

Przydatność kolposkopii, cytologii i oceny histopatologicznej w diagnostyce szyjki macicy pacjentek z polipami szyjkowymi

Usefulness of colposcopy, cytology and histopathology on patients with cervical polyps

Witold Kłosiński¹, Marek Wieczorek¹, Katarzyna Lau¹, Anna Rżanek², Artur Bobeff¹, Beata Rutkowska¹, Sławomir Jędrzejczyk^{1,3}

¹Oddział Ginekologii Operacyjnej i Zachowawczej, IV Szpital Miejski im. dr. H. Jordana w Łodzi;
ordynator Oddziału: prof. dr hab. med. Sławomir Jędrzejczyk

²Oddział Chorób Wewnętrznych, IV Szpital Miejski im. dr. H. Jordana w Łodzi;
ordynator Oddziału: lek. med. Anna Rżanek

³Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi

Przegląd Menopauzalny 2009; 6: 334-338

Streszczenie

Wstęp: Polipy szyjki macicy mogą powodować nawracające, niespecyficzne stany zapalne dróg rodnych, z którymi kobiety zgłaszają się do ginekologa. W diagnostyce tych i innych zmian patologicznych szyjki macicy wykorzystuje się obecnie takie techniki, jak kolposkopia, cytologia oraz badanie histopatologiczne.

Cel pracy: Ocena przydatności kolposkopii i wymazów cytologicznych do oceny polipów szyjkowych oraz innych patologii mogących im towarzyszyć.

Materiał i metody: Do badania włączono 75 pacjentek w wieku 24–80 lat kierowanych na przedoperacyjną diagnostykę histopatologiczną. Pacjentki podzielono na dwie grupy – badaną z polipami szyjkowymi i kontrolną bez polipów szyjkowych. Wszystkie pacjentki miały wykonany rozmaz cytologiczny z szyjki macicy oraz badanie kolposkopowe. Następnie uzyskane wyniki porównano z wynikami histopatologicznymi otrzymanymi z abrazji i wycinków z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Wyniki: U 10 pacjentek (40%) z grupy badanej potwierdzono nawracające, niespecyficzne stany zapalne dróg rodnych w porównaniu z 5% w grupie kontrolnej. Nie wykryto nieprawidłowych wyników cytologicznych u pacjentek z polipami szyjki macicy. W badaniach histopatologicznych u pacjentek z grupy badanej częściej stwierdzano dysplazję małego stopnia (CIN I), obecność w badaniu kolposkopowym płaskiego, zbiełego nabłonka po próbie z kwasem octowym i torbieli Nabotha.

Wnioski: Polipy są częstymi patologiami szyjki macicy, którym mogą towarzyszyć inne zmiany patologiczne. Uwagę zwraca częstsze występowanie w grupie pacjentek z polipami małego stopnia dysplazji szyjki macicy.

Słowa kluczowe: kolposkopia, polipy szyjki macicy, dysplazja małego stopnia

Summary

Background: Cervical polyps are common purpose of unidentified discharge from the reproductive tract which are main complaints of patients visiting gynecologist. Colposcopy, cytology and histopathology are main diagnostic components which are use in cervical diagnostic.

The aim of this study was to estimate the usefulness of cytology and colposcopy on patients with cervical polyps. Second purpose was to detect other cervical abnormalities accompanying cervical polyps.

Material and methods: In our study we included 75 preoperative female patients aged between 24-80 years old. We performed cervical smear and colposcopic examination to all patients. The results are compared with histopathology outcome which we received from D&C and colposcopic guided cervical biopsy.

Results: In the examined group 10 patients (40%) presented unidentified, recurring infections of reproductive tract compared with 5% of control group. We have not verified any abnormal cytological outcome on patients with cervical polyps. We noticed often low grade dysplasia (CIN I), acetowhite epithelium and Nabothian follicle on patient from examined group, then in control.

