

Stanowisko dotyczące Schematu postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy – sierpień 2022 roku

R. Jach, M. Mazurec, M. Trzeszcz, M. Stukan, W. Kolawa, A. Markowska, P. Knapp, B. Galarowicz, A. Fuchs, K. Florczak

Skróty: ACS – American Cancer Society; AGC (*atypical glandular cells*) – nieprawidłowe komórki gruczołowe; AIS (*adenocarcinoma in situ*) – rak gruczołowy *in situ*; ASCCP – American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASCO – American Society of Clinical Oncology; ASC-H (*atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions*) – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w których przypadku nie można wykluczyć zmian śród nabłonkowych dużego stopnia; ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*) – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu; CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) – śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy; EFC – European Federation for Colposcopy; ESGO – European Society of Gynaecological Oncology; FDA (Food and Drug Administration) – amerykański Urząd ds. Żywności i Leków; HPV (*human papillomavirus*) – wirus brodawczaka ludzkiego; HRHPV (*high-risk human papillomavirus*) – wysokoonkogenny typ wirusa brodawczaka ludzkiego; HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion*) – zmiana śród nabłonkowa dużego stopnia; IARC – International Agency for Research on Cancer; IFCPC – International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy; LBC (*liquid-based cytology*) – cytologia na podłożu płynnym; LEEP (*loop electrosurgical excision procedures*) – wycięcie zmiany pętlą elektryczną; LLETZ (*large loop excision of the transformation zone*) – szerokie wycięcie pętlą elektryczną strefy transformacji; LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*) – zmiana śród nabłonkowa małego stopnia; NILM (*negative for intraepithelial lesion or malignancy*) – wynik ujemny pod względem zmian śród nabłonkowych i raka; PTGiP – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników; PTKiPSM – Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy; RSM – rak szyjki macicy; WHO – World Health Organization

Jak cytować: Jach R., Mazurec M., Trzeszcz M., Stukan M., Kolawa W., Markowska A., Knapp P., Galarowicz B., Fuchs A., Florczak K.: Stanowisko dotyczące Schematu postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy – sierpień 2022 roku. Med. Prakt. Ginekol. Położ., 2022; 6: 67–80

Autorzy dokumentu deklarują brak konfliktu interesów w zakresie objętym powyższym stanowiskiem.

Zarząd Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM) w składzie: prof. dr hab. n. med. Robert Jach – prezes, dr hab. n. med. Maciej Stukan – wiceprezes, dr n. med. Wojciech Kolawa – wiceprezes, prof. dr hab. n. med. Anna Markowska, prof. dr hab. n. med. Paweł Knapp, dr n. med. Martyna Trzeszcz, dr n. med. Bartłomiej Galaro-

wicz, lek. Agnieszka Fuchs, lek. Konrad Florczak i lek. Maciej Mazurec, deklaruje pełne wsparcie dla standaryzacji postępowania położników-ginekologów oraz pozostałych profesjonalistów uczestniczących w skriningu w kierunku raka szyjki macicy (RSM) w Polsce na etapie podstawowym, zainicjowanej przez Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP) opublikowaniem w lipcu 2022 roku

Schematu postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy (w dalszej części określanego mianem Schematu).

Zaprezentowana w *Schemacie* koncepcja rozdzielenia rekomendacji postępowania dla etapu podstawowego i eksperckiego w ocenie PTKiPSM, szczególnie w polskich warunkach współistnienia dwóch ramion skriningu: finansowanego ze środków publicznych (w modelu zorganizowanym i oportunistycznym) oraz finansowanego ze środków prywatnych (wyłącznie w modelu oportunistycznym), jest rozwiązaniem wymagającym wsparcia i standaryzacji przez polskie kierunkowe towarzystwo naukowe.

Etap podstawowy obejmuje wstępną ocenę ryzyka RSM u badanej pacjentki z przyporządkowaniem do odpowiedniej grupy, pobranie materiału do testów przesiewowych w kierunku RSM, ocenę pobranego materiału (tego etapu nie dotyczą *Schemat* i niniejsze stanowisko), analizę uzyskanych wyników testów z opcjonalnym zaleceniem testów następowych, wskazanie dalszego postępowania (skriningu rutynowego, monitorowania w interwale krótszym niż rutynowy lub skierowania do etapu eksperckiego) oraz zalecenia dodatkowe odnośnie do ryzyka nowotworów zależnych od wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV; zachowania prozdrowotne, profilaktyka pierwotna).

Etap ekspercki obejmuje ocenę ryzyka RSM u badanej pacjentki z uwzględnieniem wyników wykonanych testów przesiewowych oraz przyporządkowaniem do odpowiedniej grupy, ostateczną kwalifikację do procedury kolposkopowej, która może zostać poprzedzona badaniami dodatkowymi lub pozostawieniem pacjentki w monitorowaniu, wykonanie standaryzowanej kolposkopii (jeśli została zalecona), analizy wyników badania kolposkopowego oraz badania histopatologicznego wycinków pobranych w biopsji, a także sformułowanie zaleceń dotyczących dalszego postępowania (powrotu do etapu podstawowego ze wskazaniem zaleceń optymalnych dla danej populacji, pozostawienia pacjentki na etapie eksperckim lub skierowania do procedury ekscyzyjnej).

Zarząd PTKiPSM podkreśla jednocześnie, że skierowanie do etapu eksperckiego nie jest jednoznaczne ze skierowaniem na kolposkopię

z biopsją. Ta decyzja powinna być podejmowana wyłącznie przez specjalistów etapu eksperckiego. Pełne rekomendacje dla etapu eksperckiego zostaną przedstawione w odrębnym dokumencie.

Odnosząc się ze zrozumieniem do inicjatywy PTGiP opracowania schematu postępowania z wynikami testów diagnostycznych w prewencji wtórnej RSM na etapie podstawowym, w celu ułatwienia wyboru właściwej drogi diagnostycznej wszystkim profesjonalnym uczestnikom skriningu w kierunku RSM, Zarząd PTKiPSM w przedstawionym powyżej składzie dokonał kierunkowej analizy opublikowanego *Schematu*, poddając ewaluacji każdy z jego elementów. Precyzyjność znaczeniowa i jednoznaczność zaleceń postępowania są warunkiem bezpiecznego wdrożenia *Schematu* do polskich realiów skriningowych.

Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, spólnie ze stanowiskiem PTGiP zaprezentowanym w *Schemacie*, rekomenduje stosowanie wyłącznie poddanych walidacji klinicznej narzędzi skriningowych o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie dla populacji badanej:

- testu w kierunku wysokoonkogennych typów HPV (test HPV – patrz słownik terminów),
- testu HPV wykonywanego jednocześnie z cytologią (test połączony [cotesting]),
- cytologii ginekologicznej w preparacie:
 - na podłożu płynnym (LBC),
 - konwencjonalnej (cytologia konwencjonalna).

Zarząd PTKiPSM rekomenduje, aby w polskich warunkach zastosować skrining na podłożu płynnym oparty na teście HPV, obejmujący możliwość wykonywania:

- pierwotnego testu HRHPV (test HPV z oznaczeniem genotypów 16 i 18, wykonywany w pierwszym etapie skriningu, z następową cytologią dla wyników HRHPV-dodatnich) – test skriningowy zalecany jako preferowany,
- pierwotnego testu połączonego (jednoczasowe wykonanie testu HRHPV i LBC) – test skriningowy zalecany jako opcjonalny wobec preferowanego,
- immunocytochemicznego testu p16/Ki67 – test skriningowy drugo- lub trzeciorzędowy dla

wskazanych w algorytmach 2 i 3 wyników testów przesiewowych.

