

Pismo przewodnie/Zaproszenie

W imieniu Zarządu Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM) mam zaszczyt zaprosić wszystkich Ekspertów skринingu w kierunku raka szyjki macicy (RSM) w strategii HPV-zależnej oraz wszystkich aktywnych uczestników tego skринingu do publicznych komentarzy odnośnie do zamieszczonego projektu Stanowiska w celu uzyskania jego optymalnego brzmienia, zarówno w kontekście merytorycznym, jak i jego komunikatywności.

W związku z oczekiwanymi zmianami dokonującymi się w wyniku wdrażania do praktyki klinicznej HPV-zależnej prewencji RSM w Polsce, w oparciu o rekomendacje Projektu KOLPOSKOPIA 2020 z jednej strony, a z drugiej, manifestującym się brakiem zrozumienia przez część środowiska polskich ginekologów fundamentalnej roli tego projektu dla standaryzacji prewencji wtórnej, Zarząd PTKiPSM uznaje za niezbędne zajęcie odnośnego stanowiska. Jednocześnie prezentuje konieczne uaktualnienia związane z nieustannym rozwojem kierunkowej wiedzy oraz zmieniającymi się warunkami zewnętrznymi.

Bezdyskusyjne opóźnienia w naszym kraju w zakresie implementacji strategii HPV-zależnej w profilaktyce RSM, także odnoszące się do już przekroczonych terminów wskazanych w Narodowej Strategii Onkologicznej [1], powinny implikować intensyfikację wysiłków wszystkich aktywnych uczestników skринingu w kierunku RSM w naszym kraju do wspólnych, skoordynowanych i merytorycznych działań, w tym w szczególności w zakresie standaryzacji wszystkich jej etapów z następową oceną i kontrolą ich jakości, a także edukacyjnych, bez których skuteczne wdrożenie standaryzacji nie będzie możliwe.

Zarząd PTKiPSM stoi na stanowisku konieczności podjęcia optymalnych wspólnych decyzji, które ułatwią wdrożenie w naszym kraju strategii o aktualnie najwyższej potwierdzonej skuteczności, w szczególności przez towarzystwa naukowe i ośrodki, które w sposób szczególny powinny być zaangażowane w ten temat, w tym: Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO), PTKiPSM, Polskie Towarzystwo Patologów (PTP), Centralny Ośrodek Koordynujący NIO-PIB, a także konsultantów krajowych w dziedzinach: ginekologii onkologicznej, patomorfologii oraz położnictwa i ginekologii.

Próby marginalizacji któregokolwiek ze wskazanych merytorycznych uczestników procesu wdrażania HPV-zależnej strategii prewencji RSM w Polsce spowodują nieuchronnie obniżenie jej skuteczności, także poprzez potencjalne ograniczenie zasięgu zarówno po stronie aktywnych uczestników realizujących procedury profilaktyczne, jak i adresatek/adresatów strategii.

Komentarze proszę kierować na adres Towarzystwa: sekretariat@kolposkopia.info.

Zapraszam do współpracy i z góry dziękuję.

Robert Jach

Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM)

Board Officers Member of the European Federation for Colposcopy and Pathology of the Lower Genital Tract (EFC)

Member of the Board of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC)

Projekt Stanowiska
Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM)
oraz ...
odnośnie do realizacji wdrażania
HPV-zależnej strategii prewencji raka szyjki macicy w Polsce
– aktualizacja i podsumowanie maj 2023
(nazwa skrócona: *Stanowisko HPV2023*)
Dokument roboczy niezatwierdzony

The Polish Society for Colposcopy and Cervical Pathology Statement
and ...
on Implementation of HPV-based cervical cancer prevention in Poland
– An Upgrade and Summary, May 2023
(Short name: *HPV2023 Statement*)
Document in Progress not approved

Skróty:

AGC (ang. *atypical glandular cells*) – nieprawidłowe komórki gruczołowe

AIS (ang. *adenocarcinoma in situ*) – rak gruczołowy *in situ*

ASC-H (ang. *atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions*) – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, (w których przypadku) nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia

ASCCP (ang. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) – Amerykańskie Towarzystwo Kolposkopii i Patologii Szyjki Macicy

ASCO (ang. American Society of Clinical Oncology) – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

ASC-US (ang. *atypical squamous cells of undetermined significance*) – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu

AVE (ang. *automated visual evaluation*) – zautomatyzowana ocena wizualna

CKC (ang. *cold knife conization*) – konizacja zimnym nożem

CIN (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*) – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy

ECC (ang. *endocervical curettage*) – pobranie materiału z kanału szyjki macicy

ESGO (ang. European Society of Gynaecological Oncology) – Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

FDA (ang. U.S. Food and Drug Administration) – Amerykański Instytut ds. Żywności i Leków

HDI (ang. *human developmental index*) – współczynnik rozwoju społecznego

HPV (ang. *human papillomavirus*) – wirus brodawczaka ludzkiego

HPV-xGT (ang. *human papillomavirus extended genotyping*) – test w kierunku wysokoonkogennych typów HPV z rozszerzonym genotypowaniem (poza typy 16 i 18, tzn. genotypuje dodatkowo inne typy niż 16 i 18)

HRHPV (ang. *high-risk human papillomavirus*) – wysokoonkogenny wirus brodawczaka ludzkiego

HSIL (ang. *high-grade squamous intraepithelial lesion*) – zmiana śródnabłonkowa dużego

stopnia

IARC (ang. International Agency for Research on Cancer) – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem

LBC (ang. *liquid-based cytology*) – cytologia na podłożu płynnym

LBS (ang. *liquid-based screening*) – skrining na podłożu płynnym

LEEP (ang. *loop electrosurgical excision procedures*) – wycięcie zmiany pętlą elektryczną

LLETZ (ang. *large loop excision of the transformation zone*) – szerokie wycięcie pętlą elektryczną strefy transformacji

LSIL (ang. *low-grade squamous intraepithelial lesion*) – zmiana śródnabłonkowa małego Stopnia

NGS (ang. *next generation sequencing*) – sekwencjonowanie nowej generacji

NILM (ang. *negative for intraepithelial lesion or malignancy*) – wynik ujemny pod względem zmian śródnabłonkowych lub raka

PTGiP – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników

PTKiPSM – Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

RSM – rak szyjki macicy

TR 2021 – Tymczasowe Rekomendacje 01/2021

VIA (ang. *visual inspection with acetic acid*) – ocena wizualna z zastosowaniem kwasu octowego

WHO (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

Oczywistość wyboru globalnie, niezależnie od poziomu ekonomicznego regionu, strategii prewencji RSM opartej o potwierdzoną rolę infekcji HRHPV w rozwoju tego nowotworu, znalazła oparcie w wielu dokumentach rekomendacyjnych potwierdzonych badaniami o najwyższym stopniu wiarygodności [2,3], także w polskich odnośnych stanowiskach [4-6].

Zatwierdzone przez Zgromadzenie Ogólne w 2020 roku wezwanie WHO do globalnej populacyjnej eliminacji RSM z osiągnięciem poziomu poniżej 4 przypadków na 100 000 kobieto-lat do końca stulecia, ze wskazaniem umożliwiających powyższe celów koniecznych do realizacji do 2030 roku, także w modyfikacji dla Europy [7,8], wymagają maksymalnej lokalnej mobilizacji.

Stanowisko powstało w oparciu o przegląd aktualnego piśmiennictwa oraz doświadczenia własne ekspertów uczestniczących w jego formułowaniu, z uwzględnieniem lokalnych polskich warunków.

Podsumowanie Stanowiska Zarządu PTKiPSM

Aktualnie jedynym (częściowo ogłoszonym) spójnym programem standaryzacji prewencji wtórnej RSM w modelu HPV-zależnym w Polsce są wspólne dokumenty PTGiP oraz PTKiPSM Projektu KOLPOSKOPIA 2020:

- **KOLPOSKOPIA 2020: POLSKA NOMENKLATURA KOLPOSKOPOWA** w oparciu o mianownictwo IFCPC 2011. Podsumowanie Konsensusu Ekspertów, Rekomendacje Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy [9], nazywana dalej *Polską nomenklaturą kolposkopową*,

- **Rekomendacje Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. KOLPOSKOPIA 2020: PROTOKOŁY KOLPOSKOPOWE KONSENSUS EKSPERTÓW – PODSUMOWANIE** [10], nazywane dalej *Polskimi protokołami kolposkopowymi*,

którym towarzyszą komplementarne dokumenty wyżej wskazanych towarzystw ogłoszone oddzielnie:

- **Schemat postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) — czerwiec 2022 roku** [5],
- **Stanowisko dotyczące Schematu postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy – sierpień 2022 roku** [6], określane dalej *Stanowiskiem PTKiPSM 2022*.

Kolejne dokumenty realizujące Projekt KOLPOSKOPIA 2020, w tym w szczególności w zakresie ciągłego podnoszenia jakości (ang. *Continuous Quality Improvement/CQI*) wszystkich składowych prewencji wtórnej RSM:

- rekomendacje oceny i kontroli jakości, w tym w szczególności procedur: kolposkopowej, ekscyzyjnych i ablacyjnych,
- wytyczne w zakresie edukacji i wymaganej certyfikacji dla wskazanych powyżej procedur, także odnośnie do szkółących w ich zakresie,

a także obejmujące standaryzację pozostałych etapów skriningu RSM są w fazie zaawansowanego opracowania przez powołane przez PTKiPSM grupy robocze, a ich implementacja do krajowych warunków będzie najskuteczniejsza zachowując merytoryczne kompetencje uczestników procesu oraz najwyższą dbałość o współpracę w tym interdyscyplinarną.

Podsumowanie aktualnych rekomendacji przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Podsumowanie rekomendacji HPV-zależnej strategii prewencji RSM w Polsce – maj 2023, „*” oznaczone rekomendacje, które mają szersze uzasadnienia w dalszej części *Stanowiska*.

