



**Stanowisko Ekspertów Grupy Roboczej ds. Programu Profilaktyki RSM
Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy**

PODSUMOWANIE

z dnia 14. października 2024 roku

Robert Jach, Maciej Stukan, Maciej Mazurec

odnośnie do

The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer (v2024.0)

Jacek J. Sznurkowski, Lubomir Bodnar, Łukasz Szyłberg, Agnieszka Zołciak-Siwinska, Anna Dańska-Bidzińska, Dagmara Klasa-Mazurkiewicz, Agnieszka Rychlik, Artur Kowalik, Joanna Streb, Mariusz Bidziński and Włodzimierz Sawicki

J. Clin. Med. 2024, 13, 4351. <https://doi.org/10.3390/jcm13154351>

opublikowanych 25. lipca 2024 roku

PTKiPSM jako jedyne kierunkowe polskie towarzystwo naukowe, którego celem statutowym jest „upowszechnianie wiedzy oraz tworzenie forum edukacyjnego na temat chorób strefy anogenitalnej i HPV-zależnych, w tym w szczególności raka szyjki macicy”, aktywny członek kierunkowych federacji międzynarodowych: Międzynarodowej Federacji Patologii Szyjki i Kolposkopii (IFCPC) oraz Europejskiej Federacji Kolposkopii (EFC), a także jedyne w Polsce towarzystwo naukowe, które uzyskało zgodę ASCCP na edukację w zakresie Rekomendacji ASCCP 2019, z satysfakcją i niegasnącą nadzieją na sukces **polskiego hybrydowego modelu** prewencji wtórnej raka szyjki macicy (RSM), łączącego dwa aktywne w krajowych warunkach ramiona skriningowe (finansowane ze środków publicznych oraz finansowane ze środków prywatnych), przyjmuje rekomendacje PTGO dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy, jako zalecenia dla następnych etapów postępowania diagnostyczno-leczniczego w przypadku niepowodzenia prewencji pierwotnej i/lub wtórnej RSM.

Odnośne Stanowisko PTKiPSM jest odpowiedzią na liczne pytania i rosnący niepokój, w szczególności Członków naszego Towarzystwa, związany z publikacją 25. lipca 2024 roku wskazanego powyżej dokumentu rekomendacyjnego – tłumaczenie polskie: „Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej Diagnostyki i Leczenia Raka Szyjki Macicy /wersja 2024.0/” (nazwa skrócona stosowana w Stanowisku: Rekomendacje Sznurkowskiego 2024.0) przede wszystkim **w części dotyczącej skriningu RSM i postępowania ze zmianami przedrakowymi (strony 2-12)** [1].

Nazwa skrócona Rekomendacji jest kontynuacją naszej wcześniejszej propozycji „personifikacji” tego typu dokumentów, dotyczących szeroko rozumianej prewencji RSM w Polsce. Po pierwsze, jest ich stosunkowo duża liczba – w latach 2006-2024 zidentyfikowaliśmy minimum 16 dokumentów rekomendacyjnych adresowanych temu tematowi, nie uwzględniając dwóch stanowisk PTKiPSM. W samym lipcu 2024 opublikowano dwa kierunkowe dokumenty. Po drugie, w celu podkreślenia szczególnej roli sprawczej głównych Autorów (bez nich by nie powstały), ale także ich odpowiedzialności merytorycznej i moralnej za końcowy kształt dokumentu. Dlatego rekomendacje oznaczono nazwiskiem głównego Autora i rokiem publikacji.

W celu zapewnienia maksimum bezpieczeństwa Adresatek i Adresatów prewencji wtórnej RSM w Polsce, w tym planowanego nowego HPV-zależnego Programu Profilaktyki RSM finansowanego

przez NFZ, Eksperci Grupy Roboczej PTKiPSM, po dokonaniu szczegółowej analizy wskazanej części dokumentu, prezentują poniżej istotne doprecyzowania, komentarze i wyjaśnienia, które powinny służyć maksymalizacji merytorycznej wartości Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0, dokonane chronologicznie, zgodnie z tekstem oryginalnym w zakresie wskazanym powyżej.

Dla ułatwienia oceny analizowanego tekstu każdorazowo przytaczamy w cudzysłowie i kursywą treść ocenianego fragmentu Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0, oznaczając:

- **kolorem zielonym** – treści zgodne z wytycznymi najważniejszych kierunkowych towarzystw naukowych oraz ze stanowiskiem Ekspertów PTKiPSM,
- **kolorem czerwonym** – treści niezgodne z faktami, aktualną wiedzą lub praktyką,
- **kolorem żółtym** – treści wymagające doprecyzowania.

W nawiasach okrągłych (X) wskazano referencje Autorów **Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0**, a **w kwadratowych [Y]** referencje **Grupy Roboczej PTKiPSM**.

Analiza tekstu

W celu uspokojenia obaw Członków naszego Towarzystwa i potencjalnych pozostałych polskich ginekologów zaangażowanych w skrining RSM przytaczamy zaprezentowane na początku dokumentu kluczowe z punktu widzenia prewencji wtórnej RSM deklaracje Autorów Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0.

Następnie poddajemy systematycznej ocenie najważniejsze, kontrowersyjne punkty Rekomendacji z zachowaniem porządku chronologicznego.

1. Background (tł. pol.: Wprowadzenie)

- „**Recommendations apply to women over the age of 18, who suffer from cervical cancer**” (tł. pol.: **Wytyczne dotyczą kobiet powyżej 18 roku życia, które chorują na raka szyjki macicy**) [1 - cytata: strona 2, akapit 2], co należy rozumieć, że **nie dotyczą kobiet zdrowych, lub ze zmianami przedrakowymi**,
- Grupa Robocza nie analizowała dalszej części pkt. 1, w tym sposobu opracowania Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0 oraz podpunktu 1.1.

