

RAKOVINA MATERNICOVÉHO KRČKA A MOŽNOSTI JEJ PREVENECIE

Martin Redecha¹, Mikuláš Redecha²

¹I. gynekologicko-pôrodnická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

²II. gynekologicko-pôrodnická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Autori sa v práci zaoberajú problematikou HPV infekcie ako základného etiologického faktora rakoviny maternicového krčka. Upozorňujú na možnosti primárnej a sekundárnej prevencie tohto ochorenia s dôrazom na možnosti vakcinácie proti HPV.

Kľúčové slová: HPV, rakovina krčka maternice, sekundárna prevencia, vakcinácia.

UTERINE CERVIX CARCINOMA AND POSSIBILITIES OF THE PREVENTION

Authors present the problem of HPV infection as a basic etiological factor of uterine cervix carcinoma. They point out the possibilities of primary and secondary prevention of this disease with the emphasis on vaccination against HPV.

Key words: HPV, uterine cervix carcinoma, secondary prevention, vaccination.

Via pract., 2008, roč. 5 (4/5): 188–191

Úvod

V súčasnosti už niet pochýb o tom, že ľudský papilomavírus (HPV) je základným etiologickým faktorom rakoviny maternicového krčka. Základným preto, že bez HPV infekcie nie je predstaviteľná rakovina krčka, ale ani infekcia HPV sama nedokáže spôsobiť malígny vývoj. Na jeho vznik sú potrebné okrem prítomnosti papilomavírusu aj iné **spolupôsobiace faktory**, ktoré umožnia priamemu vyvolateľovi, HPV, uplatniť sa v bunkovom metabolizme, a tak spôsobiť dysplastické až neoplastické zmeny.

HPV je vírus, ktorý napadá predovšetkým viacvrstvový dlaždicový epitel. Podľa doterajších vedeckých poznatkov je predpoklad, že tento vírus zohráva dôležitú úlohu nielen v pri vzniku rakoviny krčka, ale aj v etiológii **niektorých iných malignít**, karcinómu penisu, konečníka, kože, prípadne niektorých malignít horných dýchacích ciest a podobne. Jednoznačne je však zatiaľ dokázaná jeho úloha len v procese vzniku prekanceróz a karcinómu maternicového krčka (1).

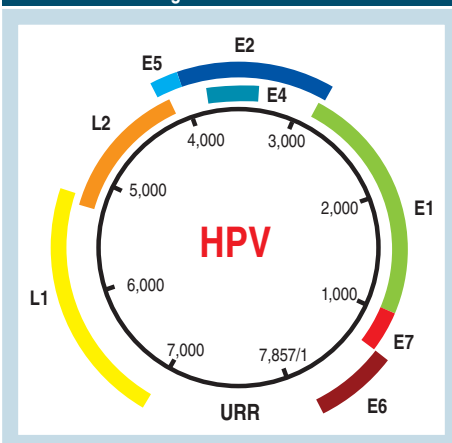
Papilomavírusy

HPV sú malé vírusy z čeľade popovaviridae. Jej označenie je skratkou názvov hlavných predstaviteľov tejto čeľade, **papiloma**, **polioma** a **vacuolisating** vírus. Prvé správy o papilomavírusoch sa objavili už začiatkom 20. storočia. Odtedy došlo v tejto oblasti k významným objavom. V súčasnosti je známe, že sa nejde o jeden vírus, ale už je známych viacej ako 100 genotypov HPV.

Vysokorizikové a nízkorizikové ľudské papilomavírusy

Len niektoré typy však dokážu spôsobiť vo viacvrstvovom dlaždicovom epiteli krčka maternice malígne zmeny. Ide o genotypy označované z onko-

Obrázok 1. Schéma genómu HPV.



génneho hľadiska za **vysokorizikové (HRHPV)**. Sú to typy 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59. Za viac ako 70 % prípadov karcinómov cervixu sú zodpovedné typy 16 a 18, len zvyšok malígnych ochorení krčka je vyvolaných ostatnými typmi HRHPV (2). Väčšina typov síce nespôsobuje malígne zmeny epitelu, ale je príčinou bradavicovitých výrastkov, papilómov a kondylómov. Preto sú označované ako typy **nízkorizikové (LRHPV)**. Najčastejšie z nich sú typy 6 a 11, ktoré sú prítomné vo viac ako 70 % *condylomata accuminata*. Len ostatných 30 % kondylómov spôsobujú zvýšené LRHPV (3).