Adres do korespondencji:

lek. med. **Witold Kłosiński**, Oddział Ginekologii Operacyjnej i Zachowawczej, IV Szpital Miejski im. dr. H. Jordana, ul. Przyrodnicza 7/9, 91-480 Łódź, tel. +48 42 655 66 60, faks +48 42 657 73 84

Conclusions: Cervical polyps are very common abnormalities which can be connected with some others abnormalities. It is important result that low grade dysplasia is more often on patients with cervical polyps.

Key words: colposcopy, cervical polyps, low grade dysplasia

Wstęp

Szyjka macicy jest miejscem styku dwóch nabłoneków – wielowarstwowego płaskiego i gruczołowego. Nabłonek wielowarstwowy płaski pokrywa przede wszystkim ściany pochwy. Nabłonek gruczołowy pochodzi natomiast z kanału szyjki. Miejsce ich połączenia zwane strefą graniczną (*native squamocellular junction – SCJ*) migruje w zależności od wieku kobiety [1, 2]. U młodych dziewcząt przed pokwitaniem oraz u kobiet pomenopauzalnych granica międzynabłonkowa znajduje się wewnątrz kanału szyjki macicy. U kobiet w okresie prokreacyjnym granica ta w większości przypadków znajduje się na powierzchni tarczy szyjki. Przemieszczenie to związane jest z aktualnym stanem hormonalnym kobiety.

Polipy gruczołowe w większości są zmianami łagodnymi. Powstają z nabłonka gruczołowego i najczęściej rozwijają się z rozrostu pojedynczego kosmka wewnątrzszyjkowego [3]. Mogą występować pojedynczo lub w większej liczbie. Na ogół są zmianami bezobjawowymi, diagnozowanymi przypadkowo podczas rutynowego badania ginekologicznego. Mają tendencję do nawrotów i mogą zwiększać liczbę nieswoistych stanów zapalnych pochwy [4]. Uważa się, że kobiety z polipami szyjkowymi częściej mają nieprawidłowe wyniki badania cytologicznego wskazujące na obecność stanu zapalnego lub atypowych komórek nabłonka gruczołowego [5]. Wśród rzadziej występujących objawów klinicznych polipów należy wymienić niecykliczne krwawienia, plamienia oraz upławy.

Diagnostyka różnicowa polipów szyjkowych widocznych w osi szyjki obejmuje pseudopolipy, polipy wewnątrzszyjkowe, polipy endometrialne zstępujące do kanału szyjki, rzadko wypadające włókniaki podśluzówkowe oraz raki gruczołowe macicy [6]. Pseudopolipy powstają przez nadmierne sfałdowanie kanału wewnątrzszyjkowego i zstępują przez ujście zewnętrzne szyjki pod postacią polipów, jednak przy bliższej inspekcji kolposkopowej widać, że nie są one przytwierdzone do podłoża szyputą [7].

Diagnostyka zmian patologicznych szyjki macicy obejmuje rutynowo okresowe pobieranie rozmazów cytologicznych. Wynik badania cytologicznego z reguły determinuje dalsze postępowanie diagnostyczno-lecznicze. Metoda ta bazuje na tym, że komórki powierzchniowe ulegają złuszczeniu w trakcie regeneracji nabłonka, dzięki czemu można je pobrać i poddać ocenie histopatologicznej. Istotnym ograniczeniem cytologii jest ocena jedynie powierzchniowych zmian, podczas gdy niektóre procesy patologiczne rozpoczynają się wewnątrz struktury tkankowej szyjki macicy. Organizowane w ostatnich

latach programy skriningowe wykorzystujące badanie cytologiczne zmniejszyły w znacznym stopniu zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy [8–10].