2. Screening for Cervical Cancer (tł. pol.: Skrining raka szyjki macicy)

- Punkt 2. to w intencji Autorów wprost:
„**In this section, we aimed to address critical inquiries regarding the organization of the screening program for cervical cancer**” (tł. pol.: **W tej sekcji chcieliśmy odpowiedzieć na kluczowe pytania dotyczące organizacji programu badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy**) [strona 6, punkt 2, akapit 1], czyli **celem Autorów nie było sformułowanie wytycznych postępowania w skriningu RSM**. To dodatkowo istotna praktycznie deklaracja, ponieważ Rekomendacje Sznurkowskiego 2024.0 są **niezgodne** w tym zakresie **z Algorytmami Nowakowskiego 2024** dla Programu Profilaktyki RSM finansowanego ze środków NFZ, opublikowanymi 30. lipca 2024 w Ginekologii i Perinatologii Praktycznej [2]. Tym samym **rycina 1** (Fig. 1. na stronie 12) **to wyłącznie prezentacja opinii Autorów, a nie algorytm postępowania** w przypadku histopatologicznych rozpoznań HSIL.
- „**It is important to note that the PSGO recommendations do not cover the management of abnormal cervical cytology or interventions/treatment for cervical intraepithelial neoplasia**” (tł. pol.: **Należy pamiętać, że zalecenia PTGO nie obejmują postępowania w przypadku nieprawidłowej cytologii szyjki macicy ani interwencji/leczenia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy**) [1 - strona 6, punkt 2, akapit 2], co należy rozumieć, że Wytyczne Sznurkowskiego 2024.0 **nie dotyczą postępowania z nieprawidłowymi wynikami testów skriningowych prewencji RSM, w tym rozpoznaniem zmian śródnabłonkowych wysokiego**

stopnia z subkategoryzacją do stopnia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (HSIL/CIN2, CIN3 lub niesklasyfikowany), z wyłączeniem rozpoznania raka szyjki macicy (nie dotyczy AIS).

W oczywisty sposób powyższe cytowanie ogólnych założeń **Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0** implikują logiczne wnioskowanie, że **punkty 2 i 3 to wyłącznie opinie Autorów, a nie wytyczne postępowania**, o ile nie dotyczą rozpoznania raka szyjki macicy (z wyłączeniem AIS). Niestety jednak, przeciętny czytelnik prawdopodobnie nie zignoruje dużej objętości tekstu informacyjnego oraz twierdzeń sformułowanych jak ewidentne wytyczne wraz z diagramami dotyczącymi postępowania z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych i rozpoznaniem zmian śródnabłonkowych szyjki macicy wysokiego stopnia. Przeciętny czytelnik z dużym prawdopodobieństwem nie będzie pamiętał o kategoriach wstępnych deklaracjach Autorów, że w Rekomendacjach Sznurkowskiego 2024.0 nie sformułowano zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia HSIL, jeśli poświęcono im blisko 1/3 dokumentu, przyjmując typową formułę. PTKiPSM jako naukowe towarzystwo kierunkowe jest więc zobowiązane do zajęcia stanowiska, wobec tej części tekstu.

2.1. *Protective Benefits of Screening* (tł. pol.: Ochronne korzyści z badań przesiewowych)

Podpunkt nie wymaga komentarza, referencje akceptowalne.

2.2. *Conventional or Liquid-Based Cytology* (tł. pol.: Cytologia konwencjonalna czy płynna)

- „**Conventional cytology and liquid-based cytology (LBC) have similar sensitivity for the detection of cervical dysplasia** [6,7]” (tł. pol.: Cytologia konwencjonalna i cytologia na podłożu płynnym (LBC) charakteryzują się podobną czułością w wykrywaniu dysplazji szyjki macicy) [1 - strona 6, punkt 2.2., akapit 1], to wniosek słuszny w oparciu o wskazane referencje z 2008 (6) i 2009 (7) roku. W 2024 roku należy jednak uwzględnić, szczególnie w dokumencie rekomendacyjnym, kolejnych 15 lat badań w omawianym zakresie i wpływające z nich wnioski. Wskazanie dla powyższego stwierdzenia siły dowodów na poziomie IA nie znajduje uzasadnienia w EBM.

Proponujemy pogłębioną analizę np. poniższego badania uwzględnionego w referencjach Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0:

- pod n-rem (8) (Koliopoulos G. et al. Cochrane Database Syst. Rev.2017, 8, CD008587) – przegląd systematyczny 40 badań na ponad 140 000 kobiet – „For CIN2+, pooled sensitivity estimates for (...) CC and LBC (ASC-US+) were (...) 62,5% and 72,9%, respectively” (tł. pol.: Dla CIN2+ szacunkowa łączna czułość wyniosła dla cytologii konwencjonalnej i LBC (ASC-US+) 62,5% i 72,9%);

oraz przykłady badań prawdopodobnie nie analizowanych przez Autorów:

- Zheng B. et al. J Am Soc Cytopathol.2015 Mar-Apr;4(2):84-89. [3] – jednośrodkowe badanie obejmujące okres 8 lat i 1 804 108 wyników cytologicznych, 1 320 050 w preparatyce na podłożu płynnym i 484 058 w preparatyce konwencjonalnej – „The LBC HSIL rate was 0.79%, which was higher than the CPT HSIL rate of 0.33% (P < 0.001).” (tł. pol.: Odsetek rozpoznania HSIL w LBC wyniósł 0,79% i był wyższy niż odsetek HSIL w cytologii konwencjonalnej, w której wyniósł 0,33% (P < 0,001)), rozpoznania cytologiczne HSIL zostały potwierdzone histopatologicznie w 82,8% przypadków LBC i 79,8% cytologii konwencjonalnej;
- Davey D.D. et al. Arch Pathol Lab Med. 2019 Oct;143(10):1196-1202. [4] – raportowany w 2016 roku przez 655 amerykańskich laboratoriów cytologicznych akredytowanych przez CAP odsetek wyników dla poszczególnych rozpoznania cytologicznych w 3 ocenianych preparatykach: dwóch na podłożu płynnym (ThinPrep i SurePath) oraz konwencjonalnej – Page 1199 „Table 4. 2013 and 2016 Reporting Rate Percentile Distributions for Cervical Cytology With ThinPrep, SurePath, and Conventional Preparations in Laboratories With Annual Test Volumes Greater Than 300 (>60 for Conventional)”: wybrane wartości dla 50

percentyla raportowanych wartości cytologicznych rozpoznań HSIL wyniosły dla preparatyki ThinPrep, SurePath i konwencjonalnej odpowiednio 0,5%, 0,3% i 0,2%.

