● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره نهم، شمارهٔ ۲، خرداد – تیر ۱۳۸٦، صفحه ۱۹-۲٤
دریافت: ۸۵/٦/٦، ارسال جهت اصلاح: ۸۵/۷/۱۲، پذیرش: ۸۵/۱۲/۲

درمان سرطان داخل اپیتلیومی سرویکس با دو روش لوپ الکتروسرجیکال وکرایوسرجری

زهره یوسفی [*۱]، نوریه شریفی [۲]، معصومه انبارلوئی [۳]

۱- دانشیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۲- دانشیار گروه آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۳- دستیار زنان و زایمان

سابقه و هدف: اساس درمان سرطان داخل اپی تلیوم سرویکس (Cervical intra epithelial neoplasia (CIN پیشگیری از سرطان مهاجم سرویکس است، درمان آن تخریب موضعی اپی تلیوم سرویکس است که عمل جراحی نسبتاً کم عارضه ای است. این مطالعه با هدف مقایسه نتایج درمان با دو روش الکتروسرجیکال و کرایوسرجری در بیماران مبتلا به CIN انجام شد.

مواد و روشها: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۳۲ بیمارمبتلا به CIN در بیمارستان قائم (عج) و کلینیک خصوصی انجام شد. ابزار مطالعه پرسشنامه ای حاوی اطلاعاتی مشتمل بر سن بیمار، میزان شدت CIN، نوع درمان، نحوه پیگیری، میزان عود ضایعه و مرگ ومیر بیماران بود. برای کلیه افراد مورد مطالعه پس از اثبات ضایعه با انجام پاپ اسمیر، بیوپسی تحت هدایت کلپوسکوپی انجام شده و پس از اندیکاسیون درمان CIN بصورت تخریب موضعی اپی تلیوم مبتلا، این افراد به طورتصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۱۵ بیمار باکرایو سرجری و ۱۷ بیماربالوپ الکتروسرجیکال تحت درمان قرارگرفتند. بعد از درمان، پیگیری بیماران بصورت کنترل سه ماه یکبار بود که در هر مراجعه معاینه واژینال و پاپ اسمیر گرفته می شد و در صورت لزوم بیوپسی تحت هدایت کلپوسکوپی نیز صورت می گرفت و در انتها نتایج دو روش درمان بررسی می شد.

یافته ها: میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۱۰/۸±۳۵/۹۷ سال بود. شیوع انواع CIN به ترتیب عبارت بودند از (۴۳/۲٪) CIN II، (۳۵/۱٪) CIN I و (۲٤/۵٪) CIN III بود. از نظر عوارض زودرس، مقاومت ضایعه و عود آن اختلاف معنی داری در دو گروه تحت درمان دیده نشد. میزان بهبودی در گروه درمانی با لوژ ۹٤/۱٪ و در گروه با کرایو ۱۰۰٪ بود ولی اختلاف در دو گروه معنی دار نبود.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که روش کرایوسرجری دردرمان مبتلایان به CIN نسبت به روش لوپ الکتروسرجیکال موثرتراست. البته مطالعات با نمونه های بیشتری لازم است تا بتوان نسبت به نتیجه این روش ارزیابی نمود.

واژه های کلیدی: *سرطان داخل اپی تلیومی سرویکس، کرایوسرجری، لوپ الکتروسرجیکال، عود سرطان داخل اپی تلیومی سرویکس، ضایعه مقاوم سرطان داخل اپی تیلیونی سرویکس.*

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره نهم، شماره ۲، خرداد – تیر ۱۳۸۶، صفحه ۱۹-۲۴

مقدمه

امروزه سرطان سرویکس در اکثر جوامع پیشرفته به علت انجام تست های غربالگری این نوع سرطان در مرحله داخل اپی تلیومی (CIN) تشخیص داده می شود. طبیعتاً تشخیص و درمان سرطان در این مرحله با توجه به امکان درمان کامل آن اهمیت ویژه ای درکیفیت زندگی زنان دارد (۱). اساس درمان CIN، تخریب نواحی غیرطبیعی اپی تلیوم سرویکس است که روشهای درمانی

▣ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۸۳۰٤۱ از اعتبارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد تامین شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.2.3.6]

