

NHẬN XÉT KẾT QUẢ CỦA KỸ THUẬT LEEP ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Văn Thắng, Phạm Tri Hiếu
Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

DOI 10.46755/vjog.2019.4.584

Từ khóa: Tổn thương cổ tử cung; loạn sản cổ tử cung; HPV type nguy cơ cao; LEEP.
Keywords: Cervical lesion; CIN; high-risk HPV; LEEP.

Tóm tắt

Kỹ thuật điều trị LEEP cổ tử cung là phương pháp cắt bỏ các tổn thương tiền ung thư tại cổ tử cung bằng vòng điện.

Mục tiêu: Nhận xét các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu; hiệu quả và tính an toàn của kỹ thuật LEEP tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả, theo dõi dọc trên 95 bệnh nhân từ tháng 6/2018 đến tháng 3/2019.

Kết quả: Tỷ lệ nhiễm HPV type nguy cơ cao là 76,8%, tỷ lệ xét nghiệm tế bào âm đạo bất thường là: LSIL: 31,7%, HSIL: 14,7%, ASCUS – H 6,3%, các bất thường biểu mô tuyến 5,3%. Giải phẫu bệnh sau LEEP: CIN I: 21,1%, CIN II: 14,7%, CIN III: 8,4%, CIS: 4,2%, ung thư biểu mô xâm lấn: 1,1%. Có 13/95 bệnh nhân sau LEEP được chỉ định mổ cắt tử cung vì các tổn thương từ CIN III trở lên. Tỷ lệ đốt điện, chèn mêche trong thủ thuật tương ứng 91,6% và 94,7%. Tỷ lệ chảy máu trong vòng 6 tiếng sau LEEP là 6,3%, trong vòng 1 tháng là 2,4%, không có trường hợp nào nhiễm trùng. Theo dõi sau 6 tháng chưa phát hiện trường hợp nào tái phát.

Kết luận: LEEP là phương pháp điều trị hiệu quả, an toàn và thuận tiện,

Từ khóa: Tổn thương cổ tử cung; loạn sản cổ tử cung; HPV type nguy cơ cao; LEEP.

Abstract

ASSESSMENT ON LEEP IN THE NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRIC AND GYNECOLOGY

LEEP is the word stands for Loop Electrosurgical Excision Procedure.

Objective: Assesment on the clinical and para clinical characters of 95 patients having LEEP for cervical lesions and on the effectiveness, safety of LEEP at the NHOG from 6/2018 to 3/2019.

Results: The rate of high-risk HPV is 76,8%; HSIL 14,7%; ASCUS-H 6,3%. The anapath on LEEP: CIN I 21,1%, CIN II 14,7%, CIN III 8,4%, CIS 4,2%, invasive carcinoma 1,1%. Bleeding needed coagulation and

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Nguyễn Văn Thắng,
email: dr.thang0805@gmail.com
Ngày nhận bài (received): 03/05/2019
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
20/05/2019
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 20/05/2019

metche 91,6% and 94,7%. Bleeding within 6 hours 6,3%, no infections reported. 6 months follow-ups: no recurrence.

Conclusion: LEEP is a safe and effective method for treating cervical lesions.

Keywords: Cervical lesion; CIN; high-risk HPV; LEEP.

1. Đặt vấn đề

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) là loại ung thư phổ biến thứ hai ở phụ nữ (sau ung thư vú). Theo Trung tâm thông tin về HPV, mỗi ngày tại Việt Nam có thêm 14 phụ nữ mới phát hiện mắc UTCTC và 7 trường hợp tử cung do UTCTC. Những tổn thương cổ tử cung (CTC) mạn tính và các thương tổn tiền UTCTC, nếu được phát hiện sớm, điều trị kịp thời và theo dõi chặt chẽ sau điều trị sẽ góp phần làm giảm tỷ lệ mắc bệnh, mức độ nặng khi ở giai đoạn muộn của UTCTC. Nhờ các tiến bộ kỹ thuật trong chẩn đoán các tổn thương CTC như: định type virus HPV, tế bào âm đạo (TBÂĐ) theo thinprep pap test..., việc sàng lọc nhằm phát hiện sớm các tổn thương tiền UTCTC bước đầu mang lại kết quả tốt.