Obecnie w Polsce jako metodę oceny szyjki macicy, ścian pochwy, sromu i krocza coraz powszechniej stosuje się kolposkopię. Badanie to polega na stereoskopowej, trójwymiarowej ocenie powierzchni tarczy szyjki pod powiększeniami 10–45 razy [11]. Badanie przeprowadza się w trzech etapach. Na początku po założeniu wziernika i uwidocznieniu tarczy szyjki ogląda się ją bezpośrednio pod odpowiednimi powiększeniami. Następnie w drugim etapie przemywa się szyjkę 3-procentowym kwasem octowym i ponownie poddaje ocenie mikroskopowej. Ostatnim etapem jest barwienie szyjki płynem Lugola (wodnym roztworem jodu – test Schillera) i finalna inspekcja kolposkopowa. Prawidłowo przeprowadzone badanie powinno ocenić nabłonek i śluz, architekturę nabłoneków i łożyska naczyńowego. Ze względu na liczne korzyści diagnostyczne coraz częściej odchodzi się obecnie od powtarzania testów cytologicznych u kobiet ze zmianami niskiego stopnia, w zamian proponując badanie kolposkopowe [12].

Metodą ostatecznie weryfikującą podejrzenia powstające w trakcie badania cytologicznego i kolposkopowego jest histopatologiczna ocena wycinków z tarczy szyjki macicy. Najkorzystniejsze jest pobieranie wycinków pod kontrolą obrazu kolposkopowego, gdyż pozwala w sposób celowany pobrać materiał z miejsc podejrzanych, które makroskopowo mogą być niewidoczne.

Cel pracy

1. Porównanie obrazów kolposkopowych szyjki macicy u kobiet bez polipów szyjkowych i z polipami szyjkowymi.
2. Porównanie wyników cytologicznych i histopatologicznych w obu grupach.
3. Ocena współistnienia polipów szyjkowych z innymi zmianami patologicznymi szyjki macicy i pochwy.

Materiał i metody

Analizie poddano 75 pacjentek w wieku 24–80 lat (średnio 49,3 roku) kierowanych na Oddział Ginekologii Operacyjnej i Zachowawczej IV Miejskiego Szpitala im. dr. H. Jordana w Łodzi w celu wykonania badania histopatologicznego szyjki macicy i jamy macicy przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Pacjentki podzielono na dwie grupy. Grupa badana obejmowała 25 pacjentek w wieku 38–76 lat (średnio 50,4 roku), u których stwier-

Tab. I. Porównanie częstości porodów oraz sposobu rozwiązania ciąży u pacjentek z polipami szyjkowymi i bez polipów szyjkowych

Grupa pacjentek	Porody drogami natury	Cesarskie cięcia
z polipami	1,27	0,2
bez polipów	1,5	0,33

Tab. II. Porównanie liczby wcześniej wykonanych zabiegów ginekologicznych w obu grupach pacjentek

Rodzaj zabiegu	Pacjentki z polipami	Pacjentki bez polipów
usunięcie polipa	13	0
abrazja	2	7
konizacja	0	6
elektrokoagulacja lub wymrożenie nadżerki	4	2
inne zabiegi	6	8
razem	25	23

Tab. III. Porównanie czasu rozpoczęcia współżycia płciowego oraz liczby partnerów seksualnych w obu grupach pacjentek

	Pacjentki z polipami	Pacjentki bez polipów
liczba partnerów	3,7	2,4
wiek rozpoczęcia współżycia	20	20,5

dono polipy szyjki macicy. Grupę kontrolną stanowiło 50 pacjentek w wieku 24–80 lat (średnio 48,3 roku), bez makroskopowych zmian patologicznych w obrębie części pochwowej szyjki macicy. Do badania zakwalifikowano jedynie pacjentki, u których nie stwierdzono zmian patologicznych w obrębie pochwy i sromu. Wszystkie pacjentki wypełniły specjalnie przygotowaną ankietę, w której odpowiadały na pytania dotyczące daty pierwszej miesiączki, czasu trwania, regularności, bolesności i intensywności miesiączek, liczby porodów, sposobu ich rozwiązania, liczby partnerów seksualnych, wieku rozpoczęcia współżycia, stosowanej antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej, palenia, stanów zapalnych dróg rodnych i moczowych oraz chorób współistniejących.

