

Janina Markowska¹, Agata Włodarczyk², Anna Markowska³, Robert Jach⁴

Nowe strategie w prewencji i leczeniu raka szyjki macicy

New strategies for the prevention and treatment of cervical cancer

¹ Katedra i Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

² AstraZeneca Pharma Poland, Warszawa, Polska

³ Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Warszawa, Polska

⁴ Oddział Kliniczny Endokrynologii Ginekologicznej i Ginekologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

¹ Division of Oncology, Department of Gynecologic Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

² AstraZeneca Pharma Poland, Warsaw, Poland

³ Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

⁴ Clinical Department of Gynecological Endocrinology and Gynecology, University Hospital in Krakow, Kraków, Poland

Correspondence: Professor Anna Markowska, MD, PhD, Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-535 Poznań, Poland

Streszczenie

Zaawansowany rak szyjki macicy jest nadal problemem zdrowotnym u kobiet, zwłaszcza w krajach mniej rozwiniętych ekonomicznie. W przypadkach choroby lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej standardowe leczenie jest często nieskuteczne. Podejmuje się próby zastosowania nowych metod prewencji i leczenia z użyciem szczepionek terapeutycznych oraz strategii synergistycznych, obejmujących chemioterapię i immunoterapię. Ustalonym sposobem prewencji stanów przedrakowych i raka inwazyjnego szyjki macicy są szczepienia przeciwko wysokoonkogennym typom HPV. Wyniki badań III fazy VIVIANE potwierdziły ich skuteczność: szczepionka dziewięciowalentna obniża ryzyko rozwoju raka szyjki macicy o ponad 70%. Badanie II fazy wykazało, że obiecującą opcję leczenia u kobiet z przerzutowym i nawrotowym rakiem szyjki macicy stanowi szczepionka terapeutyczna oparta na zmodyfikowanej bakterii *Listeria monocytogenes*. Adopcyjna terapia limfocytami T naciekającymi raka szyjki macicy jest efektywna, chociaż wymaga dalszych badań. W badaniu III fazy potwierdzono skuteczność zastosowania w zaawansowanym raku szyjki macicy przeciwciała antyangiogenne – bevacizumabu – łącznie z cytostatykami. Końcowa ocena GOG 240 wykazała wydłużenie czasu do wznowy i czasu całkowitego przeżycia. Nanoterapia to system dostarczania substancji terapeutycznych do komórek raka przy pomocy struktur nano o wielkości 10–100 nm, służących jako wektory. Wykorzystywane nanocząstki należą głównie do lipidów (np. liposomy), polimerów, miceli lub metali szlachetnych. Procedura ta jest obecnie oceniana przede wszystkim na ustalonych liniach komórkowych raka szyjki macicy i na modelu zwierzęcym. Wydaje się skuteczna i pozbawiona działania cytotoksycznego na komórki tkanek zdrowych. Nanoterapia u kobiet chorych na raka szyjki macicy wydaje się kwestią niedalekiej przyszłości.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, HPV, immunoterapia, terapia antyangiogenna, nanoterapia

Abstract

Advanced cervical cancer continues to be a major issue in female health, particularly in less economically advanced countries. In cases of locally advanced or metastatic disease standard treatment is often unsuccessful; new preventive approaches and novel treatment methods, which use therapeutic vaccines and synergistic strategies involving chemotherapy and immunotherapy, are implemented. Vaccination against highly oncogenic HPV strains is an established preventive method against precancerous conditions and invasive cervical cancer. Third phase results of the VIVIANE clinical trial confirmed the efficacy of such an approach: a nine-valent HPV vaccine reduced the risk of cervical cancer by more than 70%. Phase II clinical trials showed that a therapeutic vaccine based on a modified bacterium *Listeria monocytogenes* is a promising treatment option for women with metastatic and recurrent cervical cancer. Although immunotherapy involving the use of tumour infiltrating T cells in cervical cancer is also promising, further studies are needed. Phase III trials confirmed the efficacy of anti-angiogenic bevacizumab in parallel with cytostatic drugs in advanced cervical cancer. The final evaluation of GOG 240 findings demonstrated improved progression-free survival and overall survival. Nanotherapy represents a system

of delivering therapeutic substances to cancerous cells using nanostructures 10–100 nm in size as vectors. The nanoparticles are mainly lipids (e.g. liposomes), polymers, micelles or noble metals. This procedure is currently assessed using established cell lines of cervical cancer and animal models. It seems effective and devoid of cytotoxic effects on healthy cells. It is likely that nanotherapy will be applied in the near future in women with cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, HPV, immunotherapy, antiangiogenic therapy, nanotherapy