Zarząd PTKiPSM w oparciu o wskazane powyżej dokumenty, zaktualizowany przegląd piśmiennictwa oraz doświadczenia własne ekspertów rekomenduje dla polskich warunków – podsumowanie:

- **HPV-zależny pierwotny test skriningowy: pierwotny test HRHPV jako podstawowy lub test połączony (jednoczasowy test HRHPV i cytologia na podłożu płynnym/LBC) jako równoważny alternatywny, ***
- **wykorzystanie zwalidowanych podłoży płynnych wskazanych w *Stanowisku PTKiPSM 2022* jako nośnika materiału pobranego z szyjki macicy z możliwością wykorzystania**

do wykonania wszystkich testów koniecznych do wyboru optymalnego postępowania u pacjentki, jako realizacji koncepcji skriningu na podłożu płynnym (LBS) – jedna wizyta/jedno pobranie/wszystkie testy, *

- zalecany czas przechowywania powyższego materiału przez laboratoria diagnostyczne – minimum 3 miesiące, *
- test HRHPV oparty o wykrywanie DNA HPV, *
- zastosowanie wskazanych w *Stanowisku PTKiPSM 2022* testów HRHPV jako najlepiej zwalidowanych klinicznie, a tym samym najbezpieczniejszych dla polskich warunków,
- zastosowanie cytologii na podłożu płynnym jako podstawowego natychmiastowego (z tego samego materiału) testu selekcji ryzyka HSIL/CIN2+ dla wskazanych przypadków HRHPV-dodatnich, z zastosowaniem narzędzi oceny i kontroli jakości cytopatologii ginekologicznej zalecanych przez CAP, *
- zastosowanie immunocytochemicznego testu p16/Ki67 jako równoważnego alternatywnego testu selekcji ryzyka HSIL/CIN2+ dla wskazanych przypadków HRHPV-dodatnich oraz wyników testu połączonego zgodnie z aktualizacją wskazaną w niniejszym dokumencie (skrót: tab. 2), *
- zastosowanie algorytmów postępowania na etapie podstawowym (kwalifikacji do etapu eksperckiego lub monitorowania) w oparciu ocenę wartości ryzyka HSIL/CIN3+ na podstawie *Stanowiska PTKiPSM 2022* oraz opcjonalnie w oparciu o wyniki testów skriningowych, z uwzględnieniem aktualizacji zawartych w niniejszym dokumencie (skrót: tab. 2), *
- standaryzowaną procedurę kolposkopową jako podstawową w uzyskaniu diagnostycznego materiału biopsyjnego koniecznego do postawienia rozpoznania histopatologicznego (HP), które decyduje o dalszym postępowaniu u pacjentki, z uwzględnieniem jej wieku, planów prokreacyjnych i obaw związanych z zastosowaną metodą terapeutyczną, z wyjątkiem wyboru leczenia przyspieszonego (bez poprzedzającego pokolposkopowego wyniku badania HP) w oparciu o *Stanowisko PTKiPSM 2022*, z uwzględnieniem aktualizacji zawartych w niniejszym dokumencie (skrót: tab. 3), *
- stosowanie w praktyce klinicznej standaryzowanej procedury kolposkopowej w oparciu o rekomendacje *Polskich protokołów kolposkopowych*, z uwzględnieniem roli pobrania materiału z kanału szyjki/ECC z uwzględnieniem aktualizacji zawartych w niniejszym dokumencie (skrót: tab. 3), z wyłączeniem kobiet w ciąży,
- stosowanie w praktyce klinicznej właściwego protokołu kolposkopowego w oparciu o rekomendacje *Polskich protokołów kolposkopowych*, ze wskazaniem protokołu

podstawowego (aktualizacja 05.2023) jako minimum kolposkopowego w polskich warunkach (skrót: tab. 3), *

- standaryzowaną procedurę kolposkopową (bez pobrania wycinków) jako integralną, poprzedzającą i towarzyszącą każdej procedurze ekscyzyjnej (wykonanej zarówno w oparciu o pokolposkopowy wynik HP, jak i w standardzie leczenia przyspieszonego) oraz ablacyjnej w celu właściwej kwalifikacji do rodzaju procedury, a w przypadku procedur ekscyzyjnych dodatkowo do typu wycięcia oraz optymalnego ich wykonania (pod kontrolą kolposkopu), *
- oparcie opisu badania kolposkopowego o rekomendacje *Polskiej nomenklatury kolposkopowej*,
- dalsze postępowanie po uzyskaniu pokolposkopowego lub poekscyzyjnego wyniku HP w oparciu o *Stanowisko PTKiPSM 2022*,
- rozumienie odmienności celów skryningu RSM u kobiet w ciąży – celem nie jest wykrywanie stanów przedrakowych, a wykluczenie inwazji – bezwzględnie przeciwwskazany ECC, biopsje celowane bezpieczne, ale powinny być pobierane wyłącznie w celu wykluczenia inwazji, pozostałe postępowanie jak u nie ciężarnych, ale leczymy wyłącznie raka,
- certyfikację umiejętności i uprawnień do wykonywania procedury kolposkopowej (także zgodnie z zapisami NSO) oraz procedur ekscyzyjnych i ablacyjnych,
- certyfikację umiejętności i uprawnień do wykonywania pozostałych procedur stosowanych w prewencji wtórnej RSM,
- certyfikację umiejętności i uprawnień do prowadzenia szkoleń w zakresie stosowanych procedur diagnostycznych i leczniczych oraz nadawania kierunkowych uprawnień,
- okresową ocenę i kontrolę jakości wszystkich etapów skryningu,
- okresową ocenę i kontrolę jakości wskazanych powyżej szkoleń,
- szkolenia oraz certyfikację umiejętności i uprawnień do wykonywania procedur stosowanych w prewencji wtórnej RSM, które uwzględniają powyższe rekomendacje z uwzględnieniem poniższych uwag dodatkowych.

Uwagi dodatkowe:

- standaryzowana kolposkopia w oparciu o rekomendacje *Polskich protokołów kolposkopowych* ze wskazań opisanych w w/w polskich dokumentach jest rekomendowaną, wielopoziomowo bezpieczną procedurą w HPV-zależnej strategii prewencji wtórnej RSM w Polsce,
- kolposkopia nie jest rekomendowana jako test pierwotny w prewencji wtórnej RSM w związku z niewystarczającą czułością metody i brakiem wymaganej walidacji klinicznej

dla testu pierwotnego – nie jest rekomendowana jako pierwotny test skriningowy przez żadne poważne gremium naukowe na świecie, *

- kolposkopia oparta o algorytmy uczenia maszynowego, tzw. „sztucznej inteligencji”, nie uzyskała do tej pory nigdzie na świecie walidacji do zastosowania w praktyce klinicznej, jest metodą eksperymentalną, na podstawie której nie mogą być podejmowane decyzje kliniczne; pełną odpowiedzialność medyczną i prawną za zastosowanie metody ponosi lekarz wykonujący badanie z jej użyciem, *
- w diagnostyce HPV-niezależnych raków szyjki macicy kolposkopia nie ma potwierdzonej skuteczności diagnostycznej jako test skriningowy; nie jest aktualnie znane przesiewowe narzędzie diagnostyczne o potwierdzonej skuteczności klinicznej dla detekcji HPV-niezależnych raków szyjki macicy; wiedza o prekursorach (stanach przedrakowych) tych nowotworów jest bardzo ograniczona, nie są one uwzględnione w najnowszej, 5. Edycji klasyfikacji WHO 2020,
- tzw. „szybki test antygenowy do wczesnego, jakościowego wykrywania białek HPV 16 i/lub 18” nie jest rekomendowany do prewencji wtórnej RSM ani jako pierwotny test skriningowy, ani jako część składowa testu połączonego (ang. *cotesting*) przez żadne ważne gremium naukowe na świecie, nie uzyskał także rejestracji FDA do wyżej wskazanego zastosowania,
- ocena cytologiczna w mikroskopie kontrastowo-fazowym w prewencji RSM nie ma zastosowania i nie jest metodą rekomendowaną współcześnie w skriningu przez żadne poważne gremium naukowe na świecie,
- sukces prewencji RSM zależy od skoordynowanej pracy wszystkich uczestników procesu, w tym w szczególności personelu medycznego, przede wszystkim na poziomie edukacji adresatek/ów, ze wskazaniem na wiodącą rolę lekarzy ginekologów, z rolą pomocniczą lekarzy rodzinnych i położnych,
- szczególną rolę dla osiągnięcia wskazanych celów pokrycia populacyjnego testami przesiewowymi poprzez włączenie do skriningu populacji dotąd nimi nieobjętej, powinno odegrać samopobranie materiału (ang. *selfsampling*) z pochwy (ang. *vaginal selfsampling*) a po uzyskaniu pełnej walidacji, pobranie moczu z pierwszego strumienia (ang. *first-void urine selfsampling*), zgodnie ze strategią „zrób to sama” = DIY (ang. *do it yourself*),
- w oparciu o dostępne dokumenty rekomendacyjne oraz piśmiennictwo nie ma aktualnie produktu leczniczego, suplementu diety (lub o działaniu miejscowym) czy wyrobu medycznego, o potwierdzonej skuteczności w eliminacji HRHPV lub jej wspomaganie czy przyspieszaniu,

- **Zarząd PTKiPSM w całości podtrzymuje swoje Stanowisko 01/2023 dotyczące szczepień przeciwko HPV.**

Uzasadnienie

HPV-zależny pierwotny test skriningowy: pierwotny test HRHPV

Globalne rozstrzygnięcie o wyborze testu w kierunku HRHPV jako pierwotnego w skriningu w kierunku RSM wiąże się nie tylko z jego aktualnie najwyższą czułością diagnostyczną w detekcji zmian prekursorowych i raka, ale także bardzo wysoką ujemną wartością predykcyjną (97,9-99,3%) [2,3,11-13]. Mimo, że dodatkowa jednoczasowa z testem HRHPV ocena cytologii szyjki macicy w teście połączonym (cotesting) nie zwiększa w istotnym statystycznie stopniu czułości testu przesiewowego [14,15], uwzględniając tradycję i przyzwyczajenia adresatek prewencji RSM w Polsce, test połączony jest rekomendowany jako równoważny alternatywny do izolowanego pierwotnego testu HRHPV w krajowych warunkach [5,6].

Zwalidowane klinicznie podłoża płynne

Wskazane w *Stanowisku PTKiPSM* dwa podłoża (PreservCyt i SurePath) dla materiału z szyjki macicy pobranego w sposób standaryzowany zalecany przez odnośnych producentów, zatwierdzone przez FDA do zastosowania klinicznego odpowiednio w 1996 i 1999 roku, są najpełniej zwalidowanymi klinicznie dla preparatyki na podłożu płynnym, w tym wskazanych testów HRHPV, cytologii oraz podwójnego testu immunocytochemicznego p16/Ki67. Podłoże SurePath (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) z zastosowaniem Abbott RealTime High Risk HPV RealTime High Risk HPV Test (Abbott, Wiesbaden, Germany) oraz testu CINTec PLUS (Roche, MTM AG laboratories, Munich, Germany) uzyskało potwierdzenie spełniania wszystkich parametrów oceny i kontroli jakości CAP dla cytologii ginekologicznej w ocenie cytopatologa w polskich warunkach na dużym retrospektywnym materiale [16].

W praktyce klinicznej, w szczególności dokonując wyboru metody, konieczne jest rozumienie różnic między obydwooma podłożami. Po pierwsze, odmienności dotyczą już wstępnego opracowania materiału przez osobę pobierającą bezpośrednio po jego pobraniu na szczoteczkę wachlarzową typu Cervex Brush, które w przypadku podłoża SurePath jest prostsze, powtarzalne i mniej czasochłonne w porównaniu z PreservCyt dla preparatyki ThinPrep (opisy standaryzowanego opracowania materiału dostępne są w materiałach producentów) [17,18]. Po drugie, w porównaniu z preparatyką SurePath, ThinPrep charakteryzuje się wyższym odsetkiem rozpoznań niesatysfakcjonujących (0,3% dla SurePath i 1,4% dla ThinPrep) oraz potencjalnie niewystarczającą ilością pozostałego materiału do wykonania testów dodatkowych (np. dla testu HybrideCapture 2 – 0% dla SurePath i 18,2% dla ThinPrep) [19,20], co w sposób oczywisty ma wpływ na koszty i/lub niedogodności dla wszystkich uczestników skriningu.

