



KOLPOSKOPIA 2020: PROTOKOŁY KOLPOSKOPOWE

Podsumowanie Konsensu Ekspertów

Rekomendacje

Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

oraz

Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

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 Gynecologists and Obstetricians

Komitet redakcyjny

Robert Jach^{1*}, Maciej Mazurec^{2*}, Martyna Trzeszcz^{2,3*},

Anna Bartosińska-Dyc⁴, Bartłomiej Galarowicz⁵,

Witold Kędzia^{6**}, Andrzej Nowakowski^{7**}, Kazimierz Pityński^{8**}

Recenzenci

Mariusz Zimmer⁹, Andrzej Marszałek¹⁰, Krzysztof Czajkowski¹¹, Zbigniew Kojs¹²,

Wojciech Rokita¹³



*Równorzędne pierwsze autorstwo; **autorzy współdzielą funkcję starszego autora tej publikacji

Rekomendacje są wypracowanym konsensusem Ekspertów tworzących:
Komitet ds. Kompleksowych Rekomendacji Standardów w Kolposkopii
„KOLPOSKOPIA 2020”

Grupa Robocza nr 1 ds. Protokołów Kolposkopowych

w składzie:

Prezydium

prof. dr hab. n. med. Robert Jach – przewodniczący
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński – wiceprzewodniczący
lekarz Maciej Mazurec – sekretarz
dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski

Członkowie

prof. dr hab. n. med. Witold Kędzia
dr n. med. Martyna Trzeszcz
dr n. med. Anna Bartosińska-Dyc
dr n. med. Bartłomiej Galarowicz

Artykuł jest tłumaczeniem publikacji: 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 Gynecologists and Obstetricians.
Ginekologia Polska 2020 -Należy cytować wersję pierwotną publikacji.

1. Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy oraz Przewodniczący Sekcji Kolposkopii i Cytologii PTGiP; Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków.
2. Członek Zarządu Sekcji Kolposkopii i Cytologii Szyjki Macicy PTGiP; Centrum Zdrowia Kobiety Corfamed, Wrocław
3. Członek Zarządu Sekcji Cytologii Klinicznej Polskiego Towarzystwa Patologów; Zakład Patomorfologii i Cytologii Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu oraz Centrum Zdrowia Kobiety Corfamed we Wrocławiu



4. Katedra Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Instytut Badawczy Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź
5. Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Kraków
6. Katedra Ginekologii i Perinatologii, Klinika Ginekologii, Uniwersytet Nauk Medycznych, Poznań
7. Kierownik Centralnego Ośrodka Koordynującego Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, Zakład Profilaktyki Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa.
8. Katedra Ginekologii Onkologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
9. Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, II Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
10. Katedra Patologii i Profilaktyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
11. Krajowy Konsultant w dziedzinie ginekologii i położnictwa, II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Szpital Kliniczny im. ks. Anny Mazowieckiej, Warszawa
12. Krajowy Konsultant w dziedzinie ginekologii onkologicznej, Katedra Ginekologii Onkologicznej, Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie Centrum Onkologii, Kraków
13. Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wojewódzki Szpital Połączony; Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Collegium Medicum Uniwersytetu im. Jana Kochanowskiego, Kielce

¹Corresponding author:

Professor Robert Jach, MD, PhD

Division of Gynecologic Endocrinology

Jagiellonian University Medical College

E-mail: Robert.jach@uj.edu.pl

Phone: 512-484-102



„Rekomendacje przedstawiają aktualny sposób postępowania, który może być modyfikowany i zmieniony w uzasadnionych przypadkach, po wnikliwej analizie danej sytuacji klinicznej, co w przyszłości może stanowić podstawę do ich modyfikacji i aktualizacji.”

Wprowadzenie do Kompleksowych Rekomendacji Standardów w Kolposkopii

„KOLPOSKOPIA 2020”

Badanie kolposkopowe stanowi jeden z centralnych punktów diagnostyczno-terapeutycznych skriningu raka szyjki macicy (rsm) [1, 2], niezależnie od zastosowanej pierwotnej metody przesiewowej. O badanie kolposkopowe opiera się histopatologiczny „złoty standard” detekcji zmian śród nabłonkowych dużego stopnia i raka szyjki macicy [2].

Głównym celem kompleksowych rekomendacji standardów w kolposkopii jest algorytmizacja wszystkich procesów towarzyszących tej procedurze, w dążeniu do możliwie najwyższej czułości i swoistości badania [2, 3, 4], tak, by w polskich warunkach maksymalnie uporządkować sposób kwalifikacji, wykonania i dalszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kolposkopii, uwzględniając różnorodność stosowanych aktualnie schematów badania, różny poziom wykszolenia i doświadczenia kolposkopistów.

Ograniczenia kolposkopii w zakresie diagnostyczności są powszechnie znane [2, 3], niestety wysoce rozbieżne i dalekie od oczekiwanych. Dla detekcji zmian śród nabłonkowych dużego stopnia z subkategoryzacją do śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy w stopniu 3 i większych [HSIL (CIN3+)], w zależności od badań, czułość metody waha się od 50 do 65% [5-9].



Konsensus Ekspertów powstał w oparciu o systematyczny przegląd aktualnego piśmiennictwa, w tym w szczególności, rozległy przegląd międzynarodowych standardów kolposkopowych [1, 5, 10-38], doświadczenia własne członków Komitetu, przy jednoczesnym zachowaniu świadomości istotnych ograniczeń wynikających z niewystarczającej dostępności właściwie standaryzowanych badań, w tym w szczególności dla populacji polskiej.

Zaproszenie do prac Komitetu patologów i cytopatologów ginekologicznych miało na celu interdyscyplinarną analizę wszystkich procesów związanych z procedurą, tak ważną w ustawicznym dążeniu do medycyny precyzyjnej w prewencji wtórnej raka szyjki macicy.

Istotnym faktem pogłębiającym złożoność tematu standaryzacji kolposkopii w Polsce jest koegzystencja trzech modeli skringingu rsm: dwóch finansowanych ze środków publicznych, tj.: populacyjnego zorganizowanego (aktualnie niekontynuowany) i oportunistycznego oraz jednego poza systemem publicznym opartego także o model oportunistyczny [39].

Specyfiką polskiej profilaktyki ginekologicznej, w tym skringingu rsm, jest bardzo silny, niespotykany w innych krajach, sektor świadczeń prywatnych opłacanych ze środków własnych pacjentek, w tym bez pośrednictwa firm ubezpieczeniowych, w którym potencjalnie duża liczba pacjentek bezpośrednio opłacających świadczenia zdrowotne oczekuje maksymalizacji ich interesu zdrowotnego, a nie populacyjnej optymalizacji czy efektywności kosztowej.

