

## ผลของการรักษาเนื้องอกภายในเยื่อหุ้มปากมดลูกด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ศุภกร พิทักษ์การกุล<sup>1</sup> สุจิรา พึ่งเฟื่อง<sup>2</sup>

<sup>1</sup>กลุ่มงานมะเร็งนรีเวช สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

<sup>2</sup>วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนี จังหวัดนนทบุรี สถาบันพระบรมราชชนก

Received: March 23, 2020

Revised: June 9, 2020

Accepted: August 20, 2020

### บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูกเป็นโรคมะเร็งของสตรีที่สำคัญของประเทศไทย เป็นโรคที่มีระยะก่อนเป็นมะเร็งที่เรียกว่าเนื้องอกภายในเยื่อหุ้มปากมดลูก ซึ่งสามารถรักษาได้ด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน ปัจจุบันประเทศไทยได้นำวิธีนี้มาใช้มากขึ้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของสตรีที่มีเนื้องอกภายในเยื่อหุ้มปากมดลูกระดับ 1 ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อนที่คลินิกมะเร็งนรีเวชสถาบันมะเร็งแห่งชาติ จำนวน 58 ราย ผลการรักษาเป็นการตรวจติดตามที่ระยะเวลา 12 เดือน หลังการรักษา พบว่า ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกภายในเยื่อหุ้มปากมดลูกระดับที่ 1 มีอัตราการหายหลังการรักษาโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 86.2 และพบผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยมาก ดังนั้น การทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อนเป็นวิธีรักษาที่มีประสิทธิผลในการรักษาเนื้องอกภายในเยื่อหุ้มปากมดลูกระดับ 1

**คำสำคัญ:** เนื้องอกภายในเยื่อหุ้มปากมดลูก การทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน อัตราการหาย

### ผู้นิพนธ์ประสานงาน:

ศุภกร พิทักษ์การกุล

กลุ่มงานมะเร็งนรีเวช สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

อีเมล: supakorn\_dr@hotmail.com

# Outcome of cervical intraepithelial neoplasia treatment by thermal ablation in National Cancer Institute

Supakorn Pitakkarnkul<sup>1</sup>, Sujira Foongfaung<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology National Cancer Institute, Bangkok, Thailand

<sup>2</sup>Borommarajonani College of Nursing, Changwat Nonthaburi, Praboromrajchanok Institute, Thailand

## Abstract

Cervical cancer is a major cancer of women in Thailand. This disease has a pre-invasive stage called cervical intraepithelial neoplasia (CIN) can be treated by Thermal ablation. Thailand has now been using this method. This retrospective study collected data from medical records of fifty-eight women with a diagnosis of CIN 1 that was treated with Thermal ablation at Gynaecological outpatient clinic of the National Cancer Institute. It was found that the cure rate after the treatment for 12 months was 86.2 percent. Few side effects of treatment were reported. Therefore, the thermal ablation is an effective method for treating CIN 1 lesions.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, thermal ablation, outcome

## Corresponding Author:

Supakorn Pitakkarnkul

Department of Gynecology, National Cancer Institute

268/1 Rama VI Road, Rachathewi, Bangkok, 10400 Thailand.

E-mail: supakorn\_dr@hotmail.com

## บทนำ

โรคมะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ พบเป็นมะเร็งอันดับที่ 3 ของสตรีไทย จากสถิติมะเร็งในประเทศไทยปี พ.ศ. 2556-2558 พบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 11.7 คนต่อแสนประชากร<sup>1</sup> จากการศึกษาพบว่ามะเร็งปากมดลูกเกิดจากการติดเชื้อฝงทงของไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์เสี่ยงสูง (Human papillomavirus, high-risk type) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกจากเซลล์ที่ปกติเป็นเนื้องอกภายในเยื่อเมือกปากมดลูก (Cervical intraepithelial neoplasia; CIN) และเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (invasive cancer) ในที่สุด การเปลี่ยนแปลงของเนื้องอกภายในเยื่อเมือกปากมดลูกจนกลายเป็นมะเร็งปากมดลูกมักใช้ระยะเวลาหลายปี<sup>2</sup> ดังนั้น การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกจึงมีความสำคัญทำให้สามารถตรวจพบเซลล์ที่ผิดปกติได้ก่อนเป็นมะเร็ง โดยในกลุ่มที่ตรวจพบความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกมักต้องตรวจเพิ่มเติมโดยการส่องกล้องขยายปากมดลูก และทำการรักษาเมื่อพบเนื้องอกภายในเยื่อเมือกปากมดลูก ซึ่งได้ผลการรักษาดี โอกาสรักษาหายสูง และในกรณีที่ต้องการรักษาไว้ซึ่งการเจริญพันธุ์สามารถเก็บรักษามดลูกและปากมดลูกไว้ได้ ในปัจจุบันการรักษาเนื้องอกภายในเยื่อเมือกปากมดลูก มีทั้งการรักษาโดยการตัดเนื้อปากมดลูกที่มีความผิดปกติออก (excisional treatment) และการทำลายเนื้อเยื่อปากมดลูกบริเวณที่มีความผิดปกติ (ablative treatment) ซึ่งการรักษาทั้งสองวิธีมีผลการรักษาที่ดีใกล้เคียงกัน<sup>3</sup>

