



## Značaj biopsije i endocerviksne kiretaže u dijagnostici skvamoznih prekanceroznih lezija grlića materice

### Significance of punch biopsy and endocervical curettage in diagnostics of cervical intraepithelial lesions

Milana Panjković\*, Tatjana Ivković-Kapic†

\*Institut za plućne bolesti, †Institut za onkologiju, Sremska Kamenica

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Dijagnostičke metode koje se preduzimaju u toku dijagnostike cerviksni intraepitelni promena predstavljaju kombinaciju citologije, kolposkopije i biopsije i endocerviksne kiretaže. Ovakav dijagnostički protokol pruža mogućnost optimalnog lečenja cerviksni promena u zavisnosti od njihove rasprostranjenosti, veličine i stepena. Cilj rada bio je analiza značaja biopsije i endocerviksne kiretaže u dijagnostici skvamoznih prekanceroznih lezija grlića materice. **Metode.** Ispitivanjem je obuhvaćeno 50 bolesnica kod kojih je na osnovu dijagnoze dobijene pregledom biopsije uzorka i/ili endocerviksnog kiretmana izvršena konizacija. Na osnovu patohistološkog pregleda bojenih preparata, materijala uzetog biopsijom endocerviksnog kiretmana (ECK) i odgovarajućeg konizata (odabranog isečka) određen je stepen cerviksne intraepitelne neoplazije (CIN) u svakom od njih, a na osnovu WHO/ISGYP klasifikacije (*World Health Organisation and International Society of Gynaecological Pathologists Classification*), a zatim je vršeno poređenje dobijenih rezultata. **Rezultati.** Među ispitivanim bolesnicama kod kojih su nađene displastičke promene epitela grlića u materijalu uzetom biopsijom njih 89,36% su imale i promene epitela u konizatu. Potpuna podudarnost stepena prekanceroznih promena epitela postojala je u 56% slučajeva, i to 20% za CIN2 stepen promena i 36% za promene CIN3 tipa. U 24,14% slučajeva u endocerviksnom materijalu nije bilo elemenata displazije epitela, tj. ECK je bio negativan, a samo kod jedne bolesnice promena nije bilo ni u konizatu. Od ostale 22 bolesnice sa promenama epitela u ECK samo kod jedne bolesnice nisu nađene promene u konusu. Potpuna podudarnost stepena prekanceroznih promena epitela postojala je u 37,93% slučajeva, i to 13,79% za CIN2 stepen promena i 24,14% za promene CIN3 tipa. **Zaključak.** Nađena je pozitivna korelacija stepena skvamoznih prekanceroznih promena u uzorku uzetom biopsijom i odgovarajućem konizatu, kao i endocerviksnom kiretmanu i konizatu.

#### Ključne reči:

grlić materice, displazija; kiretaža; biopsija; dijagnoza, diferencijalna; osetljivost i specifičnost.

#### Abstract

**Background/Aim.** Diagnostic procedures during the detection of cervical intraepithelial lesions (CIN) are a combination of cytology, colposcopy, punch biopsy and endocervical curettage. An optimal therapeutic approach according to the distribution, size and grade of cervical lesions is the result of this diagnostic protocol. This study was carried out to assess reliability of the punch biopsy and endocervical curettage in diagnostics of cervical intraepithelial lesions. **Methods.** Fifty patients undergoing cervical conization were studied retrospectively to evaluate the correlation between the grade of preoperative punch biopsy and endocervical curettage, and the grade of the dysplastic epithelial changes in the cone biopsy. CIN grade was established according to the WHO/ISGYP classification and comparison of the results was performed after that. **Results.** Out of the total number of patient, 89.36% of them with dysplastic epithelial changes on cone biopsy had also dysplastic changes in the preoperative punch biopsy. An exact correlation between CIN grades was identified in 56% of the cases, 20% in CIN2, and 36% in CIN3 cases. There were 24.14% patients with negative endocervical curettage, while only in one case the cone biopsy was negative, too. Among the remaining 22 patients with CIN changes in endocervical curettage specimens, only one had a negative cone biopsy. An exact correlation of CIN grade was identified in 37.93% of the cases, 13.79% of CIN2, and 24.14% of the CIN3 cases. **Conclusion.** There was a positive correlation between the CIN grades in punch and cone biopsy, as well as between the grade on the endocervical curettage and cone biopsy specimen, but with the lower degree than previous.