WPROWADZENIE

Każdego roku na świecie u ponad 500 000 kobiet wykrywa się raka szyjki macicy, a ponad 200 000 kobiet z tego powodu umiera⁽¹⁾.

W przypadkach choroby lokalnie zaawansowanej i przerzutowej standardowe leczenie obejmujące radioterapię (*brachytherapy and external beam radiotherapy*) oraz chemioterapię opartą na platynie nie daje zadowalających wyników^(2,3).

Rak szyjki macicy stanowi nadal globalny problem zdrowotny, zwłaszcza w krajach mniej rozwiniętych ekonomicznie. Podejmowane są badania nad dokładnym poznaniem biologii tego nowotworu oraz analizy skuteczności prewencji i nowych synergistycznych strategii leczenia szczepionkami terapeutycznymi, chemioterapią z immunomodulatorami lub inhibitorami immunologicznych punktów kluczowych^(4–9).

SZCZEPIONKI PREWENCYJNE

Rak szyjki macicy należy do nowotworów związanych z przetrwałą, transformującą infekcją wysokoonkogenicznymi typami wirusa HPV; obecność DNA HPV stwierdza się w ponad 90% przypadków. Wyjątek stanowią rzadko występujące raki jasnokomórkowe^(10,11).

Najskuteczniejszym sposobem prewencji w rozwoju stanów przedrakowych i raka szyjki macicy jest stosowanie szczepień przeciwko wysokoonkogenicznym HPV, które mogłyby zapobiec śmierci tysięcy kobiet^(4,5,12). Szczepionki dwu- i czterowalentne zabezpieczają przed rozwojem raka szyjki macicy w prawie 70%, a protekcja szczepionki dziewięciowalentnej sięga 90%⁽¹²⁾. Wyniki badania III fazy z 7-letnią obserwacją, przeprowadzonego u 5747 kobiet powyżej 25. roku życia – VIVIANE – wykazały, że szczepionka dziewięciowalentna może zmniejszyć ryzyko raka szyjki macicy o 73% (w porównaniu z 63% przy użyciu starszych szczepionek) i obniżyć śmiertelność całkowitą o 49% (w porównaniu z 43% dla starszych typów szczepionek)⁽⁵⁾.

SZCZEPIONKI TERAPEUTYCZNE

Szczepionki terapeutyczne mają na celu wyeliminowanie już istniejącej choroby związanej z infekcją HPV. Mechanizm ich działania polega na wzmocnieniu odporności przeciwko antygenom E6 i E7 wykazującym ekspresję w komórkach raka szyjki macicy. W aktywność tę zaangażowane są komórki dendrytyczne prezentujące antygen oraz efektorowe limfocyty T.

INTRODUCTION

Every year, more than 500,000 women are diagnosed with and more than 200,000 die from cervical cancer⁽¹⁾.

Standard treatment in locally advanced and metastatic disease, which involves radiation therapy (brachytherapy and external beam radiotherapy) and platinum-based chemotherapy, does not give satisfactory results^(2,3).

Cervical cancer is still a global health issue, particularly in economically less developed countries. Research is initiated to study in detail the biology of this cancer and analyze the efficacy of prevention and new synergistic treatment strategies using therapeutic vaccines, chemotherapy with immunomodulators or immune checkpoint inhibitors^(4–9).

PREVENTIVE VACCINES

Cervical cancer belongs to neoplasms associated with persistent, transforming infection with highly oncogenic HPV types; HPV DNA is found in more than 90% of cases. Rare clear-cell carcinomas are an exception^(10,11).