โดยทั่วไปการรักษาเนื้องอกภายในเยื่อเมือกปากมดลูกด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อ (ablation) ในประเทศไทยมักใช้วิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความเย็น (cryotherapy) ซึ่งต้องมีอุปกรณ์เป็นถึงบรรจุกแก็สทำความเย็นขนาดใหญ่ ชุดอุปกรณ์หลายชิ้น และขั้นตอนการรักษาที่ใช้เวลาหลายนาทิตำให้อาจไม่สะดวกสำหรับผู้ทำการรักษาและผู้ช่วย<sup>4</sup>

การทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน (thermal ablation หรือ thermocoagulation หรือ cold coagulation) เป็นการทำลายเนื้อเยื่อปากมดลูกบริเวณที่มีความผิดปกติอีกวิธีหนึ่งในการรักษาเนื้องอกภายในเยื่อเมือกปากมดลูก โดยใช้ความร้อนทำลายเซลล์ปากมดลูกที่ผิดปกติผ่านปลายหัวอุปกรณ์ที่สร้างความร้อนอุณหภูมิประมาณ 100 - 120 องศาเซลเซียส (ความร้อนที่ใช้รักษามีระดับอุณหภูมิที่ต่ำกว่าความร้อนที่ใช้ในการรักษาวิธี ablation วิธีอื่น บางการศึกษาจึงใช้คำว่า cold coagulation) ระยะเวลาที่ใช้รักษาประมาณ 20 - 60 วินาที สามารถทำหัตถการนี้ได้ในห้องตรวจผู้ป่วยนอก และไม่ต้องให้าระงับความรู้สึก รวมทั้งข้อดีของวิธี thermal ablation คือ อุปกรณ์ที่ใช้มีขนาดเล็ก ใช้ไฟฟ้า สามารถประกอบเพื่อใช้งานได้เร็ว เก็บรักษาง่าย ใช้เวลาการรักษาสั้นกว่า<sup>5</sup> ดังนั้น ในทางปฏิบัติวิธี thermal ablation จึงสะดวกต่อการนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งปากมดลูกมากกว่าวิธีการรักษาด้วยความเย็น โดยคุณสมบัติที่เหมาะสมสำหรับผู้ที่จะรักษาเนื้องอกภายในเยื่อเมือกปากมดลูกด้วยวิธี thermal ablation หรือวิธี Ablation อื่นๆ<sup>6</sup> ได้แก่ 1) ปากมดลูกต้องสามารถเห็นเขตเซลล์แปรรูป (transformation zone) ได้ครบทั้งหมด 2) รอยโรคอยู่เฉพาะบริเวณปากมดลูกส่วนนอก (exocervix) 3) สามารถวางอุปกรณ์หมุดหยั่งแผล (probe) ได้ทั่วรอยโรค 4) รอยโรคไม่ใช่ลักษณะที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูก (invasive cancer) 5) รอยโรคไม่ใช่ลักษณะที่เป็นแกลนด์ดูลาร์ (glandular disease) 6) ผลเซลล์วิทยาจากการตรวจปากมดลูก (cytology) และผลทางพยาธิวิทยาจากการส่องกล้องขยายปากมดลูก (colposcopy) ต้องสัมพันธ์กัน 7) ไม่มีภาวะของการติดเชื้ออยู่ และ 8) ไม่อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลของการรักษาด้วยวิธีนี้ในประเทศไทย มีเพียงการศึกษาในต่างประเทศ พบว่าอัตราการหายหลังการรักษาด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อนของเนื้องอก

