

## Triaža na kolposkopiji: odločanje o zdravljenju sprememb materničnega vratu PIL-VS

Maja Pakiž, Andraž Dovnik, Andrej Cokan

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor

### Povzetek

Uvedba presejalnih programov za odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu in zgodnjih oblik raka materničnega vratu (RMV) je pri nas in v svetu povezana s pričakovanim porastom ugotovljenih predrakavih sprememb na materničnem vratu in njihovemu zdravljenju. V splošnem se po veljavnih nacionalnih smernicah svetuje zdravljenje sprememb PIL VS, medtem ko lezije PIL NS navadno spremljamo. Največji klinični izziv trenutno predstavljajo mlajše ženske, pri katerih je skrb za zaplete v nosečnosti po ekscizijskih tehnikah zdravljenja lahko večja od skrbi za razvoj RMV. To so predvsem ženske, ki imajo CIN2p16+ spremembo, ki pri mlajših izzveni v 60 % (pogosteje kot v splošni populaciji) in je posledično verjetnost za razvoj RMV majhna. Ameriško združenje za kolposkopijo je to vprašanje že uvedlo v posodobljene smernice in v določenih okoliščinah predlaga spremljanje kot možno pot. Trenutno še ni nobenih prospektivno validiranih prognostičnih biomarkerjev, na podlagi katerih bi lahko določili, katere CIN2 bodo napredovale v višje stopnje in katere izzvenele. V novejših raziskavah kot biomarkerje proučujejo metilacijo HPV in analizo mikrobioma.

**Ključne besede:** Zdravljenje PIL VS, LLETZ, kolposkopija

### Uvod

Uvedba presejalnih programov za odkrivanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (RMV) je povezana z jasnim uspehom. Incidenca in umrljivost zaradi RMV sta se v razvitih državah in pri nas bistveno zmanjšali. Pričakovano pa sta začeli naraščati incidenca in zdravljenje predrakavih sprememb na materničnem vratu (MV). RMV ima znano predrakavo spremembo, ki počasi napreduje. Prav tako poznamo učinkovito in minimalno invazivno zdravljenje predrakavih sprememb. To nam omogoča uspešno preprečiti, da ženska zboli z rakom (1–3). Predrakave spremembe v grobem in s trenutnimi histopatološkimi značilnostmi razdelimo v visokorizične in nizkorizične. Nizkorizične spremembe navadno spremljamo. Visokorizične pa po priporočilih zdravimo, in sicer z destrukcijo, ablacijo ali ekscizijo. Zdravljenje je varno, zgodnji perioperativni zapleti so redki in navadno klinično sprejemljivi, dolgoročno pa se lahko pojavijo težave s prezgodnjimi porodi v naslednjih nosečnostih (4). To je še posebej pomembno, saj najpogosteje zbolevajo ravno ženske v rodni dobi, in sicer stare 25 do 35 let. V nadaljevanju bomo prikazali pregled trenutnih še veljavnih priporočil za zdravljenje

ter vpogled v potekajoča raziskovanja, katerih namen je zmanjšati invazivnost zdravljenja ali bolje opredeliti lezije, ki jih lahko varno spremljamo.

### Ploščatocelične predrakave spremembe na materničnem vratu

Predrakave spremembe na MV razdelimo v ploščatocelične in žlezne. Tako pri ploščatoceličnih predrakavih lezijah in invazivnem ploščatoceličnem RMV kot pri žleznih predrakavih lezijah in invazivnem žleznem RMV so za nastanek sprememb odgovorni onkogeni človeški papilomavirusi (HPV) (5, 6). Leta 2012 je stopila v veljavo LAST (angl. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions) klasifikacija. Namesto trostopenjske razdelitve ploščatih intraepiteljskih lezij (CIN1, CIN2 in CIN3) je predlagala dvostopenjsko razdelitev, ki naj bi bolje odražala biološke karakteristike prehodnih sprememb, ki jih povzročajo HPV, in perzistentnih predrakavih sprememb. Namesto CIN1 in CIN2p16- (p16 je beljakovina, od ciklina odvisen inhibitor kinaze A2) sprememb smo začeli uporabljati termin ploščatocelična intraepiteljska lezija nizke stopnje (PIL NS), namesto CIN2p16+

in CIN3 sprememb pa ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL VS) (6, 7).

