

Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in sledenje

prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik,

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Uvod

Predrakave 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 psihične posledice.¹⁻⁴

Odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb s presejanjem je pripomoglo 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 predrakavih sprememb učinke in posledice posega primerjati z neugodnimi telesnimi in psihičnimi posledicami tega zdravljenja. Nepravočasno in nepravilno zdravljenje predrakavih sprememb sta ena izmed pomembnih dejavnikov razvoja invazivnega RMV.⁷

Popolna diagnoza predrakavih sprememb materničnega vratu temelji na citoloških, kolposkopskih in histoloških preiskavah.⁸ Kot dodatna metoda se uporablja testiranje na visokorizične tipe virusov humanega papiloma (HPV), s čemer lahko zmanjšamo število nepotrebnih posegov.^{9,10}

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

Spremembe nizke stopnje (PIL nizke stopnje, CIN 1) obravnavamo konservativno, saj lahko spontano izginejo. V dveh letih spontano izgine več kot 60 % teh sprememb.¹¹

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 %.¹² 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 3.¹³ V letu 2007 smo v Sloveniji zabeležili 1114 novih primerov CIN 3 in CIS (*carcinoma in situ*), kar predstavlja incidenco te bolezni 108,8 na 100.000 žensk.¹⁴

Pri obravnavi bolnic s spremembami visoke stopnje imamo na razpolago različne načine in tehnike zdravljenja. Strokovnjaki so izdelali tudi natančne smernice, ki omogočajo pravilno izbiro ustreznega zdravljenja za posamezno bolnico.¹⁵⁻¹⁷

Ablativne tehnike zdravljenja predrakavih 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 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, s temi tehnikami ne moremo zanesljivo uničiti.

Krioterapija

Krioterapija omogoča zamrzovanje epitelijskega tkiva materničnega vratu z uporabo kriokirurških tipal. Z njimi dosežemo temperaturo okoli -20°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 %.¹⁸ Najpomembnejša prednost krioterapije je njena enostavna uporaba, zato se pogosto izvaja tudi na primarnem nivoju.¹⁹ Najpogostejši in najpomembnejši zaplet krioterapije je infekcija. 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 predstavlja 1,6 % vseh bolnic, zdravljenih zaradi CIN.¹³

Hladna koagulacija

Priporočene temperature pri tehniki hladne koagulacije se gibljejo med 100 in 120°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.²⁰

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 %.²¹ 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, infekcija in stenoza materničnega vratu.

Laserska evaporizacija

Za zdravljenje CIN se najpogosteje uporablja laser s CO₂, ki proizvaja žarke valovne dolžine 10,6 μm, 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.²² 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.²³ Med posegom so možne bolečine, najpogostejši zapleti po posegu pa obsegajo izcedek iz nožnice, pelvično vnetje in krvavitve. V Sloveniji je bila v letu 2005 laserska evaporizacija uporabljena pri 230 bolnicah, kar predstavlja 9,9 % vseh bolnic s CIN.¹³

Ekscizijske tehnike zdravljenja predrakavih 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 uporabljena tehnika za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu. Z njo imamo dolgoletne pozitivne izkušnje tudi v Sloveniji.²⁴ V letu 2005 je bila uporabljena v Sloveniji v 1078 primerih (46,5 % vseh bolnic s CIN).¹³

Poseg pričnemo z infiltracijo lokalnega anestetika, ki mu lahko dodamo sredstva za lokalno krčenje žil. Sledi izrez tkiva z diatermijsko zanko (Slika 1). Nato s pomočjo kroglične elektrode skoaguliramo ležišče konusa, kakor tudi robove na materničnem vratu. Poseg omogoča izrezanje celotne transformacijske cone z ohranitvijo tkiva za histopatološko preiskavo (Slika 2). Lahko se izvaja tudi v primerih, ko je možno lokalno uničenje tkiva, kakor tudi tedaj, ko bi bila potrebna konizacija.²⁵ Poseg se izvaja ambulantno in združuje vse prednosti, ki jih imajo ablativne tehnike pred klasično konizacijo (majhna obolevnost in uporaba lokalne anestezije). Možne so tudi različne izvedbe pridobivanja ustreznih histopatoloških vzorcev.²⁶ Ponovitve bolezni nastopajo v 3 do 5 %. Po eksciziji z diatermijsko zanko so ugotovili odsotnost HPV pri 92,7 % bolnic.²³ 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 vi-

