

Pregledni prispevek/Review article

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA PREDRAKASTIH SPREMEMB MATERNIČNEGA VRATU

TREATMENT OPTIONS FOR THE MANAGEMENT OF PREINVASIVE CERVICAL
LESIONS

Iztok Takač,¹ Darja Arko,¹ Borut Gorišek,¹ Tatjana Kodrič,¹ Alenka Repše-Fokter²

¹ Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Oddelek za patologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

Izveček

Izhodišča

Popolna diagnoza predrakastih sprememb materničnega vratu temelji na citoloških, kolposkopskih in histoloških preiskavah. Spremembe nizke stopnje (PIL nizke stopnje, CIN 1) obravnavamo konzervativno, saj lahko spontano izginejo. Zdravljenje priporočamo, kadar je nepravilnost prisotna dve leti ali kadar sprememba napreduje v stopnji in velikosti. Spremembe visoke stopnje (PIL visoke stopnje, CIN 2 in 3) zdravimo na različne načine. Ablativne tehnike obsegajo krioterapijo, elektrokoagulacijsko diatermijo in lasersko ablacijo. Ablativne tehnike so primerne za uporabo le pri ektocervikalnih spremembah s povsem vidno transformacijsko cono. Majhne lokalizirane spremembe CIN 1 in 2 lahko zdravimo s krioterapijo ali elektrokoagulacijsko diatermijo. Sprememb, ki segajo v cervikalni kanal, ne moremo zanesljivo uničiti. Laser uniči tkivo z evaporizacijo in koagulacijo in je primeren za displastične spremembe, ki se širijo na nožnične oboke. Ekscizijske tehnike, ki obsegajo ekscizijo z diatermijsko zanko, konizacijo s sklapielom, lasersko konizacijo in histerektomijo, omogočajo pridobitev vzorca za histološko preiskavo. Ekscizija z diatermijsko zanko je trenutno najpogosteje uporabljeni način zdravljenja. Konizacijo opravimo s sklapielom. Konus je lahko, glede na lokalizacijo in velikost spremembe, širok in plitek ali pa ozek in globok. Laserska konizacija je sorazmerno draga in zamudna. Histopatološka preiskava omogoča določitev narave spremembe in določitev popolnosti odstranitve.

Zaključki

Zdravljenje predrakastih sprememb ni povsem brez nevarnosti za bolnico. Zapleti obsegajo krvavitev, stenozo materničnega vratu in nepopolno odstranitev. Pri bolnicah s CIN, ki so zaključile z reprodukcijo in ki trpijo zaradi podaljšanih krvavitev, zdrsa maternice ali miomov, ali če je prisoten adenokarcinom in situ, pride v poštev odstranitev maternice.

Ključne besede cervikalna intraepitelijska neoplazija; maternični vrat; zdravljenje

Abstract

Background

To obtain a complete diagnosis of preinvasive cervical lesions, the results of cytology, colposcopy and histological biopsy are needed. Low-grade lesions (LG-SIL, CIN 1) should be managed conservatively because such lesions can regress. Treatment is suggested if the abnormality persists for 2 years or if the lesion worsens in grade or size. High-grade lesions (HG-SIL, CIN 2 and 3) are managed by different treatment modalities. Ablative modalities include cryocautery, electrocoagulation diathermy and laser ablation. For ablative treatment only ectocervical lesions with entirely visible squamocolumnar junction visible are suitable. Small localized lesions of CIN 1 and 2 may be treated by cryocautery or electrocoagulation diathermy. Lesions entering the cervical canal cannot be destroyed with certainty.

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Iztok Takač, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor. Tel.: +386 2 321 2445, faks: +386 2 321 2085, e-mail: iztok.takac@ukc-mb.si

Laser destroys the tissue by evaporation and coagulation, and is useful if the dysplastic areas extend into the vaginal fornices. Excision modalities including loop diathermy excision, cold-knife conization, laser cone biopsy and hysterectomy provide specimens for histology. Loop diathermy excision is currently the most common treatment modality. Cold-knife conization is performed with a scalpel. The cone can be broad and shallow or narrow and deep, depending on the location and the size of the lesion. Laser cone biopsy is relatively costly and time-consuming. Histopathology aims to assess the nature of the lesion and to determine whether it has been removed completely.

