

## Neujemajoči se izvidi pri mladi ženski

Iva Kukovica<sup>1</sup>, Anita Frelih Fabjan<sup>1</sup>, Branko Cvjetičanin<sup>2</sup>, Margareta Strojan Fležar<sup>3</sup>,  
Veronika Kloboves Prevodnik<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ginekološko-porodniški oddelek, SB Jesenice, Cesta maršala Tita 112, Jesenice

<sup>2</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

<sup>3</sup> Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, Ljubljana

<sup>4</sup> Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

S presejanjem žensk v državnem programu ZORA lahko učinkovito zmanjšamo pojavnost raka na materničnem vratu (RMV). Metode, ki jih pri tem uporabljamo, so subjektivne pri vseh izvajalcih (ginekolog, presejalec, citopatolog, patolog). Za bris materničnega vrata (BMV) je značilna nizka občutljivost in visoka specifičnost. Nasprotno pa ima kolposkopija visoko občutljivost in nizko specifičnost. Zanesljivost kolposkopije je odvisna od usposobljenosti in izkušenosti kolposkopista. Diagnostika je toliko bolj zahtevna, če gre za spremembe na žlezem epitelu, tako kot v našem kliničnem primeru, saj le-te predstavljajo manj kot 1 % BMV, kolposkopsko pa so spremembe težje razpoznavne. Med odkritimi predrakavimi spremembami je le 2 % žleznega izvora, čeprav je delež adenokarcinomov med karcinomi materničnega vrata kar 20 %. V primerih, ko se citološki, kolposkopski ter histološki izvidi pri posamezni bolnici ne skladajo, je smotno sklicati multidisciplinarni konzilij, kjer več strokovnjakov različnih področij ponovno preuči dotedanjo obravnavo in dobljene vzorce ter se nato skupaj odloči glede nadaljnjih postopkov.

**Ključne besede:** atipične žlezne celice, kolposkopija, adenokarcinom in situ, CIN3, rekonizacija, revizija, biopsija materničnega vrata

### Uvod

Rak materničnega vrata (RMV) je v nasprotju z drugimi rakavimi obolenji značilen za mlajšo populacijo, saj se najpogosteje pojavlja pri ženskah med 35. in 50. letom starosti. Od ostalih malignomov se razlikuje tudi v tem, da je s presejanjem in zgodnjim zdravljenjem mogoče preprečiti do 80 % RMV. Dodatno k temu pripomore tudi preventivno cepljenje proti humanim papiloma virusom (HPV), saj je nastanek predrakavih in rakavih sprememb etiološko tesno povezan z dolgotrajno okužbo z visokorizičnimi tipi HPV. Takšno učinkovitost lahko dosežemo le, če kakovostno izvedemo vse korake, ki so del presejanja (1). V pomoč pri obravnavi ženske s predrakavimi spremembami so nam Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vrata, izdane leta 2011 (2), v primeru neujemajočih se izvidov pri posamezni bolnici pa se svetuje multidisciplinarni sestanek med patologi, citopatologi ter ginekologi–kolposkopisti. Namen takšnih

konzilijev je uskladiti izvide vseh preiskav ter načrtovati nadaljnje postopke pri bolnicah s predrakavimi spremembami in RMV (3).

Danes je kolposkopija še vedno subjektivna diagnostična metoda. Občutljivost citologije je majhna in nam narekuje previdnost pri odvzemu brisa materničnega vrata (BMV), ki mora biti kakovosten in v opredeljenih intervalih. Nizka specifičnost kolposkopije pa nas svari pred nepotrebni invazivni diagnostični posegi in pred nepotrebnim zdravljenjem, ki lahko usodno zaznamuje izhod nosečnosti. Kombinacija obeh preiskav izboljša specifičnost in občutljivost odkrivanja sprememb na materničnem vratu. Revizija citoloških in histoloških preparatov ter korelacija s kliničnimi podatki in kolposkopijo so torej dobrodošli pri zagotavljanju optimalne diagnostike in zdravljenja (4).

Patološke spremembe na žleznih celicah, katerih največji del predstavljajo ravno atipične žlezne celice, najdemo v manj kot 1 % BMV. Delež adenokarcinomov med karcinomi materničnega vrata je do 20 %,

predrakavih sprememb žleznega izvora pa je med vsemi odkritimi samo 2 %, kar nakazuje, da je odkrivanje težavno. Nujno je poudariti, da pričakujemo med atipičnimi žleznimi celicami do 50 % ploščatih intraepitelijskih lezij visoke stopnje (PIL-VS), CIN 2 ali CIN 3 in do 10 % že invazivnih karcinomov (4).

