

Robert Jach, Witold Kędzia, Paweł Knapp,  
Anita Olejek, Jacek Tomaszewski

---

Zachowawcze leczenie kobiet  
z nieprawidłowym wynikiem  
badania cytoonkologicznego –  
dopochwowa terapia żelem  
zawierającym wyciąg z *Coriolus  
versicolor* o miejscowym działaniu  
immunomodulującym





Robert Jach, Witold Kędzia, Paweł Knapp,  
Anita Olejek, Jacek Tomaszewski

---

Zachowawcze leczenie kobiet  
z nieprawidłowym wynikiem  
badania cytoonkologicznego –  
dopochwowa terapia żelem  
zawierającym wyciąg z *Coriolus*  
*versicolor* o miejscowym działaniu  
immunomodulującym

© Treść: Zespół Ekspertów w składzie: prof. dr hab. n. med. Robert Jach,  
prof. dr hab. n. med. Witold Kędzia, prof. dr hab. n. med. Paweł Knapp,  
prof. dr hab. n. med. Anita Olejek, dr hab. n. med. Jacek Tomaszewski  
© Projekt graficzny: Medycyna Praktyczna, 2019

typografia  
Łukasz Łukasiewicz

opracowanie redakcyjne  
Ewa Cebo

skład  
Wojciech Borowski

druk  
Patent Druk

ISBN 978-83-7430-592-1

Medycyna Praktyczna  
ul. Rejtana 2  
30-510 Kraków  
tel. 12 293 40 00, faks 12 293 40 10  
www.mp.pl, e-mail: listy@mp.pl

# Zachowawcze leczenie kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytoonkologicznego – dopochwowa terapia żelem zawierającym wyciąg z *Coriolus versicolor* o miejscowym działaniu immunomodulacyjnym

prof. dr hab. n. med. Robert Jach, prof. dr hab. n. med. Witold Kędzia,  
prof. dr hab. n. med. Paweł Knapp, prof. dr hab. n. med. Anita Olejek,  
dr hab. n. med. Jacek Tomaszewski

## Wprowadzenie

Na świecie odnotowuje się codziennie około 1440 nowych zachorowań na raka szyjki macicy (RSM) i 720 zgonów kobiet spowodowanych tym nowotworem<sup>1</sup>. Nie opracowano idealnej metody profilaktyki / wczesnego wykrywania RSM (umożliwiającej 100-procentową prewencję zachorowania na ten nowotwór). Koszty perfekcyjnego zapobiegania jednemu przypadkowi RSM wyceniono na ponad milion USD<sup>1</sup>.

Około 45% populacji przebyło zakażenie ludzkim wirusem brodawczaka (*human papillomavirus* – HPV). Większość (90%) potencjalnie nowotworowych urogenitalnych infekcji HPV u kobiet ulega samoistnej remisji w ciągu roku od zakażenia. U około 10% kobiet zakażonych HPV przetrwała infekcja inicjuje proces łagodnego nowotworzenia śródnaślukowego w szyjce macicy (zmiany śródnaślukowe małego stopnia [*low grade intraepithelial lesion* – LSIL]). U ponad 70% z tych kobiet proces ten ulegnie wstrzymaniu, ale infekcja HPV będzie się przewlekać. U co 5. pacjentki z LSIL rozwijają się zmiany śródnaślukowe dużego stopnia (*high grade intraepithelial lesion* – HSIL). W ciągu 10 lat od transformacji w kierunku nowotworzenia śródnaślukowego u 30% nieleczonych

kobiet z śródnaślukową neoplazją szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia* – CIN) małego stopnia (CIN 1) zostanie rozpoznana CIN więcej niż umiarkowanego stopnia (CIN 2+). U 97% kobiet chorych na RSM wykrywa się wysokoonkogenne typy HPV (*high risk HPV* – HR HPV)<sup>2-4</sup>.

Nosicielstwo HPV ma zazwyczaj charakter bezobjawowy, zwłaszcza u kobiet przed 25. rokiem życia, u których w pewnym stopniu jest miernikiem aktywności seksualnej. Przewlekła/przetrwała infekcja HR HPV 3-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia CIN 2+. Za rozwój CIN 2+ lub transformację zmian dysplastycznych do RSM odpowiada nie tyle ekspozycja na HR HPV *per se*, ale w głównej mierze przewlekłość zakażenia<sup>2</sup>.

Uszkodzenie genomu komórek naśluka wielowarstwowego płaskiego / gruczołowego szyjki macicy przez HPV typu 16 (HPV 16) lub 18 (HPV 18) jest czynnikiem etiologicznym około 70% przypadków RSM. Szczepienia przeciwko HPV prowadzone u dziewczynek, nastolatek oraz kobiet do 26. roku życia zmniejszyły częstość występowania CIN 2+, CIN 3+ oraz raka gruczołowego *in situ* (*adenocarcinoma in situ* – AIS) w populacji objętej profilaktyką pierwszo-

rzędową. Efekt ten jest bardziej zaznaczony w odniesieniu do zakażenia HPV 16 lub 18 niż innymi typami tego wirusa (zwłaszcza u pacjentek, które w momencie szczepienia były HR HPV-ujemne lub HPV 16 i/lub 18-ujemne). Korzyści wynikające ze szczepień starszych kobiet HPV 16/18-ujemnych są mniej oczywiste<sup>5</sup>. Wakcynacja jest najbardziej efektywnym sposobem zapobiegania zmianom śród nabłonkowym/RSM, nie stanowi jednak metody leczenia przetrwałego zakażenia HPV u bezobjawowych kobiet, podobnie jak i u pacjentek ze zmianami przednowotworowym szyjki macicy<sup>1</sup>.

Wczesne wykrycie i leczenie zmian śród nabłonkowych, zwłaszcza CIN 3+/AIS, zmniejsza ryzyko zachorowania na RSM przez 4–5 lat oraz zgonu z jego powodu w ciągu 8 lat. W grupie leczonych kobiet, zwłaszcza tych, u których uzyskano eradykację (*clearance*) HPV, odnotowano znamienne zmniejszenie ryzyka zachorowania na RSM i zgonu z tej przyczyny<sup>1</sup>.

Czułość badania cytologicznego w wykrywaniu zmian przednowotworowych wysokiego stopnia jest niezadowalająca (51–53% dla pojedynczego testu), niemniej jednak znaczenie tego badania w profilaktyce RSM jest niepodważalne. Testy na obecność DNA HPV są wiarygodniejszą niż badanie cytologiczne alternatywną opcją skriningu, pozwalającą wyselekcjonować kohortę bezobjawowych kobiet z nierozpoznanymi wcześniej zmianami śród nabłonkowymi, pierwotnymi lub przetrwałymi po zastosowaniu destrukcyjnych (ekscyzyjnych, ablacyjnych) metod leczenia<sup>2</sup>.

