

ELEKTROKONIZACJA SZYJKI MACICY W LECZENIU ZMIAN ZALEŻNYCH OD HPV

ELECTROSURGERY CERVICAL IN TREATING CHANGES SUBSIDIARIES FROM HPV

Olga Adamczyk-Gruszka¹, Izabela Lewandowska-Andruszuk², Jakub Gruszka³,
Jan Biskup⁴

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 Profilaktyki w Ginekologii i Położnictwie

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Tomasz Soszka

³ II Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

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

⁴ Oddział Ginekologiczno-Położniczy

Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

Ordynator: Kierownik Oddziału: lek. med. Rafał Rudziński

STRESZCZENIE

Od wielu lat stosuje się zabiegi elektrochirurgiczne w leczeniu zmian na szyjce macicy. Niskie koszty zabiegu, duże bezpieczeństwo pacjentki i wysoka skuteczność w leczeniu stanów przedrakowych powodują, że jest to bardzo dobra metoda służąca do realizacji programów profilaktycznych raka szyjki macicy. Szczegółowo omówiono wskazania i wyniki tych zabiegów.

Słowa kluczowe: szyjka macicy, elektrokonizacja, CIN.

SUMMARY

Electrosurgical procedures have been used for many years to treat cervical changes. Low costs of treatment, high safety of the patient and high therapeutic effectiveness in treating precancerous cervical changes make the procedure a very good method of accomplishing the cervical cancer preventive program. The article presents recommendations and results of them.

Key words: cervix uteri, electrosurgery, CIN.

WSTĘP

Każdego roku na świecie odnotowuje się około 500 tysięcy przypadków nowych zachorowań na raka szyjki macicy [1]. Występuje on najczęściej u młodych kobiet w okresie dojrzałości płciowej.

Rak szyjki macicy jest na drugim miejscu po raku piersi schorzeniem nowotworowym najczęściej występującym u kobiet [2]. Z powodu raka szyjki macicy codziennie umiera 5 Polek, natomiast w Europie około 30 000 kobiet rocznie. Związane to jest z wcześniejszą diagnostyką tego schorzenia. Gdyby nowotwór został wykryty wcześniej, podczas przesiewo-

wych badań cytologicznych, większość z pacjentek miałaby szansę na przeżycie. Choroba ta może rozwijać się nawet przez kilka lat bezobjawowo, bez dolegliwości. Natomiast gdy pojawiają się pierwsze objawy, takie jak krwawienia, ból, upławy, często jest już za późno na leczenie.

W Polsce wiedza kobiet w tym zakresie jest niewielka. Pomimo że badania cytologiczne są bezpłatne, a pobieranie wymazu do badania bezbolesne, to kobiety lekceważą znaczenie kontroli ginekologicznej. Rekomendowane przez NFZ badanie cytologiczne wykonywane jest bezpłatnie jeden raz na trzy lata [2].

Natomiast kobiety z grup podwyższonego ryzyka: zainfekowane wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), posiadające licznych partnerów seksualnych, palące papierosy, wieloródki, kobiety o niskim statusie socjoekonomicznym powinny badać się co rok [3, 4].

Współczesnym problemem onkologii ginekologicznej jest rozpoznanie raka szyjki macicy w stadium przedinwazyjnym. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy jest uznawana za to stadium. Powszechnie uważa się, że wczesne wykrycie i odpowiednie leczenie tej zmiany znacznie obniża zachorowalność i śmiertelność kobiet z powodu tego schorzenia. Badania naukowe potwierdziły, że wirus HPV jest uznawany za zasadniczy powód rozwoju choroby [2, 11]. Kwaśniewska uważa, że rozpoznanie raka szyjki macicy w stadium przedinwazyjnym pozwala uzyskać 100% wyleczeń – z zastosowaniem u ogromnej większości chorych oszczędzającego zabiegu chirurgicznego [11].

W 2007 roku w Polsce wprowadzono nową broń w walce z rakiem szyjki macicy, a mianowicie szczepionkę przeciwko wirusowi HPV. Jak stwierdził prof. M. Spaczyński, kierownik Centralnego Ośrodka Koordynującego, „najlepiej byłoby szczepić kilkunastoletnie dziewczęta, jeszcze przed uzyskaniem dojrzałości płciowej” [2, 11].