Vaccination against highly oncogenic HPV is the most effective method for the prevention of precancerous lesions and cervical cancer, which could prevent the death of thousands of women^(4,5,12). Two- and four-valent vaccines ensure 70% protection against cervical cancer, while a nine-valent vaccine provides up to 90% protection⁽¹²⁾. Phase III VIVIANE trial with a 7-year follow-up, which included 5,747 females over 25 years of age, showed that the nine-valent vaccine may reduce the risk of cervical cancer by 73% (vs. 63% using older vaccines) and overall mortality by 49% (vs. 43% for older vaccines)⁽⁵⁾.

THERAPEUTIC VACCINES

Therapeutic vaccines are used to eliminate the already existing HPV-related disease. Their mechanism of action involves enhancing the immunity against E6 and E7 antigens expressed in cervical cancer cells. Antigen-presenting dendritic cells and effector T cells are involved in this activity.

A number of therapeutic vaccines have been developed: vaccines based on live vectors, peptide-protein vaccines, vaccines containing nucleic acids or vaccines based on dendritic cells (antigen-presenting cells within the cervical epithelium), which was widely described by Lee et al.⁽¹³⁾

It seems that a therapeutic vaccine based on a genetically modified bacterium *Listeria monocytogenes* could be

Istnieje wiele typów szczepionek terapeutycznych: oparte na żywych wektorach, peptydowo-białkowe, zawierające kwasy nukleinowe lub też stworzone na bazie komórek dendrytycznych (komórek prezentujących antygen w nabłonku szyjki macicy), co zostało szeroko opisane w przeglądzie Lee i wsp.⁽¹³⁾

Wydaje się, że obiecującą opcją terapeutyczną w nawrotowym i przerzutowym raku szyjki macicy mogłoby być stosowanie szczepionki opartej na genetycznie zmodyfikowanej bakterii *Listeria monocytogenes*. Ta Gram-dodatnia bakteria śródkomórkowa jest przyczyną ciężkich infekcji u ludzi, zwłaszcza cechujących się niską odpornością⁽¹⁴⁾. Wyłonienie z niej przy użyciu rekombinacji genetycznej białka fuzyjnego powodującego odpowiedź immunologiczną przeciw białku E7 HPV (powszechnie stwierdzanego w raku szyjki macicy) stało się podstawą do stosowania szczepionki (ADX11-001 lub AXAL) w nawrotowym lub przerzutowym raku szyjki macicy. U części kobiet, u których zastosowano również cisplatynę, badanie fazy II (GOG/NRG-0265) wykazało obiecującą aktywność – 12-miesięczne przeżycie stwierdzono u 32% kobiet (z badanej grupy obejmującej 54 chore) – i akceptowalną toksyczność tej szczepionki. Poza tym zaobserwowano jej krzyżową aktywność w innych typach HPV⁽¹⁵⁾. Wyniki te wymagają dalszych badań.

ADOPTYWNA TERAPIA LIMFOCYTAMI T UKIERUNKOWANA NA HPV

Onkoproteiny E6 i E7 HPV mogą być atrakcyjną tarczą terapii immunologicznej. Pobrane limfocyty T naciekające guz, namnożone *in vitro*, podawane chorym na zaawansowanego raka szyjki macicy spowodowały w badaniu Zsiros i wsp.⁽¹⁶⁾ regresję nowotworu.

Procedura taka umożliwia kontrolę intensywności ukierunkowanej odpowiedzi immunologicznej poprzez selekcję limfocytów T, namnażanie ich do dużej ilości, określanie stężenia swoistych antygenowo limfocytów we krwi obwodowej – jest ono nawet dziesięciokrotnie wyższe niż po stosowaniu dostępnych szczepionek profilaktycznych⁽¹⁶⁾. Stefanović i wsp.⁽¹⁷⁾ opisali wyniki leczenia przy użyciu HPV-TIL (HPV T-infiltrating T cells) u 9 pacjentek z przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Wcześniej chore te otrzymały chemioterapię opartą na platynie lub chemoradioterapię. U 3 kobiet uzyskano obiektywne odpowiedzi (dwie pełne odpowiedzi – *complete remission*, CR – trwające 22 i 15 miesięcy i jedną częściową – *partial remission*, PR – trwającą 3 miesiące). Według autorów konieczne są dalsze badania nad tą terapią.

