

# ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ НЕОПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

УДК 618.146—073.756.8

Поступила 15.06.2010 г.



И.А. Кузнецова, врач акушер-гинеколог

Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Н. Новгород

**Цель исследования** — обосновать целесообразность использования нового алгоритма диагностики неоплазии шейки матки с применением оптической когерентной томографии (ОКТ), оценить эффективность этого подхода.

**Материалы и методы.** Обследованы 380 пациенток со всем спектром состояний шейки матки. Проведены цитологическое исследование, ВПЧ-тест, кольпоскопическое исследование, ОКТ, морфологическое исследование.

**Результаты.** ОКТ способна прижизненно визуализировать слизистую оболочку шейки матки на уровне слоев и внутритканевых элементов. Чувствительность метода в распознавании неоплазии слизистой оболочки составляет 82%, специфичность — 78%, ошибки — 19,2% при  $\kappa=0,65$ . ОКТ-исследование совместимо с кольпоскопией в реальных клинических условиях, способно с высокой степенью надежности дифференцировать кольпоскопические признаки по риску возможной малигнизации по типам оптических изображений. Включение ОКТ в диагностический алгоритм выявления патологии шейки матки позволяет снизить объем биопсий на 34%.

**Заключение.** Комплементарное использование кольпоскопии и ОКТ позволяет не только избежать случайных биопсий, но и значительно (более чем на 30%) снизить число ошибочных манипуляций.

Метод ОКТ может быть включен в алгоритм обследования шейки матки на этапе определения показаний и выбора места биопсии при кольпоскопическом исследовании, что, безусловно, повысит эффективность и своевременность диагностики предрака и ранних форм рака.

**Ключевые слова:** патология шейки матки, цервикальный скрининг, кольпоскопия, оптическая когерентная томография.

## English

### Optimization of the neck of the uterus neoplasia diagnosis using optical coherent tomography

I.A. Kuznetsova, Obstetrician-Gynecologist

N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

**The aim** of the study is to substantiate the use expediency of the new algorithm of the neck of the uterus neoplasia diagnosis and to evaluate the approach effectiveness. An optical coherent tomography (OCT) has been used in this research.

**Materials and methods.** 380 patients with all the spectrum of the neck of the uterus states have been examined. Under the investigation there have been cytological investigation, and a HPV-test, a colposcopic examination, an OCT, a morphological investigation.

**Results.** An OCT is capable of visualizing the neck of the uterus mucous membrane at the layers level and intratissue elements. A method sensibility in recognition of a mucous membrane neoplasia is 82%, a specificity is 78%, the errors — 19.2% ( $\kappa=0.65$ ). An OCT-investigation is compatible with colposcopy in real clinical conditions. It is capable of differentiating the colposcopic signs according to a possible malignization risk based on optical picture types. An OCT as a diagnostic algorithm allows to reveal the neck of the uterus pathology and to decrease the biopsy volume by 34%.

**Conclusion.** A complementary use of colposcopy and OCT makes it possible to avoid not only random biopsies, but significantly decrease a number of wrong manipulations (more than by 30%).

An OCT method is certain to be included into the algorithm of the neck of the uterus examination at a stage of the indication detection and a biopsy site selection carrying out colposcopic investigation. This is sure to increase effectiveness of the precancer and cancer early diagnosis.

**Key words:** pathology of the neck of the uterus, cervical screening, colposcopy, optical coherent tomography.

Для контактов: Кузнецова Ирина Александровна, тел. моб. +7 906-357-46-23; e-mail: irakuz2007@mail.ru.

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у женщин. Ежегодно в мире регистрируется 510 000 новых случаев цервикального рака, более половины женщин умирает в течение первого года в связи с поздней диагностикой заболевания [1—3]. Важнейшей социальной проблемой является значительный рост РШМ в группе женщин репродуктивного возраста: прирост в данной категории с 1993 по 2002 гг. составил 150% [4]. РШМ у молодых женщин имеет более агрессивное течение, отмечается рост числа запущенных форм заболевания [5]. Высокий удельный вес запущенных стадий РШМ (более 40% по РФ) свидетельствует об ограниченных возможностях принятого алгоритма обследования [4, 6]. Проводятся активные исследования по поиску новых технологий для повышения эффективности диагностики РШМ. Например, показана перспективность использования флуоресцентной и рефрактерной спектроскопии в качестве метода диагностики цервикальной неоплазии [7—9]. В последнее десятилетие активно изучаются возможности применения оптической когерентной томографии (ОКТ) в диагностике РШМ [10—14]. ОКТ — неинвазивный метод получения в режиме реального времени изображения внутренней микроструктуры биологических тканей с разрешением на уровне тканевых слоев (15—20 мкм). ОКТ основана на интерферрометрическом детектировании обратнорассеянного света ближнего инфракрасного диапазона. Оптическая визуализация внутренней структуры биологических тканей при ОКТ обеспечивается разницей коэффициентов обратного рассеяния внутритканевыми элементами [15—18].

