

ROLA BADAŃ CYTOLOGICZNYCH W PROFILAKTYCE RAKA SZYJKI MACICY

THE ROLE OF CYTOLOGICAL DIAGNOSIS IN CERVICAL CANCER PROPHYLAXIS

Olga Adamczyk-Gruszka¹, Piotr Niziurski², Jakub Gruszka³

¹ Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego z Pracownią Badań Naukowych

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

Kierownik Pracowni: dr n. med. Urszula Grabowska

² Zakład Perinatologii i Pielęgniarstwa Ginekologiczno-Położniczego

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Marek Sikorski

³ II Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dziekan: prof. dr hab. n. med. Jerzy A. Polański

STRESZCZENIE

Badania cytologiczne stanowią podstawę cytodiagnostyki zmian szyjki macicy. Wyniki fałszywie ujemne i dodatnie mogą występować w okresie dojrzałości płciowej i okołomenopauzalnym. Liczne zmiany zapalne i degeneracyjne w komórkach stwarzają trudności interpretacyjne rozmazów cytologicznych. Skojarzona metoda cytologiczno-kolposkopowa pozwala na właściwe zakwalifikowanie zmian szyjki macicy do leczenia i uniknięcia błędów.

Celem pracy była analiza skuteczności profilaktyki raka szyjki macicy ze szczególnym uwzględnieniem cytologii złuszczeniowej.

Material i metoda. Badanie przeprowadzono w latach 2009–2011, objęło 1216 kobiet w grupie wiekowej od 17. do 68. roku życia. Dokonano analizy cytologii pod kątem zmian zapalnych, wykazując jak duży procent z tej grupy sklasyfikowany jest w grupie cytologicznej II.

Wyniki. Na 1216 pobranych badań cytologicznych grupy I i grupy II badanych pacjentek przypada 1143 prawidłowych ocen cytologicznych, które nie wymagają powtórnej kontroli. CIN I wśród badanych kobiet stwierdzono w przedziale wiekowym od 25 do 55 lat, CIN II pojawiła się w grupie wieku 31–35 i 51–55 lat, najwięcej CIN III zaobserwowano w grupie kobiet w wieku 36–50 lat.

Omówienie. Przewlekłe, nieleczone stany zapalne mają znamienny wpływ na powstawanie dysplastycznych zmian śród nabłonkowych małego stopnia, które na skutek zaniedbań ze strony pacjentki mogą przejść w formy dużego stopnia.

Wnioski.

1. Pierwsze badanie cytologiczne powinno być przeprowadzone nie później niż 3 lata po pierwszym stosunku płciowym.
2. Wskazane jest wprowadzenie oprócz cytologicznego badania kolposkopowego jako skryningu testu na obecność DNA HPV.
3. Przyczynowy związek między zakażeniem HPV i rakiem szyjki.
4. Przewlekłe stany zapalne mają wpływ na powstawanie dysplastycznych zmian śród nabłonkowych.

Słowa kluczowe: szyjka macicy, cytodiagnostyka, kolposkopia, profilaktyka.

SUMMARY

Cytodiagnostics is basic of cytological diagnosis about changes of the uterine cervix. The false positive results and positive results may be present during adolescence period and in menopause period. Conductive to these diagnoses are shortage of hormones and disturbances in biocenosis of the vagina. Many inflammatory and degenerative changes of the cells may results in problems with interpretation of cytosmears. In order to avoid therapeutic dilemmas inclusion of colposcopy is required. Colposcopy diagnosis allows for correct qualification of changes of the uterine cervix for treatment.

Key words: cervix uteri, cytodiagnosics, colposcopy.

WSTĘP

Rak szyjki macicy to choroba będąca poważnym problemem na całym świecie. W 2002 roku zarejestrowano na świecie 493 245 nowe przypadki tej choroby, a aż 273 505 kobiet zmarło w jej wyniku [1].

W Polsce w ciągu roku na raka szyjki umiera około 2000 kobiet, a dodatkowo stwierdza się ponad 3600 nowych zachorowań. Powoduje to, że Polska ma jeden z najwyższych wskaźników śmiertelności w Europie – 7/100 000 kobiet. Według badań Eurocare II Polska znajduje się na ostatnim miejscu wśród 17 krajów euro-

pejskich biorących udział w badaniu. W Finlandii, gdzie wdrożony jest intensywny program aktywnej profilaktyki, wskaźnik śmiertelności wynosi 1,4/100 000 kobiet.