#### Key words:

uterine cervical dysplasia; curettage; biopsy; diagnosis, differential; sensitivity and specificity.

## Uvod

Klasifikacija neinvazivnih lezija grlića materice menjala se tokom godina i bila je osnovni uzrok nerazumevanja između patologa i ginekologa. Richart je uveo koncept prema kome svi tipovi prekanceroznih lezija grlića materice predstavljaju jedinstven poremećaj, koji je nazvao cerviksna intraepitelna neoplazija (CIN). Prema ovoj podeli prekancerozne lezije grlića materice dele se na CIN1 (lezije koje odgovaraju ranije definisanoj blagoj displaziji), CIN2 (lezije koje odgovaraju umerenoj displaziji) i CIN3 (lezije koje obuhvataju ranije definisanu tešku displaziju i karcinom *in situ*)<sup>1,2</sup>. Prema drugoj terminološkoj promeni, zasnovanoj na citološkoj Bethesda System podeli<sup>1</sup>, sve prekancerozne lezije grlića nazvane su skvamozna intraepitelna lezija (SIL) i podeljene su na niskostepene SIL (*low-grade* SIL) i visokostepene SIL (*high-grade* SIL)<sup>1-3</sup>.

Koraci koji se preduzimaju u toku dijagnostike cerviksne intraepitelne promene predstavljaju kombinaciju citologije, kolposkopije i biopsije i endocerviksne kiretaže. Ovakav protokol omogućuje adekvatan terapijski pristup u zavisnosti od veličine, distribucije i stepena lezije<sup>1-4</sup>.

Kolposkopija se kao dijagnostička metoda primenjuje kod žena sa abnormalnim citološkim nalazom. Važno je istaći da kolposkopska metoda nije dijagnostička i da je za diferencijaciju benignih, premalignih lezija i invazivnog karcinoma neophodan patohistološki pregled uzorka tkiva cerviksa uzet kolposkopski vođenom biopsijom<sup>5,6</sup>.

Direktna biopsija je jedan od najvažnijih koraka u dijagnostičkom protokolu. Kliničar mora biti u mogućnosti da kolposkopski uoči ivice, tj. granice promena kako bi uzeo više uzoraka, čime se postiže skoro isti efekat, kao u toku dijagnostičke konizacije<sup>5</sup>.

Praćenjem stepena slaganja dijagnoza između više patologa, kao i kod jednog patologa u toku vremena, došlo se do rezultata i zaključka da postoji značajno inter- i intraoperatersko neslaganje u dijagnostici cerviksne intraepitelne lezija grlića.

Stepen slaganja između patologa u različitim studijama kretao se od 42% do 67%, a za istog patologa od 59% do 74%<sup>7</sup>.

Mnogi kliničari pristupaju i endocerviksnoj kiretaži u toku kolposkopskog pregleda. Endocerviksna kiretaža (ECK) se koristi radi analize distribucije i morfologije lezija u cerviksnom kanalu, kao i da se isključi prisustvo invazivnog skvamoznog karcinoma, adenokarcinoma *in situ* i invazivnog adenokarcinoma grlića. Ova metoda doprinosi sigurnosti kolposkopskog nalaza, naročito u slučajevima kod kojih nisu nađene ekocerviksne abnormalnosti ili kod kojih se transformaciona zona nalazi duboko u cerviksnom kanalu. U većini slučajeva, kada se atipični epitel nađe u endocerviksnom kiretmanu, nedostaje stroma i otežana je orijentacija fragmenta usled čega je nemoguće isključiti prisustvo invazivne strome i proceniti stepen lezije<sup>2</sup>. Međutim, prema nekim protokolima ECK se ne primenjuje rutinski u toku kolposkopskog pregleda, već samo ukoliko je kolposkopski nalaz nezadovoljavajući, tj. ukoliko nije vidljiva cela transformaciona zona. Nalaz displastičkog epitela u ECK kod žena iz ove

grupe kreće se u rasponu između 1,4 i 17,9%<sup>8</sup>. Prema drugima, rutinska ECK treba da bude obavezni deo dijagnostičkog postupka nakon abnormalnog Pap nalaza<sup>9</sup>.