Prewencja wtórna rsm w Polsce w oportunistycznym modelu finansowanym ze środków prywatnych nie jest wystarczająco wystandaryzowana i praktycznie odbywa się poza efektywną oceną oraz kontrolą jakości. Problem potęguje brak od blisko 10 lat kompleksowych rekomendacji prewencji wtórnej rsm w naszym kraju [40]. Obiektywna ocena roli tego modelu jest utrudniona z powodu braku kompleksowych danych statystycznych a wyniki skringingu pozostają poza syntetyczną ewidencją [41-43].

Nadrzędnym celem prac Komitetu jest zmiana aktualnego stanu i wprowadzenie modelu oryginalnego, który pozwoli połączyć wystandaryzowany i kontrolowany system skringingu rsm w oportunistycznym modelu prywatnym z populacyjnym zorganizowanym modelem finansowanym ze środków publicznych. Wydaje się, że w polskich warunkach jedynie mieszany model skringingowy daje szansę na osiągnięcie oczekiwanej minimalnej akceptowalnej 70% zgłaszalności kobiet na badania przesiewowe [44], co w sposób pośredni dobitnie potwierdziła analiza zakończonego w 2017 roku polskiego populacyjnego modelu zorganizowanego [45]. Osiągnięcie przynajmniej minimalnej zgłaszalności daje szansę na realizację fundamentalnego celu prewencji wtórnej rsm – zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności z powodu raka



szyjki macicy. Realizacja powyższego celu w połączeniu z prewencją pierwotną nowotworu otwiera z kolei jeszcze niedawno niewyobrażalną możliwość jego epidemiologicznej eliminacji [46].

Ustalenie polskich standardów kolposkopowych na minimalnym zaleconym poziomie jest koniecznym krokiem do osiągnięcia wskazanych celów.

Ogólne założenia Rekomendacji

Komitet ds. Kompleksowych Rekomendacji Standardów w Kolposkopii „KOLPOSKOPIA 2020” w toku ich opracowania postawił kilka najistotniejszych założeń, opierając się na stanowiskach międzynarodowych kierunkowych towarzystw [2, 16, 37, 38] oraz doświadczeniach własnych członków Komitetu:

1. Rekomendacje dotyczą badania kolposkopowego z towarzyszącą biopsją wykonywanych w prewencji wtórnej rsm.
2. W sposób szczególnie dedykowane są polskiemu skriningowi rsm, uwzględniają bowiem specyfikę modeli funkcjonujących w Polsce.
3. W dbałości o łatwość edukacji i popularyzacji, rekomendacje sformułowano w możliwie zrozumiałej oraz łatwej do jednoznacznej interpretacji formie.
4. Rekomendacje opracowano w sposób umożliwiający ich możliwie efektywną implementację do krajowych warunków.
5. Najważniejszym zdefiniowanym założeniem Rekomendacji jest wskazanie minimalnego poziomu zakresu opracowanego procesu, zgodnie z zasadą „nic poniżej”.
6. Wskazano optymalny rekomendowany standard opracowanych procedur, a także wprowadzono protokół opcjonalny.



Podstawy kolposkopii w ujęciu interdyscyplinarnym

Strategiczne dla rozumienia podstaw i ograniczeń badania kolposkopowego jest zdefiniowanie strefy transformacji (*ang. transformation zone - TZ*) oraz połączenia międzynabłonkowego (*ang. squamo-columnar junction - SCJ*).

Komitet wskazuje na konieczność rozszerzonego definiowania obu pojęć w trosce o minimalizowanie ograniczeń metody.

SCJ i TZ stanowią podstawowe dynamiczne punkty orientacyjne procesu transformacji, a strefa transformacji jest miejscem rozwoju i występowania ponad 90% zmian przednowotworowych, określanych zgodnie z terminologią LAST 2012 oraz WHO/IARC 2014 zmianami śródnabłonkowymi dużego stopnia (HSIL), oraz raków szyjki macicy [2, 3, 47, 48].

Połączenie międzynabłonkowe jest określane jako punkt styku pomiędzy nabłonkiem wielowarstwowym płaskim a nabłonkiem walcowatym, a jego lokalizacja w szyjce macicy jest zmienna. SCJ jest rezultatem procesu ciągłego remodelingu związanego ze wzrostem macicy, zmianami wielkości szyjki macicy, historią położniczą, statusem hormonalnym, zabiegami w obrębie szyjki macicy [49-51], a także stanem mikrobiomu pochwy [52].

Proces „migracji” pierwotnego połączenia międzynabłonkowego z początkowego położenia endocerykalnego do ektocerykalnego, często odległego od ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy, jest fizjologicznym zjawiskiem okresu m.in. reprodukcyjnego.

Z kolei stopniowe zastępowanie nabłonka walcowatego przez nabłonek wielowarstwowo-płaski określane jest procesem metaplastacji, który jest inicjowany w reakcji na kwaśne środowisko pochwy [47, 49, 50].

Metaplastacja jest procesem adaptacyjnym pojawiającym się zwykle pod wpływem długotrwałego drażnienia lub czynników hormonalnych. Polega na zastępowaniu jednego typu dojrzałych komórek przez inny [53, 54]. Cechą charakterystyczną metaplastacji w szyjce macicy jest jej wielogniskowość i zdolność późniejszego zlewania się mniejszych obszarów w większe, co ma bezpośrednie przełożenie na potencjalną wielogniskowość zmian śródnabłonkowych.

W przypadku metaplastacji zachodzącej w szyjce macicy proces ten rozpoczyna się od komórek rezerwowych leżących pod nabłonkiem walcowatym. Ich proliferacja przechodząc przez fazę metaplastacji niedojrzałej do dojrzałej powoduje stopniowe zastępowanie nabłonka walcowatego przez nabłonek metaplastyczny wielowarstwowo-płaski, tworząc jednocześnie nowe połączenie



nabłonkowe (*ang. new SCJ*) z nabłonkiem walcowatym. Obszar między pierwotnym i nowym połączeniem międzynabłonkowym nosi nazwę strefy transformacji, czyli obszaru, w którym komórki nabłonka walcowatego zostały zastąpione przez komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego [47, 49, 50]. Szczególną właściwością komórek rezerwowych jest ich zwiększona podatność na infekcję HPV, co jest oczywistą przyczyną ich zaangażowania w transformację nowotworową [3].

Z powyższych powodów konieczność dokumentowania wizualizacji nowego połączenia międzynabłonkowego jest jednym ze wskaźników jakości kolposkopii, podobnie jak lokalizacji zmiany kolposkopowej w stosunku do TZ.

Rozszerzone rozumienie TZ i nowego SCJ wynika ze świadomości możliwości ich wieloogniskowego występowania. Strefa transformacji w ujęciu histopatologicznym jest bowiem definiowana jako obszar, w którym może pojawić się metaplasja płaskonabłonkowa, czyli tam, gdzie występują komórki rezerwowe, dotyczy więc może nie tylko krypt gruczołowych, których głębokość może dochodzić nawet do 10 mm, ale może sięgać aż do cieśni macicy. Wszystko powyższe składa się na ograniczenia diagnostyczne kolposkopii [48, 55-58].