**Цель исследования** — обосновать целесообразность использования нового алгоритма диагностики неоплазии шейки матки с применением оптической когерентной томографии и оценить эффективность этого подхода.

**Материалы и методы.** Критерий включения пациенток в исследование — наличие показаний к кольпоскопии, критерий исключения — возраст моложе 18 лет. Исследования одобрены Этическим комитетом, все пациентки подписывали информированное добровольное согласие. Всего обследовано 380 женщин со всем спектром состояний экзоцервикса в возрасте от 18 до 76 лет, средний возраст  $33 \pm 1,5$  года.

Доброкачественные патологические состояния отмечены у 255 женщин (67%), из них эктопия — у 146 (38,4%), воспаление — у 52 (13,9%), кератоз — у 12 (3,2%) и цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени (ЦИН I) — у 45 (11,8%). Злокачественные патологические состояния имелись у 110 женщин (29%), из них ЦИН II—III — у 74 (19,2%), РШМ — у 36 человек (9,4%). У 15 женщин (4%) состояние экзоцервикса было в норме.

Для достижения поставленной цели был разработан поэтапный план исследований, дизайн которых определялся задачами этапа.

Задачей первого этапа (105 пациенток) было изучение возможности ОКТ визуализировать структурные элементы различных патоморфологических состояний

шейки матки. Предварительное исследование выполнено в условиях *ex vivo* (30 операционных образцов после гистерэктомии по различным показаниям) с маркировкой зоны интереса иглами, введенными в толщу объекта. Срез для гистологической верификации материала производился между иглами для получения максимально достоверных гистотомографических сопоставлений. В исследованиях *in vivo* первого этапа (75 пациенток с показаниями к кольпоскопии) ОКТ проводилась отсроченно, через сутки после базовой процедуры для исключения влияния стандартных контрастирующих агентов, используемых при кольпоскопии.

На втором этапе (120 пациенток) ставилась задача адаптировать ОКТ к основной процедуре цервикальной диагностики — кольпоскопии: изучить влияние стандартного теста (аппликация 5% раствора уксусной кислоты) на оптические свойства слизистой оболочки шейки матки, сформулировать ОКТ-критерии неоплазии шейки матки, разработать комбинированную методику ОКТ-кольпоскопии. Для этого ОКТ-сканирование выполнялось как этап стандартной кольпоскопии. Биопсия с гистологической верификацией материала проводилась при наличии показаний по данным кольпоскопии.

В задачу третьего этапа (155 пациенток) входила оценка эффективности разработанной методики. Для этого ОКТ-кольпоскопия включена в стандартный алгоритм диагностики неоплазии шейки матки. У первой подгруппы (100 пациенток) выполнена морфологическая верификация всех случаев атипических кольпоскопических признаков (АКП), что позволило провести статистический анализ. У второй подгруппы (55 пациенток) решение о проведении биопсии основывалось на данных комбинированного метода (кольпоскопии и ОКТ), что позволило у ряда пациенток отказаться от морфологической верификации окончательного диагноза и потребовало динамического наблюдения, продолжительность которого составила 3 года с интервалами 3—6 мес в зависимости от результатов обследования.

Кольпоскопию выполняли на стандартном оборудовании — кольпоскопе 150FC Zeiss Medical Devices (Германия) и цифровом видеокольпоскопе Sensitec SLC 2000 (Нидерланды) — и по стандартной методике. Для получения ОКТ-данных использован компактный переносной оптический когерентный томограф (Институт прикладной физики РАН, Н. Новгород, сертификат №29/13010104/6204-04 от 2005 г., подтверждение в 2008 г.). Длина волны излучения томографа — 1280 нм, разрешение по глубине — 15 мкм, латеральное — 30 мкм, время получения ОКТ-изображения размером 200x200 пикселей — 1—3 с, глубина зондирования — до 2 мм, сменный зонд — 2,7 мм в диаметре. Для получения данных рабочую поверхность зонда подводят к нужной зоне и удерживают неподвижно в течение 1—3 с.

ОКТ-данные в виде двумерных изображений отображаются на экране персонального компьютера в режиме реального времени. Оценку проводят по нескольким параметрам: структурность, уровень сигнала, наличие включений, слоистость, характеристика границ, ско-

рость и характер угасания сигнала. Подробная методика ОКТ-исследования и интерпретации изображений описана в работе [18]. Для ОКТ-исследований не требуется обезболивания, дополнительной подготовки пациенток и особых инфраструктурных условий. Стерилизацию сменных оптических зондов проводят по стандартному протоколу для эндоскопического оборудования.