Cilj rada bio je analiza značaja biopsije i endocerviksne kiretaže u toku dijagnostike skvamoznih prekanceroznih lezija grlića materice.

## Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 50 bolesnica kod kojih je na osnovu dijagnoze, dobijene pregledom uzorka uzetog biopsijom i/ili endocerviksnog kiretmana izvršena konizacija, u periodu od 1999–2003. godine. Od 50 ispitivanih bolesnica kod 29 je pored biopsije urađena i endocerviksna kiretaža.

Materijal uzet biopsijom iz zone transformacije i egzocerviksa i materijal dobijen ECK, u celini je fiksiran u 10% formalinu i nakon parafinskog kalupljenja sečen mikrotomom na isečke tkiva debljine 4–6  $\mu$ m.

Deparafinisani isecci tkiva zatim su bojeni metodom hematoksilin-eozin (HE).

Konusni isečak (konizat) najpre je makroskopski pregledan i opisan, a zatim je, ukoliko je to moguće, uziman kao poseban tanjirasti isečak endocerviksni kraj konizata koji je obeležen. Nakon toga konizati su otvarani i serijski sečeni paralelnim rezovima na najmanje 12 posebno obeleženih isečaka debljine oko 2 mm, koji su fiksirani u 10% formalinu i, nakon parafinskog kalupljenja, sečeni mikrotomom na isečke debljine 4–6  $\mu$ m. Deparafinisani isecci tkiva su zatim bojeni metodom HE.

Patohistološkim pregledom svih dobijenih isečaka konizata izabran je po jedan, sa promenama epitela najvišeg stepena i promenama u žlezdama, ukoliko su zahvaćene.

Na osnovu pregleda HE bojenih preparata, materijala uzetog biopsijom, endocerviksnog kiretmana i odgovarajućeg konizata (odabranog isečka), određen je stepen cerviksne intraepitelne neoplazije (CIN) u svakom od njih, na osnovu WHO/ISGYP klasifikacije (*World Health Organisation and International Society of Gynaecological Pathologists Classification*).

## Rezultati

### *Dijagnostički značaj biopsije*

Materijal uzet biopsijom i isecci konizata pregledani su nezavisno jedan od drugog. Patohistološka dijagnoza, postavljena na osnovu uzorka biopsije grlića, poređena je sa konačnom dijagnozom dobijenom na osnovu pregleda konizata. Odnos stepena skvamoznih prekanceroznih promena u materijalu dobijenom biopsijom i odgovarajućem konizatu, korišćenjem trostepene podele, prikazan je u tabeli 1.

Od 47 bolesnica kod kojih su nađene displastičke promene epitela grlića u materijalu uzetom biopsijom, njih 42 (89,36%) su imale i promene epitela u konusu. U materijalu uzetom biopsijom od tri (6%) bolesnice, promene epitela nisu nađene, ali su bile prisutne u endocerviksnom kiretmanu, kao i u konizatu, dok kod pet (10,64%) bolesnica sa displastičkim promenama u biopsiji, promene u konusu grlića ni nakon ponovljenog sečenja nisu nađene. Potpuna podudar-

**Tabela 1**  
**Poređenje podudarnosti stepena skvamoznih prekanceroznih lezija grlića materice u biopsijskom materijalu i konusu (trostepena podela)**

Biopsija	K o n u s				Ukupno
	Nema promena	CIN1	CIN2	CIN3	
Nema promena	0	0	1	2	3
CIN1	0	0	0	2	2
CIN2	4	7	10	3	24
CIN3	1	0	2	18	21
<b>Ukupno</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>25</b>	<b>50</b>

CIN – cerviksna intraepitelna displazija

nost stepena prekanceroznih promena epitela postojala je u 28 (56%) slučajeva i to 10 (20%) za CIN2 stepen promena i 18 (36%) za promene CIN3 tipa. Razlike u okviru jednog stepena promena nađene su kod 12 bolesnica (24%). Kod dve bolesnice (4%) u uzorku su postojale promene CIN1 tipa, dok su u konizatu nađene lezije CIN3 stepena. Nalazi dobijeni na osnovu ovih uzoraka i kasnije konizata pokazivali su pozitivnu korelaciju ( $\rho = 0,53, p < 0,001$ ).

Odnos stepena skvamoznih prekanceroznih promena u materijalu uzetom biopsijom i u odgovarajućem konusu, korišćenjem dvostepene podele, prikazan je u tabeli 2.

