

ISSN 1409-5181  
UDK: 617 (497.7)

UDK: 618.146-006.6-089:621.375.826

## CARBON DIOXIDE LASER VAPORIZATION IN THE TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (CIN) OF GRADE I AND II.

Dimitrov G, Panov S, Stojanovska V,  
Milenkova S, Basheska N.

*University Clinic for Gynaecology and Obstetrics, Medical Faculty - Skopje, R. Macedonia*

## ЈАГЛЕРОДНОДИОКСИДНА ЛАСЕР ВАПОРИЗАЦИЈА ВО ТРЕТМАНОТ НА ЦЕРВИКАЛНАТА ИНТРАЕПИТЕЛНА НЕОПЛАЗМА (CIN) ОД I И II СТЕПЕН

Димитров Г, Панов С, Стојановска В,  
Миленкова С, Башеска Н.

*Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство,  
Медицински факултет - Скопје, Р. Македонија*

**KEYWORDS:** carbon dioxide laser surgery, vaporization, cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus

**КЛУЧНИ ЗБОРОВИ:** јаглероддиоксидна лазер хирургија, вапоризација, цервикална интраепителна неоплазма, хуман папилома вирус

### ABSTRACT

The efficiency of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) laser vaporization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) as an ablative treatment was evaluated in 74 patients of the Colposcopy Outpatient Service of the University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Skopje, Macedonia.

After proper diagnosis (histological confirmation of CIN) and excluding existence of intracervical lesion, all patients were submitted to CO<sub>2</sub> laser vaporization treatment using a MARTIN laser type MCO 50 with power of 50 W, coupled through micromanipulator to a LEISEGANG colposcope 3DLF with focal distance of 300 mm.

The follow-up examinations (colposcopy, cytology and Polymerase Chain Reaction (PCR) test-

### АПСТРАКТ

Ефикасноста на јаглероддиоксид (CO<sub>2</sub>) лазер вапоризацијата во третманот на цервикалната интраепителна неоплазма (CIN) како аблативен третман, беше евалуирана кај 74 пациентки од Колпоскопската амбуланта на Универзитетската Клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Македонија.

По соодветна дијагноза (хистолошка потврда на CIN) и исклучување на постоење на интрацервикална лезија, сите пациентки беа третирани со CO<sub>2</sub> лазер вапоризација со MARTIN тип MCO 50 со јачина 50W, поврзан преку микроманипулатор со LEISEGANG колпоскоп 3DLF со фокална дистанца од 300 mm.

Контролните прегледи (колпоскопија, цитологија и Polymerase Chain Reaction (PCR) тестирање за Human Papilloma Virus (HPV) инфекција) покажаа висока стапка на успех на лазерскиот третман на CIN (ниска стапка на перзистенца или рекуренца на CIN-8,4% и задоволителна стапка на HPV исчистување кај 81% од пациентките со претходно дијагностицирана HPV инфекција, по минимум 6 месеци од интервенцијата).

Нашите резултати, како и оние од другите студии, го поддржуваат заклучокот дека CO<sub>2</sub> лазер вапоризацијата е високоефикасен третмански модалитет за пациентки со CIN.

## ВОВЕД

Поврзаноста помеѓу human papilloma virus (HPV) и развојот на цервикалниот рак, особено присуството на HPV тип 16 како најчесто детектиран тип во овие малигни лезии е добро позната [1]. Иако 70-90% од жените кои се заразиле со HPV инфекцијата ја губат за 1-2 години [2], сепак заслугите на клеточниот и хуморалниот имунитет во елиминацијата на HPV инфекција и превенцијата на реинфекција или повторна појава на истата инфекција, не се сосема познати. За развој на цервикална интраепителна неоплазма (CIN) неопходна е инфекција со канцероген тип на HPV [3,4]. Развојот на високоризична лезија и прогресијата до карцином се асоцирани со перзистентна инфекција со канцероген тип на HPV [5,6].