Nekatere glavne značilnosti nezanesljive in zahtevne kolposkopije patoloških sprememb na žlezem epitelu je možen multifokalni vzrok; pogoste so žilne anomalije lasnic in ne vijačnic, ki so značilnost ploščatoceličnih oblik invazije; ne vidimo punktacij in mozaikov, pač pa rdečino ali bel plak, ki ni povezan s ploščatim epitelijem.

Primarna metoda zdravljenja adenokarcinoma in situ je klasična konizacija. Izjemoma pri mlajših bolnicah, ki želijo roditi, lahko napravimo velik LLETZ (angl. large loop excision of the transformation zone). Pri spremembah, ki so odstranjene v celoti, moramo zaradi možnosti multifokalnega pojavljanja bolnice spremljati z brisi na pol leta še vsaj 4-krat in nato 1-krat letno. Kadar pa lezija ni odstranjena v celoti, je obvezna rekonizacija ali histerektomija, odvisno od želja bolnice (4,12–15).

Na splošno se pri izbiri in tehnikah zdravljenja predrakavih sprememb priporoča individualni pristop – predvsem glede na starost in reproduktivne namene pacientke. PIL se namreč najpogosteje pojavlja v rodnem obdobju žensk in zato ne smemo zanemariti neugodnega vpliva zdravljenja na morebitne poznejše nosečnosti (prezgodnji porod) (6–8). Okvirno 18 % prezgodnjih porodov se pojavlja po klasični konizaciji ter 13 % po operaciji LLETZ v primerjavi s 6 % prezgodnjih porodov pri primerjalni skupini brez kirurških posegov na materničnem vratu (5–7). Upoš-

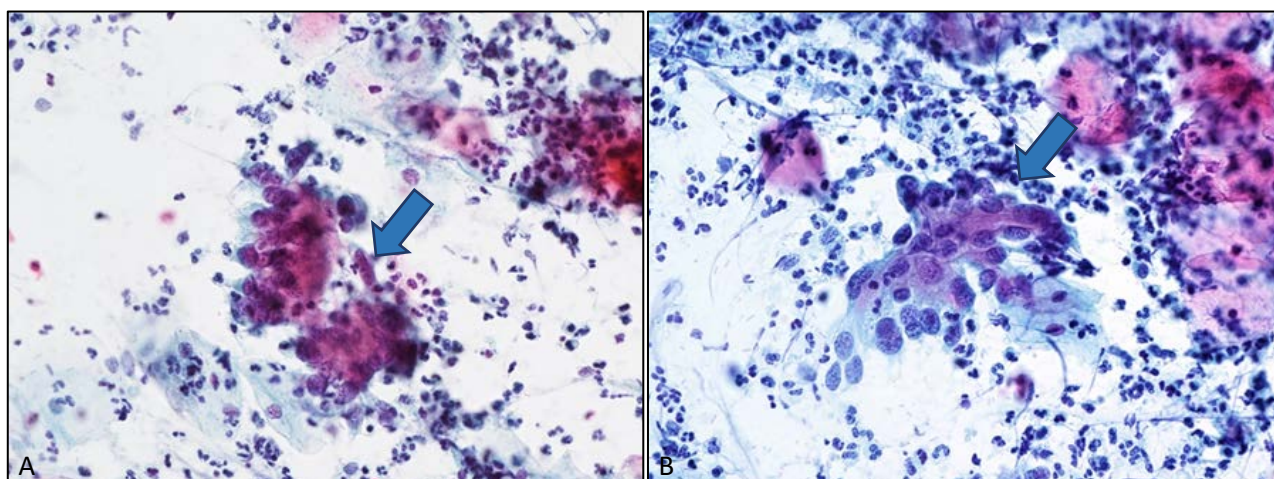
tevati je potrebno še ostale dejavnike: prednost enostavnih ambulantnih postopkov v lokalni anesteziji, pridruženo patologijo, internistične bolezni, zadovoljivost ali nezadovoljivost kolposkopije ter izkušnost kolposkopista, oceno varnega spremljanja po zdravljenju, skladnost citološkega, kolposkopskega in histološkega izvida, velikost spremembe, strukturo porcije in žlezne spremembe (2, 5–7).

