

HPV 16 AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF CERVICAL CANCER: PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Katarzyna Łysiak*†¹, Anna Łysiak†²

¹ Stefan Cardinal Wyszyński Provincial Specialist Hospital Independent Public Health Care Center in Lublin, al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

² Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, ul. Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

† - contributed equally

* Correspondence, e-mail: kas.ysiak@gmail.com

Received: 03.02.2025 / Revised: 28.04.2025 / Accepted: 08.06.2025 / Published online: 07.08.2025 /
Published in final version: 05.02.2026

ABSTRACT

Human papillomavirus type 16 (HPV 16) is the most oncogenic and one of the most common genotypes of human papillomavirus. Its oncogenic properties make it play a key role in the development of many cancers, including cervical, throat, anal and other malignant tumors. The main route of HPV infection is sexual contact. This article characterizes the HPV 16 virus and its unique oncogenic properties. The epidemiology of infections and preventive strategies, including vaccinations and screening programs, which have significantly reduced the number of cases of HPV-related cancers, are discussed. Modern diagnostic methods, such as genetic tests and cytology, which enable early detection of infections and precancerous lesions, are also presented. The article also addresses the issues of treatment of lesions caused by HPV 16, including local therapies used in the case of precancerous lesions and comprehensive methods of treating advanced cancers. The last part discusses research perspectives, such as the development of new vaccines and immunotherapy, which may play a key role in the fight against this virus in the future. This article highlights the importance of an interdisciplinary approach to the prevention, diagnosis, and treatment of HPV 16 infections, which is essential to reducing the global burden of cancers associated with this virus.

KEYWORDS: HPV 16; cervical cancer; cytology; vaccine.

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Wirusy HPV są powszechnie występującymi patogenami w populacji ludzkiej, które infekując nabłonek skóry i błon śluzowych powodują jedno z najczęstszych infekcji przenoszonych drogą płciową [1]. W większości przypadków, zakażenia pozostają bezobjawowe i ulegają samoistnej eliminacji w ciągu 3 lat, dzięki skutecznemu działaniu układu odpornościowego. Jednak w około 3% przypadków wirus, dzięki szeregom swoich mechanizmów umożliwiających unikanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza, prowadzi do przewlekłego zakażenia [2,3]. Trwałe infekcje często skutkują integracją genomu HPV z genomem gospodarza, co stanowi kluczowy etap w rozwoju wielu nowotworów i prowadzi do stanu przedrakowego lub raka w przeciągu około 7 lat [2]. Najczęstszym nowotworem wywołanym przez HPV 16 jest rak szyjki macicy, który

pozostaje czwartym najczęściej występującym nowotworem u kobiet na świecie [4]. Co roku odnotowuje się ok. 600 000 nowych zachorowań na raka szyjki macicy oraz ok. 350 000 zgonów. Wirus HPV 16 odpowiada również za znaczący odsetek innych nowotworów okolicy anogenitalnej, do których należą nowotwory pochwy, sromu, prącia, odbytu, a także rosnący odsetek nowotworów głowy i szyi, głównie gardła środkowego, jamy ustnej i krtani, szczególnie w krajach rozwiniętych [2]. Obecnie znanych jest ponad 450 genotypów HPV, z których około 40 jest zdolnych do infekowania dróg rodnych. Szacuje się, że infekcja wirusem HPV dotyka około 80% osób aktywnych seksualnie [5]. Typy HPV występujące w narządach płciowych dzieli się, ze względu na ich związek z rakiem, na wirusy niskiego ryzyka (głównie HPV 6 i HPV 11), które wywołują zmiany łagodne (najczęściej kłykciny kończyste) oraz wirusy wysokiego

ryzyka mające potencjał do indukowania nowotworów w wyniku trwałego zakażenia [5]. Spośród typów wysokiego ryzyka, do których zalicza się około 15 genotypów, szczególną uwagę zwracają typy 16 i 18. Są one dwoma najczęstszymi typami odpowiedzialnymi za ok. 90% przypadków raka szyjki macicy związanych z wirusem HPV, co czyni je genotypami najwyższego ryzyka [6]. Pomimo szerokiej dostępności szczepionek profilaktycznych oraz zaawansowanych metod diagnostycznych, zakażenia HPV 16 nadal stanowią poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego. Brak powszechnej edukacji zdrowotnej, niskie wskaźniki szczepień w niektórych regionach oraz trudności w wykrywaniu wczesnych stadiów zakażenia przyczyniają się do utrzymującego się globalnego obciążenia chorobami związanymi z tym wirusem [5].

2. Charakterystyka wirusa HPV 16

2.1. Struktura wirusa

HPV 16 (Human Papillomavirus type 16) to epiteliotropowy wirus należący do rodziny Papillomaviridae oraz rodzaju Alphapapillomavirus, wyróżniający się szczególnie wysokim potencjałem onkogennym [4]. Jest to mały wirus o średnicy 52-55 nm, pozbawiony osłonki lipidowej, co czyni go bardziej odpornym na działanie czynników środowiskowych. Genom wirusa HPV 16 składa się z dwuniciowego, kolistego DNA o długości około 7900-8000 par zasad, zawartego w ikosaedralnym kapsydzie [5]. Genom ten dzieli się na trzy główne regiony, tzw. ORF (Open Reading Frame), czyli otwarte ramki odczytu kodujące białka: wczesny (E), późny (L) oraz kontrolny (LCR) [1]. Region wczesny koduje sześć białek niestrukturalnych: E1, E2, E4, E5, E6 i E7, odpowiedzialnych za replikację wirusa i transformację komórek gospodarza. Białko E1 odpowiada głównie za replikację, E2 reguluje proces transkrypcji, E4 wspomaga uwalnianie wirionów, natomiast białka E5, E6 i E7 odgrywają kluczowe role w rozwoju nowotworów. Region późny koduje białka strukturalne kapsydu: L1 (główne białko kapsydu) oraz L2 (drugorzędne białko kapsydu), które są kluczowe dla rozpoznawania receptorów komórek gospodarza i składania nowych wirionów. Region kontrolny zawiera miejsca wiązania czynników transkrypcyjnych, przez co reguluje ekspresję genów wirusa. Interakcje pomiędzy różnymi ORF-ami są kluczowe dla cyklu życiowego HPV 16 oraz dla zdolności do indukowania transformacji nowotworowej. Szczególną uwagę zwracają onkoproteiny E6 i E7, które są głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za rozwój nowotworów [4].

2.2. Mechanizm zakażenia

Zakażenie wirusem HPV 16 rozpoczyna się w nabłonku wielowarstwowym, najczęściej w obszarach narażonych na mikrourazy takich jak strefa przejściowa szyjki macicy. To szczególne miejsce jest bardziej podatne na przemiany nowotworowe ze względu na intensywną aktywność proliferacyjną komórek [4]. Wirus przyłącza się do receptorów na powierzchni komórek gospodarza, takich jak heparanosiarczany, a następnie wnika do wnętrza komórki poprzez endocytozę [2,7]. Po dostaniu się do komórki kapsyd wirusa ulega rozkładowi, a jego genom przemieszcza się do jądra komórkowego. Początkowo genom wirusa występuje w postaci pozachromosomowej lub episomalnej, wolno krążąc w jądrze, gdzie replikuje się w komórkach warstwy podstawnej nabłonka. Kiedy zakażona komórka ulega

podziałowi, genom wirusa HPV również się replikuje, zwiększając liczbę kopii episomalnych w jej wnętrzu. W początkowym etapie tylko wczesne geny ulegają ekspresji. Replikacja genomu wirusa jest zsynchronizowana z procesem replikacji DNA komórki gospodarza, co sprawia, że każda komórka potomna po podziale zawiera kopię materiału genetycznego HPV. Na tym etapie nie dochodzi do tworzenia nowych cząstek wirusowych. W miarę różnicowania się komórek nabłonkowych, wirus intensyfikuje produkcję białek kapsydowych poprzez ekspresję genów L1 i L2, co umożliwia składanie nowych cząstek wirusa w wyższych warstwach nabłonka [4]. Dzięki tej strategii replikacji wirus unika odpowiedzi immunologicznej gospodarza, gdyż większość procesów związanych z jego namnażaniem zachodzi w warstwach nabłonka pozbawionych aktywności immunologicznej [8]. Ponadto białka wirusa takie jak E6 i E7 tłumią mechanizmy obronne gospodarza, umożliwiając wirusowi przetrwanie i replikację. W przypadkach, gdy układ odpornościowy gospodarza nie eliminuje infekcji, zakażenie może przybrać charakter przewlekły. Kluczowym wydarzeniem w rozwoju takich infekcji jest integracja genomu wirusa z DNA komórek gospodarza. Proces ten prowadzi do trwałej ekspresji onkoprotein E6 i E7, które degradują białka supresorowe nowotworów takie jak p53 i pRb. Ich dezaktywacja skutkuje destabilizacją genomu komórki oraz utratą kontroli nad cyklem komórkowym, co sprzyja karcynogenezie. Ta charakterystyka obrazuje jak struktura HPV 16 oraz jego mechanizmy zakażenia są ściśle związane z potencjałem onkogennym wirusa [2,6].

3. HPV 16 a rozwój nowotworów

Mechanizmy onkogenne wirusa HPV 16 wynikają głównie z działania białek E6 i E7, które są wynikiem ekspresji jego genów. Zakłócają one kluczowe mechanizmy kontroli cyklu komórkowego oraz zaburzają stabilność genomu. Oprócz tego, integracja DNA wirusa HPV 16 z genomem gospodarza, zakłócanie szlaków sygnalizacyjnych oraz unikanie odpowiedzi immunologicznej przyczyniają się do rozwoju zakażenia do nowotworów złośliwych.

3.1. Rola onkoprotein E6 i E7

Onkoproteina E6 HPV 16 wiąże się z białkiem p53 (to białko supresorowe, które reguluje mechanizmy naprawy DNA, zatrzymując cykl komórkowy lub inicjuje apoptozę w przypadku poważnych uszkodzeń) poprzez ligazę ubikwitynową E6AP, co prowadzi do ubikwitynacji białka p53, a następnie do jego degradacji w proteasomach. Wiązanie onkoproteiny E6 z białkiem p53 może także spowodować zatrzymanie białka p53 w cytoplazmie, uniemożliwiając jego przeniesienie do jądra i tym samym zakłócając jego funkcję, niezależnie od procesu degradacji. Brak aktywnego białka p53 blokuje apoptozę i prowadzi do nagromadzenia się mutacji. Białko E6 prowadzi do zwiększonej proliferacji komórek także poprzez indukcję ekspresji genu hTERT, który koduje katalityczną podjednostkę telomerazy o aktywności odwrotnej transkryptazy. Zwiększa się aktywność telomerazy, pozwala to komórkom na nieograniczoną liczbę podziałów. E6 ponadto hamuje ekspresję interferonów typu I, które są kluczowe w odpowiedzi przeciwwirusowej [9,10].

Onkoproteina E7 HPV 16 wiąże się z białkiem RB. Podobnie jak białko p53, jest to białko supresorowe, które kontroluje cykl komórkowy poprzez wiązanie się z czynnikiem transkrypcyjnym E2F, kontrolując przejściu komórek z fazy G1 do S. Po związaniu się onkoproteiny E7 z białkiem RB, dochodzi do uwolnienia czynnika E2F z kompleksu RB/E2F, a następnie do przedwczesnego przejścia komórek do fazy S i rozregulowania cyklu komórkowego. Onkoproteina E7 może także wpływać na funkcjonowanie centrów organizacji mikrotubul (MTOC) zaburzając prawidłowy przebieg mitozy oraz powodować zaburzenia w segregacji chromosomów podczas mitozy prowadząc do aneuploidii i niestabilności genomowej [9,10,11].