### **Znaczenie zmian odczynowych i atypowych komórek nabłonkowych o nieokreślonym znaczeniu stwierdzanych w badaniu cytologicznym**

Zmiany odczynowe związane z zapaleniem komórek nabłonka szyjki macicy, rozpoznane w aktualnym lub poprzednich badaniach cyto-

logicznych, mogą być czynnikiem predykcyjnym zwiększonego ryzyka przeoczenia patologii śród nabłonkowej na tle subklinicznej/utajonej infekcji HPV. W takim przypadku komórki dysplastyczne są zazwyczaj wykrywane w następnych badaniach mikroskopowych i/lub zakażenie HPV jest diagnozowane przypadkowo<sup>6</sup>.

W badaniu Yang i wsp. przeanalizowano status HPV oraz oceniono histopatologicznie biopaty pobrane z szyjki macicy u kobiet bez zmian śród nabłonkowych ( $n = 1085$ ) oraz ze zmianami reaktywnymi w komórkach nabłonka płaskiego szyjki macicy ( $n = 1085$ ) wykrytymi w badaniu cytologicznym<sup>6</sup>. Infekcję HR HPV wykrywano prawie 4-krotnie częściej w grupie zmian reaktywnych w porównaniu z grupą prawidłowego wyniku badania cytologicznego. Zakażenie HR HPV u kobiet ze zmianami typu CIN 1/CIN 2/CIN 3 oraz RSM *in situ* (*carcinoma in situ* – CIS) / inwazyjnego stwierdzono odpowiednio u: 73%, 87%, 100% oraz 100% pacjentek. U kobiet HR HPV-dodatnich (HR HPV+) ze zmianami reaktywnymi ryzyko wystąpienia CIN 2+ było prawie 3-krotnie większe od odnotowanego dla grupy z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego (6,2% vs 2,2%). Zwraca uwagę duża czułość oznaczania HR HPV (92,5%) w wykrywaniu CIN 2+ u kobiet, u których jedynym odstępstwem od normy cytologicznej są zmiany reaktywne. W tej grupie pacjentek należy rozważyć częstsze wykonywanie badań cytologicznych, kolposkopii/genotypowania HPV, a nawet zastosowanie miejscowej terapii naprawczej.

W analizie Fujiwary i wsp. 2,5% rozpoznań cytologicznych stanowiły atypowe komórki nabłonkowe o nieokreślonym znaczeniu (*atypical squamous cells of undetermined significance* – ASC-US)<sup>7</sup>. Co druga kobieta z takim rozpoznaniem (53,3%) była HPV-dodatnia (HPV+). Ryzyko rozwoju zmian śród nabłonkowych u kobiet ASC-US/HPV+ oceniono na 63,2%, w tym częstość CIN 1, CIN 2, CIN 3 odpo-

wiednio na 81,8%, 16,4% oraz 4,8%. U kobiet z ASC-US, ale HPV-ujemnych ryzyko wystąpienia dysplazji w okresie rocznego nadzoru oceniono na 3%. Odsetek potwierdzonych histopatologicznie zmian śród nabłonkowych u kobiet z cytologicznym rozpoznaniem LSIL wynosił 66,8. Najczęściej wykrywano CIN 1 (76,6%), podczas gdy rozpoznanie CIN 2 oraz CIN 3+ ustalono odpowiednio u 18,6% oraz 4,8% kobiet<sup>7</sup>. Ryzyko wystąpienia CIN 2 oraz CIN 3+ było większe u kobiet ASC-US/HPV+ (odpowiednio 93,3% oraz 97,0%) lub LSIL/HPV+ (96,7% oraz 93,0%) w porównaniu z pacjentkami z ASC-US lub LSIL, u których nie wykryto HPV (odpowiednio 6,7% i 3,3% dla CIN 2 oraz 3% i 7% dla CIN 3+). Zmiany typu CIN 2 lub CIN 3+ diagnozowano częściej u kobiet, u których wykryto HPV<sup>8</sup>.

### **Leczenie dopochwowe w przypadku zmian odczynowych / atypowych komórek nabłonkowych o nieokreślonym znaczeniu**

Nie uzyskano dowodów spełniających kryteria medycyny opartej na aktualnych i wiarygodnych danych naukowych (*evidence-based medicine* – EBM), które wskazywałyby na korzyści wynikające z miejscowego stosowania leków dopochwowych zarejestrowanych do leczenia chorób infekcyjnych obszaru urogenitalnego kobiety w terapii zachowawczej zmian reaktywnych / ASC-US wykrytych cytologicznie.

Pięciodniowa dopochwowa terapia 0,75-procentowym żelem z metronidazolem u kobiet z nieznacznymi nieprawidłowościami cytologicznymi, niebudzącymi niepokoju onkologicznego (zapalenie, zmiany łagodne lub reaktywne, ASC-US;  $n = 145$ ), nie wykazała przewagi terapii miejscowej nad postępowaniem wyczekującym (bez leczenia)<sup>9</sup>. Podobnie Connor i wsp. w badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, mającym na celu określenie empi-

rycznego schematu farmakologicznego leczenia ASC-US, nie stwierdzili korzyści dopochwowej 5-dniowej terapii metronidazolem (37,5 mg), stosowanym rano i wieczorem ( $n = 106$ )<sup>10</sup>.

### **Ryzyko zmian przetrwałych po leczeniu destrukcyjnym**

U kobiet z CIN 2+ ryzyko przetrwania lub nawrotu zmian śród nabłonkowych w okresie standardowego nadzoru pozabiegowego jest duże; obecność DNA HR HPV wykrywa się u 1/3 kobiet, u których zastosowano leczenie metodami destrukcyjnymi/ekscyzyjnymi z powodu CIN 2+<sup>11</sup>.

Jing i wsp. wykazali, że częstość braku przetrwałej dysplazji po usunięciu zmian śród nabłonkowych ( $n = 594$  kobiet poddanych histerektomii) metodą szerokiego wycięcia zmiany pętłą elektryczną (*loop electrosurgical excision procedures* – LEEP) sięgała 70%, a częstość CIN 1, CIN 2 i 3 oraz RSM wynosiła odpowiednio: 4%, 23,9% oraz 3,2%<sup>12</sup>. Niezależne czynniki ryzyka przetrwania CIN po LEEP stanowiły zakażenie HPV oraz nieprawidłowy wynik badania histopatologicznego komórek endocerykalnych.

W ciągu 2 lat od operacyjnego leczenia CIN 2+ u 15–17% kobiet uznanych za wyleczone rozpoznany zostanie nawrót/kolejny epizod nowotworzenia śród nabłonkowego i u połowy z nich wykryty zostanie przedinwazyjny lub inwazyjny RSM<sup>13</sup>.