Cùng những tiến bộ trong chẩn đoán, những phương pháp điều trị tổn thương CTC như: đốt điện, áp lạnh, laser CO₂, cắt LEEP CTC... cũng được sử dụng hiệu quả để điều trị các tổn thương nói trên, mang lại kết quả khả quan cho người bệnh. Phương pháp LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) – cắt bỏ mô CTC tổn thương bằng vòng nhiệt điện đã được sử dụng từ hàng chục năm nay tại nhiều trung tâm phụ khoa trên thế giới và được chứng minh là một phương pháp an toàn, hiệu quả trong điều trị tổn thương tiền UTCTC. Theo một số nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ khỏi bệnh sau điều trị các tổn thương tiền UTCTC bằng phương pháp LEEP có thể lên tới 94,4% đến 99,9% [1],[2].

Tại khoa Phụ Ung thư Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, việc điều trị tổn thương tiền UTCTC bằng phương pháp LEEP được triển khai trong khoảng 10 năm trở lại đây, mang lại kết quả khả quan, từ việc điều trị các tổn thương lành tính như viêm CTC mạn tính, Condyloma cũng như các thương tổn tiền

ung thư như CIN I, CIN II, CIN III. Kỹ thuật này được thực hiện đơn giản, người bệnh được điều trị và ra viện trong ngày với chi phí hợp lý, ít tai biến, kết quả giải phẫu bệnh của mảnh cắt LEEP có ý nghĩa trong định hướng việc điều trị tiếp tục và quá trình theo dõi. Cho tới nay chưa có nhiều đề tài thực hiện tại Bệnh viện nói riêng cũng như trong nước nói chung tổng kết về kết quả điều trị của phương pháp này. Nhóm tác giả viết báo cáo này nhằm mục đích: nhận xét đặc điểm tổn thương cổ tử cung; hiệu quả và tính an toàn của kỹ thuật LEEP tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương tháng 6/2018 đến tháng 3/2019.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tất cả những bệnh nhân có tổn thương CTC được điều trị bằng phương pháp LEEP tại Khoa Phụ Ung thư, Bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ tháng 6/2018 đến hết tháng 3/2019.

- Bệnh nhân có đầy đủ các xét nghiệm (XN) trước khi tiến hành điều trị LEEP bao gồm: XN TBÂĐ theo phương pháp thin prep, định type virus HPV nguy cơ cao, soi CTC, kết quả GPB trước và sau điều trị LEEP.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không có đầy đủ những XN cần cho nghiên cứu trước và sau khi điều trị LEEP.

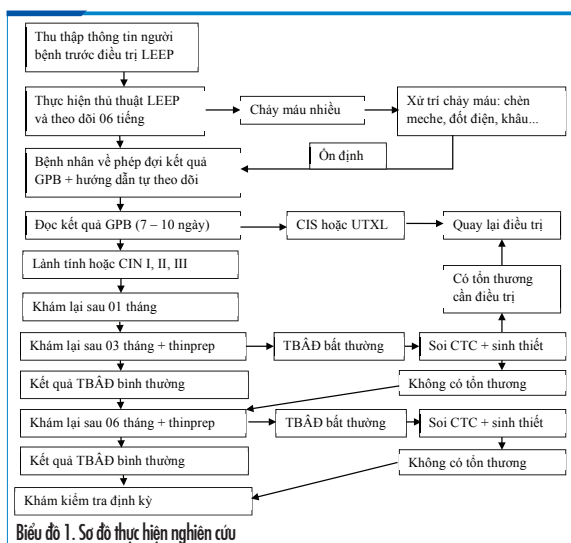
2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng có theo dõi dọc.

2.4. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện không xác suất.