Niezależnie, używanie w Rekomendacjach Sznurkowskiego 2024.0 pochodzącego z 60-tych lat poprzedniego stulecia terminu „dysplazja szyjki macicy” zamiast aktualnie obowiązującego **zmiany śródnabłonkowe** należy uznać za co najmniej niezręczne i zły przykład dla środowisk, które są ich adresatem.

2.3. HPV testing or cytology (tł. pol.: Testowanie HPV czy cytologia)

W tym podpunkcie zaprezentowano dwie sprzeczne opinie porównujące obie strategie skringowe.

W pierwszym zdaniu pierwszego akapitu pojawia się poniższe kateryczne stwierdzenie z przywołanymi referencjami nr (8), prawdopodobnie omyłkowo wskazanymi, mającymi potwierdzać siłę dowodów na poziomie IA dla poniższego zdania, (patrz niżej). Być może całe to zdanie jest pomyłką lub niefortunnym sformułowaniem.

- „There is no direct advantage of HPV testing over cytology in screening for cervical cance [8].” (pol.: Nie ma bezpośredniej przewagi badania HPV nad cytologią w badaniach przesiewowych raka szyjki macicy.) [strona 7, pkt. 2.3., akapit 1], to wniosek nie znajdujący uzasadnienia w oparciu o aktualny EBM.

Proponujemy pogłębioną analizę poniższych badań uwzględnionych w referencjach Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0:

- pod n-rem (8) (Koliopoulos G. et np. Cochrane Database Syst. Rev.2017, 8, CD008587) – przegląd systematyczny 40 badań na ponad 140 000 kobiet – „For CIN2+, pooled sensitivity estimates for HC2, CC and LBC (ASC-US+) were 89,9%, 62,5% and 72,9%, respectively” (tł. pol.: Dla CIN2+ szacunkowa łączna czułość wyniosła dla testu HPV Hybride Capture 2, cytologii konwencjonalnej i LBC (ASC-US+) 89,9%, 62,5% i 72,9%);
- i pod n-rem (11) (Ronco G. et np. Lancet 2014, 383, 524-532.) – follow-up (średnio 6,5 lat) 4 największych europejskich badań kontrolowanych z randomizacją obejmujących 1 214 415 osobo-lat – „HPV-based screening provides 60–70% greater protection against invasive cervical carcinomas compared with cytology” (tł. pol.: Oparty o HPV skring zapewnia o 60-70% większą ochronę przed inwazyjnymi rakami szyjki macicy w porównaniu z cytologią);

oraz przykładów badań prawdopodobnie nie analizowanych w czasie formułowania dokumentu:

- ATHENA study Wright T.C. et al. Gynecol Oncol 2015 Feb;136(2):189-97. [5] – prospektywne 3-letnie badanie obserwacyjne obejmujące 42 209 kobiet – „The sensitivity for CIN3+ of cytology was 47.8% (95% CI; 41.6-54.1%) compared to (...) 76.1% (95% CI; 70.3-81.8%) for HPV primary.” (tł. pol.: Czułość dla wyników histologicznych CIN3+ wyniosła dla cytologii 47.8% (95% CI; 41.6-54.1%) w porównaniu do 76.1% (95% CI; 70.3-81.8%) dla pierwotnego testu HPV);
- HPV FOCAL trial Ogilvie G.S. et al. Int J Cancer. 2017 Jan 15;140(2):440-448. [6] – badanie kontrolowane z randomizacją (RCT) obejmujące ponad 25 000 kobiet – „The CIN2+ detection rates were also significantly higher in the HPV (16.5/1,000; 95%CI: 14.6, 18.6) vs. The 4ontrol arm (10.1/1,000; 95%CI: 8.3, 12.4).” /tł. pol.: Wskaźniki wykrywalności CIN2+ były także istotnie wyższe w grupie HPV (16,5/1000; 95%CI: 14,6, 18,6) w porównaniu z grupą kontrolną (10,1/1000; 95%CI: 8,3, 12,4); przypis tł.: grupa kontrolna – grupa z pierwotnym testem LBC/.

Wskazanemu powyżej niezrozumiałemu stwierdzeniu przeczy poniższe zdanie z trzeciego akapitu omawianego podpunktu Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0 z właściwie przywołanymi

referencjami nr (11). W opinii Grupy Roboczej warto było wskazać również pozaeuropejskie badania, np. przytoczone powyżej, dla potwierdzenia bezdyskusyjnie słusznej tezy.

- „**HPV-based screening proved more effective in preventing invasive cervical cancers compared to cytology.**” (tł. pol.: **Badania przesiewowe oparte o HPV okazały się skuteczniejsze w zapobieganiu inwazyjnemu rakowi szyjki macicy w porównaniu z cytologią**), stąd zalecenia organizacji i towarzystw naukowych o najwyższym autorytecie, w tym np. WHO, ASCO i ASCCP, rekomendujące globalnie HPV-zależny skrining dla wszystkich poziomów ekonomicznych [7-10].

Z kolei zawarta w tym samym akapicie rekomendacja Autorów:

- „**Authors recommend HPV-based screening starting at age 30, with 5-year intervals**” (tł. pol.: **Autorzy zalecają rozpoczęcie badań przesiewowych opartych o HPV w wieku 30 lat, w odstępach 5-letnich**)

stoi w sprzeczności z najnowszymi rekomendacjami PTGiP Algorytmów dla Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy finansowanego przez NFZ, które zalecają **start HPV-zależnego skriningu w 25 roku życia** [2].