Szczególną grupę pacjentek stanowią kobiety poddane nieradykalnym zabiegom ekscyzyjnym/destrukcyjnym z powodu CIN 2+, u których margines zdrowych tkanek był niepewny lub nie został zachowany. Obecność komórek dysplastycznych w marginesie ekscyzyjnym u kobiet HPV+ jest czynnikiem ryzyka inwazyjnego RSM w przypadku pierwotnego rozpoznania CIN 2+<sup>12</sup>.

Palmer i wsp. ocenili u kobiet HR HPV+ ryzyko przetrwania CIN w strefie transformacji po szerokim wycięciu strefy przekształceń nabłonkowych pętlą elektryczną (*large loop excision of the transformation zone – LLETZ*), w zależności od oceny wolnego od choroby ( $n = 1396$ ) lub zajętego przez komórki dysplastyczne marginesu ekscyzyjnego ( $n = 697$ )<sup>14</sup>. Po 6 miesiącach od LLETZ u 13% kobiet z ponownie rozpoznaną CIN za pomocą genotypowania lub badania kolposkopowego potwierdzono obecność HPV. Nie wykazano różnic w częstotliwości występowania CIN pomiędzy leczonymi w zależności od wolnej/zajętej przez komórki dysplastyczne linii cięcia chirurgicznego.

Arbyn i wsp. w metaanalizie obejmującej 97 badań z lat 1975–2016 ( $n = 44\,446$ ) ujawnili, że margines zdrowych tkanek nie został zachowany u 23% kobiet z CIN 2+, u których zastosowano ekscyzyjne/destrukcyjne metody postępowania<sup>15</sup>. Odsetek nieradykalności procedur zabiegowych był najniższy (17,8%) w przypadku waporyzacji laserowej, a zwiększał się do 25,9% u kobiet poddanych LLETZ, zależnie od rozległości zmiany na szyjce macicy. Częstość przetrwania zmian śród nabłonkowych po nieradykalnych zabiegach destrukcyjnych w obrębie szyjki macicy i/lub nawrotu CIN 2+ u poddanych terapii kobiet oceniono na 6,6%. Głównym czynnikiem ryzyka braku radykalności procedury ekscyzyjnej i/lub nawrotu CIN 2+ jest rozmiar/kształt obszaru niszczonej zmian śród nabłonkowych i/lub subiektywna/nieadekwatna makroskopowa ocena marginesu obszaru tkankowego postrzeganego jako podejrzany/nieprawidłowy<sup>15</sup>.

Ryzyko niepowodzenia zabiegów minimalnie ekscyzyjnych/destrukcyjnych w obrębie szyjki macicy z powodu CIN 2+ było 5-krotnie większe w przypadku kobiet, u których w linii cięcia pozostały komórki dysplastyczne, zwłaszcza tych, u których nie dokonano radykalnego

wycięcia zmiany w kanale szyjki macicy. Czulość i swoistość parametru predykcyjnego, jakim był brak marginesu zdrowych tkanek u kobiet leczonych z powodu CIN 2+, w ocenie przetrwania lub nawrotu zmian śród nabłonkowych, wynosiły odpowiednio 55,8% oraz 84,4%. Dla pacjentek HR HPV+ wskaźniki te zwiększały się do 91% oraz 83,8%. Czulość zachowanego „czystego” marginesu ekscyzyjnego w przewidywaniu nawrotu CIN 2+ jest mniejsza o 41% w porównaniu z oceną statusu HR HPV pacjentki, przy zbliżonej swoistości parametrów<sup>15</sup>.

Ocena eradykacji HPV po 6 miesiącach od leczenia zabiegowego jest rekomendowana jako najbardziej racjonalne postępowanie w monitorowaniu pacjentek ze zmianami śród nabłonkowymi szyjki macicy<sup>16</sup>. Wykrycie HR HPV po wycięciu zmiany stanowi lepszy predyktor niepowodzenia leczenia CIN 2+ niż nieuzyskanie marginesu zdrowych tkanek<sup>15</sup>.

Zabiegi niszczenia zmian śród nabłonkowych mogą wpływać na zdrowie rozrodcze kobiet z CIN. W tej grupie pacjentek częściej odnotowuje się nieprawidłowy pod względem ilościowym/jakościowym mikrobiom pochwy / szyjki macicy, co może się przekładać na zwiększone ryzyko powikłań perinatologicznych. Z drugiej strony, po skutecznym leczeniu CIN odnotowywano zmniejszenie odsetka drobnoustrojów uznawanych za nieprawidłowe (*Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* czy *Ureaplasma parvum*) oraz kolonizację pochwy / kanału szyjki macicy przez pałeczki kwasu mlekowego. Przetrwiała infekcja HPV oraz głębokość stożka ekscyzyjnego nie były czynnikiem warunkującym proces normalizacji mikrobiomu pochwy<sup>17</sup>.

Światowa Organizacja Zdrowia rekomenduje leczenie wszystkich pacjentek HPV+<sup>1</sup>. Kolposkopia i genotypowanie HPV pozwalają na identyfikację kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego wymagających

natychmiastowego postępowania ablacyjnego/resekcyjnego i odróżnienie ich od pacjentek, u których udokumentowano przetrwałą infekcję HPV, a które mogą być poddane postępowaniu zachowawczemu przy wzmożonym nadzorze klinicznym. Wymierną korzyścią koncepcji „wykrywaj i lecz” (*see and treat*) jest znamienne zmniejszenie liczby zachorowań/zgonów z powodu RSM w 20-letnim okresie obserwacji<sup>1</sup>. Takie postępowanie programowo zwiększa czułość nadzoru profilaktycznego RSM, ale może generować jatrogenne „przeleczenie” (*overtreatment*), a u części kobiet i prowadzi do niepotrzebnych procedur ablacyjnych (krio- i laseroterapia) i resekcyjnych<sup>1</sup>.

### **Dopochwowy żel zawierający wyciąg z *Coriolus versicolor* o miejscowym działaniu immunomodulacyjnym w leczeniu zmian śródnabłonkowych szyjki macicy**

Alternatywę względem procedur ablacyjnych/resekcyjnych w leczeniu zmian szyjki macicy typu ASC-US/LSIL (zwłaszcza u kobiet, które nie zakończyły planów prokreacyjnych) oraz postępowania zachowawczego stosowanego często w przypadku takich rozpoznń cytologicznych, stanowi miejscowe leczenie w obrębie pochwy / szyjki macicy oraz sromu. Jego celem jest stymulacja naturalnych mechanizmów immunologicznych, reepitelializacja/naprawa tkankowa oraz normalizacja mikrobiomu pochwy. Konsekwencją takiego leczenia może być całkowita eradykacja HPV u zainfekowanych nim kobiet.

