

## **RAK SZYJKI MACICY,**

*(Carcinoma of the Uterine Cervix)*

**I część, STOŻEK/LEEP (konizacja szyjki macicy)**

### **Piotr Bernaczyk**

#### **1. Rodzaj materiału**

Szyjka, inny (określić), nieokreślony

#### **2. Procedura chirurgiczna**

Konizacja nożem chirurgicznym (Cold knife cone excision) (ICD-9 67.2)

Elektrokonizacja szyjki macicy (LEEP/LLETZ) (ICD-9 67.321)

Inne (określić)

Nieokreślona

#### **3. Badanie makroskopowe**

##### **a. lokalizacja guza**

Lewy górny kwadrant (godzina 12-3)

Lewy dolny kwadrant (godzina 3-6)

Prawy dolny kwadrant (godzina 6-9)

Prawy górny kwadrant (godzina 9-12)

Inna: (określić)

Nieokreślona

#### **Orientacja materiału**

W przypadku, gdy materiał stanowi stożek, określenie lokalizacji guza, wg podziałki godzinowej (patrząc od strony badającego) lub umiejscowienia z perspektywy pacjentki, możliwe jest jedynie, jeśli orientacja jest dokonana przez klinicystę wykonującego zabieg (np. oznaczenie nitką na godzinie 12).

### **Opracowanie materiału (Stożek/LEEP)**

Marginesy preparatu należy pomalować tuszem. Optymalnym rozwiązaniem jest oznaczenie marginesu wewnątrzkanalowego oraz głębokiego/zewnątrzkanalowego innymi kolorami. 2-3 milimetrowe wycinki pobrane z każdego kwadrantu należy przeprowadzać w osobnych, oznaczonych kasetkach (np. kasetka A i B zawierają wycinki z kwadrantu górnego zewnętrznego).

#### **b. Wielkość guza**

Największy wymiar (cm)

Dodatkowe wymiary (cm)

Nie może być określona (komentarz)

Podanie wszystkie wymiarów ma istotne znaczenie ze względu na zmianę stopnia zaawansowania klinicznego (patrz TNM: T1a1/IA1).

## **4. Badanie mikroskopowe**

### **a. Typ histologiczny według WHO**

W materiale, który stanowi stożek/LEEP, badane są prekursory raka płaskonabłonkowego, rak płaskonabłonkowy przedinwazyjny lub z inwazją oraz rak gruczołowy przedinwazyjny i inwazyjny według klasyfikacji WHO

#### Zmiany w obrębie nabłonka płaskiego (Squamous lesions)

Zmiany wewnątrz nabłonkowe (Squamous intraepithelial lesions (cervical intraepithelial neoplasia/ squamous intraepithelial lesion [CIN/SIL])

Dysplazja małego stopnia (Mild dysplasia; CIN 1/low-grade squamous intraepithelial lesion [LSIL])

Dysplazja średniego stopnia (Moderate dysplasia; CIN 2/high-grade squamous intraepithelial lesion [HSIL])

Dysplazja dużego stopnia (Severe dysplasia; CIN 3/HSIL)

Rak przedinwazyjny (Carcinoma in situ; CIN 3/HSIL)

Rak płaskonabłonkowy z wczesną inwazją (Early invasive squamous cell carcinoma)

Rak płaskonabłonkowy (Squamous cell carcinoma)

Zmiany w obrębie nabłonka gruczołowego (Glandular lesions)

Rak gruczołowy przedinwazyjny (Adenocarcinoma in-situ)

Rak gruczołowy z wczesną inwazją (Early invasive adenocarcinoma)

Rak gruczołowy (Adenocarcinoma)

**b. Stopień dojrzałości histologicznej**

Niestosowany (nie przydatny)

GX: nie może być oceniony

G1: wysoko dojrzały

G2: średnio dojrzały

G3: nisko dojrzały

**c. Inwazja podścieliska**

Głębokość nacieku (mm)

Zasięg nacieku w poziomie (mm)

Nie może być oceniony

**d. Marginesy**

Marginesy nie mogą być ocenione

Margines wewnątrzkanałowy (Endocervical Margin)