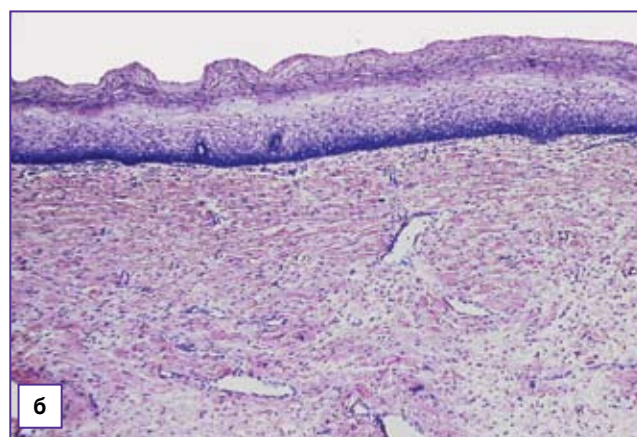
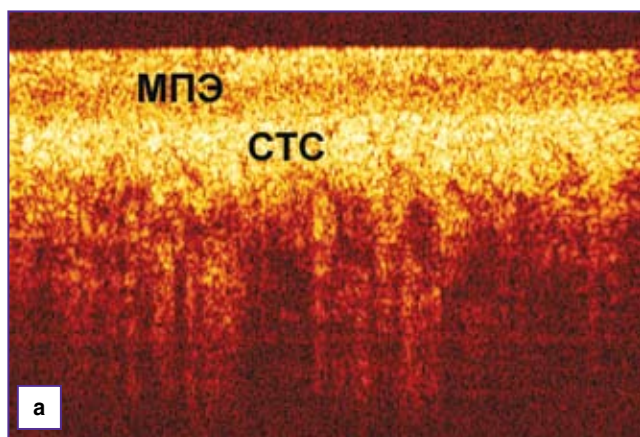
Кольпоскопические и ОКТ-данные верифицированы морфологически, гистологическое исследование выполнено по стандартной методике с окраской препаратов гематоксилином и эозином. Концепция трактовки результатов построена на основании сопоставлений кольпоскопических, ОКТ- и гистологических данных.

**Результаты.** На первом этапе работы установлено, что ОКТ способна визуализировать внутритканевые элементы шейки матки: многослойный плоский эпителий, соединительнотканную строму, сосуды, железы, протоки желез.

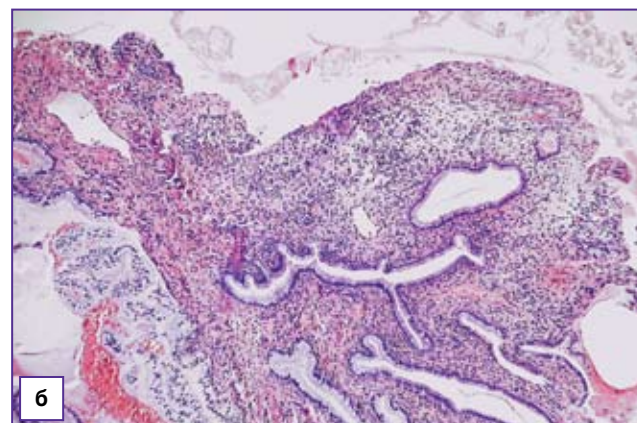
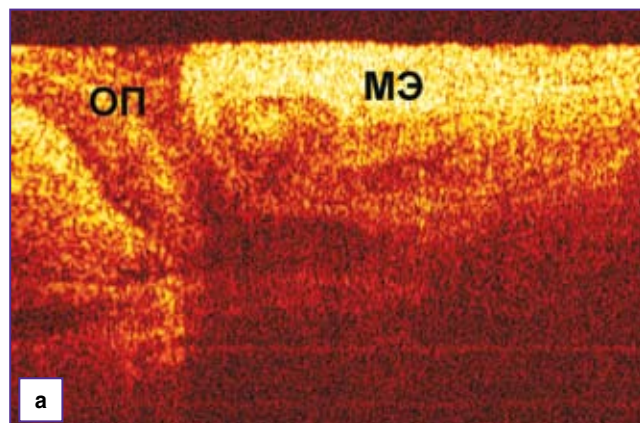
Проведенный сравнительный анализ ОКТ-изображений и гистологических данных шейки матки при различных морфологических состояниях: норме (рис. 1), доброкачественной метаплазии (рис. 2) и тяжелой дисплазии (рис. 3) — позволил выявить оптические крите-

рии доброкачественных и злокачественных состояний. На данном этапе исследования ОКТ-признаками доброкачественных процессов мы считали структурность (как вариант — слоистость) изображения, четкие, контрастные границы внутренних элементов изображения, постепенное снижение интенсивности сигнала с сохранением его на всю глубину кадра. Основным критерием малигнизации, по нашему мнению, является потеря структурности изображения. Для оценки эффективности разработанных критериев был проведен тест по слепому распознаванию состояния малигнизации. Результаты показали, что в целом метод демонстрирует чувствительность — 82%, специфичность — 78%, ошибки — 19,2% при  $\kappa=0,65$ , где  $\kappa$  — индекс согласия специалистов. Однако ряд процессов трудно дифференцируются с помощью ОКТ, максимальный процент ошибок (41%) связан с ложно-положительным распознаванием метаплазии при отсутствии внутритканевых включений и формированием в связи с этим бесструктурных ОКТ-изображений.