Diagnostyka molekularna w kierunku obecności HPV została wskazana jednoznacznie w rekomendacjach World Health Organization (WHO) z 2021 roku oraz wcześniej opublikowanych wytycznych American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2016 roku jako zalecany pierwotny test skriningowy w kierunku RSM dla wszystkich poziomów współczynnika rozwoju społecznego.

Biorąc pod uwagę wstępne wyniki pilotażowego projektu testowania HPV w polskim populacyjnym programie skriningu raka szyjki macicy (*HPV Testing in Polish Population-based Cervical Cancer Screening Program – HIPPOPROJECT* [prospektywne badanie porównujące w polskich warunkach skuteczność modelu opartego na cytologii z modelem opartym na pierwotnym teście HPV w warunkach finansowania ze środków publicznych]) i opierając się m.in. na rekomendacjach ASCO z 2016 roku oraz American Cancer Society (ACS) z 2021 roku, zespół ekspertów PTKiPSM dopuszcza i rekomenduje rozpoczęcie w warunkach polskich HPV-zależnego skriningu w kierunku RSM (z zastosowaniem pierwotnego testu HPV lub pierwotnego testu połączonego) od ukończenia 25. roku życia bez górnego limitu wieku. Zalecany wiek zakończenia diagnostyki przesiewowej RSM to co najmniej 74. rok życia pod warunkiem uzyskania prawidłowych wyników 3 poprzedzających testów skriningowych wykonanych we wskazanych interwałach. Górny minimalny limit wieku zarekomendowano na podstawie aktualnych zaleceń australijskich, należących do najefektywniejszych na świecie.

W przypadku braku możliwości wykonania testu HRHPV lub testu połączonego jako testów pierwotnych zarekomendowano:

- LBC (preparatyka zalecana) jako test samodzielny lub z następowym testem HRHPV dla wskazanych rozpoznań cytologicznych,
- cytologię konwencjonalną (preparatyka akceptowalna, gdy niedostępna jest preparatyka na podłożu płynnym), jako test samodzielny lub z następowym testem HRHPV dla wskazanych rozpoznań cytologicznych.

Cytologię na podłożu płynnym, akceptowalnie konwencjonalną, zarekomendowano jako pierwot-

ny test skriningowy preferowany wyłącznie dla grupy wiekowej poniżej 25. roku życia.

Dla populacji ogólnej w przypadkach rozpoznania *HRHPV-ujemny LBC NILM* Zarząd PTKiPSM w rutynowym skriningu opartym na teście HRHPV (pierwotny test HRHPV lub test połączony) rekomenduje interwał między testami kontrolnymi nie krótszy niż 3 lata i nie dłuższy niż 5 lat.

Dla rozpoznania *HRHPV-ujemny ASC-US* lub *HRHPV-ujemny LSIL* (rozumianych w prezentowanych algorytmach jako test połączony ujemny) rekomendowanym interwałem kontrolnym jest rok.

W skriningu opartym na cytologii jako pierwotnym teście przesiewowym, rekomendowany interwał między poszczególnymi rundami skriningu powinien być nie krótszy niż rok i nie dłuższy niż 3 lata, pod warunkiem uzyskania prawidłowego wyniku poprzedzającej cytologii (NILM).

Kompleksowe zalecenia dla populacji wymagających odrębnego postępowania, w tym kobiet z deficytem odporności (w immunosupresji), po przebytej histerektomii oraz z niesatysfakcjonującym wynikiem cytologii, nie były celem *Schematu*, stąd PTKiPSM nie zajmuje stanowiska dotyczącego tego zagadnienia.

Zalecenie stosowania podłoża płynnego w stanowisku PTKiPSM odnosi się wyłącznie do klinicznie zwalidowanych podłoży. W powyższym zakresie oparto się na kierunkowych rejestracjach amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA), rekomendując do zastosowania w polskich warunkach wyłącznie 2 podłoża:

- PreservCyt (Hologic, Inc., Marlborough, MA, USA),
- SurePath (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA).

Podtrzymano zalecenia z *Tymczasowych rekomendacji 01/2021*, uznające za równoważne metody pobierania materiału do badań przesiewowych w kierunku RSM z zastosowaniem wyłącznie zwalidowanych narzędzi przez wykwalifikowany personel medyczny oraz do samodzielnego pobrania przez pacjentkę, pod warunkami wymienionymi w powyższych rekomendacjach.

Zarząd PTKiPSM zwraca uwagę, że z powodu braku wystarczających polskich danych popula-

cyjnych w zakresie rekomendowanych na świecie testów przesiewowych konieczne jest oparcie się na opublikowanych zaleceniach europejskich i pozaeuropejskich.

Zaleca się stosowanie testów HRHPV zarejestrowanych przez FDA lub zaproponowanych przez European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) w 2020 roku, ponieważ są to w pełni zwalidowane testy pierwotne dla skringingu RSM (wymieniono je w kolejności alfabetycznej):

- Alinity m HR HPV Assay (Abbott, Wiesbaden, Niemcy),
- Anyplex II HPV HR Detection (Seegene, Seul, Korea Południowa),
- Cobas 4800 HPV Test (Roche Molecular System, Pleasanton, CF, USA),
- Cobas 6800 HPV Test (Roche Molecular System, Pleasanton, CF, USA),
- HPV-Risk Assay (Self-Screen BV, Amsterdam, Holandia),
- Onclarity HPV Assay (BD Diagnostics, Sparks, MD, USA),
- PapilloCheck HPV-Screening Test (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Niemcy),
- RealTime High Risk HPV Test (Abbott, Wiesbaden, Niemcy),
- Xpert HPV (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA).

W prezentowanym stanowisku PTKiPSM test HPV jest równoznaczny z diagnostyką molekularną w kierunku obecności DNA jednego lub kilku z wymienionych typów HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68. Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy podkreśla, że wymienione wyżej komercyjne testy molekularne w kierunku HPV zarejestrowane przez FDA i/lub wskazane przez ESGO wykrywają więcej niż 13 typów HPV, w tym typy niewysokoonkogenne (najczęściej wykrywają ich 14, z dodatkowym oznaczeniem typu 66). Możliwość detekcji typu 66 HPV w powyższych testach nie jest równoznaczna z jego zaliczeniem do grupy wysokoonkogennych typów HPV (związanych z dużym ryzykiem rozwoju RSM) – według zaktualizowanych danych International Agency for Research on Cancer (IARC) typ 66 HPV należy do grupy 2B, której przypisano status: prawdopodobnie karcynogeny, niewysokoonkogeny.

Postępowanie z pacjentkami HPV-dodatnimi w zakresie wskazanych 13 typów zostało ustalone na podstawie wieloletnich badań analizujących korelacje między infekcją HPV a ryzykiem rozwoju HSIL (CIN 2+). Tym samym niniejsze rekomendacje mają zastosowanie dla postępowania z pacjentkami HPV-dodatnimi w zakresie 13 wysokoonkogennych typów wymienionych powyżej.

Test HRHPV oznacza w niniejszym dokumencie test genotypujący typy 16 i 18 (tj. wskazujący jednoznacznie na typ wykrytego wirusa [16 i/lub 18]) oraz fenotypujący pozostałe typy HRHPV, inne niż 16 i 18 (tj. wskazujący na obecność w badanym materiale jednego lub kilku z pozostałych typów nie-16/nie-18, bez precyzyjnego wskazania typu wykrytego wirusa).