BEWACYZUMAB

Bewacizumab jest rekombinowanym, humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem antyangiogennym. Poprzez wiązanie się z naczyniowo-śródbłonkowym czynnikiem

a promising therapeutic option for women with recurrent and metastatic cervical cancer. This Gram-positive intracellular bacterium causes severe infections in humans, particularly those with reduced immunity⁽¹⁴⁾. A fusion protein inducing immune response against the HPV E7 oncoprotein (common in cervical cancer) obtained from this bacterium has become a basis for the use of vaccine (ADX11-001 or AXAL) in recurrent or metastatic cervical cancer. A phase II clinical trial (GOG/NRG-0265) has shown a promising activity, i.e. 12-month survival in 32% of women (in a study group of 54 patients), and acceptable toxicity of this vaccine in some of patients who also received cisplatin. Furthermore, its cross-activity for other types of HPV was observed⁽¹⁵⁾. These findings require further studies.

ADOPTIVE HPV-TARGETED T-CELL THERAPY

HPV oncoproteins E6 and E7 may be an attractive target for immunotherapy. Obtained tumor-infiltrating T-cells multiplied *in vitro* and administered in patients with advanced cervical cancer caused tumor regression in a study by Zsiros et al.⁽¹⁶⁾

This procedure allows for controlling the intensity of targeted immune response by T-cell selection and multiplication to a large amount, determination of the levels of antigen-specific peripheral lymphocytes, which are up to ten fold higher than after the use of the available preventive vaccines⁽¹⁶⁾. Stefanović et al.⁽¹⁷⁾ described the outcomes of treatment using HPV-TIL (HPV T-infiltrating T cells) in 9 patients with metastatic or recurrent cervical cancer. The patients previously received platinum-based chemotherapy or chemoradiotherapy. Objective response was obtained in 3 patients (two complete remissions – CR – lasting 22 and 15 months and one partial remission – PR – lasting 3 months). According to the authors, further research is needed.

BEVACIZUMAB

Bevacizumab is a recombinant, humanized, monoclonal anti-angiogenic antibody. By binding to the vascular endothelial growth factor (VEGF), it prevents its binding to receptors, thus inhibiting its proangiogenic activity.

In 2014, Tewari et al.⁽¹⁸⁾ described the results from phase III GOG 240 trial including 462 patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer treated with cisplatin/paclitaxel or topotecan/paclitaxel regimen and, additionally, bevacizumab in two (out of four) treatment arms. The inclusion of bevacizumab yielded improved therapeutic outcomes. Both overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were improved after a 20-month follow-up in the group of patients receiving bevacizumab compared to those receiving cytostatics alone. In 2015, the European Medicines Agency (EMA) authorized bevacizumab for the

wzrostu (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) hamuje jego wiązanie z receptorami, uniemożliwiając aktywność proangiogenną.

W 2014 roku Tewari i wsp.⁽¹⁸⁾ opisali wyniki badania III fazy (GOG 240), w którym 462 kobiety z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy były leczone chemioterapią zawierającą cisplatynę + paklitaksel lub topotekan + paklitaksel i w dwóch (z czterech) ramion dodatkowo bewacyzumab. Dołączenie bewacyzumabu spowodowało poprawę wyników terapii. Zarówno całkowity czas przeżycia (*overall survival*, OS), jak i czas do wystąpienia progresji (*progression-free survival*, PFS) po 20-miesięcznej obserwacji były wydłużone w grupie kobiet otrzymujących bewacyzumab w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie cytostatykami. W 2015 roku Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency, EMA) zarejestrowała bewacyzumab do leczenia przetrwałego, nawrotowego i przerzutowego raka szyjki macicy. W 2017 roku ukazała się końcowa analiza badania GOG 240⁽¹⁹⁾. W grupie poddanej chemioterapii z dołączeniem bewacyzumabu wykazano znaczące wydłużenie OS w porównaniu z grupą leczoną cytostatykami (16,8 vs 13,3 miesiąca; $p = 0,007$). W wypadku progresji raka OS nie różniło się statystycznie między grupami. Częstym powikłaniem były przetoki, które odnotowano u 15% pacjentek.