Conclusions *Treatment of preinvasive lesions is not completely harmless for the patient. Complications include hemorrhage, cervical stenosis or incomplete excision. Hysterectomy should be considered for a patient with CIN suffering from menorrhagia, uterine prolapse or leiomyomas as well as in cases of adenocarcinoma in situ, when the reproductive function has been completed.*

Key words *cervical intraepithelial neoplasia; uterine cervix; treatment*

Uvod

Predrakaste spremembe materničnega vratu imenujemo tudi cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) ali ploščatocelične intraepitelijske lezije (PIL). Najpogosteje jih ugotovimo s pomočjo brisov materničnega vratu (BMV), ki jih odvezamo pri rednih ginekoloških pregledih ali v okviru državnega programa zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu (ZORA). Predrakaste spremembe materničnega vratu lahko vodijo v razvoj invazivnega raka materničnega vratu (RMV). Zdravljenje invazivnega RMV je zahtevno in obsežno, pušča pa trajne in neugodne telesne in duševne posledice.¹⁻⁴

Odkrivanje in zdravljenje predrakastih sprememb s presejanjem je prispevalo k zmanjšani pojavnosti invazivnega RMV in zmanjšani umrljivosti zaradi te bolezni.^{5,6}

Navedeni ugodni učinki niso odvisni od uporabe naprednih tehnoloških postopkov in jih lahko opazujemo tudi v deželah z omejenimi viri. Kot pri vsakem posegu moramo tudi v primeru zdravljenja predrakastih sprememb učinke in posledice posega primerjati z neugodnimi telesnimi in duševnimi posledicami tega zdravljenja. Nepravočasno in nepravilno zdravljenje predrakastih sprememb sta dva izmed pomembnih dejavnikov za razvoj invazivnega RMV.⁷

Popolna diagnoza predrakastih sprememb materničnega vratu temelji na citoloških, kolposkopskih in histoloških preiskavah. Kot dodatna metoda se uporablja testiranje na tipe virusov humanega papiloma (HPV) z visokim tveganjem, s čimer lahko zmanjšamo število nepotrebnih posegov.^{8,9}

Zdravljenje predrakastih sprememb materničnega vratu temelji na dejstvu, da z njim preprečimo razvoj obbolelega tkiva v transformacijski coni v invazivno obliko RMV.

Spremembe nizke stopnje (PIL nizke stopnje, CIN 1) obravnavamo konzervativno, saj lahko spontano izginejo. V dveh letih spontano izgine več kot 60 % teh sprememb.¹⁰

Zdravljenje priporočamo, kadar je nepravilnost prisotna več kot dve leti ali kadar sprememba napreduje v stopnji in velikosti.

V primeru sprememb visoke stopnje (PIL visoke stopnje, CIN 2 in 3) obstaja večja možnost razvoja invazivnega RMV, zato jih je potrebno zdraviti. McCredie in sod. so v raziskavi, v kateri je sodelovalo 736 bolnic s CIN 3, ugotavljali pogostnost razvoja invazivnega RMV po zdravljenju (593 bolnic) in brez njega (147 bolnic). V 30 letih po primernem zdravljenju CIN 3 se je invazivni RMV pojavil le pri 0,7 % bolnic, v skupini bolnic, ki niso bile deležne ustreznega zdravljenja, pa v 31,3 %.¹¹ Med bolnicami slednje skupine, ki so imele CIN 3 prisotno še 24 mesecev po ugotovitvi diagnoze, pa se je invazivni RMV v 30 letih pojavil kar v 50,3 %. V letu 2005 smo v slovenskih bolnišnicah zdravili 467 bolnic s CIN 1, 587 s CIN 2 in 1204 s CIN 3.¹² V letu 2006 pa smo v Sloveniji zabeležili 1177 novih primerov CIN 3 in CIS (*carcinoma in situ*), kar predstavlja incidenco te bolezni 115,1 na 100.000 žensk.¹³

Pri obravnavi bolnic s spremembami visoke stopnje imamo na voljo različne načine in tehnike zdravljenja. Strokovnjaki so izdelali tudi natančne smernice, ki omogočajo pravilno izbiro ustreznega zdravljenja za posamezno bolnico.^{14,15}

Ablativne tehnike zdravljenja predrakastih sprememb materničnega vratu

Z ablativnimi (destruktivnimi) tehnikami uničimo tkivo materničnega vratu. Med tovrstne posege prištevamo krioterapijo, hladno koagulacijo, elektrokoagulacijsko diatermijo in lasersko evaporizacijo. Glavna pomajkljivost teh posegov je, da ne omogočajo histopatološke preiskave.