U wszystkich 75 pacjentek przy przyjęciu do szpitala pobrano wymazy cytologiczne, a na drugi dzień wykonano kolposkopię z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego oraz frakcjonowane wyłyżeczkowanie kanału szyjki i jamy macicy. W trakcie kolposkopii oceniano wygląd tarczy, ujście zewnętrzne, strefę transformacji (widoczna, niewidoczna), granicę międzynałonkową, reakcje po kwasie octowym [AA], reakcje po płynie Lugola oraz następujące zmiany w obrębie tarczy szyjki macicy – mozaikę (płaska, wyniosła), punkcikowanie (płaskie, wyniosłe), nabłonek po AA (płaski, zbielały

wyniosły, nierówny), atypowe naczynia, nabłonek jodo-negatywny i torbiele Nabotha.

Zastosowano następujące kryteria wyłączenia pacjentek z badania: wiek poniżej 18 lat, dziewictwo, brak zgody na przeprowadzenie badania, menstruacyjna faza cyklu oraz stan po amputacji szyjki macicy.

Wyniki

Analiza dotycząca miesiączek wskazała, że pierwsza miesiączka u pacjentek z polipami wystąpiła średnio w 13. roku życia, natomiast w grupie pacjentek bez polipów w 14. roku życia. Czas trwania miesiączek i ich regularność były podobne – w grupie badanej z polipami trwały średnio 6,2 dnia i występowały co 28,9 dnia, a w grupie bez polipów trwały średnio 5,9 dnia i występowały co 28 dni.

Liczba porodów drogami i siłami natury była różna w obu grupach i wynosiła odpowiednio 1,27 porodów drogami natury i 0,2 drogą cięcia cesarskiego w grupie badanej oraz 1,5 drogami i siłami natury i 0,33 drogą cięcia cesarskiego w grupie kontrolnej (tab. I).

Wśród pacjentek bez polipów żadna nie zgłaszała wcześniejszego ich usuwania, w grupie badanej natomiast taki zabieg przeszło 13 pacjentek (52%). Stwierdzono, że u pacjentek z polipami szyjkowymi znacząco częściej wypalano lub wymrażano w przeszłości nadżerki – 16% w grupie z polipami w porównaniu z 4% w grupie bez polipów. Elektrokonizację szyjki macicy wykonywano jedynie w grupie kontrolnej u 12% badanych (tab. II).

Na niespecyficzne, nawracające stany zapalne dróg rodnych (pieczenie, swędzenie, upławy, zaczerwienienia w obrębie sromu) skarżyło się 10 pacjentek (40%) z grupy badanej i 5 (10%) z grupy kontrolnej. W chwili badania żadna z pacjentek z grupy badanej nie wykazywała klinicznych objawów stanu zapalnego.

W obu grupach pacjentek stwierdzono różnice w liczbie partnerów seksualnych. Pacjentki z polipami szyjkowymi zgłaszały 3,7 partnerów, podczas gdy pacjentki bez polipów średnio 2,4. Czas rozpoczęcia współżycia płciowego był zbliżony w obu grupach i wynosił średnio odpowiednio: 20. rok życia w grupie pacjentek z polipami i 20,5 roku życia w grupie pacjentek bez polipów (tab. III).

Nieprawidłowe wyniki rozmazu cytologicznego pobranego przy przyjęciu występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentek. U 4 pacjentek (16%) z polipami uzyskano nieprawidłowy wynik wymazu cytologicznego (III stopnia wg Papanicolaou – zmiany typu LSIL) w porównaniu z 7 pacjentkami (14%) w grupie bez polipów szyjki macicy (III stopnia wg Papanicolaou – zmiany typu LSIL, HSIL, ASC-US).

Ocenę obrazów kolposkopowych i różnice w częstości występowania poszczególnych cech w obu grupach pacjentek przedstawiono w tab. IV.