Zarząd PTKiPSM rekomenduje w skringingu w kierunku RSM w Polsce stosowanie testów HPV genotypujących typy 16 i 18.

W prezentowanych algorytmach dodatni wynik testu HRHPV oznacza wynik dodatni wyłącznie w zakresie wymienionych powyżej HRHPV, tj. 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68.

Zarekomendowany w rozszerzonych algorytmach PTKiPSM test selekcji ryzyka HSIL (CIN 2+) – immunocytochemiczny test p16/Ki67 – zgodnie z rejestracją FDA z marca 2020 roku powinien być wykonywany jedynie z zastosowaniem w pełni zautomatyzowanej preparatyki oraz oceniany wyłącznie przez patomorfologa (w polskich warunkach optymalnie przez cytopatologa ginekologicznego – patrz słownik terminów).

Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy należące do federacji uznanych kierunkowych towarzystw międzynarodowych, tj. International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) oraz European Federation for Colposcopy (EFC), którego obszar działań w sposób szczególnie obejmuje prewencję RSM, rekomenduje stosowanie *Schematu* ze wskazanymi w niniejszym dokumencie zmianami i rozszerzeniami (wszystkie zmiany/rozszerzenia oznaczone są na rycinach czerwonym kolorem).

Prezentowane zalecenia postępowania dotyczą wyłącznie kobiet z zachowaną szyjką macicy. Stanowisko PTKiPSM dotyczy także kobiet w ciąży.

Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy wydzieliło z opublikowanego

Schematu algorytmy postępowania dla wskazanych w nim modeli skriningowych:

- pierwotnego testu HRHPV – test skriningowy zalecany jako preferowany (algorytm 2),
- pierwotnego testu połączonego (cotesting) – test skriningowy zalecany jako opcjonalny wobec preferowanego (algorytm 3),
- pierwotnej cytologii w obu preparatykach – test akceptowalny, gdy nie ma warunków do wykonania testu HRHPV (algorytm 4).

Celem wydzielenia modeli skriningowych jest ułatwienie interpretacji oraz praktycznego zastosowania algorytmów przez uczestników etapu podstawowego, z jednoczesnym wskazaniem możliwości rozszerzenia o postępowanie opcjonalne. Zespół ekspertów PTKiPSM zaleca na etapie podstawowym, stosownie do lokalnych zasobów ludzkich i technicznych, oparcie się na poniższych algorytmach, które powinny standaryzować zalecenia postępowania w polskich warunkach prewencji wtórnej RSM.

Zalecane algorytmy nie zmieniają postępowania w skriningu w kierunku RSM finansowanym ze środków publicznych. Stanowią propozycję do analizy wyboru optymalnego algorytmu postępowania w krajowych warunkach skriningu publicznego, szczególnie w kontekście potwierdzonych wstępnie ograniczeń polskiej cytopatologii ginekologicznej w zakresie zdolności wykrywania HSIL (CIN 2+).

Poszczególne algorytmy oraz ich omówienie wraz ze zmianami PTKiPSM przedstawiono poniżej. Zarekomendowane przez PTKiPSM rozszerzenia zostały omówione przy prezentacji algorytmów 2–4 i oznaczone kolorem czerwonym.

Aby ułatwić korzystanie z algorytmów każdemu z 3 zaprezentowanych modeli skriningowych przyporządkowano inny kolor:

- pierwotny test HRHPV – niebieski,
- pierwotna cytologia – szaroniebieski,
- pierwotny test połączony (cotesting) – żółty.

We wszystkich algorytmach strzałki w kolorze czerwonym wskazują na konieczność skierowania pacjentki do etapu eksperckiego (Colpo Unit). Strzałki niebieskie rekomendują postępowanie zachowawcze (monitorowanie) we wskazanym interwale czasowym lub konieczność wykonania dodatkowego testu selekcji ryzyka HSIL

(CIN 2+) i dalsze postępowanie zależne od wyniku testu.

Zalecane algorytmy postępowania z wynikami testów przesiewowych w kierunku RSM na etapie podstawowym

Algorytm 1

Rycina 1 przedstawia algorytm PTGiP uwzględniający wszystkie 3 modele skriningowe ze zmianami (oznaczonymi kolorem czerwonym) wprowadzonymi przez PTKiPSM, które obejmują:

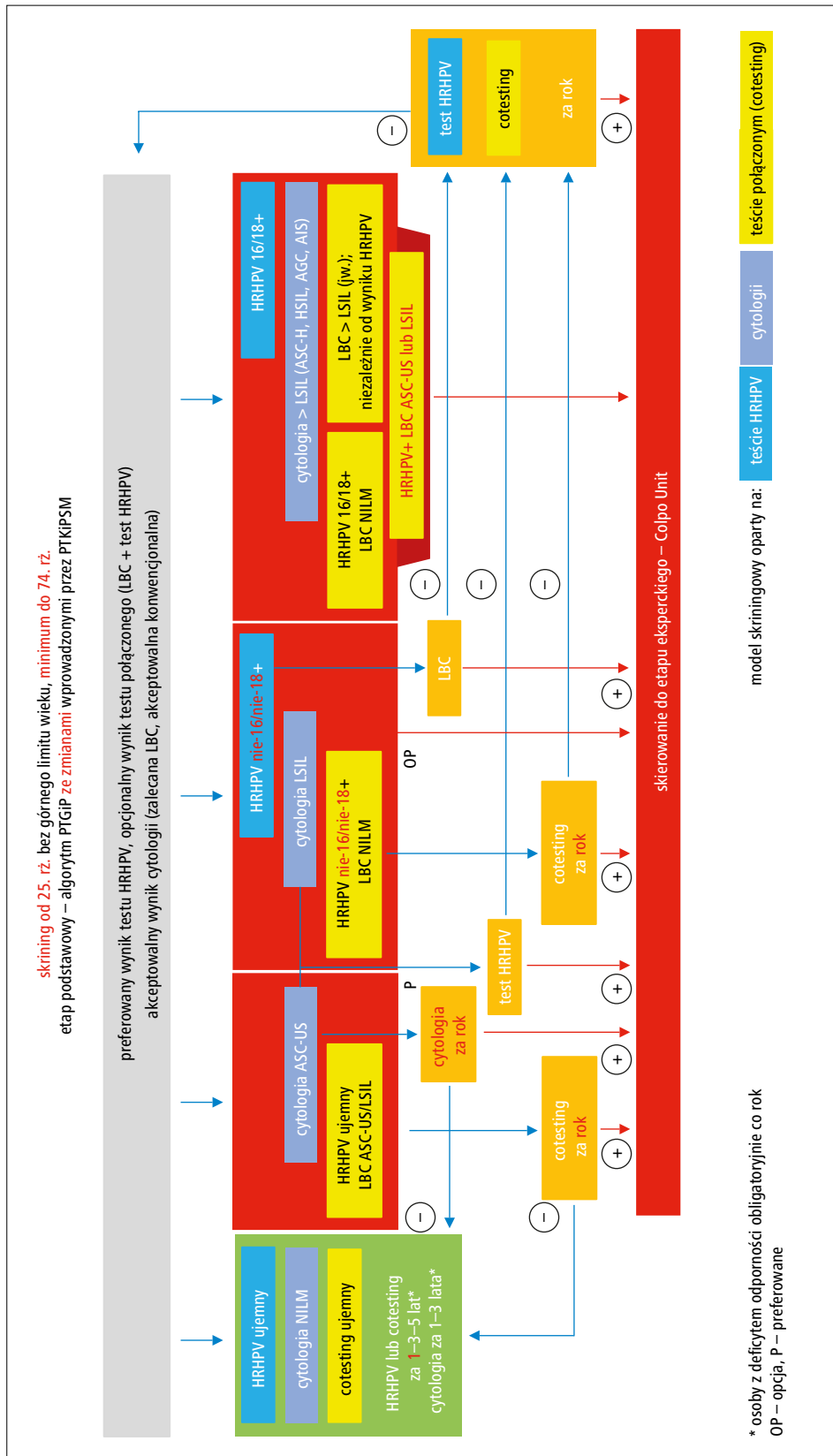
- 25. rok życia jako wiek rozpoczęcia i 74. rok życia jako minimalny wiek zakończenia skriningu,
- wprowadzenie dodatkowego interwału między testami skriningowymi (rok) dla powtórnego wyniku *HRHPV-ujemny LBC ASC-US* lub *HRHPV-ujemny LBC LSIL* (dotyczy także algorytmu 3),
- rezygnację z 6-miesięcznego interwału między testami skriningowymi,
- dodatkową możliwość monitorowania przez 12 miesięcy z cytologią jako testem kontrolnym dla cytologicznego rozpoznania ASC-US,
- zmianę zapisu z *N16/N18* na *nie-16/nie-18* jako formę bardziej jednoznaczną,
- wyodrębnienie w modelu opartym na pierwotnym teście połączonym (cotesting) rozpoznania *HRHPV-dodatni LBC ASC-US lub LSIL (HRHPV+ LBC ASC-US lub LSIL)* w celu eliminacji potencjalnych nieścisłości interpretacyjnych.