Potpuna podudarnost stepena prekanceroznih promena grlića korišćenjem dvostepene podele nađena je kod 33 (66%) bolesnice i to u okviru visokostepenih cerviksnih promena (*high-grade* SIL). Razlika u potpunoj podudarnosti stepena prekanceroznih lezija grlića u uzorku biopsije i konizatu korišćenjem dvostepene i trostepene podele nije dostizala statističku značajnost ( $t = 1,03, p > 0,05$ ).

#### *Dijagnostički značaj endocerviksne kiretaže*

Endocerviksna kiretaža, uz uzimanje uzorka biopsijom, urađena je kod 29 bolesnica. Materijal dobijen endocerviksnom kiretažom analiziran je u celini. U svim slučajevima zapaženo je odsustvo strome.

Prosečna starost bolesnica bez prisustva displazije u ECK bila je  $35,71 \pm 3,4$ , dok je za bolesnice sa pozitivnim nalazom prosečna starost iznosila  $37,73 \pm 5,31$ . Statistički značajna razlika u prosečnoj starosti bolesnica sa i bez promena epitela u ECK nije nađena ( $t = 0,91$ ).

Odnos stepena skvamoznih prekanceroznih lezija grlića u endocerviksnom kiretmanu i odgovarajućem konusu, korišćenjem trostepene podele, prikazan je u tabeli 3.

U sedam (24,14%) slučajeva u endocerviksnom materijalu nije bilo elemenata epitela, tj. ECK je bio negativan, a samo kod jedne bolesnice promena nije bilo ni u konizatu. Od ostale 22 bolesnice sa promenama epitela u ECK samo kod jedne (3,44%) nisu nađene promene i u konusu. Potpuna podudarnost stepena prekanceroznih promena epitela postojala je u 11 (37,93%) slučajeva i to četiri (13,79) za CIN2 stepen promena i sedam (24,14%) za promene CIN3 tipa.

Razlike u okviru jednog stepena promena nađene su kod 10 bolesnica (34,48%). Nalaz endocerviksne kiretaže bio je pozitivan i kod bolesnice bez promena epitela u uzorku biopsije i u nalazu displazije epitela kasnije u konizatu.

Nalazi dobijeni analizom ECK i odgovarajućeg konizata pokazivali su pozitivnu korelaciju ( $\rho = 0,45, p < 0,05$ ).

**Tabela 2**  
**Poređenje podudarnosti stepena skvamoznih prekanceroznih lezija grlića materice u biopsijskom materijalu i konusu (dvostepena podela)**

Biopsija	K o n u s			Ukupno
	Nema promena	LSIL	HSIL	
Nema promena	0	0	3	3
LSIL	0	0	2	2
HSIL	5	7	33	45
<b>Ukupno</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>38</b>	<b>50</b>

LSAIL – niskostepena skvamozna intraepitelna lezija; HSIL – visokostepena skvamozna intraepitelna lezija

**Tabela 3**  
**Poređenje podudarnosti stepena skvamoznih prekanceroznih lezija grlića materice u endocerviksnom kiretmanu i konusu (trostepena podela)**

ECK	K o n u s			Ukupno
	Nema promena	CIN1	CIN2	
Nema promena	1	2	1	7
CIN1	0	0	0	0
CIN2	1	2	4	13
CIN3	0	0	2	9
<b>Ukupno</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>29</b>

CIN – cerviksna intraepitelna displazija; ECK – endocerviksna kiretaža

Odnos stepena skvamoznih prekanceroznih lezija grlića u endocerviksnom kiretmanu i odgovarajućem konusu, korišćenjem dvostepene podele, prikazan je u tabeli 4.

dnog stepena nađeno kod 95%. Iako naši rezultati pokazuju niži stepen potpune korelacije, kao i korelacije unutar jednog stepena promena i češći nalaz više težih, odnosno lakših in-

**Tabela 4**  
**Poređenje podudarnosti stepena skvamoznih prekanceroznih lezija grlića materice u biopsijskom materijalu i endocerviksnom kiretmanu (dvostepena podele)**

Endocerviksna kiretaža	K o n u s			
	Nema promena	LSIL	HSIL	Ukupno
Nema promena	1	2	4	7
LSIL	0	0	0	0
HSIL	1	2	19	22
Ukupno	2	4	23	29

LSIL – niskostepena skvamozna intraepitelna lezija; HSIL – visokostepena skvamozna intraepitelna lezija

Potpuna podudarnost stepena promena korišćenjem dvostepene podele iznosila je 69%.