Charakteristika HPV

HPV sú **DNA vírusy**. Sú veľké len približne 55 nm, ich hmotnosť je 5×10^6 daltonov. Sú tvorené viriónom, čo je cirkulárne usporiadaná DNA s obsahom približne 7900 báz (obrázok 1). **Kapsida vírusu je vytvorená z dvoch typov bielkovín**, ktoré sú označované ako L-1 a L-2 a tvoria približne 85 – 90 % hmotnosti vírusu (obrázok 2). **L-1 je veľká bielkovina** tvoriaca väčšinu kapsidy a je u mnohých vývojovo blízkych typoch HPV veľmi podobná. **L-2 bielkovina je malá** a u jednotlivých typov je dosť rozdielna.

Obrázok 2. Schéma kapsidy HPV.



Výskyt infekcie HPV

Anogenitálne formy HPV infekcie sa považujú za sexuálne prenosné ochorenie. Znamená to, že ich prenos je teoreticky možný aj iným spôsobom, pri vzniku infekcie však často zohráva významnú rolu pohlavný styk. Výskyt infekcie je aj v podmienkach civilizovaných krajín až zarážajúco vysoký. **Incidenca infekcie** variuje v závislosti na veku. U virginalných dievčat je temer nulová. Medzi 15. až 18. rokom života je infikovaných približne 7 – 9 % dievčat. Maximum výskytu je okolo 30. roku života, kedy sa HPV dá zistiť u 25 – 30 % žien. S pribúdajúcim vekom incidencia klesá, okolo 50. roku je infikovaných už len asi 2 – 3 % žien (4, 5, 6). Ide väčšinou o tzv. perzistujúcu formu infekcie, ktorú organizmus nedokáže eliminovať svojimi imunitnými mechanizmami a ktorá potom pretrváva až do neskorého veku. Predpokladá sa, že 85 % ženskej populácie prichádza počas svojho života do styku s HPV.

Spolupôsobiace faktory

Podľa vysokého výskytu je jasné, že nie každá infikovaná žena ochoreje na rakovinu krčka. K tomu treba okrem základného etiologického faktora, HPV,

ešte ďalšie spolupôsobiacie faktory. Ide o všetky stavy, ktoré spôsobujú oslabenie celkovej alebo lokálnej imunity. Ženy s oslabenou imunitou, napríklad ochorevšie na **AIDS**, alebo **po dlhodobej imunosupresívnej liečbe**, ochorejú na rakovinu krčka mnohonásobne častejšie ako zdravé ženy. V praxi však ide najčastejšie o **oslabenie procesov lokálnej imunity dlhodobo pretrvávajúcimi chronickými zápalmi sliznice pošvy a krčka maternice** vyvolané inými sexuálne prenosnými mikroorganizmami.

Eliminácia infekcie na úrovni organizmu

HPV napadá **bazálne bunky viacvrstvého dlaždicového epitelu**. V napadnutej bunke postupne dochádza k implantácii vírusovej DNA do genómu bunky. Postihnutá bunka následne začne produkovať bielkoviny kódované v DNA vírusu. Tieto bielkoviny sú potom zodpovedné za dysplastické zmeny a malígnu transformáciu napadnutého epitelu. Táto situácia však nastane len vtedy, keď organizmus dostatočne včas nerozpozna infekciu a prirodzeným spôsobom ju nedokáže eliminovať, čiže preruší dysplastický bunkový vývoj procesom apoptózy. Zdravý, imunitne zdatný organizmus to dokáže, a preto nie každá infikovaná žena ochorí na rakovinu (4, 7). Po krátkom čase, väčšinou v priebehu niekoľkých mesiacov, organizmus napadnuté bunky rozpozna a eliminuje. Bielkovinová kapsida vírusu, najmä bielkovina L1, pôsobí ako antigénna štruktúra, takže organizmus vytvára proti nej **protilátky**. Týmto mechanizmom dokáže zdravý organizmus eliminovať infekciu ešte skôr, ako sa v bunke uplatní vírusová DNA a začnú vznikať dysplastické zmeny. Väčšina žien vyzdravie spontánne, pričom ani nevie, že bola infikovaná (4). Prekonaná prirodzená infekcia však nezanechá dostatočnú hladinu protilátok a imunitu, takže aj po prirodzenom vyzdravení môže dôjsť kedykoľvek k reinfekciám (8).