Клучните механизми на дејствување на лазерот се откриени од Алберт Ајнштајн на почетокот на дваесеттиот век. Првите резултати од употребата на јаглероддиоксидниот лазер во менаџментот на цервикалната дисплазија, беа помалку успешни отколку што претходно се очекуваше, поради неможноста од одредување на соодветната длабочинска моќ на зракот за редуција на рекурентната болест. Овие познавања важеа сè до 1978 година, кога Anderson i Hartley го разјаснија актуелниот механизам за одредување на длабочина на зафатеноста на цервиксот (Anderson, 1980) [7]. Целта понатаму беше детално обработена и посочена како

практична и ефикасна од Jordan i Collins во 1983 год. и Dorsey во 1979 год. [8], кога Greater Baltimore Medical Center го објави и првото клиничко искуство за цервикална конизација со јаглероддиоксиден лазер. Оттогаш, јаглероддиоксидниот лазер е прифатен како ефикасен модалитет за третман на цервикалната интраепителна неоплазма (CIN), но најчесто за големи лезии и мултифокална манифестација на HPV. Употребата на оваа технологија е ограничена во некои области поради инсуфициенција на здравствената заштита, недостиг на искуство од страна на здравствените работници и опрема. Многу болници бараат потврда за поседување специфични квалификации пред употребата на овој модалитет, вклучувајќи сертификати за тренинг и листа на претходно извршени процедури.

Кај пациентки со наод за абнормална цервикална цитологија, потребно е, прво, да се евалуираат колпоскопски, со цел да се одреди локацијата, поширеноста и степенот на клиничките абнормалности. Колпоскопски дирижирани биопсии се индицирани кога, по мислење на клиничарот, постои сомнение за присутна CIN лезија. Наоди од еден или повеќе биоптични фрагменти од зафатената зона и наодите од ендцервикална киретажа, помагаат во документација на локацијата и хистолошкиот степен на присутната болест. Според светски прифатените протоколи за третман од Американското друштво за колпоскопија и цервикална патологија - ASCCP, промовирано од IFCPC (Интернационална федерација за цервикална патологија и колпоскопија), за аблативни третмани на неинвазивни интраепителни лезии, најважен предуслов е лезијата да биде ектоцервикална и од понизок степен (највисок степен на лезија соодветен за третман е хистолошки докажан CIN2). Ако постои CIN1, докажан со биопсија кој перзистира повеќе од една година, со негативен наод од ендцервикална киретажа, исто така, се советува аблативен третман [9]. Спротивно на тоа, со биопсија верифицирана CIN3 лезија се третира со ексцизниони процедури.

ing for Human Papilloma Virus (HPV) infection) showed high success rates of the laser treatment of CIN (low persistence or recurrence rates of CIN - 8,4% and satisfactory HPV clearance rate - 81% in patients with previously diagnosed HPV infection, after at least 6 months following the intervention).

Our results as well as those of other studies support the conclusion that CO<sub>2</sub> laser vaporization is a highly effective treatment modality for patients with CIN.

## INTRODUCTION

The association between human papillomavirus (HPV) and the development of cervical cancer is well known, with HPV type 16 being the most common type found in these malignant lesions [1]. Seventy to 90% of women who acquire HPV infection clear it within 1 to 2 years [2], yet the contributions of cell-mediated and humoral immunities in eliminating HPV infection and preventing reinfection or reemergence of the same infection are not well understood. Infection with carcinogenic types of HPV is necessary for the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN).[3,4] The development of high-grade CIN and progression to cancer are associated with persistent infection with carcinogenic HPV [5,6]

The key mechanisms of action of the laser were first discovered by Albert Einstein in the early 1900s. Initial results from the use of a carbon dioxide laser for the management of cervical dysplasia were less successful than initially anticipated, because of inability to determine progress to an appropriate depth for reduction of recurrent disease. Not until 1978 did Anderson and Hartley emphasize the actual mechanics predetermining the depth of cervical involvement (Anderson, 1980) [7]. This task was further refined and shown to be both practical and efficacious by Jordan and Collins in 1983 and by Dorsey in 1979 [8], when the Greater Baltimore Medical Center published the first clinical experience with cervical conizations by carbon dioxide laser. The carbon dioxide laser has since been considered an effective modality for multiple tasks related to the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but most commonly for large lesions and multifocal manifestations of human papilloma virus (HPV) infection. The use of

this technology is limited in some areas because of insufficient health care providers' and physicians' training experience and because of unavailability of equipment. Many hospitals require that specific credentials be obtained prior to use of this modality, including documentation of residency training and a case list of prior procedures.