Codziennie na raka szyjki macicy umiera 5 Polek. Jest to bardzo niepokojące, ponieważ pomimo znajomości etiologii choroby, dynamiki jej rozwoju, czynników ryzyka, metod diagnostycznych i leczniczych nadal jesteśmy bezradni w zderzeniu z rzeczywistością. U około 25% kobiet w Polsce ten nowotwór wykrywany jest w stadium umożliwiającym jego wyliczenie, a u ponad 60% wykrywany jest w późnym stadium zaawansowania klinicznego, kiedy leczenie jest mało skuteczne. Natomiast w krajach skandynawskich, gdzie skryning cytologiczny jest badaniem obowiązującym wszystkie kobiety, wskaźnik wykrywalności wynosi ponad 50%. W Polsce tak duży odsetek chorych z zaawansowanym stadium choroby związany jest z mało skuteczną profilaktyką mimo wielu programów propagowanych przez różne instytucje. Optymizmem napawa fakt, że od 2006 roku, dzięki staraniom wielu osób skupionych wokół PTG, PTGO, PKZR, wprowadzono do realizacji aktywny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy [2–6].

Program ten został zatwierdzony do realizacji Profilaktycznych Programów Zdrowotnych na 2006 rok w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych. Jego celem jest zmniejszenie zachorowalności i umieralności kobiet na raka szyjki macicy do poziomu osiągniętego w przodujących krajach UE. Program obejmuje kobiety w wieku 25–59 lat, czyli populację około 8 milionów pań. Badanie cytologiczne w ramach skryningu należy wykonywać co trzy lata. Zgodnie z zaleceniami PTG badania przesiewowe należy rozpocząć po podjęciu przez kobietę współżycia płciowego, nie później niż w 21. roku życia. Powtarzające się nieprawidłowe wyniki cytologiczne powinny być weryfikowane przez kolposkopię, biopsję i testy hybrydizacyjne na DNA HPV [7, 8].

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy była analiza skuteczności profilaktyki raka szyjki macicy ze szczególnym uwzględnieniem cytologii złuszczeniowej na podstawie badań własnych i dostępnego piśmiennictwa oraz ocena stanu wiedzy kobiet na temat profilaktyki raka szyjki macicy oparta na przeprowadzonych badaniach.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w latach 2009–2011 na 1216 kobietach w grupie wiekowej od 17. do 68. roku

życia biorących udział w programie „Cytologiczne badania przesiewowe raka szyjki macicy u kobiet w wieku rozrodczym”.

Celem analizy była ocena cytologiczna i jej wpływ na dalsze działania diagnostyczno-terapeutyczne. Dokonano analizy cytologii pod kątem zmian zapalnych, wykazując jak duży procent z tej grupy klasyfikowany jest w grupie cytologicznej II.

WYNIKI

Przeprowadzona analiza badań cytologicznych z lat 2009–2011 wskazuje, że na 1216 pobranych badań cytologicznych przypada 1143 prawidłowych ocen cytologicznych, które nie wymagają powtórnej kontroli (tabela 1). Dotyczy to wyników grupy I i grupy II badanych pacjentek z adnotacją: komórki wszystkich warstw nabłonków prawidłowe. Z 963 wyników zakwalifikowanych do grupy II 260 kobiet wymagało dalszej obserwacji i kontroli lub leczenia. Podobnie było z pacjentkami z grupy III – 40 badanych, gdzie określono zmiany na: ASC-H, ASC-U, LSIL, HSIL (w tym CIN II/ CIN III). W badanej grupie w 2009 roku było 16 pacjentek, w 2010 12 i tyle samo w 2011. W badaniach stwierdzono CIN I u 32 kobiet, CIN II u 5, oraz CIN III u 3. U 4 pacjentek wykonano natychmiastową weryfikację histopatologiczną i w trybie pilnym przesłano do dalszego leczenia.