Po trzecie, oceniany obszar preparatu ThinPrep ma większą powierzchnię w porównaniu z SurePath, co potencjalnie może wydłużać czas oceny cytopatologicznej. Podkreślenia wymaga fakt braku istotnych statystycznie różnic między obydwoma metodami preparatyki w trafności wykrywania istotnych zmian w szyjce macicy [20].

Zalecany czas przechowywania materiału do testów skriningowych w kierunku RSM

Realizacja koncepcji skriningu na podłożu płynnym (LBS) – jedna wizyta = jedno pobranie = wszystkie testy diagnostyczne (w tym odroczone w czasie), wymaga dostępu do pobranego materiału z szyjki macicy przez minimum 3 miesiące. Proces decyzyjny, zarówno po stronie personelu medycznego, jak i pacjentki, wyboru zakresu testów przesiewowych koniecznych do optymalnego postępowania, wymaga czasu i jest konsekwencją ich wyników, które poprzedzone są opracowaniem laboratoryjnym materiału, a w części specjalistyczną diagnostyką dokonywaną przez cytopatologa lub cytomorfologa, co w oczywisty sposób także jest czasochłonne. W przypadku krótszego okresu przechowywania materiału istnieje ryzyko konieczności powtórzenia jego pobrania ze wszystkimi konsekwencjami, w tym utratą pacjentki ze skriningu, co w sposób oczywisty zaprzecza koncepcji LBS [21].

Test HRHPV oparty o wykrywanie DNA HPV

Zarząd podtrzymuje *Stanowisko PTKiPSM 2022* w zakresie wyboru detekcji DNA HRHPV jako rekomendowanego dla pierwotnych testów skriningowych RSM, rozumiejąc standaryzację także jako czynnik optymalizacji. Standaryzację, która pozwala optymalizować koszty, eliminować błędy oraz wprowadzać jednolite standardy jakościowe, co w konsekwencji prowadzi do usprawnienia procesu i polepszenia jego kontroli z ograniczeniem kosztów do minimum [22]. Przyjmując powyższe jako kryteria wyboru Zarząd w rekomendacjach dla pierwotnych testów diagnostycznych HRHPV wskazał uniwersalne testy, które spełniają jednocześnie warunki:

- rekomendacji WHO 2021 wskazujących na wyższość testów wykrywających DNA HPV nad innymi testami przesiewowymi [3],
- listy ESGO 2020 najpełniej zwalidowanych testów HRHPV dla skriningu RSM [23],
- rekomendacji ASCCP 2019, wskazujących wyłącznie testy DNA HRHPV jako zatwierdzone przez FDA do roli testów pierwotnych, by móc implementować do polskich warunków postępowanie w oparciu o ryzyko HSIL/CIN3+ [24]
- możliwości zastosowania tego samego testu zarówno dla pobrania przez personel medyczny, jak i dla samopobrania [25].

Zastosowanie cytologii na podłożu płynnym jako podstawowego natychmiastowego (z tego samego materiału, ang. *reflex*) testu selekcji ryzyka HSIL+

Realizacja koncepcji skriningu na podłożu płynnym (LBS) – jedna wizyta = jedno pobranie = wszystkie testy diagnostyczne (w tym odroczone w czasie) – jednoznacznie wskazuje cytologię na podłożu płynnym jako metodę pierwszego wyboru w zakresie cytopatologii ginekologicznej. Zasoby ludzkie w

zakresie cytopatologii ginekologicznej w Polsce implikują bezdyskusyjnie wybór cytologii jako testu pierwszego wyboru w selekcji ryzyka HSIL. Pozostałe narzędzia selekcji (w tym np. DS, testy metylacyjne, NGS) nie znajdują aktualnie pełnej możliwości realizacji w krajowych warunkach albo z powodu niewystarczających zasobów wykwalifikowanych kadr (dla całej populacji ich wymagającnp.– DS), albo braku walidacji klinicznej (testy metylacyjne, NGS).

Zastosowanie immunocytochemicznego testu p16/Ki67 jako równoważnego natychmiastowego (z tego samego materiału, ang. *reflex*) alternatywnego testu selekcji ryzyka HSIL obok cytologii

W *Stanowisku PTKiPSM 2022*, a wcześniej w Tymczasowych Rekomendacjach PTGiP i PTKiPSM z 2021 roku [4], zarekomendowano immunocytochemiczny test p16/Ki67 (DS, ang. *dual stain*) we wskazanych sytuacjach klinicznych. Aktualne *Stanowisko PTKiPSM 05/2023* zastępuje wcześniejsze wytyczne w tym zakresie zgodnie ze skrótem przedstawionym w tabeli 2, w oparciu o zaktualizowane piśmiennictwo [26-30] oraz polskie niepublikowane dane (Trzeszcz. M et al. w przygotowaniu).

Tabela 2. Rekomendacje dla zastosowania testu immunocytochemicznego p16/Ki67 – maj 2023.

Zarząd PTKiPSM rekomenduje zastosowanie testu CINTec PLUS (Roche, MTM AG laboratories, Munich, Germany Roche, MTM AG laboratories, Munich, Germany), dla poniższych sytuacji klinicznych, w oparciu o aktualne ryzyko HSIL/CIN3+, z zastosowaniem odpowiednich progów reakcji klinicznej (<4% – monitorowanie/obserwacja, 4–24% – kolposkopia, 25–59% – kolposkopia lub leczenie przyspieszone, ≥60% – leczenie przyspieszone), jako alternatywy dla cytologii jako testu selekcji ryzyka HSIL, wyłącznie w procedurze w pełni zautomatyzowanej, w ocenie patomorfologa posiadającego wymagane doświadczenie w ocenie preparatów p16/Ki67 (zalecana certyfikacja), opcjonalnie w ocenie cytomorfologa posiadającego aktualny certyfikat umiejętności oceny testu p16/Ki67 nadany przez Kapitułę Certyfikacyjną PTKiPSM.

Poniższe zalecenia dotyczą także postępowania w oparciu o wyniki testów skriningowych zgodnie z Algorytmami 1–5 (odpowiednio ryc. 1–7 na końcu *Stanowiska*).

Algorytm 1

Algorytm 1 wskazany na ryc. 1, prezentujący 3 modele skriningu w zależności od testu pierwotnego (HRHPV, test połączony/cotesting, cytologia), pozostawiono bez żadnych zmian w porównaniu ze *Stanowiskiem PTKiPSM 2022*. Nie uwzględnia on zastosowania DS i przeznaczony jest dla warunków, w których nie ma możliwości wykorzystania DS jako testu selekcji.

Algorytm 2

Wskazuje pierwotny test DNA HRHPV z ograniczonym genotypowaniem jako preferowany model skringingu RSM. Algorytm pozostawiono bez zmian w porównaniu ze *Stanowiskiem PTKiPSM 2022* i prezentuje go ryc. 2.

DS jest rekomendowany jako test selekcji ryzyka HSIL dla wszystkich przypadków HRHPV nie-16/nie-18+ (HRHPV nie-16/nie-18 dodatni / HPV HR12+), w sytuacji zastosowania testu z ograniczonym genotypowaniem (genotypowane tylko typy 16 i 18, a wspólnie fenotypowane pozostałe 12 typów HRHPV / HR12).

Wszystkie przypadki HPV 16/18+ wymagają skierowania na kolposkopię bez dodatkowego testu selekcji.

Wszystkie przypadki HRHPV nie-16/nie-18+ (HPV HR12+) DS+ (DS dodatnie) wymagają skierowania na kolposkopię.

Wszystkie przypadki HRHPV nie-16/nie-18+ (HPV HR12+) DS- (DS ujemne) podlegają monitorowaniu/obserwacji oraz wymagają kontrolnego HPV-zależnego testu skringingowego za rok.

Algorytm 2A

Zarekomendowano w oparciu o dane amerykańskie [26-30] jako akceptowalną alternatywę dla preferowanego Algorytmu 2, biorąc pod uwagę w szczególności możliwość jego implementacji do programu populacyjnego zorganizowanego finansowanego ze środków publicznych. Testem pierwotnym w tym modelu jest test HRHPV bez genotypowania. Algorytm 2A został przedstawiony na ryc. 3.

DS jest rekomendowany jako test selekcji ryzyka HSIL dla wszystkich przypadków HRHPV-dodatnich (HRHPV+) w sytuacji zastosowania testu bez genotypowania.

Wszystkie przypadki HRHPV+ DS+ wymagają skierowania na kolposkopię. Historia skringingu nie zmienia postępowania z pacjentką.

Wszystkie przypadki HRHPV+ DS- podlegają monitorowaniu/obserwacji oraz wymagają kontrolnego HPV-zależnego testu skringingowego za rok.

Algorytm 3

Wskazuje test połączony (HRHPV + LBC) jako opcjonalny (równie skuteczny klinicznie) pierwotny test skringingowy wobec preferowanego HRHPV. Zarekomendowano poniżej przedstawione zmiany w porównaniu ze *Stanowiskiem PTKiPSM 2022*, co zaprezentowano na Rycinie 4.

DS jest rekomendowany jako test selekcji ryzyka HSIL dla cotestingu z testem HRHPV z ograniczonym genotypowaniem, dla wszystkich przypadków HRHPV nie-16/nie-18+ (HPV HR12+) NILM, ASC-US oraz LSIL.

Wszystkie przypadki HPV 16/18+ bez względu na wynik cytologii wymagają skierowania na kolposkopię bez dodatkowego testu selekcji.

Wszystkie przypadki DS+ dla rozpoznań: HPV HR12+ NILM, HPV HR12+ ASC-US oraz HPV HR12+ LSIL wymagają skierowania na kolposkopię.

Wszystkie przypadki DS- dla rozpoznań: HPV HR12+ NILM, HPV 12+ ASC-US oraz HPV HR12+ LSIL podlegają monitorowaniu/obserwacji oraz wymagają kontrolnego HPV-zależnego testu skriningowego za rok.

Dla rozpoznań cytologicznych ASC-H, AGC i HSIL oraz HPV HR12+ w cotestingu żaden test selekcji nie jest wymagany.

Algorytm 3A

Zarekomendowano w oparciu o dane amerykańskie [26-30] jako akceptowalną alternatywę dla preferowanego Algorytmu 3 dla cotestingu. Testem pierwotnym w tym modelu jest test połączony z zastosowaniem HRHPV bez genotypowania i przedstawia go ryc. 5.