Nie zajęty przez naciek raka inwazyjnego

+ odległość nacieku od marginesu (mm)

+ określić lokalizację (jeśli możliwe)

Zajęty przez naciek raka inwazyjnego

+ określić lokalizację (jeśli możliwe)

+ naciek ogniskowy

+ naciek rozlany

Nie zajęty przez wewnątrznałonkową neoplazję (CIN/SIL)

Zajęty przez wewnątrznałonkową neoplazję (CIN/SIL)

+ Dane oznaczone + nie są obowiązkowe

+ określić stopień CIN/SIL (CIN1, CIN2, CIN3/LSIL, HSIL)

Nie zajęty przez raka gruczołowego przedinwazyjnego (Adenocarcinoma in situ)

Zajęty przez raka gruczołowego przedinwazyjnego (*Adenocarcinoma in situ*)

Margines zewnętrzny (Exocervical Margin)

Nie zajęty przez naciek raka inwazyjnego

+ odległość nacieku od marginesu ( mm)

+ określić lokalizację (jeśli możliwe)

Zajęty przez naciek raka inwazyjnego

+ określić lokalizację (jeśli możliwe)

+ naciek miejscowy

+ naciek rozlany

Nie zajęty przez wewnątrz nabłonkową neoplazję (CIN/SIL)

Zajęty przez wewnątrz nabłonkową neoplazję (CIN/SIL)

+ określić stopień CIN /SIL (CIN1, CIN2, CIN3/LSIL, HSIL)

Nie zajęty przez raka gruczołowego przedinwazyjnego (Adenocarcinoma in situ)

Zajęty przez raka gruczołowego przedinwazyjnego (Adenocarcinoma in situ)

Margines głęboki (w głębi, podścieliskowy)

Nie zajęty przez naciek raka inwazyjnego

+ odległość nacieku od marginesu mm

+ określić lokalizację (jeśli możliwe)

Zajęty przez naciek raka inwazyjnego

+ określić lokalizację (jeśli możliwe)

+ naciek miejscowy

+ naciek rozlany

Nie zajęty przez wewnątrz nabłonkową neoplazję (CIN/SIL)

Zajęty przez wewnątrz nabłonkową neoplazję (CIN/SIL)

+ określić stopień CIN/ SIL (CIN1, CIN2, CIN3/LSIL, HSIL)

Nie zajęty przez raka gruczołowego przedinwazyjnego (*Adenocarcinoma in situ*)

Zajęty przez raka gruczołowego przedinwazyjnego (*Adenocarcinoma in situ*)

**e. Zajęcie naczyń limfatycznych/krwionośnych**

Nie znaleziono

Obecne

Nieokreślone

**f. + Zmiany towarzyszące**

+ Nie znaleziono

+ Koilocytoza

+ Zapalenie

+ Inne (określić)

---

## II część, MATERIAŁ OPERACYJNY

### Piotr Bernaczyk

#### 1. Rodzaj materiału:

Szyjka macicy, trzon macicy, prawy jajnik, lewy jajnik, prawy jajowód, lewy jajowód, pochwa, pęcherz moczowy, odbytnica

inne (określić)

nieokreślony

#### 2. Rodzaj procedury

Trachelektomia (ICD-9 67.4)

Radykalna hysterektomia (ICD-9 68.7)

Wytrzewienie miednicy mniejszej (ICD-9 68.8)

Inny (określić)

Nieokreślony

#### 3. Badanie makroskopowe

##### a. Wielkość guza

Największy wymiar (cm)

+ Dodatkowe wymiary (cm)

Nie można określić (komentarz)

##### b. Lokalizacja guza

Lewy górny kwadrant (godzina 12-3)

Lewy dolny kwadrant (godzina 3-6)

Prawy dolny kwadrant (godzina 6-9)

Prawy górny kwadrant (godzina 9-12)

Inna (określić)

Nieokreślona

#### 4. Badanie mikroskopowe

##### a. Typ histologiczny według klasyfikacji WHO

###### Guzy i zmiany nabłonkowe

###### Zmiany w obrębie nabłonka płaskiego (Squamous lesions)

Zmiany wewnątrz nabłonkowe (Squamous intraepithelial lesions (cervical intraepithelial neoplasia/ squamous intraepithelial lesion [CIN/SIL])

