

# Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy

## Statement of the Expert Group of Polish Gynecologic Society on the cervical *adenocarcinoma* prophylaxis

*The group of experts representing the Polish Gynecologic Society has issued this Statement based on the review of available literature on the epidemiology of cervical adenocarcinoma and the most effective methods of its prophylaxis. Although the incidence of squamous cell cervical carcinomas has declined in the last 30 years, that of cervical adenocarcinoma has significantly increased in recent years, especially among young women. This rise in incidence obviously results from the fact that routinely used screening methods such as Pap test fail to detect a substantial proportion of the glandular precursor lesions.*

*HPV infection constitutes the key risk factor for cervical adenocarcinoma. Three most prevalent HPV types (16, 18 and 45) account for 92% of cases of cervical adenocarcinoma. From the point of view of the adenocarcinoma prophylaxis, it is important that a significant cross-protection against persistent infection with HPV type 45 has been shown for the bivalent HPV vaccine. It has been estimated that the protective efficacy of the HPV vaccination with respect to the cervical adenocarcinoma exceeds that regarding squamous tumors by nearly 20%.*

*Large-scale implementation of HPV vaccination with the vaccines that target the most predominant virus types associated with cervical adenocarcinoma seems to be the most effective way to reduce both the incidence and mortality rates of this cancer.*

Zespół Ekspertów PTG w składzie:

prof. dr hab. **Mariusz Bidziński (Warszawa)**  
prof. dr hab. **Romuald Dębski (Warszawa)**  
prof. dr hab. **Witold Kędzia (Poznań)**  
prof. dr hab. **Jan Kotarski (Lublin)**  
prof. dr hab. **Tomasz Paszkowski (Lublin)**  
prof. dr hab. **Marek Spaczyński (Poznań)**

na posiedzeniu w dniu 8 czerwca 2008 r. dokonał przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat sytuacji epidemiologicznej dotyczącej raka gruczołowego szyjki macicy oraz najbardziej skutecznych metod profilaktyki tego nowotworu.

### Epidemiologia raka gruczołowego szyjki macicy

Większość spośród raków szyjki macicy to guzy płaskonabłonkowe, których udział procentowy wśród wszystkich raków szyjki na przestrzeni ostatnich 30 lat systematycznie maleje. Zjawisko to jest niewątpliwie rezultatem wdrożenia do powszechnego stosowania skryningu opartego na cytologii eksfoliatywnej szyjki macicy. Jednocześnie wzrasta częstość występowania raków gruczołowych szyjki macicy, w wykrywaniu których tradycyjne metody przesiewowe są wysoce zawodne. Udział procentowy raka gruczołowego wśród wszystkich nowotworów szyjki macicy jest największy w krajach o stosunkowo niskim poziomie zapadalności na raka szyjki i wysokim wskaźniku objęcia populacji cytologicznymi badaniami przesiewowymi. W latach 1973-76 w USA raki typu *adenocarcinoma* stanowiły 12,4% wszystkich złośliwych nowotworów szyjki. Odsetek ten wzrósł dwukrotnie na przestrzeni 30 lat i w latach 2001-2004 przekroczył 25%.

Stanowisko zespołu ekspertów PTG na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy.

W Polsce w latach 1990-1996 rak gruczołowy stanowił w różnych regionach kraju od 7,3 do 8,4% wszystkich nowotworów złośliwych szyjki. Należy sądzić, że częstość występowania gruczołowej postaci raka szyjki macicy w naszym kraju będzie wzrastać wraz z upowszechnieniem programu profilaktyki cytologicznej. Największy wzrost częstości występowania raka gruczołowego szyjki macicy notuje się w grupie kobiet relatywnie młodych (poniżej 50 r.ż.).

O ile spadkowi częstości występowania raka nabłonkowego szyjki towarzyszy trend spadku umieralności z powodu tego nowotworu, zjawiska takiego nie obserwuje się w odniesieniu do *adenocarcinoma*.