Czynniki rozwoju raka szyjki macicy i czynniki rozwoju infekcji HPV pokrywają się ze sobą, co przedstawiono w tabeli 1.

Długotrwałe i nieleczone zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16/18 w konsekwencji może prowadzić do rozwoju raka szyjki macicy. Do zakażenia tym wirusem może dojść również u noworodka w przypadku rozległych zmian (kłykciny) na narządach płciowych matki podczas porodu drogami natury. Obserwuje się także wewnątrzmaciczne zakażenie płodu. Infekcja HPV przenoszona może być przez łożysko i przez płyn owodniowy. Majewski i wsp. podają, że „za perinatalną transmisją przemawia zgodność typów HPV u matki i noworodka wg większości autorów dochodząca do 70%” [7, 8, 12].

„Długoletnie stosowanie hormonalnej antykoncepcji może wpływać na wzrost ryzyka zakażenia wirusem dlatego, że kobiety z tej grupy charakteryzuje istotnie wyższa aktywność płciowa” [9, 15].

Prawidłowa ocena rozmazu pobranego z tarczy części pochwowej szyjki macicy dostarcza wyczerpujących informacji badanej kobiecie, a także leczącemu ją ginekologowi czy patologowi, który ewentualnie w przyszłości będzie wykonywał badanie histopatologiczne [12].

Przystępując do leczenia zarówno stanów przednowotworowych, jak i raka szyjki macicy należy mieć na uwadze:

- stopień dysplazji,
- wiek kobiety leczonej,
- kwestię ewentualnych ciąży i porodów planowanych po leczeniu onkologicznym.

Postępowanie lecznicze polega na eliminacji nabłonka szyjki macicy zakażonego wirusem. Jednokrotny pozytywny test potwierdzający obecność zakażenia HPV nie jest wskazaniem do leczenia.

CEL PRACY

Celem badań była próba określenia częstości występowania infekcji HPV u kobiet przed i po zabiegu elektrokonizacji szyjki macicy. Określenie wieku kobiet, u których przeprowadzono leczenie operacyjne polegające na stożkowym wycięciu szyjki macicy, oraz ocena elektrokonizacji jako skutecznego sposobu postępowania w profilaktyce raka szyjki macicy, na podstawie badań własnych i dostępnego piśmiennictwa.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w latach 2009–2011 na 1216 kobietach biorących udział w programie „Cytologiczne badania przesiewowe raka szyjki macicy u kobiet w wieku rozrodczym”.

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju raka szyjki macicy będące zarazem czynnikami ryzyka rozwoju zakażenia HPV [15]

Czynniki główne	Czynniki prawdopodobne
Zakażenie HPV 16/18 i innymi typami onkogennymi	Wieloletnie stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych (niekiedy zaliczane do czynników głównych)
Wiek	Dieta uboga w antyoksydanty
Wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego	Częste stany zapalne pochwy wywołane przez:
Duża liczba partnerów płciowych	– <i>Chlamydia trachomatis</i>
Duża liczba porodów	– <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Palenie papierosów	– HSV 2
Niski status socjoekonomiczny	
CIN II i CIN III w wywiadzie	

Badanie objęło 1216 kobiet w grupie wiekowej od 17 do 68 roku życia. Celem analizy była ocena cytologiczna i jej wpływ na dalsze działania diagnostyczno-terapeutyczne. Dokonano analizy cytologii pod kątem zmian łagodnych, zmian nienowotworowych (w tym odczynowych i reparacyjnych) oraz obecność nieprawidłowych komórek nabłonkowych.

Zabiegi elektrokonizacji przeprowadzono na grupie 72 kobiet, które w latach 2009–2011 zgłosiły się z różnymi rozpoznaniem wstępnymi do zabiegu elektrokonizacji szyjki macicy. Wyniki badań histopatologicznych z materiałów pokonizacyjnych uzyskano z pracowni patomorfologicznej.

Przeprowadzona analiza badań cytologicznych w latach 2009–2011 wskazuje, że na 1216 pobranych badań cytologicznych przypada 1143 prawidłowych ocen cytologicznych, które nie wymagają powtórnej kontroli. 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 bądź leczenia. Podobnie było z pacjentkami z grupy III, gdzie wśród 40 badanych określono zmiany na: ASC-H, ASC-U, LSIL, HSIL (w tym CIN II/CIN III). W badanej grupie było 16 pacjentek w 2009 roku, 12 w 2010 i 12 w 2011. W badaniach stwierdzono CIN I u 32 kobiet, CIN II u 5 badanych oraz u 3 pacjentek CIN III. 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, utrwalania materiału bądź złego przygotowania się kobiety do badania.