Pri spolno aktivnih mladih ženskah PIL NS spontano izzveni v 60–70 % primerov v prvem letu in v 90 % primerov v 3 letih (8). V daljšem časovnem obdobju (povprečno 16,5 mesecev) približno 10–13 % PIL NS napreduje do PIL VS. Ocenjeno je, da CIN2 spontano regredira v 43 %, vztraja pri 35 % in napreduje v karcinom in situ ali invazivni karcinom v 22 % primerov. V primerjavi s CIN2, CIN3 spontano izzveni v 32 %, vztraja pri 56 % in napreduje v invazivni karcinom v 14 % primerov (9).

### **Obravnavna in zdravljenje ploščatoceličnih lezij na materničnem vratu**

#### *Splošna populacija*

Trenutna splošna priporočila za odločitev o zdravljenju predrakavih sprememb torej upoštevajo tveganje pri posamezni spremembi za pojav RMV in tveganja, povezana z zdravljenjem. Pomembno dodatno dejstvo za odločanje, ali bomo spremembo spremljali ali zdravili, je pričakovano sodelovanje žensk. Načelno lahko opazujemo lezije, pri katerih je velika verjetnost, da bodo izzvenele, to je PIL NS. Lezije PIL VS so povezane z večjim tveganjem za razvoj RMV in jih običajno zdravimo. Slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2011 v primeru histološko potrjene CIN2 ali CIN3 priporočajo zdravljenje, in sicer z ekscizijo spremembe na MV (10). Zdravljenje je učinkovito, po zdravljenju pa tveganje za RMV ostane večje še 20 let po zdravljenju (11).

#### *Nosečnice*

Posebna podskupina so nosečnice, pri katerih je v primeru histološko potrjene PIL VS potrebno s kolposkopijo in diagnostičnimi metodami izključiti invazijo, nato pa lezije ponavadi spremljamo. Spremljanje se izvaja na 12 tednov s kolposkopijo in citološkim brisom, biopsijo ponovimo le v primeru pojava kolposkopskih ali citoloških znakov za invazijo, ECC pa je kontraindiciran (12). PIL VS v poporodnem obdobju izzveni v približno 70 %, hkrati pa je napredovanje bolezni v RMV zelo redko (13). V primeru kliničnega suma na že prisotno invazijo svetujemo preusmeritev v terciarni center in obravnavo na konziliju.

#### *Mlajše ženske*

Pri mlajših ženskah spodnja in zgornja starostna meja v strokovni literaturi nista določeni; za mlajše so

opredeljene tiste, pri katerih je tveganje za obrodne zaplete večje kot tveganje za razvoj RMV v času opazovanja. Pri mlajših ženskah CIN2p16+ lezije pogosteje izzvenijo kot pri starejših, in sicer v 60 %, v primerjavi s splošno populacijo, kjer izzvenijo v 50 %, posledično pa je tudi razvoj RMV pri mlajših ženskah manj verjeten. Ob vse višji starosti nosečnic in zavedanju, da je zdravljenje predrakavih sprememb na MV povezano z večjim tveganjem za prezgodnji porod in izgubo nosečnosti v drugem trimesstru, se tako pojavlja potreba po novih markerjih, ki bi natančneje opredelili tveganje za prehod PIL VS v RMV (14).

Kot smo že omenili, približno 14 % CIN3 napreduje v RMV, zato je pri CIN3 zdravljenje smiselno. Tudi novejši ameriške smernice iz leta 2020 priporočajo zdravljenje CIN3 pri vseh bolnicah, konzervativna obravnavna teh bolnic z opazovanjem ni sprejemljiva (9, 10, 15).