Świadomość ograniczeń kolposkopii w tym zakresie powinna skutkować, zdaniem Ekspertów Komitetu, stosowaniem procedur zmniejszających niediagnostyczność badania we wskazanych sytuacjach. Dotyczy to w szczególności pobrania materiału z kanału szyjki macicy (samplingu endocerykalnego) oraz standaryzacji pobierania biopsji z miejsc niezmiennych kolposkopowo (biopsja losowa) w sytuacjach podwyższonego ryzyka HSIL (CIN2+) [59-61].

Niezależnie członkowie Komitetu podkreślają możliwość rozwoju HSIL w obrębie strefy transformacji zgodnie z dwoma typami: klasycznym HSIL (*ang. classic HSIL*), gdy rozwija się on w obrębie dojrzałej metaplasji poprzez pośrednie stadium zmian śródnabłonkowych małego stopnia (LSIL), oraz cienkim HSIL (*ang. thin HSIL*). Ten ostatni rozwija się w obrębie wczesnej metaplasji bez pośredniego stadium LSIL, w pobliżu nowego SCJ. Ma charakter wieloogniskowy i może współwystępować z klasycznym HSIL, ale przede wszystkim może utrudniać ocenę obrazu kolposkopowego [57, 62, 63].



Cele Grupy Roboczej nr 1 ds. Protokołów Kolposkopowych

Grupa rekomenduje zastosowanie wskazanych protokołów kolposkopowych jako konieczną składową standardów diagnostyki w kolposkopii, i/lub komplementarną do innych aktualnych ogólnopolskich wytycznych.

Zalecone przez Grupę Roboczą nr 1 protokoły mają na celu wielopoziomowe zalgorytmizowanie procedury w polskich warunkach, koncentrując uwagę przede wszystkim na wskazaniu minimalnego obligatoryjnego zakresu kolposkopii.

Rekomendacje protokołów kolposkopowych nie obejmują diagnostyczno-terapeutycznych procedur wycięcia zmiany: konizacji pętlą elektryczną (LLETZ/LEEP) oraz chirurgicznej (*ang.* „cold-knife”). W tym aspekcie zalecana jest wieloparametrowa stratyfikacja ryzyka (oparta na addytywnej analizie poprzedzających wyników testów przesiewowych etapu przedkolposkopowego z obrazem kolposkopowym) w kwalifikacji do wycięcia zmiany bez poprzedzającej biopsji [5].

Ocena siły rekomendacji

Eksperti Grupy Roboczej nr 1, w ocenie poziomu dowodów i siły zaleceń, odnoszących się do wskazanych sposobów postępowania, przyjęli klasyfikację zastosowaną w „Europejskich rekomendacjach do oceny jakości w skriningu rsm” [44] opisaną w Tabeli 1. i 2. Ze względu na brak odnośnych opublikowanych wyników badań dotyczących populacji polskich kobiet, przyjęto dla wszystkich zaleceń poziom VI (opinii ekspertów) o sile A (procedura zdecydowanie zalecana), B (procedura zalecana) lub C (procedura, którą należy rozważyć, ale o niepewnym znaczeniu).

Tabela 1. Kryteria zastosowane do oceny poziomu wiarygodności dowodów naukowych.

Poziom	Opis
Poziom I.	Liczne spójne kontrolowane badania z randomizacją (RCT) o odpowiedniej wielkości grupy badanej lub przeglądy systematyczne badań typu RCT, uwzględniające różnorodność próby.



Poziom II.	Jedno badanie typu RCT o odpowiedniej wielkości grupy badanej lub jedno i więcej badań typu RCT o małej grupie badanej.
Poziom III.	Prospektywne badania kohortowe lub przeglądy systematyczne badań kohortowych; badania przekrojowe z weryfikacją standardem referencyjnym w celu oceny wartości diagnostycznej.
Poziom IV.	Retrospektywne badania kliniczno-kontrolne lub przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, analizy trendów.
Poziom V.	Serie przypadków; przed/po badaniach bez grupy kontrolnej, przeglądy przekrojowe.
Poziom VI.	Opinie ekspertów.

Tabela 2. Kryteria zastosowane do oceny siły zaleceń.

Siła zaleceń	Opis
A.	Procedura zdecydowanie zalecana dla wszystkich pacjentek lub wskazanych przypadków.
B.	Procedura zalecana.
C.	Procedura, którą należy rozważyć, ale o niepewnym znaczeniu.
D.	Procedura nie zalecana.
E.	Procedura zdecydowanie nie zalecana.

Większe i mniejsze nieprawidłowości skriningowe

Grupa Robocza nr 1 przyjęła termin większych nieprawidłowości skriningowych w odniesieniu do etapu przedkolposkopowego jako:

- wyniki testów przesiewowych bezwzględnie implikujące kolposkopię, a na etapie badania kolposkopowego, zmiany rozpoznane jako:
 - mniejsze zmiany kolposkopowe,
 - większe zmiany kolposkopowe,
 - zmiany podejrzane o inwazję



- o oraz obrazy niespecyficzne (opcjonalnie), które wymagają zastosowania rozszerzonego protokołu kolposkopowego, określonego w rekomendacjach jako protokół optymalny.

Mniejsze nieprawidłowości skringowe obejmują na etapie przedkolposkopowym – wyniki testów skringowych, które pozwalają przyjąć pod pewnymi warunkami postępowanie zachowawcze z kontrolnym testem przesiewowym zwykle po 12 miesiącach, a na etapie badania kolposkopowego – rozpoznania, dla których wystarczające jest zastosowanie protokołu podstawowego.

Precyzyjne określenie większych i mniejszych nieprawidłowości skringowych etapu przedkolposkopowego pozostaje poza celami stojącymi przed Grupą Roboczą nr 1.

Procedury wycięcia i procedury destrukcji zmiany

Grupa Robocza nr 1 postanowiła, że protokoły procedur wycięcia zmiany – konizacji LLETZ/LEEP i chirurgicznej, oraz procedur destrukcji zmiany (ablacyjnych) - krio-, lasero- i termoablacji, powinny być opracowane po zakończeniu prac pozostałych Grup Roboczych, w szczególności Grupy rekomendującej wskazania do kolposkopii, definiujących większe i mniejsze nieprawidłowości skringowe.

Typy biopsji w stratyfikacji ryzyka HSIL (CIN2+)

Kolposkopia z biopsją celowaną pozostaje standardem w detekcji HSIL (CIN2+) i procedurą z wyboru w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. „Złotym standardem” pozostaje nadal wynik badania histopatologicznego [3].

Biopsja celowana stanowi kolposkopowy standard diagnostyczny, natomiast technika jej wykonania, liczba pobieranych bioptatów, wskazania do ich pobierania różnią się znacząco w zależności nie tylko od rekomendacji [2, 16, 37, 38], ale także między kolposkopistami [64].