ภายในเยื่อบุผิวปากมดลูกระดับ 1 (CIN 1), ระดับ 2-3 (CIN 2-3) อยู่ที่ร้อยละ 96 และ 95 ตามลำดับ โดยมีผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยมาก<sup>7</sup>

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอัตราการหายของเนื้องอกภายในเยื่อบุผิวปากมดลูกระดับ 1 หลังการรักษาด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน

2. เพื่อศึกษาอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาเนื้องอกภายในเยื่อบุผิวปากมดลูกด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน

### วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) จากข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นเนื้องอกภายในเยื่อบุผิวปากมดลูกระดับ 1 (CIN 1) และมีการคงอยู่ของเนื้องอกภายในเยื่อบุผิวปากมดลูกระดับ 1 (Persistent CIN 1) จากการตรวจติดตามหลังการรักษาที่ระยะเวลา 12 เดือน มีการยืนยันผลทางพยาธิวิทยาจากการส่องกล้องขยายปากมดลูกและตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และได้รับการรักษาด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อนที่คลินิกมะเร็งนรีเวช สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 พฤษภาคม 2561 โดยคัดผู้ป่วยที่ไม่มีผลชิ้นเนื้อยืนยันจากการส่องกล้องขยายปากมดลูกและตัดชิ้นเนื้อ และผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามผลหลังการรักษาได้ออกจากการศึกษา มีกลุ่มตัวอย่างที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์จำนวน 58 ราย ข้อมูลที่นำมาศึกษา ได้แก่ อายุ ร้อยละเยื่อผลการตรวจทางเซลล์วิทยาของปากมดลูกที่ผิดปกติ ผลการส่องกล้องขยายปากมดลูกและตัด

ชิ้นเนื้อ ร้อยละเยื่อผลการรักษาด้วยการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน (ในการศึกษานี้ การรักษาใช้อุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียสเป็นระยะเวลา 45 วินาที) ร่วมกับการติดตามอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างและหลังทำการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน และผลตรวจทางเซลล์วิทยาของปากมดลูกตรวจติดตามที่ระยะเวลา 12 เดือนหลังการรักษา สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลคือ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยใช้โปรแกรม SPSS การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เลขที่ 032/2561 ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นเนื้องอกภายในเยื่อบุผิวปากมดลูกระดับ 1 จำนวน 58 ราย มีอายุระหว่าง 19-66 ปี อายุเฉลี่ย 42.14 ปี (SD = 10.32) การคลอดบุตรมีชีวิต แบ่งเป็น 0-3 ครั้ง ร้อยละ 46.6, 22.4, 20.7 และ 10.3 ตามลำดับ การตรวจทางเซลล์วิทยาของปากมดลูกส่วนใหญ่พบชนิด Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) และ Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) และการติดเชื้อ Human papilloma virus (HPV) ชนิดความเสี่ยงสูงแต่ผลทางเซลล์วิทยาปกติ ร้อยละ 63.8, 19.0 และ 12.1 ตามลำดับ วิธีการติดตามผลการรักษาด้วยการตรวจ Liquid-based cytology และ Co-testing ร้อยละ 62.1 และ 37.9 ตามลำดับ และการตรวจด้วยวิธี Co-testing จำนวน 22 ราย พบสายพันธุ์ของเชื้อเอชพีวีชนิดความเสี่ยงสูงที่ไม่ใช่สายพันธุ์ 16 และ 18 ร้อยละ 63.7 และชนิดที่มีความเสี่ยงสูงสายพันธุ์ 16 และ 18 ร้อยละ 22.7 และ 13.6 ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (N=58)

ข้อมูลการศึกษา	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
<b>อายุ (ปี)</b> Mean±SD, Min-Max (42.14±10.32, 19-66)		
≤ 40	27	46.6
> 40	31	53.4
<b>การคลอดบุตรมีชีวิต (parity) (ครั้ง)</b>		
0	27	46.6
1	13	22.4
2	12	20.7
3	6	10.3
<b>การตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology)</b>		
ASCUS	11	19.0
ASC-H	2	3.4
LSIL	37	63.8
AGC	1	1.7
Positive high - risk human papilloma virus (normal cytology)	7	12.1
<b>วิธีการติดตามผลการรักษา</b>		
Liquid-based cytology (LC)*	36	62.1
Co-testing (HPV testing + Liquid-based cytology)**	22	37.9
<b>สายพันธุ์ของเชื้อเอชพีวีที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk HPV types)</b>	(n=22)	
HPV type 16	5	22.7
HPV type 18	3	13.6
Non HPV type 16, 18	14	63.7