متعددی برای آن پیشنهاد شده است که از آن جمله می توان از الکتروکوتر، کرایوسرجری (Loop)، لیزر درمانی نام برد (۲). کونیزاسیون[1] سرویکس هم روش دیگری است که در بعضی از مراکز انجام می شود (۳). در طی بیست سال گذشته تمایل زیادی به استفاده از لوپ الکتروسرجریکال[2] در درمان این بیماران انجام شده است (۳). این وسیله اولین بار در سال ۱۹۸۱ توسط Drendiville و همکاران در انگلستان در درمان CIN[3] استفاده شد. به علت سهولت کاربرد، امکان انجام درمان سرپایی، هزینه کم و طول مدت کوتاه درمان مورد استقبال زیادی قرار گرفت و امروزه در اکثر نقاط اروپا و ایالت متحده آمریکا از Loop استفاده می شود (۴).

کرایوسرجری از سال ۱۹۶۰ در درمان بیماران مبتلا به CIN استفاده می شود این روش در موارد ضایعات مرحله یک و دو CIN که محدود به اکتوسرویکس می باشند توصیه شده است (۵). در روش loop با استفاده از الکتروکوترحذف ضایعه انجام می شود، در حالیکه در روش کرایوسرجری با کریستالیزه شدن آب داخل سلولی، انهدام سلول و تخریب بافت اپی تلیوم این کار صورت می گیرد (۶). میزان موفقیت با هردو روش درمانی بیشتر از ۹۰٪ است (۷). مطالعه ای در سال ۲۰۰۱ در زیمباوه توسط Chirenje و همکاران بصورت مقایسه دو روش درمان کرایوسرجری و لوپ در بیماران CIN انجام شد نتایج نشان داد که درمان با روش کرایو ۸۸/۳٪ و با روش لوپ ۹۶/۴٪ موفقیت آمیز بود (۸). Lindeque و همکاران در Pretoria در یک مطالعه با عنوان بررسی نحوه درمان بیماران CIN روش Loop را روش مورد قبول و موثر شمردند (۹). Spitzer و همکاران پیشنهاد کردند که کرایوسرجری درمان انتخابی بیماران CIN است که با میزان بهبودی قابل ملاحظه ای همراه است (۱۰). Fung و همکاران تفاوت قابل ملاحظه ای را در بین روشهای درمانی بیماران مبتلا به CIN مشاهده نکردند (۱۱). با توجه به عدم توافق در نتایج درمانی و روش درمان در افراد مبتلا به CIN و عدم انجام چنین بررسی در کشور ما انجام چنین مطالعه ای ضروری بنظر می رسد. این مطالعه، بمنظور بررسی مقایسه ای نتایج درمانی دو روش Loop و کرایوسرجری در درمان بیماران مبتلا به CIN انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی از تاریخ بیستم اسفند ۸۴ لغایت بیست چهارم خرداد ۱۳۸۳ در بیمارستان قائم (عج) مشهد و یک مرکز خصوصی انجام شد. کلیه بیماران اسمیرسرویکس و واژینال که با هرکدام از دو روش پاپانیکولائو یا سیستم Bethesda تهیه شده بود داشتند. شرایط ورود به مطالعه افرادی بودند که اسمیر کلاس دو مقاوم و یا Ascus[4] داشتند و یا اسمیرکلاس سه وچهار داشتند. بیمارانی که دارای اسمیرکلاس یک بودند از مطالعه حذف شدند. برای کلیه بیماران پرسشنامه ای شامل متغیرهای مربوط به سن، میزان شدت CIN، نوع درمان و نحوه پیگیری و میزان عود تکمیل گردید. از بیماران واجد شرایط مطالعه، بیوپسی سرویکس تحت هدایت کلپوسکوپی وکورتاژ اندو و سرویکس همزمان انجام می شد و آنهایی که پاسخ کورتاژ آندوسرویکس، ضایعه سرطانی مهاجم بود. از مطالعه حذف می شدند. میزان ابتلای مخاط سرویکس با سلولهای سرطانی از یک سوم تا تمام ضخامت اپی تلیومCIN I,II,III متغیر بود و در نهایت درمان بیماران با دو روش Loop و کرایوسرجری انجام شد.

