

Yavor Kornovski¹, Stanislav Slavchev¹, Stoyan Kostov², Yonka Ivanova¹, Angel Yordanov³

¹Medical University, Varna; Obstetrics and Gynaecology Clinic, St. Anna University Hospital, Varna, Bułgaria

²Obstetrics and Gynaecology Clinic, St. Anna University Hospital, Varna, Bułgaria

³Department of Gynecologic Oncology, Medical University Pleven, Plewen, Bułgaria

Etiologia, klasyfikacja, diagnostyka i profilaktyka stanów przedrakowych szyjki macicy

Precancerous lesions of the cervix — aetiology, classification, diagnosis, prevention

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kornovski Y, Slavchev S, Kostov S, et al. Precancerous lesions of the cervix — aetiology, classification, diagnosis, prevention. *Oncol Clin Pract* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0027.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Associate professor

Angel Danchev Yordanov

Department of Gynaecologic Oncology,

Medical University Pleven, Bulgaria

e-mail: angel.jordanov@gmail.com

tel.: +359-98-8767-1520

STRESZCZENIE

W niniejszym przeglądzie przedstawiono etiologię i klasyfikację stanów przedrakowych szyjki macicy. Omówiono zasady ich rozpoznawania na podstawie kolposkopii. Określenie wskazań do kolposkopii i biopsji celowanej stanowi kolejny etap w diagnostyce stanów przedrakowych szyjki macicy. Wczesne wykrywanie wymienionych stanów zapobiega rakowi szyjki macicy, ponieważ zmiany przedrakowe wysokiego stopnia prowadzą bezpośrednio do rozwoju tego nowotworu. W artykule opisano podstawy profilaktyki pierwotnej i wtórnej, rodzaje badań przesiewowych oraz zachowanie pacjentek zaniepokojonych wynikami różnych badań przesiewowych.

Słowa kluczowe: kolposkopia, biopsja celowana, stany przedrakowe szyjki macicy, rozmaz cytologiczny, szczepionki przeciw HPV, badania przesiewowe w kierunku HPV

ABSTRACT

The present review introduces the aetiology and classification of cervical precancers. The principles of diagnosis based on colposcopy are reviewed. The indications for colposcopy and targeted biopsy are steps in the diagnostic process of cervical precancers. Early detection of these conditions prevents cervical cancer as high-grade precancerous lesions represent a direct precursor to cervical cancer. The basics of primary and secondary prevention, the types of screening, and the behaviour of the already-alerted patients after different screenings are presented.

Key words: colposcopy, targeted biopsy, cervical precancerous lesions, cytosmear, HPV vaccines, HPV screening

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 6: 387–393

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Charakterystyka i klasyfikacja stanów przedrakowych szyjki macicy

Rak szyjki macicy (CC, *cervical cancer*) charakteryzuje się obecnością zmian prekursorowych w komórkach, które można wykryć za pomocą tzw. badań przesiewowych [1, 2]. Te zmiany komórkowe określa się jako dysplazję lub szyjkową neoplazję śródnałonkową (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*) (Europa) oraz jako śródnałonkową neoplazję szyjki macicy (SIL, *squamous intraepithelial lesion*) (system Bethesda) i klasyfikuje następująco:

— łagodna dysplazja: CIN1/LGSIL (SIL małego stopnia; *low grade SIL*);

— ciężka dysplazja: CIN2, CIN3/HGSIL (SIL dużego stopnia, *high grade SIL*) [1, 2].

Etiologia

Rola wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV, human papillomavirus) w rozwoju raka szyjki macicy

Wirus HPV jest jednym z głównych czynników etiologicznych rozwoju stanów przedrakowych szyjki macicy i CC. Szczepki HPV niskiego i wysokiego ryzyka prowadzą do dysplazji małego stopnia (CIN1/LGSIL1).

Tylko szczepy HPV wysokiego ryzyka są odpowiedzialne za progresję choroby [3].