Eksperti Grupy rekomendują pobieranie wycinków celowanych w szczególności ze zmian ocenionych jako:

- nieprawidłowe obrazy kolposkopowe,



- podejrzanych o inwazję,
- z obszarów podejrzanej metaplazji,
- oraz innych podejrzanych miejsc,

zalecając jednocześnie pobranie więcej niż jednego bioptatu [1, 3].

Wiele badań dowodzi ograniczonej skuteczności biopsji celowanej, np. dla HSIL (CIN3+), w zależności od badań czułość waha się od 50 do 65% [5-9]. Biopsja celowana może nie być wystarczająco efektywną diagnostycznie, szczególnie w przypadku rozpoznania większych nieprawidłowości skriningowych.

Grupa Robocza nr 1 akceptuje i w określonych sytuacjach rekomenduje **biopsję losową** jako postępowanie optymalne zwiększające czułość kolposkopii dla zmian śródnabłonkowych dużego stopnia z subkategoryzacją do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy w stopniu 2 i większych [HSIL (CIN2+)] w przypadku niestwierdzenia nieprawidłowości kolposkopowych.

Biopsja losowa zdefiniowana została jako biopsja z obszaru nowej granicy międzynabłonkowej z godzin 2, 4, 8 i 10 na tarczy szyjki macicy. W przypadku niewidocznienia nowego SCJ w obszarach wskazanych dla biopsji random, pobranie wycinków z tych okolic nie jest rekomendowane.

Skuteczność biopsji losowej dla detekcji zmian HSIL (CIN2+) różni się jednak znacząco osiągając wartości od 3,8% do 37,4% w zależności od badań [65, 66]. Rozbieżności te wynikają z różnych definicji nieprawidłowych obrazów kolposkopowych – im bardziej liberalna definicja nieprawidłowości zostanie przyjęta, tym mniejsze znaczenie diagnostyczne ma biopsja losowa [60].

Grupa Robocza nr 1 rekomenduje zastosowanie nomenklatury kolposkopowej zgodnej z dokumentem „KOLPOSKOPIA 2020: Polska Nomenklatura Kolposkopowa w oparciu o mianownictwo IFCPC 2011” zaakceptowanym przez IFCPC (w trakcie publikacji).

Porównanie biopsji celowanej i biopsji losowej z uwzględnieniem testu immunohistochemicznego p16 dla wyników HSIL (CIN2+) wskazuje, że w biopsji losowej występujące zmiany: 1) częściej są ograniczone do jednego kwadrantu; 2) rzadziej związane są z rozpoznaniem cytologicznymi AGC, ASC-H, HSIL i raka; 3) częściej u kobiet powyżej 50 roku życia 4) rzadziej związane z infekcją typem 16 HPV [67].



Niezależnie, większa liczba bioptatów podwyższa diagnostyczność kolposkopii, bez względu na doświadczenie kolposkopisty czy status kliniczny pacjentki [59, 66].

Jako standard biopsji celowanych i losowych Grupa rekomenduje wykonanie mikrobiopsji kleszczykami biopsyjnymi o szerokości cięcia do 2 mm, minimalizującymi uraz tkanki oraz dyskomfort pacjentki. Pobranie większej liczby bioptatów z zastosowaniem mikro-kleszczyków nie powoduje zmniejszenia akceptacji procedury przez pacjentkę [61].

Istotnym zwiększeniem czułości kolposkopii dla HSIL (CIN2+), poza biopsją losową, jest, w określonych sytuacjach klinicznych, pobranie materiału z kanału szyjki macicy. Wykrywalność tych zmian w materiale z kanału szyjki macicy wynosi nawet do 16,7% (średnio 5,5%) [59, 68].

Pobranie materiału z kanału szyjki macicy może odbywać się w sposób tradycyjny z użyciem ostrej kurety/łyżki ginekologicznej (sampling endocerykalny z użyciem kurety, *ang. endocervical curettage* - ECC) lub z energicznym użyciem szczoteczki kanałowej typu endo-CervexBrush (sampling endocerykalny z użyciem szczoteczki, *ang. endocervical brushing* - ECB), lub z użyciem obu metod. Diagnostyczność materiału z zastosowaniem ECC i ECB jest porównywalna [59, 68, 69]. Sampling endocerykalny z użyciem szczoteczki w większości przypadków nie wymaga rozszerzania kanału szyjki macicy, jest więc postępowaniem oszczędzającym z wyboru. Samplingu endocerykalnego nie zaleca się w ciąży [59].

Wskazania do ECC/ECB uwzględniające stratyfikację ryzyka HSIL (CIN2+) zostały wymienione przez Ekspertów Grupy Roboczej nr 1 w rekomendacjach **protokołu podstawowego**.

Pobranie materiału z jamy macicy (sampling endometrialny, *ang. endometrial sampling* - EMS), minimum z zastosowaniem biopsji aspiracyjnej, np. z użyciem pipelli, rekomendowane jest w połączeniu z kolposkopią z ECC/ECB u kobiet od 35 roku życia z rozpoznaniem cytologicznym nieprawidłowych komórek gruczołowych (AGC) we wszystkich subkategoryzacjach lub gruczolakoraka in situ (AIS) oraz u kobiet młodszych z czynnikami ryzyka raka endometrium (np. atypowa hiperplazja endometrium/śródnabłonkowa neoplazja endometrialna, *ang. atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia* - EIN, niewyjaśnione krwawienia z narządu płciowego [59, 62] lub objawy sugerujące przewlekły brak owulacji [70]).



Rekomendowany przez Grupę Roboczą nr 1 standard postępowania w badaniu kolposkopowym obejmuje optymalnie:

- ocenę kolposkopową szyjki z podziałem na kwadranty i dokonywaną systematycznie w obrębie kolejnych kwadrantów zgodnie z ruchem wskazówek zegara (kwadrant I – przedni lewy, II – tylny lewy, III – tylny prawy i IV – przedni prawy) w celu optymalizacji przeprowadzanej procedury,
- pobieranie bioptatów ze wszystkich zarekomendowanych obszarów w liczbie wystarczającej, z uwzględnieniem ogólnej zasady – zmiana o najwyższym stopniu histopatologicznym zlokalizowana jest zwykle najbliżej nowego SCJ,
- w przypadku większych nieprawidłowości skринingowych i niestwierdzenia w ocenianym kwadrancie obszarów nieprawidłowych, pobranie biopsji losowej z nowej granicy międzynaślankowej z godzin 2, 4, 8 i 10 na tarczy szyjki macicy, odpowiednio dla kwadrantu,
- pobieranie materiału z kanału szyjki macicy u pacjentek nie będących w ciąży.