Ablativne tehnike so primerne za uporabo le pri ekto-cervikalnih spremembah s povsem vidno transformacijsko cono. Majhne lokalizirane spremembe CIN 1 in 2 lahko zdravimo s krioterapijo ali elektrokoagulacijsko diatermijo. Sprememb, ki segajo v cervikalni kanal, s temi tehnikami ne moremo zanesljivo uničiti.

Krioterapija

Krioterapija omogoča zamrzovanje epitela materničnega vratu z uporabo kriokirurških tipal. Z njimi

dosežemo temperaturo okoli $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, kar omogoča uničenje tkiva. Nizke temperature povzročijo kristalizacijo znotrajcelične tekočine, kar privede do propada celic. Na razpolago so različna kriokirurška tipala, ki uporabljajo ogljikov dioksid ali dušikov oksid. Večina klinikov uporablja tehniko dvojnega zamrzovanja (3 minute zamrzovanja, 5 minut odtaljevanja, 3 minute zamrzovanja). Po uporabi tega načina lahko ugotovimo prisotnost preostale (rezidualne) bolezni v 5–18 %. Na učinkovitost krioterapije vplivajo dosežena temperatura tipala, čas zamrzovanja, vrsta tipala, oblika materničnega vratu ter velikost in stopnja CIN. Ozdravitev po krioterapiji je možna v 70–88 %.¹⁶ Najpomembnejša prednost krioterapije je njena enostavna uporaba, zato se pogosto izvaja tudi na primarni ravni.¹⁷ Najpogostejši in najpomembnejši zaplet krioterapije je okužba. Krvavitve po posegu so izredno redke. Stenoza materničnega vratu je redek zaplet, medtem ko je zoženje materničnega vratu pogostejše. Krioterapijo smo v letu 2005 uporabili v Sloveniji pri 36 bolnicah, kar je 1,6 % vseh bolnic, zdravljenih zaradi CIN.¹²

Hladna koagulacija

Priporočene temperature pri tehniki hladne koagulacije se gibljejo med 100 in $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pogoji za uporabo te tehnike je, da transformacijska cona pred tem ni bila zdravljena z nobenim posegom. Učinkovitost metode je med 87 in 97 %. Najpogostejši zapleti hladne koagulacije so bolečine med posegom, po operaciji pa krvavitve in izcedek iz nožnice. Ponovitve bolezni nastopijo najpogosteje v času od 2 do 12 let po posegu.¹⁸

Elektrokoagulacijska diatermija

Elektrokoagulacijska diatermija uporablja visokofrekventni izmenični tok v posebnih oblikah elektromagnetnega valovanja. Električni tok uporabljamo kontinuirano ali periodično v trajanju 2–3 sekund, kar povzroči koagulacijo tkiva. Učinkovitost metode je okoli 98 %.¹⁹ Poleg visoke učinkovitosti, enostavnosti in nizkih stroškov so njene prednosti predvsem še možnost uničenja obsežnih in globokih sprememb ter možnost uničenja sprememb, ki segajo v cervikalni kanal. Najpogostejši zapleti so krvavitve, okužba in stenoza materničnega vratu.

Laserska evaporizacija

Za zdravljenje CIN se najpogosteje uporablja laser s CO_2 , ki proizvaja žarke valovne dolžine $10,6\text{ }\mu\text{m}$, ki so sestavni del infrardečega spektra. Laserski žarki uničujejo tkivo z evaporizacijo in koagulacijo. Posebno koristni so pri zdravljenju sprememb, ki se z materničnega vratu širijo na oboke nožnice.²⁰ Podobno kot pri ostalih ablativnih tehnikah je potrebno tudi z laserjem zdraviti celotno transformacijsko cono. Uspešnost zdravljenja z laserjem znaša od 87 do 96 %. Po laserski evaporizaciji so ugotovili odsotnost HPV pri 79,4 % bolnic.²¹ Med posegom so možne bolečine, najpogostejši zapleti po posegu pa obsegajo izcedek iz nožnice, pelvično vnetje in krvavitve. V Sloveniji se je v letu 2005 laserska evaporizacija uporabila pri 230 bolnicah, kar je 9,9 % vseh bolnic s CIN.¹²