dne transformacijske cone pri ženskah z visoko stopnjo PII, 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.²⁷ Obstajajo različni načini pokritja defekta, ki nastane po konizaciji ter zaustavljanja krvavitve.²⁸ Defekt lahko pokrijemo s krožnim šivom po Sturmdorfu. S tem tudi zaustavimo krvavitev. Pri tehniki konizacije po Scottu pa defekta 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 zavisi od lokacije 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.²³ Najpogostejši zapleti po konizaciji s skalpelom so krvavitve, izcedek iz nožnice in stenoza materničnega vratu.²⁹ Konizacija in rekonizacija sta bili v letu 2005 izvršeni v Sloveniji pri 888 bolnicah (38,3 % vseh bolnic s CIN).¹³

Konizacija s harmoničnim skalpelom

Pri tej tehniki konizacije se namesto skalpela uporablja harmonični skalpel, ki na tkivo prenaša visokofrekventno ultrazvočno valovanje.³⁰ Prednost uporabe harmoničnega skalpela je minimalna poškodba tkiva, manjša krvavitev in odsotnost dima, ki se sicer sprošča pri elektrokoagulaciji. Zaradi majhne poškodbe tkiva je histopatološka ocena robov konusa zanesljivejša.³¹ Edina slabost metode je relativno visoka nabavna cena ultrazvočnega generatorja.

Laserska konizacija

Laserska konizacija je relativno 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 perzistentnih CIN in njihovih ponovitev.³²

Histerektomija

V poštev 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 odstra-

nitvi 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.³³ Histerektomija je bila v letu 2005 narejena v Sloveniji pri 87 bolnicah (3,8 % vseh bolnic s CIN).¹³

Vpliv zdravljenja predrakavih 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.³⁴

³⁵ Po konizaciji s skalpelom ali laserjem obstaja povečano tveganje za perinatalno umrljivost, predčasni porod in ekstremno 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.³⁶ Laserska ablacija in krioterapija pa nimata neugodnih vplivov na kasnejšo nosečnost.

Zanimivo je, da uporaba različnih tehnik zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu ne vpliva na pogostnost uporabe oploditve z biomedicinsko pomočjo.³⁷

Sledenje po zdravljenju

Najpomembnejši podatek, ki vpliva na postopke po zdravljenju CIN, je popolnost odstranitve predrakave spremembe.³⁸ Zavedati pa se moramo, da samo stanje robov konusa še ne napoveduje prisotnosti ali odsotnosti bolezenskih sprememb v materničnem vratu. Ponovitev bolezni zavisi od stopnje CIN pred zdravljenjem, načina zdravljenja in starosti bolnice.³⁹

Najpomembnejši dejavnik preostale bolezni po zdravljenju je nepopolno izrezanje predrakavega tkiva. V primeru nepopolnega izrezanja visoke stopnje CIN je v primerjavi s popolnim izrezanjem relativno tveganje za preostalo bolezen 6,1.⁴⁰ Prisotnost preostale visoke stopnje CIN lahko pričakujemo v 18 % bolnic z nepopolnim izrezanjem, vendar tudi pri 3 % bolnic s popolnim izrezanjem predrakave spremembe. Zato bolnicam z nepopolno odstranjeno boleznijo svetujemo ponovno zdravljenje, če 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.^{41, 42} Rutinsko določanje HPV ni povsem zanesljivo pri odkrivanju preostale bolezni ali ponovitve CIN.⁴³ 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.⁴⁴

Pri bolnicah, zdravljenjih zaradi CIN, je splošna umrljivost povečana za 17 %.⁴⁵ To povečanje gre na račun povečane umrljivosti zaradi drugih bolezni (standardizirana stopnja umrljivosti 1,13), rakov (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).

Posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu priporočajo v primeru negativnih kirurških robov po CIN 2, 3 ali CIN 1 z negativnimi ali pozitivnimi robovi ali če stanje robov ni znano (krioterapija, laserska ablacija) odvzem BMV po 6 mesecih. Če je izvid BMV patološki, sledi kolposkopija. Če je izvid BMV negativen, po 6 mesecih ponovno odvzamemo BMV in naredimo triažni test HPV. Če sta oba negativna, ju ponovimo po 6 mesecih. Če je eden izmed njiju pozitiven, naredimo kolposkopijo. Če pa sta oba ponovno negativna, naslednji BMV odvzamemo čez 3 leta.