Prawdopodobnie z powodu niewystarczającego doświadczenia praktycznego głównego Autora w HPV-zależnej strategii prewencji RSM wynikają czysto teoretyczne rozważania w drugim akapicie omawianego podpunktu:

- „**Screening strategies employing a single initial HPV-positive test followed by colposcopy demonstrate remarkable effectiveness.**” (tł. pol.: **Strategie przesiewowe wykorzystujące pojedynczy początkowy /pierwotny - przyp. tł./ test na obecność wirusa HPV, a następnie kolposkopię, wykazują niezwykłą skuteczność**). Zdanie jest oczywiście prawdziwe w oparciu o EBM, w tym o wskazane w dokumencie referencje z 2013 i 2009 roku (9,10). Jednak w 2024 roku oczywistość konieczności następnego testu selekcji ryzyka HSIL/CIN2+ po dodatnim wyniku testu HPV (bez genotypowania) nie podlega dyskusji. Testy następowe (reflex) są integralną składową realizowanych modeli skriningowych opartych o EBM (minimum genotypowanie ograniczone do typów 16 i 18, cytologia, p16/Ki67 DS czy genotypowanie rozszerzone poza typy 16 i 18), np. w oparciu o istotne znaczenie dla przyszłego modelu polskiego skriningu RSM rekomendacje ASCCP 2019 z następowymi aktualizacjami [9]. Analiza wskazanego postępowania nie ma więc logicznego uzasadnienia w dokumencie rekomendacyjnym formułowanym w 2024 roku.

2.4. *High-Risk DNA HPV or mRNA HPV Tests* (tł. pol.: Testy w kierunku wysokoonkogennych typów HPV oparte o detekcję DNA czy mRNA wirusa)

W pierwszym (zacytowanym poniżej) zdaniu podpunktu zabrakło precyzji w analizie przywołanych rekomendacji (12).

- „**It has been demonstrated that there is no distinct difference in the accuracy and effectiveness between high-risk DNA HPV and mRNA HPV tests** [12].” (tł. pol. **Wykazano, że nie ma wyraźnej różnicy w dokładności i skuteczności pomiędzy testami DNA HPV i mRNA HPV wysokiego ryzyka**).

Powyższe zdanie wymaga w celu jego pełnego zrozumienia precyzyjnego przytoczenia referencji Rekomendacji Szurkowskiego 2024.0 w zakresie tego stwierdzenia:

- pod n-rem (12) (Arbyn M. et al. Lancet Oncol 2022; 23: 950-60.) – przegląd systematyczny i metaanaliza – „APTIMA could be accepted for primary cervical cancer screening on clinician-collected cervical samples (...)” (tł. pol.: **APTIMA może zostać zaakceptowana w celu przeprowadzenia pierwotnego skriningu raka szyjki macicy na podstawie próbek pobranych przez lekarza**), co oznacza, że brak różnic w czułości między testami DNA

i mRNA **nie dotyczy samopobrania** przez pacjentkę i w zakresie tego rodzaju pobrania materiału testy mRNA aktualnie nie mogą być stosowane.

Dalsza część podpunktu 2.4. poświęcona jest ocenie opłacalności ekonomicznej zastosowania testu mRNA w oparciu o duże brytyjskie badanie, obejmujące ponad 2,2 miliona kobiet. Brakuje jednak doprecyzowania, że wskazane referencje nr (13) i płynące z nich wnioski dotyczą modelu, w którym zastosowano test HPV bez genotypowania i nie można osiągniętych wyników uogólniać do warunków, w których stosowany jest test z genotypowaniem ograniczonym do typów 16 i 18 czy z rozszerzonym genotypowaniem.

Powyższe doprecyzowania są konieczne dla precyzyjności i transparentności dokumentu.

2.5. *Co-Testing (Conventional Cytology)* (tł. pol.: cotesting /cytologia konwencjonalna/)

Ze względu m.in. na argumenty przedstawione w podpunkcie 2.2. nie analizowano modeli z zastosowaniem cytologii konwencjonalnej.

2.6. *Co-Testing (Liquid-Based Cytology)* (tł. pol.: cotesting /cytologia na podłożu płynnym/)

Zgodnie ze Standardami PTP 2020 w Polsce obowiązującą nomenklaturą cytologiczną jest The Bethesda System (TBS) [11]. Niezrozumiałe jest odwoływanie się Rekomendacji do brytyjskiej nomenklatury cytologicznej. Grupa Robocza nie analizowała w związku z powyższym podpunktu 2.6.

2.7. *Screening Intervals* (tł. pol.: Przerwy czasowe między badaniami przesiewowymi/interwały skriningowe)

Rekomendacje Sznurkowskiego 2024.0 nie wprowadzają arbitralnie wskazanych interwałów skriningowych w prewencji wtórnej RSM, prezentując opinie własne z odwołaniem do wskazanych referencji. Grupa Robocza nie widzi więc konieczności zajęcia stanowiska odnośnie do powyższego.

2.8. *Does Vaccination against CIN2+ Reduce the Need for Screening?* (tł. pol.: Czy szczepienie przeciwko CIN2+ zmniejsza potrzebę badań przesiewowych?)

Termin „szczepienie przeciwko CIN2+” jest najdziwniejszym i najmniej zrozumiałym, ale niestety nie jedynym, neologizmem użytym w Rekomendacjach Sznurkowskiego 2024.0. Grupa Robocza PTKIPSM nie może uwierzyć, że takie sformułowanie zostało użyte w publikacji naukowej mającej ambicje rekomendacyjne i aspirującej do ważnego, opartego o EBM, kierunkowego dokumentu sygnowanego przez prestiżowe towarzystwo naukowe o bezdyskusyjnym autorytecie naukowym.