Onkoproteiny E6 i E7 zakłócają także szlaki sygnalizacyjne takie jak: PI3K/AKT/mTOR, który reguluje wzrost komórek ich przeżycie i oporność na apoptozę, zwiększona aktywność tego szlaku prowadzi do niekontrolowanej proliferacji i unikania apoptozy; oraz Wnt/ β -katenina - E6 zapobiega degradacji β -kateniny w proteasomach, jej akumulacja prowadzi do aktywacji genów promujących proliferację komórek nowotworowych [12].

3.2. Unikanie odpowiedzi immunologicznej

HPV-16 jako jeden z najbardziej onkogennych typów wirusa brodawczaka ludzkiego skutecznie unika odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Jest to kluczowy mechanizm umożliwiający wirusowi przetrwanie w organizmie.

Interferony typu I (IFN- α i IFN- β) oraz interferony typu III (IFN- λ) są kluczowe w odpowiedzi przeciwwirusowej. Interferony typu I i III aktywują podobne szlaki sygnałowe poprzez receptory JAK-STAT, ale różnią się zasięgiem działania - IFN- λ działa głównie na komórki nabłonkowe. Onkoproteiny E6 i E7 hamują szlaki sygnalizacyjne związane z aktywacją interferonów. Onkoproteiny HPV-16 zmniejszają także ekspresję cząsteczek MHC klasy I na powierzchni komórek; białko E5 wiąże się z cząsteczkami MHC klasy I zatrzymując je w siateczce śródplazmatycznej i uniemożliwiając ich ekspresję - nie pozwala to limfocytom T cytotoksycznym na rozpoznanie zakażonych komórek. Białko E5 zmniejsza ekspresję MHC klasy I i II, jednak jego dokładne mechanizmy działania nie są w pełni poznane [10].

Zainfekowane przez HPV-16 komórki nabłonkowe stymulują produkcję cytokin immunosupresyjnych takich jak IL-10 oraz TGF- β . IL-10 hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych i aktywację limfocytów T oraz zmniejsza ekspresję cząsteczek MHC klasy II, co utrudnia prezentację antygenów. Natomiast TGF- β ogranicza aktywność limfocytów T efektorowych i promuje rozwój limfocytów T regulatorowych (Treg), które tłumią reakcje obronne. HPV-16 również bezpośrednio rekrutuje Treg, co powoduje lokalne tłumienie aktywności cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK. HPV-16 zakłóca także rozwój komórek dendrytycznych i ich zdolność do prezentowania antygenów. Skutkiem tego jest inicjowanie niewystarczającej odpowiedzi immunologicznej [10,13].

Tak jak już zostało wspomniane w punkcie 2.2, unikanie odpowiedzi immunologicznej wynika również z tego, że namnażanie komórek zachodzi w powierzchniowych warstwach nabłonka, które są pozbawione aktywności immunologicznej. Ponadto zakażenie nie prowadzi do lizy komórek, co minimalizuje uwalnianie mediatorów stanu

zapalnego. W rezultacie wirus pozostaje „niewidzialny” dla mechanizmów obronnych organizmu [14,15].

3.3 Integracja DNA wirusa z genomem gospodarza

Integracja DNA wirusa z genomem gospodarza to jedno z najważniejszych zdarzeń molekularnych prowadzących do rozwoju raka szyjki macicy. W zakażeniach przejściowych HPV-16 występuje w komórkach w formie episomalnego DNA, niezintegrowanego z genomem gospodarza. Natomiast w zakażeniach przewlekłych dochodzi do uszkodzeń DNA gospodarza, co stwarza warunki do integracji DNA HPV-16 z genomem komórki gospodarza. Typowe miejsca integracji obejmują geny związane z regulacją cyklu komórkowego i naprawą DNA. Integracja prowadzi tu do przerywania genów kodujących białko E2 (kontroluje ono ekspresję E6 i E7), co prowadzi do nadekspresji onkoprotein E6 i E7 i E5, a następnie do niekontrolowanej proliferacji komórek i ich transformacji nowotworowej [10].

4. Profilaktyka

Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16 (HPV-16) stanowi kluczowy element strategii zdrowia publicznego, mający na celu zapobieganie infekcjom tym patogenem, a co za tym idzie, redukcję zachorowalności na nowotwory związane z wirusem HPV-16, zwłaszcza raka szyjki macicy. Oto kilka głównych działań, na których opiera się profilaktyka:

4.1. Szczepienia przeciwko HPV

Uważa się, że szczepienia przeciwko HPV stanowią najskuteczniejszą i niezastąpioną metodę zapobiegania zakażeniom HPV 16 zarówno dla kobiet jak i mężczyzn [16]. Wprowadzenie szczepień dla obu płci ma na celu zmniejszenie częstości występowania nowotworów indukowanych przez wirusa brodawczaka ludzkiego oraz ograniczenie rozprzestrzeniania się wirusa [17]. Mimo że dostępne szczepionki mają głównie działanie zapobiegawcze, w ostatnich latach wykazano, że mogą one również korzystnie wpływać na pacjentów leczonych z powodu zmian wywołanych przez HPV, zmniejszając ryzyko ich nawrotów. Jednak potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić te wyniki [18,19]. Ponadto możliwe jest także ponowne zakażenie tym samym typem wirusa HPV, ponieważ naturalne zakażenie nie zapewnia odporności ani ochrony przed kolejnym zakażeniem lub uaktywnieniem się utajonych infekcji, co uzasadnia potrzebę szczepień [16,20]. Do tej pory 131 krajów przyjęło pełne programy szczepień przeciwko HPV, na czele z Australią oraz innymi państwami o wysokich dochodach. W krajach o niższych dochodach notuje się wciąż zbyt niski wskaźnik wdrożenia szczepień profilaktycznych [16,17]. Podstawę wszystkich szczepionek stanowi białko L1 wirusa HPV, które po uformowaniu w wirusopodobne cząsteczki stymuluje produkcję neutralizujących przeciwciał specyficznych dla danego typu HPV [16]. Według aktualnych danych obecnych jest sześć dostępnych licencjonowanych szczepionek przeciwko HPV:

I Szczepionki dwuwalentne - Cervarix, Cecolin oraz Walrinvax skierowane są przeciwko HPV-16 i 18,

II Szczepionki czterowalentne - Gardasil i Cervavax, są skuteczne przeciwko czterem szczepom: HPV-16, 18, 6 i 11,

III Szczepionka dziewięciowalentna - Gardasil 9, która chroni przed największą liczbą szczepów: HPV-16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 i 58 [16,21].

Szczepienia mają największą skuteczność, kiedy podawane są przed rozpoczęciem aktywności seksualnej, dlatego zalecane są przede wszystkim dla osób w wieku od 9 do 14 lat. Co więcej, badania wykazują, że młodsze osoby mają bardziej aktywny układ odpornościowy, co prowadzi do wytworzenia wyższych mian przeciwciał po podaniu szczepionki. Dzięki temu ochrona przed wirusem jest bardziej efektywna i trwała. Drugorzędnym celem są osoby w wieku od 15 do 45 lat, które nie były szczepione wcześniej. Podstawowym schematem stosowanym u osób od 9. do 14. roku życia jest schemat dwudawkowy w odstępie dawek od 6 do 12 miesięcy. Natomiast u osób powyżej 15. roku życia oraz u osób z obniżoną odpornością, w tym osób zakażonych wirusem HIV, stosuje się schemat trzydawkowy w odstępie 6 miesięcy [16,22]. Jednakże w 2022 r. najnowsze dowody Strategicznej Grupy Doradczej Ekspertów ds. Szczepień (SAGE) WHO wykazały porównywalną skuteczność szczepionek podawanych w jednej dawce w zestawieniu ze schematem dwu- lub trzydawkowym, co daje nadzieję na lepszą prognozę szczepień w krajach o niskich i średnich dochodach [16]. Istotnym aspektem wydaje się szczepienie obejmujące zarówno kobiety jak i mężczyzn, czyli podejście neutralne pod względem płci (GNV), co może znacznie skuteczniej ograniczać choroby związane z HPV w porównaniu z programami szczepień skierowanymi wyłącznie do kobiet. Włączenie chłopców do programów szczepień stanowi istotny krok w ograniczaniu rozpowszechnienia zakażeń i związanych z nimi nowotworów w całej populacji [23]. Aby wyeliminować raka szyjki macicy jeszcze w tym stuleciu, WHO dąży do osiągnięcia następujących celów do 2030 roku: zaszczepienie 90% dziewcząt przed 15. rokiem życia, przebadanie 70% kobiet w wieku 35-45 lat oraz zapewnienie leczenia 90% pacjentek zdiagnozowanych z rakiem szyjki macicy [24].

4.2. Badania przesiewowe i diagnostyka

Regularne badania przesiewowe, w tym cytologiczne, jak np. cytologia konwencjonalna (test Pap) oraz testy na obecność DNA HPV są kluczowe w wykrywaniu wczesnych zmian przednowotworowych związanych z wirusem HPV-16. Wczesna diagnostyka pozwala na wdrożenie skutecznego leczenia zmian przednowotworowych, co znacząco zmniejsza ryzyko rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy. Zaleca się, aby kobiety regularnie poddawały się badaniom przesiewowym zgodnie z wytycznymi medycznymi. Zgodnie z wytycznymi WHO i towarzystw ginekologicznych, zaleca się wykonywanie cytologii co 3 lata lub testu na DNA HPV co 5 lat, w zależności od wieku i dostępnych metod. Szczegółowe omówienie badań przesiewowych i diagnostyki znajduje się w dalszej części artykułu [25].

4.3. Bezpieczne zachowania seksualne

Główną drogą transmisji wirusa HPV-16 są kontakty płciowe, dlatego konsekwentne stosowanie się do zasad bezpiecznego współżycia pozwoli ograniczyć rozprzestrzenianie się zakażeń tym wirusem. Do bezpiecznych zachowań seksualnych należą:

- ✓ ograniczenie liczby partnerów seksualnych - zmniejszenie liczby partnerów ogranicza ekspozycję na

potencjalne źródła zakażenia; im więcej partnerów, tym większe ryzyko kontaktu z osobą zakażoną HPV, w tym jego onkogennymi typami,

- ✓ unikanie ryzykownych kontaktów seksualnych - wczesna edukacja seksualna i świadomość zagrożeń związanych z HPV pomagają w podejmowaniu świadomych decyzji, co zmniejsza ryzyko narażenia na wirusa,
- ✓ rozpoczęcie współżycia w późniejszym wieku - opóźnienie inicjacji seksualnej, zwłaszcza do czasu pełnej dojrzałości immunologicznej, może zmniejszyć ryzyko zakażenia [26],
- ✓ regularne stosowanie prezerwatyw - choć prezerwatywy nie eliminują ryzyka całkowicie, redukują możliwość transmisji wirusa poprzez ograniczenie kontaktu z zakażonymi obszarami skóry lub błon śluzowych; dodatkowo chronią przed innymi infekcjami przenoszonymi drogą płciową, które mogą zwiększać podatność na zakażenie HPV 16 [17]. Badanie przekrojowe przeprowadzone w trzech krajach sugeruje, że konsekwentne stosowanie prezerwatyw znacząco przyczynia się do zmniejszenia wykrywalności infekcji HPV, w tym typów onkogennych oraz zakażeń wieloma typami jednocześnie [27].