V primeru pozitivnih kirurških robov pri CIN in 3 lahko po 6 mesecih odvzamemo BMV ali pa takoj ukrepamo (biopsija, abrazija cervikalnega kanala, rekonizacija). Če je izvid BMV negativen, po 6 mesecih ponovno odvzamemo BMV in naredimo triažni test HPV. Če izvid pokaže prisotnost APC-N ali BD, naredimo kolposkopijo in morebitno biopsijo. Če pa izvid BMV pokaže PIL visoke stopnje, naredimo LLETZ, rekonizacijo ali histerektomijo.¹⁵

Zaključek

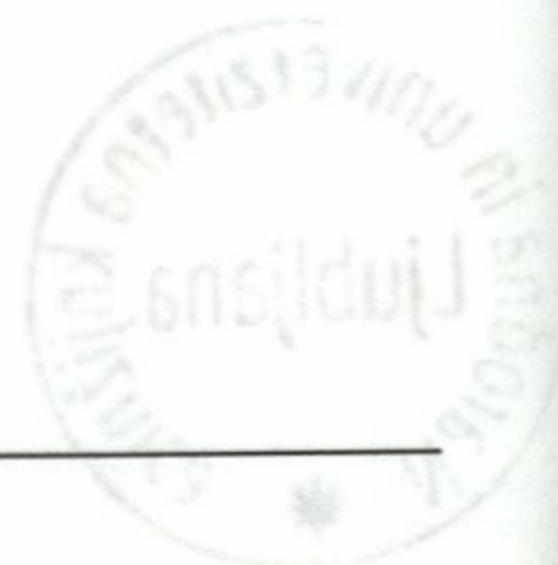
Predrakave spremembe materničnega vratu predstavljajo nevarnost za zdravje žensk, saj lahko napredujejo v invazivni RMV. Zato moramo, predvsem višje stopnje CIN, ustrezno zdraviti. Pri tem lahko uporabimo različne metode in tehnike, katerih vsaka ima določene prednosti in tudi slabosti. Ne tako redki so tudi zapleti po posegih, predvsem krvavitev. 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.

Viri

1. Rakar S. Surgical treatment of invasive cervical cancer. *Tumori* 2001; 87: S21.
2. Rakar S, Kovačič J, Čavić M, Štolfa A, Gergolet M. Cervical carcinoma in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 19–20.
3. Kovačič J, Čavić 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. Čavić M, Rakar S, Tomažević T, Omahen A, Kovačič J. Results of surgical treatment of cervical carcinoma. *Jugosl Ginekologija* 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. Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji. *Med Razgl* 2011; 50: 45–54.
9. 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.
10. 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.
11. Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 (Suppl 1): S114–20.

