

KOLPOSKOPİ YAPILAN KADINLARDA ANORMAL SERVİKAL SİTOLOJİ VE BİYOPSİ SONUÇLARINA GÖRE SAPTANAN HPV TİPLERİ

HPV TYPES DETECTED BASED ON REFERENCE CERVICAL SMEAR AND PATHOLOGY RESULTS IN WOMEN WHO UNDERWENT COLPOSCOPY

Doç. Dr. Derya Sivri Aydın¹, Op. Dr. Ahmet Çetin²

ÖZET

Amaç: Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi ve endoservikal küretaj (ECC) yapılan hastalarda patoloji ve referans smear sonuçlarına göre saptanan HPV tiplerini belirlemek.

Gereç ve Yöntem:

Bu retrospektif vaka serisinde, jinekolojik onkoloji polikliniğinde kolposkopi yapılan 520 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, HPV sonuçları, HPV tipleri, smear sonucu, kolposkopik biyopsi ve ECC sonuçlarına, yapılan eksizyon işleminin tipine ve patolojik sonuçlara hastane kayıt sisteminden ulaşıldı. Referans smear sonuçları ve kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi ve ECC sonuçlarına göre saptanan HPV tipleri belirlendi.

Bulgular:

Çalışmaya alınan hastaların 279'unda HPV pozitifliği. 25.1% hastada HPV tip 16, 12.2% hastada tip 18, 47.0% (n=131) hastada diğer yüksek riskli HPV tipleri pozitifliği. Diğer yüksek riskli HPV tiplerinden en sık HPV tip 39, 7.9% hastada izlendi. Referans smear sonucu 48.8% (n=239) hastada önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler, 23.9% (n=117) hastada düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, 3.9% (n=19) hastada yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon iken 23.5% (n=115) hastada smear sonucu normaldi. Smear sonucu anormal olan hastalarda yüksek riskli HPV enfeksiyonu sıklığı 68.3% idi ve en sık HPV tip 16 mevcuttu (25.1%). Punch biyopsi patolojisinde 48.4% hastada CIN (servikal intraepitelyal neoplazi)1, 8.1%

¹Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.

²Sancaktepe Bölge Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

hastada CIN2 veya CIN3, 30.4% hastada servisit ve 1.1% hastada skuamoz hücreli karsinom, 1% hastada normal patoloji saptandı. Biyopsi sonucu CIN2-3 veya skuamoz kanser olup, HPV tiplendirilmesi yapılan 71.4% hastada HPV tip 16 pozitifliği.

Sonuç:

Anormal sitoloji sonucu olan kadınların 68.3%'ünde yüksek riskli HPV enfeksiyonu saptadık. En sık görülen HPV genotipi tip 16(25.1%) idi ve 12.2% hastada tip 18, 7.9% hastada tip 39 mevcuttu. Biyopsi sonucu CIN2 ve 3 ve skuamoz kanser olan 71.4% hastada HPV tip 16 pozitifliği, tip 18 ve diğer yüksek riskli HPV tipleri kalan kısımdan sorumluydu.

Anahtar kelimeler: İnsan papilloma virüsü, servikal intraepitelyal neoplazi, serviks kanseri, kolposkopi,

ABSTRACT

To determine human papilloma virus (HPV) types detected based on pathology and reference smear results in patients who underwent colposcopy-guided cervical biopsy and endocervical curettage (ECC).

Materials and Methods:

In this retrospective case series, 520 patients who underwent colposcopy in the gynecological oncology outpatient clinic were included in the study. Patients' age, HPV results, HPV types, smear results, colposcopic biopsy and ECC results, type of excision procedure and pathological results were obtained from the hospital registry system. HPV types determined based on reference smear results and colposcopy guided cervical biopsy and ECC results were identified.

Results:

HPV was positive in 279 of the patients included in the study. HPV type 16 in 25.1% patients, type 18 in 12.2%, and other high-risk HPV types in 47.0% (n = 131) patients were positive. Among the other high-risk HPV types, the most common HPV type was type 39, 7.9% of the patients. Reference smear result 48.8% (n = 239) of the patients was atypical squamous cells of undetermined significance, 23.9% (n = 117) of the patients was low-grade squamous intraepithelial lesions, 3.9% (n = 19) of the patients was high-grade squamous intraepithelial lesions and 23.5% (n = 115) of the patients smear result was normal. In patients with abnormal smear results, the frequency of high-risk HPV positivity was 68.3% and the most common HPV was type 16 (25.1%). In punch biopsy pathology, 48.4% was CIN (cervical intraepithelial neoplasia)1, 8.1% was CIN2 or CIN3, 30.4% was cervicitis and 1.1% was squamous cell carcinoma, and 1% was normal pathology. HPV type 16 was positive in 71.4% of the patients with CIN2-3 or squamous cancer.