Wśród pobranych badań 29 preparatów nie nadawało się do oceny cytologicznej, głównie z powodu zanieczyszczeń. Zdyskwalifikowaniu uległy również preparaty ubogokomórkowe lub nadmiernie wysuszone. Taki stan rzeczy wynikał z popełnionych błędów w trakcie pobierania bądź utrwalania materiału lub ze złego przygotowania się kobiety do badania.

W rozpoznaniu cytologicznym dużą rolę odgrywają zmiany w strukturze komórek, które klasyfikuje się w grupie komórek prawidłowych, ale w zaleceniach wskazuje się na ponowną kontrolę, ewentualnie leczenie (tabela 2). Dotyczy to adnotacji w rozpoznaniu: nadżerka gruczołowa (7,99%), przerost komórkowy (5,29%) i najwięcej, bo aż u 37,28% – zmiany zapalne. Stosunkowo duży odsetek stanowiły preparaty, w których brakowało komórek gruczołowych – 125 badanych kobiet (12,99%). Brak tych komórek w rozmazie zwiększa zagrożenie, jakim może być rozwój zmian dysplastycznych w kanale szyjki. Obrazy poddane klasyfikacji z podkreśleniem, że ocena była utrudniona – częściowo odpowiednie do oceny – stanowiły 3,74% wszystkich rozmazów. Tylko 32,71% badań stanowiły preparaty z adnotacją ocena prawidłowa.

Tabela 1. Analiza badań cytologicznych wykonanych w pracowni diagnostyki cytologicznej w latach 2009–2011 z podziałem na 6 grup

Grupa pacjentek	2009		2010		2011		2009–2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%
I	64	15,24	74	18,32	42	10,71	180	14,81
II	329	78,33	307	75,99	327	83,42	963	79,19
IIa – niewymagająca powtórnej kontroli	52	12,38	95	23,51	113	28,83	260	21,38
III / LSIL, HSIL, ASC-H, ASC-US/	16	3,81	12	2,97	12	3,06	40	3,29
IV	1	0,24	2	0,49	1	0,26	4	0,33
V – preparaty nienadające się do oceny	10	2,38	9	2,23	10	2,55	29	2,38
Razem	420	100,00	404	100,00	392	100,00	1216	100,00

Tabela 2. Analiza rozmazu cytologicznego wśród badanych pacjentek

Ocena rozmazu cytologicznego	2009		2010		2011		Razem	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Ocena prawidłowa	106	32,22	96	31,27	113	34,56	315	32,71
Komórki zapalnie zmienione	128	38,90	122	39,74	109	33,33	359	37,28
Brak komórek gruczołowych	40	12,16	39	12,70	46	14,08	125	12,99
Przerost	17	5,17	16	5,21	18	5,50	51	5,29
Nadżerka	26	7,9	24	7,82	27	8,25	77	7,99
Ocena utrudniona	12	3,65	10	3,26	14	4,28	36	3,74
Razem	329	100,00	307	100,00	327	100,00	963	100,00

Tabela 3. Zmiany łagodne, zakażenia, brak cech śródnabłonkowej neoplazji

Zmiany łagodne, zakażenia	2009		2010		2011		2009–2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Zapalnie zmieniona flora bakteryjna	129	39,21	98	31,92	115	35,17	342	35,52
Wirusy	11	3,34	8	2,61	9	2,75	28	2,91
Rzęsistek	9	2,74	7	2,28	8	2,45	24	2,49
BV	16	4,86	14	4,56	15	4,59	45	4,67
Grzybice	62	18,85	58	18,89	61	18,65	181	18,79
Komórki prawidłowe	102	31,00	122	39,74	119	36,39	343	35,62
Razem	329	100,00	307	100,00	327	100,00	963	100,00

Tabela 4. Obecność nieprawidłowych komórek nabłonkowych

Nieprawidłowe komórki nabłonkowe	2009		2010		2011		2009–2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%
CIN I	12	75,00	10	83,34	10	83,34	32	80,00
CIN II	2	12,50	1	8,33	1	8,33	4	10,00
CIN III	2	12,50	1	8,33	1	8,33	4	10,00
Razem	16	100,00	12	100,00	12	100,00	40	100,00

