

# Conização com cirurgia de alta frequência na neoplasia intraepitelial cervical: quando usar a alça de canal?

Conization with loop electrosurgical excision procedure in cervical intraepithelial neoplasia: LEEP or LEEP- CONE?

Maria Inês de Miranda Lima<sup>1</sup>  
 Claudia Teixeira da Costa Lodi<sup>2</sup>  
 Saulo Augusto de Lima<sup>3</sup>  
 Adriana Almeida de Souza Lucena<sup>4</sup>  
 Mirian Viviane Maciel Barros Guimarães<sup>5</sup>  
 Helena Rabelo de Castro Meira<sup>6</sup>  
 Victor Hugo Melo<sup>7</sup>

## Palavras-chave

Conização  
 Cirurgia de alta frequência  
 Neoplasia intraepitelial cervical

## Keywords

Conization  
 Loop electrosurgical excision procedure  
 Cervical intraepithelial neoplasia

## Resumo

A neoplasia intraepitelial cervical é frequente, e seu diagnóstico e tratamento são importantes na prevenção do carcinoma invasor do colo. O manuseio desta patologia implica em avaliação citológica, colposcópica e histopatológica. A cirurgia de alta frequência está estabelecida na prática clínica como eficaz e de primeira escolha no tratamento. Inicialmente, a técnica utilizada consistia na retirada da zona de transformação com apenas uma alça; a seguir, foi introduzido o uso da segunda alça (alça de canal) com o objetivo de retirar o canal cervical, buscando os mesmos resultados da conização a bisturi. Mesmo com tratamento adequado podem ocorrer recidivas, retiradas incompletas ou exageradas de lesão. O objetivo desta revisão consiste em discutir um fluxograma para tratamento de neoplasia intraepitelial cervical, levando-se em consideração: idade da paciente, grau da lesão, desejo de fertilidade e indicação pré-operatória, visando adequação do tratamento da neoplasia intraepitelial cervical. Analisar esse fluxograma pode ser útil para evitar supertratamentos que possam comprometer o futuro reprodutor das nossas pacientes.

## Abstract

Cervical intraepithelial neoplasia is very frequent, and both diagnosis and treatment are important to avoid invasive carcinoma. In order to control this pathology, it is important to conduct cytology, colposcopy and histopathologic analyses. The loop electrosurgical excision procedure (LEEP) is a first-line therapy for high grade CIN treatment. Initially, this technique consisted of removing the transformation zone only. Later, LEEP-CONE was used in order to remove the cervical tissue, which included a second pass or "top hat". A "top hat" procedure removes the endocervical canal, mimicking a cold-knife cone biopsy. Despite LEEP effectiveness, recurrent dysplasia, incomplete excision and overtreatment can occur. This paper aims at discussing an algorithm for cervical dysplasia management based on age, lesion grade, desire for fertility and preoperative indications. Looking at this algorithm before performing a LEEP may be useful so clinicians can avoid overtreatment and missteps which could put a patient's reproductive future at risk.

<sup>1</sup> Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Médica da Patologia do Colo do Posto de Atendimento Médico Sagrada Família da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>2</sup> Mestre em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Professora Assistente em Ginecologia na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>3</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>4</sup> Estudante de Pós-Graduação da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Presidente do Capítulo Mineiro de Patologia Cervical e Assistente da Santa Casa de Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>5</sup> Estudante de Pós-Graduação da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Assistente da Santa Casa de Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>6</sup> Assistente da Santa Casa de Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>7</sup> Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Maria Inês de Miranda Lima – Rua Manoel Teixeira Sales, 35 – Mangabeiras – CEP: 30210-130 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: mariaineslima@terra.com.br

## Introdução

O diagnóstico e o tratamento da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) são de fundamental importância, tendo em vista que se tem a oportunidade de atuar impedindo sua evolução para o carcinoma invasor.