Czynniki ryzyka wystąpienia gruczolakoraka szyjki macicy są podobne jak w przypadku raka płaskonabłonkowego – najważniejsze z nich to: zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), duża liczba partnerów seksualnych, młody wiek rozpoczęcia współżycia, wysoka rodność (tylko u kobiet HPV-dodatnich), urodzenie pierwszego dziecka w młodym wieku oraz długotrwałe stosowanie antykoncepcji hormonalnej.

Pacjentki z *adenocarcinoma* mają gorsze rokowanie w porównaniu z kobietami chorymi na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy z porównywalnym stopniem zaawansowania klinicznego. Według danych polskich pięcioletnie przeżycie chorych na raka gruczołowego szyjki wynosi ok. 45% i jest o niespełna 1/3 niższe w porównaniu z pacjentkami z rakiem płaskonabłonkowym tego narządu. Gorsze rokowanie nowotworów szyjki pochodzenia gruczołowego zaobserwowano szczególnie w odniesieniu do guzów związanych z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego typu HPV 18. W tej grupie gorsze rokowanie związane jest z głębszą inwazją i częstszym występowaniem zmian przerzutowych w węzłach miednicy mniejszej.

W przeciwieństwie do raka płaskonabłonkowego nie zostały scharakteryzowane dla raka gruczołowego wczesne zmiany prekursorowe o charakterze *low-grade* lub *high-grade*. Zmianą prekursorową w stosunku do inwazyjnego *adenocarcinoma cervicis uteri* jest rak gruczołowy szyjki w postaci *in situ* (AIS). Czas trwania progresji od AIS do inwazyjnego raka gruczołowego szyjki oszacowano na 5 do 13 lat. Zmiany typu AIS powstają pierwotnie w okolicy strefy przekształceń i często rozwijają się sięgając w głąb kanału szyjki macicy.

## Profilaktyka wtórna raka gruczołowego szyjki macicy

Skrining cytologiczny charakteryzuje się zdecydowanie niższym stopniem czułości w odniesieniu do raka gruczołowego i jego zmian prekursorowych aniżeli w stosunku do raka płaskonabłonkowego. Czułość konwencjonalnej cytologii eksfoliatywnej w zakresie zmian typu AIS waha się pomiędzy 55 a 78%. Szczególnie duży odsetek wyników fałszywie negatywnych w odniesieniu do AIS dotyczy zmian rozwijających się w obrębie kanału szyjki powyżej strefy przekształceń. Najważniejsze przyczyny tak dużego odsetka wyników fałszywie ujemnych w odniesieniu do gruczolakoraka szyjki to poza czynnikami zależnymi od biologii tego nowotworu – nieprawidłowe pobieranie rozmazu (brak miarodajnego materiału komórkowego ze strefy przekształceń i *endocervix*) a także trudności w interpretacji morfologii komórek endocerykalnych skupionych w grubych „plastrach” w obrębie rozmazu.

Metodą zdecydowanie bardziej czułą od klasycznej cytologii eksfoliatywnej w odniesieniu do skryningu raka gruczołowego szyjki macicy oraz jego zmian prekursorowych jest cytologia płynna oparta na cienkich, jednowarstwowych rozmazach komórkowych. Niestety z powodu relatywnie wysokiego kosztu tego badania w większość krajów nadal zalecany jest skrining w oparciu o tradycyjną metodę opisaną przez Pananicolau.

Czułość badania cytologicznego w zakresie zmian dotyczących komórek gruczołowych znacząco wzrasta na skutek zastosowania szczoteczki endocerykalnej a także przyrządów umożliwiających jednoczesne pobranie do badania cytologicznego materiału komórkowego z tarczy części pochwowej, granicy międzynabłonkowej oraz *endocervix*.