Result:

We found that high-risk HPV infection rate was 68.3% of women with abnormal cytology results. The most common HPV genotype was type 16 (25.1%) and 12.2% of the patients had type 18 and 7.9% of the patients had type 39. HPV type 16 was positive in 71.4% of the patients with CIN2 and 3 biopsy and squamous cancer, type 18 and other high-risk HPV types were responsible for the remaining part.

Keywords: Human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, colposcopy.

GİRİŞ

Serviks kanser taraması servikal kanser insidansını ve mortalitesini azaltmıştır. Tarama yöntemleri Papanicolaou (Pap) testi (sitoloji) ve yüksek riskli insan papilloma virüsü tiplerini (HPV) test etmeyi içerir. HPV, servikal kanserin başlıca etiyolojik ajanı olarak kabul edilir (1). Servikal kansere sebep olan yüksek riskli HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82'dir (2,3). HPV'nin yüksek riskli suşları ile enfeksiyonu ve HPV enfeksiyonunun sebat etmesi, servikal kansere ilerlemenin en önemli belirleyicileridir (4,5). HPV testinin hem tek başına hem de servikal sitoloji ile kombinasyonu adenokarsinom dahil servikal patolojilerin saptanmasında servikal sitolojinin tek başına kullanımından daha sensitiftir (6,7).

Kolposkopi ve servikal biyopsi ile tarama testlerindeki anormalliklerin takibi, CIN, glandüler neoplazi veya serviks kanseri tanısı ile sonuçlanabilir. Smear sonuçları ile CIN ilişkisi tanımlansa da HPV tiplerine eşlik eden biyopsi sonuçlarını bildiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu çalışmamızda Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi ve endoservikal küretaj (ECC) yapılan hastalarda patoloji ve referans smear sonuçlarına göre saptanan HPV tiplerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

Bu retrospektif vaka serisinde, servikal kanser önleme ve erken tanı için varolan yönergelerde belirtile endikasyonlara uygun olarak (8), Mart 2017 ve Mart 2018 arasında, tersiyer bir merkez olan hastanemizin jinekolojik onkoloji polikliniğinde sitoloji negatif fakat HPV tip 16 ya da 18 pozitif olan, sitoloji önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS) ve HPV yüksek riskli tipi pozitif olan, HPV sonucu ne olursa olsun smear sonucu LSIL, HSIL, ASCH olan, 21-24 yaş arasında smear ASCUS ya da LSIL olup reflex testi pozitif olan ve

kolposkopi yapılan 520 hasta çalışmaya alındı. Kolposkopi yapılan hastaların yaşı, HPV sonuçları, HPV tipleri, referans smear sonucu, kolposkopik biyopsi ve ECC sonuçları, yapılan eksizyon işleminin tipi ve patolojik sonuçlara hastane kayıt sisteminden ulaşıldı. 279 hastada HPV genotip analizi mevcuttu. Kolposkopi eşliğinde biyopsi patolojik kolposkopi bulgusu olan 471 hastaya yapıldı. 447 hastaya ECC uygulandı. Referans smear sonuçları ve kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi sonuçlarına göre saptanan HPV tipleri karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler SPSS version 16 kullanılarak yapıldı.

Bulgular:

Hastaların yaş medianı 40 (21-67) idi. Kolposkopik muayene 89.1% (n=463) hastada yeterli idi. Hastaların 86.0%'üne (n=447) ECC yapıldı. 471 (90.6%) hastaya kolposkopi eşliğinde biyopsi, 279 hastada HPV tiplendirilmesi yapılmıştı. Biyopsi sonuçlarına göre 38 (7.3%) hastaya LEEP ya da soğuk bıçak konizasyon (CKC) uygulandı.