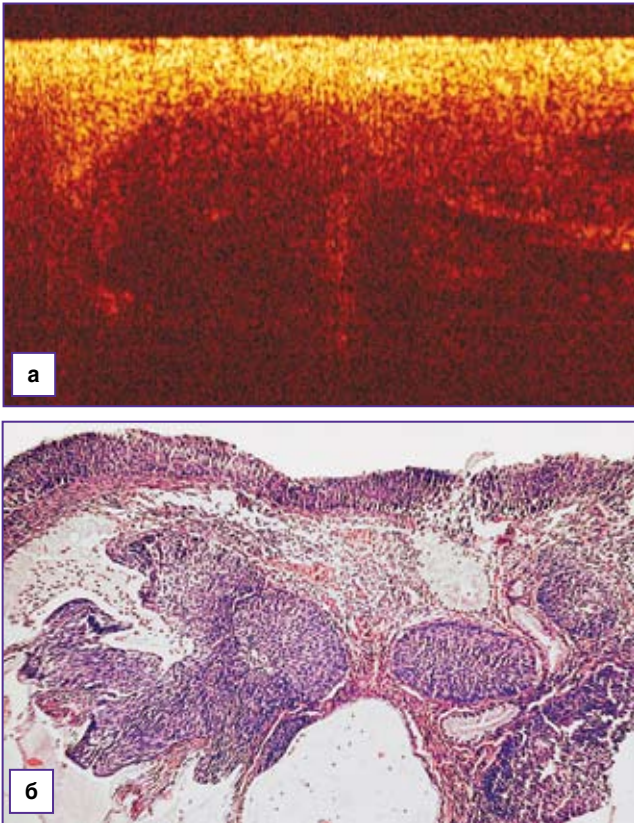
С целью адаптации методики к стандартному протоколу обследования шейки матки и повышения диагностической эффективности метода на втором этапе



**Рис. 1.** Неизменная слизистая оболочка шейки матки: а — данные ОКТ-исследования, б — гистологии. ОКТ-изображение представлено в псевдоцветной позитивной палитре. Размер кадра гистологического изображения — 0,97x0,77 мм, ув. 100, окраска — гематоксилином и эозином. Здесь МПЭ — многослойный плоский эпителий, СТС — соединительнотканная строма



**Рис. 2.** Метапластический регенерат зоны эктопии: а — данные ОКТ-исследования, б — гистологии. Ув. 100, окраска — гематоксилином и эозином. Здесь ОП — открытый проток, МЭ — метапластический эпителий



**Рис. 3.** Цервикальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени: а — данные ОКТ-исследования, б — гистологии. Ув. 100, окраска — гематоксилином и эозином

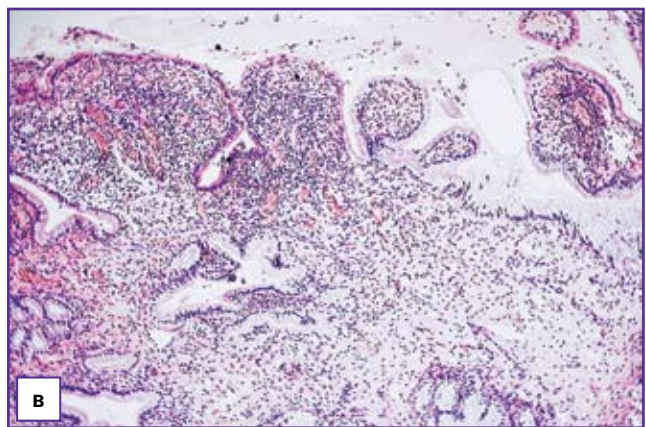
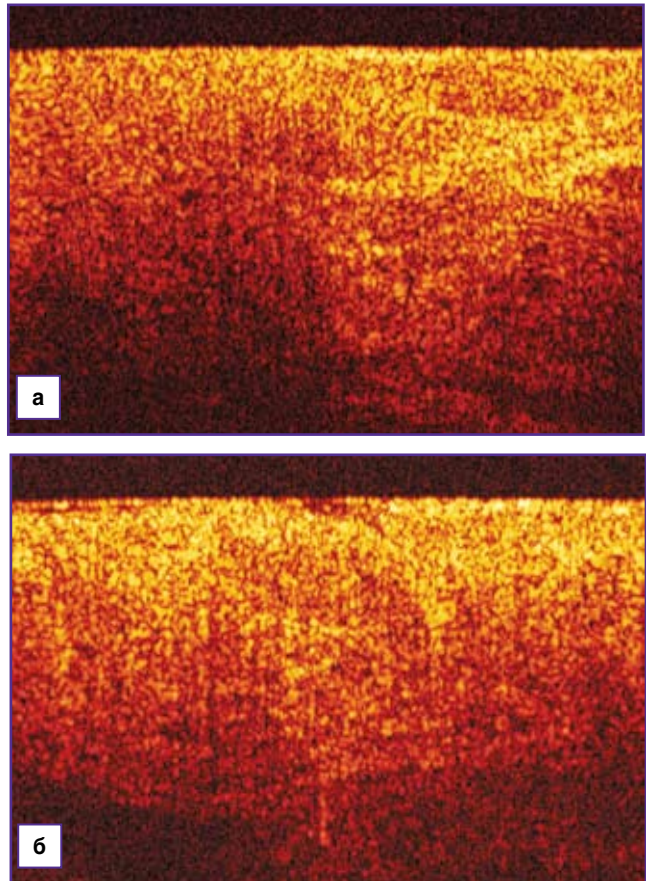
проводилось изучение влияния на ОКТ-изображения шейки матки традиционного кольпоскопического теста. Установлено, что локальное нанесение уксусной кислоты при тяжелой неоплазии слизистой оболочки шейки матки приводит к уменьшению глубины ОКТ-сканирования в 2—3 раза и повышению уровня сигнала в верхних отделах изображения. С учетом того факта, что наибольшие диагностические сложности и при кольпоскопии, и при ОКТ вызывает интерпретация состояния незрелой метаплазии, нами были сформулированы дифференциальные критерии ОКТ-визуализации метапластического и неопластического эпителиев с учетом влияния уксусной кислоты:

при наличии незрелой метаплазии ОКТ-изображение сохраняет бесструктурный характер при той же глубине информативного сигнала (рис. 4);

при тяжелой дисплазии и РШМ повышается скорость угасания сигнала, что выражается значительным уменьшением глубины сканирования (рис. 5).

Проведенное слепое тестирование показало, что такой подход к получению и интерпретации ОКТ-данных повышает специфичность метода: частота ложно-положительного распознавания метаплазии снизилась с 41 до 15%.

На основании полученных данных были окончательно сформулированы критерии интерпретации ОКТ-изображений и разработана методика ОКТ-кольпоскопии, которая не нарушала логики традиционного

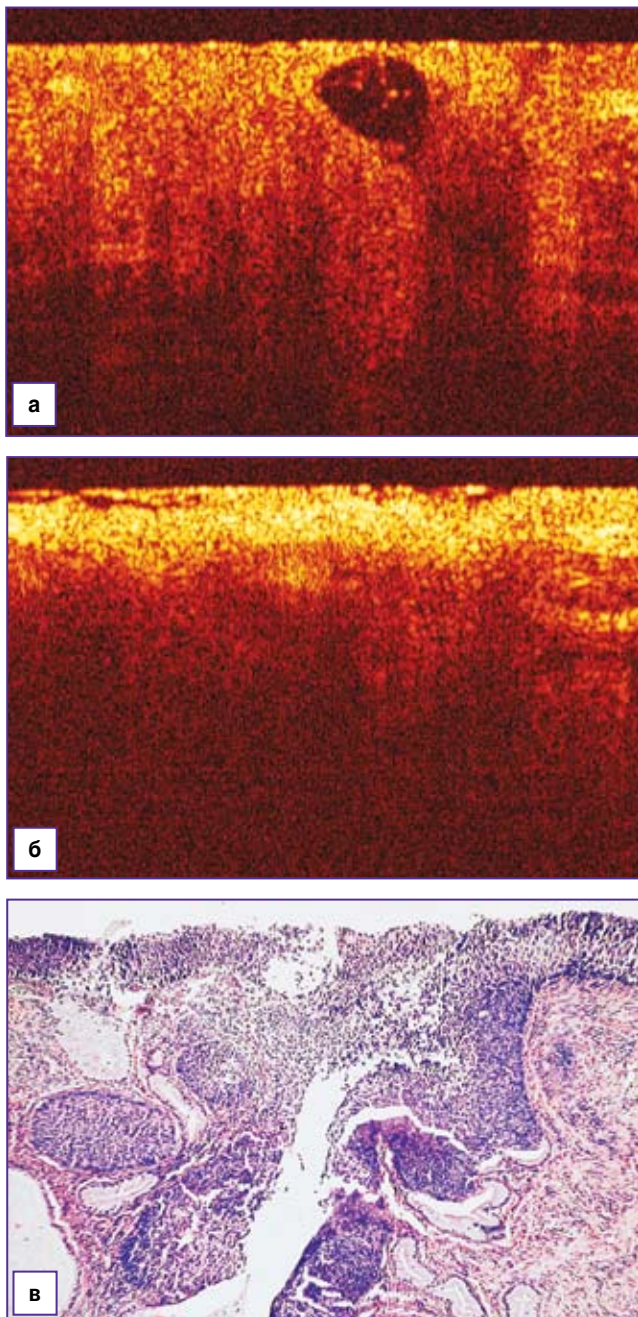


**Рис. 4.** Плоскоклеточная метаплазия. Данные ОКТ-исследования (а — до нанесения 5% уксусной кислоты, б — после нанесения 5% уксусной кислоты) и гистологии (в) слизистой оболочки шейки матки. Ув. 100, окраска — гематоксилином и эозином

подхода к диагностике патологии шейки матки. Основным оптическим критерием малигнизации шейки матки является бесструктурное ОКТ-изображение с информативной глубиной сканирования 1/2—1/3 кадра. По нашему мнению, получение подобного изображения служит показанием к биопсии.