Wszystkie usunięte polipy poddano ocenie histologicznej, we wszystkich przypadkach uzyskano wynik: polip gruczołowy. Ocena histopatologiczna wycinków pobranych w trakcie badania kolposkopowego wykazała więcej zmian patologicznych, niż wykazano w badaniach cytologicznych. U 14 (56%) pacjentek z grupy badanej z polipami szyjkowymi w pobranych wycinkach z tarczy szyjki stwierdzono zmiany typu LSIL (u 8 CIN I, 4 INF HPV, 2 CIN I + INF HPV). W grupie kontrolnej pacjentek bez polipów szyjkowych u 15 (30%) pacjentek z pobranych wycinków uzyskano wynik histopatologiczny typu LSIL (u 4 CIN I, 9 INF HPV, 2 CIN I + INF HPV) (tab. V).

Dyskusja

Polipy szyjkowe są dość częstą patologią szyjki macicy. Pacjentki z polipami szyjkowymi zaczynały miesiączkować średnio rok wcześniej niż pacjentki z grupy kontrolnej, a miesiączki były bardziej obfite i nieregularne. Wyniki autorów niniejszej pracy znajdują potwierdzenie w wynikach badań innych autorów [13, 14, 16].

Stwierdzono częste wznovy polipów szyjkowych. Trzynaście pacjentek (52%) z grupy badanej zgłosiło ten fakt w porównaniu z grupą kontrolną, w której żadna z pacjentek nie miała do tej pory zdiagnozowanego i usuwanego polipa szyjkowego. Jest to zgodne z badaniami innych autorów, którzy twierdzą, że u pacjentek, u których stwierdzono raz polip szyjki macicy, prawdopodobieństwo nawrotu wzrasta znacznie w stosunku do danych populacyjnych [15–17]. Istotną różnicę stwierdzono również w wykonanych wcześniej konizacjach. W grupie badanej żadna pacjentka nie miała wykonywanej w przeszłości konizacji, podczas gdy w grupie kontrolnej zabieg taki wykonano u 6 pacjentek. Można podejrzewać, że usunięcie stożka szyjki z nabłonkiem gruczołowym wewnątrz kanału (z którego pochodzą polipy) może działać zapobiegawczo przez pewien czas i zmniejszać ryzyko tworzenia się polipów [18].

Istnieje zgodność autorów, że wśród pacjentek z polipami gruczołowymi istotnie częściej stwierdza się nawracające niespecyficzne stany zapalne pochwy i sromu pod postacią pieczenia, swędzenia, niecharakterystycznych upławów, zaczerwienienia wokół sromu [16, 17, 19]. Potwierdziły to badania autorów niniejszego opracowania, z których wynika, że na takie dolegliwości skarżyło się w przeszłości 10 pacjentek (40%) z grupy badanej i tylko 5 pacjentek (10%) z grupy kontrolnej. Można to tłumaczyć faktem, że nabłonek gruczołowy, którym pokryte są polipy wydziela śluz o charakterze zasadowym, zmieniając tym samym kwaśne, zapobiegające infekcjom środowisko pochwy na zasadowe.

Oceniając wyniki badania cytologicznego w obu grupach pacjentek, nie stwierdzono różnic w liczbie nieprawidłowych wymazów cytologicznych. W grupie badanej 4 pacjentki (16%) uzyskały III stopień cytologii, w grupie

Tab. IV. Różnice w obrazie kolposkopowym w obu grupach pacjentek

Rodzaj zmiany na szyjce	Pacjentki z polipami	Pacjentki bez polipów
mozaika	0 (0%)	7 (14%)
punkcikowanie	2 (8%)	11 (22%)
pląski, zbielaty nabłonek po AA	13 (52%)	17 (34%)
wyniosły, nierówny nabłonek po AA	2 (8%)	2 (4%)
nabłonek jodonegatywny	0 (0%)	9 (18%)
atypowe naczynia	6 (24%)	11 (22%)
torbiele Nabotha	12 (48%)	9 (18%)

Tab. V. Porównanie wyników histopatologicznych uzyskanych z wycinków z tarczy szyjki w obu grupach pacjentek

Wynik histopatologiczny	Pacjentki z polipami	Pacjentki bez polipów
CIN I	8 (32%)	4 (8%)
infectio HPV	4 (16%)	9 (18%)
infectio HPV + CIN I	2 (8%)	2 (4%)
bez zmian	11 (44%)	35 (70%)
razem	25 (100%)	50 (100%)

kontrolnej zaś 7 (14%). Autorzy niniejszej pracy nie mogą się zgodzić z doniesieniami innych autorów, którzy raportują takie różnice [5, 20, 21].