Dysplazja małego stopnia (Mild dysplasia; CIN 1/low-grade squamous intraepithelial lesion [LSIL])

Dysplazja średniego stopnia (Moderate dysplasia; CIN 2/high-grade squamous intraepithelial lesion [HSIL])

Dysplazja dużego stopnia (Severe dysplasia; CIN 3/HSIL)

Rak przedinwazyjny (Carcinoma in situ; CIN 3/HSIL)

Rak płaskonabłonkowy z wczesną inwazją (Early invasive squamous cell carcinoma)

Rak płaskonabłonkowy (Squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS)

Rogowaciejący (Keratinizing)

Nierogowaciejący (Non-keratinizing)

Bazaloidny (Basaloid)

*Verrucous*

*Warty*

*Papillary*

Nabłoniak limfatyczno-podobny (Lymphoepithelioma-like)

Płasko-przejściowokomórkowy (Squamotransitional)

###### Zmiany w obrębie nabłonka gruczołowego (Glandular lesions)

Rak gruczołowy przedinwazyjny (Adenocarcinoma in-situ)

Rak gruczołowy z wczesną inwazją (Early invasive adenocarcinoma)

Rak gruczołowy (Adenocarcinoma)

Śluzowy (Mucinous adenocarcinoma)

Szyjkowy (Endocervical)

Jelitowy (Intestinal)

Śluzowokomórkowy (Signet-ring cell)

Minimalnie odróżnicowany (Minimal deviation)

Kosmkowogruzołowo (Villoglandular)

Endometrioidny (Endometrioid adenocarcinoma)

Jasnokomórkowy (Clear cell adenocarcinoma)

Surowiczy (Serous adenocarcinoma)

Śródnerczowy (Mesonephric adenocarcinoma)

Inne guzy nabłonkowe

Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (Adenosquamous carcinoma)

Glassy cell carcinoma variant

Adenoid cystic carcinoma

Adenoid basal carcinoma

Guzy neuroendokrynne (Neuroendocrine tumors)

Rakowiak (Carcinoid)

Atypowy rakowiak (Atypical carcinoid)

Rak drobnokomórkowy (Small cell carcinoma)

Wielkokomórkowy rak neuroendokrynnny (Large cell neuroendocrine carcinoma)

Nieodróżnicowany (Undifferentiated carcinoma)

## **b. Stopień dojrzałości histologicznej**

Niestosowany (nie przydatny)

GX: nie może być oceniony

G1: wysoko dojrzały

G2: średnio dojrzały

G3: nisko dojrzały

G4: nieodróżnicowany



W przypadku raka płaskonabłonkowego szyjki macicy, w związku z brakiem konsensusu dotyczącym przydatności i brakiem udokumentowanych wartości prognostycznych, stopień zróżnicowania nie jest obligatoryjnie stosowany.

W odróżnieniu do raka płaskonabłonkowego, w przypadku gruczolakoraka, ocena stopnia zróżnicowania oceniana na podstawie architektury i atypii jądrowej, ma wartość prognostyczną.

G1 – niewielki odsetek obszarów litych i mała lub średnia atypia jądrowa

G2 – pośrednie między G1 i G3

G3 – obszary lite i znaczna atypia jądrowa

Guzy niezróżnicowane oznacza się jako G4

### **c. Marginesy chirurgiczne**

Marginesy nie mogą być ocenione

Margines niezajęty przez raka inwazyjnego:

odległość raka inwazyjnego do najbliższego marginesu (mm)

określić margines (jeśli możliwe)

rak przedinwazyjny nieobecny w końcu dalszym

rak przedinwazyjny obecny w końcu dalszym

Margines(y) zajęte przez nacieki raka inwazyjnego

określić margines(y) (jeśli możliwe)

Nie oceniany

Marginesy powinny być opisane jako zajęte, wolne lub niemożliwe do oceny. Należy określić, który margines jest zajęty (wewnątrzkanałowy, zewnątrzkanałowy czy głęboki). Jeżeli ocena nie jest możliwa, należy podać powód.