W algorytmach 2–5 kolorem czerwonym oznaczono rozszerzenia (dodatkowe testy diagnostyczne i metody postępowania) wprowadzone przez PTKiPSM w stosunku do *Schematu* PTGiP.

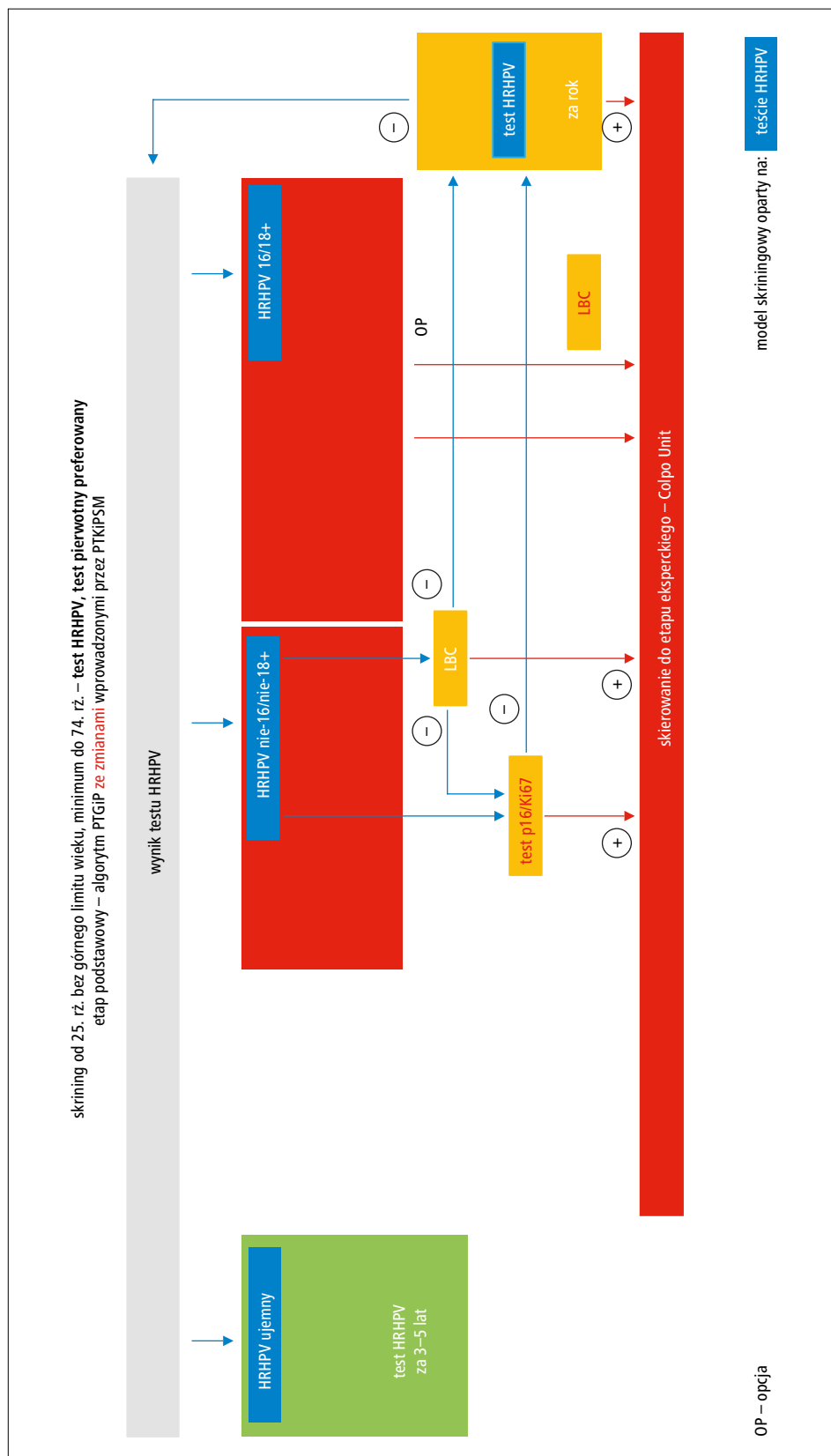
Algorytm 2

Model oparty na pierwotnym teście HRHPV jest zalecany przez PTKiPSM jako preferowany (mający przewagę nad pozostałymi) model skriningu w kierunku RSM.

W porównaniu z algorytmem 1, algorytm 2 rozszerzono o możliwość opcjonalnego wobec LBC



Ryc. 1. Algorytm 1 dla trzech modeli skriningowych w populacji od 25. roku życia ze zmianami wprowadzonymi przez PTKIPSM.



Ryc. 2. Algorytm 2 dla modelu skringingu w kierunku RSM opartego na pierwotnym teście HRHPV.

zastosowania testu p16/Ki67 dla dodatnich rozpoznania *HRHPV nie-16 i/lub nie-18 (HRHPV nie-16/nie-18+)* W świetle dostępnych dowodów naukowych, w tym polskich, takie postępowanie wydaje się optymalne ze względu na wyższą czułość i swoistość testu p16/Ki67 w selekcji ryzyka HSIL (CIN 2+) w porównaniu z cytologią.

Dodatkowo, dla powyższego rozpoznania (*HRHPV nie-16/nie-18+*) rozszerzono postępowanie o możliwość zastosowania testu p16/Ki67 w przypadku następnego NILM w LBC, optymalizując szybkość reakcji klinicznej w przypadku występowania wysokiego ryzyka HSIL (CIN 2+). Dodatni wynik testu p16/Ki67 implikuje natychmiastowe skierowanie do etapu eksperckiego zamiast monitorowania z kontrolnym testem połączonym po 12 miesiącach.