Nieco inaczej przedstawiają się wyniki histopatologiczne wycinków pobranych w trakcie kolposkopii z tarczy szyjki macicy. W wynikach tych nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości zdiagnozowanych przypadków infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz przypadków infekcji wirusem HPV połączonych z dysplazją małego stopnia CIN I. Stwierdzono natomiast różnice w liczbie przypadków dysplazji małego stopnia CIN I bez towarzyszącej infekcji. W grupie pacjentek z polipami szyjki zdiagnozowano 8 pacjentek z dysplazją małego stopnia, tj. 32%, w grupie kontrolnej 4 pacjentki, tj. 8%. Zachowując proporcje, liczba pacjentek z dysplazją małego stopnia wśród kobiet z polipami szyjki macicy jest czterokrotnie większa niż w grupie kontrolnej, co potwierdza wyniki Valdiniego i wsp. oraz Johanissona i wsp. [5, 21].

Odsetek pacjentek zakażonych wirusem HPV był porównywalny w obu grupach i wynosił 16% w grupie badanej oraz 18% w grupie kontrolnej, pomimo że pacjentki z polipami wcześniej rozpoczęły współżycie płciowe i miały średnio o 1,5 partnera więcej.

Obrazy kolposkopowe tarczy szyjki macicy różniły się w obu grupach pacjentek. U pacjentek z grupy kontrolnej bez polipów szyjki macicy stwierdzano częściej mozaikę i punkcikowanie, które wg niektórych autorów

częściej występują w przypadku toczących się w obrębie pochwy i szyjki stanów zapalnych [22]. Jednocześnie w grupie badanej i kontrolnej stwierdzano podobny odsetek przypadków występowania naczyń atypowych, które wg niektórych autorów mogą korelować ze zmianami złośliwymi [23, 24].

W materiale autorów niniejszego opracowania w badaniach kolposkopowych u pacjentek z polipami szyjki macicy częściej występowały torbiele Nabotha oraz płaski, zbielały nabłonek po próbie z kwasem octowym, natomiast w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności jodonegatywnego nabłonka poza strefą nabłonka gruczolowego towarzyszącego polipom szyjki macicy. W grupie kontrolnej nieprawidłowy wynik testu Schillera stwierdzono u 18% pacjentek. Według niektórych autorów zdarza się tak w rejonach aktywnej, niedojrzałej metaplastyki [25]. Częstsze występowanie torbieli Nabotha również potwierdza rejon aktywnej metaplastyki, choć ich obecność częściej jest związana z procesem dojrzałym [26, 27].

Wnioski

1. Częstsze występowanie płaskiego, zbielałego nabłonka i torbieli Nabotha u pacjentek z polipami szyjkowymi może przemawiać za zwiększoną aktywnością metaplastyczną w strefie transformacji w tej grupie chorych.
2. U pacjentek z polipami szyjkowymi znacznie częściej pojawiają się niespecyficzne i nawracające stany zapalne dróg rodnych.
3. Nie ma istotnych różnic w częstości występowania nieprawidłowych wyników badań cytologicznych u pacjentek z polipami szyjki.
4. Weryfikacja histopatologiczna badań cytologicznych i kolposkopii wykazała częstsze występowanie dysplazji małego stopnia u pacjentek z polipami szyjkowymi.