Tabela 5. Obecność nieprawidłowych komórek nabłonkowych z uwzględnieniem grup wiekowych kobiet

	CIN I		CIN II		CIN III		Razem	
	N	%	N	%	N	%	N	%
do 25 lat	1	8,33	0	0	0	0	1	6,25
26–30	0	0	0	0	0	0	0	0
31–35	1	8,33	1	50,00	0	0	2	12,5
36–40	1	8,33	0	0	1	50,00	2	12,5
41–45	1	8,33	0	0	0	0	1	6,25
46–50	4	33,34	0	0	1	50,00	5	31,25
51–55	4	33,34	1	50,00	0	0	5	31,25
56–60	0	0	0	0	0	0	0	0
61–65	0	0	0	0	0	0	0	0
powyżej 66 lat	0	0	0	0	0	0	0	0
Razem	12	100,00	2	100,00	2	100,00	16	100,00

Analiza cytologii pod kątem zmian zapalnych wyraźnie wskazuje, jak duży procent, aż 64,38 komórek jest zapalnie zmienionych (tabela 3). W tej grupie mieszczą się komórki ze zmianami łagodnymi, zakażeniami lub innymi nienowotworowymi zmianami, w tym o charakterze odczynowym i reparacyjnym. Zaburzona biocenoza pochwy w 35,52% spowodowana była florą jednorodną (pałeczka lub ziarniaki) lub mieszaną florą bakteryjną. W 18,79% wyodrębniono drożdżycę, a w 4,67% pałeczkę pochwową. U 2,49% wykryto rzęsistek pochwowy, a u 2,91% stwierdzono zakażenie wirusowe, któremu czasami towarzyszyła koilocytoza.

Wysoki procent cytologii wymagającej dodatkowej weryfikacji wskazuje na płynną granicę oceny struktury komórkowej, a tym samym jej wpływ na wyniki fałszywie dodatnie i ujemne. Taki wynik wskazuje, że badanie cytologiczne jest oceną subiektywną i zależy w dużej mierze od doświadczenia cytologa. Z przeprowadzonej analizy ocen rozmazów cytologicznych zakwalifikowanych w opisywanym badaniu jako prawidłowe praktycznie aż 79,19% powinno być powtórzone przed upływem roku.

Tym samym można stwierdzić, że oceny cytologiczne u około 80% badanych pozwalały tylko stwierdzić, że w badanych preparatach nie wystąpiły zmiany dysplastyczne, co wcale nie oznacza, że zmiany zapalne nie mogą ewoluować w stronę dysplazji. Kwalifikacja wymazu opisanego jako inne zmiany nienowotworowe, w tym odczynowe i reparacyjne, nie powinna więc uspić czujności lekarza, ani dać gwarancji kobiecie, że wszystko jest w porządku.

Zbyt mało uwagi poświęca się rozpoznaniom cytologicznym, którym towarzyszą zmiany zapalne. Te zaś pozostawione bez odpowiedniego leczenia mogą, w stosunkowo szybkim czasie i „sprzyjających” okolicznościach, przeobrazić się w zmiany

z obecnością nieprawidłowych komórek nabłonkowych. Konsekwencją podejmowanych we wczesnym etapie działań terapeutycznych dotyczących nadżerek i stanów zapalnych jest zahamowanie rozwoju śród-nabłonkowej neoplazji szyjki macicy.

W wyniku przeprowadzonych badań wyodrębniono grupę kobiet, które należało objąć wzmożoną opieką (tabela 4). Część z nich wymagała tylko zastosowania odpowiedniego leczenia, najczęściej farmakologicznego, wzmożonej obserwacji i powtórnej kontroli – dotyczyło to grupy kobiet, u których wykryto CIN I – 80% badanych, CIN II i CIN III po 10%. Po przeleczeniu zmian zapalnych i wykonaniu kontrolnej cytologii, u pacjentek wykonano dodatkową diagnostykę kolposkopową z pobraniem materiału do badania histopatologicznego. Wykryte na poziomie badania cytologicznego nieprawidłowości pozwoliły na wczesną interwencję, która nie dopuściła do dalszego rozwoju zmian, a tym samym skutecznie zapobiegła powstaniu raka lub rozpoznała raka we wczesnej fazie jego rozwoju.