Dla rozpoznania *HRHPV 16/18+* rozszerzono algorytm o możliwość wykonania następowej cytologii, co stanowi podejście diagnostyczne pozwalające na pełne wykorzystanie modelu skriningowego 4 przedstawionego w *Tymczasowych rekomendacjach 01/2021* – postępowanie opierające się na wartości ryzyka HSIL (CIN 3+) z zastosowaniem aplikacji mobilnej American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) 2019.

Algorytm 3

Model oparty na pierwotnym teście połączonym jest zalecany przez PTKiPSM jako model skriningu w kierunku RSM w Polsce opcjonalny (równie skuteczny klinicznie) wobec preferowanego algorytmu 2.

Algorytm 3 przeznaczony jest szczególnie dla modelu oportunistycznego finansowanego ze środków prywatnych. Uwzględnia wartość diagnostyczną cytologii w teście połączonym oraz polską tradycję badań przesiewowych w kierunku RSM, z uwzględnieniem przyzwyczajień pacjentek.

Model został doprecyzowany przez PTKiPSM o postępowanie dla rozpoznania *HRHPV+ LBC ASC-US lub LSIL*.

Dla rozpoznania *HRHPV nie-16/nie-18+ LBC NILM* rozszerzono postępowanie o możliwość zastosowania następnego testu p16/Ki67, optymalizując szybkość reakcji klinicznej w przypadku wysokiego ryzyka HSIL (CIN 2+) – dodatni

wynik testu p16/Ki67 implikuje natychmiastowe skierowanie do etapu eksperckiego zamiast monitorowania z kontrolnym testem połączonym po 12 miesiącach, analogicznie jak w algorytmie 2.

Podsumowując algorytmy 1–3, Zarząd PTKiPSM rekomenduje w 2. rundzie skriningu skierowanie pacjentki do etapu eksperckiego po uzyskaniu 2 kolejnych dodatnich wyników testów *HRHPV* w minimalnym 12-miesięcznym interwale, bez względu na typ wykrytego wirusa, oraz w przypadku 2 następowych lub towarzyszących dodatniemu wynikowi testu *HRHPV* prawidłowych wyników cytologii (NILM).

Algorytm 4

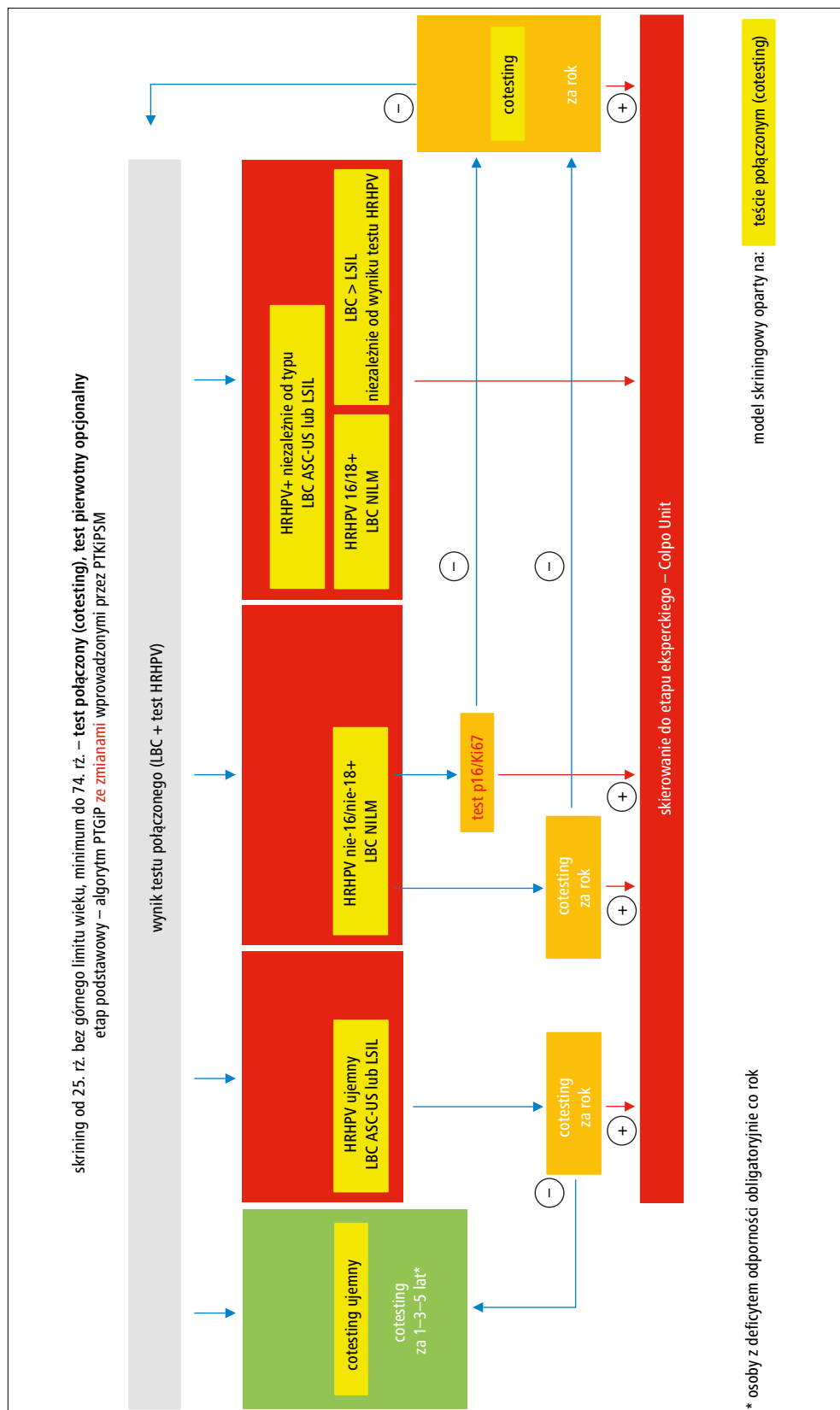
Model oparty na pierwotnej cytologii jest zalecany przez PTKiPSM jako akceptowalny (o niższej skuteczności klinicznej, ale dopuszczony) wobec pierwotnego testu *HRHPV* (algorytm 2) oraz testu połączonego (algorytm 3) model skriningu w kierunku RSM. Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy podtrzymało dopuszczenie cytologicznej preparatyki konwencjonalnej jako akceptowalnej z zaleceniem stosowania preparatyki na podłożu płynnym.

Algorytm 4 jest zalecany w razie braku możliwości wykonania testu *HRHPV*. Uwzględnia wciąż duży udział tego modelu w skriningu w kierunku RSM w Polsce oraz ograniczenia finansowe, zarówno systemowe, jak i prywatne.