Vývoj malígnych zmien

Ak sa HPV v bunke uplatní, jeho DNA sa zabuduje do genetického materiálu bunky, záleží na tom, či ide o infekciu HR alebo LRHPV:

- **LRHPV typy** spôsobia zmeny v zmysle **papilómov a kondylómov**,
- **HRHPV typy** vedú k vzniku **malígnych zmien**.

Epidermoidný karcinóm maternicového krčka sa pritom nevyvíja veľmi rýchlo, jeho vývoj ide cez **dysplázie**, čo trvá dosť dlho. Predpokladá sa, že viacej ako jedno desaťročie. Prekancerózne zmeny, dysplázie, označované ako **cervikálna intraepiteliálna neoplázia**, majú 3 stupne (CIN 1 – 3). Do CIN 3, ako najvyššieho stupňa prekancerózy, zahrnujeme aj **carcinoma in situ**. Až následne, po prerazení bazálnej membrány epitelu malígnymi bunkami, mož-

no hovoriť o **invazívnom procese**. V tomto štádiu je ochorenie už veľmi agresívne a jeho ďalší vývoj je pomerne rýchly.

Sekundárna prevencia

Možnosti včasného zachytenia

Rakovina maternicového krčka sa všeobecne považuje za ochorenie, ktoré možno veľmi **dobře sledovať skríningom**. Krčok maternice je dobre dostupný bežným vyšetreniam, ochorenie sa vyvíja dlho cez dobre diagnostikovatelné a ľahko **liečiteľné prekancerózy**. V súčasnosti sú k dispozícii **prebioptické metódy** na ich diagnostiku, ktoré sú jednoduché, pomerne lacné, pacientku nezaťažujúce a pritom dostatočne efektívne. Tieto metódy sú veľmi dobre využiteľné aj v skríningu. Pri dokonalej sekundárnej prevencii, teda zachytávaní ešte preinvasívnych štádií ochorenia, by vlastne nemala rakovina krčka vôbec existovať.

Skríning v podmienkach SR

V podmienkach Slovenskej republiky (SR) má každá žena, v rámci preventívnych gynekologických prehliadok, od 23. do 64. roku života nárok na **bezplatný skríning rakoviny maternicového krčka**. Skríning spočíva, okrem bežného **fyzikálneho vyšetrenia**, vo vykonaní **onkocytologického steru** z krčka. Vykonáva sa raz ročne, 2 roky po sebe, ak sú oba výsledky negatívne, robí sa ďalej každý tretí rok, ukončuje sa v 64. roku, ak boli predošlé nálezy negatívne. Bežné fyzikálne vyšetrenie sa vykonáva v rámci prevencie každoročne, od 18. roku života bez ďalších obmedzení.

Napriek tomu, že program prevencie je zavedený mnoho rokov, stále sa nedarí podstatne znížiť incidencia tohto zákerného ochorenia. Ročne sa v SR vyskytuje viacej ako 500 nových prípadov ochorenia a incidencia stále nemá klesajúci trend. Žiaľ, viac ako tretina postihnutých ochoreniu aj podľahne (9). Príčiny tohto stavu vidíme najmä v nedostatočnom využívaní preventívnej starostlivosti. Zanedbanie alebo nevykonanie povinných vyšetrení lekárom nie je až také časté, hoci nemožno vylúčiť ani tento faktor. Odhaduje sa, že gynekologickej prevencii sa podrobí v SR ročne len menej ako tretina žien (9). Rakovinou krčka postihnuté ženy prichádzajú k lekárovi často po 10- a viacročnej absencii preventívnych vyšetrení. Prichádzajú väčšinou už s neklamnými znakmi rozvinutého ochorenia, s dlhotrvajúcim zápachajúcim výtokom a nepravidelnými krvácami rôznej intenzity. Liečba ochorenia v neskorých štádiách býva náročná a nie vždy je úspešná. Oproti tomu liečba prekanceróz má takmer 100 % úspešnosť, nie je náročná a často sa dá vykonať aj ambulantne.

