مورد (۱۵/۹٪)، دیسپلازی شدید ۱۰ مورد (۲۲/۷٪) و سرطان مهاجم ۴ مورد (۹/۱٪) گزارش شده بود. نتایج بیوپسی در هنگام کولپوسکوپی شامل ۱۵ مورد (۳۴/۱٪) دیسپلازی خفیف، ۱۶ مورد (۳۶/۴٪) دیسپلازی

متوسط، ۱۱ مورد (۲۵٪) دیسپلازی شدید و ۲ مورد (۴/۵٪) سرطان مهاجم بود. نتایج پاپ اسمیر به صورت زیر گزارش شد: ۱۰ مورد (۲۲/۷٪) طبیعی، ۵ مورد (۱۱/۴٪) تغییرات خوش‌خیم سلولی، ۷ مورد (۱۵/۹٪) ASCUS^۱، ۶ مورد (۱۳/۶٪) LSIL و ۱۶ مورد (۳۶/۴٪) HSIL^۲. نتایج کولپوسکوپی - بیوپسی بر حسب پاپ اسمیر در جدول ۱ و یافته‌های هیستولوژی مخروطبرداری بر حسب پاپ اسمیر در جدول ۲ ارائه شده‌اند.

بحث

مخروطبرداری از گردن رحم از مدت‌ها پیش به عنوان روش تشخیصی و درمانی برای ضایعات CIN مورد استفاده بوده است. در اکثر مطالعات انجام شده، مهم‌ترین اندیکاسیون مخروطبرداری دیده نشدن T-zone در کولپوسکوپی عنوان شده است [۸-۶]. در این مطالعه نیز ۴۳/۲٪ از موارد مخروطبرداری مربوط به دیده نشدن T-zone می‌باشد که بیشترین فراوانی را در مقایسه با دیگر اندیکاسیون‌ها داراست. کثرت وقوع کولپوسکوپی غیررضایت‌بخش پس از یائسگی به

1 - Atypical Squamous Cell Undetermined Significant
2 - Highgrade Squamous Intraepithelial Lesion

جدول ۲- نتایج هیستولوژی مخروط‌برداری بر حسب پاپ اسمیر در نمونه‌های مورد مطالعه

پاپ اسمیر	دیسپلازی خفیف		دیسپلازی متوسط		دیسپلازی شدید		سرطان مهاجم		جمع کل	
	فراوانی درصد	فراوانی درصد	فراوانی درصد	فراوانی درصد	فراوانی درصد	فراوانی درصد	فراوانی درصد	فراوانی درصد	فراوانی درصد	فراوانی درصد
طبیعی	۶	۶۰	۲	۲۰	۲	۲۰	۰	۰	۱۰	۱۰۰
تغییرات خوش خیم طبیعی	۴	۸۰	۱	۲۰	۰	۰	۰	۰	۵	۱۰۰
ASCUS	۳	۴۲/۹	۱	۱۴/۳	۲	۲۸/۶	۱	۱۴/۳	۷	۱۰۰
LSIL	۳	۵۰	۰	۰	۳	۵۰	۰	۰	۶	۱۰۰
HSIL	۷	۴۳/۸	۳	۱۸/۸	۳	۱۸/۸	۳	۱۸/۸	۱۶	۱۰۰
جمع کل	۲۳	۵۲/۳	۷	۱۵/۹	۱۰	۲۲/۷	۴	۹/۱	۴۴	۱۰۰

بنابراین انجام کولپوسکوپی در پاپ اسمیر LSIL و حتی ASCUS محتاطانه‌تر به نظر می‌رسد. نتایج بیوپسی در هنگام کولپوسکوپی نیز برحسب پاپ اسمیر همین نتیجه را تأیید می‌کند. به طوری که از ۲ مورد سرطان مهاجم در کولپوسکوپی - بیوپسی، ۱ مورد پاپ اسمیر ASCUS و ۱ مورد HSIL داشتند. از ۱۱ مورد دیسپلازی شدید در کولپوسکوپی - بیوپسی، ۲ مورد پاپ اسمیر طبیعی، ۱ مورد ASCUS، ۲ مورد LSIL و ۶ مورد HSIL بودند. بنابراین، این موضوع تأیید می‌شود که پاپ اسمیر صرفاً یک وسیله غربالگری است و به دلیل نتایج منفی کاذب فراوان این تست، به هیچ وجه نمی‌توان برای تشخیص از آن استفاده کرد. مطالعه Sasiene P روی زنان مبتلا به سرطان گردن رحم نشان داد که ۴۹٪ سرطان‌ها با وجود غربالگری کافی و پیگیری ۵ ساله قبل از تشخیص، ایجاد شده‌اند [۱۴]. طبق مطالعه Margariti در سال ۱۹۹۸ نیز پاپ اسمیر به تنهایی برای غربالگری ضایعات پیش‌تهاجمی گردن رحم کافی نیست [۱۵]. خونریزی به عنوان عمده‌ترین عارضه مخروط‌برداری در مطالعات قبلی ذکر شده است. میزان آن در مطالعات پیشین انجام شده ۱۰-۵٪ [۱۸-۱۶] و در مطالعه EL-Toukhy در سال ۲۰۰۱، ۴٪ ذکر شده است [۷]. در ۴۴ بیمار بررسی شده