2.5. Sơ đồ thực hiện nghiên cứu



Biểu đồ 1. Sơ đồ thực hiện nghiên cứu

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng khoa học của Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, có mục đích điều trị các tổn thương CTC tránh nguy cơ tiến triển ung thư, các thông tin về người bệnh được giữ kín.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố tuổi của bệnh nhân

Tuổi (năm)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
< 20	1	1,1
20 đến 40	50	52,6
> 40	44	46,3
Tổng số	95	100

Trong thời gian nghiên cứu, có tổng cộng 95 đối tượng được tiến hành thủ thuật LEEP đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Bệnh nhân trẻ nhất 18 tuổi trong khi bệnh nhân lớn tuổi nhất là 63 tuổi.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm tế bào âm đạo

Kết quả tế bào		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bình thường		25	26,3
Bất thường biểu mô vảy	ASC	15	15,8
	LSIL	30	31,6
	ASCUS-H	6	6,3
	HSIL	14	14,7
Bất thường biểu mô tuyến	AGC	3	3,1
	AIS	1	1,1
Tân sản tuyến ác tính		1	1,1
Tổng số		95	100

Theo kết quả bảng 2, số phụ nữ có TBẢĐ bình

thường, ASC và LSIL chiếm đa số tới 73,7% (đây là những kết quả TBẢĐ ít liên quan tới các tổn thương loạn sản nặng và UTCTC). Trong số có TBẢĐ bất thường, bất thường biểu mô vảy chiếm chủ yếu với 68,4%, bất thường biểu mô tuyến chiếm 5,3%.

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm HPV nguy cơ cao định type

Type HPV nguy cơ cao		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Âm tính		22	23,2
Dương tính đơn type	Type 16	16	16,8
	Type 18	9	9,4
	Ít nhất 1/12 type nguy cơ cao khác	37	38,9
Dương tính ≥ 2 type trở lên	Type 16 + 18	3	3,2
	Type 16 + ít nhất 1/12 type nguy cơ cao khác	4	4,2
	Type 18 + ít nhất 1/12 type nguy cơ cao khác	3	3,2
	Type 16 + 18 + ít nhất 1/12 type nguy cơ cao khác	1	1,1
Tổng số		95	100

Theo bảng 3, trong số bệnh nhân có tổn thương CTC được điều trị LEEP, tình trạng nhiễm HPV các type nguy cơ cao là phổ biến, chiếm tới 73/95 bệnh nhân (76,8%); trong đó dương tính đơn type chiếm 65,1%, nhiễm từ 2 type trở lên chiếm 11,7%. Trong số 95 phụ nữ, có tổng cộng 24 bệnh nhân nhiễm HPV type 16 (đơn thuần hoặc phối hợp những type khác), 16 bệnh nhân nhiễm HPV type 18 và 45 bệnh nhân nhiễm ít nhất 1 trong 12 type nguy cơ cao còn lại.

3.2. Kết quả và biến chứng của kỹ thuật LEEP

Bảng 4. Kết quả giải phẫu bệnh (GPB) của mô cắt LEEP

GPB sau LEEP	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Không thấy tổn thương	12	12,6
Viêm loét CTC	1	1,1
Viêm mạn tính	9	9,4
Quá sản sừng	4	4,2
Quá sản tuyến	2	2,1
U nhú CTC	19	20,0
Papiloma BM vảy	1	1,1
CIN I	20	21,1
CIN II	14	14,7
CIN III	8	8,4
CIS	4	4,2
K BM vảy xâm nhập	1	1,1
Tổng số	95	100

Bảng 4 cho thấy khi sau khi cắt bỏ tổn thương ở CTC, kết quả giải phẫu bệnh thu được chủ yếu là tổn thương CIN I và tương đương LSIL khác (u nhú CTC, papiloma biểu mô vảy) chiếm tới 42,2%. Tổn thương CIN II và III chiếm tương ứng 14,7 và 8,4%. Có 5 bệnh nhân UTCTC (4 trường hợp CIS và 1 trường hợp UT biểu mô vảy xâm nhập) đều được chỉ định mổ cắt tử cung sau khi nhận kết quả GPB. Bên cạnh đó, toàn bộ

8 bệnh nhân CIN III sau khi tư vấn đều có nguyện vọng cắt tử cung vì lo sợ nguy cơ UTCTC. Như vậy, có tổng cộng 13/95 trường hợp được tiến hành điều trị bằng phương án cắt tử cung sau LEEP và 82/95 trường hợp còn lại được tiếp tục theo dõi theo quy trình.