Co więc oznacza użyty termin „szczepienie przeciwko CIN2+”? Nie ma przecież aktualnie takiego produktu jak „szczepionka na CIN2+”. Od wielu lat trwają szeroko zakrojone badania nad szczepionkami terapeutycznymi do leczenia HSIL/CIN2, HSIL/CIN3. Jednak nie są one do tej pory zatwierdzone do stosowania w praktyce klinicznej i nie wiemy, kiedy to nastąpi. Można się tylko domyślać, że w Rekomendacjach Sznurkowskiego 2024 określenie „szczepienie przeciwko CIN2” dotyczy **szczepienia przeciwko HPV** szczepionkami profilaktycznymi. Niemniej jednak **taki błąd i nienależny termin nie powinien znaleźć się w żadnej publikacji naukowej**, a zwłaszcza w kierunkowych rekomendacjach, dotyczących raka szyjki macicy.

3. *Diagnosis* (tł. pol.: Rozpoznanie)

Rozpoczynając skróconą analizę punktu 3. Grupa Robocza przytacza ponownie deklaracje zaprezentowane w pkt.1 (Wprowadzenie) Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0:

- **„Recommendations apply to women over the age of 18, who suffer from cervical cancer”** (tł. pol.: **Wytyczne dotyczą kobiet powyżej 18 roku życia, które chorują na raka szyjki macicy**) [1 - cytata: strona 2, akapit 2], co należy rozumieć, że **nie dotyczą kobiet zdrowych, lub ze zmianami przedrakowymi**;

oraz w pkt. 2 (Skrining raka szyjki macicy):

- „It is important to note that the PSGO recommendations do not cover the management of abnormal cervical cytology or interventions/treatment for cervical intraepithelial neoplasia.” (tł. pol.: **Należy pamiętać, że zalecenia PTGO nie obejmują postępowania w przypadku nieprawidłowej cytologii szyjki macicy ani interwencji/leczenia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy.**) [1 - strona 6, punkt 2, akapit 2].

W oparciu o powyższe deklaracje Autorów całość punktu 3., o ile nie wskazuje postępowania po rozpoznaniu raka szyjki macicy, nie stanowi wytycznych postępowania, a jedynie opinie czy próby analizy wskazanych w punkcie procedur diagnostycznych, które mogą prowadzić do rozpoznania raka.

Podsumowując, pkt. 3 zgodnie z deklaracjami Autorów Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0 nie prezentuje wytycznych postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia zmian przedrakowych i raka szyjki macicy (HSIL/CIN2+).

Grupa Robocza PTKIPSM uznała jednak za konieczne zajęcie precyzyjnego stanowiska wobec części opinii/określeń/sugestii zaprezentowanych w omawianym punkcie.

1. Jednym z istotniejszych z praktycznego punktu widzenia jest użyte kilkakrotnie w pkt. 3 określenie „deep core biopsy” (tł. pol.: głęboka biopsja rdzeniowa) lub „core biopsy” (tł. pol.: biopsja rdzeniowa), ze wskazaniem, że preferowaną techniką tej biopsji jest biopsja gruboigłowa (ang. *core needle biopsy/CNB*). Jaka jest więc definicja tego terminu? Czy „deep core biopsy”, „core biopsy” i „core needle biopsy” to tożsame określenia? Kwestia ta nie została rozwinięta w dokumencie. Nie podano definicji „deep core biopsy”. Oczywiście znana jest definicja „core needle biopsy” (czasami zamiennie w literaturze ginekologicznej „tru-cut biopsy”) – czyli biopsja gruboigłowa. Z kolei we wskazanych po terminie „deep core biopsy” referencjach nr (24), przeprowadzone jednośrodkowe badanie retrospektywne dotyczyło właśnie CNB wykonanej przed zabiegiem chirurgicznym.

Nie po raz pierwszy w Rekomendacjach użyto własnych neologizmów, co może być bardzo mylące, a zatem klinicznie całkowicie bezużyteczne oraz wprowadzające w błąd. Jest to tym bardziej niepokojące, że terminy „deep core biopsy” czy „core biopsy” nie są rutynowo używane w dostępnej literaturze (a jednym z głównych założeń Rekomendacji było oparcie dokumentu na rzetelnej literaturze medycznej, na EBM) oraz praktyce klinicznej.

Niezależnie sugerowanie wykonania „deep core biopsy” widocznego guza szyjki macicy jako rutynowego postępowania zamiast klasycznej biopsji (tzw. reprezentatywnej) lub biopsji LEEP jest ponownie oderwane od rzeczywistości przyjętej praktyki klinicznej oraz dostępnych kierunkowych rekomendacji. Nie jest także poparte referencjami. Wskazane powyżej badanie – ref. nr (24) – objęło 318 kobiet z wcześniejszym rozpoznaniem raka szyjki macicy w stopniach FIGO IB1-IIB, u których została wykonana następnie przedoperacyjna CNB. Ustalanie standaryzowanego pierwotnego postępowania z zastosowaniem „deep core biopsy” (cokolwiek oznacza w Rekomendacjach Sznurkowskiego 2024.0) w oparciu o takie dane wydaje się bardzo ryzykowne. Autorzy cytowanego badania wprost wskazują w ostatnim akapicie dyskusji: „In our opinion, CNB does not represent a technique for the primary diagnosis of cervical cancer, as ordinary cervical biopsy may be sufficient for this purpose.” (tł. pol.: **Naszym zdaniem CNB nie jest metodą służącą do wstępnej diagnostyki raka szyjki macicy,** gdyż w tym celu wystarczająca może być zwykła biopsja szyjki macicy).