René Cartier e Raoul Palmer, na França, desenvolveram a técnica de ressecção com alça das lesões cervicais. Na década de 70, Cartier ressecava a lesão em múltiplos fragmentos, método que passou a receber críticas por causar danos térmicos, impedindo uma correta avaliação histopatológica da peça<sup>1</sup>(D). Prendiville e Cullimore, na Inglaterra, modificaram a alça, o que permitiu ressecar toda a zona de transformação (ZT) e/ou a maior parte da lesão de uma só vez, com menor dano térmico. Denominaram essa técnica de *loop excision of the transformation zone* (LLETZ)<sup>2</sup>(A). Os americanos passaram a chamá-la de *loop electrosurgical excision procedure* (LEEP). No Brasil, é conhecida como cirurgia de alta frequência (CAF).

A CAF apresenta vantagens em relação à conização a frio por ser um procedimento ambulatorial, realizado com anestesia local, com baixo risco de complicações, de fácil execução e aprendizado. A remoção completa da NIC, bem como da junção escamo-colunar (JEC), é o principal objetivo dessa técnica<sup>2</sup> (A).

A peça obtida da conização permite boa avaliação histopatológica, orientando seguimento e decisões futuras. Na peça devem ser avaliados o grau de lesão, as margens cirúrgicas, se comprometidas ou não, e a presença ou não de ocupação glandular, importantes fatores de risco para recidiva de NIC<sup>3,4</sup> (B).

Passou a existir a visão de que não era necessária a ressecção completa do colo para se ter bons resultados, e sim a retirada da ZT com margens livres. A partir daí, a literatura começou a mostrar comparações das duas técnicas, conização a frio e cirurgia de alta frequência, não havendo diferenças significativas na avaliação da peça cirúrgica, nas complicações e nos índices de recidiva<sup>5,6</sup> (A).

Inicialmente, a técnica consistia no uso de apenas uma alça para excisão da ZT. Com o passar do tempo, o uso da segunda alça foi adaptado para a resolução dos casos de lesão no canal, com colposcopia insatisfatória, visando à retirada completa da lesão, buscando resultados equivalentes à conização a frio<sup>7</sup> (A). O uso da segunda alça define o LEEP-cone, que é de fácil realização. Porém, faltam critérios para o seu uso, e a retirada excessiva do canal cervical pode prejudicar o futuro reprodutivo das pacientes portadoras de neoplasia intraepitelial cervical, na maioria das vezes, jovens<sup>8</sup> (B).

O objetivo desta revisão consiste em propor um fluxograma para o tratamento da neoplasia intraepitelial cervical, levando-se em consideração a idade da paciente, o grau da lesão, o desejo de fertilidade, a paridade, os aspectos colposcópicos da lesão e, ainda, visando minimizar a possibilidade de supertratamentos (*overtreatment*), evitando maiores danos ao futuro reprodutivo dessas mulheres.

## Metodologia

Foram utilizadas as bases de dados: *Medline, Lilacs e PubMed* no período de 1980 a 2010. As palavras-chave para a pesquisa foram: conização, neoplasia intraepitelial cervical e cirurgia de alta frequência. Realizou-se uma busca por artigos nacionais e internacionais (nos idiomas inglês, francês e espanhol) das melhores evidências científicas disponíveis, as quais foram classificadas de acordo com seu nível e grau de recomendação. Foram encontrados 530 artigos, dos quais selecionamos 94 para análise; destes, 27 foram incluídos na presente revisão. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base no desenho dos estudos e, quando relacionados ao assunto, buscou-se o texto completo. Os artigos mais recentes tiveram prioridade, pois expõem aplicabilidades mais coerentes com a prática atual, assim como artigos com maior nível de evidência, revisões narrativas e consensos de sociedades médicas.