Новый диагностический протокол обследования шейки матки включает три этапа:

стандартная (с использованием уксусной кислоты) кольпоскопия;



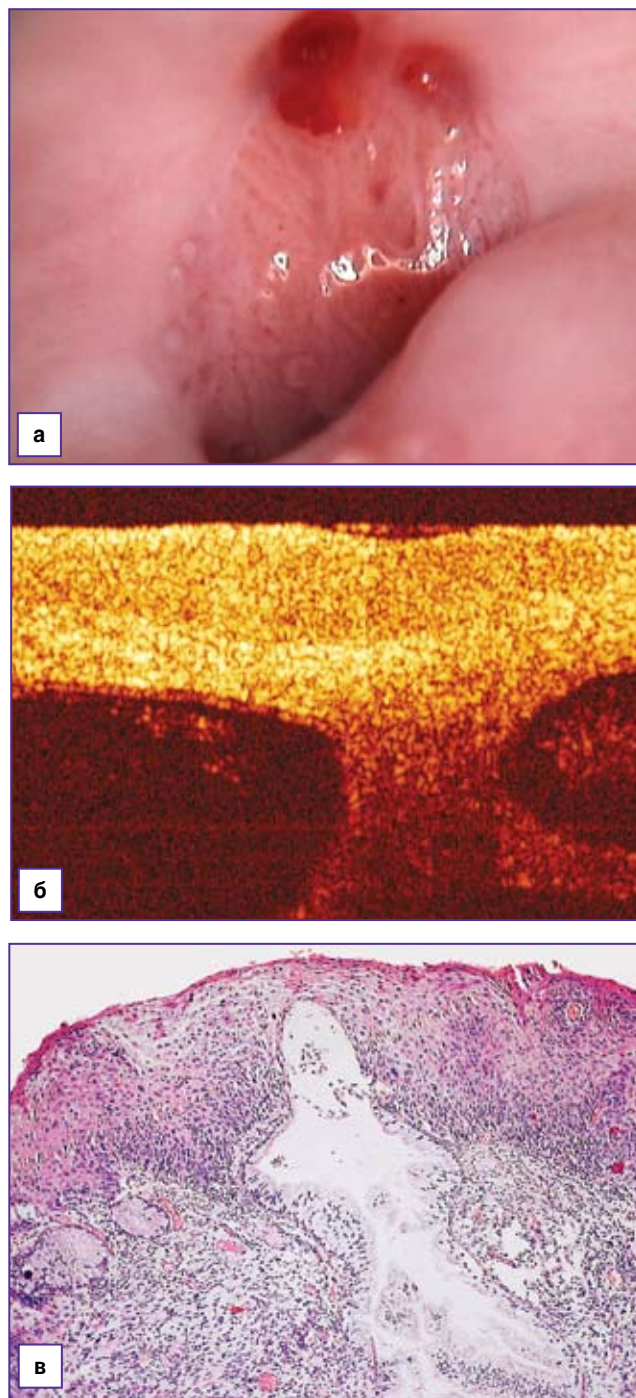
**Рис. 5.** ЦИН тяжелой степени. Данные ОКТ-исследования (а — до нанесения 5% уксусной кислоты, б — после нанесения 5% уксусной кислоты) и гистологии (в) слизистой оболочки шейки матки. Ув. 100, окраска — гематоксилином и эозином

ОКТ-сканирование атипических кольпоскопических зон;