4.4. Zdrowy styl życia

Zdrowy styl życia odgrywa ważną rolę w zapobieganiu zakażeniom HPV-16 oraz w poprawie zdolności organizmu do radzenia sobie z już istniejącą infekcją. Zbilansowana dieta bogata w witaminy A, C, D, E oraz minerały takie jak cynk i selen wzmacnia układ odpornościowy, poprawiając zdolność do eliminacji infekcji. Antyoksydanty zawarte w owocach i warzywach pomagają neutralizować stres oksydacyjny sprzyjający powstawaniu zmian nowotworowych związanych z HPV [28]. Regularna aktywność fizyczna poprawia krążenie, redukuje stany zapalne i wzmacnia odporność, podczas gdy odpowiednia ilość snu (7-9 godzin dziennie) pozwala na regenerację organizmu i utrzymanie sprawności immunologicznej. Zbyt mała ilość snu zwiększa podatność organizmu na przewlekły stres, który również osłabia mechanizmy obronne organizmu, dlatego warto stosować techniki radzenia sobie ze stresem, takie jak aktywność fizyczna, medytacja oraz ćwiczenia oddechowe, które pomagają utrzymać zdrowie psychiczne i fizyczne [29,30]. Unikanie używek, takich jak palenie papierosów i nadmierne spożywanie alkoholu, ma ogromne znaczenie w walce z HPV-16, co jest szczególnie ważne. Toksyny zawarte w dymie tytoniowym mogą uszkadzać komórki błon śluzowych, ułatwiając wirusowi infekowanie organizmu, a alkohol osłabia obronę immunologiczną organizmu oraz zwiększa ryzyko chorób przewlekłych [17,31]. Schabath i współpracownicy wykazali, że aktywne palenie oraz palenie przez ponad pięć paczkolet zwiększa ryzyko zakażenia HPV, szczególnie typami onkogennymi, i zmniejsza szanse na jego ustąpienie u mężczyzn [32].

4.5. Edukacja i świadomość społeczna

Podnoszenie świadomości na temat dróg przenoszenia HPV, znaczenia szczepień, regularnych badań oraz bezpiecznych zachowań seksualnych jest niezbędne w profilaktyce zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego oraz związanych z nimi powikłań zdrowotnych. Edukacja zdrowotna powinna obejmować informacje o korzyściach płynących ze szczepień zarówno dla dziewcząt, jak i

chłopców, gdyż wirus HPV 16 może prowadzić do różnych nowotworów u obu płci.

5. Diagnostyka zakażeń HPV 16

Wczesne wykrycie infekcji wywołanej wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16 stanowi bardzo ważny element w profilaktyce raka szyjki macicy. Dzięki wczesnej identyfikacji zakażenia możliwe jest dokładne monitorowanie zmian w obrębie szyjki macicy oraz, jeśli to konieczne, podjęcie odpowiedniego leczenia. Dzięki temu możliwe jest skuteczne zapobieganie dalszej progresji zmian przednowotworowych do raka szyjki macicy, co znacznie poprawia rokowania pacjentki. W diagnostyce zmian szyjki macicy wywołanych przez HPV-16, stosuje się różne metody, w tym cytologię tradycyjną i płynną, genotypowanie HPV oraz test CINtec Plus.

5.1. Cytologia tradycyjna i płynna (LBC)

Cytologia tradycyjna (konwencjonalna), czyli test cytologiczny Papanicolau (Pap) polega na pobraniu komórek z szyjki macicy za pomocą szpatułki lub szczoteczki, które następnie rozprowadza się na szkiełku mikroskopowym. Następnie złuszczone komórki ocenia się pod mikroskopem pod kątem obecności zmian wywołanych przez HPV-16. Wadą tej metody jest możliwość utraty części materiału, co obniża jej czułość. Dokładniejszym badaniem jest cytologia na podłożu płynnym (LBC), w której komórki pobiera się do specjalnego medium płynnego, co pozwala na lepsze zachowanie materiału i jego jednorodne rozprowadzenie na szkiełku. Dodatkowo, materiał z LBC może być wykorzystany do innych badań diagnostycznych, do których należą genotypowanie HPV czy oznaczenie p16/Ki67 [33]. Wyniki cytologii interpretuje się w oparciu o system Bethesda:

I. NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) - brak cech świadczących o obecności zmian nowotworowych.

II. Nieprawidłowe zmiany nabłonkowe:

- ASC (atypical squamous cells) - atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego,
- ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) - atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu; zmiany te wymagają dalszej diagnostyki i mogą wskazywać na stan zapalny,
- ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions) - atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, nie można wykluczyć zmian przednowotworowych; wymagana jest pilna diagnostyka,
- LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)- zmiana śródnabłonkowa małego stopnia, zwykle związana z infekcją HPV; obejmuje dysplazję małego stopnia CIN 1,
- HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) - zmiana śródnabłonkowa dużego stopnia, obejmuje dysplazję średniego stopnia CIN 2 oraz dużego stopnia CIN 3,
- CIS (carcinoma in situ) - obecność komórek nowotworowych wyłącznie w obrębie nabłonka, może przekształcić się w raka inwazyjnego,

- Rak płaskonabłonkowy - nowotwór inwazyjny, który przekracza błonę podstawną nabłonka i nacieka głębsze warstwy tkanek.

III. Zmiany nabłonka gruczołowego:

- AGC (atypical glandular cells) - atypowe komórki nabłonka gruczołowego, zmiany o niejasnym charakterze,
- AIS (adenocarcinoma in situ) - stadium przedinwazyjne nowotworu gruczołowego, komórki nowotworowe są ograniczone do nabłonka gruczołowego,
- Gruczolakorak - nowotwór inwazyjny, komórki nowotworowe przekraczają błonę podstawną nabłonka i naciekają sąsiednie tkanki [33].

Pierwszą cytologię należy wykonać po rozpoczęciu współżycia i nie później niż do 25. roku życia. Następnie zaleca się wykonywanie badania regularnie, początkowo co roku, a przy prawidłowych wynikach - co 3 lata. Skrining można zakończyć po 65. roku życia, o ile wcześniejsze wyniki były prawidłowe przez co najmniej 10 lat [33].

5.2. Testy molekularne na obecność HPV (HPV DNA HR)

Wykrywanie DNA HPV to molekularny test diagnostyczny mający na celu wykrycie obecności materiału genetycznego wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w pobranej próbce komórek nabłonka szyjki macicy. Jego głównym zadaniem jest zidentyfikowanie zakażenia wirusami HPV, zwłaszcza tych należących do grupy wysokiego ryzyka onkologicznego (HPV HR). Test ten wykorzystuje technologię PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) do amplifikacji DNA wirusa, co pozwala na jego identyfikację nawet przy niskiej liczbie kopii w próbce. Wynik badania wskazuje, czy wirus jest obecny, ale nie określa jego konkretnego typu. Wynik negatywny wskazuje na brak infekcji wirusem HPV HR, podczas gdy wynik pozytywny sugeruje konieczność dalszej diagnostyki w celu oceny ewentualnych zmian w komórkach szyjki macicy [34-36].

5.3. Genotypowanie HPV

W przypadku dodatniego wyniku testu HPV DNA HR możliwe jest wykonanie genotypowania HPV, które umożliwia precyzyjną identyfikację konkretnego genotypu wirusa, którym doszło do zakażenia. Metoda ta wykorzystuje zaawansowane metody molekularne, takie jak PCR lub techniki hybrydyzacji DNA. Według wytycznych ASCCP, dodatni wynik testu na obecność HPV-16 u kobiet powyżej 30. roku życia stanowi samodzielną przesłankę do skierowania na kolposkopię [37]. Natomiast uzyskanie ujemnego wyniku umożliwia wydłużenie odstępu między kolejnym badaniem do 5 lat. Wykonywanie genotypowania u kobiet HPV-dodatnich zwiększa skuteczność identyfikacji kobiet obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju zmian przedrakowych oraz raka szyjki macicy [38]. Metoda ta umożliwia wykrycie infekcji HPV-16 nawet przed pojawieniem się widocznych zmian cytologicznych. Pozwala również na monitorowanie pacjentek po leczeniu lub w trakcie obserwacji, dzięki czemu można śledzić, czy infekcja ustępuje, utrzymuje się, czy też doszło do zakażenia nowym typem wirusa. Dostępne w Polsce testy umożliwiają wykrycie 14 genotypów wirusa HPV, w tym typów wysokoonkogennych HPV-16 i

HPV-18. Udowodniono, że pozytywny wynik testu na obecność HPV 16 zwiększa ryzyko progresji choroby, niezależnie od wyników badania cytologicznego [37,39].

5.4. Test p16/Ki67 - podwójne immunobarwienie

Badanie nadekspresji białek p16 oraz Ki67 jest bardzo ważnym elementem diagnostyki u kobiet HPV-pozytywnych, szczególnie z wytypowanym w czasie genotypowania wirusem HPV-16, oraz u kobiet z niejednoznacznym wynikiem cytologii. Jest to tzw. test selekcji ryzyka HSIL (CIN 2+). Ma na celu dokładniejsze rozróżnienie między zmianami o charakterze łagodnym a zmianami o potencjale onkologicznym. Dzięki wysokiej czułości i swoistości pozwala wykryć patologie szyjki macicy wysokiego stopnia i zapobiec opóźnionej diagnozie CIN2+ oraz CIN3+ [40,41,42]. Omawiane badanie ocenia ekspresję białek p16 i Ki-67 w komórkach nabłonka szyjki macicy. Białko p16 jest inhibitorem kinazy cyklinozależnej regulującym cykl komórkowy, które w warunkach równowagi fizjologicznej występuje w komórkach w bardzo niskich stężeniach. Białko Ki67 jest białkiem jądrowym, które pełni rolę markera proliferacji i można je wykryć tylko w dzielących się komórkach. W przypadku współekspresji obu tych białek, która w normalnych warunkach się wyklucza, w komórkach powstaje brązowe zabarwienie cytoplazmy świadczące o wyższym stężeniu białka p16 oraz czerwone zabarwienie jądra świadczące o nadekspresji białka Ki67. Obecność obu tych białek w tej samej komórce wskazuje na integrację genomu HPV z genomem gospodarza, a co za tym idzie aktywną transformację onkogeną [43]. Na rynku stosowany jest test znany pod nazwą CINTec® PLUS Cytology [44]. Główną zaletą testu stosowania testu CINTec Plus jest to, że kobiety z najwyższym ryzykiem zostaną od razu skierowane na kolposkopię [43].

5.5. Kolposkopia

Kolposkopia jest nieinwazyjnym badaniem diagnostycznym polegającym na dokładnej ocenie szyjki macicy, pochwy i sromu w kierunku obecności dysplazji. Badanie wykonuje się za pomocą kolposkopu, który umożliwia oglądanie badanych struktur w dużym powiększeniu (nawet do 50 razy). Dzięki temu możliwa jest dokładna analiza nabłonka, jego barwy oraz układu naczyń krwionośnych [45]. W trakcie badania lekarz może zastosować specjalne roztwory diagnostyczne. Pierwszym z nich jest kwas octowy o stężeniu 3-5%, który nakłada się na szyjkę macicy. Roztwór ten powoduje chwilowe blednięcie tkanek zmienionych patologicznie, co ułatwia ich identyfikację [46]. Kolejnym stosowanym preparatem jest jodyna w ramach tzw. próby Schillera. Jod wchłania się w zdrowe komórki zawierające glikogen, barwiąc je na brązowo, natomiast obszary zmienione chorobowo pozostają jasne [47]. Podczas badania lekarz może zdecydować o wykonaniu biopsji celowanej w celu wykonania badania histopatologicznego podejrzanych zmian, co jest „złotym standardem” w rozpoznawaniu zmian nowotworowych [45].