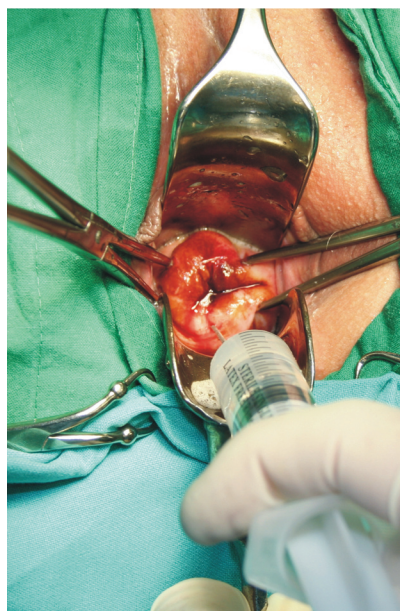
Ekscizijske tehnike zdravljenja predrakastih sprememb materničnega vratu

Ekscizijske (izrezovalne) tehnike omogočajo izrez tkiva materničnega vratu, ki ga lahko histopatološko pregledamo. Med ekscizijske posege prištevamo ekscizijo z diatermijsko zanko, konizacijo s skalpelom, konizacijo s harmoničnim skalpelom, lasersko konizacijo in histerektomijo.

Ekscizija z diatermijsko zanko

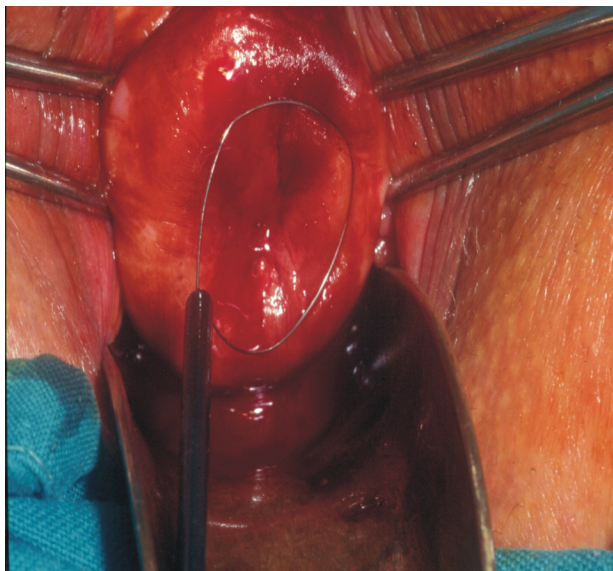
Ekscizija z diatermijsko zanko (*angl. large loop excision of the transformation zone – LLETZ*) je trenutno najpogosteje uporabljana tehnika za zdravljenje predrakastih sprememb materničnega vratu. Z njo imamo dolgoletne pozitivne izkušnje tudi v Sloveniji.²² V letu 2005 se je uporabila v Sloveniji v 1078 primerih (46,5 % vseh bolnic s CIN).¹²

Poseg pričnemo z infiltracijo lokalnega anestetika, ki mu lahko dodamo sredstva za lokalno krčenje žil (Sl. 1). Sledi izrez tkiva z diatermijsko zanko (Sl. 2). Nato s pomočjo kroglične elektrode skoaguliramo ležišče konusa kakor tudi robove na materničnem vratu (Sl. 3). Poseg omogoča izrezanje celotne transformacijske cone z ohranitvijo tkiva za histopatološko preiskavo (Sl. 4). Lahko se izvaja tudi v primerih, ko je možno lokalno uničenje tkiva, kakor tudi tedaj, ko bi bila potrebna konizacija.²³ Poseg se izvaja ambulantno in združuje vse prednosti, ki jih imajo ablativne tehnike pred klasično konizacijo (majhna obolenost in uporaba lokalne anestezije). Možne so tudi različne izvedbe pridobivanja ustreznih histopatoloških vzorcev.²⁴ Ponovitve bolezni nastopajo v 3 do 5 %. Po eksciziji z diatermijsko zanko so ugotovili odsotnost HPV pri