در روش کرایو سرجری از دستگاه کرایو ساخت ایران با مارک Danesh استفاده شد. در این روش توپ یخی حاصل از پروب کرایو ۵ میلی متر فراتر از ضایعه را در بر می گرفت و در روش لوپ از وسیله فلزی (شکل ۱و۲) و دستگاه الکتریکی کوتر استفاده شده و اپی تلیوم مبتلا به صورت یک لایه نازک برداشته شده و جهت آسیب شناسی فرستاده شد. قبل از استفاده از دستگاه Loop، محلول لوگل جهت مشخص کردن حدود ضایعه بکار می رفت. ۳۷ بیمار مبتلا به انواع مختلف CIN در مطالعه قرار گرفتند که ۵ نفر از مطالعه حذف شدند. علت حذف در دونمای ظاهر غیر طبیعی سرویکس و پاسخ آسیب شناسی CIN III بود که تحت کوتیراسیون

1 Conization

2 Leep electrosurgical excision procedure

3 Cervical intraepitelial neoplasia

4 ASCUS: Atypical squamus cells of undetermined significance

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.2.3.6]

قرار گرفتند. در یکی از این بیماران درگیری حاشیه بافت در نمونه کوتیراسیون گزارش شد که به دلیل جوان بودن (۲۰ سال) کوتیراسیون مجدد انجام گرفت که در این مرحله حاشیه بافت برداشته شده سالم بود و سه بیمار دیگر، مبتلا به CIN III و سن بیشتر از ۴۱ سال بودند که تحت عمل جراحی هیسترکتومی قرار گرفتند و در مجموع ۳۲ بیمار جهت مطالعه انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. شیوع انواع CIN در دو گروه تقریبا مشابه بود. گروه اول ۱۵ نفر درمان شده با کرایوسرجری و گروه دوم ۱۷ نفرکه با Loop تحت درمان قرار گرفتند. بعد از هر روش درمانی، بیماران سه ماه بعد جهت اولین ویزیت مراجعه می کردند سپس به فواصل سه ماه یکبار تا یکسال از نظر عود یا بهبود ضایعه پیگیری و معاینه انجام می شد. در هر مراجعه از بیماران معاینه واژینال و بررسی سیتولوژی سرویکس انجام شد و در موارد مشکوک کلپوسکوپی و بیوپسی انجام می گرفت. مطالعه توسط کمیته اخلاقی و شورای پژوهشی دانشگاه تصویب و اجرا گردید. تجزیه و تحلیل یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS بود و آزمون های آماری با استفاده از جداول توزیع فراوانی، تعیین میانگین و آزمون مجذورکای دو، انجام شد. $p<0/05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

۳۲ بیمار مبتلا به CIN یک تا ۳، مورد مطالعه قرارگرفتند ۳۵/۱٪ بیماران مورد مطالعه دچار CIN I، ۴۳/۲٪ دچار CIN II و ۲۴/۰۵٪ دچار CIN III بودند. میانگین سن بیماران ۱/۸۰±۳۵/۹۷ سال بود علت مراجعه بیماران در ۶۲/۱ ٪ مشکلات دستگاه تناسلی بصورت درد، ترشح غیرطبیعی واژن و احساس سنگینی زیردل بود. ۳۲/۹٪ بیماران به علت خونریزی غیرطبیعی رحمی که بیشتر بصورت لکه بینی بعد از تماس جنسی بود مراجعه داشتند و فقط ۵٪ از بیماران جهت تست غربالگری سرطان سرویکس مراجعه کرده بودند. ۱۵ بیمار با کرایو سرجری و ۱۷ نفر با Loop درمان شدند. عوارض زودرس ناشی از تخریب ضایعه شامل لکه بینی، ترشح واژینال، احساس سنگینی در لگن در دو دسته تقریباً مشابه بود. ۶/۶٪ از گروه اول و ۷/۰۴٪ از گروه دوم دچار این عوارض شدند ($p=0/927$). بررسی پیگیری بیماران از نظر نتایج درمان نشان داد که بعد از درمان ۶ نفر از بیماران (۱۸/۸٪) جهت پیگیری مراجعه نکردند. از بین بیماران مراجعه کننده بعد از سه ماه اول یک نفر (۳/۱٪) که با روش Loop درمان شده بود، ضایعه مقاوم داشت که به علت سن ۴۲ سال و سابقه ۳ فرزند زنده، تحت عمل جراحی هیسترکتومی قرارگرفت که پاسخ آسیب شناسی هم مقاوم بودن CIN را تائید کرد. از نظر عوارض زودرس، مقاومت ضایعه و عود آن اختلاف معنی داری در دو گروه تحت درمان دیده نشد. میزان بهبودی در گروه درمانی با لوژ ۹۴/۱٪ و در گروه با کرایو ۱۰۰٪ بود ولی اختلاف در دو گروه معنی دار نبود.