Identyfikacja w stratyfikacji ryzyka HSIL (CIN2+) co najmniej dwóch większych nieprawidłowości skринingowych spośród cytologicznego rozpoznania HSIL, potwierdzonej infekcji wysokoonkogennymi typami HPV (HRHPV) typu 16 i/lub 18 oraz kolposkopowych zmian większego stopnia, wiąże się z wyższym ryzykiem zmian przednowotworowych niż wystąpienie tylko jednej większej nieprawidłowości skринingowej. Podobnie, jednoczesne rozpoznanie cytologiczne poniżej HSIL, brak infekcji typami 16 i/lub 18 HPV oraz brak nieprawidłowych obrazów kolposkopowych wiąże się z mniejszym ryzykiem zmian przednowotworowych niż stwierdzenie tylko jednego parametru mniejszych nieprawidłowości skринingowych. Wieloparametrowa stratyfikacja ryzyka zwiększa diagnostyczność w prewencji wtórnej rsm, w tym kolposkopii [5].

W opinii Ekspertów Grupy Roboczej nr 1 nowe technologie obrazowania, dające szanse na zwiększenie czułości kolposkopii w detekcji HSIL w porównaniu z kolposkopią tradycyjną, wymagają walidacji przed ich wprowadzeniem do praktyki kolposkopowej [64, 71, 72].



Procedury składowe kolposkopii

Rekomendacje objęły poniższe składowe kolposkopii:

1. Ocena przedkolposkopową.
2. Badanie kolposkopowe z wybranym protokołem kolposkopowym.
3. Dokumentację z badania kolposkopowego.

Ocena przedkolposkopowa

Grupa Robocza nr 1 rekomenduje ocenę przedkolposkopową w jednej z dwóch poniższych opcji:

- podstawowej – obligatoryjny minimalny zakres oceny przedkolposkopowej,
- optymalnej – rekomendowany zakres oceny, optymalny w okresie formułowania stanowiska Ekspertów.

Zakres każdej z opcji wskazany został w Tabeli nr 1.

Tab.1. Opcje oceny przedkolposkopowej z uwzględnianymi parametrami.

OPCJA OCENY PRZEDKOLPOSKOPOWEJ	PODSTAWOWA	OPTYMALNA
PARAMETR	-	-
Wskazania do kolposkopii	X	X
Wynik ostatniego testu HPV / cytologii / p16/Ki67	X	X
Wynik poprzedniego testu HPV / cytologii / p16/Ki67		X
Wynik poprzedniej kolposkopii		X
Procedury wycięcia / ablacyjne		X
OM - data lub rok życia	X	X
Status ciąży	X	X
Wywiad położniczy		X
HTA - rodzaj		X



IUD - konwencjonalna/hormonalna		X
Terapia hormonalna - rodzaj		X
Status menopauzalny - OM rok życia	X	X
HTM - rodzaj		X
Stan po histerektomii	X	X
Nikotynizm		X
Status HIV		X
Szczepienie p/HPV - rodzaj, liczba dawek		X
Inne – podać jakie?		X
Świadoma zgoda pacjentki	X	X
<p>Skróty: HPV – wirus brodawczaka ludzkiego, p16/Ki67 – immunocytochemiczny test p16/Ki67, HTA - hormonalna terapia antykoncepcyjna, HTM – hormonalna terapia menopauzalna, HIV – wirus niedoboru odporności, IUD – wkładka wewnątrzmaciczna, OM - ostatnia miesiączka</p> <p>Czcionką pogrubioną oznaczono parametry podstawowej oceny przedkolposkopowej</p>		

Badanie kolposkopowe

Grupa Robocza nr 1 rekomenduje jako podstawowy ogólny schemat badania, który obejmuje kolejne etapy:

- 1) makroskopową ocenę sromu i pochwy,
- 2) wstępną ocenę szyjki macicy i górnej części pochwy z użyciem powiększeń kolposkopowych*
- 3) ostrożne (bez wywołania krwawienia) przygotowanie pola kolposkopowego do oceny z użyciem roztworu soli fizjologicznej,
- 4) powtórna ocena szyjki macicy i górnej części pochwy z użyciem powiększeń kolposkopowych* oraz zielonego filtra (konieczne przed aplikacją kwasu octowego),
- 5) aplikacja 3-5% roztworu kwasu octowego na ocenianą powierzchnię,
- 6) ocena szyjki macicy i górnej części pochwy z użyciem powiększeń kolposkopowych* [73]:



- a. po 1 minucie od aplikacji - rutynowo,
 - b. po 3 minutach od aplikacji – opcjonalnie,
- 7) selekcja obszarów do biopsji,
 - 8) biopsja kolposkopowa,
 - 9) kontrola i zapewnienie hemostazy.

* rekomendowane 4 do 15-krotne powiększenia obrazu

Grupa rekomenduje w opcji minimalnej dokumentowanie fotograficzne etapów: 3), 4) i 6a) – o ile możliwe. Jako opcjonalne, Grupa wskazuje dokumentowanie etapu pobiopsyjnego, co może stanowić użyteczne narzędzie edukacyjne.

Ze względu na zaliczenie w nomenklaturze IFCPC 2011 wyniku barwienia płynem Lugola (testu Schillera) do obrazów niespecyficznych Grupa nie rekomenduje testu w podstawowym schemacie badania [74].

Protokoły kolposkopowe – podejście systemowe

Grupa Robocza nr 1 rekomenduje trzy poziomy protokołów kolposkopowych:

- **PODSTAWOWY** – obligatoryjny minimalny zakres kolposkopii;
- **OPTYMALNY** – rekomendowany zakres kolposkopii, optymalny w okresie formułowania stanowiska Ekspertów;
- **OPCJONALNY** – zaakceptowany przez Ekspertów jako posiadający najwyższą czułość diagnostyczną w detekcji zmian HSIL w okresie formułowania stanowiska Ekspertów.

Wybór protokołu/protokołów w modelu/modelach finansowanych ze środków publicznych jest autonomiczną decyzją płatnika, która powinna uwzględniać omawiane Rekomendacje.

Rolą lekarza uczestniczącego w prewencji wtórnej raka szyjki macicy jest fundamentalna dbałość o interes zdrowotny pacjenta w dobie medycyny precyzyjnej, na podstawie wiedzy



opartej na dowodach naukowych, ze wsparciem dostępnych kierunkowych rekomendacji oraz uwzględnieniem indywidualizacji postępowania.

Dla wszystkich protokołów rekomendowane są dedykowane obligatoryjne rodzaje biopsji, co nie wyklucza indywidualizacji decyzji o pobraniu materiału z innych miejsc podejrzanych kolposkopowo w zależności od sytuacji klinicznej.