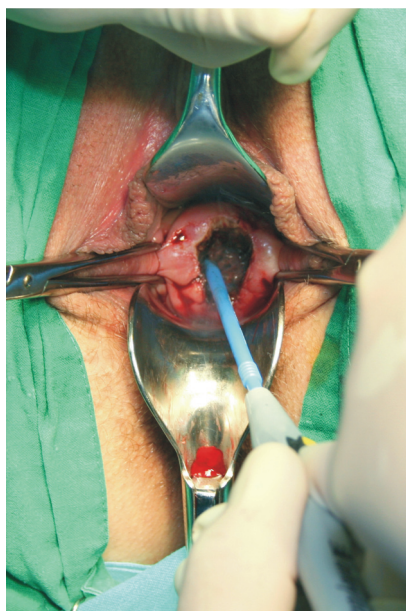


Sl. 1. Infiltracija materničnega vratu z lokalnim anestetikom.

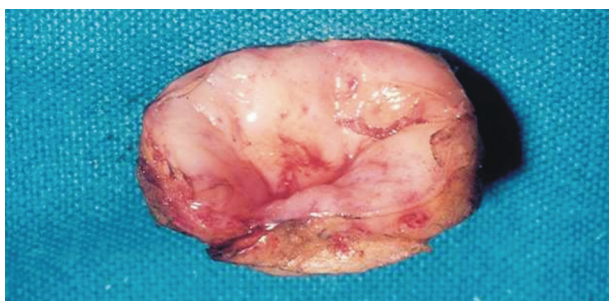
Figure 1. Infiltration of the uterine cervix with the local anaesthetic.



Sl. 2. Ekscizija z diatermijsko zanko.
Figure 2. LLETZ procedure.



Sl. 3. Elektrokoagulacija ležišča konusa.
Figure 3. Electrocoagulation of the conus bed.



Sl. 4. Vzorec tkiva po ekscizijski operaciji (ekscizija z diatermijsko zanko).
Figure 4. A tissue specimen after excisional procedure (LLETZ).

92,7 % bolnic.²¹ Po tem posegu sta neposredna in dolgoročna obolevnost majhni, neugodni vplivi na možnost zanositve, potek nosečnosti in poroda pa niso pogosti.

Konizacija s skalpelom

Konizacija s skalpelom se izvaja pri sumu na mikroinvazivni RMV, v primeru okultnega invazivnega RMV, suma na žlezne spremembe, nepopolno vidne transformacijske cone pri ženskah z visoko stopnjo PIL, neujemanju citoloških in kolposkopskih izvidov ter v primeru prisotnosti CIN po predhodnem zdravljenju transformacijske cone materničnega vratu (Slika 5). Konizacija s skalpelom je indicirana tudi pri bolnicah po 45. letu starosti.²⁵ Obstajajo različni načini pokritja spremembe, ki nastane po konizaciji, ter zaustavljanja krvavitve.²⁶ Okvaro tkiva lahko pokrijemo s krožnim šivom po Sturmdorfu ali Bielitzkem. S tem tudi zaustavimo krvavitev. Pri tehniki konizacije po Scottu pa okvare ne pokrivamo, pač pa le elektrokoaguliramo ležišče konusa in s tem zaustavimo krvavitev. Konus je lahko širok in plitek ali pa je ozek in globok, kar je odvisno od umeščenosti in velikosti spremembe. Nepopolno izrezanje sprememb v konusih je prisotno v 5–50 %. Po konizaciji s skalpelom so ugotovili odsotnost HPV pri 100,0 % bolnic.²¹ Najpogostejši zapleti po konizaciji s skalpelom so krvavitve, izcedek iz nožnice in stenoza materničnega vratu.²⁷ Konizacija in rekonizacija sta se v letu 2005 v Sloveniji opravili pri 888 bolnicah (38,3 % vseh bolnic s CIN).¹²



Sl. 5. Konizacija s skalpelom.
Figure 5. Cold-knife conization.