W przypadku zajęcia marginesów przez zmiany przedrakowe należy określić ich rozległość (ogniskowe lub rozlane).

Jeżeli nacieki zbliżą się do marginesu, ale bezpośrednio go nie zajmują, należy zmierzyć odległość (w mm) pomiędzy naciekiem, a ocenianym brzegiem.

### **d. Zajęcie naczyń limfatycznych/krwionośnych**

Nie obecne

Obecne

Uważa się, iż obecność lub brak nowotworu w naczyniach krwionośnych/limfatycznych jest ważna przy podejmowaniu decyzji dotyczącej rozległości zabiegu. Dotyczy to głównie raka z wczesną inwazją. Stowarzyszenia Ginekologów Onkologicznych (SGO) definiuje taką zmianę jako inwazją, jeśli głębokość nacieku jest <3mm i szerokość <7mm przy, co najbardziej istotne, braku zajęcia naczyń krwionośnych/limfatycznych. W tym ostatnim punkcie stanowisko SGO różni się od FIGO.

### **e. Stopień patomorfologicznego zaawansowania według 7 wydania klasyfikacji TNM AJCC/UICC i klinicznego według FIGO**

#### Deskryptory TNM

m (liczne guzy pierwotne)

r (nawrót nowotworu)

y (ocena po lub podczas wstępnego leczenia skojarzonego)

a (ocena podczas autopsji)

#### Guz pierwotny, cecha (pT), [FIGO]

pTX [--]: Guz pierwotny nie może być oceniony

pT0 [--]: Brak cech guza pierwotnego

pTis[--]: Rak przedinwazyjny

pT1 [ I ]: Rak szyjki ograniczony do szyjki macicy (nie powinno brać się pod uwagę naciekania trzonu macicy)

pT1a [ I A ]: Rak inwazyjny rozpoznany wyłącznie mikroskopowo. Wszystkie makroskopowo stwierdzone zmiany, nawet w przypadku naciekania powierzchownego, są uważane za T1b/IB

pT1a1 [IA1]: Głębokość naciekania podścieliska  $\leq 3.0$  mm i średnica zmiany  $\leq 7.0$  mm

pT1a2 [IA2]: Głębokość naciekania podścieliska  $> 3.0$  mm ale nie więcej niż 5.0 mm i średnica zmiany  $\leq 7.0$  mm

pT1b [IB]: Zmiany widoczne makroskopowo ograniczone do szyjki lub rozpoznane mikroskopowo, większe niż T1a2/IA2

- pT1b1 [IB1]: Klinicznie widoczna zmiana, w największym wymiarze  $\leq 4.0$  cm
- pT1b2 [IB2]: Klinicznie widoczna zmiana, w największym wymiarze  $> 4.0$  cm
- pT2 [II]: Guz przechodzi poza szyjkę macicy/macicę, lecz nie dochodzi do ścian miednicy i nie nacieka dolnej 1/3 pochwy
- pT2a [IIA]: Guz bez nacieku przymacicz
- pT2a1 [IIA1]: Klinicznie widoczna zmiana, w największym wymiarze  $\leq 4.0$  cm
- pT2a2 [IIA2]: Klinicznie widoczna zmiana, w największym wymiarze  $> 4.0$  cm
- pT2b [IIB]: Guz z naciekiem przymacicz
- pT3 [III]: Guz dochodzi do ścian miednicy i/lub nacieka dolną 1/3 pochwy i/lub powoduje wodonercze lub nieczynną nerkę
- pT3a [IIIA]: Guz nacieka dolną 1/3 pochwy, nie dochodzi do ścian miednicy
- pT3b [IIIB]: Guz dochodzi do ścian miednicy i/lub powoduje wodonercze lub nieczynną nerkę
- pT4 [IVA]: Guz nacieka błonę śluzową pęcherza moczowego lub odbytnicy i/lub dochodzi poza miednicę mniejszą (obrząk pęcherzowy nie jest wystarczający do zaklasyfikowania guza jako T4)

Głębokość naciekania – pomiar nowotworu od połączenia nabłonkowo – podścieliskowego do najgłębszego punktu naciekania nowotworu.