DS jest rekomendowany jako test selekcji ryzyka HSIL dla cotestingu (oraz pierwotnego testu HRHPV z natychmiastową cytologią jako testem selekcji) z testem HRHPV bez genotypowania, dla wszystkich przypadków HRHPV+ NILM, ASC-US oraz LSIL.

Wszystkie przypadki DS+ dla rozpoznań: HRHPV+ NILM, HRHPV+ ASC-US oraz HRHPV+ LSIL wymagają skierowania na kolposkopię.

Wszystkie przypadki DS- dla rozpoznań: HRHPV+ NILM, HRHPV+ ASC-US oraz HRHPV+ LSIL podlegają monitorowaniu/obserwacji oraz wymagają kontrolnego HPV-zależnego testu skriningowego za rok.

Dla rozpoznań cytologicznych ASC-H, AGC i HSIL żaden test selekcji nie jest wymagany.

Algorytm 4

W *Stanowisku PTKiPSM 2022* zarekomendowano Algorytm 4, model oparty na pierwotnej cytologii jako akceptowalny (dopuszczony, ale o niższej skuteczności diagnostycznej) w porównaniu z pierwotnym HRHPV. Zalecany w sytuacji braku możliwości wykonania rekomendowanego testu HRHPV. Model nie uległ zmianom w porównaniu ze *Stanowiskiem PTKiPSM 2022*, DS nie uzyskał rekomendacji do zastosowania w połączeniu z pierwotną cytologią (ryc. 5).

Algorytm 5

Zgodnie ze *Stanowiskiem PTKiPSM 2022* jest modelem rekomendowanym dla kobiet poniżej 25. rż. i opartym na pierwotnej cytologii. Dostępne polskie opublikowane badanie, mimo że obiecujące, uznano za niewystarczające do zarekomendowania DS w tej grupie wiekowej [31]. Algorytm 5 prezentuje rycina 6.

Rekomendacje dodatkowe

- Rekomendowane jest analogiczne zastosowanie DS w monitorowaniu/obserwacji po nieprawidłowych wynikach testów skriningowych, kolposkopii lub leczeniu ekscyzyjnym zgodnie ze wskazanymi powyżej rekomendacjami.

Dodatni wynik DS implikuje kolposkopię, ujemny wynik DS monitorowanie/obserwację z kontrolnym HPV-zależnym testem skriningowym za rok.

- W przypadku niesatysfakcjonującego wyniku DS z powodu niewystarczającej liczby komórek w preparacie (nisko „komórkowość” preparatu) zalecane jest powtórne pobranie materiału do testu.

Zastosowanie DS zgodnie z przedstawionymi powyżej rekomendacjami prowadzi w porównaniu z zastosowaniem cytologii jako testu selekcji we wskazanych sytuacjach klinicznych do zmniejszenia liczby wykonywanych kolposkopii i wcześniejszego wykrywania zmian HSIL/CIN3+ [30], czyli optymalizacji procesu (podsumowanie nieuwzględnienia aspektu ekonomicznego).

Zastosowanie algorytmów postępowania na etapie podstawowym (kwalifikacji do etapu eksperckiego lub monitorowania) w oparciu ocenę wartości ryzyka HSIL/CIN3+ na podstawie *Stanowiska PTKiPSM 2022* oraz opcjonalnie w oparciu o wyniki testów skriningowych, z uwzględnieniem aktualizacji zawartych w niniejszym dokumencie (skrót: tab. 2)

Zalecana globalnie HPV-zależna strategia prewencji RSM opierająca się o populacyjne szczepienia przeciwko HPV oraz o pierwotny test w kierunku DNA HRHPV z zastosowaniem dodatkowych testów selekcji ryzyka HSIL/CIN2+ oraz istotnej roli historii skriningu w ocenie ryzyka, implikuje duże skomplikowanie procesu analizy indywidualnego ryzyka ocenianego przypadku. Dodatkowo zależność ryzyka zmian przedrakowych i raka od wieku pacjentki, a w przyszłości konieczność oceny statusu szczepienia, komplikuje powyższą analizę. Oparcie się więc wyłącznie o wyniki testów przesiewowych musi prowadzić do dużych uproszczeń i zastosowanie prostych schematów postępowania w nowoczesnej prewencji RSM staje się niemożliwe oraz odbywać się będzie kosztem bezpieczeństwa uczestniczek skriningu. Dlatego w aktualnym Stanowisku postępowanie oparte o wyniki testów zarekomendowane zostało jako opcjonalne.

Postępowaniem z wyboru jest postępowanie oparte o ryzyko HSIL/CIN3+ z zastosowaniem aplikacji mobilnej ASCCP2019. Podstawą implementacji do polskich warunków postępowania w oparciu o ryzyko jest stwierdzenie zawarte w dokumencie głównym wskazanych rekomendacji: „kobiety, u których uzyskano podobne kombinacje wyników testów i historii skriningu, są w znacznej mierze obciążone podobnym ryzykiem CIN 3+, niezależnie od lokalizacji geograficznej, rasy, pochodzenia etnicznego i pozycji społeczno-ekonomicznej” [24]. Warunkiem implementacji do warunków krajowych jest natomiast przestrzeganie standaryzacji wszystkich procedur składowych skriningu zgodnie z rekomendacjami Projektu KOLPOSKOPIA 2020, w tym w szczególności *Polskiej nomenklatury kolposkopowej, Polskich protokołów kolposkopowych, Stanowiska PTKiPSM 2022* z uwzględnieniem aktualizacji zawartych w niniejszym dokumencie.

Stosowanie w praktyce klinicznej standaryzowanej procedury kolposkopowej jako podstawowej w uzyskaniu diagnostycznego materiału biopsyjnego koniecznego do postawienia rozpoznania histopatologicznego, w oparciu o rekomendacje *Polskiej nomenklatury kolposkopowej* oraz *Polskich protokołów kolposkopowych*, z uwzględnieniem roli pobrania materiału z kanału szyjki/ECC oraz aktualizacji zawartych w niniejszym dokumencie (skrót: tab. 3), z wyłączeniem kobiet w ciąży

Ewolucyjne przejście od kolposkopii „klasycznej” do kolposkopii standaryzowanej to fakt, który dokonuje się równocześnie z ewolucyjnym odejściem od prewencji pierwotnej w oparciu o cytologię ginekologiczną na rzecz strategii opartej o pierwotny test HRHPV.

Istotnie wyższa czułość diagnostyczna testu HRHPV w porównaniu z cytologią, łącznie ze znacząco niższą swoistością testu HRHPV, implikuje potencjalnie istotne zwiększenie liczby wykonywanych kolposkopii z jednej strony oraz konieczność zmierzenia się z wyzwaniem konieczności detekcji kolposkopowej zmian niżej zaawansowanych, tym samym trudniejszych, a czasami niemożliwych do identyfikacji kolposkopowej, oraz o nieklasycznym przebiegu, w tym bez pośredniego stadium histologicznego LSIL [32,33]. Przykład cienkiego HSIL (ang. *thin-HSIL*), który rozwija się w poniżej 10. warstw komórek, to aktualnie jedno z licznych wyzwań standaryzowanej kolposkopii. Niezależnym wyzwaniem współczesnej prewencji wtórnej RSM, w tym kolposkopii, jest zwiększający się odsetek zmian gruczołowych, w tym raków gruczołowych oraz raków HPV-niezależnych [11], które to rosące odsetki nie wiążą się z rosnącą bezwzględną liczbą wskazanych raków, ale zwiększającą się liczbą wcześniej wykrywanych zmian śród nabłonkowych dużego stopnia zależnych od HPV, zanim dojdzie do rozwoju raka, tym samym istotnym zmniejszaniem ich liczby, co jest procesem postępującym ze względu na rosnącą liczebność populacji zaszczepionej przeciwko HPV.

Warunkiem osiągnięcia oczekiwanej skuteczności diagnostycznej kolposkopii jest jej standaryzacja [34]. Standaryzacja dotycząca nomenklatury kolposkopowej, wszystkich składowych procedury – od oceny przedkolposkopowej, poprzez badanie kolposkopowe z zastosowaniem wskazanego protokołu, do etapu pokolposkopowego [10].

Przeważająca większość wytycznych kolposkopowych na świecie wskazuje jako obowiązującą nomenklaturę IFCCP 2011, w tym rekomendacje Projektu KOLPOSKOPIA 2020 w *Polskiej nomenklaturze kolposkopowej*. Z kolei standaryzacja samej procedury znajduje swoje miejsce już w regionalnych dokumentach, które uwzględniają lokalne realia. W polskich warunkach rolę tę pełnią *Polskie protokoły kolposkopowe*. Standaryzacja procedury nie dotyczy wyłącznie techniki jej wykonania, ale także koniecznego zakresu, w tym m. in. konieczności pobrania bioptatów czy samplingu endocerykalnego (ECC i/lub ECB) i we wskazanych sytuacjach klinicznych stała się faktem od wielu lat w różnych rekomendacjach lokalnych. Już w wytycznych z 2012 roku SOGC wskazało na konieczność pobierania w trakcie kolposkopii minimum 2 bioptatów, jeśli zostanie zidentyfikowana jakakolwiek zmiana kolposkopowa oraz na konieczność wykonania ECC u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem cytologicznym AGC, a dodatkowo u pacjentek po 35. rż. oraz z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi bez względu na wiek – samplingu endometrialnego [35]. Podobnie rekomendacje ASCCP 2019 z aktualizacją dla ECC z 2022 roku standaryzują wskazaną minimalną liczbę pobranych w trakcie kolposkopii bioptatów na 2–4, jak i sytuacje, w których konieczne jest wykonanie ECC [36]. W podobnym kierunku ewoluują wytyczne europejskie EFC [37, Expert Colposcopy in progress]. Także potencjalna wartość bioptatów losowych dla większych nieprawidłowości skriningowych etapu przedkolposkopowego przy braku zmian kolposkopowych może zwiększyć czułość kolposkopii [10,38].

Podkreślić jednak należy, że nie są to wskazania uniwersalne; np. BSCCP zaleca pobranie bioptatów celowanych wyłącznie w przypadku rozpoznania zmian cytologicznych dużego stopnia, a ECC nie zaleca nawet w przypadku rozpoznania AGC [39].