### Técnica para realização da CAF<sup>9</sup> (B):

Com a paciente em posição de litotomia, inicia-se o procedimento com a antisepsia vaginal, utilizando a solução de iodopovidine;

- Introdução do espéculo para visualização do colo e realização de colposcopia para identificação da área a ser excizada, com uso da solução de Schiller para marcação da área iodo negativa;
- Lidocaína a 2%, injetando aproximadamente 0,5 mL a uma profundidade de 0,5 cm nas posições 12, 3, 6 e 9 horas do colo uterino, com seringa de Carpule;
- Escolha da alça adequada de acordo com a extensão e o grau da lesão;
- Introdução da alça, fazendo corte e hemostasia, retirando preferencialmente um fragmento que englobe a zona de transformação e parte do canal;
- Após a excisão da lesão, vaporização da cratera e sua borda, atingindo aproximadamente 5 mm da área sadia ao redor da cratera, com o objetivo de evitar entropionamento, isto é, mantendo a junção escamocolunar (JEC) fora do canal;

- Hemostasia cuidadosa, completada com o percloroeto férrico (*Hemogin*<sup>®</sup>) ou pasta de Monsel. Após o procedimento, a paciente fica em observação por aproximadamente uma hora na sala de recuperação e, a seguir, é orientada quanto aos cuidados pós-operatórios;
- A peça cirúrgica é fixada em solução de formaldeído a 10%, sendo enviada para estudo histológico para se avaliar o grau de lesão (NIC 1,2,3), o comprometimento ou não das margens cirúrgicas e a presença ou não de envolvimento glandular<sup>9</sup> (B).

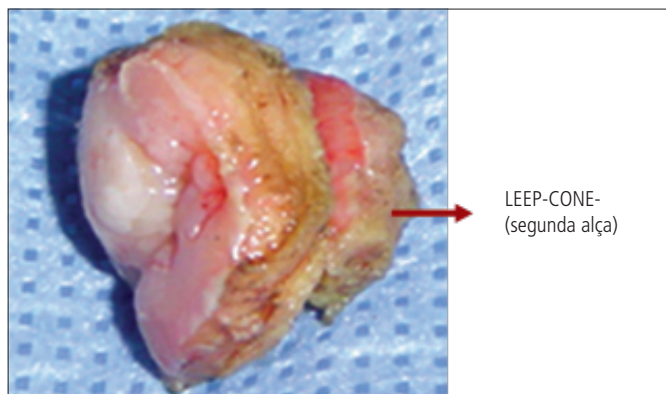
#### Escolha da alça para cirurgia de alta frequência:

Esta escolha depende da extensão da lesão na ectocérvice e da presença ou não de lesão na endocérvice.

A técnica do uso de somente uma alça é a mais comum, e permite a retirada total da lesão com aprofundamento da alça no canal, visto que a maioria das lesões se encontra até 1,5 – 2 cm no canal. Em lesões mais extensas, a passagem de mais de uma alça pode ser necessária, embora a retirada da JEC deva ocorrer na passagem da primeira alça<sup>5</sup>(A).

A alça de canal consiste em uma alça quadrada, usada após a passagem da primeira alça com a retirada da JEC, permitindo a retirada de até mais 2 cm de profundidade no canal. Está indicada em pacientes cuja JEC não é visível, e se houver suspeita de lesão endocervical como nos casos de discrepância cito-histológica, curetagem do canal cervical positiva e colposcopia insatisfatória<sup>10</sup> (D) (Figura 1).

A cirurgia de alta frequência também pode ser realizada com agulha. Está indicada nas pacientes com neoplasia intraepitelial cervical com extensão no canal cervical acima de 1 cm ou nas pacientes com lesão exclusivamente endocervical. Essa técnica permite a retirada de material único e com menor comprometimento de margens quando comparada à técnica com alça<sup>11</sup> (A).



**Figura 1** - Peça de conização de NIC 3, usando 2 alças (LEEP- cone).

#### Indicações para cirurgia de alta frequência<sup>12</sup> (D):

- Neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 – NIC 2 e NIC 3;
- Discordância cito-histológica;
- Citologia com lesão de alto grau persistente, com colposcopia insatisfatória ou biópsia negativa;
- NIC 1 persistente;
- Recidiva de NIC 2 ou NIC 3;

#### Contraindicações:

- Nos casos em que o exame citopatológico for sugestivo de adenocarcinoma *in situ*, deve-se realizar conização a frio, que permite a avaliação de todo o canal cervical e a remoção de todo o colo uterino.
- Nos casos de carcinoma invasor do colo uterino.