5.6. Program profilaktyki raka szyjki macicy

Realizowany w Polsce program profilaktyki raka szyjki macicy umożliwia wykonanie bezpłatnej cytologii konwencjonalnej co 3 lata oraz co roku u kobiet należących do grupy ryzyka, do których należą kobiety zakażone wirusem HIV lub HPV oraz przyjmujące leki immunosupresyjne. Program jest dostępny dla kobiet od 25.

do 64. roku życia [48]. Najnowszy projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych przewiduje wprowadzenie do programu dwóch dodatkowych badań: test HPV HR oraz cytologię na podłożu płynnym (LBC) dla kobiet w wieku 25-64 lat. Przy ujemnym wyniku testu HPV HR, kolejne badanie będzie zalecane co 5 lat. Natomiast przy wyniku dodatnim, pacjentka będzie miała wykonywaną cytologię LBC [49].

5.7. Schemat postępowania

Zarząd Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM) zaleca stosowanie w Polsce skriningu opartego na teście HPV w warunkach płynnego podłoża z możliwością wyboru spośród następujących metod:

I. Pierwotny test HRHPV (Ryc. 1) - preferowany test skriningowy polegający na oznaczaniu genotypów HPV 16 i 18, uzupełniony cytologią w przypadku wyników dodatnich.

II. Pierwotny test połączony (Ryc. 2) - opcjonalny wobec preferowanego, obejmujący jednocześnie wykonanie testu HRHPV i cytologii LBC.

III. Test immunocytochemiczny p16/Ki67 - stosowany jako test drugorzędowy lub trzeciorzędowy.

Przy rozpoznaniu HRHPV-ujemny LBC NILM zarząd PTKiPSM zaleca kontrolę co 3-5 lat. Natomiast przy HRHPV-ujemny ASCUS lub LSIL (wynik ujemny testu połączonego) - kontrola co rok.

Jeżeli wykonanie testu HRHPV lub połączonego jest niemożliwe, rekomenduje się:

I. LBC (preferowana metoda, Ryc. 3) - jako samodzielny test lub z uzupełniającym testem HRHPV w przypadku wskazań cytologicznych.

II. Cytologię konwencjonalną (akceptowalna, gdy LBC jest niedostępne) - jako samodzielny test lub z uzupełniającym testem HRHPV dla wskazanych rozpoznanych cytologicznych.

- Kontrole co 1-3 lata, pod warunkiem prawidłowego wyniku (NILM).

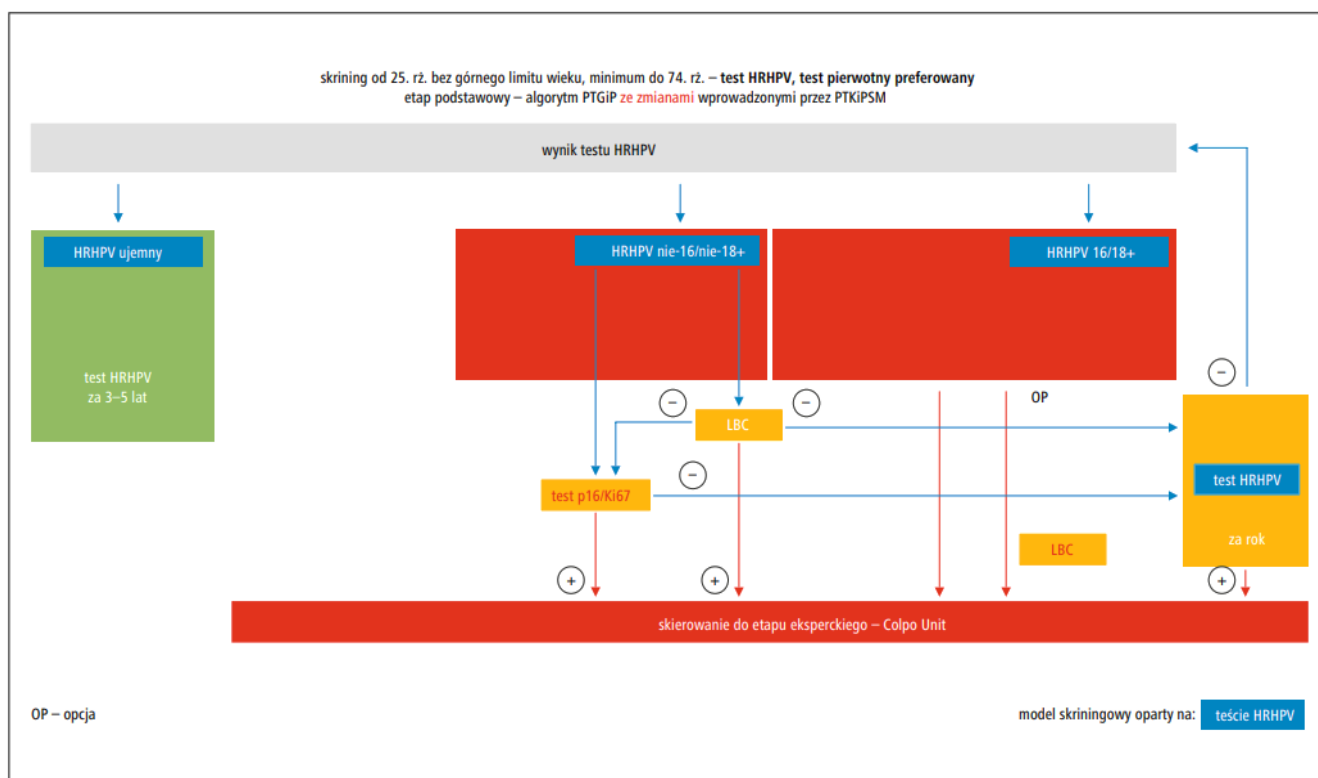
Wyłącznie dla osób poniżej 25. roku życia zalekomendowano cytologię (na podłożu płynnym lub konwencjonalną) jako pierwotny test skriningowy preferowany (Ryc.4).

Test p16/Ki67 zaleca się wykonać w przypadku:

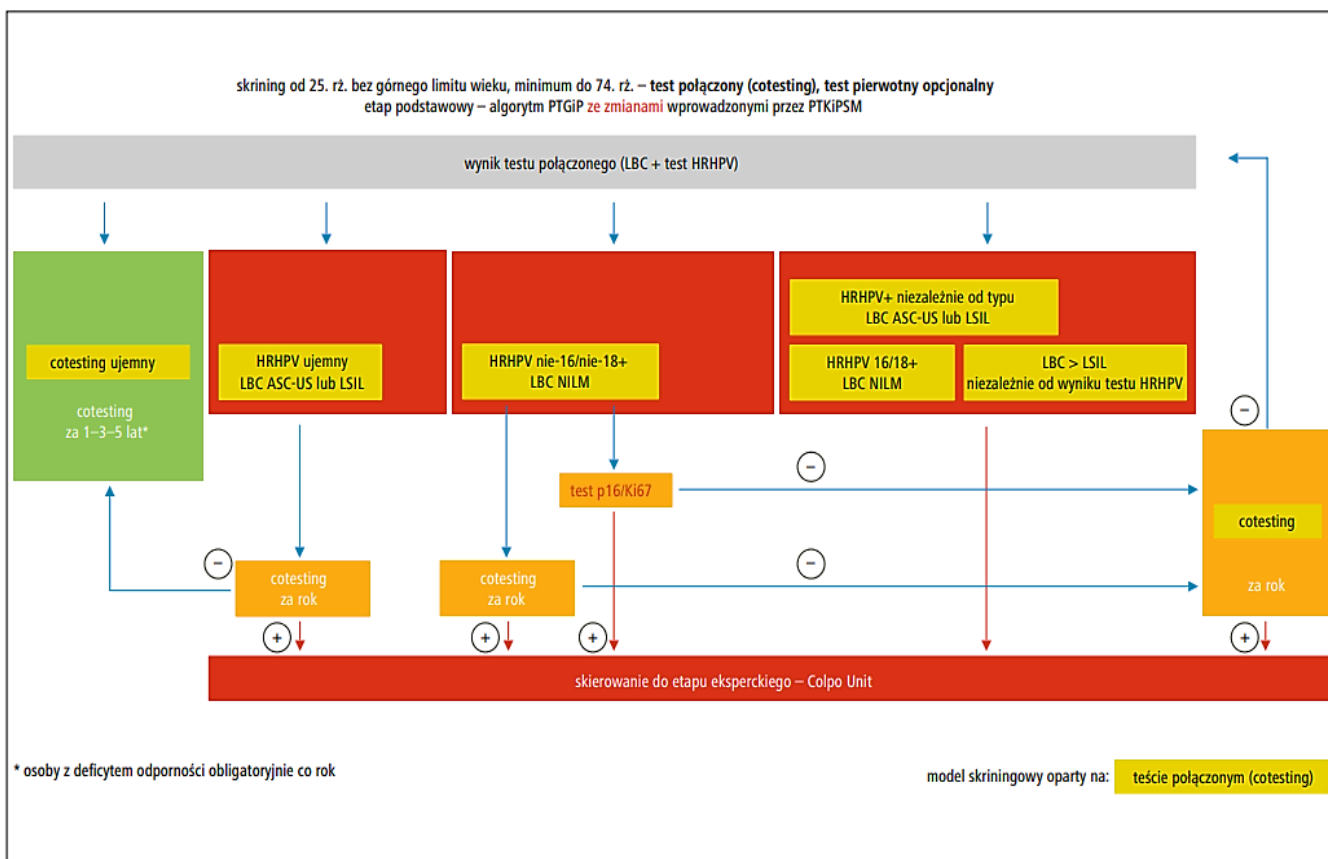
- dodatniego wyniku HRHPV dla genotypów nie-16 i/lub nie-18
- HRHPV nie-16/nie-18(+) oraz uzyskania wyniku NILM w LBC [50].