Referans smear sonuçları incelendiğinde 490 hastanın servikal smear sonucu mevcuttu ve bunların 375'inde (76.5%) smear sonucu anormal idi. 48.8% (n=239) hastada ASCUS, 23.9% (n=117) hastada LSIL, 3.9% (n=19) hastada HSIL, 23.5% (n=115) hastada smear sonucu normaldi. Smear sonucu anormal olan 139 hastada HPV genotiplenmesi yapılmıştı; en sık 25.1% (n=35) hastada tip 16 mevcuttu. 7.2% (n=10) hastada tip 18 ve 36.0% (n=50) hastada diğer yüksek riskli HPV tipleri, mevcuttu ve 31.7% (n=44) hastada düşük riskli HPV tipleri pozitif ya da HPV negatifti. Anormal sitoloji sonucu olan kadınlarda yüksek riskli HPV enfeksiyonu sıklığı 68.3% idi. Servikal sitoloji sonuçlarına göre HPV tipleri Tablo 1'de görülmektedir.

Punch biyopsi patolojisi incelendiğinde; 48.4% (n=228) hastada CIN1, 8.1% (n=38) hastada CIN2 veya CIN3, 30.4% (n=143) hastada servisit ve 1.1%

(n=5) hastada skuamöz hücreli karsinom izlendi. 12.1% (n=57) hastada normal patoloji saptandı.

ECC yapılan hastaların 27'sinde CIN 1, 4'ünde CIN 2 veya 3 saptandı. ECC'de hiçbir hastada karsinom saptanmadı. HPV düşük riskli pozitif veya negatif olan 5 hastadan sadece 1 hastada CIN1 saptandı. Ayrıca biyopsi ile saptanamayıp ECC ile saptadığımız hiçbir CIN2+ vakası olmadı.

Toplam 279 hastada HPV pozitif. 25.1% hastada (n=70) HPV tip 16, 12.2% hastada (n=34) tip 18, 47.0% (n=131) hastada diğer yüksek riskli HPV tipleri (tip 31, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66 and 68) mevcuttu. Diğer yüksek riskli HPV tiplerinden en sık tip 39, 22 (7.9%) hastada izlendi. 15.8% (n=44) hastada HPV negatif ya da düşük riskli HPV tipi pozitif. Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi ve ECC sonuçlarına göre HPV tipleri Tablo II ve III'te görülmektedir.

Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi saptanan 5 skuamöz karsinomun 4'ünde HPV tip 16 pozitif. Biyopsi sonucu CIN2-3 olup HPV tiplendirilmesi yapılan toplam 24 hastanın 16'sında (66.7%) HPV tip 16, 5'inde tip 18 (20.8%), 3'ünde (12.5%) diğer yüksek riskli HPV tipleri pozitif, 14 hastaya HPV tiplemesi yapılmamıştı. Biyopsi sonucu CIN2 ve 3 ve skuamöz kanser olan 71.4% hastada HPV tip 16 pozitif, tip 18 ve diğer yüksek riskli HPV tipleri kalan kısımdan sorumluydu.

Toplam 38 hastaya CIN2 (n=24) ve CIN3 (n=14) endikasyonu ile LEEP ve CKC. LEEP'de 1 vakada skuamöz kanser saptandı. Bu vakanın smear sonucu HSIL, Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi sonucu CIN2 idi ve yapılan kolposkopi yetersiz olarak belirtilmişti. LEEP yapılan 29 hastada CIN2-3 ve 2 hastada CIN1 saptandı. Diğer 5 hastada sonuç servisitti.

Tablo I: Servikal sitoloji sonuçlarına göre HPV tipleri.

	ASCUS	LSIL	HSIL	Normal	Yok	Total	
Type 16	9		22	4	25	10	70
Type 18	10		0	0	24	0	34
Other HR	28		22	0	57	19	131
Negative or LR.	24		20	0	0	0	44
HPV yapılmadı	168		53	15	4	1	241
Total	239		117	19	115	30	520

ASCUS: önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler.

LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon.

HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon.

HPV: İnsan papilloma virüsü.

HR: Yüksek risk.

LR: Düşük risk.

Tablo II: Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi sonuçlarına göre HPV tipleri.