Co istotne, najnowsze wytyczne NCCN (3.2024) dotyczące raka szyjki macicy nie używają w żadnej części określeń „core”, „deep core biopsy” czy „core needle biopsy”.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (ESGO) z 2023 r. dotyczących raka szyjki macicy termin „core” jest używany w odniesieniu do „core needle biopsy”, która jest sugerowana w następujących scenariuszach: biopsja odległych zmian w celu zdiagnozowania czy jest to przerzut raka szyjki macicy, czy inny rak, w celu biopsji

podejrzanych węzłów chłonnych lub biopsji zmiany w miednicy podejrzanej o wznowę, która jednak nie jest dostępna wizualnie w badaniu ginekologicznym, zaś jest widoczna w USG, a więc możliwe jest wykonanie biopsji gruboigłowej pod kontrolą USG. ESGO nie wspomina o stosowaniu CNB w przypadku biopsji guza pierwotnego [12].

2. Następną wysoce dyskusyjną sugestią, z potencjalnymi bardzo poważnymi konsekwencjami klinicznymi, w tym istotnym wzrostem ryzyka porodu przedwczesnego, jest wskazanie konizacji zimnym nożem (CKC) jako metody z wyboru do wykonania konizacji w leczeniu HSIL. To postępowanie bardzo kontrowersyjne, potencjalnie szkodliwe dla pacjentów i nie ma znaczenia w ryzyku nawrotu w większości scenariuszy klinicznych.

Wskazane referencje (36 i 39), które mają potwierdzić tę tezę, absolutnie nie pozwalają na wnioski, które zostały z nich wyciągnięte.

Ref. nr (36) nie wskazują 6% ryzyka nawrotu CIN2+ u pacjentek z pobiopsyjnym rozpoznaniem HSIL i ujemnej CKC. Wskazany przegląd systematyczny z metaanalizą objął 8 badań pacjentek po wykonaniu LEEP, 3 badania po LEEP lub CKC i tylko jedno po CKC. 6% ryzyko nawrotu dotyczyło wszystkich wymienionych badań, a nie jak wskazano wyłącznie procedury CKC, dodatkowo oceniając siłę dowodów na poziomie IA. **To błędne i nieprecyzyjne cytowanie, tym samym nieprawidłowo oceniona siła dowodów.**

Ref. nr (39) w związku z powyższym nie pozwalają na przedstawiony wniosek o 2 razy wyższym wskaźniku nawrotu po LEEP w porównaniu z CKC, tym samym określanie jakiegokolwiek siły dowodów.

By uzyskać szerszą, bardziej kompleksową, opartą na silniejszych dowodach ocenę leczenia HSIL/CIN2+ polecamy uwadze m.in. referencje [13,14] wskazane przez Grupę Roboczą PTKiPSM.

3. Na koniec skróconej analizy pkt. 3 podkreślić należy, że sugerowanie całkowitej prostej histerektomii (TLH lub TAH) w leczeniu HSIL z dodatnimi marginesami jest jeszcze bardziej kontrowersyjne (niż rekomendowanie CKC jako procedury z wyboru w leczeniu HSIL), co najmniej dyskusyjne i potencjalnie niebezpieczne dla pacjentów.

Punktem wyjścia nowoczesnego dokumentu rekomendacyjnego poruszającego temat dodatnich dla HSIL marginesów pokonizacyjnych jest wskazanie malejącej ich roli w wieloczynnikowej analizie ryzyka. Pojawia się coraz więcej dowodów naukowych na to, że dodatni dla HSIL margines po konizacji nie stanowi decyzyjnego parametru w ocenie skuteczności leczenia zmian śródnałonkowych wysokiego stopnia [15-17].

Najważniejsze jest jednak to, że pacjentki z chorobą szyjki macicy związaną z HPV nie kończą jej udaną konizacją (marginesy ujemne dla HSIL/CIN2+), ponieważ zabieg chirurgiczny nie leczy zakażenia HPV! Dlatego należy podkreślić, że przy ocenie ryzyka jej przetrwania czy nawrotu powszechnie rekomendowanym testem wyleczenia (TOC, ang. *test of cure*) jest wykonany 6 miesięcy po konizacji (także z dodatnimi marginesami) test HPV i gdy jest ujemny, dodatni dla HSIL margines pokonizacyjny nie ma kluczowego znaczenia [18].

Oceniając sugestię zalecenia całkowitej prostej histerektomii w leczeniu HSIL z dodatnimi marginesami wskazujemy na poniższe kwestie fundamentalne.

Po pierwsze, jest to nadmiarowe leczenie, zwłaszcza u młodych pacjentek, dla których **kwestia zachowania płodności jest najczęściej priorytetem**,

Po drugie, w przypadku pacjentek z dodatnimi marginesami, które nie chcą podejścia oszczędzającego płodność, sugerowanie wykonania całkowitej histerektomii bez rekonizacji jest niebezpieczne, ponieważ **dodatnie** dla zmian śródnałonkowych **marginesy mogą zawierać składniki inwazyjne** w wyższych częściach szyjki macicy, szczególnie u pacjentek po

menopauzie. Może zakończyć się to dramatycznie dla pacjentki z nierozpoznanym rakiem szyjki macicy, która przeszła prostą histerektomię.

Po trzecie, nie wspomniano nic o **ryzyku zmian śród nabłonkowych pochwy**, w tym wysokiego stopnia, skupiając się na momencie diagnozy i leczenia szyjki macicy. Należy rozważyć konsekwencje każdego postępowania dla przyszłości pacjentek. Całkowitej histerektomii nie można uważać za eradykację HPV. Histerektomia nie jest końcem historii HPV. Wykazano, że aż 7% do nawet 35% pacjentek rozwinęło VaIN po całkowitej histerektomii z powodu HSIL, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej od 34 do 84 miesięcy [19,20]. Diagnoza i leczenie VaIN są trudne, uciążliwe i nie są tak powszechnie stosowane jak w przypadku szyjki macicy. Dlatego także z tego powodu zalecanie całkowitej histerektomii u pacjentek z HSIL jest wysoce kontrowersyjne i potencjalnie bardzo niebezpieczne dla pacjentek.