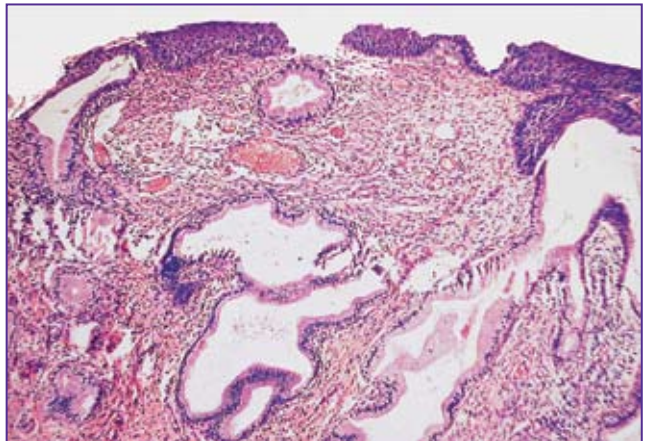
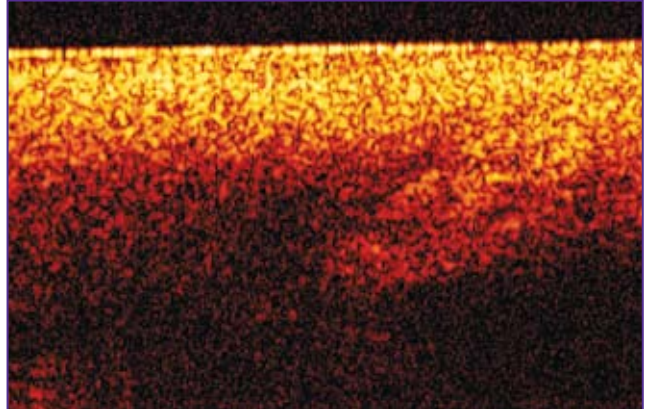
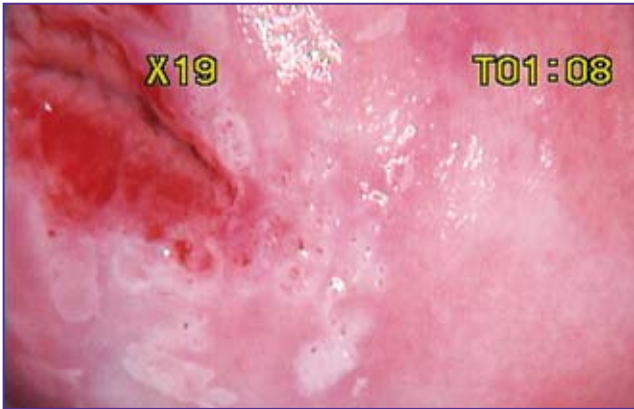
проведение прицельной биопсии слизистой оболочки шейки матки по критериям ОКТ.

Разработанная методика была апробирована на третьем этапе исследования. На (рис. 6, а и 7, а) представленных сходных кольпоскопических картинах двух пациенток наличие пунктации и ацето-белой реакции в зоне плоскоклеточной метаплазии является показанием к биопсии. При ОКТ-сканировании этих зон полу-

чены различные типы изображений, один из которых (рис. 7, б) соответствует критериям малигнизации. В соответствии с существующим стандартом биопсия была проведена в обоих случаях. Результаты показали, что в случае «доброкачественной» ОКТ-визуализации имеет место плоскоклеточная метаплазия (рис. 6, в), а при ОКТ-критериях малигнизации морфологически верифицирована тяжелая дисплазия (рис. 7, в).



**Рис. 6.** Плоскоклеточная метаплазия. Данные кольпоскопии (а), ОКТ-исследования (б) и гистологии (в) слизистой оболочки шейки матки. Ув. 100, окраска — гематоксилином и эозином



**Рис. 7.** ЦИН тяжелой степени. Данные кольпоскопии (а), ОКТ-исследования (б) и гистологии (в) слизистой оболочки шейки матки. Ув. 100, окраска — гематоксилином и эозином

Оценка эффективности разработанного протокола ОКТ-кольпоскопии при принятии решения о проведении биопсии шейки матки проведена в рандомизированном исследовании на достаточном статистическом материале (100 пациенток). По данным кольпоскопии показания к биопсии были у 84% обследованных пациенток, по данным ОКТ — лишь в 38% случаев. Гистологические исследования биопсийного материала подтвердили наличие доброкачественных состояний в случае «доброкачественных» оптических образов.

Полученные нами данные позволили отказаться от проведения биопсии при наличии «доброкачественной» ОКТ-визуализации. Данный подход применен у 30 пациенток, которым проводилось динамическое наблюдение с использованием ОКТ. В этой группе пациенток решение о биопсии принималось на основании совокупных данных ОКТ и кольпоскопии. В результате за три года наблюдения биопсия была проведена у 30% больных, частота выявления ЦИН II—III степени составила 16%. В контрольной группе, которая состояла из 25 пациенток, динамическое наблюдение за состоянием шейки матки проводилось по стандартному протоколу: цитология, ВПЧ-тест, кольпоскопия. Решение о биопсии принималось только на основании данных кольпоскопии. В результате за тот же период наблюдения (3 года) биопсия была проведена у 64% больных, частота выявления ЦИН II—III степени составила 12%.

**Обсуждение.** Кольпоскопия является основным методом диагностики патологии шейки матки [6]. Однако

ее возможности значительно ограничивает недостаточная специфичность при диагностике предрака и начальных форм РШМ, составляющая 10—48% [19, 20]. Это связано с тем, что аналогичные кольпоскопические признаки могут наблюдаться как при доброкачественных, так и при ранних проявлениях злокачественных состояний шейки матки [21, 22]. Другой проблемой кольпоскопии является субъективизм, когда интерпретация полученных данных во многом зависит от опыта врача, что приводит к значительным разногласиям в трактовке результатов и очень низким показателям индекса согласия специалистов ( $\kappa=0,17—0,26$ ) [23]. По мнению M. Stoler, даже самые опытные специалисты пропускают при кольпоскопии от 26 до 42% ранней неоплазии [24]. Компенсаторной технологией в данной ситуации является применение рандомной биопсии [24, 25]. Результаты нашего исследования позволяют предложить с целью минимизации недостатков кольпоскопии использование неинвазивной методики ОКТ: она обладает вполне высокой диагностической эффективностью (81%) и является достаточно объективным методом ( $\kappa=0,65$ ). Предлагаемый нами протокол предполагает комплементарное использование кольпоскопии и ОКТ. Такой подход позволяет не только избежать рандомных биопсий, но и значительно (более чем на 30%) снизить число ошибочных манипуляций. Целесообразность, эффективность и безопасность такого подхода подтверждают не только статистические данные, но и результаты динамического наблюдения.