Abbreviations: ASCUS: Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance; ASC-H: Atypical Squamous Cell cannot exclude HSIL; LSIL: Low grade Squamous Intraepithelial Lesion; AGC: Atypical Glandular Cells

\* Liquid-based cytology (LC) คือ การตรวจทางเซลล์วิทยาของปากมดลูกแบบเก็บเซลล์ในน้ำยารักษาสภาพ

\*\* Co-testing (HPV testing + Liquid-based cytology) คือ การตรวจหาเชื้อ HPV พร้อมกับการตรวจทางเซลล์วิทยาของปากมดลูกแบบ Liquid-based cytology

ผลการรักษาโดยการตรวจติดตามที่ระยะเวลา 12 เดือนหลังการรักษา พบว่าในผู้ป่วยที่มีเนื้องอก

ภายในเยื่อโพรงปากมดลูกระดับ 1 มีอัตราการหายหลังการรักษาโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 86.2 (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2** ผลการรักษา (N=58)

การหายของรอยโรค	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
หาย	50	86.2
ไม่หาย	8	13.8

\* การหายของรอยโรค หมายถึง ผลตรวจติดตามเซลล์วิทยาปากมดลูกที่ 12 เดือนปกติ

ภาวะแทรกซ้อนที่พบจากการรักษาด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน พบบ่อยคือ อาการ

ปวดท้องน้อยเล็กน้อยขณะทำการรักษา ร้อยละ 17.2 (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3** ภาวะแทรกซ้อน (N=58)

ภาวะแทรกซ้อน	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
อาการปวดท้องน้อยเล็กน้อย	10	17.2
อาการปวดท้องน้อยระดับปานกลาง	3	5.2
ตกขาวผิดปกติ	2	3.4
มีเลือดออกจากบริเวณปากมดลูก	1	1.7

\* อาการปวดเล็กน้อย หมายถึง มีระดับอาการปวด (pain score) ที่ 1-3 คะแนน

อาการปวดท้องปานกลาง หมายถึง มีระดับอาการปวด (pain score) ที่ 4-6 คะแนน

### อภิปรายผล

การรักษาด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน (thermal ablation) สามารถใช้ประโยชน์ได้ในหลายกรณี ได้แก่ รักษาเนื้องอกภายในเยื่อโพรงปากมดลูก (CIN 1-3) Benign erythroplakia (อีริโทรเพลเซีย), Cervical endometriosis (เยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่บริเวณปากมดลูก), Ovula nabothi, Chronic cervicitis (ปากมดลูกอักเสบเรื้อรัง), Hemostasis after knife conization (การห้ามเลือดหลังตัดปากมดลูก) เป็นต้น ซึ่งข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศที่นำมาใช้ในการรักษาเนื้องอกภายในเยื่อโพรงปากมดลูกมีมานาน และประเมินประสิทธิผลพบว่าได้ผลการรักษาที่ดี จากการศึกษาของ Zawislak (2003) พบว่าหลังการรักษาเนื้องอก

ภายในเยื่อโพรงปากมดลูกระดับ 1-3 ติดตามผลการรักษาที่ระยะเวลา 3-12 เดือน พบอัตราการหายของรอยโรคร้อยละ 87.18 และการศึกษาของ Parry-Smith (2015) พบว่าหลังการรักษาเนื้องอกภายในเยื่อโพรงปากมดลูกระดับ 1-3 ติดตามผลหลังการรักษาที่ 12 เดือน พบอัตราการหายของรอยโรคร้อยละ 95.79 การศึกษาของ Dolman (2014) การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) พบอัตราการหายของเนื้องอกภายในเยื่อโพรงปากมดลูกระดับ 1 (CIN 1), ระดับ 2-3 (CIN 2-3) ร้อยละ 96 และร้อยละ 95 ตามลำดับ รวมถึงใช้เวลาในการรักษาสั้น ปลอดภัย และยังสามารถนำมาใช้ในโรงพยาบาลที่มีทรัพยากรจำกัด (resource-limited setting)<sup>7</sup>