Grupa Robocza PTKIPSM, wykraczając poza tematy związane ze skriningiem RSM *sensu stricto*, ze zdziwieniem zauważa **istotne błędy w aktualnym określaniu stopnia zaawansowania raka szyjki macicy** wg FIGO i AJCC zawarte w Tabeli 4. Strona 14, w tym w szczególności:

- dla stopnia T1A/IA
„Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy, stromal invasion with a maximum depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium, ~~and horizontal spread of 7.0 mm or less~~; vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification”
- dla stopnia T1A1/IA1
„Measured stromal invasion no greater than 3.0 mm ~~and lateral spread no greater than 7.0 mm~~”
- dla stopnia T1A2/IA2
„Measured stromal invasion greater than 3.0 mm and no greater than 5.0 mm, ~~and horizontal spread no greater than 7.0 mm~~”,

zacytowano niezaktualizowaną wersję z 2009 roku [21,22]!

Diagnostyka obrazowa wykracza także poza temat badań przesiewowych raka szyjki macicy, jednak jej znaczenie *versus* stanowisko zaprezentowane w Rekomendacjach Sznurkowskiego 2024.0 jest uzasadnieniem dla komentarza Grupy Roboczej PTKIPSM.

W punkcie 3.6.1 napisano:

“The best method of assessing the local advancement of cervical cancer (parametrial invasion [PMI], vaginal invasion, and bladder invasion) is magnetic resonance imaging (MRI) with contrast [44] (Strength of evidence IA).”

W zacytowanym zdaniu ani w dalszej części tekstu badanie ultrasonograficzne nie jest wymienione jako metoda zalecana do oceny miejscowego zaawansowania raka szyjki macicy. Z jakiego powodu?

W kolejnym zdaniu napisano z kolei:

“The radiological assessment of the pelvis by CT is inferior to the MRI and expert ultrasound [44] (Strength of evidence IA).”

Oba zacytowane fragmenty wskazują, że nie potraktowano ultrasonografii jako istotnej metody do oceny miejscowego zaawansowania raka szyjki macicy, jednocześnie wymieniając ją wśród stosowanych metod do oceny regionalnego zaawansowania (tak prawdopodobnie należy rozumieć „ocena miednicy”).

Mamy wrażenie, że doszło w tej części do istotnego nieporozumienia i niedostatecznie dogłębnej analizy na temat możliwości i ograniczeń ultrasonografii w tym zakresie. Po pierwsze, zupełne pominięcie ultrasonografii do oceny miejscowego zaawansowania jest niezrozumiałe w świetle

naprawdę dużej liczby wiarygodnych publikacji potwierdzających jej skuteczność w tym zakresie. Po drugie, ocena regionalnego zaawansowania (miednica) za pomocą ultrasonografii jest możliwa, ale omówienie praktycznego jej zastosowania do tego celu znacznie wykracza poza ramy Stanowiska PTKIPSM.

Uwaga! Jednak co najistotniejsze, zaklasyfikowano siłę dowodu publikacji (44) jako IA wg narzuconej sobie i używanej klasyfikacji AOTMiT.

Pragniemy przytoczyć definicję stopnia IA wg AOTMiT: „Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT”, przy czym RCT to *randomized clinical trial*, czyli randomizowane badanie kliniczne.

Cytowana publikacja (44) to systematyczny przegląd literatury i metaanaliza, jednak nie jest to metaanaliza RCT. Z jakiego powodu? Metodologia prac naukowych na temat metod diagnostycznych, z definicji nie może być RCT, ponieważ nie randomizuje się pacjentów do jednej lub drugiej metody badania diagnostycznego. Dla badań porównujących dwie różne metody diagnostyczne zasadą jest zastosowanie ich obu w tym samym czasie, w tej samej grupie badanych, w tej samej sytuacji klinicznej. Dla badań oceniających dokładność jednej metody diagnostycznej raportuje się wyniki w postaci czułości, specyficzności i innych. Zazwyczaj oceniana metoda to tzw. *index test* (np. MRI, USG, CT), a weryfikująca metoda to tzw. *reference standard* (np. ocena chirurgiczno-patologiczna). W badaniach nad dokładnością metod diagnostycznych nie można więc znaleźć elementu „randomizacja”. Siła dowodu pozycji (44) powinna więc zostać zaklasyfikowana raczej jako IIIA wg AOTMiT.

W związku z powyższym nadanie siły dowodu IA (najwyższej) przy rekomendacji opartej na publikacji (44) jest nieprawidłowym przypisaniem jej najwyższej siły. Jest to działanie, które może potencjalnie kształtować mylny odbiór Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0 przez czytelnika-klinicystę i mieć swoje wymierne negatywne implikacje w codziennej praktyce klinicznej. Jak wskazaliśmy powyżej, to nie jedyny przykład niezrozumiałego zawyżania w Rekomendacjach siły dowodów naukowych.

Pozycja literaturowa (44 – Eur Radiol 2020 30(10):5560-5577), to wzorowo metodologicznie przeprowadzony systematyczny przegląd literatury z krytyczną analizą jakości uwzględnianych badań i wykonana metaanaliza na podstawie danych z poszczególnych prac oryginalnych dotyczących diagnostyki obrazowej przedoperacyjnej. Ciekawe, że w wynikach tej właśnie pracy napisano, że USG ma porównywalną z MRI dokładność w ocenie zajęcia przymacicz. Tego szczegółu jednak Rekomendacje Sznurkowskiego 2024.0 nie przytaczają. A przecież to właśnie stan przymacicz jest jednym z ważniejszych parametrów przy podejmowaniu kluczowych decyzji w wyborze sposobu leczenia (chirurgia czy radiochemioterapia).