Patients with abnormal cervical cytology findings must first be evaluated using colposcopy to help determine the location, extent, and severity of clinical abnormalities. Colposcopically directed biopsies are indicated when, according to health care provider's clinical opinion, CIN is present. Findings from one or more biopsy samples from the involved areas and endocervical curettage findings help document the location and histological severity of the disease present. According to the worldwide adopted treatment guidelines of the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology - ASCCP, promoted by the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) for ablative treatment of noninvasive intraepithelial lesions, the most important prerequisite is that the lesion be ectocervical and that lesions of lesser severity be treated (highest grade lesion appropriate for treatment being histologically proven CIN 2). If there is biopsy proven CIN 1 persisting for more than one year with negative endocervical curettage result - an ablative treatment is also suggested [9]. On the contrary, biopsy proven CIN 3 is treated with excisional procedures.

The carbon dioxide laser is customarily chosen over other ablative or excisional techniques when great precision is needed (particularly in situations involving large areas) or when precise control over the depth of penetration is desired. Examples of procedures for which carbon dioxide laser is indicated include (1) ablation or excision of CIN in situations in which minimization of tissue destruction or removal is desired; (2) cervical treatment combined with treatment of dysplasia of the condylomata on the vulvar, vaginal, perineal or perirectal areas; and (3) multifocal cervical disease.

The CO<sub>2</sub> laser has the following advantages: it can be used for either cutting or ablation; the

Јаглероддиоксидниот ласер е вообичаен третман на избор помеѓу аблативните или ексцизионите техники, кога е потребна голема прецизност (особено во состојби кога се зафатени пошироки зони), или кога се бара прецизна контрола на длабочината на пенетрација. Примери за процедури каде е индицирана употреба на јаглероддиоксиден ласер вклучуваат: (1) аблација или ексцизија на ЦИН во состојби кога се бара минимално отстранување или деструирање на ткивото; (2) цервикален третман комбиниран со третман на дисплазија на кондиоми во вулварната, вагиналната, перинеалната и периректалната регија и (3) третман на мултифокални цервикални болести.

Предностите на CO<sub>2</sub> ласерот се следните: може да се употребува и за сечење и за аблација; заздравувањето по ласерската хирургија е брзо; има минимални несакани ефекти, вклучувајќи минимален вагинален исцедок. Генерално, пациентите третирани со CO<sub>2</sub> ласер, речиси имаат иста стапка на стеноза како и оние третирани со криотерапија. По ласерскиот третман нема нарушување на фертилитетот или акушерски компликации. Најголеми негативни страни на ласерот се неговата цена, времето потребно за стекнување вештини за работа со ласер (особено за ласерска конизација) и релативно високите трошоци за одржување на апаратот.

Според шемата на Wright, постојат четири типови на процедури во цервикалната ласерска хирургија:

- вапоризација на цилиндар во форма на купола;
- вапоризација на цилиндар во форма на купола, со широка периферна вапоризација;
- ексцизија на цилиндричен биоптичен примерок од ендocerвикс;
- комбинација на ексцизија и вапоризација.

Многу автори предлагаат сопствени хируршки варијации на ласерските процедури на цервикс (различна длабочина или

форми на третманото ткиво, различна ласерска моќ) или комбинации на процедури, како што е “ласерската вапоризација-конизација”, препорачана од Fanning [11].

## ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Студијата претставува ретроспективна анализа на серија на пациентки од Колпоскопската амбуланта на Универзитетската Клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Македонија, во период од 1 септември 2002 година до први јуни 2005 година, изведена со цел да се евалуира ефикасноста на CO<sub>2</sub> ласер аблативниот третман (вапоризација) и да се спореди со резултати од други слични студии. Студијата селективно вклучува третирани пациентки со претходен абнормален наод на PAP и хистолошка верификација на постоење на CIN 1 или 2 кои се асоцирани или не со HPV инфекција; со совет за контролна колпоскопија и цитолошко следење на секои четири месеци во тек на првите две години по интервенцијата. Во случај на наод на абнормална колпоскопија и/или цитологија се изведува колпоскопски целена биопсија и/или ендocerвикална киретажа со цел да се елиминира можноста од постоење на CIN лезии.

Пациентки со нормален PAP тест и колпоскопија на првиот преглед (по минимум 4 месеци, максимум 30 месеци) се сметаат за излекувани, а третманот за успешен.

Хуманиот Папилома вирус беше детектиран со Polymerase Chain Reaction (PCR) во Лабораторијата за молекуларна биологија, Институт за биологија, Природно-математички факултет, Скопје. Материјалот за анализа (ексфолирани клетки во медиум), беа анализирани 24-48 часа по земање на примерокот. Цервикалните клетки беа собирани, обработувани со соодветен пуфер кој содржи протеиназа K и 0,5% SDS. Целата ДНК беше изолирана со NaCl/хлороформ екстракција и етанол преципитација [12]. PCR амплификацијата беше изведена со три пара на прајмери (MY09/11, GP5+/6+, HPVpU 1M/2R), специфични за L1 I E6/E7 ре-

healing after laser surgery is rapid; and there are minimal side effects, including limited vaginal discharge. Patients treated with the CO<sub>2</sub> laser generally have about the same cervical narrowing and stenosis rate as those treated with cryotherapy. There is no diminution of fertility, and there are no obstetric complications after laser treatment. The major disadvantages of the laser are its acquisition expense; the time that is required to acquire and maintain laser skills, particularly for laser conization; and the relatively high maintenance cost of the instrument.

Wright's [10] scheme acknowledges 4 types of procedures in the cervical laser surgery:

- vaporization of a dome-shaped cylinder;
- vaporization of a dome-shaped cylinder plus wide peripheral vaporization;
- excision of cylindrical biopsy endocervical sample;
- combination of excision plus vaporization.

Many authors propose their own surgical variations of cervical laser procedures – different depth or shapes of the treated tissue, different laser power or combinations of procedures, such as “laser vaporization conization”, proposed by Fanning [11].

## PATIENTS AND METHODS

This is a retrospective study of series of patients of the Colposcopy Outpatient Service at the University Clinic of Gynaecology and Obstetrics, Skopje, Macedonia in the period September 1<sup>st</sup> 2002 – June 1<sup>st</sup> 2005, in order to evaluate the efficacy of CO<sub>2</sub> laser ablative treatment (vaporization) and to compare it to results from other similar studies.

The study selectively encompassed treated patients with previous abnormal PAP smear results and histological confirmation of existing CIN 1 or 2 – associated or not associated with HPV infection; advised to report for colposcopy and cytological follow-up every 4 months in the first 2 years following the intervention. In cases of abnormal colposcopy and/or cytology, colposcopically targeted biopsies and/or endocervical curettage were performed in order to eliminate the probability of existence of CIN lesion.

Patients with normal PAP test and colposcopy at the first follow-up visit (after minimum of 4 months, maximum of 30 months) were considered

cured and the treatment was considered successful.