Stanowisko PTKiPSM 05/2023 w zakresie kolposkopii standaryzowanej opiera się aktualnie na najnowszym prospektywnym przekrojowym badaniu wieloośrodkowym opublikowanym w *Lancet* 03/2023, które obiektywizuje dotychczas zróżnicowane w wynikach i wnioskach badania dotyczące wartości diagnostycznej kolposkopii z czułością 30–100% [40–43]. Badanie ESTAMPA jest przekrojowym badaniem wieloośrodkowym, które objęło 42 502 kobiety, wydającym się rozstrzygać o roli standaryzacji procedury kolposkopowej w celu osiągnięcia jej maksymalnej wartości diagnostycznej [34]. Wszystkie uczestniczki poddano cotestingowi, a HPV-dodatnie – kolposkopii. W przypadku prawidłowej kolposkopii (wynik <hHSIL/CIN2) pacjentki po 18-miesięcznym monitorowaniu kierowano na powtórny test HRHPV, który, jeśli był dodatni, implikował kolejną kolposkopię. Dla badania przyjęto oparty o klasyfikację IFCCP 2011 następujący protokół kolposkopowy:

- u wszystkich pacjentek pobierano 2–3 bioptatów w przypadku obecności zbielenia nabłonka i jednocześnie TZ1 lub TZ2,
- ECC wykonywano u wszystkich pacjentek z TZ3;
- typ 2 lub 3 wycięcia zmiany był wykonywany u pacjentek z cytologicznym rozpoznaniem HSIL lub HSIL/CIN2+ w badaniu histopatologicznym.

W przypadku wystąpienia niezgodności reoceny dokonywał zespół wielodyscyplinarny.

Oceny histopatologicznej dokonywano zgodnie z zaleceniami Projektu LAST2012.

Osiągnięta czułość kolposkopii dla HSIL/CIN3+ wyniosła 91,2%, a swoistość 50,1% dla poniżej HSIL/CIN2 i 47,1% dla poniżej HSIL/CIN3. Czułość kolposkopii była zależna od wieku – dla kobiet w wieku 30–49 lat wyniosła 93,5%, a 77,6% dla wieku 50–65 lat. Czułość dla kobiet z prawidłowym wynikiem cytologii była znacząco niższa niż z nieprawidłową (85,9% dla NILM i 97,2% dla ASC-US lub LSIL). Podobnie z TZ1 i TZ3 (odpowiednio 93,8% i 75,8%). Istotne różnice odnotowano w czułości kolposkopii w zależności od liczby pobranych bioptatów. Dla HSIL/CIN3+ wyniosła ona 45,9% jeśli nie pobrano żadnego wycinka i 96,4% jeśli pobrano jeden, 100% w przypadku pobrania 3 i 4. Wniosek, że kolposkopia może być optymalizowana poprzez właściwą standaryzację i stosowana jako czułe narzędzie selekcji ryzyka HSIL/CIN2+ jest zbliżony z dotychczasowym stanowiskiem PTKiPSM.

Stosowanie w praktyce klinicznej właściwego protokołu kolposkopowego w oparciu o rekomendacje *Polskich protokołów kolposkopowych*, ze wskazaniem protokołu podstawowego (aktualizacja 05/2023) jako minimum kolposkopowego w polskich warunkach (skrót: Tabela 3)

Zgodnie z rekomendacjami *Polskich protokołów kolposkopowych* **protokół podstawowy** należy traktować jako obligatoryjny minimalny zakres kolposkopii w polskich warunkach w prewencji wtórnej RSM, w strategii HPV-zależnej, dla procedury wykonywanej po zakończeniu podstawowego etapu skriningu. *Stanowisko PTKiPSM 05/2023* prezentuje zakres protokołu podstawowego rozszerzony o postępowanie będące konsekwencją etapu eksperckiego (procedury kolposkopowej, leczenia ekscyzyjnego lub ablacyjnego oraz zaawansowanego monitorowania) z aktualizacjami uwzględniającymi przegląd najnowszych kierunkowych badań [36]. Prezentowany protokół podstawowy nie dotyczy kobiet w ciąży, ECC jest u nich nieakceptowalne.

Tabela 3. Kolposkopowy protokół podstawowy z uwzględnieniem postępowania po leczeniu – aktualizacja 05/2023 (czcionką pogrubioną wskazano aktualizacje).

Obligatoryjny minimalny zakres kolposkopii obejmuje z wyłączeniem kobiet w ciąży:

- biopsję celowaną (w szczególności ze zmian ocenionych jako nieprawidłowe obrazy kolposkopowe, podejrzanych o inwazję, z obszarów podejrzanej metaplastji oraz innych miejsc podejrzanych),
- ECC (minimum) i/lub ECB (opcjonalnie) w przypadku:
 - TZ3 (obligatoryjnie) i TZ2 (opcjonalnie),
 - potwierdzenia obecności HRHPV typów 16 i/lub 18,
 - rozpoznań cytologicznych ASC-H+ (ASC-H, AGC, HSIL lub RSM),

- pozytywnego wyniku cytologicznego testu immunocytochemicznego p16/Ki67,
- większych nieprawidłowości skriningowych i niestwierdzenia nieprawidłowych obrazów kolposkopowych,
- rozważania następnego wykonania procedur ablacyjnych (krio- lub laseroablacji),
- **pacjentek leczonych wcześniej z powodu potwierdzonego lub podejrzanego stanu przedrakowego bez względu na wskazania do aktualnej kolposkopii,**
- **pacjentek w trakcie monitorowania/obserwacji HSIL/CIN2 (opcjonalnie HSIL niesklasyfikowany).**

Stosowanie standaryzowanej procedury kolposkopowej (bez pobrania wycinków) jako integralnej, poprzedzającej i towarzyszącej każdej procedurze ekscyzyjnej (wykonanej zarówno w oparciu o pokolposkopowy wynik HP, jak i w standardzie leczenia przyspieszonego) oraz ablacyjnej w celu właściwej kwalifikacji do rodzaju procedury, a w przypadku procedur ekscyzyjnych dodatkowo do typu wycięcia oraz optymalnego ich wykonania (pod kontrolą kolposkopu)

Powyższe rekomendacje zastosowania standaryzowanej procedury kolposkopowej (bez pobrania wycinków) mają na celu przede wszystkim minimalizację liczby przypadków poekscyzyjnych z dodatnim marginesem chirurgicznym oraz w przypadku procedur ablacyjnych objęcia procedurą całej zmiany kolposkopowej [44]. Ocena uwidocznienia nowego połączenia międzynabłonkowego (ang. *new-SCJ*), a w konsekwencji typu strefy transformacji, a także dokładnej lokalizacji zmiany kolposkopowej, pozwala na kwalifikację do właściwego typu wycięcia (typy 1–3), a także umożliwia wybór właściwego postępowania [24,45]. Niezależną rolę kolposkopii bezpośrednio poprzedzającej procedurę leczniczą i jej towarzyszącej, jest wykluczenie zmian kolposkopowych w pochwie, co pozwala na kwalifikację do zabiegu o właściwym zakresie i może mieć szczególne znaczenie w przypadku zastosowania leczenia przyspieszonego, a wynika z celów badania kolposkopowego [37].

Kolposkopia nie jest rekomendowana jako test pierwotny w prewencji wtórnej RSM w związku z niewystarczającą czułością i brakiem wymaganej walidacji klinicznej dla testu pierwotnego – nie jest rekomendowana jako pierwotny test skriningowy przez żadne poważne gremium naukowe na świecie

Kolposkopia pozostaje tematem licznych badań klinicznych od kilku dziesięcioleci głównie jako narzędzie selekcji ryzyka HSIL/CIN2+ w grupach o podwyższonym ryzyku opartym o nieprawidłowe

wyniki testów przesiewowych (pierwszo- i drugorzędowych), historycznie nieprawidłowych wyników cytologicznych [40-43,47-52]. Jednym z nielicznych prospektywnych badań opartych na stosunkowo dużym materiale (1768 pacjentek), porównującym dokładność diagnostyczną kolposkopii w grupach ryzyka i przesiewowej, jest badanie Cantora i wsp. [46] - badanie standaryzujące pobranie bioptatów celowanych i losowych, lub tylko losowych w przypadku braku zmian kolposkopowych, w każdym ocenianym przypadku, który wcześniej został zweryfikowany m. in. cytologicznie oraz testem HRHPV. Przy tak ustalonym protokole kolposkopowym, definiując chorobę jako hHSIL+, a próg odcięcia dla kolposkopii jako LSIL (aktualnie zmiany w stopniu 1), uzyskano dla grupy ryzyka 98,3% czułość kolposkopii i 45,1% swoistość. W przypadku zdefiniowania choroby także jako hHSIL+, ale progu odcięcia dla kolposkopii jako HSIL (aktualnie zmiany w stopniu 2), uzyskano dla grupy ryzyka 71,4% czułość kolposkopii i 81,3% swoistość. Z kolei w przypadku zdefiniowania choroby jako hLSIL+ i kolposkopowej diagnozy LSIL (stopień 1) osiągnięto czułość 87,9% i swoistość 56,6%. Określenie choroby jako hLSIL+ i diagnozy kolposkopowej HSIL (stopień 2) osiągnięta czułość spadła do 51,5% przy wzroście swoistości do 86,6%. Znacznie niższe wartości diagnostyczne czułości kolposkopii osiągnięto w grupie przesiewowej: próg dla choroby hHSIL+, próg dla kolposkopii HSIL (stopień 2) – czułość 19,1%, swoistość 96,1%; próg dla choroby hHSIL+, próg dla kolposkopii LSIL (stopień 1) – czułość 28,6%, swoistość 87,7%. Kolposkopia nie może więc być zalecana jako pierwotny test przesiewowy z wyłączeniem VIA (oraz przyszłego potencjału uczenia maszynowego AVE) [53] dla krajów o niskim indeksie rozwoju (HDI).

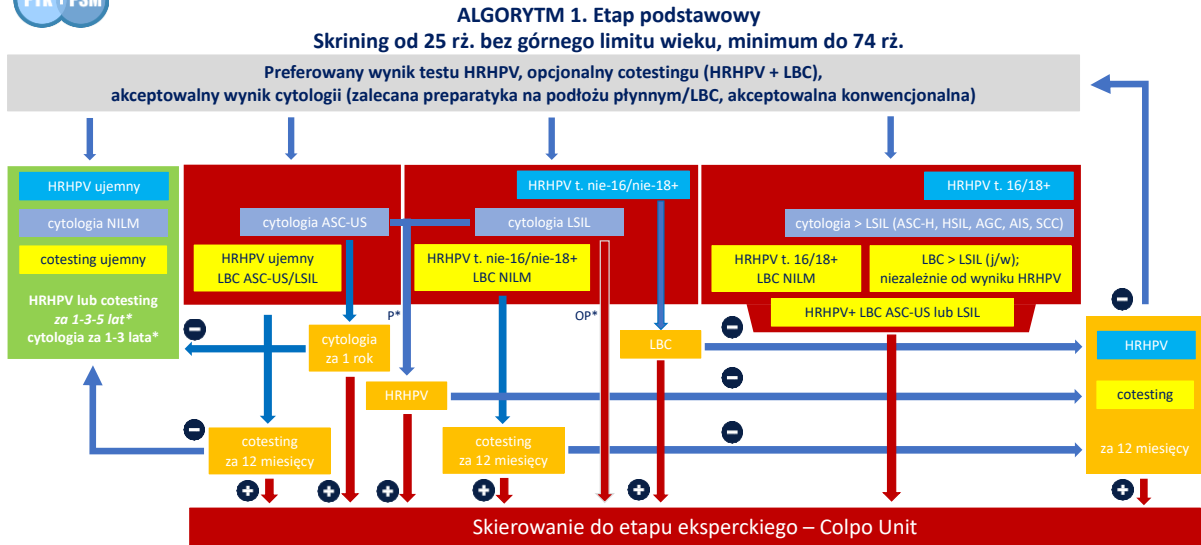
Kolposkopia oparta o algorytmy uczenia maszynowego, tzw. „sztucznej inteligencji” (AI), nie uzyskała do tej pory nigdzie na świecie walidacji do zastosowania w praktyce klinicznej, jest metodą eksperymentalną na podstawie której nie mogą być podejmowane decyzje kliniczne; pełną odpowiedzialność medyczną i prawną za zastosowanie metody ponosi lekarz wykonujący badanie z jej użyciem