Piśmiennictwo

1. Robboy SJ, Bernhardt PF, et al. Embryology of the female genital tract and disorders of abnormal sexual development. In: Blaustein RJ, Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. (4th ed.) 1994: 8-10.
2. Hendrickson MR, Kempson RL. Uterus and fallopian tubes. In: Sternberg SS. Histology for pathologists. 1992: 801-8.
3. Sherman AI, Goldrath M, Berlin A, et al. Cervical-Vaginal adenosis after in utero exposure to synthetic estrogens. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 531-45.
4. Almendral AC, Seidl S. Colposcopic terminology. Chairmen's report. In: Cervical pathology and colposcopy. Thieme, Stuttgart 1978; 134-5.
5. Valdin A, Vaccaro C, Pechinsky G, Abernathy V. Incidents and evaluation of an ANGUS Papanicolaou smear in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 172-7.
6. Nucci MR. Symposium Part III: Tumor-like glandular lesions of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 347-59.
7. Jefferies JA, Robboy SJ, O'Brien PC, et al. Structural anomalies of the cervix and vagina in women enrolled in the Diethylstilbestrol Adenosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 59-66.
8. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364: 249-56.

9. Liu S, Semenciw R, Probert A, Mao Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 24-31.
10. Taylor RJ, Morrell SL, Mamoon HA, Wain GV. Effects of screening on cervical cancer incidence and mortality in New South Wales implied by influences of period of diagnosis and birth cohort. In *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 782-8.
11. Wright C. Evaluating the cervix. *Can Fam Physician* 1976; 22: 81-3.
12. Bentley E, Cotton SC, Cruickshank ME, et al.; Trial of Management of Borderline and Other Low-Grade Abnormal Smears (TOMBOLA) Group. Refining the management of low-grade cervical abnormalities in the UK National Health Service, and defining the potential for HPV testing: a commentary on emerging evidence. *J Low Genit Tract Dis* 2006; 10: 26-38.
13. Morana B, Zarbo R, Puglisi F, Zarbo G. Dysfunctional uterine bleeding: medical therapies. *Minerva Ginecol* 2003; 55: 241-51.
14. Muzaffar M, Akhtar KA, Yasmin S, et al. Menstrual irregularities with excessive blood loss: a clinico-pathological correlation. *J Pak Med Assoc* 2005; 55: 486-9.
15. Szamborski J. Diagnostyka szyjki macicy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
16. Pschyrembel W, Strauss G, Petrie E. Ginekologia praktyczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994.
17. Verstraelen H, Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 1109-24.
18. van Nagell JR Jr, Parker JC Jr, et al. Diagnostic and therapeutic efficacy of cervical conization. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 134-9.
19. Tibaldi C, Cappello N, Latino MA, et al. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and non-symptomatic non-pregnant females: risk factors and rates of occurrence. *Clinic Microbiol Infect* 2009; 15: 670-9.
20. Scheungraber C, Kleekamp N, Schneider A. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Br J Cancer* 2004; 90: 975-8.
21. Johannisson E, Kolstad P, Söderberg G. Cytologic, vascular and histologic patterns of dysplasia, *in situ*, and early invasive carcinoma of the cervix. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1966; Suppl 258: 1-136.
22. Burghardt E, Ostor AG. Colposcopy, cervical pathology. Textbook and Atlas. Thieme Stratton, New York 1984.
23. Cheng WF, Chen CA, Lee CN, et al. Vascular endothelial growth factor in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 761-5.
24. Bodner-Adler B, Hefler L, Bodner K, et al. Serum levels of angiogenin in invasive cancer and in cervical intraepithelial neoplasia. *Anticancer Res* 2001; 21: 809-12.
25. American Society For Colposcopy & Cervical Pathology, Daron G Ferris, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Modern colposcopy – textbook and atlas. Kendal/Hunt Publishing Company. 2nd edition.
26. Burke L, Antonioli DA, et al. Colposcopy text and Atlas. CT: Appleton and Lange, Norwalk 1991.
27. Wright CV, et al. Basic and Advanced Colposcopy. 2nd ed. Ontario Biomed Communications, 1995.