Bảng 5. Phương pháp cầm máu và các biến chứng của kỹ thuật LEEP

Cầm máu trong kỹ thuật LEEP	Phương pháp	Số lượng	Tỷ lệ (%)
	Đốt điện		87/95
	Chèn mèche	90/95	94,7
Biến chứng sau kỹ thuật LEEP	Xử trí biến chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
	Chảy máu trong 6 tiếng	6/95	6,3
	Chảy máu trong vòng 1 tháng	2/82	2,4
	Nhiễm trùng	0/82	0

Tại Khoa Phụ Ung thư – Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, kỹ thuật LEEP được thực hiện bằng bộ dụng cụ gồm vòng cắt và điện cực (để cầm máu). Hầu hết các trường hợp không đòi hỏi khâu cầm máu mà thường chỉ cần đốt điện bờ vết cắt là đủ (91,6%). Tuy nhiên, kỹ thuật chèn mèche âm đạo – CTC vẫn được áp dụng thường xuyên. Trong quá trình điều trị LEEP, 94,7% bệnh nhân đã được chèn mèche và rút sau 12 tiếng. Có tất cả 6/95 bệnh nhân xuất hiện chảy máu nhiều trong vòng 6 giờ đầu sau thực hiện LEEP cần phải đốt lại bờ vết cắt, cá biệt có 3/6 trường hợp phải khâu CTC để cầm máu.

Trong số 82 bệnh nhân được xuất viện về nhà và theo dõi (loại đi 13 trường hợp đã chỉ định cắt tử cung sau khi có kết quả GPB), có 2 bệnh nhân xuất hiện chảy máu nhiều trong vòng 1 tháng, được nhập viện xử trí bằng chèn mèche âm đạo – CTC (1 trường hợp) và khâu điện chảy máu (1 trường hợp). Các trường hợp chảy máu này đều được chỉ định dùng thêm kháng sinh và thuốc cầm máu đường uống. Chúng tôi không phát hiện trường hợp nào nhiễm trùng sau điều trị LEEP.

4. Bàn luận

Độ tuổi có tổn thương CTC được điều trị LEEP gặp nhiều nhất là độ tuổi sinh đẻ từ 20 – 40 tuổi (chiếm 52,6%), tiếp đó là lứa tuổi > 40 (chiếm 46,3%), hiếm gặp ở tuổi trẻ. Điều này cũng hoàn toàn hợp lý vì khi phơi nhiễm với các yếu tố gây bệnh, đặc biệt là các type HPV cần có thời gian đủ dài mới dẫn tới tổn thương CTC. Theo nhiều nghiên cứu, độ tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ của loạn sản CTC và ung thư CTC, bên cạnh đó là tình trạng mãn kinh, viêm cổ tử cung và hút thuốc lá [3].

Những phụ nữ có bất thường biểu mô vảy được tiến hành điều trị LEEP theo chỉ định GPB. Những phụ nữ bất thường biểu mô tuyến thường phải tiến hành điều trị LEEP theo kỹ thuật 2 lớp ± nạo ống CTC (mục đích để lấy được bệnh phẩm nằm sâu trong ống CTC). Về nguyên tắc, xét nghiệm TBÂĐ không có giá trị chẩn đoán UTCTC nhưng nó là dấu hiệu gợi ý quan trọng để thầy thuốc thực hiện các biện pháp thăm dò tích cực để không bỏ sót chẩn đoán. Cùng với định type HPV, TBÂĐ là phương tiện cơ bản hàng đầu để sàng lọc và phát hiện các tổn thương CTC hiện nay.