Nie może więc być zastosowana aktualnie jako narzędzie skriningowe RSM w żadnej sytuacji klinicznej. Zaawansowane i obiecujące badania trwają nad zastosowaniem AI w kolposkopii jako skuteczniejszej diagnostycznie alternatywy dla krajów o niskim HDI, które stosują jako test przesiewowy wzrokową ocenę z użyciem kwasu octowego (VIA), często przez nisko wykwalifikowany personel. Zastosowanie zautomatyzowanej oceny wizualnej (AVE), wykorzystującej sztuczną inteligencję w połączeniu z pozyskanymi cyfrowymi obrazami szyjki macicy, także przez personel nielekarski, jako procedury następnej po wybranych dodatnich wynikach testu HRHPV14 z rozszerzonym genotypowaniem (poza typy 16 i 18) oraz z użyciem programów opartych o obliczenia ryzyka HSIL/CIN3+ może pozwolić w tych krajach na maksymalizację detekcji stanów przedrakowych, zminimalizować szkody i w konsekwencji zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność z powodu RSM, rozwiązanie nie jest rekomendowane dla krajów o wysokim HDI [53].

W diagnostyce HPV-niezależnych raków szyjki macicy kolposkopia nie ma potwierdzonej skuteczności diagnostycznej jako test skriningowy; nie jest aktualnie znane przesiewowe narzędzie diagnostyczne o potwierdzonej skuteczności klinicznej dla detekcji HPV-niezależnych raków szyjki macicy; wiedza o prekursorach (stanach przedrakowych) tych nowotworów jest bardzo ograniczona, nie są one uwzględnione w najnowszej, 5. edycji klasyfikacji WHO 2020

W dobie dokonującego się i oczekiwanego spadku bezwzględnej liczby RSM dzięki wdrożeniu HPV-zależnej strategii jego prewencji spodziewany jest wzrost w ogólnej liczbie RSM odsetka raków HPV-niezależnych, który aktualnie oceniany jest na ok. 5% [54]. W 2020 roku WHO w najnowszej 5. klasyfikacji nowotworów żeńskich narządów płciowych wskazała, że część RSM nie jest związana z infekcją HRHPV i dotyczy to w szczególności raków gruczołowych, jednocześnie nie wskazując w nowej klasyfikacji prekursorów tych nowotworów [33]. Jest oczywiste, że wykrywanie ich dzięki narzędziom strategii HPV-zależnej jest niemożliwe, co w żadnym stopniu nie umniejsza skuteczności HPV-zależnej strategii prewencji RSM prowadzącej do jego populacyjnej eliminacji [55]. Abstrahując od różnych powodów HPV-niezależności RSM – od fałszywie negatywnej (związanej także z ograniczeniami diagnostycznymi) do prawdziwie negatywnej (prawdziwie HPV-niezależnej) kwestią kluczową są aktualne możliwości ich detekcji. Opierając się na zaktualizowanym przeglądzie piśmiennictwa z 2022 roku [56], najczęstszy z HPV-niezależnych raków gruczołowych Gastric-Type Adenocarcinoma (GCA), będący jednocześnie drugim najczęstszym spośród wszystkich raków gruczołowych szyjki macicy, obejmującym około 10% ich przypadków, występuje najczęściej w górnej części szyjki, stąd strefa transformacji pozostaje niezmienną kolposkopowo, ale w miarę rozwoju nowotworu szyjka może powiększać swoje rozmiary. Mogą być natomiast widoczne zmiany w badaniu ultrasonograficznym szyjki oraz MRI. Nie dysponujemy jednak aktualnie żadnymi wiarygodnymi badaniami, które wskazują skuteczne narzędzie skriningu tego nowotworu. Podobna sytuacja dotyczy pozostałych raków HPV-niezależnych, szczególnie w kontekście ich wczesnego wykrywania, z podkreśleniem braku skutecznych metod detekcji ich prekursorów. Wiele z tych raków cechuje się agresywnym przebiegiem i niskim odsetkiem przeżyć. W ich detekcji nadzieje budzi diagnostyka molekularna.

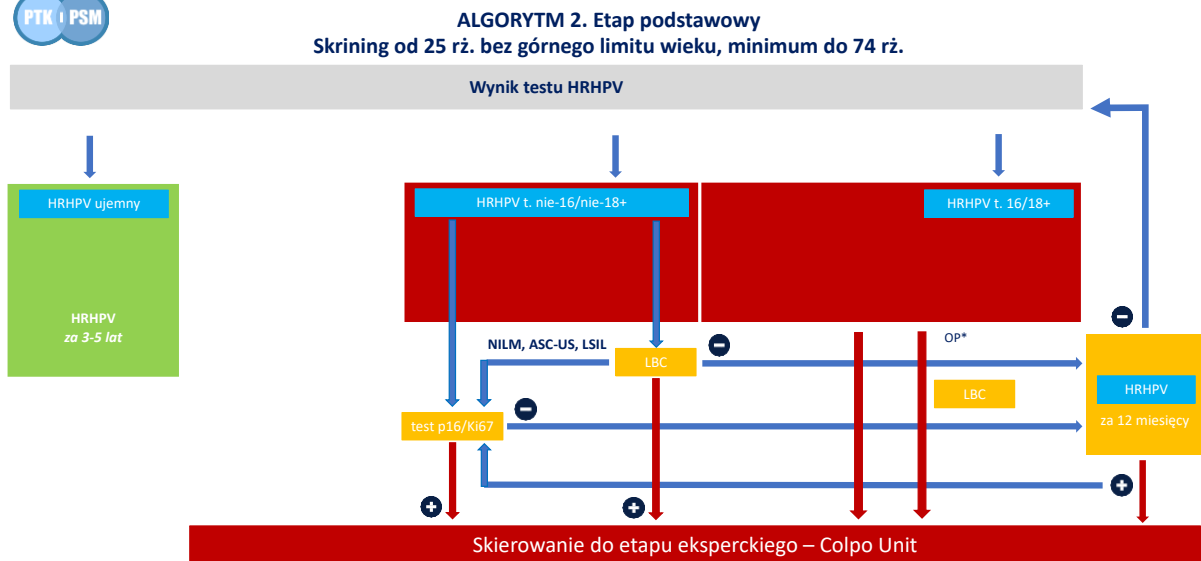
Rycina 1. Algorytm 1.



*osoby z deficytem odporności obligatoryjnie co 12 m-cy
OP* - opcja; P* - preferowane

model skryningowy oparty o: test HRHPV cytologię cotesting

Rycina 2. Algorytm 2.

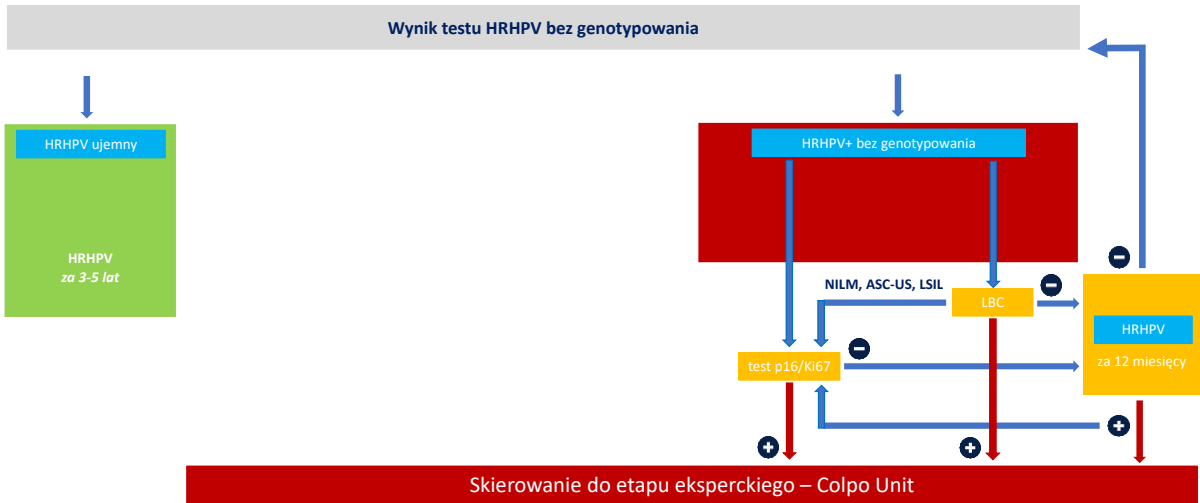


OP* - opcja

model skryningowy oparty o: test HRHPV

Rycina 3. Algorytm 2A.

ALGORYTM 2A. Etap podstawowy
Skrining od 25 rż. bez górnego limitu wieku, minimum do 74 rż.

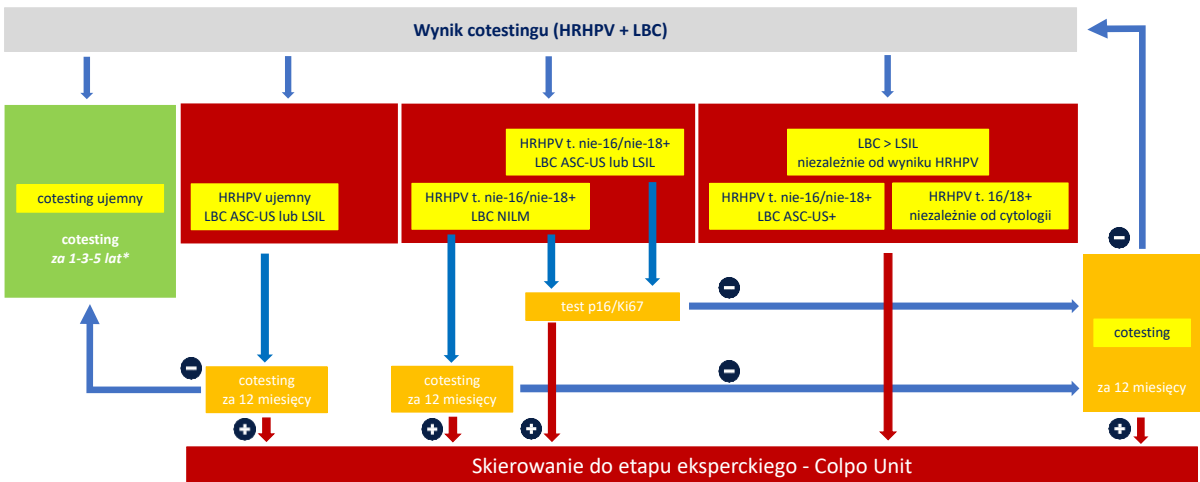


OP* - opcja

model skringowy oparty o: **test HRHPV bez genotypowania**

Rycina 4. Algorytm 3.