#### Complicações da eletrocirurgia:

As complicações imediatas são raras. Podem ocorrer dor e desconforto abdominal leves. Sangramento excessivo que necessite de sutura é raro, e ocorre principalmente nas grandes lesões, com várias passagens de alça. A infecção é também pouco frequente e depende da imunidade da paciente, ou de já existir infecção prévia não tratada.

No entanto, em longo prazo pode interferir na vida obstétrica da paciente, aumentando a chance de prematuridade e amniorrexe prematura nos casos em que houver retirada superior a 1,7 cm de canal cervical<sup>10</sup> (D).

A estenose do canal cervical é mais frequente nas pacientes submetidas à conização a frio<sup>10</sup> (D).

Recidiva ou persistência de lesão podem ocorrer e, segundo Duggan et al.<sup>5</sup>, não há grandes diferenças nos índices quando se compara a conização a frio com a cirurgia de alta frequência<sup>5</sup> (A).

## Discussão

Não existem dúvidas de que a cirurgia de alta frequência é método simples, podendo ser realizada ambulatorialmente, e está consagrada no tratamento da lesão intraepitelial cervical.

A possibilidade de supertratamento causando danos à paciente, é o principal objetivo desta discussão.

Em relação ao manejo da neoplasia intraepitelial cervical, o seguimento dessas pacientes (*follow-up*) com citologia oncológica (coleta endocervical obrigatória) e colposcopia a cada seis meses é importante, por um período mínimo de dois anos, com o objetivo de diagnosticar e tratar uma possível recidiva de neoplasia<sup>12</sup> (D). Recidivas podem ocorrer, e vários fatores estão associados, tais

como: margens comprometidas<sup>4,8,9</sup> (B), presença de ocupação glandular na peça cirúrgica<sup>4,8,13,14</sup> (B), doença multifocal<sup>3</sup> (B), idade da paciente<sup>14</sup> (B), grau da lesão<sup>15</sup> (B), tipo de HPV<sup>16</sup> (B) e persistência do HPV<sup>17</sup> (B).

O fator de risco mais estudado é o comprometimento ou não das margens cirúrgicas na peça. Alguns autores relatam que o comprometimento das margens nesta técnica é mais frequente, porém, é importante ressaltar que após a retirada da peça é realizada cauterização extensa da cratera no colo, o que pode destruir uma eventual lesão residual. Recidivas ocorrem com margens comprometidas e com margens livres<sup>3,4,13</sup> (B).

Metanálise de Ghaem Maghami et al.<sup>18</sup>, revisando 3.476 peças, verificou recidiva de lesão em 18% dos casos que apresentaram margens comprometidas *versus* 3% de recidiva quando as margens eram livres (RR – 3,34; IC 95%: 2,46 – 4,19)<sup>18</sup> (B).

Contudo, a presença de envolvimento glandular na peça cirúrgica deve ser mais valorizada do que o achado de margens comprometidas, considerando a recidiva da lesão, principalmente pela dificuldade de detecção colposcópica e citológica que pode ocorrer no seguimento das pacientes. As células displásicas podem permanecer nas glândulas endocervicais recobertas pelo epitélio normal, com a possibilidade de progredir para graus mais avançados de lesão ou até mesmo invadir o estroma cervical. Esse fenômeno pode explicar a detecção de carcinoma invasor em pacientes previamente submetidas à conização e que apresentam sequência de exames citológicos normais<sup>19</sup> (A).

Lima et al.<sup>4</sup> (B), analisando os resultados de 201 pacientes submetidas à conização e acompanhadas por período médio de dois anos, observou que a recidiva da lesão esteve associada a margens comprometidas (RR – 2,04; IC 95%: 1,05 – 3,98), soropositividade para o HIV (RR – 3,0; IC 95%: 1,38 – 6,48) e ocupação glandular (RR – 3,46; IC 95%: 1,71 – 7,01)<sup>4</sup> (B).