Kolposkopia jest zalecana przede wszystkim w następujących sytuacjach:

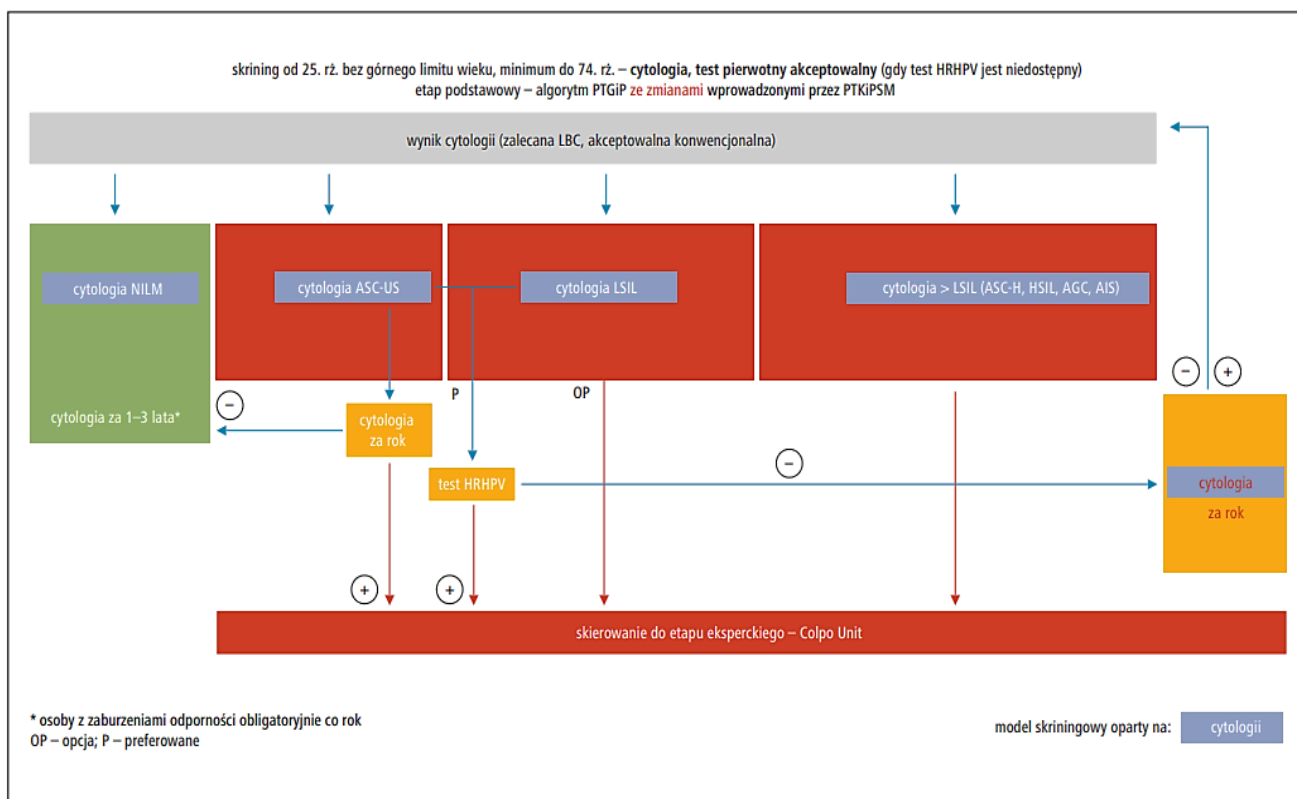
- gdy wynik badania cytologicznego wykazuje nieprawidłowości.
- w przypadku wykrycia zakażenia wirusem HPV-16 w badaniu przesiewowym.
- przy występowaniu krwawień kontaktowych [51].



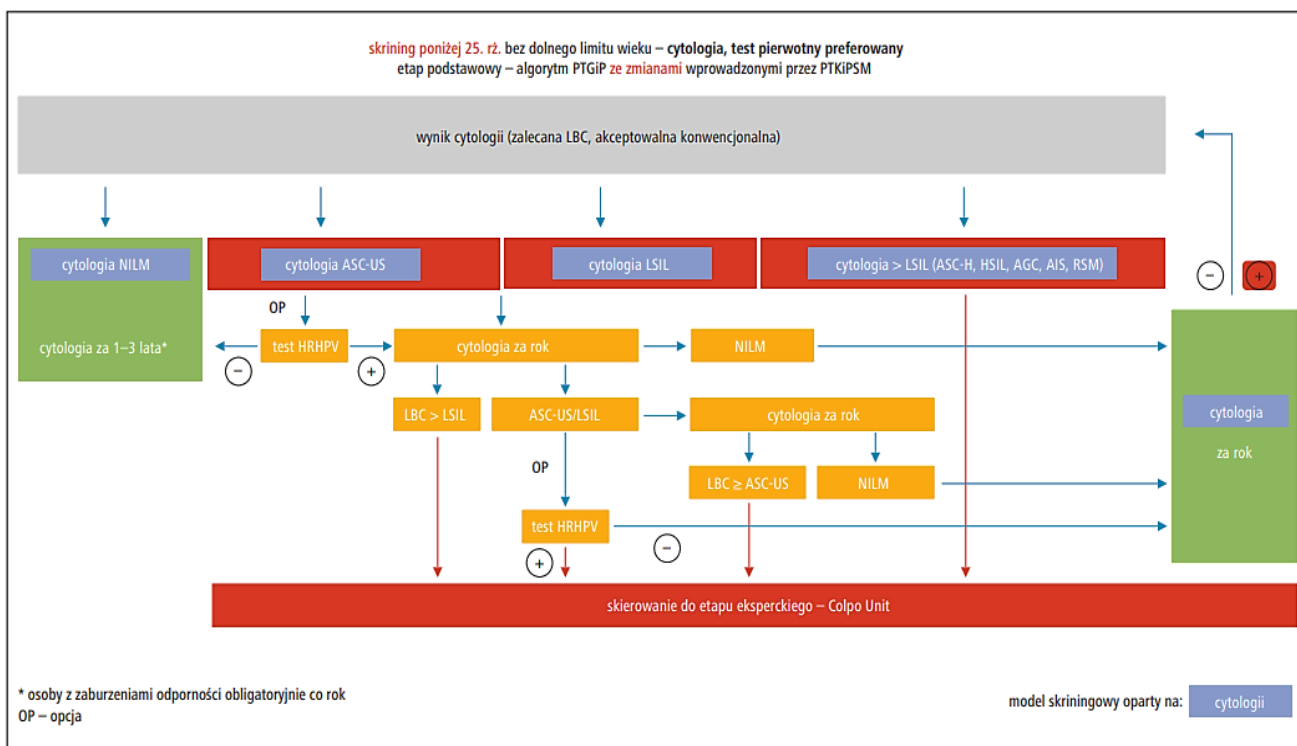
Ryc. 1. Algorytm dla modelu skringu w kierunku RSM (raka szyjki macicy) opartego na pierwotnym teście HRHPV.



Ryc. 2. Algorytm dla modelu skringu w kierunku RSM opartego na pierwotnym teście połączonym



Ryc. 3. Algorytm dla modelu skriningu w kierunku RSM opartego na pierwotnej cytologii od 25. roku życia.



Ryc. 4. Algorytm dla modelu skriningu w kierunku RSM w populacji poniżej 25. roku życia [50].

6. Leczenie zmian związanych z HPV-16

Leczenie zmian wywołanych zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16 (HPV-16) jest wieloaspektowe i zależy od stopnia zaawansowania infekcji oraz od rodzaju tych zmian. Przed wyborem terapii należy ocenić stopień dysplazji (LSIL/HSIL), ryzyko progresji tych zmian oraz ewentualnej obecności nowotworu. Wśród metod postępowania można wyróżnić m.in. leczenie zachowawcze, zabiegi chirurgiczne, radioterapię i chemioterapię, immunoterapię.

6.1 Zmiany o niskim stopniu dysplazji - LSIL

W przypadku zmian śród nabłonkowych niskiego stopnia (LSIL) zazwyczaj nie wdraża się żadnego leczenia, natomiast zaleca się regularne monitorowanie zmian za pomocą cytologii, kolposkopii oraz testów HPV-DNA. Takie postępowanie jest wynikiem tego, że większość zakażeń przetrwałych ulega samoistnej regresji w ciągu około 2 lat (w 80-90% przypadków) dzięki odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Podobne postępowanie dotyczy zmian ASC-US oraz ASC-H [52,53].

6.2. Leczenie zmian o wysokim stopniu dysplazji - HSIL

Zmiany HSIL są to zmiany przednowotworowe, które wymagają bardziej agresywnego postępowania, aby zapobiec progresji do raka szyjki macicy.

6.2.1. Procedury ablacyjne

Procedury ablacyjne stosowane są gdy zmiany HSL ograniczają się do nabłonka i nie pozwalają na późniejszą ocenę histopatologiczną. Ze względu na brak materiału do analizy histopatologicznej, nie można ocenić radykalności zabiegu, należy upewnić się co do diagnozy i wizualizacji zmian przed rozpoczęciem leczenia, żeby nie pominąć nowotworów, zwłaszcza tych znajdujących się głęboko w kanale szyjki macicy.

- Krioterapia - to metoda polegająca na wymrażaniu ciekłym azotem lub podtlenkiem azotu zmienionych tkanek. Wykorzystuje temperaturę rzędu -90 °C, prowadzi do powstania kryształów lodu wewnątrz i na zewnątrz komórek, co skutkuje ich martwicą. Po kilku minutach zamrażania następuje rozmrażanie, a zabieg następnie się powtarza - tzw. podwójny cykl. Powoduje niedokrwienie i martwicę tkanki, co prowadzi do jej złuszczenia (około 4-6 tygodni) i zastąpienia zdrowym nabłonkiem. Skuteczna w leczeniu powierzchniowych zmian, jednak wymagająca dokładnego monitorowania, aby upewnić się, że wszystkie zmiany zostały usunięte [54,55].
- Koagulacja termiczna - metoda ta wykorzystuje wysoką temperaturę (około 100-120°C) do denaturacji białek i natychmiastowego zniszczenia zmienionych tkanek. Wykorzystywana jest do leczenia ograniczonych dobrze widocznych zmian, przede wszystkim w strefie przekształceń. Głównie stosowana w obszarach o ograniczonych zasobach medycznych, bez dostępu do innych technik. Procedura trwa krótko i zazwyczaj nie wymaga znieczulenia. Niesie ryzyko niepełnego usunięcia zmian [56,57].

- Laseroterapia - to metoda bardzo precyzyjna polegająca na wykorzystaniu wysokoenergetycznej wiązki światła (zwykle laser CO₂), umożliwia usunięcie wyłącznie chorobowo zmienionej tkanki. Szczególnie przydatna w przypadkach, gdy zmiany obejmują trudno dostępne miejsca. Zabieg jest krótki i wykonywany w znieczuleniu miejscowym. W przeciwieństwie do koagulacji termicznej ma minimalne ryzyko uszkodzenia struktur szyjki macicy. Krwawienie jest minimalne, rekonwalescencja szybka, a ryzyko powikłań niskie [58].