U 72 kobiet w wieku 20–65 lat wykonano elektrokonizację szyjki macicy. Elektrokonizacji poddano kobiety ze zmianami szyjki macicy kolposkopowo i cytologicznie niepodejrzanymi (I, II, III grupa cytologiczna według Papanicolaou), u których próba leczenia zachowawczego nie powiodła się. Zabiegi wykonywano tylko po stwierdzeniu prawidłowej biocenozy pochwy. Wyniki badań histologicznych stożków pokonizacyjnych uzyskiwano z Pracowni Patomorfologicznej.

W tabeli 3 uwzględniono wstępne rozpoznanie przedkonizacyjne, z jakimi zgłosiły się kobiety do zabiegów operacyjnych, w rozbięciu na grupy wiekowe. Z rozpoznaniem Erosio colli uteri zgłosiło się 59 kobiet, co stanowi 81,9% wszystkich pacjentek biorących udział w badaniu. Sześć kobiet zgłosiło się z CIN I, pięć pacjentek z rozpoznaniem CIN II i dwie pacjentki z rozpoznaniem CIN III.

Wśród badanych kobiet najliczniejszą grupę, tj. 25,0%, stanowiły pacjentki w przedziale wiekowym 26–30 lat. Drugą pod względem liczebności była grupa kobiet w wieku od 31 do 40 lat. W wieku od 31 do 35 lat było ich 20,8%, natomiast w wieku 36–40 lat 22,2%. Najmniej pacjentek odnotowano w przedziale wiekowym 51–55 lat oraz 61–65 lat – 1,4%. W przedziale wiekowym 56–60 lat nie było kobiet poddanych operacji (rysunek 1).

W tabeli 4 przedstawiono podział pacjentek na grupy wiekowe z uwzględnieniem rozpoznania histopatologicznego, pokonizacyjnego. Najczęściej występującą zmianą była hyperplazja. Pojawiła się ona u 28 przebadanych pacjentek, co stanowi 38,8% wszystkich kobiet. Najwięcej przypadków zanotowano w przedziale wiekowym od 26 do 30 lat. Grupą porównywalną, bo stanowiącą 27 przypadków były kobiety z rozpoznaniem nadżerki – 37,5%. CIN I to 8 przypadków – 11,1% badanej grupy. CIN II 7 kobiet – 9,8%. Badaniem histopatologicznym nie potwierdzono występowania rozpoznania CIN III.

Spośród badanych 72 kobiet poddanych zabiegowi elektrokonizacji zanotowano jeden przypadek (1,4%) raka przedinwazyjnego CIS. Była to pacjentka w przedziale wiekowym 36–40 lat.

Tabela 5 przedstawia zestawienie rozpoznań wstępnych i pokonizacyjnych. W badanej 72-osobowej grupie kobiet u 59 z nich (81,9%) stwierdzono Erosio colli uterii przed elektrokonizacją, po zabiegu sytuacja przedstawiała się następująco:

- 25 kobiet z rozpoznaniem nadżerki,
- 1 kobieta z rozpoznaniem metaplazji płaskonabłonkowej,
- 27 kobiet z rozpoznaniem hyperplazji,
- 3 kobiety z CIN I,
- 2 kobiety z CIN II,
- 1 kobieta z CIS.

W tym przedziale nie wykryto kobiet z rozpoznaniem CIN III.

W kolejnej grupie kobiet z rozpoznaniem wstępnym CIN I po zabiegu wykryto:

- 3 kobiety z CIN I,
- 1 kobieta z hiperplazją,
- 2 kobiety z nadżerką.

W grupie 5 kobiet z rozpoznaniem wstępnym CIN II zakwalifikowano:

- 4 kobiety do grupy CIN II,
- 1 kobieta do grupy CIN I.

Rozpoznanie przedelektrokonizacyjne CIN III to dwie kobiety. Sytuacja po zabiegu przedstawiała się następująco:

- 1 kobieta z CIN I,
- 1 kobieta z CIN II.