Mlajše ženske s histološko potrjeno CIN2p16+ lezijo pa so tiste, pri katerih se nam v klinični praksi postavlja vprašanje, ali je tveganje za RMV bolj ali manj pomembno od tveganja oziroma skrbi za bodoče nosečnosti. V tej populaciji je verjetnost, da lezija spontano izzveni, večja kot v splošni populaciji, verjetnost za nastanek RMV pa manjša. Ob tem se verjetnost za prezgodnji porod podvoji, je pa v absolutnih številkah še vedno majhna (4). Ameriško združenje za kolposkopijo je v že prej omenjenih priporočilih prepoznalo to strokovno dilemo in tako od leta 2020 svetuje pri ženskah, mlajših od 25 let, in pri ženskah, starejših od 25, pri katerih je skrb za bodoče nosečnosti večja od skrbi za razvoj raka, da se lahko CIN2p16+ lezije samo spremljajo. Ob tem morajo biti lezije seveda v celoti kolposkopsko vidne (24). V primeru sledenja je pri mlajših od 25 let priporočeno sledenje na 6 mesecev s kolposkopijo in citologijo MV, pri starejših od 25 let pa s kolposkopijo in določanjem prisotnosti visokorizičnih HPV. V primeru razvoja CIN3 ali vztrajanja CIN2 v obdobju dveh let se priporoča zdravljenje spremembe. V primeru CIN1 ali manj pri dveh zaporednih kontrolah se interval sledenja podaljša na eno leto (15).

Trenutna ameriška priporočila temeljijo predvsem na verjetnostih za napredovanje CIN2p16+ lezije. Za varnejšo odločitev o spremljanju ali zdravljenju bi potrebovali več znanja o patogenezi nastanka RMV. Poteka več raziskav, ki iščejo markerje, s katerimi bi bolj zanesljivo lahko napovedali, ali bo lezija napredovala v RMV ali ne. Predvsem se proučujejo epigenetske spremembe, torej spremembe, ki vplivajo na izražanje

nje genov (za razliko od spremembe samih genov, torej mutacij genov). Največ trenutno obljublajo raziskave DNK metilacije s HPV povezanih genov (16–18). Zaenkrat še ni rezultatov, ki bi lahko bili neposredno prevedeni v klinično prakso.

### Načini zdravljenja predrakavih sprememb

V osnovi ločimo kirurške in ne-kirurške vrste zdravljenja predrakavih sprememb na materničnem vratu. Cochranova metaanaliza je pokazala, da ni razlik v stopnji ponovitev med različnimi kirurškimi tehnikami zdravljenja, ablacijskimi in ekscizijskimi, je pa konizacija s široko zanko omogočila najbolj zanesljiv vzorec za histološko preiskavo (19).

Ablacijske metode (krioterapija, hladna koagulacija, elektrokoagulacijska diatermija in laserska evaporacija) lezije uničijo in ne izrežejo in so tako primernejše za tiste spremembe, ki so v celoti vidne in histološko potrjene oziroma ne potrebujemo histološkega pregleda. Po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije ablacijsko zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu ni sprejemljivo, če lezija pokriva več kot 75 % transformacijske cone in če sega v cervikalni kanal (20). Tovrstno zdravljenje je nesprejemljivo tudi ob sumu na invazivno rakavo obolenje, po predhodnem zdravljenju CIN2+ (CIN2p16+, CIN3 ali invazivnega raka), v primeru CIN2+ v biopsiji endocervikalnega kanala, v primeru nezadovoljive biopsije in nepopolno vidne transformacijske cone ali nevidnega zgornjega roba lezije (15).