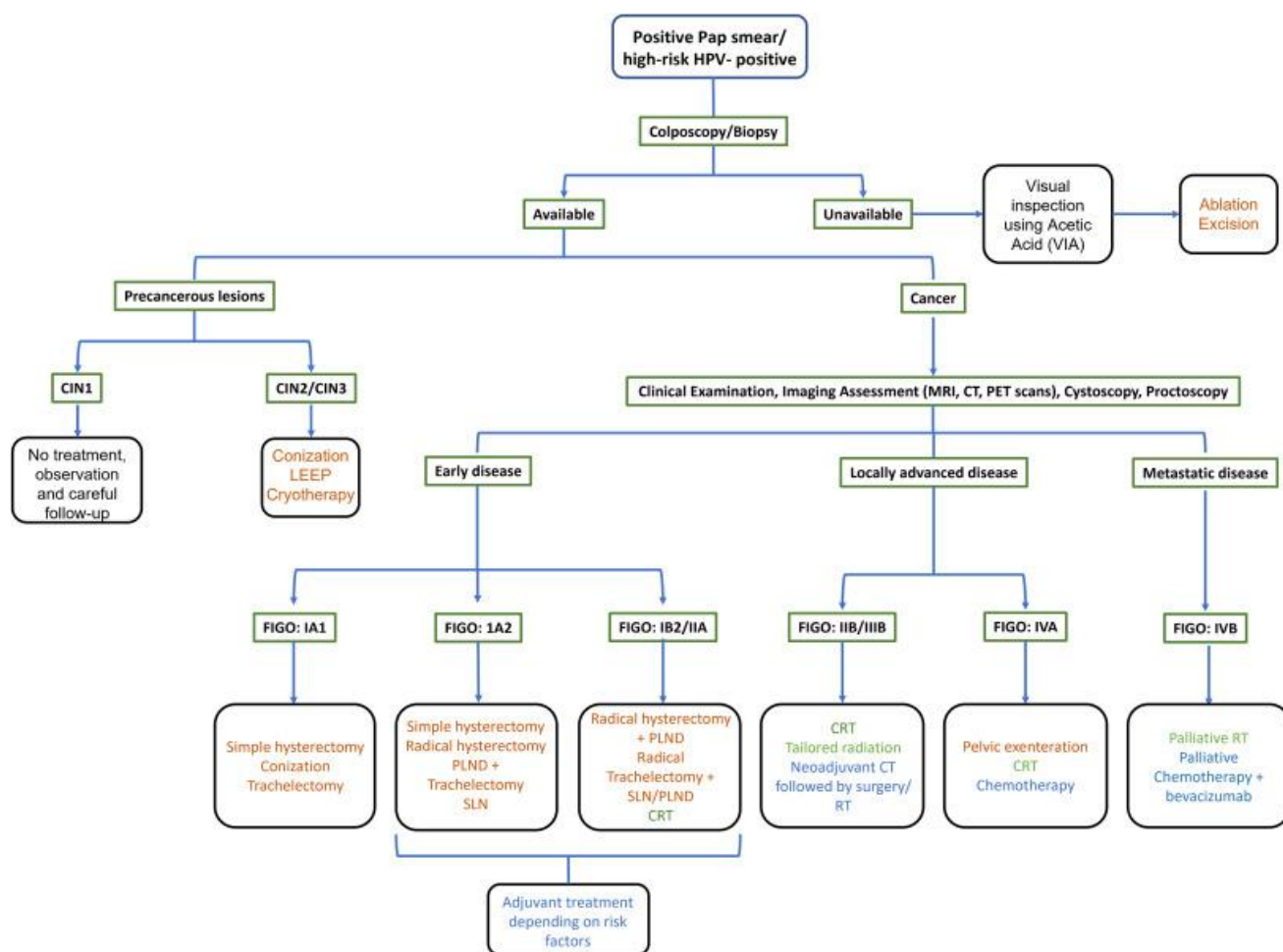
6.2.2. Procedury chirurgiczne

W przypadku leczenia zmian HSIL metody chirurgiczne stanowią złoty standard. Pozwalają na całkowite usunięcie zmienionej tkanki oraz umożliwiają uzyskanie materiału do badania histopatologicznego, co ma kluczowe znaczenie diagnostyczne. To leczenie wybierane jest, gdy zmiana obejmuje głębsze warstwy nabłonka. Zostało opracowane tak aby zminimalizować ryzyko powikłań, jednocześnie zapewniając wysoką skuteczność terapeutyczną. Poniżej opisano dwie najczęściej stosowane metody.

- LEEP (ang. Electrosurgical Loop Excision Procedure) - to elektrochirurgiczne wycięcie pętlą, jest jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia zmian przednowotworowych szyjki macicy. Zabieg jest przeprowadzany w znieczuleniu miejscowym, pozwala na precyzyjne usunięcie tkanki. Dzięki właściwościom koagulacyjnym prądu elektrycznego, krwawienie jest minimalne. Oprócz tego ta metoda ma inne zalety, takie jak: niska inwazyjność, szybka rekonwalescencja pacjentki. Do powikłań zaliczamy m.in. infekcje, bliznowacenie szyjki macicy [59,60].
- Konizacja szyjki macicy - to zabieg polegający na wycięciu stożkowatego fragmentu szyjki macicy, obejmującego zmienioną tkankę oraz fragment kanału szyjki macicy. To procedura bardziej inwazyjna w porównaniu z LEEP, ale wybierana w przypadku zmian obejmujących głębsze warstwy nabłonka lub sięgające kanału szyjki macicy. W zależności od techniki (zimna konizacja, wykorzystanie lasera lub pętli elektrochirurgicznej) zabieg przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym. Konizacja osiąga wysoką skuteczność, pozwala ocenić charakter i stopień zaawansowania zmian, a także wykluczyć naciekanie nowotworowe. Jednak wiąże się z ryzykiem takich powikłań jak krwawienie, zwężenie kanału szyjki macicy [61,62].

6.3. Leczenie raka szyjki macicy

Leczenie raka szyjki macicy jest złożonym procesem, który obejmuje różne metody terapeutyczne, w zależności od stadium choroby, ogólnego stanu zdrowia pacjentki oraz od innych czynników (Ryc. 5). Wśród dostępnych metod leczenia wyróżnia się leczenie chirurgiczne, chemioterapię, chemioradioterapię oraz leczenie celowane, w tym stosowanie leków takich jak bewacyzumab i pembrolizumab.



Ryc. 5. Leczenie raka szyjki macicy w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

Leczenie chirurgiczne jest podstawową metodą leczenia w przypadku wczesnych stadiów raka szyjki macicy, kiedy nowotwór jest ograniczony do szyjki macicy. Standardową procedurą w takich przypadkach jest histerektomia, czyli usunięcie całej macicy. W bardziej zaawansowanych przypadkach, gdy nowotwór rozprzestrzenił się na sąsiednie struktury, wykonuje się radykalną histerektomię, która obejmuje całkowitą resekcję macicy, szyjki macicy, przymacicy i mankietu górnej pochwy. Znacznie mniej powikłań występuje po radykalnej histerektomii wykonywanej metodą otwartą niż laparoskopową (ze zwiększonym wskaźnikiem nawrotu, utratą płodności i potencjalną dysfunkcją układu moczowego) [63]. U pacjentek, które chcą zachować jeszcze swoje funkcje rozrodcze, a rak znajduje się we wczesnym stadium, można przeprowadzić zabiegi oszczędzające takie jak: LEEP, konizacja - metody zostały omówione wcześniej - oraz trachelektomia, czyli usunięcie szyjki macicy, otaczającej tkanki (przymacicza) i górnej części pochwy [64].

W bardziej zaawansowanych stadiach nowotworu leczenie chirurgiczne jest niewystarczające, dlatego stosuje się chemioterapię, zazwyczaj jako leczenie uzupełniające po operacji, gdy istnieją niekorzystne cechy ryzyka nawrotu choroby, jako leczenie samodzielne w chorobie miejscowo zaawansowanej lub jako połączenie z radioterapią.

Najczęściej stosowanym chemioterapeutyką jest cisplatyna, którą łączyć można z topotekanem, paklitakselą czy gemcytabiną. Chemioterapia jest wykorzystywana także jako terapia paliatywna mająca na celu złagodzenie objawów choroby i poprawę jakości życia pacjentki [63].

Chemioterapia jest często łączona z radioterapią, zwłaszcza w miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy. Taki schemat leczenia ma na celu wydłużenie czasu przeżycia, czasu do progresji choroby, a także zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby.

Radioterapia to metoda wykorzystująca promieniowanie o wysokiej energii do niszczenia komórek nowotworowych i może być stosowana na trzy sposoby. Radioterapia zewnątrzna (EBRT), w której promieniowanie kierowane jest na guza z zewnątrz ciała, to najczęściej stosowana metoda. Radioterapia z modulacją intensywności (IMRT) polega na dostosowaniu promieniowania fotonowego i protonowego pod względem kształtu guza. Znajduje ona zastosowanie w guzach nowotworowych i nienowotworowych. Trzecią metodą jest brachyterapia, czyli radioterapia wewnętrzna, która polega na dostarczeniu promieniowania bezpośrednio do guza. Połączenie chemioterapii z radioterapią pozwala uzyskać lepsze wyniki leczenia, ponieważ cytostatyki zwiększają wrażliwość komórek nowotworowych na

promieniowanie. Chociaż jest to skuteczna metoda leczenia, może powodować wiele skutków ubocznych, takich jak uszkodzenie błony śluzowej jelit, zapalenie pęcherza moczowego czy przewlekłe zmęczenie [63].

W ostatnich latach coraz większe znaczenie w leczeniu raka szyjki macicy zyskuje immunoterapia, która działa na konkretne mechanizmy wzrostu komórek nowotworowych. Do stosowanej już w leczeniu immunoterapii zaliczamy m. in. bewacyzumab i pembrolizumab. Bewacyzumab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), odgrywającemu kluczową rolę w procesie angiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń krwionośnych niezbędnych do wzrostu nowotworów. Hamując VEGF, bewacyzumab ogranicza dopływ krwi do guza, co prowadzi do zahamowania jego wzrostu. Od 2014 roku, po opublikowaniu wyników badania GOG-240, w którym brało udział 452 pacjentek, bewacyzumab znalazł zastosowanie w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka szyjki macicy w połączeniu z chemioterapią [65,66]. Innym nowoczesnym podejściem jest zastosowanie pembrolizumabu. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które działa jako inhibitor punktu kontrolnego PD-1. Blokując receptor PD-1, pembrolizumab uniemożliwia jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2, co prowadzi do wzmocnienia odpowiedzi limfocytów T przeciwko komórkom nowotworowym. W kontekście raka szyjki macicy pembrolizumab został zatwierdzony w 2021 r. do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez niego, u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy wykazującym ekspresję PD-L1. Decyzja ta opierała się na wynikach badania klinicznego III fazy o nazwie KEYNOTE-826, które wykazało, że dodanie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii znacząco poprawia przeżycie całkowite u pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Jednak immunoterapia, podobnie jak chemioterapia, niesie za sobą działania niepożądane (ADR, ang. adverse drug reactions) takie jak: ze strony bewacyzumabu - nadciśnienie tętnicze, zwiększone ryzyko zakrzepicy i krwawień, perforacja przewodu pokarmowego, białkomocz i uszkodzenie nerek; w przypadku pembrolizumabu - zapalenie płuc, wątroby, tarczycy, wysypki skórne, zmęczenie, bóle stawów [67].

7. Nowe kierunki leczenia - szczepionki terapeutyczne

Szczepionki terapeutyczne przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego HPV-16 stanowią obiecującą strategię leczenia zmian przednowotworowych i nowotworów związanych z zakażeniem tym wirusem. W odróżnieniu od szczepionek profilaktycznych, które zapobiegają zakażeniu, szczepionki terapeutyczne mają na celu stymulowanie odpowiedzi immunologicznej organizmu w celu eliminacji istniejących już zakażeń wirusowych oraz niszczenia komórek nowotworowych. Ich działanie polega na indukcji odpowiedzi immunologicznej szczególnie wobec onkoprotein E6 i E7. Szczepionki mają na celu pobudzić limfocyty T cytotoksyczne (CD8+) do rozpoznawania i niszczenia zakażonych komórek, nasilić

odpowiedź limfocytów T pomocniczych (CD4+), które wspierają aktywację CD8+ i produkcję przeciwciał, oraz promować odpowiedź komórek pamięci immunologicznej, aby zapobiec nawrotowi zmian związanych z HPV-16. Jednak większość szczepionek przeciwko HPV-16 nadal znajduje się w różnych fazach badań klinicznych. Mimo że szczepionka VGX-3100 (oparta na DNA) osiągnęła zaawansowane fazy badań (faza II i III), żadna nie została zatwierdzona do powszechnego użytku. Wymagane są dalsze badania nad bezpieczeństwem i skutecznością ich zastosowania [68,69].

Wyróżniamy cztery rodzaje szczepionek terapeutycznych: białkowe i peptydowe, komórkowe, wektorowe oraz szczepionki oparte na kwasach nukleinowych.