Kobiet z rozpoznaniem CIN III nie stwierdzono.

Tabela 2. 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	404	100	392	100	1216	100

Tabela 3. Wstępne rozpoznania przedkonizacyjne w poszczególnych przedziałach wiekowych

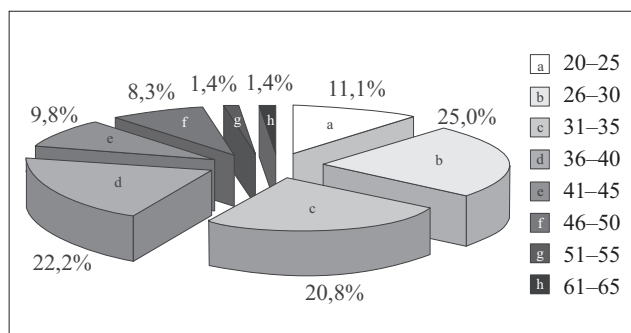
Wiek badanych kobiet	Erosio colli uteri		CIN I		CIN II		CIN III	
	N	%	N	%	N	%	N	%
20–25	5	8,48	1	16,67	2	40,00	0	0,00
26–30	17	28,82	0	0,00	1	20,00	0	0,00
31–35	10	16,95	1	16,67	2	40,00	2	100
36–40	12	20,34	4	66,66	0	0,00	0	0,00
41–45	7	11,86	0	0,00	0	0,00	0	0,00
46–50	6	10,17	0	0,00	0	0,00	0	0,00
51–55	1	1,69	0	0,00	0	0,00	0	0,00
56–60	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
61–65	1	1,69	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Razem	59	100	6	100	5	100	2	100

Tabela 4. Rozpoznania pokonizacyjne w poszczególnych przedziałach wiekowych

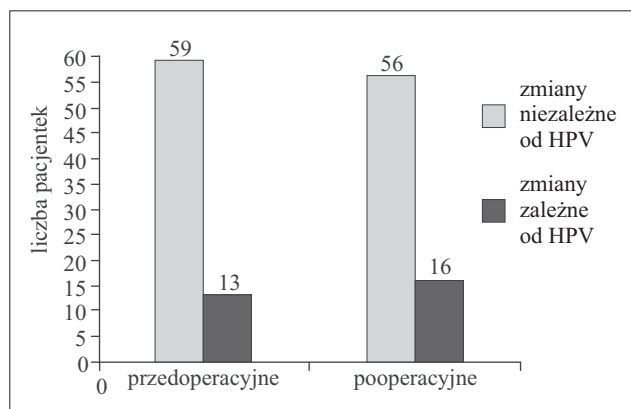
Wiek badanych kobiet	Nadżerka		Metaplazja płasko-nabłonkowa		Hyperplazja		CIN I		CIN II		CIN III		CIS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
20–25	1	3,70	1	100	2	7,14	1	12,50	3	42,86	0	0,00	0	0,00
26–30	8	29,63	0	0,00	8	28,57	2	25,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
31–35	4	14,82	0	0,00	6	21,43	2	25,00	3	42,86	0	0,00	0	0,00
36–40	7	25,93	0	0,00	5	17,86	3	37,50	0	0,00	0	0,00	1	100
41–45	4	14,81	0	0,00	3	10,71	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
46–50	3	11,11	0	0,00	2	7,14	0	0,00	1	14,28	0	0,00	0	0,00
51–55	0	0,00	0	0,00	1	3,57	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
56–60	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
61–65	0	0,00	0	0,00	1	7,14	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Razem	27	100	1	100	28	100	8	100	7	100	0	0,00	1	100

Tabela 5. Rozpoznania wstępne i pokonizacyjne

Rozpoznanie wstępne			Rozpoznanie pokonizacyjne													
rozpoznanie	N	%	nadżerka		metaplazja płasko-nabłonkowa		hyperplazja		CIN I		CIN II		CIN III		CIS	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ECU	59	81,94	25	92,59	1	100	27	96,43	3	37,50	2	28,57	0	0,00	1	100
CIN I	6	8,33	2	7,41	0	0,00	1	3,57	3	37,50	0	0,00	0	0,00	0	0,00
CIN II	5	6,94	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	12,50	4	57,14	0	0,00	0	0,00
CIN III	2	2,78	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	12,50	1	14,29	0	0,00	0	0,00
Razem	72	100	27	100	1	100	28	100	8	100	7	100	0	0,00	1	100



Rys. 1. Procentowa struktura wieku badanych pacjentek



Rys. 2. Ilościowe zmiany zależne i niezależne od HPV przedoperacyjne i pooperacyjne

Na rysunku 2 przedstawiono zestawienie ilościowe przebadanych pacjentek pod względem infekcji HPV w stosunku do rozpoznań przedoperacyjnych i pooperacyjnych. Przed zabiegiem elektrokonizacji liczba kobiet niezainfekowanych wynosiła 59, a zakażonych wirusem HPV było 13 kobiet.