Tỷ lệ nhiễm HPV 1/12 type nguy cơ cao khác trong nghiên cứu này cao hơn tỷ lệ nhiễm HPV type 16 và 18 (2 type đứng đầu gây UTCTC) có thể do đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân có tổn thương CTC nhưng chưa đến mức UTCTC. Việc áp dụng xét nghiệm HPV định type có thể coi là bước ngoặt, đánh dấu tiến bộ trong sàng lọc UTCTC nhờ mang lại kết quả chính xác khách quan, không phụ thuộc vào người đọc. Thực tế đã chứng minh, nhiều bệnh nhân UTCTC được phát hiện ở giai đoạn sớm nhờ xét nghiệm HPV cho kết quả dương tính với type nguy cơ cao trong khi kết quả TBÂĐ hoàn toàn bình thường.

Kỹ thuật LEEP là phương pháp điều trị hiệu quả được chỉ định cho những tổn thương CIN II và CIN III; song tại BVPSTW, kỹ thuật này thường được chỉ định rộng hơn cho cả những trường hợp CIN I; viêm lộ tuyến/ viêm mạn tính CTC có tổn thương rộng khó khăn khi thực hiện phương pháp đốt điện... do đặc tính của kỹ thuật giúp cầm máu tốt, có thể lấy được bệnh phẩm gửi xét nghiệm GPB. Nếu có sự khác biệt giữa kết quả TBÂĐ và GPB trước điều trị, kết quả GPB sau điều trị LEEP sẽ giúp đánh giá giá trị của các xét nghiệm. Những trường hợp tổn thương GPB sau LEEP là UTCTC trong khi trước điều trị không chẩn đoán được, có thể do những hạn chế trong kỹ thuật sinh thiết lấy bệnh phẩm của người soi CTC. Bởi lẽ, các tổn thương ác tính CTC có thể biểu hiện đa hình thái, nhiều vị trí khác nhau nhưng khi sinh thiết, người soi CTC chỉ sinh thiết điểm tại 1,2 vị trí đại diện dẫn đến không phản ánh đúng mức tổn thương. Những hạn chế về tính chính xác của chẩn đoán GPB có thể được khắc phục thông qua công tác đào tạo bài bản đối với người soi CTC cũng như phát triển công nghệ trong kỹ thuật cắt, nhuộm, soi, đọc bệnh phẩm GPB.

Hiện nay, tại các trung tâm về phụ khoa trên thế giới, những trường hợp GPB cho kết quả CIN II

trước điều trị được tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch p16/ki67 để quyết định phương án điều trị. Nếu kết quả nhuộm dương tính, những trường hợp này sẽ được chỉ định điều trị LEEP, nếu kết quả âm tính sẽ theo dõi như CIN I (không can thiệp).

Trong số 95 bệnh nhân, chỉ có 2 trường hợp bỏ vết cắt còn tế bào bất thường nhưng đều là CIN I và CIN II. Hai trường hợp này đã được chúng tôi tiếp tục theo dõi, không can thiệp thêm và chưa phát hiện diễn biến bất thường. Theo Liss J (2017), yếu tố nguy cơ của rìa vết cắt còn tế bào bất thường (HSIL) sau điều trị LEEP là: hút thuốc lá (OR = 2,01; CI = 1,12 – 3,6; p < 0,01) và những trường hợp có kết quả TBẮĐ là HSIL trước điều trị (OR = 1.96; CI = 1,13 – 3,41; p < 0,01) [4].

Theo nghiên cứu của Maleerat P (2016) tại Bệnh viện Srinagarind – Thái Lan, ước tính tỷ lệ biến chứng sau điều trị LEEP cho 200 bệnh nhân vào khoảng 16,5% bao gồm chảy máu (11%), ra khí hư bất thường (4%) và viêm vùng chậu (1,5%) [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi; cỡ mẫu còn nhỏ, nhiều bệnh nhân được chỉ định điều trị LEEP cho tổn thương nhỏ, lành tính; những trường hợp tổn thương nặng, rộng, ác tính lại được chỉ định cắt tử cung sau LEEP nên có thể làm giảm tỷ lệ xuất hiện biến chứng sau điều trị.