Typ HPV, typ histologiczny komórek endocervikalnych, profil mikrobiomu pochwy oraz stan układu odpornościowego organizmu warunkują samowyleczenie lub przetrwanie infekcji HPV w tkankach obszaru urogenitalnego kobiety. Czynniki histomorfologiczne zmniejszające ryzyko zakażenia HPV obejmują nie-

uszkodzony nabłonek wielowarstwowy płaski szyjki macicy / pochwy oraz nieobecny lub minimalny obszar aktywnych proliferacyjnie komórek metaplastycznych w strefie transformacji szyjki macicy.

Mikrobiom pochwy kobiet HPV+ (*Lactobacillus iners*) i/lub z wykrytym LSIL (*Streptococcus agalactiae*, *G. vaginalis*, *Clostridium sp.*, *Megasphaera elsdeni*) bądź RSM (*Enterococcus sp.*, *Sneathia sp.*, *Fusobacterium necrophorum*, *Atopobium vaginae*) różni się od obecnego u zdrowych kobiet, u których dominują *Lactobacillus crispatus*. Jakościowa/iłościowa normalizacja profilu bakterii pochwowych jest uznawana za modyfikowalny czynnik zmniejszający ryzyko zakażenia HPV<sup>18,19</sup>.

Ludzki wirus brodawczaka zmienia miejscową odpowiedź immunologiczną organizmu, zmniejszając lokalną reakcję zapalną w strefie transformacji, dzięki czemu wirus unika wykrycia/zniszczenia przez komórki układu odpornościowego. Lokalna stymulacja mechanizmów odpowiedzi humoralnej/komórkowej w komórkach strefy transformacji szyjki macicy może być efektywną strategią eradykacji przetrwałej infekcji HPV<sup>20,21</sup>.

Preparat o miejscowym działaniu immunomodulacyjnym (Papilocare<sup>®</sup>) stanowi unikatową kompozycję, dostępną w postaci żelu dopochwowego aplikowanego na skórę sromu. Zawiera wyciąg z wrośniaka różnobarwnego (*Coriolus versicolor*), kwas hialuronowy (uwodnienie tkanek), β-glukan (działanie przeciwzapalne/antyoxydacyjne) i ekstrakty z wąkroty azjatyckiej (*Centella asiatica*), miodli (meli) indyjskiej (*Azadirachta indica*, NEEM) oraz aloesu (*Aloe vera*; stymulacja naprawy/zdrowienia tkanek i optymalizacja procesów reepitelializacji), a także prebiotyk BIOECOLIA (modyfikacja składu jakościowego/iłościowego mikrobiomu pochwy).

Mechanizm działania omawianego preparatu polega na ochronie komórek strefy transfor-

macji (tworzenie bariery fizycznej) oraz pobudzeniu procesów immunomodulacji/immunostymulacji w nabłonku szyjki macicy, pochwy i sromu.

Polisacharydy (krestyna polisacharydowa [PSK]) i proteoglikany (polisacharopeptydy [PSP]) z wyciągu z *Coriolus versicolor* zmniejszają aktywność telomerazy (o 76%) oraz interleukiny 5 (o 80%), równocześnie pobudzając biosyntezę interleukiny 12 (o 111%) oraz czynnika martwicy nowotworów (o 14%) w komórkach guzów litych<sup>22</sup>. Odnotowano korzystny wpływ terapii z wykorzystaniem wyciągu z *Coriolus versicolor* w przypadku LSIL (72,5% wyleczeń vs 47,5% w grupie kontrolnej) i wyleczenie u kobiet HPV 16-dodatnich (90%)<sup>22</sup>.

Dopochwowa terapia wyciągiem z miodli (meli) indyjskiej stymulowała reepitelializację zmian śródnabłonkowych szyjki macicy u 90% kobiet z LSIL i potwierdzonym zakażeniem HPV 16. W grupie kontrolnej efekt ten odnotowano tylko u 10% badanych<sup>24</sup>.

Uraz tkankowy w obszarze urogenitalnym kobiety, niezależnie od czynnika etiopatogenetycznego, inicjuje kaskadę zjawisk biomolekularnych i biochemicznych, których celem jest naprawa i odtworzenie strukturalnej oraz czynnościowej integralności komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego pokrywającego ścianę pochwy oraz tarczę szyjki macicy<sup>25,26</sup>.

Niezależnie od typu naprawy (pierwotna/wtórna), proces gojenia składa się z kilku etapów wzajemnie nakładających się na siebie w czasie<sup>27,28</sup>:

- zapalenia,
- proliferacji (neoangiogeneza, fibroplazja, ziarninowanie, zmniejszenie powierzchni obszaru rany [retrakcja], reepitelializacja),
- remodelingu tkankowego (depozycja tkanki łącznej, zmiany jakościowe/iłościami w macierzy pozakomórkowej, włóknienie/bliznowacenie).

Jednym z końcowych etapów gojenia jest reepitelializacja, która prowadzi do pokrycia obszaru gojącej się rany komórkami nabłonkowymi. Ten złożony proces rozpoczyna się infiltracją obszaru uszkodzenia przez proliferującą fibroblasty/keratynocyty, powstały *de novo* kolagen, białka macierzy pozakomórkowej oraz pączkujące tubule naczyńniowe. Mechanizm reepitelializacji jest złożony i podlega kontroli białek szlaku sygnalizacyjnego Wnt (wingless Wg i Int) – ligandów odgrywających kluczową rolę w powstawaniu tzw. planu ciała u organizmów wielokomórkowych<sup>29</sup>.

Przyjmuje się, że miejscowe działanie omawianego preparatu jest korzystne dla tkanek obszaru urogenitalnego kobiety dzięki:

- ochronie komórek / reepitelializacji w strefie transformacji (profilaktyka wystąpienia łagodnych zmian śródnabłonkowych – ASC-US i LSIL),
- eliminacji początkowych zmian śródnabłonkowych szyjki macicy indukowanych zakażeniem HPV,
- naprawie/reepitelializacji uszkodzonego nabłonka wielowarstwowego płaskiego szyjki macicy / pochwy / sromu,
- optymalizacji składu jakościowego i ilościowego mikrobiomu pochwy,
- poprawie stanu tkankowego pochwy,
- naprawie urazów mechanicznych tkanek obszaru urogenitalnego – następstw prób łągodzenia świądu/pieczenia w obszarze urogenitalnym przez pacjentki (drapanie/pociekanie),
- leczeniu zmian o charakterze śródnabłonkowego nowotworzenia sromu.