Termin „atypowe komórki nabłonka gruczołowego” (AGC) wprowadzony w 1988 i zmodyfikowany w 2001 roku jest rozpoznaniem cytologicznym, które dotyczy zazwyczaj mniej niż 1% wyników. Analiza wyników niespełna 70 tysięcy badań cytologicznych wykonanych w Polsce w ramach Populacyjnego Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w roku 2007 wykazała, iż AGC stwierdzono w 0,178% rozmazów.

System Bethesda w swojej wersji z 2001 zawiera następujące kategorie dotyczące nieprawidłowych komórek gruczołowych (AGC) w rozmazie cytoonkologicznym:

### 1. Atypowe:

1. Komórki endocerykalne inaczej niesklasyfikowane (AGC-NOS)
2. Komórki endometrialne inaczej niesklasyfikowane (AGC-NOS)
3. Komórki gruczołowe inaczej niesklasyfikowane (AGC-NOS)

### 2. Atypowe:

1. Komórki endocerykalne prawdopodobnie nowotworowe (AGC-FN)
2. Komórki gruczołowe prawdopodobnie nowotworowe (AGC-FN)

### 3. Rak gruczołowy wewnątrzszyjkowy *in situ*

### 4. Rak gruczołowy:

1. Endocerykalny
2. Endometrialny
3. Poza macicą
4. Nieokreślony

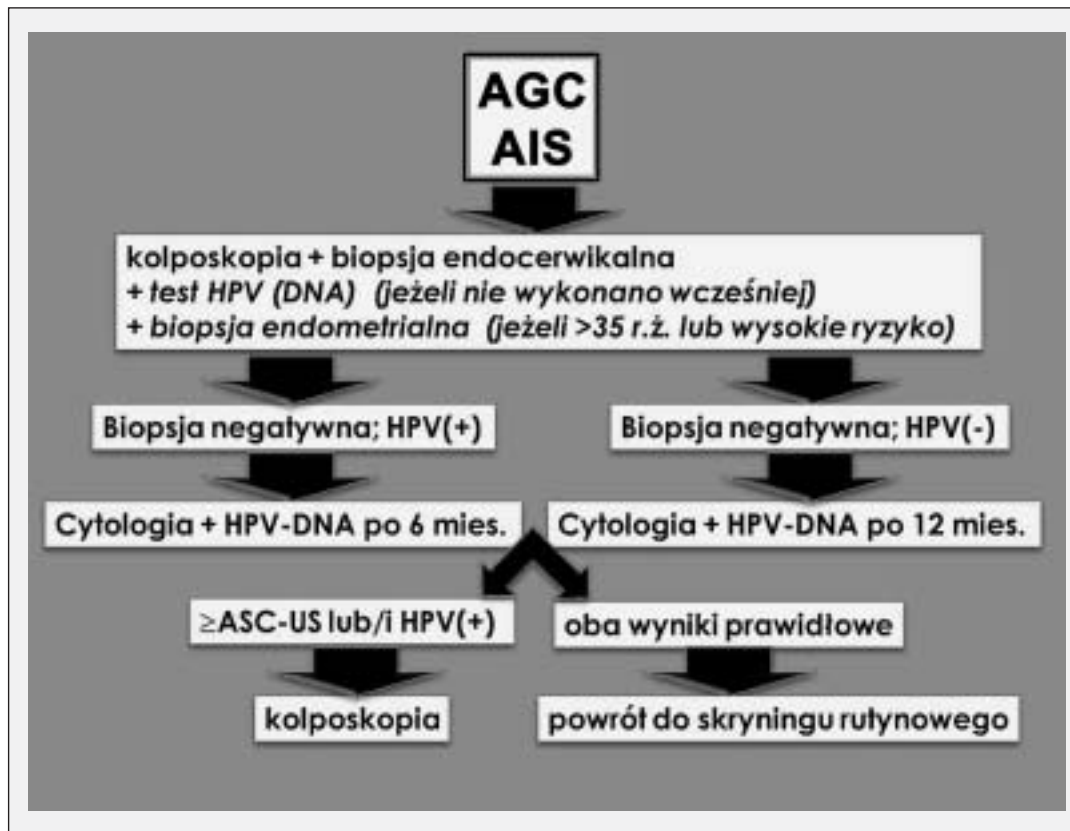
Za określeniem AGC kryje się wiele różnorodnych rozpoznań patomorfologicznych obejmujących łagodne, przednowotworowe oraz złośliwe zmiany zarówno nabłonka gruczołowego, jak i płaskiego.