Konizacija s harmoničnim skalpelom

Pri tej tehniki konizacije se namesto skalpela uporablja harmonični skalpel, ki na tkivo prenaša visokofrekventno ultrazvočno valovanje.²⁸ Prednosti uporabe harmoničnega skalpela so: minimalna poškodba tkiva, manjša krvavitev in odsotnost dima, ki se sicer sprošča

pri elektrokoagulaciji. Zaradi majhne poškodbe tkiva je histopatološka ocena robov konusa zanesljivejša.²⁹ Edina slabost metode je kar visoka nabavna cena ultrazvočnega generatorja.

Laserska konizacija

Laserska konizacija je sorazmerno draga in zamudna. Konus izrežemo s pomočjo laserskega žarka. Navadno se izvaja v lokalni anesteziji z uporabo lokalnih vazopresorjev. Omogoča pridobitev vzorca za histopatološko preiskavo, na katerem lahko ocenimo stopnjo spremembe in popolnost odstranitve. Po obliki lahko izrežemo cilindrični ali konični del materničnega vratu. Metoda se uporablja tudi pri zdravljenju vztrajajočih CIN in njihovih ponovitev.³⁰

Histerektomija

V pošteved pride pri bolnicah s CIN, pri katerih so prisotne tudi motnje menstruacije, zdrs (prolaps) maternice ali miomi, kakor tudi v primerih adenokarcinoma *in situ* po zaključeni reprodukciji. Maternico najpogosteje odstranimo z vaginalno histerektomijo, lahko pa tudi z laparoskopsko asistirano vaginalno histerektomijo (LAVH) ali abdominalno histerektomijo. Po odstranitvi maternice zaradi CIN so potrebne redne citološke kontrole krna nožnice, saj se pri teh bolnicah lahko v njem pogosteje razvije vaginalna intraepitelijska neoplazija (VAIN), še posebej, če je pri njih prisotna okužba s HPV.³¹ Histerektomijo so v letu 2005 v Sloveniji naredili pri 87 bolnicah (3,8 % vseh bolnic s CIN).¹²

Vpliv zdravljenja predrakastih sprememb materničnega vratu na nosečnost

Bolnice, zdravljenje zaradi CIN z ekscizijskimi tehnikami, imajo v kasnejših nosečnostih povečano tveganje za predčasni porod in nizko porodno težo.^{32, 33} Po konizaciji s skalpelom ali laserjem obstaja povečano tveganje za perinatalno umrljivost, predčasni porod in skrajno nizko porodno težo novorojencev. Tudi najpogosteje uporabljena tehnika ekscizije z diatermijsko zanko ni povsem brez posledic za kasnejšo nosečnost. Povečuje namreč tveganje za prezgodnji porod pred 37. tednom nosečnosti in nizko porodno težo.³⁴ Laserska ablacija in krioterapija pa neugodno ne vplivata na kasnejšo nosečnost.

Zanimivo je, da uporaba različnih tehnik zdravljenja predrakastih sprememb materničnega vratu ne vpliva na pogostnost uporabe oploditve z biomedicinsko pomočjo.³⁵

Spremljanje po zdravljenju

Najpomembnejši podatek, ki vpliva na postopke po zdravljenju CIN, je popolnost odstranitve predrakaste spremembe.³⁶ Zavedati pa se moramo, da samo stanje robov konusa še ne napoveduje prisotnosti ali odsotnosti bolezenskih sprememb v materničnem vratu. Ponovitev boleznih je odvisna od stopnje CIN pred zdravljenjem, načina zdravljenja in starosti bolnice.³⁷

Najpomembnejši dejavnik preostale bolezni po zdravljenju je nepopolno izrezanje predrakastega tkiva. V primeru nepopolnega izrezanja visoke stopnje CIN je v primerjavi s popolnim izrezanjem sorazmerno tveganje za preostalo bolezen 6,1.³⁸ Prisotnost preostale visoke stopnje CIN lahko pričakujemo v 18 % bolnic z nepopolnim izrezanjem, vendar tudi pri 3 % bolnic s popolnim izrezanjem predrakaste spremembe. Zato bolnicam z nepopolno odstranjeno boleznijo svetujemo ponovno zdravljenje, še posebej, če so prizadeti notranji robovi konusa. Vsekakor si moramo prizadevati za čim popolnejšo odstranitev bolezenskega procesa.