### Predstavitev primera

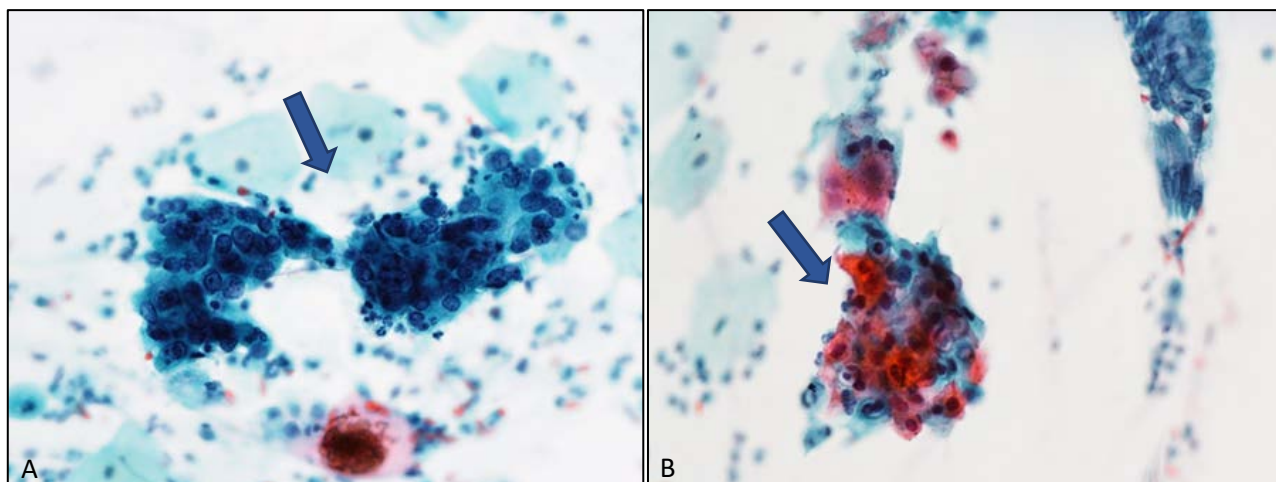
21-letna nulipara, s sicer znano IgA nefropatijo, ki proti HPV ni bila cepljena, je v starosti 20 let obiskala osebno ginekologinjo za odvzem prvega BMV. Ocena brisa je bila atipične žlezne celice, verjetno neoplastične, endocervikalnega izvora (AŽC-VN) (Slika 1), zato je bila bolnica z nujno napotnico poslana na specialistični ginekološki pregled na sekundarnem nivoju. Izkušena specialistka je opravila kolposkopijo, ki je bila ocenjena kot normalna. Kolposkopistka se je ob tem odločila za ponovni odvzem BMV, ki je bil ocenjen kot normalen in je bil skupaj z izvidom kolposkopije poslan osebni ginekologinji.

Po treh mesecih je bolnico ponovno pregledala osebna ginekologinja in ponovila odvzem BMV, ki pa je tokrat pokazal atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N). Svetovala je kontrolo čez šest mesecev (Tabela 1).

Bolnica je bila zaskrbljena zaradi izvidov in je šest mesecev po zadnjem BMV zamenjala osebno ginekologinjo. Nova ginekologinja je napravila kolposkopijo, kjer je bil viden grob bel epitel na spodnji ustni v predelu 7. ure, brez žilnih fenomenov. Ponovno je odvzela BMV in HPV ter prvi bris z AŽC-VN poslala v ponovno citopatološko oceno. Revizijo brisa je primarni