PROTOKÓŁ PODSTAWOWY – minimum kolposkopowe

Zgodnie z przyjętym przez Komitet podstawowym założeniem rekomendacji jest wskazanie minimalnego zakresu odnośnego procesu - **protokół podstawowy** należy więc traktować jako obligatoryjny minimalny zakres kolposkopii, który obejmuje:

- ECC (minimum) i/lub ECB (opcjonalnie) w przypadku:
 - TZ3 (obligatoryjnie) i TZ2 (opcjonalnie) (VI-A)
 - potwierdzenia obecności HRHPV typów 16 i/lub 18 (VI-B)
 - rozpoznań cytologicznych ASC-H+ (ASC-H i większych) (VI-A)
 - pozytywnego wyniku cytologicznego testu immunocytochemicznego p16/Ki67 (VI-B)
 - stwierdzenia w badaniu kolposkopowym nieprawidłowych obrazów kolposkopowych lub zmian podejrzanych o inwazję (VI-A)
 - wszystkich większych nieprawidłowości skryningowych etapu przedkolposkopowego i niestwierdzenia nieprawidłowych obrazów kolposkopowych (VI-B)
 - oraz rozważania następnego wykonania procedur ablacyjnych (krio- lub laseroablacji) (VI-A);
[1, 3, 13, 16, 25, 29-33, 35, 44, 75, 76]
- biopsję celowaną (w szczególności ze zmian ocenionych jako nieprawidłowe obrazy kolposkopowe, podejrzanych o inwazję, z obszarów podejrzanej metaplastji oraz innych miejsc podejrzanych) (VI-A).

Grupa Robocza nr 1 wskazała także **protokół podstawowy opcjonalny**, obejmujący:

- zawsze ECC (minimum) i/lub ECB (opcjonalnie) (VI-B)



- biopsję celowaną (m. in. ze zmian ocenionych jako nieprawidłowe obrazy kolposkopowe, podejrzanych o inwazję, z obszarów podejrzanej metaplazji oraz innych podejrzanych miejsc) (VI-A)

jako akceptowalny wariant bez konieczności potwierdzenia dodatkowych wskazań.

PROTOKÓŁ OPTYMALNY – rekomendowany

Grupa Robocza nr 1 rekomenduje **protokół optymalny** jako optimum balansu między diagnostycznością i rozległością procedury w okresie formułowania stanowiska Ekspertów, obejmujący:

- zawsze ECC i/lub ECB (VI-B)
- biopsję celowaną (w szczególności ze zmian ocenionych jako nieprawidłowe obrazy kolposkopowe, podejrzanych o inwazję, z obszarów podejrzanej metaplazji oraz innych podejrzanych kolposkopowo miejsc) (VI-A)
- biopsję losową dla większych nieprawidłowości skriningowych w przypadku niestwierdzenia nieprawidłowych obrazów kolposkopowych, jeśli uwidoczniło się nowe połączenie międzynabłonkowe (biopaty z nowej granicy międzynabłonkowej z godzin: 2, 4, 8 i 10 na tarczy szyjki macicy, stosownie do stopnia uwidocznienia granicy) (VI-B).

PROTOKÓŁ OPCJONALNY – akceptowany

Grupa Robocza nr 1 zaakceptowała **protokół opcjonalny** do stosowania w warunkach polskich jako posiadający najwyższą czułość diagnostyczną w detekcji zmian HSIL w okresie formułowania stanowiska Ekspertów, obejmujący:

- zawsze ECC i/lub ECB (VI-B)
- biopsję celowaną (w szczególności ze zmian ocenionych jako nieprawidłowe obrazy kolposkopowe, podejrzanych o inwazję, z obszarów podejrzanej metaplazji oraz innych podejrzanych miejsc) (VI-A)
- biopsję losową w każdym przypadku uwidocznienia nowej granicy międzynabłonkowej – całkowitego lub częściowego (biopaty z nowej granicy międzynabłonkowej z godzin: 2, 4, 8 i 10 tarczy szyjki macicy, stosownie do stopnia uwidocznienia granicy) (VI-C).



Dokumentowanie procesu

Eksperti Grupy Roboczej nr 1 rekomendują opis badania kolposkopowego zgodnie z tabelą zawartą w dokumencie „KOLPOSKOPIA 2020: Polska Nomenklatura Kolposkopowa w oparciu o mianownictwo IFCPC 2011”.

Zaleca się archiwizację elektroniczną istotnych diagnostycznie obrazów kolposkopowych w dokumentacji pacjentki.

Zgodnie z nomenklaturą IFCPC 2011 Grupa rekomenduje także opis rozmiarów stwierdzonej nieprawidłowości kolposkopowej, uwzględniający:

- 1) liczbę kwadrantów szyjki, które obejmuje zmiana,
- 2) procent zajęcia szyjki macicy,
- 3) lokalizację zmiany w stosunku do wskazówek zegara
- 4) oraz lokalizację zmiany w stosunku do strefy transformacji (w jej obrębie lub poza).

Propozycje schematu raportu kolposkopowego oraz zaleceń opisu badania zostaną przedstawione przez Komitet po zakończeniu prac wszystkich Grup Roboczych.

Podsumowanie

Uznając za konieczne ujednoczenie standardów oraz algorytmizację procedury kolposkopii celem zwiększenia jej wartości diagnostycznej w warunkach polskich, Komitet ds. Kompleksowych Rekomendacji Standardów w Kolposkopii „KOLPOSKOPIA 2020”, Grupa Robocza nr 1 ds. Protokołów Kolposkopowych, zaleca zastosowanie jednego z trzech protokołów badania kolposkopowego:

- 1) **Protokół podstawowy** – wyznacza minimalny zalecany zakres kolposkopii. Obejmuje wykonanie biopsji celowanej (w szczególności ze zmian ocenionych jako nieprawidłowe obrazy kolposkopowe, podejrzanych o inwazję, z obszarów podejrzanej metaplazji oraz innych miejsc podejrzanych) **(VI-A)** oraz biopsji



kanału szyjki macicy (minimalnie ECC i/lub opcjonalnie ECB) w przypadkach: występowania TZ3 (opcjonalnie TZ2) **(VI-A)**, pozytywnego testu HRHPV typ 16 i/lub 18 **(VI-B)**, rozpoznania cytologicznego ASC-H+ **(VI-A)**, pozytywnego testu p16/Ki67 **(VI-B)**, nieprawidłowych obrazów kolposkopowych lub zmian podejrzanych o inwazję **(VI-A)**, niestwierdzenia nieprawidłowych obrazów kolposkopowych przy współwystępowaniu wszystkich większych nieprawidłowości skriningowych etapu przedkolposkopowego **(VI-B)** oraz w przypadku planowania następnym procedur ablacyjnych **(VI-A)**.

Dopuszcza się wersję opcjonalną protokołu minimalnego z wykonaniem minimalnie ECC i/lub opcjonalnie ECB w każdym przypadku **(VI-B)**.