Po operacji w rozpoznaniach histopatologicznych zmian zależnych od HPV było 16 kobiet, a niezależnych 56 w badanej 72-osobowej grupie kobiet.

DYSKUSJA

Uwidocznione w tabeli 4 wyniki badań histopatologicznych materiału pokonizacyjnego wykazały, że w 28 (38,8%) przypadkach stwierdzono obecność hiperplazji. Omawiane zmiany obserwowano najczęściej u kobiet w przedziale wiekowym 26–30 lat. Niski wiek kobiet wiąże się nierozdzielnie z prokreacją.

Wielu autorów uważa, że leczenie zmian nienowotworowych szyjki macicy, niepoddających się terapii zachowawczej, metodą elektrokonizacji jest uzasadnione. Zmianę pH środowiska pochwy wywołuje długotrwała obecność nabłonka gruczołowego tarczy części pochwowej. Powstają korzystne warunki do rozwoju różnorodnej flory bakteryjnej, w tym bez-tlenowej, która odgrywa rolę kofaktora w procesie

karcinogenezy. Jak podkreśla wielu autorów, w przypadku długotrwałej metaplastyki nabłonka powstaje ryzyko zachwiania prawidłowego przebiegu ich mechanizmów, a co za tym idzie rozwoju śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy [3, 4, 6, 13].

W przedstawionych badaniach własnych odnotowano fakt, iż zdarza się, że mimo niepodjętych przedoperacyjnych ocen cytologicznych i kolposkopowych histopatologicznie stwierdza się śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy, a nawet raka. Fakt istnienia niezgodności rozpoznań przedoperacyjnych z wynikami badań histopatologicznych materiału pokonizacyjnego stwierdza J. Brzóska. Obserwował on 3,2% przedoperacyjnych niezgodności diagnostycznych [6].

W badaniach własnych stwierdzono 15 przypadków rozpoznanej histopatologicznie neoplazji szyjki macicy (CIN), 1 przypadek raka szyjki macicy na 72 niepodjętych oceny cytologicznej i kolposkopowej. Ocena wyników fałszywie negatywnych była porównywalna.

W grupie badanych kobiet, u których w rozpoznaniach pooperacyjnych stwierdzono śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy, skuteczność elektrokonizacji wynosiła 100%. Pacjentki te pozostają pod kontrolą ginekologiczną.

U kobiety, u której rozpoznano raka szyjki macicy, zastosowano leczenie metodą operacji radykalnej. W rozpoznaniach histopatologicznych pooperacyjnych z infekcją HPV zanotowano 16 przypadków tj. 22,2% badanej 72-osobowej grupy kobiet.

Na przestrzeni dwóch lat po zabiegu operacyjnym metodą LLETZ obserwowane są nawroty CIN do 40%. Wiele z nich spowodowanych jest ponownym zakażeniem wirusem HPV [11].

Najczęstszymi zakażeniami przenoszonymi drogą płciową są infekcje HPV. Stąd też wziął się pomysł stworzenia szczepionki, która zwalczając wirusa brodawczaka, zapobiegłaby rakowi szyjki macicy. Chroni ona przed infekcją HPV, a tym samym przed rozwojem komórek nowotworowych. Najlepiej zaszczepić nią osoby młode, które nie miały kontaktu z infekcją HPV, a tym samym nie rozpoczęły życia płciowego. Naukowcy wskazują na przedział wiekowy między 16 a 26 rokiem życia. Majewski sugeruje, aby zaszczepić również chłopców, którzy w przyszłości nie będą zarażać swoich partnerek wirusem HPV [12].