**Slika 1.** A, B. Prvi BMV s citološko oceno AŽC-VN. Atipične žlezne celice so označene s puščico.



**Slika 2.** A,B. Četrta BMV s citološko oceno AŽC-N (A) in APC-VN (B). Atipične celice so označene s puščico.

citopatolog opravil takoj; izvid je bil telefonsko sporočen že drugi dan. Prvi izvid naj bi bil precenjen zaradi citolize in številnih levkocitov, šlo naj bi za folikularni cervicitis. Opravljena je bila tudi revizija brisa, ki je pokazal APC-N, ta pa je bil ocenjen enako. Glede na rezultat revizije in mladost bolnice se je nova ginekologinja odločila počakati na rezultat BMV in HPV. Brisa sta bila ocenjena kot atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepiteljske lezije visoke stopnje (APC-VS) in ponovno AŽC-N (Slika 2). Test HPV je bil pozitiven, zato sta bili takoj indicirani abrazija cervikalnega kanala ter biopsija porcije v splošni anesteziji, ki ju je opravila specialistka na sekundarnem nivoju. Histološki izvid biopsije porcije je pokazal PIL-VS/CIN3, v abradatu cervikalnega kanala pa ni bilo atipij. Na podlagi histološkega izvida biopsije je bil narejen LLETZ, kjer je bil pri histološkem pregledu konusa najden adenokarcinom in situ (AIS), brez CIN, najverjetneje odstranjen v celoti, vendar zaradi termično poškodovanega tkiva v kirurškem robu zanesljiva ocena robov ni bila možna.

Operativne posege so pri bolnici izvajali različni specialisti sekundarnega nivoja, prav tako so tudi citološke ter histološke preparate ocenjevali različni citopatologi/patologi (tudi iz različnih ustanov).

Glede na več neujemajočih izvidov je bil sklican multidisciplinarni konzilij, ki so ga sestavljali ginekologi, citopatologi ter patologi. Na konziliju so bili ponovno pregledani BMV ter histološki vzorci. V prvem brisu je bil potrjen AŽC-VN, morda že celo AIS, cervicitis ni bila ustrežna ocena (Slika 1). Odstopanj v ostalih izvidih BMV ni bilo.

Sledil je pregled histoloških vzorcev abrazije CK in biopsije porcije. Poleg jasnega PIL-VS/CIN3 je bil najden pičel vzorec displastičnih celic, ki bi lahko bile

žlezne. V preparatu je bila sicer vidna SMILE-lezija (stratificirana mucin-producirajoča intraepiteljska lezija).

V konusu porcije po LLETZ je bil nedvomno viden adenokarcinom in situ (AIS) skupaj s SMILE. Pregledani so bili tudi robovi konusa, ki so bili termično močno poškodovani, zato je bila njihova ocena nezanesljiva. Na osnovi pregleda preparatov je bilo sklenjeno, da AIS najverjetneje sega do termično poškodovanega roba (Tabela 1).

Multidisciplinarni konzilij je svetoval rekonizacijo v globino 1 cm ter frakcionirano abrazijo. Poseg je bil zaradi vmesne odsotnosti bolnice narejen 2 meseca po LLETZ operaciji. Konus je bil poslan v pregled v ustanovo, kjer so bili nato zbrani vsi vzorci. Histološko je bil v konusu po rekonizaciji še vedno prisoten PIL-VS/CIN3, brez AIS, v kirurških robovih ni bilo neoplastičnih sprememb, v preparatu frakcionirane abrazije pa ni bilo atipij.

Bolnico bodo v skladu s smernicami spremljali naprej z rednimi BMV in HPV-brisi, cepila se bo tudi proti HPV. Praviloma bo treba spremljati njeno zdravstveno stanje še vsaj 2 leti z BMV vsakih 6 mesecev, nato pa vsaj enkrat letno še 8 let. HPV bris bo odvzet po 6 mesecih, nato pa enkrat letno do takrat, ko bo negativen.

## Razprava

V predstavljenem primeru je po prvem patološkem BMV sledila vrsta preiskav, ki so do pomembne diagnoze zaradi neujemajočih se izvidov pripeljale šele z zakasnitvijo in z dvojnimi posegom na materničnem vratu, kar nuliparo pacientko v večji meri izpostavlja tveganju za prezgodnji porod. Z omenjenim primerom mlade ženske z redko diagnozo za njeno starost skušamo prikazati, kako pomembna je kritična

**Tabela 1:** KLINIČNI PRIMER 20-letna nulipara: Soslednje dogodkov in izvidov.

Časovni okvir	UKREP	PRVOTNI IZVID	PLAN	REVIZIJA maj 2021	Multidisciplinarni konzilij AVGUST 2021
Julij 2020 Osebna ginekologinja	BMV (1. bris)	AŽC-VN	za biopsijo	Folikularni cervicitis	AŽC-VN/ AIS
September 2020 Specialistična ambulanta	kolposkopija	normalna			
	BMV (2. bris)	normalen			normalen
December 2020 Osebna ginekologinja	BMV (3. bris)	APC-N	BMV čez 6 mes	APC-N	APC-N
Maj 2021 Menjava osebne ginekologinje	kolposkopija	patološka			
	BMV (4. bris)	AŽC-N, APC-VS HPV POZ.	Biopsija+ abrazija CK		AŽC-VN, APC-VS
Junij 2021	Biopsija+ abrazija CK	CIN 3	LLETZ		CIN3 + pičel vzorec displastičnih (žlezni?) celic + SMILE
Julij 2021	LLETZ	AIS (v zdravo?)			AIS do roba + SMILE– za REKONIZACIJO + frakcionirano abrazijo
September 2021	reKONIZACIJA+ frakcionirana abrazija	CIN 3 v zdravo, brez AIS			