Daleč najpogostejše so ekscizijske metode, med njimi seveda v prvi vrsti LLETZ. LLETZ načeloma izvaja ambulantno z uporabo lokalnega anestetika, z ali brez vazopresorjev, ki se nanese neposredno na maternični vrat. Klasično konizacijo s skalpelom danes redko uporabljamo. Običajno jo izvaja v regionalni ali splošni, lahko pa tudi v lokalni anesteziji. Uporabljamo jo lahko pri sumu na mikroinvazivno bolezen, v nekaterih primerih žleznih lezij ali kadar moramo odstraniti večji volumen tkiva. Najpogostejša zgodnja zapleta po LLETZ sta krvavitev (v 6,8–8,8 % primerov) in vnetje (v 0–2 % primerov) (21–23). Manj pogosti zapleti so poškodba MV, bolečine v medenici in stenoza cervikalnega kanala (24). Po klasični konizaciji je verjetnost za perioperativne zaplete večja, pooperativna krvavitev se lahko pojavi v 5–15 %, vnetje pa v 0,2–6,8 % (25). Še pomembneje pa je, da je po klasični konizaciji pomembno večja verjetnost neželenega izida nosečnosti. Ženske, pri katerih je bil narejen kateri koli poseg z ekscizijo na MV, imajo znatno večje možnosti za prezgodnji porod,

zlasti za ekstremno nedonošenost pred 28. tednom in hudo nedonošenost pred 32. tedni. Pri konizaciji s skalpelom je razmerje obetov (OR) za prezgodnji porod pred 37. tednom gestacije 3,13 (95% CI; 2,74–3,57), za prezgodnji porod pred 28. tednom gestacije pa 5,96 (95% CI; 4,3–8,3). Pri ženskah po LLETZ pa je OR za prezgodnji porod pred 37. tednom gestacije 1,95 (95% CI; 1,68–2,25), za prezgodnji porod pred 28. tednom gestacije pa 2,88 (95% CI; 1,87–4,43) (4).

Ob tem se je potrebno zavedati, da klasična konizacija ne pomeni večje verjetnosti odstranitve celotne lezije in da je za zadovoljiv rezultat v smislu radikalnosti posega LLETZ povsem zadovoljiva metoda. Klasična konizacija zato ni boljša (26), ima pa več zapletov ter je povezana s potrebo po splošni ali regionalni anesteziji. Zato naj se v sodobnem času v prvi vrsti izvaja LLETZ v ambulantem okolju. Za izvedbo ekscizije se lahko uporabljata tudi harmonični skalpel ali laser, ki pa se v našem okolju zaenkrat nista splošno uveljavila.

Najbolj radikalno kirurško zdravljenje je histerektomija, ki ima omejeno vrednost za zdravljenje predrakavih sprememb. Povezana je z več kratko- in dolgoročnimi zapleti, ki lahko vplivajo na kvaliteto življenja. O možnosti histerektomije se lahko pogovorimo z ženskami v menopavzi, ki imajo ponavljajoče se ali vztrajajoče PIL VS, s sočasno patologijo telesa maternice ali pri tistih, ki so zaključile s svojim reproduktivnim obdobjem. Histerektomija je lahko metoda izbire tudi, kadar se ne moremo poslužiti drugih ekscizijskih metod, npr. zaradi skrajšanega materničnega vratu po predhodnih ekscizijskih posegih (27).

Treba je poudariti, kako pomembna je natančna predoperativna diagnostika. Na eni strani je pomembno izključiti lezije nizke stopnje, pri katerih histerektomija ni potrebna, na drugi strani pa je potrebno izključiti RMV, saj navadna histerektomija, razen izjemoma v zelo zgodnjih stadijih, ni ustrezno zdravljenje, zato je potrebno predoperativno opraviti še drugo slikovno diagnostiko (28).

### Nekirurške metode zdravljenja

Nekirurške metode, ki so jih preučevali za zdravljenje PIL, so fotodinamična terapija (29), zaviralci ciklo-oksigenaze-2 (30), cepiva (31), spremembe v okolju (32), uporaba topičnih zdravil (cidofovir, difluorometilornitin, vse-trans retinojska kislina, trikloroocetna kislina (33–36) in peroralna sredstva (37).