#### Regionalne węzły chłonne (pN)

- pNX: Nie mogą być ocenione
- pN0: Regionalne węzły chłonne wolne od przerzutów
- pN1: Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
- Ilość znalezionych/nadesłanych węzłów chłonnych

Liczba badanych węzłów chłonnych bez przerzutów raka:

Liczba węzłów chłonnych z przerzutami raka:

Regionalne węzły chłonne obejmują węzły: przymaciczne, przyszyjkowe, zasłonowe, biodrowe wewnętrzne, biodrowe zewnętrzne, biodrowe wspólne, krzyżowe i przedkrzyżowe.

Izolowane komórki guza (ITC) – są to pojedyncze komórki guza lub grupy komórek mniejsze niż 0.2 mm w największym wymiarze. Diagnozowane są one przy użyciu immunohistochemii lub badań molekularnych (np. cytometrii przepływowej, analizy DNA, PCR)  
W raporcie należy podać metodę detekcji ITC.

#### Przerzuty odległe (pM)

Nie mogą być ocenione

pM1 [IVB]: Przerzuty odległe

+ określić lokalizację, jeśli znana

### 5. Czynniki prognostyczne

Stopień klinicznego zaawansowania (Stage, S) według grup prognostycznych

#### **Grupa prognostyczna (FIGO 2008)**

Stopień 0 Tis N0 M0

Stopień I T1 N0 M0

Stopień IA T1a N0 M0

Stopień IA1 T1a1 N0 M0

Stopień IA2 T1a2 N0 M0

Stopień IB T1b N0 M0

Stopień IB1 T1b1 N0 M0

Stopień IB2 T1b2 N0 M0

Stopień II T2 N0 M0

Stopień IIA T2a N0 M0

Stopień IIA1 T2a1 N0 M0

Stopień IIA2 T2a2 N0 M0

Stopień IIB T2b N0 M0

Stopień III T3 N0 M0

Stopień IIIA T3a N0 M0

Stopień IIIB T3b każdy N M0

T1- 3 N1 M0

Stopień IVA T4 każdy N M0

+ Dane oznaczone + nie są obowiązkowe

Stopień IVB każdy T każdy N M1

## 6. Badania immunohistochemiczne i molekularne - Diagnostyka różnicowa

### Cyodiagnostyka

Raport badania cytologicznego w kierunku diagnostyki raka i stanów przedrakowych szyjki macicy, oparty jest o system Bethesda z 2001 r.

### Testy w kierunku wykrycia wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV)

Wirusy brodawczaka ludzkiego odgrywają niewątpliwą rolę w etiopatogenezie raka szyjki macicy i wykrywane są w ponad 90% przypadków raka przedinwazyjnego i inwazyjnego szyjki, ze szczególnym uwzględnieniem typów 16 i 18, wykazujących najczęstszy związek z rakiem inwazyjnym. Testy mające na celu detekcję wirusów wysokiego ryzyka nie należą jeszcze do rutynowej praktyki, jednak w oparciu o duże badania przesiewowe, wytyczne konsensusu opublikowane przez ASCCP z 2006 roku rekomendują stosowanie badań molekularnych w połączeniu z badaniem cytologicznym szyjki macicy u kobiet od 30 roku życia. Wykrywanie DNA wirusów HPV przeprowadza się z zastosowaniem metody PCR-RLFP. Kobiety z prawidłowym wymazem cytologicznym i ujemnym wynikiem na obecność DNA HPV podlegają normalnemu skriningowi co 3 lata. W przypadku dodatniego wyniku na obecność DNA HPV i prawidłowego wyniku badania cytologicznego, zaleca się powtórzenie badań po 12 miesiącach. Kobiety z przetrwałą infekcją HPV lub nieprawidłowym wynikiem oceny rozmazu cytologicznego wymagają weryfikacji kolposkopowej.