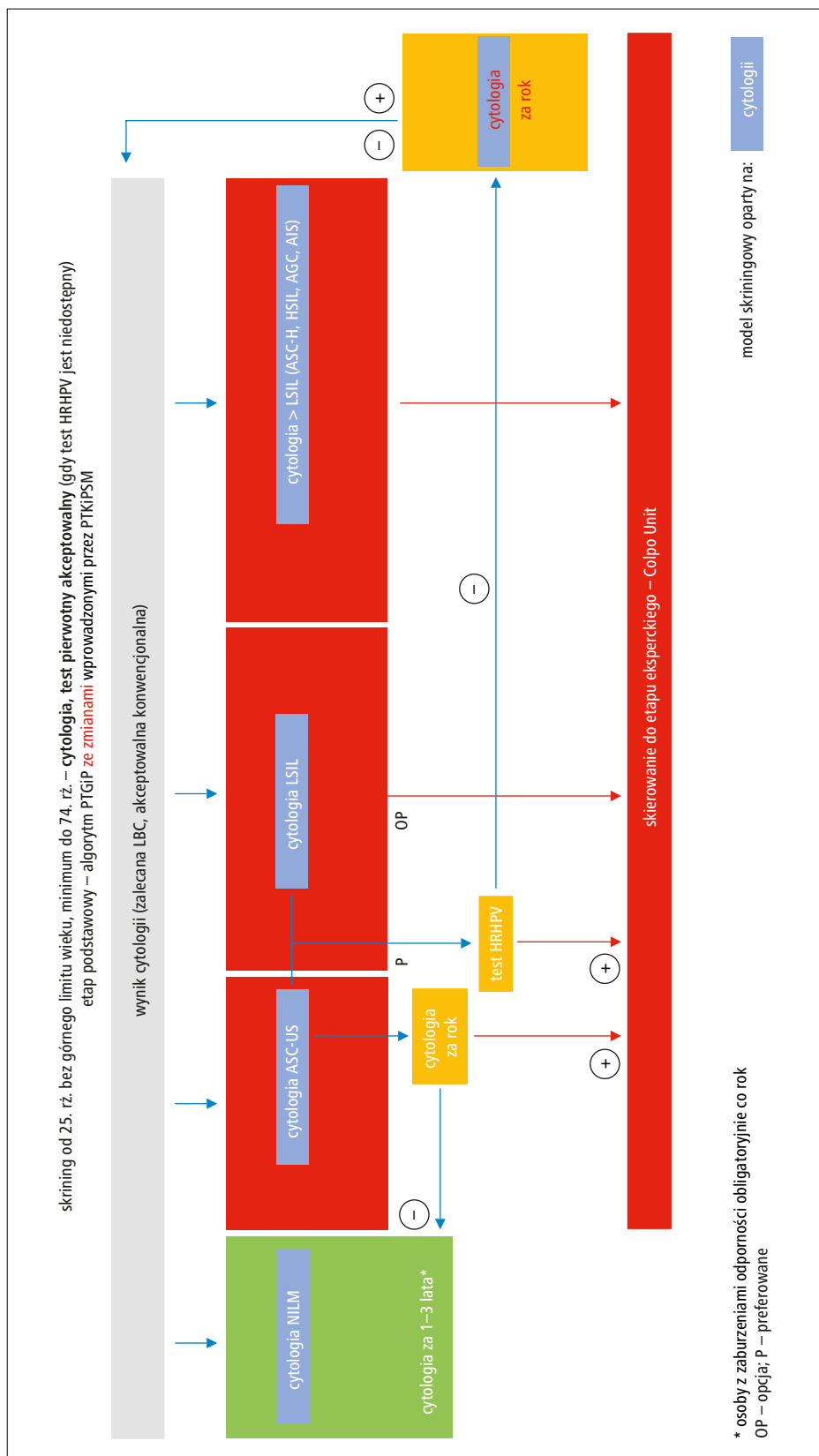
Algorytm został rozszerzony o możliwość wykonania kontrolnej cytologii po 12 miesiącach od ujemnego wyniku testu *HRHPV* w przypadku rozpoznania ASC-US i LSIL, zamiast testu *HRHPV* lub testu połączonego.

Algorytm 5

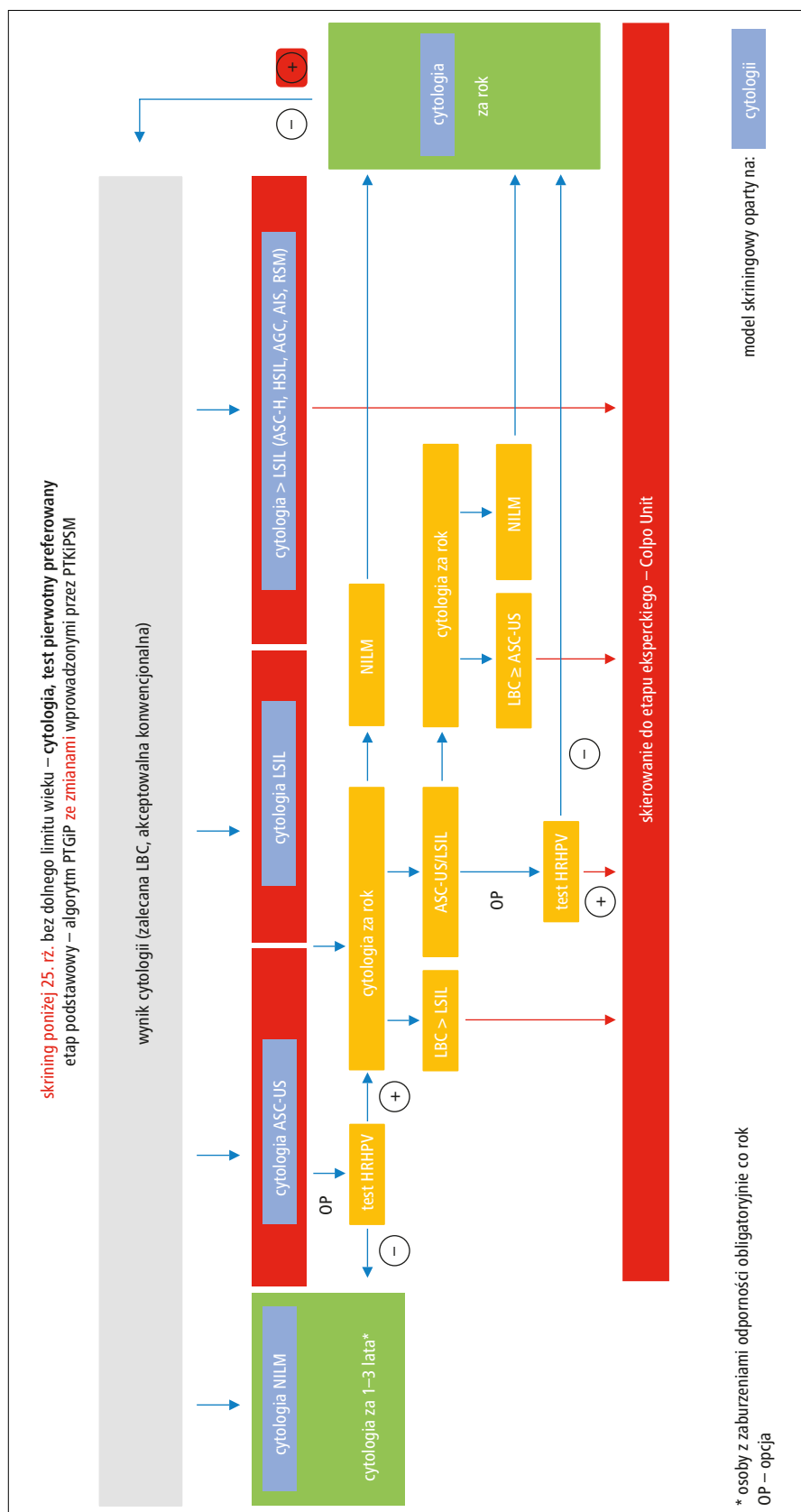
Model oparty na pierwotnej cytologii zgodny z algorytmem 5 jest rekomendowany przez PTKiPSM dla kobiet przed 25. rokiem życia. Zalecaną metodą preparatyki cytologicznej jest preparatyka na podłożu płynnym, a akceptowalną cytologia konwencjonalna. Algorytm 5 jest przeznaczony dla obu polskich ramion skriningowych: publicznego i prywatnego. Rozszerzenie PTKiPSM objęło postępowanie w przypadku dodatniego wyniku



Ryc. 3. Algorytm 3 dla modelu skriningu w kierunku RSM opartego na pierwotnym teście połączonym.