Częstość rozpoznania istotnej klinicznie patologii (CIN 2, 3, CIS, AIS, rak inwazyjny) u pacjentek z AGC waha się od 9-59%, w tym raka inwazyjnego od 3 do 17%. W 55-88% przypadków z obecnością AGC w rozmazie cytologicznym, badanie histopatologiczne wykazuje wyłącznie zmiany w obrębie nabłonka płaskiego (H-SIL, CIS, płaskonabłonkowy rak inwazyjny). Powyższe fakty należy wziąć pod uwagę planując postępowanie diagnostyczne w przypadkach stwierdzenia AGC w badaniu cytologicznym.

Poniższy schemat zawiera zasady postępowania w przypadku wyniku badania cytologicznego AGC (wszystkie kategorie) lub AIS:

Stanowisko zespołu ekspertów PTG na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy.

Rycina 1. Zasady postępowania w przypadku wyniku badania cytologicznego AGC (wszystkie kategorie) lub AIS.



Pacjentki o nieznanym wyniku testu HPV-DNA z nieprawidłowymi komórkami gruczołowymi stwierdzonymi w badaniu cytologicznym i prawidłowym wynikiem biopsji endocerykalnej powinny mieć wykonywane badania cytologiczne co 6 miesięcy do czasu uzyskania 4 kolejnych wyników prawidłowych. Taki algorytm postępowania ma na celu osiągnięcie wysokiej skuteczności w zakresie wykrywania wczesnych zmian nabłonka gruczołowego szyjki macicy.

W odróżnieniu od raka płaskonabłonkowego szyjki macicy przydatność kolposkopii w wykrywaniu wczesnych postaci raka gruczołowego jest znacznie ograniczona. Dzieje się tak z powodu częstego umiejscowienia zmiany poza obszarem wizualizacji kolposkopowej a także często występującej wielogniskowości zmiany.

Wzrastająca częstość występowania, szczególnie wśród młodych kobiet w zestawieniu z wysoce niezadowalającą skutecznością konwencjonalnych metod przesiewowych czynią z raka gruczołowego jedno z większych wyzwań ginekologii onkologicznej. Nadzieję na zmianę niekorzystnych statystyk epidemiologicznych stanowi profilaktyka pierwotna w postaci szczepienia przeciwko zakażeniu wirusami HPV o wysokim potencjale onkogennym.

### Profilaktyka pierwotna raka gruczołowego szyjki macicy

Zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego jest najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka gruczołowego szyjki macicy. W ramach teorii zakładającej kluczową rolę onkogennych wirusów HPV w etiopatogenezie raka szyjki macicy opisano model karcinogenezy zakładający, że wirusy zakażają komórki rezerwowe w obrębie strefy transformacji podlegające różnicowaniu w kierunku komórek gruczołowych co na drodze polifracji atypowych komórek gruczołowych prowadzi do powstania *adenocarcinoma in situ*.

Iloraz szans wystąpienia *adenocarcinoma* szyjki macicy u kobiet HPV-dodatnich jest ponad 80-krotnie wyższy w porównaniu z pacjentkami HPV-ujemnymi. Zakażenie wirusem HPV ma miejsce w 90% przypadków gruczolakoraka szyjki macicy. Rozkład częstości występowania poszczególnych typów wirusa HPV u pacjentek z rakiem gruczołowym szyjki istotnie różni się od tego, który dotyczy raka płaskonabłonkowego. Różnice te przedstawiono w poniższej tabeli.