طور چشمگیری افزایش می‌یابد [۱۳]. در مطالعه ما نیز ۱/۲٪ از افراد پیش‌یائسه و ۵۰٪ از افراد یائسه به این دلیل تحت مخروط‌برداری قرار گرفته‌اند و همان‌طور که ملاحظه می‌شود درصد افراد یائسه بیشتر از پیش‌یائسه می‌باشد. هیستولوژی مخروط‌برداری در این مطالعه در بیشتر موارد (۵۲/۳٪)، دیسپلازی خفیف است، در حالی که در مطالعه EL-Toukhy در سال ۲۰۰۱، بیشترین هیستولوژی مربوط به دیسپلازی شدید با میزان ۳۶٪ بوده و دیسپلازی خفیف ۱۱٪ موارد را تشکیل داده است [۷]. دلیل این تفاوت را می‌توان در عدم اعتماد کولپوسکوپیست‌ها به نتایج کولپوسکوپی و تأکید بیشتر آنها بر مخروط‌برداری حتی در دیسپلازی خفیف دانست. هیستولوژی مخروط‌برداری بر حسب پاپ اسمیر نشان می‌دهد که از ۴ مورد سرطان مهاجم در هیستولوژی، ۱ مورد پاپ اسمیر ASCUS و ۳ مورد HSIL داشتند. همچنین از ۱۰ مورد دیسپلازی شدید، ۲ مورد پاپ اسمیر طبیعی، ۲ مورد ASCUS، ۳ مورد LSIL و ۳ مورد HSIL بودند. با توجه به تعداد کم نمونه‌ها و نوع مطالعه که توصیفی می‌باشد، آنالیز آماری انجام نشد، ولی می‌توان انتظار داشت که نتایج پاپ اسمیر در غربالگری سرطان گردن رحم چندان قابل اعتماد نباشد.

روش‌های جدیدتر، اندیکاسیون‌های کلاسیک مخروط‌برداری همچنان معتبر باقی مانده‌اند. مخروط‌برداری با چاقو روشی قابل قبول در کنترل CIN است و هنگامی که به درستی انجام شود، عوارض بسیار کمی دارد و تظاهر صحیحی از روند بیماری را بیان می‌کند. بنابراین هر ژنیکولوژیست باید مهارت خود را برای انجام یک مخروط‌برداری صحیح از گردن رحم افزایش دهد. همچنین دقت در انجام کولپوسکوپی و اعتماد به نتایج آن باعث کمتر شدن موارد مخروط‌برداری در موارد پاپ اسمیر LSIL می‌شود و عمل جراحی به بیمار تحمیل نمی‌گردد.

در این مطالعه، ۲ مورد خونریزی معادل ۴/۵٪ دیده شد که با مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر، هماهنگی دارد. بررسی میزان تنگی گردن رحم به عنوان یکی از عوارض مخروط‌برداری در این بررسی امکان‌پذیر نبود.

به نظر می‌رسد که در موارد پاپ اسمیر غیرطبیعی حتی ASCUS نیاز به بررسی دقیق‌تر با کولپوسکوپی باشد، چرا که تعدادی از پاپ اسمیرهای ASCUS در این مطالعه، در بررسی هیستولوژیک دیسپلازی شدید و کانسر مهاجم نشان داده‌اند. پیشنهاد می‌شود که کاربرد شیوه صحیح در گرفتن پاپ اسمیر و دقت بیشتر در گزارش آن مورد توجه بیشتری قرار گیرد. انتقاد از مخروط‌برداری با چاقو بر پایه نیاز به بیهوشی عمومی و خطر عوارض مربوط به آن است. ولی با وجود ابداع

Knife conization: Indications, complications and cytopathologic study

F. Ghaemmaghami^{1*}
A. Mousavi¹
Z.B. Ale mohammad²

1. Reproductive Health Research Center,
Vali – Asr Hospital, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Researcher, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background: Cervical cancer is one of the most common cancers in women. Conization of the cervix is one of the best diagnostic and therapeutic modality in preinvasive lesion of the cervix.