SMILE – stratificirana mucin-producirajoča intraepitelijska lezija, BMV - bris materničnega vratu, AŽC-VN - atipične žlezne, celice verjetno neoplastične, AIS - adenokarcinom in situ, APC-N - atipične ploščate celice neopredeljene, APC-VS - atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje, CK - cervikalni kanal

obravnavata in interpretacija neujemajočih se izvidov opravljenih preiskav.

Izvidi zaporednih BMV so se pri bolnici zelo močno razlikovali, kar je skladno s podatkom o nizki občutljivosti BMV. Na eni strani na izvid vpliva kakovost vzorca, kar je v povezavi z načinom odvzema vzorca v domeni ginekologa, na drugi strani pa je izvid odvisen tudi od subjektivne ocene citologa. Glede na ponovno pregledane BMV vidimo, da pri pacientki določene celice v posameznih brisih niso bile zajete. Revizija BMV je pokazala, da je bila prvotna ocena BMV v veliki meri skladna z oceno na multidisciplinarnem konziliju. Razlika je bila le v stopnji atipije na žlezni celicah, ki je bila na konziliju ocenjena višje (Tabela

1). Problematična pa je bila revizija prvega BMV s citološko oceno AŽC-VN, ker je bil BMV ocenjen kot negativen. Študije, ki so analizirale neujemanje citoloških in histoloških diagnoz, so pokazale, da je razlog neujemanja največkrat napaka pri vzorčenju. Ta lahko nastane tako pri odvzemu BMV med ginekološkim pregledom kot pri odvzemu tkivnega vzorca med kolposkopijo in je razlog za 85 % vseh napačno pozitivnih BMV ter 95 % vseh napačno negativnih BMV. Medtem je napaka pri ocenjevanju vzorca manj pogosta (15 % vseh napačno pozitivnih BMV ter 5 % vseh napačno negativnih BMV) in je posledica napačne ocene BMV ali tkivnega vzorca (11). Vsekakor pa velja poudariti, da so prav žlezne celice trd oreh tudi za citologe, kar deloma dokazuje dejstvo,

da je žlezni prekancerov odkritih le 2 %, adenokarcinomov pa 20 % vseh rakavih boleznih materničnega vratu. Obenem je v teh primerih nezanesljiva tudi kolposkopija, ki je pri ocenjevanju žlezne patologije zelo zahtevna. Tako je bilo tudi v primeru naše pacientke, saj so se citološki in kolposkopski rezultati zelo razlikovali.

V opisanem primeru je prišlo do neujemanja tudi med histološkimi izvidi. Napaka je lahko posledica vzorčenja, kar se hitreje zgodi, kadar vzorčenje poteka brez kolposkopa v operacijski dvorani, v primerjavi s kolposkopsko vodeno biopsijo v kolposkopski ambulanti. Poleg vsega so bile pri predstavljeni pacientki razlike tudi med patologi. Histopatološki kriteriji se v zadnjih letih spreminjajo in pred časom je bila opisana nova kategorija predrakavih sprememb. Ta je bila prisotna tudi v vzorcu biopsije materničnega vratu in konusu po LLETZ-u in predstavlja redko prekancerozo materničnega vratu. Njena najdba se pogosto prekriva s ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje, AIS ali celo z obema hkrati. Lezija najvejetneje izvira iz rezervnih celic transformacijske cone, ki imajo sposobnost diferenciacije tako v žlezno kot ploščatocelično obliko. Nastanek povezujejo s perzistentno okužbo z visokorizičnimi sevi HPV (23).

Navsezadnje je v opisanem primeru zavajajoča tudi starost bolnice, saj so v starosti 20 let predrakave spremembe visoke stopnje izjemno redke. Še toliko bolj pa je nepričakovana v sklopu že sicer redkih žlezni sprememb. Vsekakor je kljub starosti potrebna resna obravnava vsakega brisa z AŽC in kritična interpretacija izvidov subjektivnih metod ocenjevanja sprememb materničnega vratu.