Ryc. 4. Algorytm 4 dla modelu skriningu w kierunku RSM opartego na pierwotnej cytologii od 25. roku życia.



Ryc. 5. Algorytm 5 dla modelu skryningu w kierunku RSM w populacji poniżej 25. roku życia.

► Skróty wyników testów przesiewowych zastosowane w *Stanowisku*

- **LBC ujemna (-) = wynik cytologii prawidłowy = NILM**
- **LBC dodatnia (+) = wynik cytologii nieprawidłowy = ASC-US+** obejmuje: ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, AGC, AIS
- **cotesting ujemny (-) = wynik testu połączonego prawidłowy** obejmuje:
 - HRHPV-ujemny NILM (kontrolny cotesting za 3–5 lat)
 - HRHPV-ujemny ASC-US lub LSIL (kontrolny test połączony za 12 miesięcy, także w kolejnych rundach skriningu)
- **cotesting dodatni (+) = wynik testu połączonego nieprawidłowy** obejmuje:
 - HRHPV-dodatni, niezależnie od wyniku cytologii
 - wynik cytologii > LSIL, niezależnie od wyniku testu HRHPV
- **wynik LBC > LSIL = ASC-H+** obejmuje: ASC-H, HSIL, AGC, AIS

► Słownik terminów użytych w *Stanowisku*

- **aplikacja mobilna ASCCP 2019** – dostępna online aplikacja mobilna do praktycznego zastosowania rekomendacji ASCCP z 2019 roku
- **cytologia** – badanie cytologiczne szyjki macicy
- **cytologia następowa (*reflex cytology*)** – dodatkowy test selekcyjny, konieczny do wykonania przez laboratorium w razie uzyskania dodatniego wyniku testu HRHPV; jej celem jest wskazanie dalszych kroków postępowania
- **cytologia towarzysząca** – badanie wykonywane łącznie z testem HRHPV w teście połączonym (cotesting)
- **cytopatolog ginekologiczny** – patomorfolog dysponujący kierunkowym szkoleniem dodatkowym oraz odpowiednim doświadczeniem w zakresie oceny cytologii ginekologicznej w preparatyce na podłożu płynnym oraz preparatyce konwencjonalnej, obejmującej ocenę immunocytochemicznego testu p16/Ki67
- **HPV-zależny skrining w kierunku RSM** – w niniejszym dokumencie termin ten odnosi się do testu połączonego lub pierwotnego badania przesiewowego w kierunku HPV oraz w ramach monitorowania po uzyskaniu nieprawidłowego wyniku, nie jest natomiast używany w odniesieniu do następowego testu HPV jako testu selekcyjnego w przypadku cytologicznego rozpoznania ASC-US; test HPV i dodatni wynik testu HPV omawiane w niniejszym dokumencie odnoszą się tylko do wskazanych wysokoonkogennych typów HPV
- **HSIL (CIN 2+)** – obejmuje rozpoznania histopatologiczne HSIL (CIN 2), HSIL (CIN 3), AIS i raka
- **HSIL (CIN 3+)** – obejmuje rozpoznania histopatologiczne HSIL (CIN 3), AIS i raka
- **leczenie ekscyzyjne (wycięcie zmiany)** – obejmuje procedury usunięcia strefy przejściowej i uzyskania materiału tkankowego do badania histopatologicznego, takie jak wycięcie zmiany pętlą elektryczną (LEEP), konizacja laserowa, resekcja strefy transformacji dużą pętlą (LLETZ) i konizacja chirurgiczna (zimnym nożem)
- **monitorowanie** – powtarzanie testów diagnostycznych (pierwotnego przesiewowego testu HPV, testu połączonego lub izolowanej cytologii) w odstępach krótszych niż zalecane w rutynowym skriningu u pacjentek z podwyższonym ryzykiem HSIL (CIN 2+)
- **pierwotny test HPV** – test HPV stosowany jako jedyne, izolowane badanie w skriningu lub w monitorowaniu; nie wyklucza możliwości zastosowania testów następowych (cytologii lub testu p16/Ki67)
- **standaryzowana kolposkopia** – kolposkopia wykonana na podstawie obowiązujących rekomendacji krajowych (aktualnie: Rekomendacje Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, KOLPOSKOPIA 2020: Protokoły Kolposkopowe, Konsensus Ekspertów – Podsumowanie)
- **test HPV** – w prezentowanym *Stanowisku* jest to test w kierunku wysokoonkogennych typów HPV według definicji IARC, obejmujący 12 typów uważanych za karcynogeny klasy 1 oraz typ 68 uważany za karcynogen klasy 2A (tj. łącznie typy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68)

- **test HRHPV** – w prezentowanym *Stanowisku* jest to test genotypujący typy 16 i 18 (wskazujący jednoznacznie typ wirusa) oraz fenotypujący pozostałe (wskazujący na możliwą obecność w badanym materiale jednego lub kilku pozostałych typów HPV innych niż 16 i/lub 18, tj. HPV nie-16/nie-18 [31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68]), bez precyzyjnego wskazania typu wykrytego wirusa
- **test następowy** – swoisty dodatkowy test selekcyjny, konieczny do wykonania przez laboratorium w razie uzyskania dodatniego wyniku testu przesiewowego w celu wskazania dalszych kroków postępowania, np. rozpoznanie cytologiczne ASC-US implikuje wykonanie następowego testu HPV
- **test p16/Ki67** – immunocytochemiczny test p16/Ki67 wykonany w zautomatyzowanej preparatyce, oceniony przez cytopatologa ginekologicznego
- **test połączony (cotesting)** – skrining lub monitorowanie za pomocą jednoczasowych cytologii i testu HPV
- **Tymczasowe rekomendacje 01/2021** – publikacja *Skrining raka szyjki macicy w Polsce w okresie pandemii SARS-CoV-2: Tymczasowe Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy – podsumowanie styczeń 2021*

kontrolnej cytologii w 2. lub 3. rundzie skriningu przeprowadzanej z powodu wykrycia ASC-US lub LSIL.

Zarząd PTKiPSM w przedstawionym stanowisku podtrzymuje wszystkie zalecenia *Tymczasowych rekomendacji 01/2021*, z wyłączeniem rekomendacji modelu 3 (opartego na teście HRHPV z rozszerzonym genotypowaniem) ze względu na brak odpowiednich polskich danych populacyjnych.

W kontekście etapu eksperckiego Zarząd PTKiPSM podkreśla szczególną rolę strategii postępowania z nieprawidłowymi wynikami skriningu w kierunku RSM na podstawie wartości ryzyka HSIL (CIN 3+) z wykorzystaniem aplikacji mobilnej ASCCP 2019, zalecając ją jako opcjonalną dla przedstawionych algorytmów w etapie podstawowym.