CIN I wśród badanych kobiet stwierdzono w przedziale wiekowym od 25 do 55 lat. Przy czym najwięcej schorzeń odnotowano wśród kobiet w wieku 46–55 lat, co może być wskazówką, że występujące u nich procesy chorobowe wymagają wzmożonego nadzoru. Jednocześnie pozwalają przyjąć postawę oczekującą i nie wymagają natychmiastowej interwencji. CIN II pojawiła się w grupie w wieku 31–35 i 51–55 lat. Oznacza to, że u kobiety po 30. roku życia istnieje większe prawdopodobieństwo rozwoju zmian śród-nabłonkowych i korzystne wydaje się wykonanie u nich badania w kierunku DNA HPV, co pozwoli wyeliminować kobiety niezagrożone rakiem (w przypadku ujemnego wyniku HPV). CIN III są wskazówką do natychmiastowej weryfikacji i określenia rozległości procesu chorobowego toczącego się w obrębie szyjki macicy (tabela 5).

Wśród przebadanych kobiet najczęściej CIN III zaobserwowano w grupie kobiet w wieku 36–50 lat. Interesujące, że CIN III nie zaobserwowano u kobiet poniżej 36 roku życia.

OMÓWIENIE

Na całym świecie notuje się stały wzrost zachorowań na raka szyjki macicy, co jest skutkiem niewłaściwego stylu życia, złych nawyków żywieniowych, nałogów, zanieczyszczenia środowiska. Głównym celem podejmowanych wszystkich działań prewencyjnych – przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy, jest identyfikacja raka przedinwazyjnego i zapobieganie rozwojowi nowotworu inwazyjnego.

Zarówno w świecie, jak i Polsce 18. rok życia został przyjęty jako właściwy okres badania cytologicznego. W opisywanym w tym artykule badaniu również pojawiły się kobiety w tym wieku, jednak stanowiły niewielki odsetek badanych – zaledwie 2% spośród wszystkich kobiet. Obecnie uważa się, że pierwsze badanie cytologiczne powinno być przeprowadzone u młodych dziewcząt nie później niż 3 lata po pierwszym stosunku płciowym, jednocześnie nie później niż w 21 roku życia [9–11].

Dane te wynikają z obserwacji przebiegu zakażenia HPV. Wśród przebadanych pacjentek stwierdzono 2,91% infekcji wirusowych. Wydaje się zasadne wprowadzenie oprócz cytologicznego badania kolposkopowego jako skryningu testu na obecność DNA HPV.

Przyczynowy związek między zakażeniem HPV i rakiem szyjki macicy pozwala wyciągnąć daleko idące wnioski, że w przyszłości profilaktyka raka szyjki macicy opierać się będzie na zwalczaniu infekcji HPV. Według Mount i wsp. dysplazja szyjki macicy w grupie 15–19-latek występowała w 1,9% przypadków w 1981 roku, by wzrosnąć do 4% w 1999. Stwierdzili oni zmiany o charakterze SIL, a u 10% o charakterze ASC-US [12, 13]

W populacji dorosłych kobiet rozpoznanie ASC-US związane jest z istotnym ryzykiem. U 5–12% kobiet stwierdza się w badaniach dodatkowych CIN II i CIN III [14].

Na podstawie odległych obserwacji w 67% stwierdzono wynik prawidłowy, u około 16% kolejny raz ASC-US, w 11% zmiany dysplastyczne śród nabłonkowe niskiego stopnia (LSIL lub CIN 1), a u 9% zmiany o charakterze CIN 2, CIN3 lub HSIL [14, 15]. Podobne wyniki uzyskano w przeprowadzonym badaniu.

Przewlekłe nieleczone stany zapalne mają znamieny wpływ na powstawanie dysplastycznych

zmian śród nabłonkowych małego stopnia, które na skutek zaniedbań ze strony pacjenta mogą przejść w formy dużego stopnia.