Szczepionka nie daje 100% pewności, że uodpornienie nastąpi u 100% osób zaszczepionych, podobnie jak ma to miejsce w przypadku innych szczepionek. Szczepionka przeciw HPV typu 6, 11, 16, 18 będzie chronić tylko przed chorobami, które wywołują ww. typy wirusa HPV, nie chroni przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy, pozostają one nadal niezwykle ważne w profilaktyce raka [15].

WNIOSKI

1. W badaniach własnych zwraca szczególną uwagę młody wiek badanych kobiet, które zostały poddane zabiegowi LLETZ.
2. Najczęstszym wskazaniem do przeprowadzenia zabiegu elektrokonizacji była czysta nadżerka niezwiązana z infekcją HPV.
3. Elektrokonizacja jako metoda z wyboru leczenia śródnaślankowej neoplazji szyjki macicy jest najbardziej efektywną i akceptowaną przez kobiety.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Wronkowski Z, Zwierno M. Epidemiologia raka szyjki macicy. W: Szczepienia przeciw HPV. Red. S Majewski, M Sikorski. Wydanie 1, Czelej, Lublin 2006; 24–43.
- [2] Rokita W, Stanisławska M, Spaczyński M i wsp. Elektrochirurgia zmian szyjki macicy i jej miejsce profilaktyce raka szyjki macicy. GIN POL, Poznań 2009; 80, 856–860.
- [3] Basta A. Znaczenie infekcji wirusowej (HPV) oraz obniżonego poziomu witaminy A w surowicy krwi jak i niektórych czynników osobniczych i środowiskowych w morfogenezie raka szyjki macicy. Drukarnia Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 1999; 45.
- [4] Bręborowicz J, Bręborowicz D. Patologia raka szyjki macicy. W: Onkologia ginekologiczna. Red. J Markowska. Wyd Urban & Partner, Wrocław 2002; 446–447.
- [5] Brzóska J. Wykrywalność dysplazji szyjki macicy a elektrokonizacja, Ginekologia Polska 1983; 54: 193.
- [6] Goluda M. Stany przedrakowe i rak mikroinwazyjny szyjki macicy. W: Onkologia ginekologiczna.

Red. J Markowska. Wyd Urban & Partner, Wrocław 2002; s. 461–463.

- [7] Kędzia H. Nowotwory narządów płciowych kobiety. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 1997; 191.
- [8] Kędzia W. Analiza czynników komórkowych i ustrojowych w procesie kancerogenezy komórek nabłonka paraepidermalnego szyjki macicy zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego. Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2003; 27–39.
- [9] Kędzia W, Spaczyński M. Diagnostyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy. W: Szczepienia przeciw HPV. Red. S Majewski, M Sikorski. Wydanie 1, Czelej, Lublin 2006; 24.
- [10] Kwaśniewska A. Infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV – Human Papillomavirus), surowicy poziom antyoksydantów oraz rola żywienia w dysplazji szyjki macicy. Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 1998; 18–19.
- [11] Majewski S, Walczak L, Jabłońska S. Zakażenia genitalnymi HPV u dzieci. W: Szczepienia przeciw HPV. Red. S Majewski, M Sikorski. Wydanie 1, Czelej, Lublin 2006; 126.
- [12] Malarewicz A. Elektrokonizacja skutecznym sposobem postępowania w profilaktyce raka szyjki macicy – analiza 255 przypadków. GIN POL, Poznań 1997; 67: 473–477.
- [13] Malarewicz A. Cytodiagnostyka patologii szyjki macicy. Blackhorse Scientific Publisher Sp. z o.o., Warszawa 2002; 39, 40, 73.
- [14] Spaczyński M, Kędzia W. Wirus HPV a rak szyjki macicy. W: Szczepienia przeciw HPV. Red. S Majewski, M Sikorski. Wydanie 1, Czelej, Lublin 2006; 55, 56, 68.
- [15] Muzyk E, Szałkowski Z. Rak szyjki macicy – wczesne wykrywanie stanów zagrożenia neoplazją. Ryzyko raka w zakażeniach szyjki macicy wirusem Papilloma. Zeszyty Naukowe 2009; 43: 35–44.
- [16] Strzyżowski P, Kędzia H, Kędzia W i wsp. Nowotwory narządów płciowych. W: Onkologia ginekologiczna. Red. M Spaczyński. Wyd Urban & Partner, Wrocław 1997; 127–138.

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