Em relação às complicações perinatais, em coorte de 652 mulheres submetidas à conização, o risco para parto prematuro foi maior nas pacientes submetidas à CAF com retirada de cone com altura superior a 1,7 cm (RR – 3,6; IC 95%: 1,8 – 7,5)<sup>20,21</sup> (B).

Metanálise de Kyrgiou et al.<sup>22</sup>(A) avaliando os danos causados pela cirurgia de alta frequência em uma próxima gravidez observou RR de 2,6 (IC 95%: 1,62 – 4,46) para amniorrexe após conização e RR de 1,7 (IC 95%: 1,24 – 2,35) para parto pré-termo. Não há dúvida de que o uso da segunda alça, quando são retirados de 3 a 4 cm de profundidade, implica esses piores resultados perinatais.

Após vários anos de trabalho com patologia do colo existe a preocupação com a banalização do método, e a proposta desta revisão é apresentar um fluxograma de acordo com as evidências mais recentes para a seleção de pacientes que usariam a segunda alça, baseando-se na idade e na localização da JEC. Em 2006, Tillmanns et al.<sup>8</sup> (B), ao analisar peça retirada de canal, encontrou lesão intraepitelial em apenas 14,6%, demonstrando que 80% das pacientes foram submetidas a supertratamento (*overtreatment*).

Com base nos resultados apresentados por Tillmanns et al.<sup>8</sup> (B), e nos dados de Wright et al.<sup>12</sup> (D), presentes no *Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia*, da *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*, elaboramos um fluxograma para diagnóstico e tratamento de pacientes com NIC levando em consideração o grau de lesão na biópsia e a idade da paciente, com o intuito de evitar supertratamentos que podem trazer prejuízos evidentes para o futuro obstétrico dessas mulheres (Figura 2).

Em adolescentes, em que a incidência de carcinoma invasor é praticamente nula e o *clearance* do HPV ocorre em torno de 90% após um ano, a conduta é ser mais conservador. Se a lesão persistir por um ano, é conveniente que se faça a CAF, mas buscando retirar apenas a zona de transformação, sem aprofundar no canal<sup>23,24</sup> (D). O *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) relata que a incidência de carcinoma invasor em adolescentes de 15 a 19 anos foi de 0/100.000 mulheres/ano, e de 1,7/100.000 mulheres de 19 a 24 anos no período de 1996 a 2000. Esses dados nos asseguram que a possibilidade de encontrar lesão no canal em adolescentes é praticamente nula<sup>25</sup> (A).

Não se pode esquecer a história natural das lesões intraepiteliais cervicais: NIC 1 regride espontaneamente em 60% das pacientes acompanhadas por um ano; NIC 2 regride em 43%, persiste em 35% e progride em 22% no mesmo período; NIC 3 regride em 32%, persiste em 56% e progride para carcinoma em 12%. Obviamente existem dificuldades para estabelecer quais irão progredir ou regredir, porém, é importante refletir sobre esses dados<sup>25</sup> (A).

O 2001 *Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia*<sup>12</sup> (D) indica CAF para todos os graus de NIC. O *Guideline* também confirma que se a colposcopia for satisfatória, técnicas ablativas podem ser empregadas desde que não haja discrepância entre citologia, histologia e colposcopia. Também outras técnicas podem ser empregadas, como a conização a frio e a conização com laser. A escolha da melhor técnica para cada paciente deve ser baseada na experiência do

profissional, nos aspectos citológicos, histológicos e colposcópicos e nas características clínicas da paciente.

Quando optamos pela CAF, uma pergunta se estabelece: quando usar a alça de canal?

As indicações clássicas para conização a frio e uso da alça de canal são: curetagem de canal positiva, dois graus de discrepância entre a citologia e a biópsia e colposcopia insatisfatória<sup>12</sup> (D).