Vsak BMV, kjer gre za podatek o atipiji žlezni celic, je potrebno ovrednotiti z biopsijo (biopsija porcije, abrazija cervikalnega kanala) ne glede na normalno kolposkopijo ali morebitne normalne BMV (2). Mnenje konzilija je bilo, da v primeru, ko ginekolog oceni, da s pomočjo kolposkopije ne more določiti mesta biopsije ali je možno, da se z abrazijo cervikalnega kanala ne dobi dovolj vzorca, je na mestu diagnostični LLETZ in ob njem še abrazija cervikalnega kanala. Konzilij je svetoval, da bi bila ob LLETZ zaradi PIL in ob AŽC v BMV smiselna še abrazija cervikalnega kanala. S tem bi se prepričali, da žlezne spremembe morebiti niso ostale v globini cervikalnega kanala.

Glede izbire načina zdravljenja smo pri bolnicah, ki še nikoli niso rodile, zadržani, saj vemo, da kirurški posegi na materničnem vratu povečajo tveganje za

spontani splav, prezgodnji porod ter nizko porodno težo novorojenca. Slovenska študija, ki je analizirala prezgodnje porode enojčkov v obdobju 2003 – 2012, je potrdila, da je po konizaciji povečano tveganje za prezgodnji porod. Povečano tveganje ostaja tudi po novih načinih konizacije (LLETZ, laserska konizacija), vendar je za polovico manjše kot po klasični konizaciji. Tveganje je odvisno od velikosti izrezanega konusa ter od časa, ki je minil od posega do nosečnosti (24). V kolikor bi do podatka o adenokarcinomu in situ prišli pred prvim ekscizijskim posegom, bi bila vsekakor potrebna natančna indikacija glede izbire posega da bi se izognili pretirani eksciziji tkiv, vendar obenem dovolj obsežni za odstranitev sprememb, ki so lahko razporejene multifokalno. V opisanem primeru sta bila opravljena dva ekscizijska posega (LLETZ in nato še klasična konizacija), kar bolnici še dodatno poveča tveganje prezgodnjega poroda.

Ker pa nezdravljene lezije visokega gradusa v 12–40 % napredujejo v invazivni karcinom, je potreba po zdravljenju večja od tveganja za prezgodnji porod (26).

Oteževalna okoliščina pri obravnavi bolnice bi bila lahko tudi vpletenost različnih ustanov v obravnavo (dva različna citološka laboratorija, več ginekologov, dva različna histološka laboratorija). Na to situacijo navadno vplivajo menjave osebnih ginekologov oz. odsotnosti osebja zaradi letnega dopusta. V tem času je potreba po kritični presoji rezultatov še bolj pomembna.

Ne glede na to, kako pomembno je, da en sam specialist spremlja stanje svojih pacientk, pa bi bilo pri ponovnih ocenah oz. revizijah vzorcev bolj smotrno, da bi jih opravljal neodvisen oz. v primer nevpleten patolog ali citopatolog, oziroma, da se tak primer predstavi na multidisciplinarnem konziliju.

Glede na pregledane histološke preparate z različnimi diagnozama ploščatih in žlezni predrakavih sprememb, je sprva obstajala možnost, da je bil PIL-VS/CIN 3 odstranjen že z biopsijo, saj sprememb CIN v konusu po LLETZ ni bilo. Kljub vsemu se je izkazalo, da je v ponovnem konusu po klasični rekonizaciji CIN 3 še vedno jasno prisoten, ni pa bilo več ostanka AIS. Ugotovitve se skladajo s podatkom, da po oceni atipičnih žlezni celic v brisu materničnega vratu v do 50 % pričakujemo PIL-VS (CIN 2, CIN 3) v tkivni biopsiji (4).

Sprememb žleznega epitelijskega tkiva ne smemo podcenjevati, približno 20 % odkritih karcinomov je žleznega



porekla in ta delež se ne spreminja, med odkritimi prekancerozami pa je le 2 % žlezni, kar bi bilo nujno potrebno spremeniti – tudi z boljšo kolposkopijo. Zahtevnost diagnostike, zdravljenja in spremljanja narokuje, da se o posameznih bolnicah posvetujemo tudi z bolj izkušenimi kolegi iz referenčnih centrov.