Stanowisko zespołu ekspertów PTG na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy.

**Tabela I.** Współistnienie zakażenia poszczególnymi typami wirusa HPV z rakiem szyjki macicy w zależności od typu histopatologicznego guza.

Typ wirusa	Rak gruczołowy	Rak płaskonabłonkowy
HPV 16	49,07%	62,14%
HPV 18	31,02%	7,91%
HPV 45	12,04%	5,00%
Razem (HPV 16,18 i 45)	93,13%	75,05%

Typy 16 i 18 wirusa brodawczaka ludzkiego związane są łącznie z ok. 80% przypadków raka gruczołowego szyjki macicy. Trzy najczęstsze typy HPV (16, 18 i 45) występują łącznie w ok. 92% przypadków *adenocarcinoma cervicis uteri*. Dla porównania w raku płaskonabłonkowym szyjki odsetek ten jest znacznie mniejszy i wynosi tylko 75%. A zatem szacowana wartość protekcyjna szczepień przeciwko HPV w stosunku do zachorowalności na gruczołowego raka szyjki macicy jest bardzo wysoka i przekracza o niespełna 20% analogiczną wartość dotyczącą raka płaskonabłonkowego. Ze względu na ponad dwukrotnie częstsze współistnienie typu HPV 45 z rakiem gruczołowym szyjki w porównaniu z guzem płaskonabłonkowym, szczególnego znaczenia dla profilaktyki pierwotnej *adenocarcinoma cervicis uteri* ma szeroka, długotrwała oraz silna ochrona po szczepieniu przed przygodnym lub przetrwałym zakażeniem wirusem HPV wyrażona odpowiednimi poziomami swoistych przeciwciał nie tylko w stosunku do HPV 16, 18, ale również przeciwko HPV 45.

Obie obecne dzisiaj na rynku szczepionki przeciwko zakażeniu wirusem HPV (czterowalentna obejmująca poza HPV 16 i 18 również typy o niskim potencjale onkogennym - HPV 6 i HPV 11 oraz dwuwalentna obejmująca HPV 16 i 18) charakteryzują się w obserwacji ok. 5-letniej wysoką skutecznością w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV 16 i 18. Szczepionka czterowalentna daje po 5 latach ochronę przeciwko infekcji HPV 16 na poziomie 96,6%, zaś HPV 18 w wysokości 90,6%. Z kolei szczepionka biwalentna daje ochronę przeciwko zarówno HPV 16, jak i 18 w obserwacji 6,4 letniej w wysokości 100% i to zarówno u kobiet seronegatywnych, jak i seropozytywnych.

W odróżnieniu od szczepionki czterowalentnej, po zastosowaniu szczepionki dwuwalentnej wykazano także wysoką, jakkolwiek niższą niż w stosunku do HPV 16 i 18 odporność krzyżową względem typu HPV 45 (78% ochrony krzyżowej przed zakażeniem przygodnym w obserwacji 6,4-letniej i niespełna 60% ochrony krzyżowej przed zakażeniem przetrwałym [6-miesiący]). Zjawisko to ma szczególne znaczenie dla prewencji pierwotnej raka gruczołowego szyjki macicy albowiem typ HPV-45 odgrywa istotną rolę w patogenezie tego nowotworu.

Relatywnie wysoka ochrona krzyżowa wobec HPV 45 stwierdzona w odniesieniu do szczepionki dwuwalentnej oraz brak oznak osłabienia odpowiedzi immunologicznej wobec przez HPV 16 i 18 przez okres do 6,4-roku po szczepieniu tą szczepionką mogą być rezultatem zastosowania w tym produkcie systemu adiuwantu AS04. Adiuwant ten odgrywa rolę wzmacniacza odpowiedzi immunologicznej i stymuluje odporność komórkową.