بحث و نتیجه گیری

یکی از رروشهای موثر در درمان بیماران مبتلا به CIN، استفاده ازکرایوسرجری است که روش قابل انجام و ساده در اکثر مراکز است. در مطالعه حاضر نتایج درمان با روش کرایوسرجری ۱۰۰٪ بود. که در مقابل نتایج دیگران که ۱۲/۵٪ و ۲۴٪ عود ضایعه داشته اند. قابل مقایسه است (۱۲و۱۳). شاید یک دلیل این اختلاف طول مدت پیگیری طولانی تراین مطالعات باشدکه در هر دو مطالعه پیگیری بیماران پنج سال ادامه داشت.

درمان با روش لوپ الکتروسرجیکال هم از روشهای استاندارد در مبتلایان به CIN است که نتایج درمانی مناسبی هم با این روش گزارش شده است. در مطالعه اخیر نتایج بهبودی با روش لوپ ۹۴/۱٪ بود و میزان باقی ماندن ضایعه ۳/۱٪ بود. باقیماندن ضایعه با روش لوپ در مطالعه Lindegue و همکاران ۱۵٪ و در مطالعه Howells و همکاران ۴٪ گزارش شده است (۹و۱۴). در مراحل اولیه بعد از درمان با روش لوپ، میزان سیتولوژی غیرطبیعی ممکن است افزایش داشته باشد هم چنانکه در مطالعه Charles و همکاران نتایج سیتولوژی غیرطبیعی در طی مدت پیگیری دو ساله بیماران ۱۴٪ گزارش شده است (۱۵).

در مطالعه Cope و همکاران هم در پیگیری ۶ ماهه در ۱۷٪ از بیماران سیتولوژی غیرطبیعی گزارش شده است. این محققین پیشنهاد کردندکه باید برای قضاوت بهتر، مدت زمان پیگیری طولانی ترباشد. این امر در مورد مطالعه ما هم صادق است (۱۶). در گذشته درمان CIN، عمل جراحی و برداشتن رحم بود. بخصوص

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.2.3.6]

اگر تمایلی به باروری وجود نداشت طبعاً عمل جراحی با عوارض مختلف جراحی و بیهوشی همراه بود. لذا در سالهای اخیر، بویژه در بیست سال گذشته توجه به سوی درمان های نگه دارنده معطوف شده است (۱۷ و ۱۸). در این موارد رحم حفظ شده و سرویکس تحت درمان قرار گرفته و اپی تلیوم مبتلا سرویکس به روش های مختلف از جمله کرایوسرجری و لوپ الکتروسرجیکال تخریب می شوند (۱۹). کرایوسرجری بیش از نیم قرن در دنیا مورد استفاده قرار گرفته و تائید شده است. از آنجایی که تخریب بافت به روش کرایو به عمق پنج میلی متر و به فاصله ۵ میلی متر از حاشیه لبه پروب دستگاه کرایو است. لذا درمان موارد ضایعات وسیع با این روش توصیه نمی شود (۲۰). میزان بهبودی ضایعه بسته به وسعت آن و درجه بدخیمی بیماری دارد. میزان عود ضایعه بین ۵/۵٪ تا ۹/۹٪ متغیراست (۲۱). در مطالعه حاضر هم ضایعات وسیع با این روش درمان شد در درمان با کرایوسرجری میزان بهبودی با این روش ۱۰۰٪ بود ولی عود ضایعه با این روش در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد.