	CIN1	CIN2-3	SCC	Normal	Servisit	Total
Type 16	39	16	4	5	0	64
Type 18	14	5	0	0	15	34
Other HR	81	3	0	14	19	117
Negative or LR.	20	0	0	0	20	40
HPV yapılmadı	74	14	1	38	89	216
Total	228	38	5	57	143	471

(49 vakaya bx yapılmadı)

CIN: Servikal intraepitelial neoplazi.
HPV: İnsan papilloma virüsü.
HR: Yüksek risk.
LR: Düşük risk.

Tablo III: ECC sonuçlarına göre HPV tipleri

	CIN1	CIN2-3	SCC	Normal	Servisit	Total
Type 16	9	4	0	36	10	70
Type 18	4	0	0	30	0	34
Other HR	9	0	0	74	30	131
Negative or LR.	5	0	0	20	15	40
HPV yapılmadı	15	5	0	133	48	241
Total	42	9	0	293	103	447

73'ünde ECC yapılmadı

CIN: Servikal intraepitelial neoplazi.
HPV: İnsan papilloma virüsü.
HR: Yüksek risk.
LR: Düşük risk.

Tartışma:

Anormal sitoloji sonuçları olan kadınlarda, HPV enfeksiyonunun varlığı dünya çapındaki vakaların % 28.8-61.3'ü olarak bildirilmiştir (9,10). Çalışmamızda anormal sitoloji sonucu olan kadınlarda yüksek riskli HPV enfeksiyonu varlığını %68.3 olarak saptadık. Bu yüksek oranın; yüksek riskli HPV pozitifliği olan vakaların kliniğimize refere edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Türkiye'den yapılan bir çalışmada anormal sitolojisi olan kadınların %47'sinde HPV pozitif olarak saptanmıştı ve HPV 16 en yaygın tipti (11). Çalışmamızda da en sık görülen HPV genotipi tip 16 (25.1%) idi ve %12.2 hastada tip 18, %7.9 hastada tip 39 mevcuttu. Tip 39 dahil diğer yüksek riskli HPV genotipleri (tip 31, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66 and 68) %47.0 hastada pozitif. Türkiye'den Dursun ve arkadaşları sitolojisi anormal olan kadınlarda en sık görülen HPV tipleri; HPV 16 (35%) ve HPV 18 (8.8%) olarak bildirildi (12). HPV servikal neoplazi gelişiminin başlıca nedenidir ve servikal kanserlerin %99.7'sinde saptanabilir (13).

HPV Tip16 tüm serviks kanserlerinin %55-60'den, HPV tip 18 %10-15'inden ve diğer yüksek riskli HPV tipleri %25-35'inden sorumludur (13,15,16). Serviks kanserinin yaygın histolojik tipleri skuamöz hücreli karsinom (servikal kanserlerin %69'u) ve adenokarsinomdur (%25)(14). Çalışmamızda bütün karsinomlar skuamöz hücre kaynaklı idi. Skuamöz hücreli karsinomlarda HPV tip 16; %59 vakada, tip 18; %13 vakada, tip 58; %5 vakada, tip 33; %5 vakada, tip 45 %4 vakada saptanmıştır (17).

Çalışmamızda biyopsi sonucu CIN2 ve 3 ve skuamöz kanser olan %71.4 hastada HPV tip 16 pozitif, tip 18 ve diğer yüksek riskli HPV tipleri kalan kısmından sorumluydu. Diğer yüksek riskli HPV tipi pozitif olan hastaların sadece %3'ünde CIN2-3 izlendi. HPV Tip 16'nın CIN'lerde rekürrensi arttırdığı bilinmektedir (18). Çalışmamızda anormal smear sonucuna eşlik eden diğer yüksek riskli HPV'lerin %31.8 oranında

pozitif olmasına rağmen servikal biyopsi sonuçları incelendiğinde CIN 2-3 vakalarının sadece %12.5'inde bulunması ve hiçbir kanser vakasında saptanmaması HPV tip 16'ya göre daha düşük oranda kansere progresyonlarından kaynaklanıyor olabilir. Bulgularımızla uyumlu olarak randomize bir çalışmada HPV tip 16 ve 33'ün CIN3+e en yüksek progresyon gösteren genotipler olduğu saptandı (19). Çalışmamızda yüksek HPV tip 16 oranına rağmen hiçbir vakada HPV tip 33 yoktu. Bu farklılık vaka sayımızın azlığı ve farklı coğrafi konumdan kaynaklanıyor olabilir.