Methods: In this retrospective study we have evaluated the indications, complications, cytopathologic results, diagnostic and therapeutic value of 44 patients who underwent cervical conization.

Results: Age of the study group ranged from 18 to 75 (mean=43.18, SD=±11.4), and their parity ranged from 0 to 10 (mean 4-5, SD=±2-3). Ten cases (22.7%) were menopauses. The main indication was inability to visualize the entire T-zone (19 cases/43.2%) that was more prevalent in menopauses (50%/5cases in menopauses and 41.2% /14 cases in premenopauses). Bleeding occurred in 2 cases (4.5%) and urinary infection in 1 case (2.3%). The most common histologic result after conization was mild dysplasia in 23 cases (52.3%). The most common colposcopic biopsy result was moderate dysplasia in 16 cases (36.4%). The most common pap smear result was HSIL in 16 cases (36.4%). Two cases (4.5%) had invasive cancer in colposcopic- biopsy: one of them had ASCUS in the pap and another one had HSIL. Four cases (9.1%) had invasive cancer in histologic report: one of which had ASCUS on the pap and the others had HSIL.

Conclusion: Pap smear in screening of cervical cancer are not reliable and colposcopy is more acceptable in LSIL and ASCUS. Gynecologists should develop the skill to perform an accurate knife conization because the classical indications for conization continue to be valid and it has a low complication rate.

Keywords: Cone biopsy, knife conization, Leep, Dysplasia, CIN, Pap smear

* Reproductive Health Research Center Vali-
e-Asr Hospital, Imam Khomeini Medical
Complex, Keshavarz Blvd. Tehran, Iran.
Tel: +98(21)66937766,
Fax: +98(21)66937321
Email: ftghaemmagh@yahoo.com

References

1. Nieminen P, Kallio M, Hakama M. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obs Gynec* 1995; 85: 1017-21.
2. Kolsted P, Klem V. Long term follow up of 1121 cases of carcinoma-in-situ. *Obs Gynec* 1979; 48: 125-129.
3. Jones HW. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obs Gyn* 1990; 33: 826- 36.
4. Champion MJ. Preinvasive disease. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical Gynecologic oncology*. 4th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 2004; p. 285-334.
5. Spitzer M, Chernys AE, Shifrin A, Ryskin M. Indications for cone- biopsy: pathologic correlation. *Am J Obs Gynec* 1998; 178: 74-9.
6. Montz FJ. Management of high grade cervical intraepithelial neoplasia and low grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clin Obstet Gynec* 2000; 43: 394-409.
7. El-Toukhy T.A, Mahadevan S, Davies AE. Cold knife cone biopsy a valid diagnostic tool and treatment option for lesions of the cervix. *Obs Gynec* 2001; 21: 175-178.
8. Massad LS, Chronopoulos FT, Cejtin HE. Correlating cone biopsy histology with operative indications. *Gynec Onc* 1997; 65: 286-90.
9. Krebs HB. Outpatient cervical conization. *Am J obs Gynec* 1984; 63: 430-4.
10. Warwick A, Redman C, Igwe F, Abukhalil L, Chenoy R. Cervical cone biopsy: a report of one hundred consecutive operations performed as day cases. *Br J obs Gynec* 1992; 99: 935-6.
11. Phelps JY, Ward JA, Szigeti J, Bowland CH, Mayer AR. Cervical cone margins as a predictor for residual dysplasia in post-cone hysterectomy specimens. *Obs Gynec* 1994; 84: 128-30.
12. Mohamed- Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Obs Gynec* 1997; 67: 34-8.
13. Sheets EE. Management of the abnormal pap smear. In: Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF. Eds. *Danforth 's obstetrics & Gynecology*. 9th edition Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.941-50.
14. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch- Farmery E, The National Co – ordination Network for Cervical Screening Working Group. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *Br J cancer* 1996; 73: 1001-1005.
15. Margariti PA, Balsamo G, Gullotta G, Rabitti C, Valle D, Mancuso S. Management of CIN of uterine cervix: 110 cases treated by cold- knife conization. *Eur J Gynec Onc* 1998; 19: 253-6.
16. Spitzer M, Brotzman GL, Apgar BS, Practical therapeutic options for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. In: Apgar, Brozman, Spitzer. Eds. *Colposcopy principle and practice*. Philadelphia: Saunders: 2002 p. 447-62.
17. Jones HW. Cone biopsy and hysterectomy in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Baillieres Clin Obs Gynec* 1995; 9: 221-36.
18. Hagen B, Skjeldestad FE, Bratt H, Tingulstad S, Lie AK. Co2 laser conization for CIN II-III: complications and efficacy. *Acta Obs Gynec* 1998; 77: 558-63.