- 2) **Protokół optymalny** – wyznacza rekomendowany zakres kolposkopii. Obejmuje wykonanie biopsji celowanej (w szczególności ze zmian ocenionych jako nieprawidłowe obrazy kolposkopowe, podejrzanych o inwazję, z obszarów podejrzanej metaplazji oraz innych miejsc podejrzanych) **(VI-A)**, biopsji losowej z nowej granicy międzynabłonkowej (jeśli uwidoczniono) z godzin 2, 4, 8, 10 na tarczy szyjki macicy w przypadku w przypadku niestwierdzenia nieprawidłowych obrazów kolposkopowych przy współwystępowaniu większych nieprawidłowości skriningowych **(VI-B)** oraz wykonanie biopsji kanału szyjki macicy w każdym przypadku (ECC i/lub ECB) **(VI-B)**.
- 3) **Protokół opcjonalny** – wyznacza akceptowany zakres kolposkopii. Obejmuje wykonanie biopsji celowanej (w szczególności ze zmian ocenionych jako nieprawidłowe obrazy kolposkopowe, podejrzanych o inwazję, z obszarów podejrzanej metaplazji oraz innych podejrzanych miejsc) **(VI-A)**, biopsji losowej z nowej granicy międzynabłonkowej w każdym przypadku jej uwidocznienia (godziny 2, 4, 8, 10 na tarczy szyjki macicy) **(VI-C)** oraz wykonanie biopsji kanału szyjki macicy w każdym przypadku (ECC i/lub ECB) **(VI-B)**.



Piśmiennictwo

1. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ Jr, Khan MJ, Waxman AG, Einstein MH, et al. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis.* 2017 Oct;21(4):216-222.
2. Petry K, Nieminen P, Leeson S, Bergeron C, Redman C. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 May;224:137-141. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.024.
3. Prendiville W, Sankaranarayanan, R. Colposcopy and treatment of cervical precancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2017.
4. Solomon D, Schiffman M, Tarone R; ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Feb 21;93(4):293-9.
5. Silver MI, Andrews J, Cooper CK, Gage JC, Gold MA, Khan MJ et al. Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or Worse by Cytology, Human Papillomavirus 16/18, and Colposcopy Impression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):725-735. doi: 10.1097/AOG.0000000000002812.
6. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X, Qiao YL. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011 Jul;15(3):180-8.
7. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J, Joura EA, et al; FUTURE I, II and III Investigators. The accuracy of colposcopic biopsy:



- analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer*. 2011 Mar 15;128(6):1354-62. doi: 10.1002/ijc.25470.
8. Huh WK, Sideri M, Stoler M, Zhang G, Feldman R, Behrens CM. Relevance of random biopsy at the transformation zone when colposcopy is negative. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):670-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000000458.
 9. Pretorius RG, Belinson JL, Azizi F, Peterson PC, Belinson S. Utility of random cervical biopsy and endocervical curettage in a low-risk population. *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Oct;16(4):333-8.
 10. Aro K, Nieminen P, Louvanto K, et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecol Oncol* 2019;154:354-9.
 11. Castle PE, Adcock R, Cuzick J, et al. Relationships of p16 immunohistochemistry and other biomarkers with diagnoses of cervical abnormalities: implications for LAST terminology. *Arch Pathol Lab Med* 2019. doi:10.5858/arpa.2019-0241-OA.
 12. Demarco M, Cheung LC, Kinney WK, et al. Low risk of cervical cancer/precancer among most women under surveillance postcolposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:97-103.
 13. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2018;320:674-86.
 14. Hastings JW, Alston MJ, Mazzoni SE, et al. Frequency of adequate endometrial biopsy in evaluation of postmenopausal women with benign endometrial cells on Pap test. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:258-60.
 15. Elfgren K, Elfström KM, Naucler P, et al. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:264.e1-7.
 16. Wentzensen N, Schiffman M, Silver MI, et al. ASCCP Colposcopy Standards: risk-based colposcopy practice. *J Low Genit Tract Dis* 2017; 21:230-4.



17. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1665–79.
18. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. 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;136:189–97.
19. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136:178–82.
20. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817–26.
21. Zhao L, Wentzensen N, Zhang RR, et al. Factors associated with reduced accuracy in Papanicolaou tests for patients with invasive cervical cancer. *Cancer Cytopathol* 2014;122:694–701.
22. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Mar 28;(3):CD008054. doi: 10.1002/14651858.CD008054.pub2.
23. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829–46.
24. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S50–5.
25. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010;133:395–406.
26. Gage JC, Katki HA, Schiffman M, et al. The low risk of precancer after a screening result of human papillomavirus-negative/atypical squamous cells of undetermined significance papanicolaou and implications for clinical



- management: low precancer risk after HPV-negative/ASC-US. *Cancer Cytopathol* 2014;122:842–50.
27. Fukuchi E, Fetterman B, Poitras N, et al. Risk of cervical precancer and cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 on endocervical curettage. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:255–60.
 28. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(suppl 5):F88–99.
 29. Mayeux EJ, Cox JT. *Modern Colposcopy; Textbook and Atlas*. 3rd ed. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; Wolters Kluwer; 2012 and 2014.
 30. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):524-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7.
 31. Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, Ridder R. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2017 Jan;144(1):51-56. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.031.
 32. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, Schiffman M, Tokugawa D, Poitras N, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):181-186. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4270.
 33. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, et al; PALMS Study Group. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Oct 16;105(20):1550-7. doi: 10.1093/jnci/djt235.
 34. Benevolo M, Mancuso P, Allia E, Gustinucci D, Bulletti S, Cesarini E, et al; New Technologies for Cervical Cancer 2 Working Group. Interlaboratory concordance of p16/Ki-67 dual-staining interpretation in HPV-positive women



- in a screening population. *Cancer Cytopathol.* 2020 Feb 12. doi: 10.1002/cncy.22248. [Epub ahead of print]
35. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019 Mar;127(3):169-180. doi: 10.1002/cncy.22103.
 36. Tao X, Zhang H, Li J, Zhang H, Xiao J, Zhang L, et al. Prevalence of HPV-16/18 genotypes and immediate histopathologic correlation results in a Chinese population with negative cytology and positive high-risk HPV testing. *Cancer Cytopathol.* 2019 Oct;127(10):650-657. doi: 10.1002/cncy.22180.
 37. Public Health England. NHS Cervical Screening Programme; Colposcopy and Programme Management. 3rd ed. 2019 <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management>.
 38. The organization of colposcopy services in Ontario: recommended framework Murphy J, Varela NP, Elit L, Lytwyn A, Yudin M, Shier M, et al. *Curr Oncol.* 2015 Aug; 22(4): 287–296. doi: 10.3747/co.22.2575.
 39. General Statistical Office. Health and a healthy lifestyle in a population of Poland. 2019 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/zdrowie-i-zachowania-zdrowotne-mieszkancow-polski-w-swietle-badania-ehis-2014,10,1.html>. In Polish.
 40. Spaczynski M, Kotarski J, Nowak-Markwitz E. Management of abnormal PAP smear – consensus guidelines of the National Cervical Cancer Screening Programme in Poland Coordinating Centre, the Polish Gynaecologic Society, the Polish Society of Pathologists and the Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervix Pathology. *Ginekol Pol* 2009; 80(2):129-133. In Polish.
 41. The national program of oncological diseases prevention. The program of a prophylaxis and an early detection of the cervical cancer. The responsibilities statement for year 2014. 2015 <http://www.mz.gov.pl>. In Polish.
 42. The national public program of a prophylaxis and an early detection of the cervical cancer. 2015 <https://www.rakszyjki.org.pl>. In Polish.