HPV was detected by Polymerase Chain Reaction (PCR) method in the Laboratory for Molecular Biology, Institute of Biology, Faculty for Natural Sciences and Mathematics, Skopje, Macedonia. The material for analysis (exfoliated cells in medium) was analyzed 24-48 hours after sample collection. The cervical cells were collected and digested with an appropriate buffer containing Proteinase K and 0,5% SDS. The total DNA was isolated with NaCl/chloroform extraction and ethanol precipitation [12]. The PCR amplification was performed with 3 pairs of consensus primers (MY09/11, GP5+/6+, HPVpU 1M/2R) specific for L1 and E6/E7 regions of the HPV genome (thermocycler Perkin Elmer Geneamp PCR System 2400). Positive and negative controls were included in each of the tested series. The positive primers were genotyped and digested with 7 restrictional endonucleases (AfaI, HaeIII, PstI, AccI, AvaII, BglII, AvaI) specific for “low-risk” HPV types (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70, 72, 81, MM8, CP6108) and “high-risk” HPV types (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, MM4, MM7, MM9). The results were analyzed with agarose gel electrophoresis and visualized on UV transilluminator. The viral genotype was determined through the length of restrictional fragments of the electrophoresis gel [13].

The laser apparatus used in the treatment of the patients is MARTIN type MCO 50 with power of 50 W, coupled with LEISEGANG colposcope 3DLF with focal distance of 300 mm. The laser beam is guided by micromanipulator in a continuous mode, with maximal power depth of 20 – 25 W, focal point of 1,5 mm, destroying the lesion to a depth of 7 – 8 mm, attempting to maintain a 3 mm distance from the lesion.

Prior to treatment, some of the patients received medicaments for general analgesia.

## RESULTS

74 patients were submitted to CO<sub>2</sub> laser vaporization in the treatment of CIN 1 or CIN 2. The median of follow-up was 5,2 in months, with minimum of 3 and maximum of 10,2 months.

гионите на HPV геномот (thermocycler Perkin Elmer Geneamp PCR System 2400). Позитивни и негативни контроли беа вклучени во секоја од тестираните серии. Позитивните примери беа генотипизирани и обработени со 7 рестрикциони ендонуклеази (AfaI, HaeIII, PstI, AccI, AvaII, BglII, Aval) специфични за нискоризични HPV типови (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70, 72, 81, MM8, CP6108) и високоризични HPV типови (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, MM4, MM7, MM9). Резултатите беа анализирани со агарозна гел-електрофореза и визуелизирани со UV транслуминатор. Вирусниот генотип беше детерминиран преку должината на рестрикционите фрагменти од електрофорезниот гел [13].

Ласерскиот апарат употребен во третманот на пациентките е MARTIN тип MCO 50 со јачина 50W, комбиниран со LEISEGANG 3DLF колпоскоп со фокална дистанца од 300 mm. Ласерскиот зрак е воден од микроманипулатор во континуиран модус со максимална длабинска моќ од 20 до 25W и фокус од 1,5 mm, кој ја деструира лезијата во длабочина од 7 до 8 mm, со одржување на дистанца од 3 mm од лезијата.

Пред третманот некои пациентки добиваа медикаменти за генерална аналгезија.

## РЕЗУЛТАТИ

74 пациентки беа подложени на CO<sub>2</sub> ласер вапоризација во третманот на CIN1 и CIN2. Медијана на следење беше 5,2 во месеци, со минимум од 3 и максимум од 10,2 месеци.

**ТАБЕЛА 1**

CIN 1 ± HPV			CIN 2 ± HPV		
N	SR	F-U	N	SR	F-U
6	100%	5,1	68	92,6%	5,3

*Слика на успех (SR) за ласер вапоризација во третманот на CIN и медијана во месеци (F-U) на првата контрола*

Стапката на успех на единичен третман на сите пациентки третирани со ласер вапоризација е 93,2%. Стапката на успехот на третманот на пациентки со CIN 2 е нешто пониска (92,6%).

Пред третманот, со PCR методата, HPV инфекција е детектирана кај 64 од испитаните случаи (86,4%), додека 10 пациентки (13,6%) беа HPV негативни.