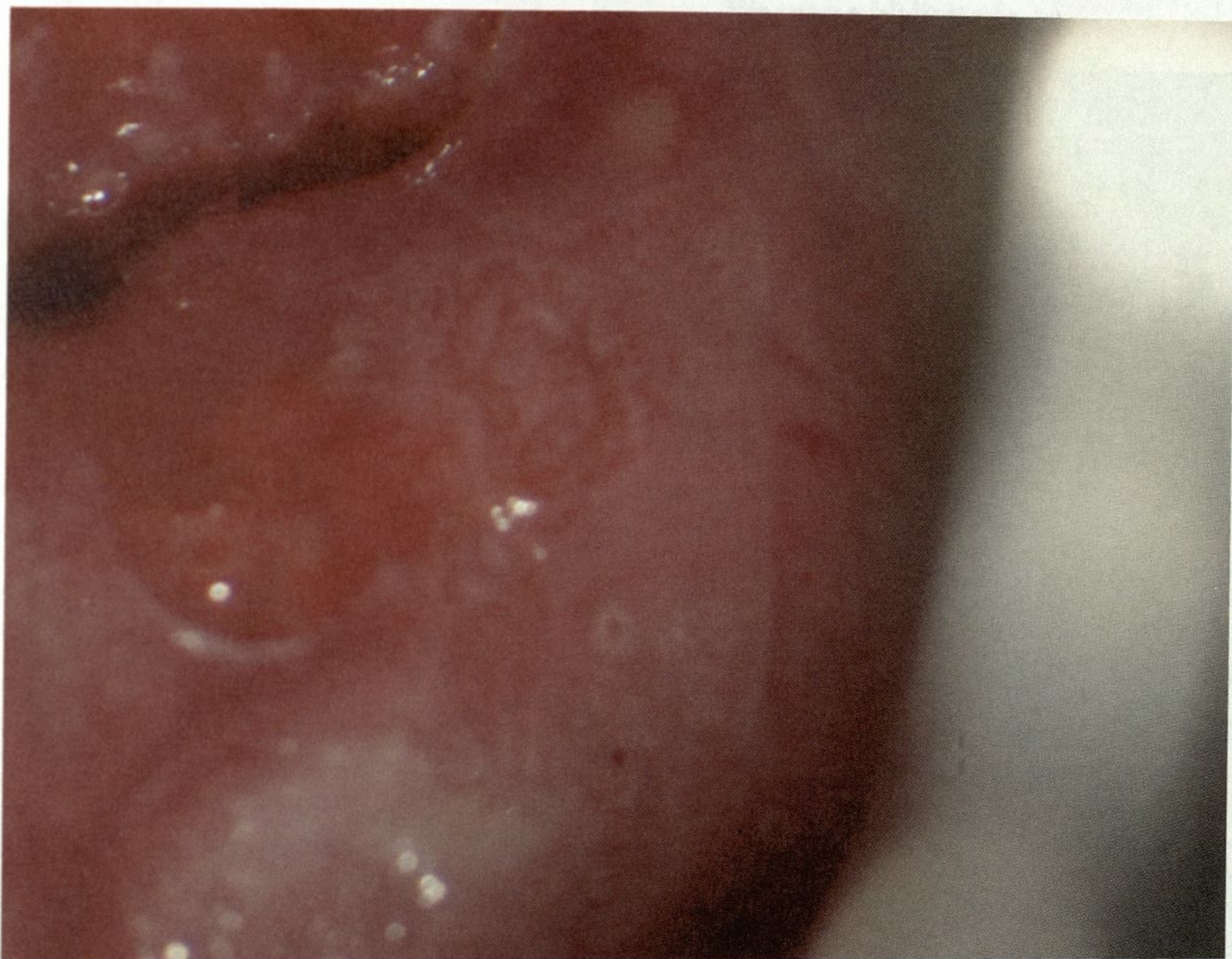
12. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425–34.
13. Deisinger D. Kazalci kakovosti pri zdravljenju prekancerov materničnega vratu v Sloveniji. V: Možina A, ur. Zbornik pravadanj 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.
14. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevnar M, Krajc M, Pompe-Kirn V, Strojani P, Zandnik V, Zakotnik B, Žagar T. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2010: 59–65.
15. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana 2010.
16. 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.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 463: Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. *Obstet Gynecol* 2010 16 (2 Pt 1): 469–72.
18. 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.
19. 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.
20. Zawislak A, Price JH, McClelland HR, Storey RG, Caughley L. Efficacy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. *Ulster Med J* 2003; 72: 10–5.
21. Chanen W. Electrocoagulation diathermy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9: 157–72.