NANOTERAPIA

Nanoterapia to system dostarczania leków przy pomocy struktur nano o wielkości 10–100 nm, służących jako wektory dla różnych substancji terapeutycznych. Wykorzystywane są różne nanocząstki, w tym oparte na lipidach (lipidach stałych, liposomach), polimerach, metalach (złocie, srebrze), micelach lub szczepionkach. Częstki nano są stabilne, nie rozpadają się w czasie transportu, cechują się zdolnością uwalniania substancji czynnych w odpowiedniej tkance – w tkance guza w wyższym stężeniu niż w tkance zdrowej. Prowadzą zatem do apoptozy komórek raka, nie wykazując toksyczności wobec tkanek zdrowych. Poza tym ulegają kontrolowanej biodegradacji. Formuły oparte na nanonośnikach są zatem nowoczesnym sposobem stosowania oraz zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności dostarczania leku, w tym w raku szyjki macicy^(20,21).

Medina-Alarcón i wsp.⁽²²⁾ opisali systemy dostarczania leku przy pomocy różnych nośników w raku szyjki macicy. Interesujący wydaje się nośnik liposomalny zawierający oligonukleotydy antysensu dla mRNA HPV16 E7, które mogą być uwalniane w ustalonych liniach komórkowych CaSki raka szyjki macicy, wywierając działanie przeciwrakowe. Na tym modelu komórkowym (CaSki) transfekcja liposomów zawierających krótkie interferujące RNA (siRNA) HPV 16 E6 i E7 mogłaby umożliwiać ukierunkowaną terapię raka szyjki macicy.

Inne badania na liniach komórkowych raka szyjki macicy (HeLa) i na modelu mysim wykazały, że hybrydowe

treatment of persistent, recurrent and metastatic cervical cancer. The final analysis of the GOG 240 study was published in 2017⁽¹⁹⁾. Significantly improved OS was demonstrated in the group receiving chemotherapy plus bevacizumab compared to the group receiving cytostatics alone (16.8 vs. 13.3 months; $= 0.007$). In the case of cancer progression, there was no significant difference in OS between the groups. Fistula, which was reported in 15% of patients, was a common complication.

NANOTHERAPY

Nanotherapy is a system of delivering different therapeutic substances using 10–100 nm nanostructures as vectors. A variety of nanoparticles are used, including lipids (solid lipids, liposomes), polymers, metals (gold, silver), micelles or vaccines. Nanoparticles are stable, do not disintegrate during transportation, are able to release higher levels of active substances in target tissues, i.e. tumor tissue, than in a healthy tissue. Therefore, they cause apoptosis of cancer cells without toxic effects on healthy tissues. Furthermore, they undergo controlled biodegradation. Therefore, nanoparticle-based formulations represent a modern mode of administration and a way to ensure safety and efficacy of drug delivery, also in the treatment of cervical cancer^(20,21).

Medina-Alarcón et al.⁽²²⁾ described drug delivery systems using different vehicles in cervical cancer. A liposomal carrier containing antisense oligonucleotides targeted to HPV 16 E7 mRNA, which may be released in certain CaSki cell lines of cervical cancer and exert anticancer effects, is interesting. In this cellular model (CaSki), transfection with liposomes containing short interfering HPV 16 E6 and E7 RNA (siRNA) could allow targeted treatment of cervical cancer.

Other studies using cervical cancer cell lines (HeLa) and murine models have shown that cisplatin and curcumin (curcuma rhizome extract) co-encapsulated lipid-polymer hybrid nanoparticles exhibited potent anticancer efficacy⁽²³⁾. It is likely that nanotherapy will be used in the treatment of cervical cancer in the near future.

CONCLUSIONS

Research on the prevention and treatment of cervical cancer continues to develop. Preventive vaccinations in both girls and boys and improved standard of treatment in countries with lower economic status would translate into improved therapeutic outcomes and reduced mortality due to cervical cancer^(2,4,20).