Vsa naštetna zdravila in ukrepi se uporabljajo predvsem v raziskovalne namene in niso primerni za uporabo v praksi. V naši ustanovi smo raziskovali učinek imikvimoda na PIL VS. Imikvimod v osnovi deluje kot modulator imunskega sistema, in sicer deluje lokalno kot agonist Toll-like receptorja 7. Zdravljenje z imikvimodom je bilo uspešno pri 51,9 % bolnic s PIL VS in pri 73,9 % bolnic s CIN2p16+. Zdravljenje je bilo bistveno manj uspešno v primerjavi z LLETZ, le v skupini s CIN2p16+ je bilo primerljivo, vendar je bila ta analiza podskupine narejena naknadno, zato je te rezultate potrebno razlagati previdno. Pomembno je tudi, da je bilo zdravljenje povezano z visokim odstotkom stranskih učinkov, vsaj enega od stranskih učinkov je imelo 88,5 % bolnic (38), opažen pa je bil tudi zelo redek pozni stranski učinek, in sicer izpadanje las (39).

Druga obetajoča spojina, ki je prav tako predmet raziskav, je 5-fluorouracil. Pri njegovi uporabi so raziskovalci dosegli dobre stopnje regresije visoko rizičnih lezij (nad 80 %), vendar pa moramo opozoriti, da je pri uporabi vseh topičnih zdravil treba ravnati previdno in da bo le z dodatnimi, obsežnimi in manj pristanskimi raziskavami mogoče ugotoviti učinkovitost in varnost zdravil pri zdravljenju PIL VS (40).

## Zaključek

Na splošno lahko zaključimo, da zaenkrat v Sloveniji še veljajo priporočila, da CIN2/CIN3 lezije materničnega vratu zdravimo v vseh starostnih skupinah, priporočljivo z LLETZ v lokalni analgeziji. Nakazujejo pa se spremembe predvsem pri mlajših ženskah, kjer je skrb za neželene zaplete v nosečnostih večja kot skrb za razvoj RMV; to so tiste s spremembo CIN2p16+, saj te spremembe v 60% izzvenijo spontano, verjetnost za razvoj RMV pa je nizka. Ta populacija žensk je v novejših ameriških smernicah že zajeta v možnost spremljanja pod določenimi pogoji. Še varnejše pa bo spremljanje, ko bodo rezultati potekajočih raziskav potrdili klinično uporabnost novih markerjev, s katerimi bomo lahko bolj natančno ugotovili, katere spremembe bodo napredovale v RMV in katere ne.

## Literatura

- Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health*. 2012;21(10):1031–7.
- Takac I, Ursic-Vrscaj M, Repse-Fokter A, Kodric T, Rakar S, Mozina A, et al. Clinicopathological characteristics of cervical cancer between 2003 and 2005, after the introduction of a national cancer screening program in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140(1):82–9.
- Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol*. 2017;51(1):47–55.
- Jancar N, Mihevc Ponikvar B, Tomsic S. Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:245–9.
- Ault KA, Jaura EA, Kjaer SK, Iversen O-E, Wheeler CM, Perez G, et al. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer*. 2011;128(6):1344–53.
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(10):1266–97.
- Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1465–71.
- Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis*. 2004;189(1):46–50.
- Fine BA, Feinstein GI, Sabella V. The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1998;71(1):46–9.
- Uršič Vrščaj M, ur. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017.
- Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *Br Med J*. 2005;331(7526):1183–5.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S1–s27.
- Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol*. 1999;93(3):359–62.
- Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cardenas J, Hernandez, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under