Razlika u potpunoj podudarnosti stepena prekanceroznih lezija grlića u endocerviksnom kiretmanu i konizatu korišćenjem dvostepene i trostepene podele dostizala je statističku značajnost ( $t = 2,54, p < 0,05$ ).

### Diskusija

Direktna kolposkopski vođena biopsija je jedan od koraka u protokolu dijagnostike skvamoznih prekanceroznih lezija grlića materice i način na koji se dolazi do inicijalne patohistološke dijagnoze na osnovu koje se odlučuje o daljim dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Uvođenjem kolposkopske metode i biopsije ustanovljen je protokol koji se koristi u evaluaciji abnormalnog citološkog nalaza.

U našem radu predmet analize bila je pouzdanost biopsije u predviđanju najvišeg stepena promena epitela u materijalu dobijenom konizacijom iste bolesnice.

Potpuna korelacija stepena displastičkih promena u materijalu uzetom biopsijom i u odgovarajućem konusu postojala je u 56% slučajeva, a slaganje u okvirima jednog stepena promena nađeno je kod 80% bolesnica. Kod 20% bolesnica zabeleženo je neslaganje gradusa promena epitela više od jednog stepena. I pored ovih odstupanja, korelacija nalaza dobijenih analizom biopsije i odgovarajućeg konizata bila je visokostatistički značajna ( $p < 0,001$ ). Korišćenjem dvostepene podele prekanceroznih lezija grlića materice potpuna podudarnost nađena je kod 66% slučajeva. Razlika u potpunoj podudarnosti stepena prekanceroznih lezija grlića u uzorku biopsije i konizatu korišćenjem dvostepene i trostepene podele nije dostizala statističku značajnost ( $p > 0,05$ ).

Veridiano i sar.<sup>10</sup> su analizom 643 slučajeva došli do rezultata da je potpuna korelacija gradusa intraepitelnih promena u biopsiji i konusu postojala u 80% slučajeva, a slaganje unutar jednog stepena promena kod 93% bolesnica, ali su svojom analizom obuhvatili i invazivne lezije.

Heatley i Bury<sup>11</sup> su analizom 63 slučajeva našli da potpuno slaganje stepena intraepitelnih promena u biopsiji i konusu postoji kod 63% bolesnica, dok je slaganje u okvirima je-

traepitelnih promena u biopsiji nego u odgovarajućem konusu, i sami autori<sup>11, 12</sup> upućuju na opravdanu mogućnost kritike njihovih rezultata, a zbog postojanja intra- i interopserver-skih varijacija.

Objašnjenje za razlike u stepenu promena u nalazu biopsije i konusu može ležati u razlici veličine površine epitela grlića koji je zahvaćen displastičkim promenama i varijacijama u stepenu tih promena na različitim mestima istog cerviksa. Posledica toga je da direktnom biopsijom, čak iako je kolposkopski vođena, ne moramo uvek dobiti najviši stepen epitelnih promena<sup>10</sup>.

Heatley i Bury<sup>11</sup> su poređenjem stepena intraepitelnih promena grlića u nalazu biopsije i najbližeg stepena promena u odgovarajućem konusu pokazali da postoji pomeranje u potpunom slaganju stepena promena sa 63 na 76%, a slaganja unutar jednog stepena promena sa 95 na 97% slučajeva.

Naša ispitivanja su pokazala da je od 47 bolesnica sa prisustvom intraepitelnih promena u bioptičkom materijalu, 45 i u konusu sadržalo ove promene, što iznosi 96%.

Murta i sar.<sup>12</sup> su utvrdili da je frekvencija negativnih konizacija nakon pozitivne direktne biopsije i/ili endocerviksne kiretaže iznosila 5,5%, dok je kod Skehana i sar.<sup>13</sup> ovaj broj iznosio 20,06%.