Výsledky v sekundárnej prevencii

Sekundárna prevencia, diagnostika a liečba prekanceróz karcinómu krčka teda napriek teoretickým možnostiam **nie je v praxi dostatočne úspešná**. Podstatne vyššiu úspešnosť sa nepodarilo dosiahnuť ani v ekonomicky vyspelejších štátoch, ktoré investovali do sekundárnej prevencie tohto ochorenia podstatne väčšie prostriedky. Ešte menej úspešná je prevencia v krajinách tretieho sveta, kde je otázna dostupnosť lekárskej starostlivosti.

Primárna prevencia

V ostatných rokoch sa intenzívnym štúdiom HPV a rakoviny maternicového krčka zistili nové poznatky, ktoré otvorili ďalšie **možnosti ochrany** pred týmto ochorením. Neďaleká budúcnosť ukáže, či len pred rakovinou krčka, alebo aj pred inými malígnymi ochoreniami, ktoré, ako sa zdá, by mohli súvisieť s HPV. V súčasnosti sú už k dispozícii **účinné očkovacie látky proti HPV**, ktorými sa dokážeme primárne ochrániť pred infekciou, a tak aj pred ochoreniami, ktoré tieto vírusy vyvolávajú (10).

Vývoj očkovacích látok

K vytvoreniu očkovacej látky viedlo poznanie antigénneho charakteru bielkovinových štruktúr HPV. Ide o tzv. **profylaktické vakcíny**, ktoré nechránia proti progresii už existujúcej choroby, proti ďalšiemu vývoju už existujúcich dysplastických zmien epitelu spôsobených HPV. Vakcína navodením dostatočnej hladiny protilátok v krvi chráni pred samotnou infekciou.

Protilátky si vytvára makroorganizmus na základe podania vírusu podobným časticiam – **virus like particles (VLP)**, ktoré majú **rovnaký antigénny charakter** ako bielkoviny samotného vírusu (11, 12). Po podaní VLP do organizmu sa začnú produkovať protilátky, ktoré sú účinné aj proti skutočným vírusom.

Typy vakcín

Vývoj týchto vakcín sa vyvíjal viacerými cestami. Ako najúčinnnejšie sa ukázalo použitie vakcín s obsahom VLP, ktoré sú odvodené z kapsidového **proteínu L1**. Pracuje sa však aj na tvorbe vakcín založených na tvorbe protilátok **proti L2 proteínu** a tiež na **kombinovaných vakcínach proti L1 aj L2** proteínu vírusovej kapsidy. Vývoj vakcín proti L1 proteínu je dnes už v takom štádiu, že preparáty farmaceutických firiem GlaxoSmithKline a Merck&Co, ktoré sú priekopníkmi vo vývoji očkovacích látok proti HPV, sú už aj v SR bežne k dispozícii. Ide o vakcíny využívajúce ako VLP morfológicky a antigénne temer identický proteín L1 HPV. Ako účinnú látku obsahujú vakcíny len VLP, neobsahujú žiadnu DNA vírusu, teda nemôžu mať žiadne malígne účinky HPV. Ide o dva očkovacie preparáty:

- **vakcína Cervarix** spoločnosti GlaxoSmithKline je dvojalentná a je zameraná proti najčastejším HRHPV typom 16 a 18.

- **vakcína Silgard** spoločnosti Merck&Co je štvorvalentná, okrem typov 16 a 18 HPV je určená aj proti LRHPV typom 6 a 11, ktoré sú najčastejšími vyvolávatelmi genitálnej papilomatózy a kondylómov.