**ТАБЕЛА 2**

	HPV негативни	Нискоризични типови	Високоризични типови
CIN 1	3	1	2
CIN 2	7	5	56
Пациентки (вкупно) N = 74	13,6%	8,1%	78,4%

*HPV статус пред CO<sub>2</sub> ласер вапоризација*

**ТАБЕЛА 3**

	HPV негативни	Нискоризични типови	Високоризични типови
CIN 1	5	0	1
CIN 2	55	1	12
Пациентки (вкупно) N = 74	81%	1,4%	17,6%

*HPV статус при втората контрола (најмалку 6 месеци по третманот)*

Контролата на HPV статусот беше направена на вториот контролен преглед по третманот. Резултатите покажаа негативен HPV статус кај 60 (81%) од третираниите пациентки и позитивен HPV статус кај 14 (19%) од третираниите пациентки.

**TABLE 1**

CIN 1 ± HPV			CIN 2 ± HPV		
N	SR	F-U	N	SR	F-U
6	100%	5.1	68	92,6%	5,3

Success rate (SR) for laser vaporization in the treatment of CIN and median in months (F-U) of the first follow-up visit

**TABLE 2**

	HPV negative	Low-Risk types	High-Risk types
CIN 1	3	1	2
CIN 2	7	5	56
PA-TIENTS (total) N = 74	13,6%	8,1%	78,4%

HPV status before CO<sub>2</sub> laser vaporization

**TABLE 3**

	HPV negative	Low-Risk types	High-Risk types
CIN 1	5	0	1
CIN 2	55	1	12
PA-TIENTS (total) N = 74	81%	1,4%	17,6%

HPV status on the second follow-up visit after treatment (at least 6 months after the treatment)

The success rate after a single treatment of all patients treated with laser vaporization is 93,2%. The success rate for patients with CIN 2 was a little lower (92,6%).

Before the treatment, HPV infection was detected in 64 of the examined cases (86,4%) with the PCR method and 10 patients (13,6%) were HPV negative.

A post-treatment check-up of the HPV status was done on the second follow-up visit. The results showed negative HPV status in 60 (81%) of the treated patients, and positive HPV status in 14 (19%) of the treated patients.

On the first follow-up visit, the colposcopic impression was of complete restitution in all of the treated patients, except in 5 cases of post-interventional bleeding that occurred around 3 – 4 weeks following intervention and was stopped by application of 10% solution *Argentum nitricum*. The medical files of the treated patients contain no reports of late complications in the consecutive control examinations.

## DISCUSSION

Approximately 30 HPV types can affect the distal portions of the female genital tract. The prevalence of the HPV DNA in intraepithelial and invasive cervical cancer ranges from 80% to 99% and approximately 15% in histologically normal cervixes [14]. Burk et al. extracted HPV DNA in at least 50% of his patients referred to the Colposcopy clinic, in 95% of patients with biopsy proven CIN - going up to 99% in a previous study of ours [15]. Our results in this study show that CIN was associated with HPV infection in 86,4% of the patients, once again emphasizing the real causal, rather than casual connection between them and strengthening the fact that HPV is the long sought venereal cause of cervical carcinoma and its precursors.

HPV DNA in the rest of the cases was not detected, mainly due to either falsely negative results of the HPV typization or inadequate cell exfoliation (this being the reason for low percentage of cases). The causal connection with HPV as etiological factor has been clearly proven.

Puig-Tintore et al., 1988 [16] published a resume report of 26 series of patients treated with CO<sub>2</sub> laser vaporization (total of 5623 patients). The persistence or recurrence of CIN was 8,4% with slightly elevated values for CIN 3 (11,2%). After the second vaporization, the success rate rises to 95,5% according to Benedet [17], 96% according to

На првата контрола, колпоскопскиот преглед покажа комплетна реституција кај сите третирани пациентки, освен кај пет случаи со пост-интервентно крвање кое се јави околу 3-4 недели по интервенцијата, а беше стопирано со апликација на 10% раствор на сребронитрат. Медицинските досиеја на третираните пациентки не содржат податоци за доцни компликации во последователните контролни прегледи.