Szczepienia profilaktyczne przeciwko HPV powinny być praktyką komplementarną do prowadzonego regularnie skriningu cytologicznego. Obecny stan wiedzy nie uzasadnia stosowania testu HPV jako badania kwalifikującego do szczepienia.

Zastosowanie szczepień przeciwko zakażeniom HPV u dziewcząt w okresie dojrzewania, przed zaistnieniem ich narażenia na wirusa ma szansę zapobiec znacznej liczbie przypadków zachorowań na raka gruczołowego szyjki macicy. Ponadto pojawia się coraz więcej danych wskazujących na zasadność szczepienia również aktywnych seksualnie kobiet starszych w prewencji raka szyjki macicy.

Wydaje się, że profilaktyka pierwotna przy użyciu szczepienia przeciwko zakażeniu HPV ma szczególnie istotną rolę do odegrania w poprawieniu wskaźników epidemiologicznych występowania raka gruczołowego szyjki macicy szczególnie wobec faktu ograniczonej skuteczności rutynowo dzisiaj stosowanych metod przesiewowych wykrywania wczesnych postaci tego nowotworu.

*Zespół ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywności we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych.*

*Celem działań ekspertów PTG, które doprowadziły do powstania niniejszego opracowania **nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególny sposób** produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule.*

*Celem ujawnienia ewentualnych konfliktów interesów związanych z niniejszą publikacją, autorzy oświadczają, że współpracowali w badaniach lub grantach edukacyjnych z następującymi firmami medycznymi:*