**Заключение.** Метод ОКТ может быть включен в алгоритм обследования шейки матки на этапе определения показаний и выбора места биопсии при кольпоскопическом исследовании, что безусловно повысит эффективность и своевременность диагностики предрака и ранних форм рака.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (госконтракт №02.522.11.2002), РФФИ (грант 08-02-99049) и Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине». Автор выражает благодарность д.м.н. Н.М. Шаховой, профессору Т.С. Качалиной, профессору Н.Д. Гладковой, к.м.н. И.А. Январевой, к.м.н. Е.Э. Юнусовой, научным сотрудникам Е.Б. Киселёвой и М.М. Карабут за методическую и техническую поддержку, а также персоналу Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко и Областного онкологического диспансера за участие в клинических исследованиях.

### Литература

1. *Jemal A., Siegel R., Ward E. et al.* Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43—66.
2. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al.* Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74—108.
3. *Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др.* Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Акушерство и гинекология* 2006; 6: 27—30.
4. Профилактика рака шейки матки. М: МЕДпресс-информ; 2007; 56 с.
5. *Евстигнеева Л.А., Бахидзе Е.В., Семиглазов В.В. и др.* Роль вирусологических факторов в развитии рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста. *Журнал Акушерства и женских болезней* 2009. Спецвыпуск; LVII: 153—154.
6. *Маршетта Ж., Декамп Ф.* Кольпоскопия. Метод и диагностика. М: МЕДпресс-информ; 2009; 200 с.
7. *Ашрафян Л.А., Те С.А., Огрызкова В.Л. и др.* Трехмерная эхография при раке шейки матки. *Медицинская визуализация* 2003; 3: 173—177.
8. *Huh W.K., Cestero R.M., Garcia F.A. et al.* Optical detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in vivo: results of a 604-patient study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(5): 1249—1257.
9. *Новикова Е.Г., Трушина О.И., Соколова В.В. и др.* Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия предопухоловой патологии и начальной формы рака шейки матки. *Российский онкологический журнал* 2005; 6: 28—34.
10. *Shakhova N.M., Feldchtein F.I., Sergeev A.M.* Applications of optical coherence tomography in gynecology. In: B.E. Bouma, G.J. Tearney, editors. *Handbook of optical coherence tomography*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2002; p. 649—672.
11. *Кузнецова И.А., Гладкова Н.Д., Шахова Н.М. и др.* Акушерство и гинекология 2003; 6: 33—35.
12. *Escobar P.F., Belinson J.L., White A. et al.* Diagnostic efficacy of optical coherence tomography in the management of pre-invasive and invasive cancer of the uterine cervix and the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(3): 470—474.
13. *Escobar P.F., Rojas-Espaillet L., Tisci S. et al.* Optical coherence tomography as a diagnostic aid to visual inspection and colposcopy for preinvasive and invasive cancer of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(5): 1815—1822.
14. *Kuznetsova I.A., Gladkova N.D., Gelikonov V.M. et al.* OCT in Gynecology. In: W. Drexler and J.G. Fujimoto, editors. *Optical coherence tomography: technology and applications*. Springer; 2008; p. 1211—1240.
15. *Huang D., Wang J., Lin C.P. et al.* Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178—1181.
16. *Sergeev A.M., Gelikonov V.M., Gelikonov G.V. et al.* In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa. *Opt Express* 1997; 1(13): 432—440.
17. *Fujimoto J.G., Pitris C., Boppart S.A. et al.* Optical coherence tomography, an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2000; 1(2): 9—25.
18. Руководство по оптической когерентной томографии. Под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.М. Сергеева. М: Медицинская книга; 2007; 296 с.
19. *Dexeus S., Cararach M., Dexeus D.* The role of colposcopy in modern gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(4): 269—277.
20. *Ferris D.G., Litaker M.S.* Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(6): 1934—1941.
21. *Burghardt E., Pickel H., Girardi F.* Primary care colposcopy: textbook and atlas, 1st ed. Thieme Medical Publishers 2002, 168 p.
22. *Massad L.S., Collins Y.C.* Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 424—428.
23. *Massad L.S., Jeronimo J., Schiffman M.M.* Interobserver Agreement in the Assessment of Components of Colposcopic Grading. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1279—1284.
24. *Stoler M.* Accuracy and limitations of colposcopic performance. *Proceedings of International Congress EUROGIN; 2010 Feb. 4—8; Monte Carlo, Monaco; p. 46.*
25. *Pretorius R.G., Zhang W.H., Belinson J.L. 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—434.