สำหรับประเทศไทยการรักษาเนื้องอกภายในเยื่อโพรงปากมดลูกด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อน ยังมีการใช้ไม่มากนัก และยังไม่เคยมีการศึกษาผลการรักษาด้วยวิธีนี้มาก่อน การศึกษาผลการรักษาเนื้องอกภายในเยื่อโพรงปากมดลูกระดับ 1 ด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อนนี้จึงเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทย โดยผลของการศึกษานี้พบว่าอัตราการหายของกลุ่มผู้ป่วยที่มีการคงอยู่ของเนื้องอกภายในเยื่อโพรงปากมดลูกระดับ 1 (persistent CIN 1) เท่ากับร้อยละ 86.2 ซึ่งใกล้เคียงกับผลการรักษาในต่างประเทศ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษาด้วยวิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อนในการศึกษานี้ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Dolman (2014) พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนอยู่ในระดับต่ำในทั้งสองการศึกษา โดยอาการที่พบมากที่สุดคือ อาการปวดท้องเพียงเล็กน้อย และในการรักษาใช้อุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียสใช้ระยะเวลา 45 วินาที โดยจากรายงานที่ผ่านมาพบว่า สามารถทำลายรอยโรคได้ที่มีความลึก 7 มิลลิเมตร ซึ่งเพียงพอต่อการทำลายรอยโรค และลดการสูญเสียเนื้อเยื่อปากมดลูก<sup>7,10</sup>

วิธีการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อนเป็นวิธี ablation วิธีหนึ่งที่ทำให้เกิดการสูญเสียเนื้อเยื่อปากมดลูกไม่มาก เมื่อเทียบกับวิธีการตัดเนื้อเยื่อปากมดลูกที่มีความผิดปกติออก (excisional treatment) เช่น การตัดปากมดลูกด้วยห่วงลวดไฟฟ้า (Loop Electrosurgical Excision Procedure; LEEP) ทำให้มีโอกาสดังกล่าวคลอตก่อนกำหนดในอนาคตน้อยกว่า<sup>11</sup> ในการศึกษานี้มีสตรีที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ และยังไม่มียุติการตั้งครรภ์ถึงร้อยละ 46.6 การรักษาโดยการทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อนนี้จึงจะมีประโยชน์ในการช่วยลดความเสี่ยงต่อการคลอตก่อนกำหนดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งจะได้มีการติดตามข้อมูลต่อไป

## สรุปผล

การทำลายเนื้อเยื่อด้วยความร้อนที่ปากมดลูกเป็นวิธีรักษาเนื้องอกภายในเยื่อโพรงปากมดลูก

ระดับที่ 1 ที่มีอัตราการหายหลังการรักษาร้อยละ 86.2 เมื่อตรวจติดตามที่ระยะเวลา 12 เดือนหลังการรักษา และพบภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาที่สามารถดูแลได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Pongnikorn D, Suwanrungruang K, Buasom R. Cancer Incidence in Thailand. In: Imsamran W, Pattatang A, Supattagorn P, editors. Cancer in Thailand. 1<sup>st</sup> ed. Bangkok: National Cancer Institute; 2018. p.7.
2. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. J Clin Pathol 1998;51:96-103.
3. Papoutsis D, Underwood M, Parry-Smith W, et al. Comparison of cure rates in women treated with cold-coagulation versus LLETZ cervical treatment for CIN2-3 on pretreatment cervical punch biopsies: A retrospective cohort study. Arch Gynecol Obstet 2017;295:979-86.
4. Santos CL, Torres J, Sanchez J, et al. Lack of effectiveness of CO<sub>2</sub> cryotherapy for treatment of CIN. Int J Gynaecol Obstet 2004;87:44-5.
5. Maza M, Schocken CM, Bergman KL, et al. Cervical precancer treatment in low- and middle-income countries: a technology overview. J Glob Oncol 2017;3:400-8.
6. Sellors JW, Sankaranarayanan R, editors. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003.

7. Dolman L, Sauvaget C, Muwonge R, et al. Meta-analysis of the efficacy of thermal ablation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *BJOG* 2014;121:929-42.
8. Zawislak A, Price JH, McClelland HR, et al. Efficacy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) treatment by thermal ablation. *Ulster Med J* 2003;72:10-5.
9. Parry-Smith W, Underwood M, De Bellis-Ayres S, et al. Success rate of thermal ablation for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:17-21.
10. A Wyse, W A Seah, J O'Neill, et al. The use of cold coagulation for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Ir Med J* 2017;110:565.
11. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11: CD012847.