Conflict of interest

Agata Włodarczyk is an employee of AstraZeneca Pharma Poland. The other authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

nanocząstki lipidowo-polimerowe zawierające cisplatinę i kurkuminę (ekstrakt z kłącza kurkumy) wykazywały silną skuteczność przeciwrakową⁽²³⁾.

Stosowanie nanoterapii w tym raku jest prawdopodobnie kwestią niedalekiej przyszłości.

PODSUMOWANIE

Badania nad profilaktyką i leczeniem raka szyjki macicy wciąż się rozwijają: objęcie szczepieniami profilaktycznymi zarówno dziewcząt, jak i chłopców oraz podniesienie standardu leczenia w krajach o niższym statusie ekonomicznym pozwoliłyby na poprawę wyników terapii i obniżenie śmiertelności w tej chorobie^(2,4,20).

Konflikt interesów

Agata Włodarczyk jest pracownikiem firmy AstraZeneca Pharma Poland. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al.: Globocan 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No. 11, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2013.
2. Small W Jr, Bacon MA, Bajaj A et al.: Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer* 2017; 123: 2404–2412.
3. Robin TP, Amini A, Schechter TE et al.: Disparities in standard of care treatment and associated survival decrement in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 319–325.
4. Bailey HH, Chuang LT, duPont NC et al.: American Society of Clinical Oncology statement: human papillomavirus vaccination for cancer prevention. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1803–1812.
5. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR et al.; VIVIANE Study Group: Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1154–1168.
6. Vici P, Pizzuti L, Mariani L et al.: Targeting immune response with therapeutic vaccines in premalignant lesions and cervical cancer: hope or reality from clinical studies. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15: 1327–1336.
7. Cory L, Chu C: ADXS-HPV: a therapeutic *Listeria* vaccination targeting cervical cancers expressing the HPV E7 antigen. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 3190–3195.
8. Xiao J, Zhou J, Fu M et al.: Efficacy of recombinant human adenovirus-p53 combined with chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a clinical trial. *Oncol Lett* 2017; 13: 3676–3680.
9. Borcoman E, Le Tourneau C: Pembrolizumab in cervical cancer: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9: 431–439.
10. Brianti P, De Flaminio E, Mercuri SR: Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol* 2017; 40: 80–85.
11. Ueno S, Sudo T, Oka N et al.: Absence of human papillomavirus infection and activation of PI3K-AKT pathway in cervical clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1084–1091.
12. Angioli R, Lopez S, Aloisi A et al.: Ten years of HPV vaccines: state of art and controversies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 102: 65–72.
13. Lee SJ, Yang A, Wu TC et al.: Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research. *J Gynecol Oncol* 2016; 27: e51.
14. Jia YY, Tan WJ, Duan FF et al.: A genetically modified attenuated *Listeria* vaccine expressing HPV16 E7 kill tumor cells in direct and antigen-specific manner. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 279.
15. Guirnalda P, Wood L, Paterson Y: *Listeria monocytogenes* and its products as agents for cancer immunotherapy. *Adv Immunol* 2012; 113: 81–118.
16. Zsiros E, Tsuji T, Odunsi K: Adoptive T-cell therapy is a promising salvage approach for advanced or recurrent metastatic cervical cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1521–1522.
17. Stefanović S, Draper LM, Langan MM et al.: Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1543–1550.
18. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al.: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734–743.
19. Tewari KS, Sill MW, Penson RT et al.: Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390: 1654–1663.
20. Ekwunife OI, O'Mahony JF, Gerber Grote A et al.: Challenges in cost-effectiveness analysis modelling of HPV vaccines in low- and middle-income countries: a systematic review and practice recommendations. *Pharmacoeconomics* 2017; 35: 65–82.
21. Zhu Y, Liao L: Applications of nanoparticles for anticancer drug delivery: a review. *J Nanosci Nanotechnol* 2015; 15: 4753–4773.
22. Medina-Alarcón KP, Voltan AR, Fonseca-Santos B et al.: Highlights in nanocarriers for the treatment against cervical cancer. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2017; 80: 748–759.
23. Li C, Ge X, Wang L: Construction and comparison of different nanocarriers for co-delivery of cisplatin and curcumin: a synergistic combination nanotherapy for cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2017; 86: 628–636.