Loop اولین بار در اروپا و از سال ۱۹۹۰ در امریکا هم استفاده شده است و امروزه به عنوان روش انتخابی درمان CIN مورد قبول قرار گرفته است (۲۲). مزیت استفاده از Loop این است که به علت برداشتن ضایعه و امکان بررسی آسیب شناسی آن، به عنوان روش تشخیصی و درمانی مورد استفاده قرار می گیرد. لذا می توان موارد سرطان مهاجم غیرمشکوک را هم تشخیص داد (۲۳). میزان، عود ضایعه با روش لوپ کمتر از۱۰٪ است (۲۴). در مطالعه اخیر هم به جز دو مورد که به علت تخریب بافت ناشی از کوتر قابل تشخیص نبودند بقیه موارد قابل بررسی بافت شناسی بودند. همچنین عود ضایعه هم در هیچ کدام از بیماران مشاهده نشد. ممکن است درمان CIN I، با روش لوپ بصورت درمان Overtreat باشد اما در مواردی که احتمال پیگیری بیماران کم باشد روش مطلوبی است. لذا در مطالعات، از این روش در درمان بیماران CIN1 هم استفاده شده است (۲۲). در مطالعه حاضر هم بیماران CIN I با روش لوپ درمان شدند. از آنجایی که درحدود ۶۰-۵۰٪ موارد CIN، پس رفت خودبخود ضایعه مشاهده شده است. لذا درمان انتظاری هم در این بیماران پیشنهاد شده است. گرچه پدیده پسرفت ضایعه نیاز به زمان ۲-۱ سال دارد (۲۵). باید طی این مدت، اجازه پس رفت ضایعه داده شود و حتماً بیمار تحت کنترل باشد. مشکل عمده این روش این است که ممکن است بیمار پیگیری صحیح نداشته باشد و زمانی که مبتلا به علایم بالینی سرطان مهاجم شد مراجعه کند. که در این صورت پیش آگهی بیمار مطلوب نیست (۲۶). در مطالعه حاضر درمان انتظاری در هیچ یک از بیماران پیشنهاد نشد. چون در بیماران مسن امکان عود ضایعه بیشتر از دیگران است لذا در تصمیم گیری نحوه درمان و پیگیری این بیماران، این نکته باید مدنظر باشد.

از آنجایی که با هر روش درمانی تخریب اپی تلیوم سرویکس، عود ضایعه گزارش شده است حتماً باید بعد از درمان بیمار به فواصل منظم سه ماه یکبار در سال اول تحت پیگیری قرار گرفته و در هر مراجعه معاینه واژینال و بررسی سیتولوژی سرویکس انجام شود اما در مورد انجام کلپوسکوپی در هر ویزیت توافق نظر وجود ندارد (۱۳). در این مطالعه ۱۸/۸٪ از بیماران در طی یک سال مراجعه مرتب نداشته و در هیچکدام از بیماران مراجعه کننده (۱۸/۲٪) عود ضایعه مشاهده نشد. هدف از درمان بیماران مبتلا به CIN حفظ رحم جهت باروری و اعمال جنسی و حذف ضایعه غیرطبیعی سرویکس(CIN) است.

در کل نتیجه این مطالعه نشان داد که در درمان CIN روش کرایوسرجری به روش لوپ الکتروسرجریکال ارجحیت ندارد. به علت تعدادکم نمونه و مدت محدود مطالعه مطالعات بیشتر با مقایسه روشهای مختلف درمانی و با تعداد بیشتر بیماران پیشنهاد می شود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، کارکنان درمانگاه زنان، تومور کلینیک بیمارستان قائم (عج)، اعضای آزمایشگاه پاستور و خانم اکرم مشتاقی تشکر و قدردانی می گردد.

****

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.2.3.6]

References

1. Kurian OK, Al Nafussi A. Relation of cervical glandular intraepithelial neoplasia to microinvasive and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix: A study of 121 cases. J Clin Pathol 1999; 52(2): 113–7.

2. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, et al. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplastic. Gynecol Oncol 1994; 52(2): 175-9.

3. Boardman LA, Steinhoff MM, Shackelton R, Weitzen S, Crowthers L. A randomized trial of the fischer cone biopsy excisor and loop electrosurgical excision procedure. Obstet Gynecol 2004; 104(4):745-50.

4. Nagai N, Mukai K, Oshita T, Shiroyama Y, Ohama K. Human papillomavirus DNA status after loop excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. A prospective study. Int J Mol Med 2004; 13(4): 589-93.

5. Elit LM. Pitfalls in the diagnosis of cervical intra epithelial neoplasia. J Low Genit Tract Dis 2004; 8(3): 181-7.

6. Shafi MI, Dunn JA, Buxton EJ, Finn CB, Jordan JA. Abnormal cervical cytology following large loop excision of the transformation zone: A case controlled study. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100(2): 145-8.