Współczesna profilaktyka to nie tylko wykrycie i rozpoznanie zmian śród nabłonkowej neoplazji, lecz także możliwość predykcji wystąpienia tego typu zmian na etapie wczesnych zmian morfologii komórki lub zaburzeń molekularnych. Postęp technologiczny biologii molekularnej pozwala mieć nadzieję, że naukowcom uda się zrealizować opracowanie zintegrowanej mapy ludzkiego genomu z lokalizacją markerów genetycznych, co w przyszłości pozwoli na identyfikację osób zagrożonych rozwojem choroby nowotworowej oraz na określenie mechanizmu progresji procesu nowotworowego. [16, 17]

WNIOSKI

1. Pierwsze badanie cytologiczne powinno być przeprowadzone u młodych dziewcząt nie później niż 3 lata po pierwszym stosunku płciowym, jednocześnie nie później niż w 21. roku życia.
2. Wprowadzenie oprócz cytologicznego badania kolposkopowego jako skryningu testu na obecność DNA HPV.
3. Przyczynowy związek między zakażeniem HPV i rakiem szyjki macicy.
4. Przewlekłe stany zapalne mają wpływ na powstawanie dysplastycznych zmian śród nabłonkowych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Kahn JA. Szczepionka przeciwko HPV w prewencji śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy. *Ginekologia po Dyplomie* 11, 5 (63): 38–44.
- [2] Basta A, Madej J. List otwarty do wszystkich towarzystw naukowych oraz organizacji rządowych i pozarządowych, dotyczący ogólnopolskiego programu profilaktyki raka szyjki macicy. *Ginekologia Praktyczna* 2005; 3: 8–12.
- [3] Chil A. Znaczenie badań przesiewowych w profilaktyce raka szyjki macicy, <http://www.onkol.kielce.pl/wok/publikac.htm> (dostęp: 20.01.2012).
- [4] Łoś J. Skryning cytologiczny raka szyjki macicy. *Ginekologia Praktyczna* 2006; 1: 10–14.
- [5] Cox JT. Wytyczne profilaktyki raka szyjki macicy: znaczenie częstotliwości badań. Część 1. *Ginekologia po dyplomie, Medical Tribune Polska*, Lipiec 2006; 4(44): 13–19.

- [6] Profilaktyka raka szyjki macicy, <http://pkzr.ac.bialystok.pl/index.php?name=News&file=article&sid=5> (dostęp: 20.01.2012).
- [7] Atypowe komórki gruczołowe – nowa terminologia w klasyfikacji Betesda i wytyczne postępowania. *Medycyna Praktyczna – Ginekologia i Położnictwo* 2004; 5: 75–82.
- [8] Malarewicz A, Ilustrowana cytodiagnostyka ginekologiczna. Polska Oficyna Wydawnicza BGW, Warszawa 1994: 126–129.
- [9] Maslow D, Runowicz CD, Solomon D et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342–262.
- [10] American College of Obstetricians and Gynecologist. Cervical Cytology screening. *ACOG Practice Bulletin* No. 45, August 2003.
- [11] United States Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer 2003.
- [12] Sadeghi SB, Hsieh EW, Gunn SW. Prevalance of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults. Results of data analysis of mass Papanicolaou screening of 796,337 women in the United States in 1981. *Am Obstet Gynecol* 1984; 148: 726–729.
- [13] Mount SL, Papillo JL. A Study of 10296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern. *New England Pediatrics* 1999; 103: 539–545.
- [14] Wright JD, Pinto AB, Powell MA et al. Atypical squamous cells of undetermined significance in girls and women. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 632–639.
- [15] Wright JD, Merritt DF, Mutch DG. Jak postępować z dysplazją szyjki macicy u nastolatek. *Ginekologia po Dyplomie* 8, 2(2): 45–50.
- [16] Marianowski L, Gadomska H, Kiljańczyk M. Czynniki prognostyczne w raku szyjki macicy. W: *Onkologia ginekologiczna*. Red. J Markowska, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 483–484.
- [17] Kędzia W, Spaczyński M. Diagnostyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy. W: *Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniem HPV*. Red. S Majewski, M Sikorski, Wyd. Czelej, Lublin 2006: 84–85.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Olga Adamczyk-Gruszka
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK
25–317 Kielce, al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: kasia.kielce@poczta.fm
tel. +48 605 233 038