Nhằm hạn chế biến chứng chảy máu sau LEEP, cần tuân thủ đúng thời điểm thực hiện thủ thuật LEEP: sau khi người bệnh sạch kinh 2 – 3 ngày (pha nang noãn của chu kỳ kinh nguyệt (CKKN)). Nếu thực hiện LEEP vào nửa sau CKKN sẽ gây tăng nguy cơ chảy máu [6]. Theo nghiên cứu của Lee YJ (2017), việc sử dụng epinephrin phối hợp với thuốc gây tê tại chỗ trước khi làm thủ thuật (gây tê CTC) có thể giúp làm giảm nguy cơ chảy máu không chỉ ngay sau LEEP mà cả chảy máu muộn sau thủ thuật [7].

Sau khi điều trị LEEP, bệnh nhân được theo dõi định kỳ sau 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng. Các trường hợp khám lại sau 1 tháng nhằm phát hiện biến chứng chảy máu và nhiễm trùng diện cắt; sau 3 và 6 tháng được xét nghiệm lại TBẮĐ theo phương pháp thinprep pap nhằm phát hiện tái phát tổn thương. Trong số 82 bệnh nhân được theo dõi, chúng tôi chưa gặp trường hợp nào sau LEEP có tồn tại kết quả tế bào từ LSIL trở lên.

Theo nghiên cứu phân tích gộp được thực hiện năm 2016 nhằm so sánh hiệu quả, biến chứng của 3 phương pháp điều trị tổn thương CTC: áp lạnh, LEEP và khoét chóp; LEEP thể hiện là một phương pháp có hiệu quả tốt và ít biến chứng [8]. Tỷ lệ tái phát CIN II – III sau điều trị là 5,31%, tỷ lệ sạch HPV là 64,7%. Tỷ lệ các biến chứng sau điều trị LEEP hầu hết đều thấp dưới 1% bao gồm: chảy máu nhiều 0,23%, chảy máu ít 0,37%, nhiễm trùng 0,13%, viêm vùng chậu 0,14%, chuyển dạ đẻ non 1,85%. So sánh với 2 phương pháp còn lại, phương pháp LEEP cho hiệu quả tương đương với áp lạnh về tỷ lệ tái phát CIN II, III (khoảng 5%) (thấp hơn so với khoét chóp – khoảng 1%) nhưng ít tai biến hơn khoét chóp. Phương pháp LEEP có ưu điểm hơn áp lạnh ở chỗ nó cung cấp bệnh phẩm để đọc kết quả GPB, là cơ sở để phân tích, quyết định phương án điều trị tiếp theo cho người bệnh [8].

5. Kết luận

Kỹ thuật LEEP được sử dụng tại BVPSTW được chỉ định cho bệnh nhân có tổn thương CTC: CIN I, II, III và các tổn thương viêm mạn tính khác. Đây là phương pháp điều trị an toàn cho bệnh nhân và có hiệu quả điều trị khỏi các tổn thương tiền UTCTC.

Tài liệu tham khảo

1. Ziyauddin Farah, Sharma Rajyashri, Shaheen. A study on the effect of Cryotherapy and LEEP in cervical dysplasia. *Biomed Res-India*. 2012; 23 (4): 533 - 535.
2. Suthi Sangkarat, Irene Ruengkachorn, Mongkol Benjapibal et al. Long-term outcomes of a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia in a high incidence country. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15 (2), 1035 – 1039.
3. Qingwei Zhang, Wenyan Xie, Feng Wang et al. Epidemiological investigation and risk factors for cervical lesions: cervical cancer screening among women in rural areas of Henan Province China. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 1858 – 1865.
4. Liss J, Alston M, Krull MB et al. Predictors of positive margins at time of loop electrosurgical excision procedure. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 Jan; 21(1): 64 – 66.

5. Maleerat P1, Chumworathayi B, Kietpeerakool C et al. Post-loop electrosurgical excision procedure complications in Srinagarind hospital. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(4): 2211 – 5.
6. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Aug 5; 104(1): 67 – 9.
7. Lee YJ, Park Y, Lee IO et al. Delayed hemorrhage effect of local anesthesia with epinephrine in the loop electrosurgical excisional procedure. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Jan; 60(1): 87 – 91.
8. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Mar; 132(3): 266 - 71.