7. Kennedy AW, Belinson JL, Wirth S, Taylor J. The role of the loop electrosurgical excision procedure in the diagnosis and management of early invasive cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 1995; 5(2): 117-120.

8. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Akino V, Mlingo N. A randomized clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraephitelial neoplasia. J Obst Gyencol 2001; 21(6): 617-21.

9. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. Best Pract Res Clin Obst Gynecol 2005; 19(4): 545-61.

10. Spitzer M, Brotzman G, Apgar B. Practical therapeutic options for treatment of cervical intraepithelial neoplasia in colposcopy principles and practice. W.B Saunders Co 2002; pp: 447, 462.

11. Fung HY, Cheung LP, Rogers MS, To KF. The treatment of cervical intra epithelial neoplasia: Who could we see and loop. Eur J Obstet Gynecol Biol 1997; 72(2):199-204.

12. Martin Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrance Database Syst Rev 2000; 2: CD001318.

13. Berget A, Andreasson B, Bock JE, et al. Outpatient treatment of cervical intra-epithelial neoplasia. The CO2 laser versus cryotherapy, a randomized trial. Acta Obstet Gynecol Scand 1987; 66(6): 531-6.

14. Howells RE, O' Mahong F, Tucker H, et al. How can the incidence of negative specimens resulting from large loop excision of the cervix transformation zone (LLETZ) be reduced. An analysis of negative LLETZ specimens and development of predictive model. BJOG 2000; 107(9): 1075-82.

15. Dietrich CS, Yancey MK, Miyazawa K, Williams DL, Farley J. Risk factors for early cytologic abnormalities after loop electrosurgical excision procedure. J Obstet Gynecol 2002; 99(2): 188-92.

16. Cope G, Thorpe G, Holder R, Luesley D, Jordan J. Serum and tissue antioxidant capacity in cervical intraepithelial neoplasia investigated using an enhanced chemiluminescent reaction. Ann Clin Biochem 1999; 36(Pt 1): 86-93.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.2.3.6]

17. Sarian LD, Derchain SF, Pitta Dda R, Morais SS, Rabelo Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high grade cervical intra epithelial with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). J Clin Virol 2004; 31(4): 270-4.

18. Brolmann HA, Pernet PJ, Van Der Linden PJ, Graaff J. Diathermy excision using a metal loop in the treatment of cervical intra epithelial neoplasma, short-term results in 145 patients. Ned Tijdschr Geneeskd 1992; 136(45): 2227-31.

19. Bostofte E, Berget A, Falck Larsen J, Hjortkjaer Pedersen P, Rank F. Conization by carbon dioxide laser or cold knife in the treatment of cervical intra-epithelial neoplasia. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65(3): 199-202.

20. Raju KS, Henderson E, Trehan A. A study comparing LETZ and CO2 laser treatment for cervical intra epithelial neoplasia with and without associated human papilloma virus. Eur J Gynaecol Oncol 1995; 16(2): 92-6.

21. Bretelle F, Cravello L, Yang L, Benmoura D, Roger V, Blance B. Conization with positive margins: what strategy should be adopted. Ann Chir 2000; 125(5): 444-9.

22. Moselhi M, Howells RE, Hauke A, Fiander A. Follow–up after negative large loop excision of the transformation zone (LLETZ) of the cervix. J Obstet Gynecol 2002; 22(2): 193-6.

23. Serra H, Pista A, Figueredo P, Urban A, Avilez F, De Oliveira CF. Cervix uteri lesions and human papiloma virus infection (HPV): detection and characterization of DNA/HPV using PCR. Acta Med Port 2000; 13(4): 181-92.

24. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. Int J Gyaencol Obstet 2000; 68(1): 25-33.

25. Falls RK. Sponteneous resolution rate of grade 1 cervical intrarepithelial neoplasia in a private practice population. Am J Obstet Gynecol 1991; 181(2): 278-82.

26. Semple D, Saha A, Maresh M. Colposcopy and treatment of cervical intra– epithelial neoplasia: are national standards achievable? Br J Obstet Gyencol 1999; 106(4): 351-5.

* آدرس نویسنده مسئول: مشهد، بیمارستان قائم، دفتر گروه زنان تلفن:۱۷-۸٤۰٦۰۱۲-۵۱۱.

yousfi@mums.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.2.3.6]