Podľa doterajších klinických skúšok sa však ukazuje, že vakcíny nechránia len proti HRHPV genotypom 16 a 18, ale vzhľadom na veľmi podobnú štruktúru L1 proteínov jednotlivých genotypov, **majú ochranný účinok aj proti približne 71 % doposiaľ známych HR HPV typov** (13, 14). Z HRHPV sú obe vakcíny zamerané proti typom 16 a 18. Tieto typy sú príčinou vzniku viac ako 70 % všetkých karcinómov krčka maternice (15). Len zvyšné prípady karcinómov spôsobujú ostatné karcinogénne genotypy. Výskumy však nasvedčujú tomu, že vakcíny chránia vo veľkej miere aj proti týmto genotypom.

Účinnosť vakcín

Z hľadiska účinnosti vakcinácie ide o podobnú situáciu ako pri očkovaní proti hepatitíde B, kde sa tiež využívajú purifikované VLP. Na vznik účinnej hladiny protilátok v sére však treba **opakované podanie vakcíny**. Odporúča sa trojdávková aplikácia. Po základnej vakcinačnej dávke sa tvorba protilátok zosilňuje ešte ďalšími dvoma dávkami (Cervarix po 1 a 6 mesiacoch, Silgard po 2 a 6 mesiacoch). Podľa klinických skúšok, ktoré boli doteraz vykonané, sa po takejto aplikácii udržiava dostatočná hladina protilátok v krvi najmenej 5 rokov po zaočkovaní vakcínou Silgard a 6,4 roka po zaočkovaní vakcínou Cervarix (16). Sledovanie ďalšieho vývoja hladín protilátok v sére a úroveň ochrany organizmu proti HPV infekcii v širšom časovom horizonte si vyžaduje dlhšie pokračovanie klinických štúdií. Až tieto dlhodobé štúdie ukážu či na trvalé udržanie potrebnej účinnosti bude potrebná ešte tzv. *booster* dávka, preočkovanie.

Efektivita očkovania

Z hľadiska efektivity vakcinácie je vhodné podať očkovačnú látku v čase, keď organizmus ešte nie je infikovaný HPV. Vzhľadom na pravdepodobnosť sexuálneho prenosu infekcie spĺňajú tento predpoklad predovšetkým **virginálne dievčatá**. Nie je však dôvod neočkovať ani dievčatá a ženy, ktoré už mali sexuálne skúsenosti. Je pritom jedno, či adeptka očkovania už prišla do kontaktu s niektorým typom HPV. Podmienkou je negatívne skriningové vyšetrenie na prekancerózu krčka maternice (onkologická cytológia). Teda skutočnosť, že žena nemá už pri očkovaní niektorý stupeň prekancerózy. Plánované očkovanie nie je dôvodom na diagnostiku prípadnej prítomnosti HPV infekcie. Druhým dôvodom, prečo očkovať mladšie dievčatá je, že v tomto veku je imu-

nitná reakcia organizmu na očkovanie intenzívnejšia a dosahujú sa vyššie hladiny protilátok.

Dostatočná hladina, ktorá účinne ochráni proti HPV, sa však dosahuje aj vo vyššom veku (11, 17). Silgard je určený na vakcináciu dievčat a žien vo veku od 9 do 26 rokov, Cervarix od 10 do 25 rokov.

Vekové obmedzenie v indikáciách na očkovanie nie je dané tým, že tvorba protilátok mimo určenú vekovú kategóriu nie je dostatočná, je **určené len rozsahom doteraz vykonaných klinických štúdií**. Len pre tieto vekové kategórie boli doteraz vykonané významné skúšky. Výskumné práce zaoberajúce sa rozšírením vekových kategórií pre očkovanie sú v súčasnosti v štádiu dokončenia a v krátkom čase **by mala byť indikácia očkovania rozšírená až do 45 rokov**.

Aplikácia vakcín a vedľajšie účinky

Aplikovanie jednej i druhej očkovačnej látky (Silgard a Cervarix) je technicky nenáročné, obe sa **podávajú intramuskulárne**. Dosať popísané a evidované **vedľajšie účinky sú minimálne**, väčšinou ide len o ojedinelé prípady lokálneho začervenania, ktoré v priebehu krátkeho času ustúpili (13, 14). Ojedinelé prípady úmrtí, v neďalekej minulosti zahraničnými médiami pertraktované, vznikli po predávkovaní drogy a po úraze, nemožno ich teda dávať do príčinnej súvislosti s vakcináciou. Vakcíny sú termolabilné, možnosť ich skladovania v ambulanciách je preto limitovaná. Musia sa preto predpisovať individuálne a hneď po prinesení pacientom z lekárne aplikovať.