- active surveillance: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2018;360:k499.
15. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102–31.
  16. Yang S, Wu Y, Wang S, Xu P, Deng Y, Wang M, et al. HPV-related methylation-based reclassification and risk stratification of cervical cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(9):2124–41.
  17. Salta S, Maia-Moço L, Estevão-Pereira H, Sequeira JP, Vieira R, Bartosch C, et al. Performance of DNA methylation-based biomarkers in the cervical cancer screening program of northern Portugal: A feasibility study. *Int J Cancer.* 2021;149(11):1916–25.
  18. Mersakova S, Nachajova M, Szepe P, Kasajova PS, Halasova E. DNA methylation and detection of cervical cancer and precancerous lesions using molecular methods. *Tumor Biol.* 2016;37(1):23–7.
  19. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(12):Cd001318.
  20. Santesso N, Schünemann H, Blumenthal P, De Vuyst H, Gage J, Garcia F, et al. World Health Organization Guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;118(2):97–102.
  21. Oyesanya OA, Amerasinghe CN, Manning EA. Outpatient excisional management of cervical intraepithelial neoplasia. A prospective, randomized comparison between loop diathermy excision and laser excisional conization. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):485–8.
  22. Shin JW, Rho HS, Park CY. Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(1):126–30.
  23. Cokan A, Žebeljan I, Serdinšek T, Pakiž M. The clinical relevance of severe thermal artefacts in specimens after LLETZ. *AMB.* 2021;14(1):11–9.
  24. Basu P, Sankaranarayanan R. Atlas of Colposcopy – Principles and Practice. IARC CancerBase No 13. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
  25. Oyesanya OA, Amerasinghe CN, Manning EAD. Outpatient excisional management of cervical intraepithelial neoplasia: A prospective, randomized comparison between loop diathermy excision and laser excisional conization. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):485–8.
  26. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):Cd001318.
  27. Rossi EC. When is hysterectomy appropriate for cervical dysplasia. *Ob Gyn News.* 2018;30(7).
  28. Cokan A, Krajnc K, Serdinšek T. Is There Still a Place for Hysterectomy for Treatment of Recurrent Squamous Intraepithelial Lesions? *J Gynecol Surg.* 2021;37(1):1–5.
  29. Yamaguchi S, Tsuda H, Takemori M, Nakata S, Nishimura S, Kawamura N, et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology.* 2005;69(2):110–6.
  30. Hefler LA, Grimm C, Speiser P, Sliutz G, Reinthaller A. The cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib (Vioxx) in the treatment of cervical dysplasia grade II-III A phase II trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125(2):251–4.
  31. Garcia F, Petry KU, Muderspach L, Gold MA, Braly P, Crum CP, et al. ZYC101a for treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2004;103(2):317–26.
  32. Velema JP, Ferrera A, Figueroa M, Bulnes R, Toro LA, de Barahona O, et al. Burning wood in the kitchen increases the risk of cervical neoplasia in HPV-infected women in Honduras. *Int J Cancer.* 2002;97(4):536–41.
  33. Vlastos AT, West LA, Atkinson EN, Boiko I, Malpica A, Hong WK, et al. Results of a phase II double-blinded randomized clinical trial of difluoromethylornithine for cervical intraepithelial neoplasia grades 2 to 3. *Clin Cancer Res.* 2005;11(1):390–6.
  34. Ruffin MT, Bailey JM, Normolle DP, Michael CW, Bieniasz ME, Kmak DC, et al. Low-dose topical delivery of all-trans retinoic acid for cervical intraepithelial neoplasia II and III. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(12):2148–52.
  35. Van Pachterbeke C, Bucella D, Rozenberg S, Manigart Y, Gilles C, Larsimont D, et al. Topical treatment of CIN 2+ by cidofovir: results of a phase II, double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Gynecol Oncol.* 2009;115(1):69–74.
  36. Geisler S, Speiser S, Speiser L, Heinze G, Rosenthal A, Speiser P. Short-Term Efficacy of Trichloroacetic Acid in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2016;127(2):353–9.
  37. Del Priore G, Gudipudi DK, Montemarano N, Restivo AM, Malanowska-Stega J, Arslan AA. Oral diindolymethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):464–7.
  38. Cokan A, Pakiž M, Serdinšek T, Dovnik A, Kodrič T, Repše Fokter A, et al. Comparison of Conservative Treatment of Cervical Intraepithelial Lesions with Imiquimod with Standard Excisional Technique Using LLETZ: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2021;10(24):5777.
  39. Cokan A, Pakiž M. A case report and literature review of delayed telogen effluvium after topical imiquimod use in treating a cervical high-grade squamous intraepithelial lesion. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2022;43(5):104–6.
  40. Mutombo AB, Simoens C, Tozin R, Bogers J, Van Gertruyden JP, Jacquemyn Y. Efficacy of commercially available biological agents for the topical treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Syst Rev.* 2019;8(1):132.