## ДИСКУСИЈА

Приближно 30 HPV типови може да ги заразат дисталните деловина женскиот генитален тракт. Преваленца на HPV ДНК во интраепителниот или инвазивен цервикален канцер се движи од 80 до 99% и кај приближно 15% од хистолошки нормални цервикси [14]. Burk et al. екстрахирале HPV ДНК кај минимум 50% од пациентките упатени до Колпоскопската клиника и кај 95% од пациентките со биопсиски докажан CIN; додека во една наша претходна студија HPV ДНК беше докажана кај 99% од пациентките со биопсиски потврден CIN [15]. Нашите резултати во оваа студија покажуваат дека CIN беше асоциран со HPV инфекција кај 86,4% од пациентките, што повеќе зборува во прилог на нивната вистинска причинска отколку случајна поврзаност, со што се зајакнува фактот дека HPV е долго бараната венерична причина за цервикален карцином и неговите прекурсори.

ДНК на ХПВ кај другите случаи не е најден поради лажно негативен тест на типизација или поради несоодветна ексофолијација на клетки. Поради тоа процентот на случаи е мал. Каузалната врска со причинителот (ХПВ) е јасно докажана.

Puig-Tintore et al., 1988 год. [16] објавија резимиран извештај за 26 серии на пациентки третирани со CO<sub>2</sub> ласер вапоризација (вкупно 5623 пациентки). Перзистенца или рекурненца на CIN беше 8,4% со нешто поголеми вредности за CIN 3 (11,2%). По втората вапоризација стапката на успех расте до 95,5% според Benedet [17], 96% според Jordan и до 99,5% според Baggish [18]. Ferenczy во 1985 год. [19], објавува стапка на перзис-

тенца и рекурненца од 2,9%, 4,1% и 6,4% кај CIN 1, 2 и 3, соодветно. Ова корелира со резултатите од оваа студија. Поради малиот број на пациентки со CIN 1 и CIN 2, малата разлика во стапката на успех во третманот на различните степени на CIN (извештаи од повеќе студии), не е статистички репрезентативен.

HPV статусот кој беше евалуиран на втората контрола (минимум 6 месеци по интервенцијата), покажа исчезнување на HPV инфекцијата кај 81% од пациентките, наспроти постоењето на 13,6% HPV негативни пациентки пред третманот. Студијата изведена од Strand et al. 1997 год., покажува дека присуството на HPV ДНК по ласерски третман сигнификантно се намалува, особено по 6 месеци од интервенцијата и приближно 90% од пациентките третирани поради CIN, стануваат HPV ДНК негативни [20]. Перзистентни високоризични HPV типови го зголемуваат ризикот за рекурненца во постоперативниот период по третманот на CIN, но инциденцата не е висока сè додека лезијата е комплетно отстранета [21]. Fallani MG et al., во 2003 год., донеле заклучок дека долготрајното следење потврдува дека CO<sub>2</sub> ласер вапоризацијата сè уште има место во третманот на CIN и во селектирани случаи претставува сигурна алтернатива на конизацијата, дури и во третман на високоризични CIN лезии, но колпоскопското иследување е неопходно за адекватна предоперативна селекција на случаите [22].

## ЗАКЛУЧОК

Нашите резултати, како и резултатите од многу други студии, одат во прилог на заклучокот дека CO<sub>2</sub> ласер вапоризацијата е високо-ефикасен третмански модалитет за пациентки со CIN. Процедурата е добро толерирана од пациентките и е со ниска стапка на постоперативни компликации. Процентот на излекувани пациентки по иницијален третман е висок, а случаите на рекурентен CIN. може успешно да се третираат со додатен ласерски третман.



Jordan and up to 99,5% according to Baggish [18]. Ferenczy, 1985 [19], reports of persistence or recurrence rate of 2,9%, 4,1% and 6,4% in CIN 1, 2 and 3 - respectively. This correlates with the results obtained in this study. Because of the small number of patients with CIN 1 and CIN 2, the slight difference in success rates in the treatment of different CIN stages (reports of which have been submitted in several articles) is not statistically representative.