### Zaključki

- Izvidi BMV in kolposkopije niso 100 % zanesljivi, zato je pomembna korelacija med izvidi in klinično sliko.
- Če kaže izvid BMV patološke žlezne celice, naj bo to signal za kritičnost do vseh nadaljnjih citoloških in histoloških izvidov in izbiro posegov ne glede na starost pacientke.
- V kolikor pride do neskladja med zaporednimi izvidi BMV ali do neskladja med ocenami citoloških in histoloških preparatov, je smiselno sklicati multidisciplinarni konzilij, da se postavi pravilna diagnoza in določi najbolj primeren potek nadaljnje obravnave.
- Multidisciplinarni konziliji so koristni in potrebni. V bodoče bi poskusili ustanoviti ginekološki cito-histološki konzilij za različna ginekološka obolenja enkrat mesečno, po potrebi preko spletne povezave.

### Literatura

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Ann Oncol.* 2010;21(3):448–58.
2. 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. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2011.
3. Strojman Fležar M, Frković Grazio S, Gutnik H. Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2015.
4. Smrkolj Š, Možina A. Zanesljivost in pogoji za kakovostno kolposkopijo. In: Smrkolj Š, ur. Zbornik: Obnovitveni kolposkopski tečaj; 2013 Mar 29-30; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut; 2013. p. 10–14.
5. Bindas A, Novak Antolič Ž. Porodniški izid po konzervativni terapiji intraepitelijskih ali zgornjih invazivnih lezij materničnega vratu; pregled podatkov za Slovenijo od leta 2002 do 2005. *Zdrav Vestn.* 2009;78:241–6.
6. Cvjetičanin B, Kobal B, Meglič L. Nosečnost po zdravljenju cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) in začetnega raka materničnega vratu (RMV). In: uredniški odbor Ivanuš U, et al. Zbornik prispevkov: 3. izobraževalni dan programa ZORA; 2012 Apr 20; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2012. p. 37–42.
7. Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda. Slovenski rezultati raziskave za obdobje 2003 do 2004. *Onkologija.* 2007;11:63–5.
8. Wright J. Cervical intraepithelial neoplasia: Treatment and follow-up. Up to Date; 2021 [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-choosing-excision-versus-ablation-and-prognosis-and-follow-up-after-treatment>
9. Primic-Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu Zora. Ljubljana, Onkološki Inštitut; posodobitev 2011.
10. Ullal A, Roberts M, Bulmer JN, Mathers ME, Wadehra V. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia. *Cytopathology.* 2009;20(6):359–66.
11. Snoj V, Ivanuš U, Pogačnik A, Primic Žakelj M. Ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov: slovenski rezultati. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, ur. Zbornik prispevkov: 6. izobraževalni dan programa ZORA; 2015 Nov 6; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2015. p 26–36.
12. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282:69–73.
13. 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.
14. Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, et al. Effects of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years. *BJOG.* 2008;98:833.
15. Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conisation with clear margins. *Obstet Gynecol.* 2001;97:428.
16. Livasy CA, Moore DT, Van Le L. The clinical significance of a negative loop electrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia. *Obstet Gynecol.* 2004;104:250.
17. Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *Br J Obstet Gynecol.* 1992;99:990.
18. Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conisation with involved margins. *Obstet Gynecol.* 2002;99:193.

19. Krebs HB, Pastore L, Helmka BF. Loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: Experience in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:289–95.
20. Messing MJ, Otken L, King LA, Gallu DG. Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ): A Pathologic Evaluation. *Gynecologic Oncology* 1994;52:207–11.
21. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:276–82.
22. Bittencourt DD, Zanine RM, Sebastião AM, Taha NS, Speck NG, Ribalta JCL. Number of fragments, margin status and thermal artifacts of conized specimens from LLETZ surgery to treat cervical intraepithelial neoplasia. *JC - Sao Paulo Med J.* 2012;130:92–6.
23. Strojjan-Fležar M, Nedelko N, Poljak M, Oštrbenk-Valenčak A, Gutnik H. Stratified Mucin-Producing Intraepithelial Lesion (SMILE) of the uterine cervix: High-risk HPV genotype predominance and p40 immunophenotype. *Cells.* 2021;10:2039.
24. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Tveganje prežgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski rezultati. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, ur. Zbornik prispevkov: 6. izobraževalni dan programa ZORA; 2015 Nov 6; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2015. p 15–20.
25. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu A O, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1284.
26. Wright J. Cervical intraepithelial neoplasia: Management. Up to Date; 2021 [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-management>