43. Poręba R. Recommendations of the complex changes in the cancer of the uterine cervix prophylaxis in Poland. Web 2014. <http://koalicjarsm.pl/rekomendacje.html>. In Polish.
44. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015 Dec; 1: 22–31. doi: 10.1016/j.pvr.2015.06.006
45. Nowakowski A, Cybulski M, Śliwczyński A, et al. The implementation of an organised cervical screening programme in Poland: an analysis of the adherence to European guidelines. *BMC Cancer.* 2015;15:279. doi:10.1186/s12885-015-1242-9.
46. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):591-603. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30157-4.
47. Crum CP, Nucci MR, Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2011.
48. Luyten A, Buttman-Schweiger N, Hagemann I, Scherbring S, Boehmer G, Giesecking F, et al; German Colposcopy Network (G-CONE) and the German Colposcopy Study Group. Utility and Reproducibility of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Classification of Transformation Zones in Daily Practice: A Multicenter Study of the German Colposcopy Network. *J Low Genit Tract Dis.* 2015 Jul;19(3):185-8.
49. Clement PB, Young RH. *Atlas of Gynecologic Surgical Pathology.* 3rd ed. Elsevier; 2014.
50. Lamps LW. *Diagnostic Pathology; Normal Histology.* 1st ed. Canada: Amirsys; 2013.
51. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review



- and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jul;221(1):9-18.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011. Epub 2018 Dec 12.
52. Jach R, Dulinska-Litewka J, Laidler P, Szczudrawa A, Kopera A, Szczudlik L, et al. Expression of VEGF, VEGF-C and VEGFR-2 in in situ and invasive SCC of cervix. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010 Jan 1;2:411-23.
53. Schiffman M, Wentzensen N. From human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):177-85. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e4629f.
54. Schiffman N, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007 Sep 8;370(9590):890-907.
55. Menárguez M, Pastor LM, Odeblad E. Morphological characterization of different human cervical mucus types using light and scanning electron microscopy. *Hum Reprod.* 2003 Sep;18(9):1782-9.
56. Sellors JW, Sankaranarayanan R. An introduction to the anatomy of the uterine cervix. In: Sellors JW, Sankaranarayanan R, editors. *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual.* Lyon: International Agency for Research and Cancer; 2003/4. 2019 <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=1>.
57. Reich O, Regauer S, McCluggage WG, Bergeron C, Redman C. Defining the Cervical Transformation Zone and Squamocolumnar Junction: Can We Reach a Common Colposcopic and Histologic Definition? *Int J Gynecol Pathol.* 2017 Nov;36(6):517-522. doi: 10.1097/PGP.0000000000000381.
58. Spinillo A, Gardella B, Iacobone AD, Cesari S, Alberizzi P, Silini EM. Multiple Papillomavirus Infection and Size of Colposcopic Lesions Among Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2016 Jan;20(1):22-5.
59. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013 Dec;122(6):1338-67. doi: 10.1097/01.AOG.0000438960.31355.9e.
60. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Wu R, Qiao YL. Key Determinants of the Value of Random Cervical Biopsy at Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2019 Oct;23(4):241-247.



61. Preventive Oncology International. 2018 <https://www.poiinc.org/resources/poi-microbiopsy-protocol-and-instrument/>.
62. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours; Female Genital Organ Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2014.
63. Darragh T, Colgan T, Cox J, Heller D, Henry M, Luff R, et al; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2012 Oct;136(10):1266-97.
64. Myriokefalitaki E, Redman CW, Potdar N, Pearmain P, Moss EL. The Use of the Colposcopically Directed Punch Biopsy in Clinical Practice: A Survey of British Society of Colposcopy and Cervical Pathology (BSCCP)-Accredited Colposcopists. J Low Genit Tract Dis. 2016 Jul;20(3):234-8.
65. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. Am J Obstet Gynecol. 2004 Aug;191(2):430-4.
66. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, Smith KM, Zuna RE, Mathews C, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):83-9. doi: 10.1200/JCO.2014.55.9948. Epub 2014 Nov 24.
67. Chen Q, Du H, Pretorius RG, Wang C, Yang B, Wang G, et al. High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Detected by Colposcopy-Directed or Random Biopsy Relative to Age, Cytology, Human Papillomavirus 16, and Lesion Size. J Low Genit Tract Dis. 2016 Jul;20(3):207-12.
68. van der Marel J, Rodriguez A, Del Pino M, van Baars R, Jenkins D, van de Sandt MM, et al. The Value of Endocervical Curettage in Addition to Biopsies in Women Referred to Colposcopy. J Low Genit Tract Dis. 2015 Oct;19(4):282-7.



69. Pretorius RG, Belinson JL, Peterson P, Burchette RJ. Which Colposcopies Should Include Endocervical Curettage? *J Low Genit Tract Dis.* 2015 Oct;19(4):278-81.
70. Milewicz A, Kudła M, Spaczyński RZ, Dębski R, Męczekalski B, Wielgoś M, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology. *Endokrynol Pol.* 2018;69(4). doi: 10.5603/EP.2018.0046.
71. Peron M, Llewellyn A, Moe-Byrne T, Walker S, Walton M, Harden M, et al. Adjunctive colposcopy technologies for assessing suspected cervical abnormalities: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2018 Sep;22(54):1-260. doi: 10.3310/hta22540.
72. Wade R, Spackman E, Corbett M, Walker S, Light K, Naik R, et al. Adjunctive colposcopy technologies for examination of the uterine cervix--DySIS, LuViva Advanced Cervical Scan and Niris Imaging System: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013 Mar;17(8):1-240, v-vi. doi: 10.3310/hta17080.
73. Hilal Z, Tempfer CB, Burgard L, Rehman S, Rezniczek GA. How long is too long? Application of acetic acid during colposcopy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jan 23. pii: S0002-9378(20)30059-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.038. [Epub ahead of print]
74. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):166-72.
75. Józefiak A, Kędzia W, Kotarski J, Poręba R, Puacz E, Spaczyński M. Guidelines for application of molecular tests identifying HR HPV DNA in the prevention of cervical cancer. Statement of experts from PGS (PTG) and NCLD (KIDL). *Ginekol Pol.* 2013 May;84(5):395-399.
76. Nasierowska-Guttmejer A, Kędzia W, Wojtylak S, Lange D, Rokita W1, Jach R, Wielgoś M. Polish recommendations regarding diagnostics and treatment of



cervical squamous intraepithelial lesions according to the CAP/ASCCP guidelines. Ginekol Pol. 2016;87(9):670-6. doi: 10.5603/GP.2016.0066.