Skuteczność omawianego preparatu w leczeniu zmian śródnabłonkowych szyjki macicy, profilaktyce remisji zakażenia HPV/HR HPV i normalizacji biocenozy/dobrostanu pochwy

udokumentowano w seriach doniesień naukowych (tab.).

Palacios i wsp. w otwartym prospektywnym badaniu pilotażowym (ISRCTN77955077) z udziałem bezobjawowych kobiet ze zmianami na szyjce macicy o charakterze ektopii, ocenili wpływ dopochwowego żelu zawierającego *Coriolus versicolor*, *Centella asiatica* (kompozycja kapsuły fitosomalnej), *Azadirachta indica*, *Aloe vera*,  $\beta$ -glukan (formuła kapsuły nisosomu), kwas hialuronowy i prebiotyk BIOECOLIA na zjawiska gojenia tkankowego, reepitelializacji, profil jakościowy/iłościowy mikrobiomu pochwy oraz dobrostan tkanek tego narządu<sup>26</sup>. Badane kobiety (wiek: 18–45 lat) były zdrowe i aktywne seksualnie, nie zgłaszały dolegliwości urogenitalnych, a wynik przeprowadzonego u nich badania cytonkologicznego był prawidłowy. W czasie badania dopuszczono stosowanie antykoncepcji barierowej. Po 12 dniach leczenia odnotowano istotną poprawę (o 41%) dotyczącą gojenia się / reepitelializacji zmian ektopowych (zmiana w skali epitelializacji ektopii: z 3,09 do 4,42, gdzie 5 oznacza brak ektopii, 4, 3, 2 odpowiednio obszar obejmujący <25%, 25–50%, >50% powierzchni wokół ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy, a 1 – ciężką ektopię). Ostatecznie stymulację nabłonkowania w obszarze ektopowego nabłonka oraz całkowitą reepitelializację udokumentowano odpowiednio u 95,3% i 52,4% kobiet poddanych leczeniu. Tendencja w kierunku poprawy lub modulacji korzystnego profilu mikrobiomu pochwy nie była istotna statystycznie, ale wykazano (o 21%) korzystną zmianę jakościową i/lub ilościową w redukcji liczby kolonii *G. vaginalis*, *Escherichia coli* oraz *Streptococcus spp.*, patogenów kolonizujących pochwę u 90% kobiet zakwalifikowanych do leczenia. Odnotowano 54-procentowy wzrost liczby kolonii *Lactobacillus spp.*, który bezpośrednio przełożył się na zwiększenie kwasowości wydzieliny pochwowej (zmiana odczynu pH eks-

udatu pochwowego z 4,32 do 4,09). Odnotowano ogólną poprawę wartości indeksu zdrowotności pochwy opracowanej przez Bachmann (z 19,0 pkt do 22,3 pkt). Nie stwierdzono niekorzystnych działań miejscowych czy systemowych dopochwowej aplikacji żelu.

W opinii autorów mechanizm działania omawianego preparatu polega na modyfikacji kilku czynników, których zaburzenie promuje wnikanie HPV do tkanek obszaru urogenitalnego kobiety:

- odtworzeniu prawidłowej biocenozy pochwy,
- właściwościach antyoksydacyjnych, immunomodulacyjnych oraz przeciwnowotworowych polisacharydów z wyciągu z *Coriolus versicolor* i  $\beta$ -glukanu; wyciągi z *Coriolus versicolor* zwiększają biosyntezę cytokin w populacji limfocytów Th-1, co prawdopodobnie odpowiada za eradykację zakażenia HPV w szyjce macicy, pochwie oraz tkankach sromu,
- stymulacji procesów regeneracji/naprawy tkankowej w strefie transformacji *ectocervix*; zmniejszenie aktywności mitotycznej komórek strefy przekształceń nabłonkowych chromi genom komórek nabłonka płaskiego/gruczołowego przed wniknięciem HPV.

**Tabela. Badania oceniające wpływ żelu Papilocare® na normalizację/wyleczenie zmian śród nabłonkowych, remisję zakażenia HPV/HR HPV i normalizację biocenozy pochwy (n = 400)**

PALOMA Clinical Trial (Serrano 2018) <sup>a</sup>	normalizacja/wyleczenie zmian śród nabłonkowych typu ASC-US/LSIL/AG-US	remisja zakażenia HPV
	<p>HPV+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>70% wyleczeń potwierdzonych cytologicznie/ kolposkopowo vs 40% wyleczeń odnotowanych w grupie kontrolnej po 3 mies., <math>p &lt; 0,05</math>; NNT: 3,33; <math>n = 50</math></li> </ul> <p>HR HPV+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>68% wyleczeń potwierdzonych cytologicznie/ kolposkopowo vs 33,3% wyleczeń samoistnych odnotowanych w grupie kontrolnej po 3 mies., <math>p &lt; 0,05</math>; NNT: 2,87; <math>n = 37</math></li> </ul>	<p>HPV+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>56% potwierdzonych cytologicznie/ kolposkopowo vs 30% wyleczeń odnotowanych w grupie kontrolnej po 6 mies., <math>p = NS</math>; NNT: 2,92; <math>n = 18</math></li> </ul> <p>HR HPV+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>50% wyleczeń potwierdzonych genetycznie vs 17% wyleczeń odnotowanych w grupie kontrolnej po 6 mies., <math>p = NS</math>; NNT = 2,92; <math>n = 18</math></li> </ul>
PALOMA Clinical Trial (Serrano 2018) <sup>a</sup> + Vigo Study (Andres 2018) <sup>b</sup> + A Coruna Study (Gajino Suarez 2018) <sup>c</sup> + L'Hospitalet de Llobregat Study (Riera Blasco 2018) <sup>d</sup>	<p>HR HPV+</p> <p>PALOMA Clinical Trial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>50% wyleczeń genetycznych vs 17% wyleczeń odnotowanych w grupie kontrolnej w 6. mies. badania, <math>p = NS</math>; NNT = 2,92; <math>n = 18</math></li> </ul> <p>Vigo Study</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>48% wyleczeń potwierdzonych genetycznie; <math>n = 25</math></li> </ul> <p>A Coruna Study</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>58% wyleczeń potwierdzonych genetycznie; <math>n = 57</math></li> </ul> <p>L'Hospitalet de Llobregat Study</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>72% wyleczeń potwierdzonych genetycznie; <math>n = 91</math></li> </ul>	
Palacios [2017] <sup>e</sup>	<p>odsetek kobiet zadowolonych z leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>86,7% (3. mies. badania)</li> <li>100% (6. mies. badania)</li> </ul>	
Gonzales [2018] <sup>f</sup> $n = 21$	<p>reepitelializacja zmian ektopowych na szyjce macicy / poprawa biocenozy pochwy u kobiet HPV+ z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego/ kolposkopowego</p> <p>ektopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stymulacja epitelializacji/zdrowienia zmian ektopowych u 52,6% kobiet</li> <li>całkowite wyleczenie u 63% z tej grupy pacjentek</li> </ul> <p>mikrobiom pochwy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odtworzenie/normalizacja biocenozy pochwy</li> <li>modyfikacja/zwiększenie odsetka pożądanych szczepów <i>Lactobacillus crispatus</i> / <i>Lactobacillus iners</i></li> <li>zmniejszenie dolegliwości urogenitalnych wywołanych przez dysbakterię (71%)</li> </ul>	ocena satysfakcji pacjentki
		<ul style="list-style-type: none"> <li>wysoki stopień zadowolenia z terapii (84%)</li> <li>korzystny wpływ na samopoczucie (90%)</li> </ul>