HPV status was also evaluated on the second follow-up visit (at least 6 months following the intervention), showing that clearance of the HPV infection occurred in 81% of the patients, versus 13,6% HPV negative patients before the treatment. The study conducted by Strand et al. 1997 shows that the presence of HPV DNA after laser treatment significantly decreases, especially after 6 months following intervention, and almost 90% of the women treated for CIN were negative for HPV DNA [20]. Persistent high-risk HPVs increase the risk for recurrence in the post-surgical period following treatment of CIN, but the incidence is not high as

long as the lesion is completely removed[21]. Fal-lani MG et al., 2003 concludes that long-term follow-up proves that CO<sub>2</sub> laser vaporization still has a place in the treatment of CIN and in selected cases represents a safe alternative for conization even in the treatment of high-grade CIN, but colposcopic expertise is essential for adequate preoperative selection of cases [22].

## CONCLUSION

Our results, as well as the results of many other studies, are in favor of the conclusion that the CO<sub>2</sub> laser vaporization is a highly effective treatment modality for patients with CIN. The procedure is well tolerated by the patients, and there is a low rate of postoperative complications. The percentage of patients cured after the initial treatment is high and the cases of recurrent CIN can successfully be treated with an additional laser treatment.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- [1] Palefsky, J. M., and E. A. Holly. 1995. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 4:415-428
- [2] Moscicki, A. B., S. Shiboski, J. Broering, K. Powell, L. Clayton, N. Jay, T. M. Darragh, R. Brescia, S. Kanowitz, S. B. Miller, J. Stone, E. Hanson, and J. Palefsky. 1998. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J. Pediatr.* 132:277-284.
- [3] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep;189(1):12-9
- [4] Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol.* 2000 Oct;19(1-2):1-5.
- [5] Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EK, Meijer CJ, Kenemans P. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer.* 1995 May 4;61(3):306-6.
- [6] Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 2001 Dec 26;286(24):3106-14.
- [7] Anderson MC, Hartley RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1980 May;55(5):546-50.
- [8] Bellina JH, Bandieramonte C. Principles and practice of gynecologic laser surgery, Plenum Publishing Corporation 1984
- [9] Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jul;189(1):295-304
- [10] Wright VC. Carbon dioxide laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med.* 1984;4(2):145-52.
- [11] Fanning J. Laser vaporization conization. *J Reprod Med.* 1992 Jun;37(6):534-6.
- [12] Gemmell N.J., Akiyama S., (1996): An efficient method for the extraction of DNA from vertebrate tissues. *Trends in Genetics* 12:338-339.
- [13] Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. (1988): A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 16:1215.
- [14] Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J.* 2003 Sep-Oct;9(5):348-59
- [15] Dimitrov Go., Carraro C., Rullo S., Giovagnoli MR. CO<sub>2</sub> Laser hirurgija vo tretmanot na cervikalna intraepitelijalna neoplazija. *Makedonski Medicinski Pregled*, god 47, 1993, br. 3-4, 90-94
- [16] Puig-Tintore LM, Gonzales-Merlo J, Jou P, Marquez M, Faus R. Treatment of CIN with the CO<sub>2</sub> laser vaporization. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1988;9(4):320-3.
- [17] Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1992 Jan;79(1):105-10.

- [18] Baggish MS, Dorsey JH, Adelson M. A ten-year experience treating cervical intraepithelial neoplasia with the CO<sub>2</sub> laser. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Jul;161(1):60-8.
- [19] Ferenczy A. Comparison of cryo and carbon dioxide laser therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1985 Dec;66(6):793-8.
- [20] Strand A, Wilander E, Zehbe I, Rylander E. High risk HPV persists after treatment of genital papillomavirus infection but not after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997 Feb;76(2):140-4.
- [21] Fen J, Yoshinouchi M, Nakamura K, Kodama J, Nasu Y, Yamato K, Hiramatsu Y. Eradication of HPV post-surgical treatments, its correlation with specific types, types of surgery and the physical status. *Oncol Rep.* 2004 Aug;12(2):375-9.
- [22] Fallani MG, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Laser CO<sub>2</sub> vaporization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up series. *Gynecol Oncol.* 2003 Oct;91(1):130-3.