Pri bolnicah s CIN, ki jih ustrezno zdravimo, znaša stopnja 5-letne ozdravitve okoli 95 %. Kontroliramo jih z letnimi odvzemi BMV vsaj še 10 let po zdravljenju.^{39, 40} Rutinsko določanje HPV ni povsem zanesljivo pri odkrivanju preostale bolezni ali ponovitve CIN.⁴¹ Vsako odstopanje od normalnega izvida zahteva dodatne preiskave (kolposkopija, biopsija) in po potrebi ponovno zdravljenje. Priporočljive so tudi obdobje kontrole vseh postopkov diagnostike in zdravljenja teh bolnic.⁴²

Pri bolnicah, zdravljenjih zaradi CIN, se splošna umrljivost poveča za 17 %.⁴³ To povečanje gre na račun povečane umrljivosti zaradi drugih bolezni (standardizirana stopnja umrljivosti 1,13), raka (standardizirana stopnja umrljivosti 1,09) in poškodb (standardizirana stopnja umrljivosti 1,31). Še bolj pa je povečana umrljivost zaradi RMV (standardizirana stopnja umrljivosti 7,69).

Zaključki

Predrakaste spremembe materničnega vratu pomenijo nevarnost za zdravje žensk, saj lahko napredujejo v invazivni RMV. Zato moramo predvsem višje stopnje CIN ustrezno zdraviti. Pri tem lahko uporabimo različne metode in tehnike, katerih vsaka ima določene prednosti in tudi slabosti. Ne tako redki so tudi zapleti po posegih, predvsem krvavitve. Najpogosteje uporabljamo ekscizijske tehnike, ki omogočajo histopatološko analizo vzorca, odstranjenega z operacijo. Po posegu je potrebno nadaljnje spremljanje bolnic, saj so možne tudi ponovitve bolezni. V tem primeru je potrebno ponovno zdravljenje.

Literatura

1. Rakar S. Surgical treatment of invasive cervical cancer. *Tumori* 2001; 87: S21.
2. Rakar S, Kovačič J, Čavič M, Štolfa A, Gergolet M. Cervical carcinoma in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 19–20.
3. Kovačič J, Čavič M, Omahen A, Rakar S, Tomažević T, Novak F. The treatment of invasive carcinoma of the cervix at the Department of Gynecology and Obstetrics in Ljubljana. *Eur J Gynaecol Oncol* 1980; 1: 65–71.
4. Čavič M, Rakar S, Tomažević T, Omahen A, Kovačič J. Results of surgical treatment of cervical carcinoma. *Jugosl Ginekolo Opstet* 1978; 18: 131–9.
5. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Bebar S, Šubic Z, Kodrič T, Smrkolj Š. Clinical audit of patients with cervical cancer in Slovenia. Data analysis from 2003–2006. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 628–32.