Palacios [2018] <sup>g</sup> n = 96	naprawa zmian śródnaślennych u kobiet HPV+ z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego/ kolposkopii (ASC-US/LSIL/AG-US)	ocena poziomu lęku (skala PSS14)	
	ektopia: stymulacja epitelializacji/zdrowienia • 20,7% (po 3 mies.) vs 22,2% (grupa kontrolna) • 47,5% (po 6 mies.) vs 16,7% (grupa kontrolna) brak zmian lub łagodna ektopia: • 82,8% (po 3 mies.) vs 50% (grupa kontrolna) • 76,5% (po 6 mies.) vs 66,7% (grupa kontrolna); p = NS	• -0,9 po 3 mies. (grupa kontrolna: 0,5) • -2,9 po 6 mies. (grupa kontrolna: 4,7); p <0,05	
Palacios [2018] <sup>h</sup>	remisja zakażenia HPV		
	HPV+ • 56% wyleczeń w grupie badanej vs 30% wyleczeń odnotowanych w grupie kontrolnej po 6 mies., p = NS; NNT = 2,92; n = 18	HR HPV+ • 50% wyleczeń potwierdzonych genetycznie vs 17% wyleczeń odnotowanych w grupie kontrolnej po 6 mies., p = NS; NNT = 2,92; n = 18	
Marin Ortiz [2018] <sup>i</sup> n = 86	wyleczenia zmian śródnaślennych i/lub remisja HR HPV (po 6 mies.)	remisja HR HPV	
	• 53% prawidłowy wynik badania cytologicznego / remisja HR HPV • 46% vs 50% (ASC-US/LSIL) na początku badania	48%	
Riera Blasco [2018] <sup>j</sup> n = 91	remisja / zmniejszenie ładunku HR HPV (6. mies.)		
	• 72,5%: pacjentki HR HPV+ niezależnie od obecności zmian śródnaślennych na wizycie początkowej, p <0,05 • 63%: kobiety HR HPV+ ze zmianami śródnaślennymi na wizycie początkowej; p = 0,05 • ASC-US: 59% • LSIL: 66,6%	• brak poprawy: 24% • pogorszenie: 13% • 82,2%: kobiety HR HPV+ bez zmian na wizycie początkowej, p <0,05 • pogorszenie: 13,3% • brak danych: 4%	
Gajino Suarez [2018] <sup>c</sup> n = 86	częstość remisji / zmniejszenia ładunku HPV/HR HPV (po 6 mies.)	normalizacja zmian śródnaślennych (po 6 mies.)	
	poprawa: • HPV+ o 57%, p <0,05 • HR HPV+ o 58%, p <0,05	poprawa o 54%, p <0,05	
	grupa wiekowa (lata)		
	25–34	35–45	>45
	normalizacja ASC-US/LSIL poprawa o 56%	normalizacja ASC-US/LSIL poprawa o 61%	normalizacja ASC-US/LSIL poprawa o 43%
	remisja zakażenia HPV poprawa o 40%	remisja zakażenia HPV poprawa o 60%	remisja zakażenia HPV poprawa o 64%

- <sup>a</sup> Serrano L., Lopez A.C., Gonzales S. i wsp.: Efficacy of a Coriolus Versicolor-based vaginal gel to repair cervical mucosa with HPV lesions. Interim analysis results. J. Low. Genit. Tract Disease, 2018; 22 (suppl. 2): S13
- <sup>b</sup> Andres M.G., Marin E., Vazques M.P. i wsp.: Efficacy of Coriolus versicolor-based vaginal gel in high risk HPV+ women. Preliminary results. [W:] Proceedings of the Annual Meeting of ASCCP, 2018 April 18–21; Las Vegas, USA, ASCCP Publications; 2018; s. 8–9
- <sup>c</sup> Gajino Suarez C. i wsp.: Use and results of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in women HPV+ and/or abnormal pap smear attended in a regional Spanish hospital. Preliminary analysis. EUROGIN 2018, 2018 December 2–5, Lizbona, Portugalia; 0489
- <sup>d</sup> Riera Blasco M.R., Ruperez Perez B., Lazaro Vicarioa I. i wsp.: Coriolus versicolor and treatment of high risk HPV. J. Low. Genit. Tract Disease, 2018; 22: S9 [dopochwowy żel z wyciągiem z *Coriolus versicolor* skuteczny w leczeniu ASC-US/LSIL]
- <sup>e</sup> Palacios S., Cortés J., Dexeus D. i wsp.: Effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on vaginal health in patients with precancerous HPV lesions. Clinical trial preliminary results. HPV 2017, 2017 February 28 – March 4, Cape Town, RPA; 0962
- <sup>f</sup> Gonzales J., Serano L.: Effect of a non-hormonal coriolus versicolor vaginal gel among positive-HPV women with no colposcopy cervical lesions. [W:] Proceedings of the Annual Meeting of ASCCP, 2018 April 18–21; Las Vegas, USA, ASCCP Publications; 2018; 370 [mechanizm działania Papilocare<sup>®</sup>: normalizacja/odtworzenie prawidłowej biocenozy pochwy]
- <sup>g</sup> Palacios S., Lopez A.C., Gonzales S. i wsp.: Use of a Coriolus Versicolor-based vaginal gel in patients with precancerous HPV lesions. Interim analysis results. [W:] Proceedings of the Annual Meeting of ASCCP, 2018 April 18–21; Las Vegas, USA, ASCCP Publications; 2018; 369 [tendencja w kierunku epitelializacji i redukcji stresu]
- <sup>h</sup> Palacios S., Lopez A.C., Gonzales S. i wsp.: Efficacy of a Coriolus Versicolor-based vaginal gel to repair cervical mucosa with HPV lesions. Interim analysis results. [W:] Proceedings of the Annual Meeting of ASCCP, 2018 April 18–21; Las Vegas, USA, ASCCP Publications; 2018; 368
- <sup>i</sup> Marin Ortiz E., Vazques Caamano M.P., Porto Quintans M. i wsp.: Efficacy of a Coriolus Versicolor-based vaginal gel in high risk HPV+ women. EUROGIN 2018, 2018 December 2–5, Lizbona, Portugalia; 98
- <sup>j</sup> Riera Blasco M.R.: Papilocare in the treatment of high-risk HPV. 2018 ASCCP Oral Communication. EUROGIN 2018, 2018 December 2–5, Lizbona, Portugalia; 99