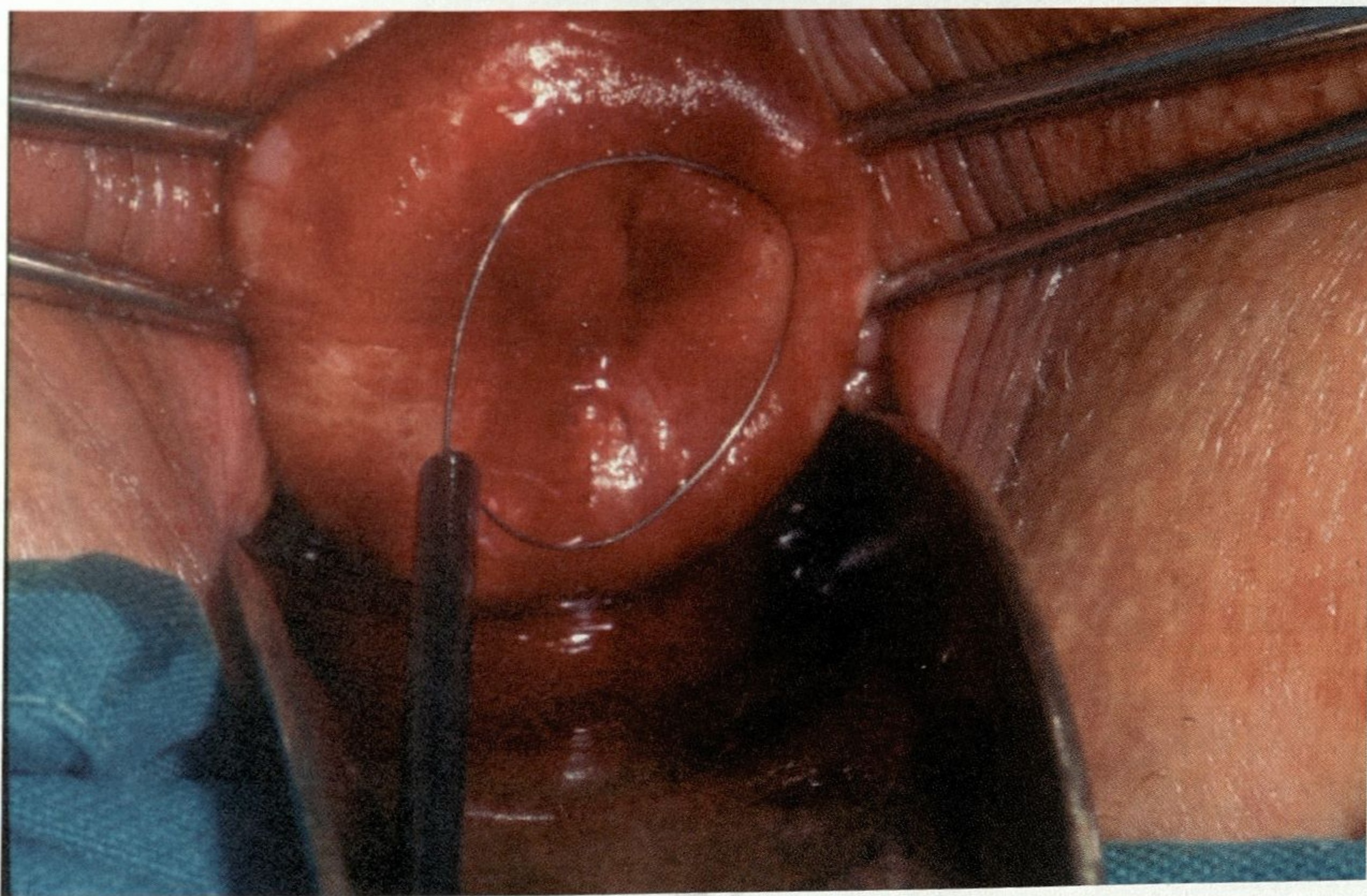
22. Kim HS, Park NH, Park IA, Park JH, Chung HH, Kim JW, Song YS, Kang SB. Risk factors for recurrence of vaginal intraepithelial neoplasia in the vaginal vault after laser vaporization. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 196–202.
23. Jančar N, Rakar S, Poljak M, Fujs K, Kocjan BJ, Vrtačnik-Bokal E. Efficiency 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.
24. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Loop diathermy conization of the uterine cervix. *Gynaecol Perinatol* 1996; 5: 133–6.
25. Suwannarurk K, Bhamarapravati 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.
26. 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.
27. 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.
28. Kos L, Lukanovič A. Konizacija. V: Kos L, Lukanovič A. Tehnika vaginalne kirurgije. Ljubljana: Klinični center, Ginekološka klinika, 2000: 167–71.
29. Takač I, Gorišek B. Cold knife conization and loop excision for cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 1999; 85: 243–6.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. González Bosquet E, Torres A, Busquets M, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Laila JM. Prognostic factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 43–5.

34. 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.
35. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Ghaem-Maghamsi 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.
41. 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.
42. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Spremljanje bolnic po konizaciji materničnega vratu z diatermijsko zanko. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 571–3.
43. Takač I. Human papillomavirus infection in patients with residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 2008; 94: 83–6.
44. 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.
45. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Long-term mortality in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2009; 116: 838–44.

Tatjana Kodrič: Kolposkopija v nosečnosti, Kolposkopska slika VRD



Iztok Takač: Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in sledenje, Ekscizija z diatermijsko zanko.



Iztok Takač: Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in sledenje, Vzorec tkiva po ekscizijski operaciji