A proposta do fluxograma se baseia no *Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia* e em diversas publicações referentes a mulheres jovens, nas quais a frequência das neoplasias intraepiteliais é maior. Acredita-se que a idade seja um dos principais preditores da presença ou ausência de lesão na peça do canal. Assim, são sugeridas condutas conservadoras em mulheres abaixo de 21 anos: seguimento para NIC 2; e CAF adequada, ou seja, excisão da zona de transformação

sem aprofundar no canal, para NIC 3. Para pacientes de 22 a 35 anos, a indicação é o uso de uma única alça, tendo em vista que a situação de colposcopia insatisfatória e canal positivo é rara nessa faixa etária e necessita de conduta individualizada. Acima de 35 anos, com prole constituída, a paciente será submetida a LEEP-CONE (uso da segunda alça). Esse algoritmo pode ser usado com o objetivo de evitar supertratamentos, e essas mulheres devem ser conscientizadas da importância do seguimento e das possibilidades de recidiva.

Na CAF, é importante ressaltar que, na situação da recidiva, é possível fazer nova CAF<sup>26</sup> (B). Existem relatos de pacientes submetidas a quatro conizações<sup>27</sup> (B). O importante é tratar a neoplasia intraepitelial de forma individualizada, impedindo a evolução para o carcinoma invasor, e não realizar procedimentos que possam interferir no futuro reprodutivo das pacientes.