ALGORYTM 3. Etap podstawowy
Skrining od 25 rż. bez górnego limitu wieku, minimum do 74 rż.



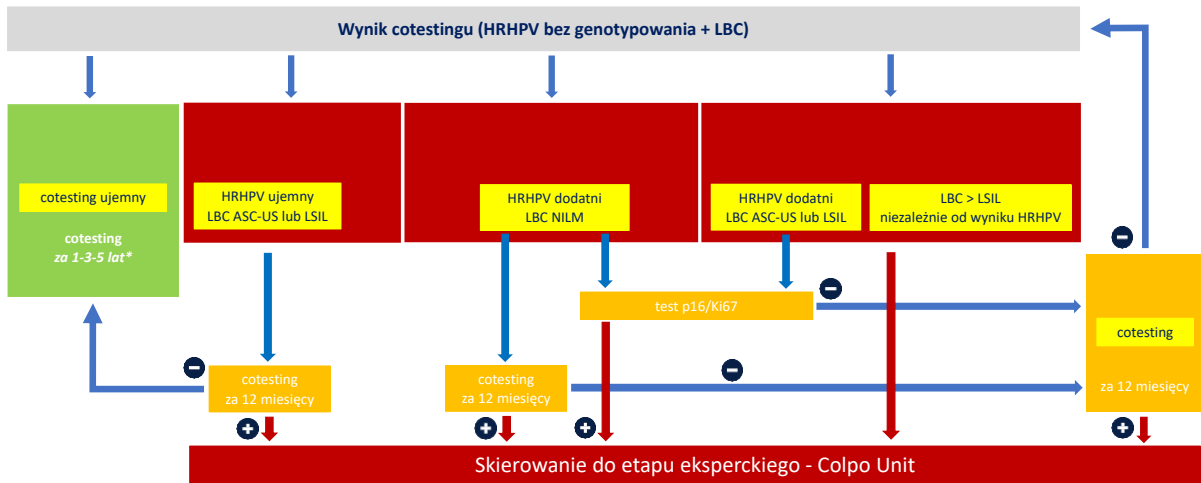
*osoby z zaburzeniami odporności obligatoryjnie co 12 m-cy

model skringowy oparty o: **cotesting**

Rycina 5. Algorytm 3A.



ALGORYTM 3A. Etap podstawowy Skryning od 25 rż. bez górnego limitu wieku, minimum do 74 rż.



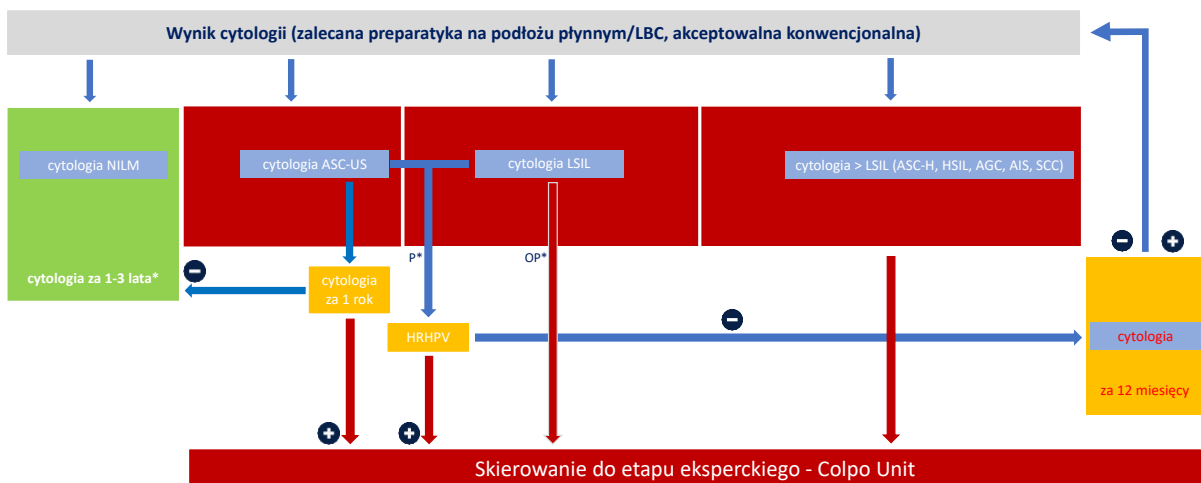
*osoby z zaburzeniami odporności obligatoryjnie co 12 m-cy

model skryningowy oparty o: cotesting bez genotypowania

Rycina 6. Algorytm 4.



ALGORYTM 4. Etap podstawowy Skryning od 25 rż. bez górnego limitu wieku, minimum do 74 rż. – cytologia, test pierwotny akceptowalny, gdy niedostępny jest test HRHPV

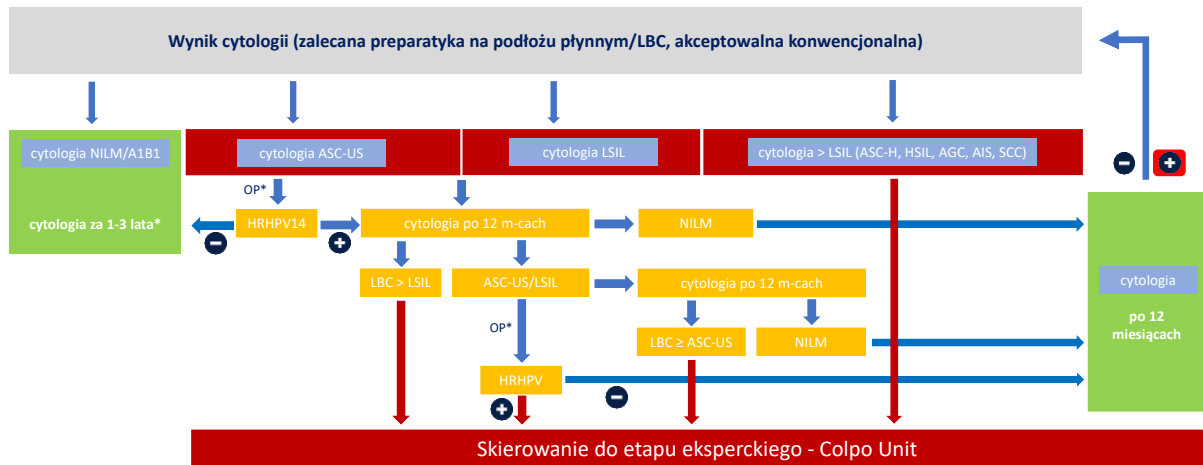


*osoby z zaburzeniami odporności obligatoryjnie co 12 m-cy
OP* - opcja; P* - preferowane

model skryningowy oparty o: cytologię

Rycina 7. Algorytm 5.

ALGORYTM 5. Etap podstawowy
Skryning poniżej 25 rż. bez dolnego limitu wieku – cytologia, test pierwotny preferowany



*osoby z zaburzeniami odporności obowiązkowo co 12 m-cy
OP* - opcja

model skryningowy oparty o: cytologię

Podsumowanie

... edycja po zakończeniu etapu publicznych komentarzy, zamknięcie etapu 30. czerwca 2023 roku

Skróty wyników testów przesiewowych zastosowane w Stanowisku:

LBC ujemna (-) = wynik prawidłowy = NILM/A1B1

LBC dodatnia (+) = wynik nieprawidłowy = ASC-US+ obejmuje:

ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, AGC, AIS, SCC

cotesting ujemny (-) obejmuje:

HRHPV ujemny NILM (kontrolny cotesting za 3-5 lat)

HRHPV ujemny ASC-US lub LSIL (kontrolny cotesting za 12 miesięcy także w kolejnych rundach skryningu)

cotesting dodatni (+) = nieprawidłowy obejmuje:

HRHPV dodatni niezależnie od wyniku cytologii
cytologię > LSIL niezależnie od wyniku HRHPV

LBC > LSIL = ASC-H+ obejmuje:

ASC-H, HSIL, AGC, AIS, SCC

Słownik znaczenia terminów użytych w Stanowisku:

Aplikacja mobilna ASCCP 2019: dostępna online aplikacja mobilna do praktycznego zastosowania rekomendacji ASCCP 2019.

Cytologia następową (ang. reflex cytology): jest dodatkowym testem selekcyjnym koniecznym do wykonania przez laboratorium w razie uzyskania dodatniego wyniku testu HRHPV w celu wskazania dalszych kroków postępowania.

Cytologia towarzysząca: jest testem towarzyszącym testowi HRHPV w teście połączonym/cotesting.

Cytopatolog ginekologiczny: patomorfolog, dysponujący kierunkowym szkoleniem dodatkowym oraz odpowiednim doświadczeniem własnym w zakresie oceny cytologii ginekologicznej w preparatyce na podłożu płynnym oraz konwencjonalnej, obejmującej ocenę immunocytochemicznego testu p16/Ki67.

HPV: oznacza w prezentowanym stanowisku test w kierunku wysokoonkogennych typów HPV według definicji International Agency for Research on Cancer (IARC), obejmującym 12 typów uważanych za karcynogeny klasy 1 oraz typ 68, uważany za karcynogen klasy 2A (tj. łącznie typy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68).

HRHPV: oznacza w prezentowanym stanowisku test genotypujący typy 16 i 18 (wskazujący jednoznacznie wykryty typ wirusa) oraz fenotypujący pozostałe (wskazujący na możliwą obecność w badanym materiale jednego lub kilku z pozostałych typów HPV innych niż 16 i/lub 18 tj. HPV nie-16/nie-18 (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68), bez precyzyjnego wskazania typu wykrytego wirusa).

HSIL (CIN2+): obejmuje rozpoznania histopatologiczne HSIL (CIN2), HSIL (CIN3), AIS i raka szyjki macicy.

HSIL (CIN3+): obejmuje rozpoznania histopatologiczne HSIL (CIN3), AIS i raka szyjki macicy.

Leczenie ekscyzyjne (wycięcie zmiany): obejmuje procedury usunięcia strefy przejściowej i uzyskania materiału tkankowego do badania histopatologicznego, takie jak resekcja pętlą elektryczną (LEEP), konizacja laserowa, resekcja strefy transformacji dużą pętlą (LLETZ) i konizacja chirurgiczna (zimnym nożem/CKC).