Moguće je da bolesnice bez prisustva promena u konusu predstavljaju slučajeve kod kojih je fokalna promena u potpunosti uklonjena biopsijom, ili slučajeve kod kojih je displazija u potpunosti regresirala kao posledica inflamatorne reakcije na biopsiju. Postoji i mogućnost da displazija nije bila obuhvaćena konizacijom, kao i da je došlo do delimičnog ili potpunog oštećenja displastično izmenjenog epitela kauterom. Ipak, odsustvo promena u konizatu ne znači da konizacija nije bila indikovana<sup>14</sup>.

Endocerviksna kiretaža je prihvaćena kao standardna komponenta kolposkopske evaluacije žena sa atipičnim citološkim nalazom.

U našem radu korelacija nalaza dobijenih analizom ECK sa jedne strane i konizata sa druge strane dostizala je statističku značajnost, ali je bila manjeg stepena u odnosu na biopsiju kao dijagnostičku metodu. Osim toga, razlika u potpunoj podudarnosti stepena prekanceroznih lezija u ECK i

konizatu korišćenjem trostepene i dvostepene podele dostizala je statističku značajnost.

Objašnjenje za manju korelaciju stepena promena između ECK i konizata u odnosu na biopsiju verovatno leži u karakteristikama materijala dobijenog ECK.

Fragmenti epitela su često nepotpune debljine i sa nedostatkom strome što onemogućava precizno stepenovanje displastičkih promena<sup>14</sup>.

Spitzer i sar.<sup>14</sup> su kod 93,5% bolesnica sa pozitivnim ECK našli displastičke promene epitela i u konizatu, što je u skladu sa našim rezultatima.

Naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima do kojih su došli Fine i sar.<sup>9</sup>. Analizom 297 slučajeva pokazali su da postoji potpuno poklapanje gradusa promena u 36,7%, a sлага-

nje unutar jednog stepena u 60,4% slučajeva. Svojom analizom obuhvatili su i 27 bolesnica sa invazivnim lezijama, kod kojih su u preoperativnom ECK nađene promene CIN3 stepena.

### Zaključak

Stepen skvamoznih prekanceroznih promena grlića materice u bioptičkom materijalu pozitivno koreliše sa stepenom promena u odgovarajućem konizatu.

Stepen skvamoznih prekanceroznih promena grlića materice u endocerviksnom kiretmanu pozitivno koreliše sa stepenom promena u odgovarajućem konizatu, ali u manjoj meri nego stepen promena u bioptičkom materijalu.

### L I T E R A T U R A

1. *Russell P, Kurman RJ.* Blaunsteins' Pathology of the Female Genital Tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994.
2. *Gompel C, Silberberg SG.* Pathology in gynecology and obstetrics. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1994.
3. *Hadžić B, Hadžić M, Čurčin N.* Histologic classification and terminology of precancerous lesions of the cervix. *Med Pregl* 1999; 52(3-5): 151-5. (Serbian)
4. *Lindeque BG.* Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(4): 545-61.
5. *Richart RM, Crum CP, Townsend DE.* Workup of the patient with an abnormal Papanicolaou smear. *Gynecol Oncol* 1981; 12(2 Pt 2): S265-76.
6. *Gusberg SB, Deppe G.* The earliest diagnosis of cervical cancer and its precursors. *Semin Oncol* 1982; 9(3): 280-6.
7. *Bellina JH, Dunlap WP, Riopelle MA.* Reliability of histopathologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *South Med J* 1982; 75(1): 6-8.
8. *Williams DL, Dietrich C, McBroom J.* Endocervical curettage when colposcopic examination is satisfactory and normal. *Obstet Gynecol* 2000; 95(6 Pt 1): 801-3.
9. *Fine BA, Feinstein GI, Sabella V.* The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71(1): 46-9.
10. *Veridiano NP, Delke I, Tancer ML.* Accuracy of colposcopically directed biopsy in patients with cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 1981; 58(2): 185-7.
11. *Heatley MK, Bury JP.* The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. *Cytopathology* 1998; 9(2): 93-9.
12. *Murta EF, Silva AO, Silva EA.* Clinical significance of a negative loop electrosurgical excision procedure, conization and hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27(1): 50-2.
13. *Skehan M, Soutter WP, Lim K, Krausz T, Pryse-Davies J.* Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(9): 811-6.
14. *Spitzer M, Chernys AE, Shifrin A, Ryskin M.* Indications for cone biopsy: pathologic correlation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(1 Pt 1): 74-9.

Rad je primljen 28. II 2006.