6. Takač I, Uršič-Vrščaj M, Repše-Fokter A, Kodrič T, Rakar S, Možina A, Smrkolj Š, Primic-Žakelj M, Stržinar V, Vakselj A, Arko D. Clinicopathological characteristics of cervical cancer between 2003 and 2005, after the introduction of a national cancer screening program in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 82-9.
7. Smrkolj Š, Rakar S, Možina A, Eržen M. Evaluation of causes of increased incidence of cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 213-21.
8. Vrtačnik-Bokal E, Rakar S, Jančar N, Možina A, Poljak M. Role of human papillomavirus testing in reducing the number of surgical treatments for precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 427-30.
9. Van Hamont D, Bekkers RL, Massuger LF, Melchers WJ. Detection, management, and follow-up of pre-malignant cervical lesions and the role for human papillomavirus. *Rev Med Virol* 2008; 18: 117-32.
10. Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 (Suppl 1): S114-20.
11. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425-34.
12. Deisinger D. Kazalci kakovosti pri zdravljenju prekancerov materničnega vratu v Sloveniji. V: Možina A, ur. Zbornik pradhanj 2. Slovenskega kongresa o cervikalni patologiji z mednarodno udeležbo in kolposkopskim tečajem, Portorož, 7. 3.-10. 3. 2007. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2007: 150-4.
13. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Pompe-Kirn V, Strojani P, Zadnik V, Zakotnik B, Žagar T. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2009: 40-7.
14. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana 2006.
15. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340-5.
16. Luciani S, Gonzales M, Munoz S, Jeronimo J, Robles S. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 172-7.
17. Nene BM, Hiremath PS, Kane S, Fayette JM, Shastri SS, Sankaranarayanan R. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103: 232-6.
18. Zawislak A, Price JH, McClelland HR, Storey RG, Caughley L. Efficacy of cervical intrarepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. *Ulster Med J* 2003; 72: 10-5.
19. Chanan W. Electrocoagulation diathermy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9: 157-72.
20. Kim HS, Park NH, Park IA, Park JH, Chung HH, Kim JW, Song YS, Kang SB. Risk factors for recurrence of vaginal intraepithelial neoplasia in the vaginal vault after laser vaporization. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 196-202.
21. Jančar N, Rakar S, Poljak M, Fujs K, Kocjan BJ, Vrtačnik-Bokal E. Efficiency of three surgical procedures in eliminating high-risk human papillomavirus infection in women with precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 239-42.
22. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Loop diathermy conization of the uterine cervix. *Gynaecol Perinatol* 1996; 5: 133-6.
23. Suwannarurk K, Bhamarapavati S, Thaweekul Y, Mairaing K, Poomtavorn Y, Pattaraarchachai J. The accuracy of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia diagnosis with loop electrosurgical excisional procedure under colposcopic vision. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 35-8.
24. Rivoire WA, Monego HI, Dos Reis R, Binda MA, Magno V, Tavares EB, Hammes LS, Capp E, Edelweiss MI. Comparison of loop electrosurgical conization with one or two passes in high-grade cervical intraepithelial neoplasias. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67: 228-35.
25. Shin JW, Rho HS, Park CY. Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 126-30.
26. Kos L, Lukanovič A. Konizacija. V: Kos L, Lukanovič A. Tehnika vaginalne kirurgije. Ljubljana: Klinični center, Ginekološka klinika, 2000: 167-71.
27. Takač I, Gorišek B. Cold knife conization and loop excision for cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 1999; 85: 243-6.
28. Konno R, Akahira J, Igarashi T, Yamakawa H, Sato S, Yajima A. Conization of the cervix using harmonic scalpel. *Tohoku J Exp Med* 1999; 189: 171-8.
29. Akahira J, Konno R, Moriya T, Yamakawa H, Igarashi T, Ito K, Sato S, Yajima A. Conization by harmonic scalpel for cervical intraepithelial neoplasia: a clinicopathological study. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 264-8.
30. Fambrini M, Penna C, Pieralli A, Fallani MG, Andersson KL, Lozza V, Scarselli G, Marchionni M. CO2 laser cylindrical excision or standard re-conization for persistent-recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (HG-CIN) in women of fertile age. *Anticancer Res* 2008; 28: 3871-5.
31. González Bosquet E, Torres A, Busquets M, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Lailla JM. Prognostic factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 43-5.
32. Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda v SLO - rezultati raziskave za obdobje 2003-2004. *Onkologija* 2007; 11: 63-5.
33. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
34. Bindas A, Novak-Antolič Ž. Porodniški izid po konzervativni terapiji intraepitelijskih ali zgodnjih invazivnih lezij materničnega vratu: pregled podatkov za Slovenijo od leta 2002 do 2005. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 241-6.
35. Jakobsson M, Gissler M, Tiitinen A, Paavonen J, Tapper AM. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent IVF deliveries. *Hum Reprod* 2008; 23: 2252-5.
36. Sun XG, Ma SQ, Zhang JX, Wu M. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 367-72.
37. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 721-8.
38. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 985-93.
39. Kodrič T, Takač I, Arko D, Gorišek B. The role of cytology in follow-up after loop diathermy conization. *Acta Cytol* 1997; 41: 1210-11.
40. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Spremljanje bolnic po konizaciji materničnega vratu z diatermijsko zanko. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 571-3.
41. Takač I. Human papillomavirus infection in patients with residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 2008; 94: 83-6.
42. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Šubic Z, Kodrič T, Smrkolj Š. Clinical audit of patients with cervical cancer in Slovenia - data analysis for the year 2003. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 537-42.
43. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Long-term mortality in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2009; 116: 838-44.