ECC, endoservikal kanalın örneklenmesine izin verir. Yüksek dereceli CIN'li hastaların yaklaşık %5-15'inin sadece ECC örneğine göre teşhis edildiği bildirilmiştir (20-22). Hastaların %86'sına ECC uyguladığımız çalışmamızda sadece %2.0 oranında CIN2 ve 3 saptadık bu veriye ek olarak biyopsi ile saptayamayıp ECC ile saptadığımız hiçbir CIN2+ vakası olmaması nedeniyle ECC'nin servikal biyopsiye ek tanı katkısı sağlamadığını söyleyebiliriz.

CIN tedavisi için iki ana eksizyonel prosedür, LEEP ve CKC'dir. LEEP, CIN tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (23,24). Toplam 38 hastaya LEEP ya da CKC yaptığımız çalışmamızda 1 vakada skuamöz kanser saptandı ve bu vakada smear sonucu HSIL biyopsi sonucu CIN2 ve kolposkopi yetersiz olarak belirtilmişti. Yetersiz kolposkopi ve referans smearın yüksek dereceli olması definitif patolojik sonucun upgrade olabileceği açısından dikkat edilmesi gereken durumlar olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Anormal sitoloji sonucu olan kadınlarda yüksek riskli HPV enfeksiyonu insidansını %68.3 olarak saptadık. En sık görülen HPV genotipi tip 16 (25.1%) idi ve %12.2 hastada tip 18, %7.9 hastada tip 39 mevcuttu. Biyopsi sonucu CIN2 ve 3 ve skuamöz kanser olan %71.4 hastada HPV tip 16 pozitif, tip 18 ve diğer yüksek riskli

HPV tipleri kalan kısmından sorumluydu. Anormal smear sonucuna eşlik eden other high risk HPV'lerin 31.8% oranında pozitif olmasına rağmen servikal biyopsi sonuçları incelendiğinde CIN 2-3 vakalarının sadece 12.5%'inde yüksek riskli diğer HPV tiplerinin bulunması ve hiçbir kanser vakasında saptanmaması HPV tip 16'ya göre daha düşük oranda kansere progresyonlarından kaynaklanıyor olabilir.

KAYNAKLAR:

1. Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* (2002) 89:183-90.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens – part B: biological agents. *Lancet Oncol* (2009) 10:321-2.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* (2012) 100:1-441.
4. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *CJ BMJ*. 2002;325(7364):572.
5. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):e111-130.
6. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis*. 2015 Apr;19(2):91-6.
7. Gupta S, Palmer C, Bik EM, et al. Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing: Increased Cervical Cancer Screening Participation and Incorporation in International Screening Programs. *Front Public Health*. 2018 Apr 9;6:77.
8. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Jul;16(3):175-204. Review.

9. González-Bosquet E, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Ferrer P, Pérez M, Lailla JM. Identification of vaccine human papillomavirus geno-types in squamous intraepithelial lesions (CIN2-3) *Gynecol Oncol.* 2008;111:9-12.
10. Lvert M, Clavel C, Graesslin O, et al. Human papillomavirus typing in routine cervical smears. Result from a series of 3778 patients. *Gynecol Obstet Fertil.* 2000;28:722-8.
11. Cilingir IU, Bengisu E, Ağaçfidan A, et al. Microarray detection of human papilloma virus genotypes among Turkish women with abnormal cytology at a colposcopy unit. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013 Mar 1;14(1):23-7.
12. Dursun P, Senger S, Arslan H, Kuşcu E, Ayhan A. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infect Dis.* 2009;9:191. doi: 10.1186/1471-2334-9-191.
13. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12.
14. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.
15. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048-1056.,
16. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-527.
17. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128(4):927.
18. Gök M, Coupé VM, Berkhof J, et al. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):273.
19. Unnop Jaisamrarn, Xavier Castellsagué, Suzanne M. Garland, et al. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study HPV PATRICIA Study Group *PLoS One.* 2013; 8(11): e79260.
20. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) Group. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):264.,
21. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):430.,
22. Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, Khan M, Castle P, Schiffman M. Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt 1):288.
23. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia by Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP). *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual.* Lyon: World Health Organization; 2003. p. 103-10.
24. Fuste P, Bellosillo B, Santamaria X, et al. HPV determination in the control after LEEP due to CIN II-III: prospective study and predictive model. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28:120-6.