Szczepionki na bazie kwasów nukleinowych - nie wykorzystują całego wirusa, tylko fragmenty jego materiału genetycznego, co czyni je bezpiecznymi i ukierunkowanymi na eliminację zakażonych komórek. Szczepionki DNA zawierają plazmidy (koduują białka E6 i E7), które po wprowadzeniu do organizmu są wychwytywane przez komórki gospodarza, które następnie syntetyzują białka i prezentują je na swojej powierzchni dzięki cząsteczkom MHC klasy I. Powoduje to aktywację limfocytów T cytotoksycznych, które niszczą zakażone komórki. Szczepionki DNA często wymagają zastosowania technologii elektroporacji (zabieg zwiększający przepuszczalność błony komórkowej), która wspomaga wnikanie plazmidów do komórek i zwiększa immunogenność szczepionek. Do szczepionek opartych na DNA należy m.in. szczepionka VGX-3100 - składa się z dwóch plazmidów, które kodują konsensusowe geny E6 i E7 HPV 16 jak i HPV 18. Skuteczność szczepionki oceniano w stosunku do zmian CIN II/III w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2b. Wynikiem była regresja histopatologiczna lub regresja histopatologiczna z eliminacją wirusa [70].

Szczepionki RNA - badania na temat tych szczepionek jeszcze trwają, są na wczesnym etapie, nie zostały jeszcze zademonstrowane w warunkach klinicznych [69,71].

Szczepionki białkowe i peptydowe - białkowe szczepionki wykorzystują całe białka wirusowe E6 i E7. Po ich podaniu do organizmu są rozpoznawane przez układ odpornościowy i prezentowane na powierzchni głównie komórek dendrytycznych przez cząsteczki MHC klasy I i II. Szczepionki peptydowe działają podobnie, ale zamiast całych białek wykorzystują ich krótkie sekwencje aminokwasowe pochodzące z białek E6 i E7, obejmujące epitopy, które skutecznie stymulują limfocyty T. Wadą tej grupy szczepionek jest to, że wymagają one adiuwantów aby wzmocnić odpowiedź immunologiczną. Mogą nimi być GM-CSF [68,69,71].

Szczepionki wektorowe - mechanizm ich działania opiera się na wykorzystaniu wektora - najczęściej nieszkodliwego wirusa lub bakterii - który jest genetycznie zmodyfikowany, aby przenosić materiał genetyczny kodujący kluczowe białka E6 i E7. Po wprowadzeniu wektora do organizmu infekuje on

komórki gospodarza, następnie dochodzi do ekspresji genów kodujących białka E6i E7. Powodują silną odpowiedź humoralną i komórkową, ale i ryzyko dla osób z niską odpornością. Trudności związane ze stosowaniem tych szczepionek mogą również wynikać z istnienia już odporności dla niektórych wektorów. Do wektorów należą m.in. *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus lactis*, adenowirusy [68,69,71].

Szczepionki komórkowe - działają poprzez stymulację układu odpornościowego za pomocą specjalnie przygotowanych komórek, takich jak komórki dendrytyczne czy limfocyty T. Najczęściej są one pobierane od pacjenta, następnie "ładowane" w laboratorium antygenami HPV-16 i podawane z powrotem do organizmu. Szczepionki komórkowe są kosztowne, a proces izolacji, modyfikacji i namnażania komórek trwa długo [68,69,71].

8. Podsumowanie

HPV 16 odgrywa kluczową rolę w patogenezie raka szyjki macicy, będąc jednym z najbardziej onkogennych typów wirusa brodawczaka ludzkiego. Zrozumienie mechanizmów jego działania, takich jak zdolność do integracji z genomem gospodarza, hamowanie odpowiedzi immunologicznej oraz wywoływanie zmian przednowotworowych, jest fundamentem skutecznej profilaktyki, diagnostyki i leczenia. Wprowadzenie programów profilaktycznych, takich jak szczepienia przeciwko wirusowi HPV oraz regularne badania przesiewowe w postaci cytologii i testów na obecność DNA HPV, znacząco zmniejszyło zachorowalność na raka szyjki macicy. Szczepienia, choć najbardziej skuteczne u osób przed rozpoczęciem aktywności seksualnej, przynoszą korzyści także dorosłym kobietom, zmniejszając ryzyko zakażenia onkogennymi typami wirusa. Z kolei rozwój diagnostyki molekularnej pozwala na wczesne wykrywanie zakażeń wirusem HPV i identyfikację kobiet obciążonych najwyższym ryzykiem progresji do raka inwazyjnego. Walka z rakiem szyjki macicy, w tym z zakażeniami HPV 16, wymaga zintegrowanego podejścia obejmującego edukację zdrowotną, dostęp do profilaktyki, nowoczesną diagnostykę oraz skuteczne leczenie. Osiągnięcia w tych dziedzinach pokazują, że rak szyjki macicy może być chorobą możliwą do wyeliminowania, o ile utrzyma się zaangażowanie w działania prewencyjne i terapeutyczne na poziomie społecznym oraz indywidualnym.

Wkład autorów: opracowanie koncepcji, K.Ł., A.Ł.; metodologia, A.Ł., K.Ł.; walidacja A.Ł., K.Ł.; proces badawczy, A.Ł., K.Ł.; materiały A.Ł., K.Ł.; zasoby, A.Ł., K.Ł.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, A.Ł., K.Ł.; recenzja i redakcja, K.Ł., A.Ł.; wizualizacja A.Ł., K.Ł.; nadzór A.Ł., K.Ł. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję artykułu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Bibliografia

1. Yousefi, Z.; Aria, H.; Ghaedrahmati, F.; et al. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. *Front. Immunol.* **2022**, *12*, Art. No: 805695. DOI: 10.3389/fimmu.2021.805695
2. Nelson, C.W.; Mirabello, L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res.* **2023**, *15*, Art. No: 200258. DOI: 10.1016/j.tvr.2023.200258
3. Demarco, M.; Hyun, N.; Carter-Pokras, O.; et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *eClinicalMedicine* **2020**, *22*, Art. No: 100293. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100293
4. Baedyananda, F.; Sasivimolrattana, T.; Chaiwongkot, A.; et al. Role of HPV16 E1 in cervical carcinogenesis. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2022**, *12*, Art. No: 955847. DOI: 10.3389/fcimb.2022.955847
5. Yu, L.; Majerciak, V.; Zheng, Z.M. HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, Art. No: 4943. DOI: 10.3390/ijms23094943
6. Muñoz, N.; Bosch, F.X.; de Sanjosé, S.; et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 518-527. DOI: 10.1056/NEJMoa021641
7. Mikulić, S.; Strunk, J.; Florin, L. HPV16 Entry into Epithelial Cells: Running a Gauntlet. *Viruses* **2021**, *13*, Art. No: 2460. DOI: 10.3390/v13122460
8. Moody, C.A. Mechanisms by which HPV Induces a Replication Competent Environment in Differentiating Keratinocytes. *Viruses* **2017**, *9*(9), Art. No: 261. DOI: 10.3390/v9090261
9. Shaikh, F.; Sanehi, P.; Rawal, R. Molecular screening of compounds to the predicted Protein-Protein Interaction site of Rb1-E7 with p53- E6 in HPV. *Bioinformation* **2012**, *8*, 607-612. DOI: 10.6026/97320630008607
10. Broniarczyk, J.; Koczorowska, M. M.; Durzyńska, J.; Warowicka, A.; Goździcka-Józefiak, A. Struktura i właściwości wirusa brodawczaka ludzkiego [Structure and properties of human papillomavirus]. *Biotechnologia* **2010**, *90*, 126-145. DOI: 10.18388/biotech.2010.90.126
11. Piesiaków, M. L.; Imko-Walczyk, B.; Osiecka, B.; Stawińska, D.; Stawiński, M. Wirusy onkogenne w etiopatogenezie nowotworów skóry u chorych po przeszczepieniach narządów. [Carcinogenic viruses in etiopathogenesis of skin cancers in patients after organ transplantation.] *Postępy Hig. Med. Dosw.* **2016**, *70*, 1256-1265. DOI: 10.5604/17322693.1226494
12. Warowicka, A.; Nawrot, R.; Broniarczyk, J.; Węglewska, M.; Goździcka-Józefiak, A. Wirusy onkogenne a nowotwory. [Oncogenic viruses and cancer]. *Postępy Biochemii* **2020**, *66*, 385-394. DOI: 10.18388/pb.2020_360

13. Rafael, T. S.; Rotman, J.; Brouwer, O. R.; Poel, H. G.; Mom, C. H.; Kenter, G. G.; Gruijl, T. D.; Jordanova, E. S. Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of HPV-Associated (Pre-)Cancer of the Cervix, Vulva and Penis. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, Art. No: 1101; DOI: 10.3390/jcm11041101
14. Zhou, C.; Toung, Z. K.; Frazer, I. H. Papillomavirus Immune Evasion Strategies Target the Infected Cell. *Front. Immunol.* **2019**, *9*, Art. No: 682. DOI: 10.3389/fonc.2019.00682
15. Senba, M.; Mori, N. Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection. *Oncol. Rev.* **2012**, *6*(2), Art. No: e17. DOI: 10.4081/oncol.2012.e17
16. Williamson, A.L. Recent Developments in Human Papillomavirus (HPV) Vaccinology. *Viruses* **2023**, *15*, Art. No: 1440. DOI: 10.3390/v15071440
17. Zou, K.; Huang, Y.; Li, Z. Prevention and treatment of human papillomavirus in men benefits both men and women. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2022**, *12*, Art. No: 1077651. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1077651
18. Kechagias, K.S.; Kalliala, I.; Bowden, S.J.; et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2022**, *378*, Art. No: e070135. DOI: 10.1136/bmj-2022-070135
19. Eriksen, D.O.; Jensen, P.T.; Schroll, J.B.; Hammer, A. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* **2022**, *101*, 597-607. DOI: 10.1111/aogs.14359
20. Malagon, T.; MacCosham, A.; Burchell, A.N.; El-Zein, M.; et al. Proportion of Incident Genital Human Papillomavirus Detections not Attributable to Transmission and Potentially Attributable to Latent Infections: Implications for Cervical Cancer Screening. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *75*, 365-371. DOI: 10.1093/cid/ciab985
21. Lin, R.; Jin, H.; Fu, X. Comparative efficacy of human papillomavirus vaccines: systematic review and network meta-analysis. *Expert. Rev. Vaccines* **2023**, *22*, 1168-1178. DOI: 10.1080/14760584.2023.2287135
22. Human Papillomavirus Vaccines WHO: WHO Position. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **2022**, *97*, 645-672.
23. Brisson, M.; Bénard, É.; Drolet, M.; Bogaards, J.A.; Baussano, I.; et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health* **2016**, *1*, 8-17. DOI: 10.1016/S2468-2667(16)30001-9
24. Gultekin, M.; Ramirez, P.T.; Broutet, N.; Hutubessy, R. World Health Organization call for action to eliminate cervical cancer globally. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2020**, *30*, 426-427. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001285
25. Glinska, P.; Komerska, K.; Janik, B.; et al. HPV testing in Polish population-based cervical cancer screening programme (HIPPO project)—study protocol of a randomised healthcare policy trial. *BMC Cancer* **2023**, *23*, Art. No: 1118. DOI: 10.1186/s12885-023-11597-5
26. Open Research. Available online: <https://openbadania.pl/educations/article/bezpieczny-seks-i-profilaktyka-raka-szyjki-macicy> (accessed 10.01.2025)
27. Repp, K.K.; Nielson, C.M.; Fu, R.; et al. Male Human Papillomavirus Prevalence and Association With Condom Use in Brazil, Mexico, and the United States. *J. Infect. Dis.* **2012**, *205*, 1287-1293. DOI: 10.1093/infdis/jis181
28. Chih, H.J.; Lee, A.H.; Colville, L.; et al. A review of dietary prevention of human papillomavirus-related infection of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia. *Nutr. Cancer* **2013**, *65*, 317-28. DOI: 10.1080/01635581.2013.757630
29. Irish, L.A.; Kline, C.E.; Gunn, H.E.; et al. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep. Med. Rev.* **2015**, *22*, 23-36. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.10.001
30. Coker, A.L.; Bond, S.; Madeleine, M.M.; Luchok, K.; Pirisi, L. Psychosocial stress and cervical neoplasia risk. *Psychosom. Med.* **2003**, *65*, 644-651. DOI: 10.1097/01.psy.0000041471.57895.08
31. Batman, A.M.; Miles, M.F. Translating Alcohol Research Opportunities and Challenges. *Alcohol Res. Curr. Rev.* **2015**, *37*, 7-14. DOI: 10.35946/arc.v37.2.01
32. Schabath, M.B.; Villa, L.L.; Lin, H.Y.; et al. A prospective analysis of smoking and human papillomavirus (HPV) infection among men in The HPV in Men (HIM) Study. *Int. J. Cancer* **2013**, *134*, 2448-2457. DOI: 10.1002/ijc.28567
33. Practical Medicine. Available online: <https://www.mp.pl/pacjent/ginekologia/badania-i-zabiegi/292320,cytologia-badanie-cytologiczne-wszystko-co-musisz-wiedziec?> (accessed 14.01.2025)
34. Walboomers, J.M.; Jacobs, M.V.; Manos, M.M.; et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* **1999**, *189*, 12-19. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
35. World Health Organization. Available online: <https://www.who.int/europe/news-room/11-09-2021-who-recommends-dna-testing-as-a-first-choice-screening-method-for-cervical-cancer-prevention?> (accessed 16.01.2025)
36. Ronco, G.; Giorgi-Rossi, P.; Carozzi, F.; et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.* **2010**, *11*, pp: 249-257. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70360-2