Monitorowanie: oznacza powtarzanie testów diagnostycznych (pierwotnego przesiewowego testu HPV, testu połączonego lub izolowanego badania cytologicznego) w odstępach krótszych niż zalecane w rutynowym skriningu, u pacjentek z podwyższonym ryzykiem zmian HSIL (CIN2+).

Pierwotny test HPV: test HPV stosowany jako jedyne, izolowane badanie w skriningu lub w monitorowaniu, nie wyklucza możliwości zastosowania testów następowych (cytologii lub testu p16/Ki67).

Standaryzowana kolposkopia: kolposkopia wykonana w oparciu o obowiązujące krajowe rekomendacje (aktualnie: Rekomendacje Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, KOLPOSKOPIA 2020: Protokoły Kolposkopowe, Konsensus Ekspertów – Podsumowanie).

Test następowy: jest swoistym dodatkowym testem selekcyjnym koniecznym do wykonania przez laboratorium – w razie uzyskania dodatniego wyniku testu przesiewowego w celu wskazania dalszych kroków postępowania, np.: rozpoznanie cytologiczne ASC-US implikuje wykonanie następowego testu HPV.

Test p16/Ki67: oznacza immunocytochemiczny test p16/Ki67 wykonany w zautomatyzowanej preparatyce, oceniony przez cytopatologa ginekologicznego.

HPV-zależny skrining RSM: termin ten odnosi się w niniejszym dokumencie do testu połączonego lub pierwotnego badania przesiewowego w kierunku HPV oraz w ramach monitorowania po uzyskaniu nieprawidłowego wyniku, nie jest natomiast używany w odniesieniu do następowego testu HPV jako testu selekcyjnego w przypadku cytologicznego rozpoznania ASC-US. Test HPV i dodatni wynik testu HPV omawiane w niniejszym dokumencie odnoszą się tylko do wskazanych wysokoonkogennych typów HPV.

Test połączony (cotesting): oznacza skrining lub monitorowanie za pomocą jednoczasowego badania cytologicznego i testu HPV.

Tymczasowe Rekomendacje 01/2021: oznaczają opublikowany dokument, pt. „Skrining raka szyjki macicy w Polsce w okresie pandemii SARS-CoV-2: Tymczasowe Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy - podsumowanie styczeń 2021”.

Piśmiennictwo:

1. Narodowa Strategia Onkologiczna, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna-nso>. Wyszukane 2023/05/20
2. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2016;3(5):635-657. Published 2016 Oct 12.
3. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1354685/retrieve> (05.05.2022).

4. Jach R, Mazurec M, Trzeszcz M, Zimmer M, Kedzia W, Wolski H. Cervical cancer screening in Poland in current SARS-CoV-2 pandemic: Interim guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians and the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology - a summary January 2021. *Ginekol Pol.* 2021;92(2):165-173.
5. Bidziński M et al. Cervical cancer screening guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians – June 2021. *Gin i Perin Prakt.* 2022; 7(2):96-98.
6. Trzeszcz M, Mazurec M, Jach R, et al. Stanowisko PTKiPSM – sierpień 2022 roku. *Med Prakt Ginekol Położ,* 2022;6:67-80
7. Gultekin M, Ramirez PT, Broutet N, et al. World Health Organization call for action to eliminate cervical cancer globally. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(4): 426–427.
8. Arbyn M, Gultekin M, Morice P, et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer.* 2021; 148(2): 277–284.
9. Jach R, Mazurec M, Trzeszcz M, et al. KOLPOSKOPIA 2020: POLSKA NOMENKLATURA KOLPOSKOPOWA na podstawie mianownictwa IFCPC 2011 Podsumowanie Konsensusu Ekspertów Rekomendacje Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy. *Gin i Perinat Prakt,* 2020;5(4):182-185.
10. Jach R, Mazurec M, Trzeszcz M, et al. COLPOSCOPY 2020 - COLPOSCOPY PROTOCOLS: A Summary of the Clinical Experts Consensus Guidelines of the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology and the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians. *Ginekol Pol.* 2020;91(6):362371.
11. Fernandes A, Viveros-Carreño D, Hoegl J, Ávila M, Pareja R. Human papillomavirus-independent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(1):1-7.
12. Arbyn M, Snijders PJF, Meijer CJLM, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817–26
13. Chrysostomou AC, Kostrikis LG. Methodologies of primary HPV testing currently applied for cervical cancer screening. *Life* 2020;10:290.
14. Cuzick J, Adcock R, Kinney W, et al. Impact of HPV testing in opportunistic cervical screening: Support for primary HPV screening in the United States [published online ahead of print, 2023 Mar 22]. *Int J Cancer.* 2023;10.1002.
15. Locke A, Shah NR, Fetterman B, et al. Invasive Cervical Cancer After a Positive Pap Test Result and Negative Human Papillomavirus Test Result. *Obstet Gynecol.* 2021;138(4):580-581.
16. Trzeszcz M, Mazurec M, Jach R, et al. Liquid-Based Screening Tests Results: HPV, Liquid-Based Cytology, and P16/Ki67 Dual-Staining in Private-Based Opportunistic Cervical Cancer Screening. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(8):1420.
17. www.hologic.com. Wyszukane 20/05/2023.
18. www.SurePath.com. Wyszukane 20/05/2023.
19. Davey DD, Souers RJ, Goodrich K, Mody DR, Tabbara SO, Booth CN. Bethesda 2014 Implementation and Human Papillomavirus Primary Screening: Practices of Laboratories Participating in the College of American Pathologists PAP Education Program. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(10):1196-1202.
20. Zhao FH, Hu SY, Bian JJ, et al. Comparison of ThinPrep and SurePath liquid-based cytology and subsequent human papillomavirus DNA testing in China. *Cancer Cytopathol.* 2011;119(6):387-394.
21. Garcia A, Juarez M, Sacuj N, et al. Loss to Follow-Up and the Care Cascade for Cervical Cancer Care in Rural Guatemala: A Cross-Sectional Study. *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2100286.
22. Encyklopedia Zarządzania, <https://mfiles.pl/pl/index.php/Standaryzacja>. Wyszukane 20/05/2023.
23. Arbyn M, Gultekin M. 2020 ESGO LIST OF HPV ASSAYS THAT CAN USED FOR CERVICAL CANCER SCREENING. https://www.esgo.org/media/2021/07/ESGOvalidatedHPVassays_Arbyn-Gultekin.pdf. Wyszukane 20.05.2023.
24. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors [published correction appears in *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Oct;24(4):427]. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-131.
25. Saville M, Hawkes D, Keung M, et al. Analytical performance of HPV assays on vaginal self-collected vs practitioner-collected cervical samples: the SCoPE study. *J Clin Virol.* 2020;127:104375.
26. Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):881-888.
27. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol.* Published online October 11, 2018.

28. Gage JC, Raine-Bennett T, Schiffman M, et al. The Improving Risk Informed HPV Screening (IRIS) Study: Design and Baseline Characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022;31(2):486-492.
29. Risley C, Stewart MW, Geisinger KR, et al. STRIDES - STudying Risk to Improve DisparitiES in Cervical Cancer in Mississippi - Design and baseline results of a Statewide Cohort Study. *Prev Med.* 2021;153:106740.
30. Enduring Guidelines Dual Stain Summary for Public Comments Introduction. <https://www.asccp.org/Assets/3ea74663-c49c-4e93-84c0-7b74c75b1c0f/638189705338270000/enduring-guidelines-dual-stain-summary-for-public-comment-final-pdf>. Wyszukane 11/05/2023.
31. Trzeszcz M, Mazurec M, Jach R, et al. Is Primary HPV with Secondary p16/Ki67 Dual-Stain an Alternative HSIL-Risk Detection Strategy in Cervical Cancer Screening for Women under 30 Years?. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(11):2012. Published 2021 Oct 29.
32. Reich O, Regauer S. Thin HSIL of the Cervix: Detecting a Variant of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions With a p16INK4a Antibody. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(1):71-75.
33. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. In: WHO classification of tumours: female genital tumours. 5 edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, w2020: 631.
34. Valls J, Baena A, Venegas G, et al. Performance of standardised colposcopy to detect cervical precancer and cancer for triage of women testing positive for human papillomavirus: results from the ESTAMPA multicentric screening study. *Lancet Glob Health.* 2023;11(3):e350-e360.
35. Bentley J, Bertrand M, Brydon Lisabeth, et al. Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(12):1188-1202.
36. Massad LS, Perkins RB, Naresh A, et al. Colposcopy Standards: Guidelines for Endocervical Curettage at Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2023;27(1):97-101.
37. Redman CWE, Kesic V, Cruickshank ME, et al. European consensus statement on essential colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:57-62.
38. Robert G Pretorius, **Jerome L Belinson**, Raoul J Burchette, Ruifang Wu, You-Lin Qiao. Key Determinants of the Value of Random Cervical Biopsy at Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2019 Oct;23(4):241-247.
39. <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management/3-colposcopic-diagnosis-treatment-and-follow-up> Updated 5 January 2023. Wyszukane 20/05/2023.
40. Benedet JL, Anderson GH, Boyes DA. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985;65:557-62.
41. Kierkegaard O, Byrjalsen C, Frandsen KH, Hansen KC, Frydenberg M. Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:648-51.
42. Ang MS, Kaufman RH, Adam E, Riddle G, Irwin JF, Reeves KO, et al. Colposcopically directed biopsy and loop excision of the transformation zone. Comparison of histologic findings. *J Reprod Med* 1995;40:167-70.
43. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383-92.
44. Hilal Z, Rezniczek GA, Alici F, et al. Loop electrosurgical excision procedure with or without intraoperative colposcopy: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:377.e1-7.
45. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):166-172.
46. Cantor SB, Cárdenas-Turanzas M, Cox DD, et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):7-14.
47. Benedet JL, Matisic JP, Bertrand MA. The quality of community colposcopic practice. *Obstet Gynecol* 2004;103:92-100.
48. Monsonego J, Pintos J, Semaille C, Beumont M, Dachez R, Zerat L, et al. Human papillomavirus testing improves the accuracy of colposcopy in detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:591-8.
49. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 626-31.

50. Olaniyan OB. Validity of colposcopy in the diagnosis of early cervical neoplasia—a review. *Afr J Reprod Health* 2002; 6: 59–69.
51. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132: 259–65.
52. Brown BH, Tidy JA. The diagnostic accuracy of colposcopy - a review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;240: 182–86.
53. Perkins RB, et al. Use of risk-based cervical screening programs in resource-limited settings. *Cancer Epidemiol.* 2023;84:102369.
54. Cancer Genome Atlas Research Network, Albert Einstein College of Medicine, Analytical Biological Services, et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543:378–84.
55. Tjalma W. HPV negative cervical cancers and primary HPV screening. *Facts Views Vis Obgyn* 2018;10:107–13.
56. Giamella L, et al. HPV-Negative Adenocarcinomas of the Uterine Cervix: From Molecular Characterization to Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(33):15022.