### Badania immunohistochemiczne

#### p16

Wykorzystanie barwień immunohistochemicznych może być pomocne w diagnostyce histopatologicznej zmian śródnabłonkowych szyjki macicy. Przykładem jest przeciwciało p16, będące czułym markerem infekcji HPV wysokiego ryzyka. Na wynik dodatni wskazuje silna, rozlana jądrowa i cytoplazmatyczna reakcja barwna w nabłonku wielowarstwowym płaskim. Zastosowanie p16 jest zarezerwowane głównie dla zmian podejrzanych o dysplazję dużego stopnia, ze względu na niejednorodny obraz w zmianach

małego stopnia. Wysoką czułość i swoistość wykazano również w przypadku zastosowania barwienia ProEx C – markera zdolności proliferacyjnych komórek, w wykrywaniu HPV – zależnych zmian w szyjce macicy.

ER, p16, wimentyna i CEA

Badania immunohistochemiczne może być pomocne w przypadkach różnicowania raka gruczołowego szyjki macicy z rakiem gruczołowym endometrioidnym, szczególnie z różnicowaniem śluzowym.

Typowo stosuje się panel przeciwciał, w którego skład wchodzi wimentyna, receptor estrogenowy, p16 i CEA. Wskazane jest również badanie histochemiczne na obecność śluzu.

#### **7. + Zmiany towarzyszące**

Nie znaleziono

Wewnątrz nabłonkowa neoplazja (CIN) (określić rodzaj i stopień)

Inne (określić)

**Piśmiennictwo**

1. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003.
2. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol.* 1994;10:31-46.
3. Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TJ. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2004;92:262-267.
4. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;8:1144-1151.
5. Kodama J, Mizutani Y, Hongo A, Yoshinouchi M, Kudo T, Okuda H. Optimal surgery and diagnostic approach of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(2):192-195.
6. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
7. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind Ch, eds. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours.* 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2009.
8. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J of Gynaecol Obstet.* 2009;105:107-108.
9. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Modifications in the staging for stage I vulvar and stage I cervical cancer: reports of the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;50:215-216.
10. Wittekind C, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds. *TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley-Liss; 2001.
11. Solomon D, Davey D, Kurman RJ, Moariarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287:2114-2119.

12. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(7):475-487.
13. Wright T, Massad S, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(4): 346-355.
14. Kalof AN, Evans MF, Simmons-Arnold L, Beatty BG, Cooper K. p16INK4A immunoexpression and HPV in situ hybridization signal patterns: potential markers of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:674-679.
15. Kalof AN, Cooper K. p16INK4a immunoexpression: surrogate marker of high-risk HPV and high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Pathol.* 2006; 13:190-194.
16. Kong CS, Balzer BL, Troxell ML, Patterson BK, Longacre TA. p16INK4A immunohistochemistry is superior to HPV in situ hybridization for the detection of high-risk HPV in atypical squamous metaplasia. *Am J Surg Pathol.* 2007 ;31:33-43.
17. Badr RE, Walts AE, Chung F, Bose S. BD ProEx C: a sensitive and specific marker of HPV-associated squamous lesions of the cervix. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:899-906.
18. Castrillon DH, Lee KR, Nucci MR. Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;21:4-10.
19. Kamoi S, AlJuboury MI, Akin MR, Silverberg SG. Immunohistochemical staining in the distinction between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas: another viewpoint. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;21:217-223.
20. Fox H, Wells M, eds. Haines and Taylor Obstetrical and Gynecological Pathology. Vol 1. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995.
21. Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2011.
22. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. *Am J Clin Pathol.* 2012 Apr;137(4):516-42.



23. Wytyczne dotyczące aplikacji testów molekularnych identyfikujących DNA HPV HR w profilaktyce szyjki macicy. Stanowisko ekspertów PTG i KIDL; Agata Józefiak, Witold Kędzia, Jan Kotarski, Ryszard Poręba, Elżbieta Puacz, Marek Spaczyński; Ginekol Pol. 2013, 84, 395-399
24. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Uterine Cervix. [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2013/Cervix\\_13protocol\\_3201.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Cervix_13protocol_3201.pdf)
25. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
26. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J of Gynaecol Obstet. 2009;105:107-108.