*prof. dr hab. Mariusz Bidziński:  
BMS, Glaxo SmithKline, Roche*

*prof. dr hab. Romuald Dębski:  
BMS, Glaxo SmithKline*

*prof. dr hab. Witold Kędzia:  
Glaxo SmithKline, MSD, Roche Diagnostics*

*prof. dr hab. Jan Kotarski:  
BMS, Glaxo SmithKline*

*prof. dr hab. Tomasz Paszkowski:  
BMS, Glaxo SmithKline*

*prof. dr hab. Marek Spaczyński  
BMS, Glaxo SmithKline*

## Stanowisko zespołu ekspertów PTG na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy.

## Piśmiennictwo

1. An H, Kim K, Kim I, [et al.]. Prevalence of human papillomavirus DNA in various histological subtypes of cervical adenocarcinoma: a population-based study. *Mod Pathol*. 2005, 18, 528-534.
2. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, [et al.]. ThinPrep Pap test Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol*. 1999, 43, 81-85.
3. Bielska-Lasota M, Krynicki R, Rabczenko D, [et al.]. Ocena przeżyć chorych na raka szyjki macicy w wybranych rejonach Polski w latach 1990-1996 z uwzględnieniem niektórych czynników rokowniczych. *Przegl Epidemiol*. 2004, 58, 523-536.
4. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, [et al.]. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006, 98, 303-315.
5. Derchain S, Rabelo-Santos S, Sarin L, [et al.]. Human papillomavirus DNA and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ in their Pap smears. *Gynecol Oncol*. 2004, 95, 618-623.
6. de Sanjose S, Quint W, Klausstermeier J, [et al.]. HPV type distribution in invasive cervical cancer: the worldwide perspective (2007 update). IPC, November 2007.
7. DeSimone C, Day M, Tovar M, [et al.]. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet Gynecol*. 2006, 107, 1285-1291.
8. Eifel P, Burke T, Morris S, [et al.]. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1995, 59, 38-44.
9. Gall S, Teixeira J, Wheeler C, [et al.]. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 L1 VLP AS04 candidate vaccine. *AACR*, April 2007.
10. Giannini S, Hanon E, Moris P, [et al.]. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006, 24, 5937-5949.
11. Harper D, Gall S, Naud P, [et al.]. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK HPV 16/18 AS04 adjuvanted vaccine) *Abstract (SGO) Tampa, Florida USA, 2008 March 9-12*.
12. Ha S, Cho H, Oh Y, [et al.]. Cytologic and histologic correlation of atypical glandular cells of undetermined significance. *J Korean Med Sci*. 2001, 16, 214-219.
13. Herzog T, Monk B. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2007, 197, 566-571.
14. Im S, Wilczyński S, Burger R, [et al.]. Early stage cervical cancer containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. *Clin Cancer Res*. 2003, 9, 4145-4150.
15. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. *Int J Cancer*. 2007, 120, 885-891.
16. Jaworski R, Pacey N, Greenberg M, [et al.]. The histologic diagnosis of adenocarcinoma in situ and related lesions of the cervix uteri Adenocarcinoma in situ. *Cancer*. 1988, 61, 1171-1181.
17. Jońska-Gmyrek J. Ocena czynników rokowniczych u chorych na raka gruczołowego i płaskonabłonkowego szyjki macicy. *Praca doktorska – Warszawa: Centrum Onkologii, 2005*.
18. Lee K, Minter L, Granter S. Papanicolaou smear sensitivity for adenocarcinoma in situ of the cervix A study of 34 cases. *Am J Clin Pathol*. 1997, 107, 30-35.
19. Liu S, Sememciw R, Moa Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenocarcinoma in younger women. *CMAJ*. 2001, 165, 1151-1152.
20. Maxwell Parkin D, Bray R. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006, 24, 11-25.
21. Meath A, Carley M, Wilson TO. Atypical glandular cells of undetermined significance Review of final histologic diagnoses. *J Reprod Med*. 2002, 47, 249-252.
22. Paavonen J, Jenkins D, Bosch F, [et al.]. Efficacy of prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007, 369, 2161-2170.
23. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 185-190.
24. Ries L, Harkins D, Krapcho M, [et al.]. SEER cancer statistics review, 1975-2004. *National Cancer Institute*. Bethesda, MD, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.
25. Ruba S, Schoolland M, Allpress S, [et al.]. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears. *Cancer*. 2004, 102, 280-287.
26. Saslow D, Runowicz C, Solomon D, [et al.]. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin*. 2002, 52, 342-362.
27. Schnatz P, Guile M, O'Sullivan D, [et al.]. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 2006, 107, 701-708.
28. Scheiden R, Wagener C, Knolle U, [et al.]. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow-up. *BMC Cancer*. 2004, 4, 37.
29. Sharpless K, Schnatz P, Mandavilli S, [et al.]. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 2005, 105, 494-500.
30. Sherman M, Wang S, Carreon J, [et al.]. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States Relation to incidence and survival. *Cancer*. 2005, 103, 1258-1264.
31. Smith H, Tiffany M, Qualls C, [et al.]. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States: a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*. 2000, 78, 97-105.
32. Spaczyński M, Malkowska-Walczak B, Nowak-Markwitz E, [et al.]. Centralny Ośrodek Koordynujący. Podsumowanie Populacyjnego Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy za okres od 01.01.2007 do 31.12.2007. W: Profilaktyka pierwotna i wtórna raka szyjki macicy, diagnostyka i leczenia. Red. Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markwitz E. *Polskie Poznań: Towarzystwo Ginekologiczne, 2008, 173-180*.
33. Stoler M. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol*. 2000, 19, 16-28.
34. Tam K, Cheung A, Liu K, [et al.]. A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) using the Bethesda 2001 classification. *Gynecol Oncol*. 2003, 91, 603-607.
35. Wheeler C, Teixeira J, Romanowski B, [et al.]. High and sustained HPV 16 and 18 antibody levels through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK HPV 16/18 AS04 vaccine). *Proceedings of 26th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases*. May 13-16, 2008, Graz, Austria.
36. Wright T Jr, Massad L, Dunton C, [et al.]. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007, 197, 346-355.
37. Villa L, [et al.]. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006, 95, 1459-1466.
38. Zaino R. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2002, 21, 314-326.