AG-US – atypowe komórki gruczołowe o nieokreślonym znaczeniu; ASC-US – atypowe komórki nabłonkowe o nieokreślonym znaczeniu; HPV – ludzki wirus brodawczaka; HR HPV – wysokoonkogenne typy ludzkiego wirusa brodawczaka; LSIL – zmiana śródnabłonkowa małego stopnia; NNT – liczba osób, które należy poddać interwencji, aby uzyskać jeden przypadek wyleczenia; NS – nieistotne statystycznie; skala PSS14 – skala odczuwanego stresu

## Wskazania

Żel zawierający wyciąg z *Coriolus versicolor* o miejscowym działaniu immunomodulacyjnym (Papilocare<sup>®</sup>) jest opcją postępowania terapeutycznego samodzielnego (zachowawczego) lub uzupełniającego leczenie zabiegowe:

- u kobiet z prawidłowym izolowanym wynikiem lub seryjnymi wynikami rozmazu cytologicznego z potwierdzonymi mikroskopowo wykładnikami zapalenia / zmian reaktywnych w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego, z zaleceniem kontroli po leczeniu przeciwzapalnym lub jako forma prewencji przed aktywacją HPV;
- u bezobjawowych kobiet HPV+ z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego, ze zmianami na szyjce macicy lub bez tych zmian (eradykacja HPV / profilaktyka nowotworzenia śródnabłonkowego);
- u pacjentek z rozpoznaniem ASC-US/ASC-H (pierwotne) / LSIL, niezależnie od wykonania testu na obecność HPV, kwalifikowanych wstępnie do postępowania obserwacyjnego/zachowawczego, ze zmianami na szyjce macicy lub bez tych zmian;
- u kobiet z rozpoznaniem LSIL/HSIL, niezależnie od wykonania testu na obecność HPV, po leczeniu destrukcyjnym, z zachowanym lub wątpliwym marginesem zdrowych tkanek, **jako opcja uzupełniająca** leczenie zabiegowe;
- u pacjentek leczonych zabiegowo z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym izolowanym tapetowaniem gruczołów *endocervix* przez komórki ze zmianami śródnabłonkowymi małego stopnia, przy zachowanym lub wątpliwym marginesie zdrowych tkanek, **jako próba leczenia uzupełniającego** w okresie nadzoru cytologicznego;

- po leczeniu destrukcyjnym (LEEP/LLETZ/ krioterapia/laseroterapia) z dodatnim marginesem CIN 2+ w komórkach nabłonka wielowarstwowego płaskiego i/lub komórkach endocervikalnych, **jako opcja postępowania** terapeutycznego w okresie nadzoru cytologicznego;
- u nierodek i/lub kobiet ze zmianami śródnabłonkowymi typu ASC-US/LSIL, których plany prokreacyjne nie zostały zakończone, obawiających się leczenia zabiegowego w obrębie szyjki macicy i preferujących postępowanie wyczekujące/obserwacyjne **jako próba optymalizacji procesów zdrowienia nabłonka wielowarstwowego płaskiego**, przy jednoczesnym wdrożeniu intensywnego nadzoru cytologiczno-kolposkopowego;
- u kobiet ze zmianami śródnabłonkowymi zlokalizowanymi w obszarze urogenitalnym.

Żel nie zastępuje profilaktyki pierwotnej RSM (szczepienia). Nieprzeprowadzenie formalnych badań naukowych u kobiet z HSIL, kłykcinami kończystymi w obszarze urogenitalnym oraz zmianami na odbycie nie stanowi przeciwwskazania do rozważenia leczenia zachowawczego z użyciem preparatu poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*) pod warunkiem wdrożenia rygorystycznego/ściśłego nadzoru lekarskiego.

### Sposób stosowania

Preparat aplikuje się przez 6 miesięcy (12 opakowań). Żel należy stosować przez 21 kolejnych dni pierwszego cyklu miesięczkowego. Przez następne 5 miesięcy preparat aplikuje się dopochwowo co drugi dzień. Schemat ten dotyczy także pacjentek z nieregularnymi cyklami miesięczkowymi, stosujących antykoncepcję hormonalną oraz kobiet w okresie okołomenopauzalnym. W przypadku niepowodzenia eradykacji i przetrwania zakażenia HPV cykl

leczenia można powtórzyć. Nie ma ograniczeń czasowych terapii. Preparat może być także stosowany w schemacie ciągłym.

Nie ma konieczności aplikacji żelu bezpośrednio na szyjkę macicy. Podany do pochwy w krótkim czasie penetruje tkanki szyjki macicy. Matryca bioadhezyjna żelu z zawieszonymi w nim substancjami czynnymi (technologia niosomowo-fitosomowa) stabilizuje preparat na ścianach pochwy / szyjki macicy, minimalizując ryzyko wydostawania się żelu z pochwy. Wyciek taki nie jest postrzegany przez pacjentki jako uciążliwy i nie wpływa na efektywność terapii. Zaleca się stosowanie preparatu przed snem. W czasie krwawienia miesięczkowego leczenie należy przerwać i rozpocząć ponownie po zakończeniu menstruacji. Po upływie 72–120 godzin od podania żelu nie stwierdza się jego obecności w pochwie.

Nie uzyskano danych klinicznych dotyczących efektywności omawianego preparatu u mężczyzn. Przypuszczalnie mechanizm działania żelu jest identyczny z odnotowanym w badaniach u kobiet.

Ze względu na brak wyników badań klinicznych w tych grupach, preparatu nie powinno się zalecać ciężarnym i karmiącym piersią. U kobiet stosujących antykoncepcję dopochwową zaleca się jej zmianę na inną formę regulacji poczęć.

Preparat jest bardzo dobrze tolerowany. Działania niepożądane są rzadkie, mają łagodne nasilenie (podrażnienie, pieczenie), ustępują w przebiegu terapii i dotyczą przede wszystkim kobiet po menopauzie z zaznaczoną atrofią urogenitalną, uszkodzeniem błony śluzowej pochwy i/lub skóry sromu lub u pacjentek, u których występuje nietolerancja któregośkolwiek składnika preparatu.