Vzhľadom na nižší vek, v ktorom je výhodné pacientky vakcinovať, je prirodzené, že dôraz očkovania je kladený najmä na dorastových lekárov.

Literatúra

1. Donnelly JJ, Wahren B, Liu MA. DANN vaccines: progress and challenges. *J Immunol* 2005; 175: 633–639.
2. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 164–1651.
3. Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J Clin Virol* 2005; 32 (Suppl. 1): 72–81.
4. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32 (Suppl 1): 16–24.
5. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005; 166: 277–297.
6. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJLM. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278–285.
7. Schiller J, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 343–347.
8. Nardelli-Haeffiger D, Lurati F, Wirthner D, Spertini F, Schiller JT, Lowy DR. Immune responses induced by lower airway mucosal immunisation with a human papillomavirus type virus-like particle vaccine. *Vaccine* 2005; 23: 3634–3641.
9. Redecha M, Korbel M, Nižňanská Z. Výskyt karcinómu maternicového krčka na Slovensku v rokoch 1990 – 2000. *Gynekol Prax* 2004; 2: 118–124.
10. Mandic A, Vujkov T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? *Annals of Oncology* 2004; 15: 197–200.
11. Schreckenberger C, Kaufmann AM. Vaccination strategies for the treatment and prevention of cervical cancer. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 485–491.
12. Harper DM. Sustained efficacy up to 45 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–1255.
13. Harper DM, Franco EL, Wheeler C. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–1765.
14. Villa LL, Costa RL, Petta CA. Prophylactic quadrivalent humanpapillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271–278.
15. Perez-Martinez G. Production of human papillomavirus type 16 L1 virus-like particles by recombinant *Lactobacillus casei* ellis. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 745–752.
16. Wheeler CM, Teixeira J, Romanowski B, De Carvalho N, Dubin G, Schuind A. High and sustained HPV-16 and 18 antibody levels through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix® (GSK HPV-16/18 AS04 vaccine). *ESPID Graz May 2008: Abstr No 698*.
17. Yang BH, Bray FI, Parkin DM. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: An evaluation using years of life lost. *Int J Cancer* 2004; 109: 418–424.

Vzhľadom na jednoduchosť aplikácie a minimálne množstvo vedľajších účinkov nie je pri žiadosti pacientky (a jej rodičov), po vylúčení kontraindikácií uvedených v príbalovom letáku, dôvod na odmietnutie vakcinácie.

Záver

Z hľadiska výskytu rakoviny maternicového krčka by bolo najúčinnejšie, keby sa vakcínou proti HPV preočkovávala celá populácia. Takéto celoplošné preočkovanie populácie je však ekonomicky náročné a maximálny efekt takejto investície by sa v plnej miere prejavil až za 3 desaťročia. Okrem toho aj po celoplošnom zaočkovaní populácie nie je, pravdepodobne, možné úplne vynechať sekundárnu prevenciu rakoviny maternicového krčka, hoci v modifikovanej forme. Doterajšie vakcíny sú totiž určené len proti najčastejším sa vyskytujúcim typom HRHPV 16 a 18, a hoci existujú dôkazy o skríženej imunite aj s niektorými inými HRHPV typmi, nemožno vylúčiť ojedinelé prípady vzniku ochorenia spôsobené nepokrytými typmi. Napriek týmto skutočnostiam sa problematika vakcinácie proti HPV stáva prioritnou úlohou väčšiny gynekologických a infekčných spoločností sveta. K tejto prioritě sa hlási aj Slovenská gynekologicko-pôrodnická spoločnosť SLS.



doc. MUDr. Martin Redecha, PhD.

I. gynekologicko-pôrodnická klinika
LFUK v Bratislave
Antolská 11, 85107 Bratislava
e-mail: mredech@zmail.sk