Rekomendacje nie podejmują trudu, koniecznego w naszej opinii, porównania badania ultrasonograficznego z rezonansem magnetycznym. Podkreślenia wymaga także fakt, że poza cytowaną pozycją (44) są dostępne inne rzetelne badania w tym zakresie oparte na mocnych dowodach naukowych.

Apelujemy do PTGO o powstrzymanie propagowania w opublikowanym kształcie Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej Diagnostyki i Leczenia Raka Szyjki Macicy /wersja 2024.0/ w części wskazanej powyżej, do czasu wprowadzenia koniecznych korekt, doprecyzowań, uzupełnień oraz usunięcia błędów. Powyższe zmiany wraz z publikacją koniecznej aktualizacji powinny być dokonane niezwłocznie, by ograniczyć do minimum potencjalny negatywny wpływ Rekomendacji Sznurkowskiego 2024.0 na polskie i nie tylko środowisko, do którego jest adresowany i może dotrzeć oceniany dokument.

Pozostajemy do dyspozycji w przypadku wątpliwości, ewentualnych pytań i gotowości do współpracy.

W imieniu Grupy Roboczej PTKiPSM:

Robert Jach, prof. dr hab. n. med.

Prezes PTKiPSM

Członek Prezydium Zarządu EFC

Członek Zarządu IFPC

Członek Zarządu PTGO

Maciej Stukan, dr hab. n. med.

Wiceprezes PTKiPSM

Maciej Mazurec, lekarz

Sekretarz Wykonawczy PTKiPSM

Do wiadomości:

Prezesa Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

Prezesa-Elekta Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

Konsultanta krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej

Sekretariatu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

Autora do korespondencji

Sekretariatu Naukowego PTKiPSM do publikacji na stronie www Towarzystwa

Referencje

1. Sznurkowski JJ, Bodnar L, Szyberg Ł, et al. The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer (v2024.0). *J Clin Med*. 2024;13(15):4351. Published 2024 Jul 25. doi:10.3390/jcm13154351
2. Łucyszyn A, Nowakowski A, Bidziński M, et al. Algorytmy badań przesiewowych oraz postępowania w przypadku wyników nieprawidłowych w ramach Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia — edycja po wprowadzeniu diagnostyki wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka. Zalecenia Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2024; 9(2): 124–132.
3. Zheng B, Austin RM, Liang X, et al. PPV of an HSIL cervical cytology result in China's largest CAP-certified laboratory. *J Am Soc Cytopathol*. 2015;4(2):84-89. doi:10.1016/j.jasc.2014.10.005
4. 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. doi:10.5858/arpa.2018-0603-CP
5. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):189-197. doi:10.1016/j.ygyno.2014.11.076
6. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(2):440-448. doi:10.1002/ijc.30454
7. WHO. *WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention*, 2nd ed.; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021.
8. 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. doi:10.1200/JGO.2016.006577
9. Shastri SS, Temin S, Almonte M, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Update. *JCO Glob Oncol*. 2022;8:e2200217. doi:10.1200/GO.22.00217
10. 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. doi: 10.1097/LGT.0000000000000563]. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-131. doi:10.1097/LGT.0000000000000525
11. Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii. https://pol-pat.pl/pliki/files/wytyczne_i_standardy/standardy/04_standardy_tresc_ksiazki.pdf
12. D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(5):649-666. Published 2023 May 1. doi:10.1136/ijgc-2023-004429
13. El-Nashar, S.A.; Shazly, S.A.; Hopkins, M.R.; Bakkum-Gamez, J.N.; Famuyide, A.O. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Low Genit Tract Dis* 2017, 21, 129-136, doi:10.1097/lgt.0000000000000287.
14. Athanasiou, A.; Veroniki, A.A.; Efthimiou, O.; Kalliala, I.; Naci, H.; Bowden, S.; Paraskevidi, M.; Arbyn, M.; Lyons, D.; Martin-Hirsch, P.; et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2022, 23, 1097-1108, doi:10.1016/s1470-2045(22)00334-5.

15. Petrillo, M.; Dessole, M.; Tinacci, E.; Saderi, L.; Muresu, N.; Capobianco, G.; Cossu, A.; Dessole, S.; Sotgiu, G.; Piana, A. Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving LEEP for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience. *Vaccines (Basel)* 2020, *8*, doi:10.3390/vaccines8010045.
16. Del Pino, M.; Martí, C.; Torras, I.; Henere, C.; Munmany, M.; Marimon, L.; Saco, A.; Torné, A.; Ordi, J. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines (Basel)* 2020, *8*, doi:10.3390/vaccines8020245.
17. Casajuana-Pérez, A.; Ramírez-Mena, M.; Ruipérez-Pacheco, E.; Gil-Prados, I.; García-Santos, J.; Bellón-Del Amo, M.; Hernández-Aguado, J.J.; de la Fuente-Valero, J.; Zapardiel, I.; Coronado-Martín, P.J. Effectiveness of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine in the Prevention of Recurrence in Women Conized for HSIL/CIN 2-3: The VENUS Study. *Vaccines (Basel)* 2022, *10*, doi:10.3390/vaccines10020288.
18. Arbyn, M.; Redman, C.W.E.; Verdoodt, F.; Kyrgiou, M.; Tzafetas, M.; Ghaem-Maghani, S.; Petry, K.U.; Leeson, S.; Bergeron, C.; Nieminen, P.; et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017, *18*, 1665-1679, doi:10.1016/s1470-2045(17)30700-3.
19. Cao, D.; Wu, D.; Xu, Y. Vaginal intraepithelial neoplasia in patients after total hysterectomy. *Curr Probl Cancer* 2021, *45*, 100687, doi:10.1016/j.currprobcancer.2020.100687.
20. Wang, J.; Wang, C.; Su, T. Risk factors for residual lesions after total hysterectomy in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *BMC Womens Health* 2024, *24*, 369, doi:10.1186/s12905-024-03212-x.
21. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):28-44. doi:10.1002/ijgo.13865
22. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(4):287-298. doi:10.3322/caac.21663