Zarząd PTKiPSM wskazuje na konieczność powstania wspólnego dla obu ramion skriningu RSM w Polsce (publicznego i prywatnego) rejestru, który pozwoli na realizację polskiej strategii hybrydowej, łączącej oba ramiona, jako jedynej szansy osiągnięcia minimalnego (70%) udziału populacji docelowej w przyszłym programie populacyjnym.

PIŚMIENNICTWO

1. International Agency for Research on Cancer: Human papillomaviruses. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100B-11.pdf> (dostęp: 08.2022)
2. Jeronimo J., Castle P.E., Temin S. i wsp.: Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J. Glob. Oncol.*, 2016; 3 (5): 635–657
3. von Karsa L., Arbyn M., De Vuyst H. i wsp.: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.*, 2015; 1: 22–31
4. Nayar R.; Wilbur D.C.: The Bethesda System for reporting cervical cytology – definitions, criteria, and explanatory notes. Springer International Publishing, Cham, 2015
5. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. i wsp.: 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J. Low. Genit. Tract. Dis.*, 2013; 17 (5 suppl. 1): S1–S27 [korekta: *J. Low. Genit. Tract. Dis.*, 2013; 17 (3): 367]
6. Huh W.K., Ault K.A., Chelmow D. i wsp.: Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol. Oncol.*, 2015; 136 (2): 178–182
7. Cancer Council Australia: Clinical Guidelines. Cervical Cancer Screening. National Cervical Screening Program. www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening (dostęp: 05.05.2022)
8. World Health Organization: WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva, World Health Organization, 2021. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1354685/retrieve> (dostęp: 05.05.2022)
9. World Health Organization: Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva, World Health Organization, 2019. www.who.int/docs/default-source/documents/cervical-cancer-elimination-draft-strategy.pdf (dostęp: 05.05.2022)
10. World Health Organization: Draft global strategy towards eliminating cervical cancer as a public health problem. Geneva, World Health Organization, 2020. www.who.int/publications/m/item/draft-global-strategy-towards-eliminating-cervical-cancer-as-a-public-health-problem (dostęp: 05.05.2022)
11. Gultekin M., Ramirez P.T., Broutet N. i wsp.: World Health Organization call for action to eliminate cervical cancer globally. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2020; 30 (4): 426–427
12. Arbyn M., Gultekin M., Morice P. i wsp.: The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int. J. Cancer*, 2021; 148 (2): 277–284
13. Perkins R.B., Guido R.S., Castle P.E. i wsp.: 2019 ASCCP Risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J. Low. Genit. Tract. Dis.*, 2020; 24 (2): 102–131 [korekta: *J. Low. Genit. Tract. Dis.*, 2020; 24 (4): 427]
14. Summary of safety and effectiveness data (SSED) cintec plus Cytology. Pre-market Approval Application (PMA) Number: P190 024. Date of FDA Notice of Approval: March 10, 2020. www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/P190024B.pdf (dostęp: 05.06.2020)

15. FDA Executive Summary: New Approaches in the evaluation for high-risk human papillomavirus nucleic acid detection devices. www.fda.gov/media/122799/download (dostęp: 10.10.2020)
16. Egemen D., Cheung Li.C., Chen X. i wsp.: Risk estimates supporting the 2019 ASCCP Risk-based management consensus guidelines. *J. Low. Genit. Tract. Dis.*, 2020; 24 (2): 132–143
17. Demarco M., Egemen D., Raine-Bennett T.R. i wsp.: A study of partial human papillomavirus genotyping in support of the 2019 ASCCP Risk-Based management consensus guidelines. *J. Low. Genit. Tract. Dis.*, 2020; 24 (2): 144–147
18. Bonde J.H., Sandri M.T., Gary D.S. i wsp.: Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J. Low. Genit. Tract. Dis.*, 2020; 24 (1): 1–13
19. Bonde J., Bottari F., Parvu V. i wsp.: Bayesian analysis of baseline risk of CIN2 and ≥CIN3 by HPV genotyping in a European referral cohort. *Int. J. Cancer*, 2019; 145 (4): 1033–1041
20. Cuschieri K., Ronco G., Lorincz A. i wsp.: Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int. J. Cancer*, 2018; 143 (4): 735–745
21. Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych; Polskie Towarzystwo Ginekologiczne: Wytyczne dotyczące aplikacji testów molekularnych identyfikujących DNA HPV HR w profilaktyce szyjki macicy. Stanowisko ekspertów PTG i KIDL [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; 84 (5): 395–399
22. Trzeczka M., Mazurec M., Jach R. i wsp.: Liquid-based screening tests results: HPV, liquid-based cytology, and P16/Ki67 dual-staining in private-based opportunistic cervical cancer screening. *Diagnostics (Basel)*, 2021; 11 (8): 1420
23. Trzeczka M., Mazurec M., Jach R. i wsp.: Is primary HPV with secondary p16/Ki67 dual-stain an alternative HSIL-risk detection strategy in cervical cancer screening for women under 30 years? *Diagnostics (Basel)*, 2021; 11 (11): 2012
24. Jach R., Mazurec M., Trzeczka M., Zimmer M., Kedzia W., Wolski H.: Cervical cancer screening in Poland in current SARS-CoV-2 pandemic: Interim guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians and the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology – a summary January 2021. *Ginekol. Pol.*, 2021; 92 (2): 165–173
25. Macios A., Nowakowski A.: False negative results in cervical cancer screening – risks, reasons and implications for clinical practice and public health. *Diagnostics*, 2022; 12: 1508
26. Nowakowski A., Arbyn M., Turkot M.H. i wsp.: A roadmap for a comprehensive control of cervical cancer in Poland: integration of available solutions into current practice in primary and secondary prevention. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2020; 29 (2): 157–164. Eurogin, 2021. Abstracts. www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/2021/pdf/EUROGIN_2021_-_FREE_COMMUNICATIONS_SESSIONS.pdf (dostęp: 05.05.2022)
27. Bidziński M. i wsp.: Cervical cancer screening guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians – June 2021. *Gin. Perin. Prakt.*, 2022; 7 (2): 96–98 [Bidziński M., Zimmer M., Czajkowski K. i wsp.: Schemat postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku. *Gin. Perin. Prakt.*, 2022; 7 (2): 96–98]

▶▶ cd. ze s. 67

Międzynarodowa terminologia dotycząca endometriozy (2021)

PIŚMIENNICTWO

24. Meuleman C., Tomassetti C., D'Hoore A., et al.: Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum. Reprod. Update*, 2011; 17: 311–326
25. Duffy J., Hirsch M., Vercoe M., et al.: A core outcome set for future endometriosis research: an international consensus development study. *BJOG*, 2020; 127: 967–974
26. Vincent K., Kennedy S., Stratton P.: Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials. Report from the Art and Science of Endometriosis meeting. *Fertil. Steril.*, 2010; 93: 62–67
27. Beck D.E., Roberts P.L., Saclarides T.J., Senagore A.J., Stamos M.J., Wexner S.D.: *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York, NY: Springer Science & Business Media. 2011
28. Cornillie F.J., Oosterlynck D., Lauweryns J.M., Koninckx P.R.: Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil. Steril.*, 1990; 53: 978–983
29. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A.: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.*, 2004; 240: 205–213
30. Donnez J., Lousse J.C., Jadoul P., Donnez O., Squifflet J.: Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil. Steril.*, 2010; 94: 28–32
31. World Health Organization: Programme on mental health: WHOQOL user manual. Geneva: World Health Organization. 1998
32. World Health Organization: International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). Geneva: World Health Organization. 2018