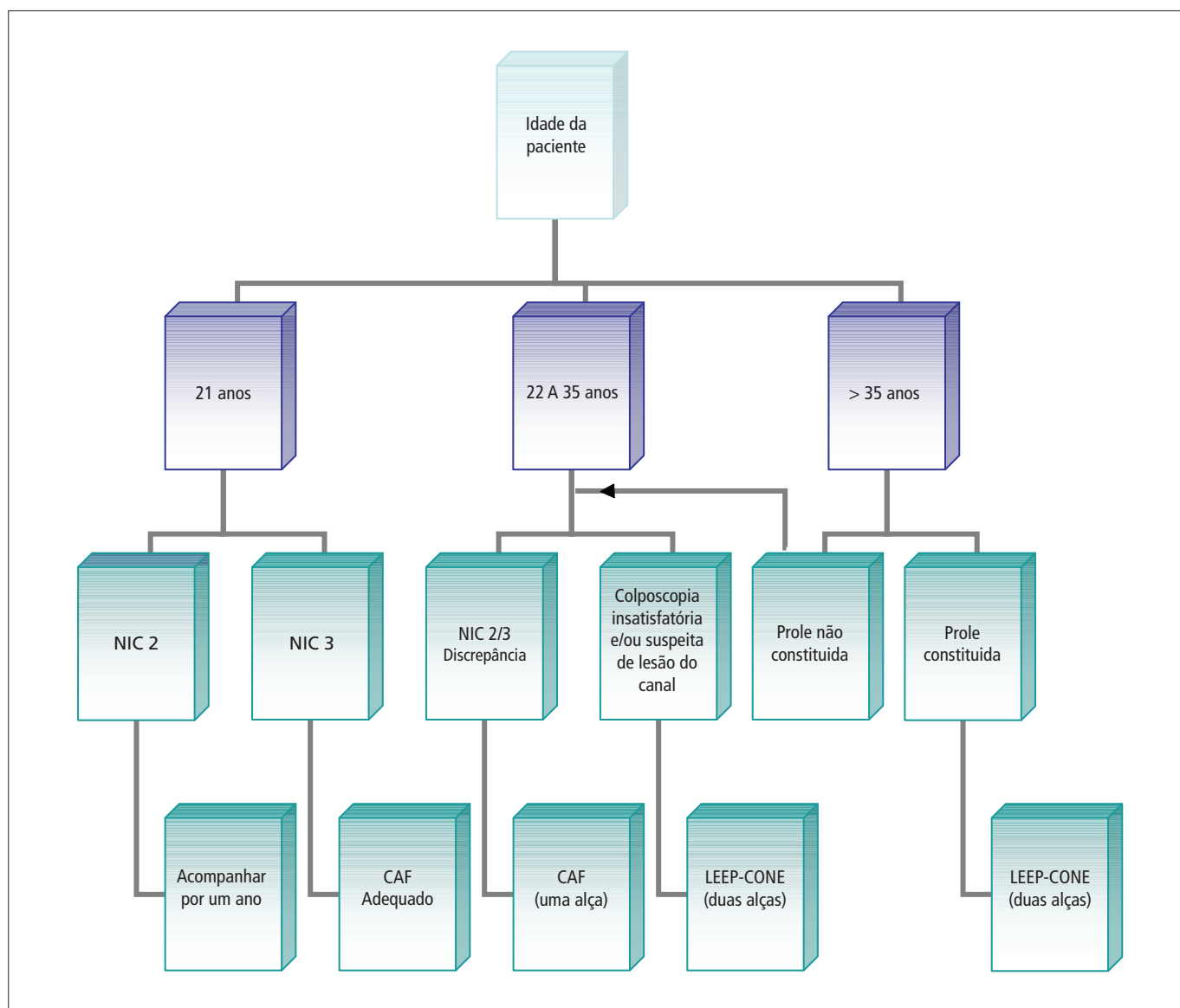


Figura 2 - Fluxograma para manuseio da neoplasia intraepitelial cervical na cirurgia de alta frequência.



## Leituras suplementares

- Cartier R, Sopena B, Cartier I. Use of the diathermy loop in the diagnosis and treatment of lesions of the uterine cervix. 4<sup>th</sup> World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy. London; 1981.
- Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(9):1054-60.
- Livasy CA, Maygarden SJ, Rajaratnam CT, Novotny DB. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland, and quadrant involvement. *Mod Pathol.* 1999;12(3):233-8.
- Lima MI, Tafuri A, Araújo AC, de Miranda Lima L, Melo VH. Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(2):100-4.
- Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrocautery excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):276-82.
- Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106(2):214-8.
- Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;68(1):25-33.
- Tillmanns TD, Falkner CA, Engle DB, Wan JY, Mannel RS, Walker JL, et al. Preoperative predictors of positive margins after loop electrocautery excisional procedure-Cone. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):379-84.
- Lima MIM, Melo VH, Tafuri A, Labanca AC, Lima, LM. Fatores de risco de recidiva de lesões intraepiteliais cervicais após conização por cirurgia de alta frequência em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(9):536-44.
- International Agency for Research on Cancer, IARC screening group. [Homepage on the internet]. [accessed Oct 7 2010]. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual. Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia by Loop Electrocautery Excision Procedure (LEEP). Available from: <<http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=1&chap=13>>.
- Panoskaltis T, Ind TE, Perryman K, Dina R, Abrahams Y, Soutter WP. Needle versus loop diathermy excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2004;111(7):748-53.
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):340-5.
- Paraskevidis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol.* 2000;95(6 pt 1):828-31.
- Maluf PJ, Adad SJ, Murta EF. Outcome after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III: relation with surgical margins, extension to the crypts and mitoses. *Tumori.* 2005;90(5):473-7.
- Cecchini S, Visioli CB, Zappa M, Ciatto S. Recurrence after treatment by loop electrocautery excision procedure (LEEP) of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori.* 2002;88(6):478-80.
- Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol.* 2003;90(2):358-65.
- Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M, Rubino A, et al. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrocautery conization. *Gynecol Oncol.* 2002;85(1):119-24.
- 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(11):985-93.
- Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):193-6.
- Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2004;291(17):2100-6.
- Jakobsson M, Gissler M, Tiitinen A, Paavonen J, Tapper AM. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent IVF deliveries. *Hum Reprod.* 2008;23(10):2252-5.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9509):489-98.
- Moscicki AB. Cervical cytology testing in teens. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17(5):471-5.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2000. MD National Cancer Institute. Bethesda: 2003. Available from: <[http://www.seer.cancer.gov/csr/1975\\_2000](http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2000)>.
- Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12(12):186-92.
- Ayhan A, Boynukalin FK, Guven S, Dogan NU, Esinler I, Usulutun A. Repeat LEEP conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and positive ectocervical margins. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;105(1):14-7.
- Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):338-44.