### Podsumowanie

Intensywne działania mające na celu zmniejszenie zachorowalności na RSM i śmiertelności

z jego powodu (szczepienia, co najmniej 2-krotnie w ciągu życia poddanie się badaniom przesiewowym w kierunku RSM), pomimo zauważalnej w niektórych krajach poprawy rocznych wskaźników epidemiologicznych, jeszcze przez dekady nie zmniejszą z namiennie globalnej skali zachorowań na tego raka ze względu na wzrastającą liczbę ludności czy powolny rozwój zmian śródnałnkowych prowadzących do RSM<sup>1</sup>.

Wiedza dotycząca patomechanizmów nowotworzenia śródnałnkowego w szyjce macicy umożliwia praktykującemu lekarzowi indywidualizację leczenia oraz wybór optymalnej metody terapeutycznej. Żel zawierający wyciąg z *Coriolus versicolor* o miejscowym działaniu immunomodulacyjnym jest opcją leczenia, dającą możliwość wdrożenia postępowania zachowawczego i/lub zoptymalizowania nadzoru po leczeniu zabiegowym.

Oczekujemy na wyniki badania klinicznego, prowadzonego w populacji polskich kobiet. Wyniki tego badania wraz z danymi z prowadzonych obecnie badań francuskich i hiszpańskich będą opublikowane w uaktualnieniu niniejszego stanowiska ekspertów w 2021 roku.

---

**Zastrzeżenie:** Celem pracy autorów niniejszego opracowania nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególności sposób produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule. Aby ujawnić ewentualne konflikty interesów związane z niniejszą publikacją, autorzy oświadczają, że współpracowali w badaniach lub grantach edukacyjnych z następującymi firmami medycznymi: Robert Jach: Gedeon Richter, Olympus, Roche; Witold Kędzia: nie zgłasza współpracy; Paweł Knapp: nie zgłasza współpracy; Anita Olejek: Gedeon Richter; Jacek Tomaszewski: nie zgłasza współpracy.

## Piśmiennictwo

1. Castel PE., Pierz A.: (At least) once in her lifetime: global cervical cancer prevention. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.*, 2019; 46: 107–123
2. Rizzo A.E., Feldman S.: Update on primary HPV screening for cervical cancer prevention. *Curr. Prob. Cancer*, 2018. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2018.06.013
3. Holowaty P.: Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999; 91: 253–258
4. Saraiya M., Unger E.R., Thompson T.D. i wsp.: US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent vaccines. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2015; 107: djv086
5. Arbyn M., Xu L., Simoons C., Martin-Hirsch PP.: Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018; 5: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3
6. Yang J., Wu D., Li Z. i wsp.: Exploration of treatment strategies for normal cytology smears with reactive cellular changes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2015; 194: 92–95. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.08.001
7. Fujiwara H., Suzuki M., Morisawa H. i wsp.: The impact of triage for atypical squamous cells of undetermined significance with human papillomavirus testing in cervical cancer screening in Japan. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2019; 20 (1): 81–85
8. Hyun J.Y., Min K.J., Yang S.Y. i wsp.: Atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion triage in Korean women: Revisiting the 2012 American Society of Colposcopy and Cervical Pathology screening guidelines. *Obstet. Gynecol. Sci.*, 2017; 60 (4): 357–361. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.4.357
9. Ferrante J.M., Mayhew D.Y., Goldberg S. i wsp.: Empiric treatment of minimally abnormal Papanicolaou smears with 0.75% metronidazole vaginal gel. *J. Am. Board Fam. Pract.*, 2002; 15: 347–354
10. Connor J.P., Elam G., Goldberg J.M.: Empiric vaginal metronidazole in the management of the ASCUS Papanicolaou smear: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 2002; 99: 183–187
11. van der Heijden E., Lopes A.D., Bryant A. i wsp.: Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone – LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015; 1: CD010757. DOI: 10.1002/14651858.CD010757.pub2
12. Jing L., Dan W., Zhunan L. i wsp.: Residual lesions in uterine specimens after loop electrosurgical excision procedure in patients with CIN. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2018; 298 (4): 805–812. DOI: 10.1007/s00404-018-4881-7

13. Kocken M., Helmerhorst T.J., Berkhof J. i wsp.: Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol.*, 2011; 12 (5): 441–450. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X
14. Palmer J.E., Ravenscroft S., Ellis K. i wsp.: Does LLETZ excision margin status predict residual disease in women who have undergone post-treatment cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing? *Cytopathology*, 2016; 27: 210–217. DOI: 10.1111/cyt.12260
15. Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoodt F. i wsp.: Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.*, 2017; 18: 1665–1679. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30700–3
16. Kocken M., Uijterwaal M.H., de Vries A.L. i wsp.: High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.*, 2012; 125: 500–507. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015
17. Wiik J., Sengpiel V., Kyrgiou M. i wsp.: Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. *BMC Womens Health*, 2019; 19 (1): 30. DOI: 10.1186/s12905-019-0727-0
18. Audirac-Chalifour A., Torres-Poveda K., Bahena-Román M. i wsp.: Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PlosOne*, 2016; 11 (4): e0153274. DOI: 10.1371/journal.pone.0153274
19. Gao W., Weng J., Gao Y., Chen X.: Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 2013; 13: 271. DOI: 10.1186/1471-2334-13-271
20. Amador-Molina A., Hernández-Valencia J.F., Lamoyi E. i wsp.: Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses*, 2013; 5 (11): 2624–2642
21. Stensen S.: Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: a population-based study. *Int. J. Cancer*, 2016; 138: 361–368
22. Kenyon J.: Observational non-controlled study of the use of *Coriolus versicolor* supplementation in 30 cancer patients. *Mycology News*, 2003; 7: 1–10
23. Couto J.S.: Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado. *Revista Clinica Micologia*, 2012
24. Shukla S., Bharti A.C., Hussain S. i wsp.: Elimination of high-risk human papillomavirus type HPV 16 infection by “Preneem” polyherbal tablet in women with early cervical intraepithelial lesions. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2009; 135: 1701–1709. DOI: 10.1007/s00432-009-0617-1
25. Greaves N.S., Ashcroft K.J., Baguneid M., Bayat A.: Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J. Dermatol. Sci.*, 2013; 72 (3): 206–217. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.07.008
26. Palacios S., Losa F., Dexeus D., Cortes J.: Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vagina health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Women’s Health*, 2017; 17: 21. DOI 10.1186/s12905-017-0374-2
27. Sherratt J.A., Dallon J.C.: Theoretical models of wound healing: past successes and future challenges. *C. R. Biol.*, 2002; 325 (5): 557–564
28. Diegelmann R.F., Evans M.C.: Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front. Biosci.*, 2004; 9: 283–289
29. Fathke C., Wilson L., Shah K. i wsp.: Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing. *BMC Cell Biol.*, 2006; 7: 4