37. Zheng, Z.; Yang, X.; Yao, X.; Li, L. Prognostic value of HPV 16/18 genotyping and geminin mRNA quantification in low-grade cervical squamous intraepithelial lesion. *Bioengineered* **2021**, *12*, 11482-11489. DOI: 10.1080/21655979.2021.2009959
38. Stoler, M.H.; Wright Jr, T.C.; Parvu, V.; Yanson, K.; et al. HPV Testing With 16, 18, and 45 Genotyping Stratifies Cancer Risk for Women With Normal Cytology. *Am. J. Clin. Pathol.* **2019**, *151*, 433-442. DOI: 10.1093/ajcp/aqy169
39. Torres-Ibarra, L.; Cuzick, J.; Lorincz, A.; Spiegelman, D.; et al. Comparison of HPV-16 and HPV-18 Genotyping and Cytological Testing as Triage Testing Within Human Papillomavirus-Based Screening in Mexico. *JAMA Netw. Open.* **2019**, *2*, Art. No: e1915781. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15781
40. Singh, M.; Mockler, D.; Akalin, A.; et al. Immunocytochemical colocalization of P16(INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma. *Cancer Cytopathol.* **2012**, *120*, 26-34. DOI: 10.1002/cncy.20188
41. Wentzensen, N.; Schwartz, L.; Zuna, R.E.; et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18*, 4154-4162. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0270
42. Bergeron, C.; Ronco, G.; Reuschenbach, M.; et al. The clinical impact of using p16(INK4a) immunochemistry in cervical histopathology and cytology: an update of recent developments. *Int. J. Cancer* **2015**, *136*, 2741-2751. DOI: 10.1002/ijc.28900
43. Bruno, M.T.; Guaita, A.; Boemi, S.; et al. Performance of p16/Ki67 Immunostaining for Triage of Elderly Women with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, Art. No: 3400. DOI: 10.3390/jcm12103400
44. McMenamin, M.; McKenna, M.; et al. Clinical Utility of CINtec PLUS Triage in Equivocal Cervical Cytology and Human Papillomavirus Primary Screening. *Am. J. Clin. Pathol.* **2018**, *150*, 512-521. DOI: 10.1093/ajcp/aqy073
45. Practical Medicine. Available online: https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/263494,kolposkopia (accessed 15.01.2025)
46. Cervix. Available online: <https://kolposkopia.com/kolposkopia/> (accessed 20.01.2025)
47. Wikipedia. The free encyclopedia. Available online: https://pl.wikipedia.org/wiki/Pr%C3%B3ba_Schillera (accessed 20.01.2025)
48. Service of the Republic of Poland. Available online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-cytologia> (accessed 16.01.2025)
49. Service of the Republic of Poland. Available online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/dwa-nowoczesne-badania-w-profilaktyce-raka-szyjki-macicy> (accessed 16.01.2025)
50. Jach, R.; Mazurec, M.; Trzeczcz, M.; Stukan, M.; et al. Position on the Scheme of Procedure for Basic Cervical Cancer Screening of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians (PTGiP) - June 2022. Position of the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology - August 2022. [Stanowisko dotyczące schematu postępowania w skryningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) - czerwiec 2022 roku. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy - sierpień 2022 roku.] *Medycyna Praktyczna - Ginekologia i Położnictwo [Practical Medicine - Gynecology and Obstetrics]* **2022**, 69-82.
51. Kornovski, Y.; Slavchev, S.; Kostov, S.; et al. Precancerous lesions of the cervix — aetiology, classification, diagnosis, prevention. *Oncol. Clin. Pract.* **2021**, *17(6)*, 271-276. DOI: 10.5603/OCP.2021.0027
52. Tai, Y. J.; Chen, Y. Y.; Hsu, H. C.; Chiang, C. J.; You, S.L.; Chen, H. C.; Chen, C.A.; Cheng, W. F. Clinical management and risk reduction in women with low-grade squamous intraepithelial lesion cytology: A population-based cohort study. *PLoS One* **2017**, *12(12)*, Art. No: e0188203. DOI: 10.1371/journal.pone.0188203
53. Scheungraber, C.; Kleekamp, N.; Schneider, A. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Br. J. Cancer* **2004**, *90*, 975-978. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601415
54. Pisarska-Krawczyk, M.; Radomski, D.; Jarząbek-Bielecka, G.; Mizgier, M.; Kędzia, W. Cryotherapy and other ablation techniques in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. [Krioterapia a inne metody ablacyjne w leczeniu śródnaślennkowej neoplazji szyjki macicy]. *Curr. Gynecol. Oncol.* **2015**, *13*, 165-171. DOI: 10.15557/CGO.2015.0018
55. Center for Preventive Medicine. Mental health. Cervical cryotherapy. Available online: <https://cmp.krakow.pl/prywatna/uslugi/poradnia-ginekologiczno-poloznicza/krioterapia-szyjki-macicy/> (accessed on 29 January 2025)
56. World Health Organization. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550598> (accessed on 29 January 2025).
57. de Fouw, M.; Oosting, R. M.; Rutgrink, A.; Dekkers, O. M.; Peters, A. A. W.; Beltman, J. A systematic review and meta-analysis of thermal coagulation compared with cryotherapy to treat precancerous cervical lesions in low- and middle-income countries. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2019**, *147*, 14-18.
58. Oncogin Gynecology. Surgical fractional laser. Available online: <http://onkogin.pl/laser-frakcyjny-chirurgiczny/> (accessed on 29 January 2025).
59. La Guèl Clinic & SPA. LEEP - elektrokonizacja szyjki macicy w przypadku zmian HSIL. Available online: <https://www.laguel.pl/leep-elektrokonizacja-szyjki-macicy>

- macicy-w-przypadku-zmian-hsil/ (accessed on 29 January 2025).
60. Martin-Hirsch, P. P. L.; Paraskeva, E.; Bryant, A.; Dickinson, H. O.; Keep, S. L. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**, 6, Art. No: CD001318. DOI: 10.1002/14651858.CD001318.pub2
61. Li, X.; Liu, M.; Ji, Y.; Qu, P. The effectiveness of cold-knife conization (CKC) for post-menopausal women with cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: a retrospective study. *BMC Surg.* **2021**, 21, Art. No: 241. DOI: 10.1186/s12893-021-01238-8
62. StatPearls Publishing. Cold Knife Conization of the Cervix. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441845/> (accessed on 29 January 2025).
63. Burmeister, C. A.; Khan, S. F.; Schäfer, G.; Mbatani, N.; Adams, T.; Moodley, J.; Prince, S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res.* **2022**, 13, Art. No: 200238. DOI: 10.1016/j.tvr.2022.200238
64. National Library of Medicine. Cervical Cancer Treatment. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65985/> (accessed on 30 January 2025).
65. Tewari, K. S.; Sill, M. W.; Penson, R. T.; Huang, H.; Ramondetta, L. M.; Landrum, L. M.; Oaknin, A.; Reid, T. J.; Leitao, M. M.; Michael, H. E.; DiSaia, P. J.; Copeland, L. J.; Creasman, W. T.; Stehman, F. B.; Brady, M. F.; Burger, R. A.; Thigpen, J. T.; Birrer, M. J.; Waggoner, S. E.; Moore, D. H.; Look, K. Y.; Koh, W. J.; Monk, B. J. Final Overall Survival of the Phase III Randomised Trial of Chemotherapy with and without Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Lancet* **2017**, 390, 1654-1663. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0.
66. Nowak-Markwitz, E.; Basta, A.; Kotarski, J.; Markowska, J.; Oszukowski, P.; Sajdak, S.; Sawicki, W.; Spaczyński, M. Systemic therapy of recurrent or persistent cancer of the cervix. Recommendations of the Polish Gynecological Society [Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy]. *Ginekol. Pol.* **2015**, 86, 712-714. DOI: 10.17772/gp/59225.
67. Massobrio, R.; Bianco, L.; Campigotto, B.; Attianese, D.; Maisto, E.; Pascotto, M.; Redda, M. G. R.; Ferrero, A. New Frontiers in Locally Advanced Cervical Cancer Treatment. *J. Clin. Med.* **2024**, 13(15), Art. No: 4458. DOI: 10.3390/jcm13154458
68. Mo, Y.; Ma, J.; Zhang, H.; Shen, J.; Chen, J.; Hong, J.; Xu, Y.; Qian, C. Prophylactic and Therapeutic HPV Vaccines: Current Scenario and Perspectives. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2022**, 12, Art. No: 909223. DOI: 10.3389/fcimb.2022.909223
69. Rumfield, C. S.; Roller, N.; Pellom, S. T.; Jeffrey, S.; Jochems, C. Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Malignancies. *Immunotargets Ther.* **2020**, 9, 167-200. DOI: 10.2147/ITT.S273327
70. Trimble, C. L.; Morrow, M. P.; Kraynyak, K. A.; Shen, X.; Dallas, M. et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* **2015**, 386, 2078-2088. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00239-1
71. Teffera, Z.; Yihunie, W.; Tegegne, B.; Misganaw, B.; Abebaw, D.; Belayneh, M.; Akelew, Y.; Dilnesa, T.; Adugna, A.; Silabat, B.; Tefera, S.; Belew, H.; Bimrew, L. Efficacy of a novel high-risk HPV-16/18 therapeutic vaccine in treating cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in a clinical trial: A systematic review and meta-analysis. *World Acad. Sci. J.* **2024**, 6, Art. No: 52. DOI: 10.3892/wasj.2024.267