Istnieje ponad 100 różnych podtypów HPV. Do powstawania CC przyczyniają się tylko szczepy wysokiego ryzyka (HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66), należące do czynników rakotwórczych klasy I. Dwa główne podtypy związane z rozwojem CC to HPV 16 i 18. Występowanie innych istotnych szczepów różni się w zależności od regionu. HPV 16 przyczynia się do 50–55% przypadków inwazyjnego CC. Szczepy HPV 16 i 18 odpowiadają łącznie za około 70% zachorowań na CC. Zakażeniu sprzyjają pewne czynniki ryzyka [4, 5].

Czynniki ryzyka zakażenia HPV:

- zachowania seksualne (swoboda nawiązywania kontaktów seksualnych, niska kultura seksualna);
- palenie tytoniu;
- nawyki żywieniowe;
- immunosupresja.

Tak zwane bezobjawowe nosicielki wirusa HPV stanowią 5–20% aktywnych seksualnie kobiet w wieku rozrodczym. Zakażenie HPV jest w bardzo wielu przypadkach odwracalne. Około 90% zakażeń HPV może samoistnie ustąpić w ciągu 24–36 miesięcy [3, 5].

Częstość występowania zakażeń HPV wynosi 7% u kobiet w przedziale wiekowym 20–25 lat i poniżej 2% u kobiet powyżej 30. roku życia. Utrzymujące się zakażenie szczepami HPV wysokiego ryzyka (16, 18) prowadzi do rozwoju HGSIL i CC. Ustalono, że w przebiegu zakażenia HPV dochodzi do ekspresji dwóch onkogenów (onkoprotein) — E6 i E7, które z kolei hamują geny supresorowe przeciwdziałające transformacji nowotworowej (p53, retinoblastoma — Rb), prowadząc do niekontrolowanego podziału komórek. Nie każde utrzymujące się zakażenie szczepami HPV wysokiego ryzyka prowadzi do raka, co wskazuje na inne, specyficzne, nie do końca określone kofaktory, działające jako czynniki wyzwalaające proces karcynogenezy [3–5].

Rozpoznanie stanów przedrakowych szyjki macicy

Rozpoznanie histologiczne zmian przedrakowych ustala się przy wykorzystaniu dwóch metod postępowania:

1. kolposkopia i biopsja celowana (pobranie fragmentu tkanki pod kontrolą kolposkopii);
2. strategia „zobacz i lecz”: w przypadku niezgodności między wynikiem badania cytologicznego (pacjentki z wynikiem wskazującym na obecność zmian dysplastycznych) a ujemną/niezadawalającą oceną kolposkopową konieczne jest wycięcie (elektroresekcja) całej strefy transformacji (LLETZ, *large loop excision*

of the transformation zone), umożliwiające uzyskanie materiału do badania histologicznego [6, 7].

Kolposkopia odgrywa kluczową rolę w diagnostyce i leczeniu stanów przedrakowych szyjki macicy [8–13]:

- pozwala na identyfikację, lokalizację i zobrazowanie zmian CIN na szyjce macicy, w pochwie i na sromie [8];
- jest obowiązkowa w diagnostyce i leczeniu CIN. Wykazuje najbardziej podejrzane obszary, w których należy wykonać celowaną biopsję „szczypcową” (*pinch*) [9].

Główne wskazania do kolposkopii obejmują [10]:

1. nieprawidłowy wynik badania cytologicznego;
2. wynik badania przesiewowego wskazujący na zakażenie HPV;

3. krwawienie kontaktowe.

Cele kolposkopii obejmują [12, 13]:

1. określenie miejsca wykonania biopsji szczypcowej, najbardziej podejrzewanego o obecność HGSIL;
2. określenie stanu strefy transformacji (TZ, *transformation zone*) i granicy między nabłonkiem płaskim a cylindrycznym, ocena w przypadku (nie)zadawalającego wyniku kolposkopii;
3. wykluczenie obecności inwazyjnego raka szyjki macicy.

Biopsję celowaną należy zawsze wykonywać pod kontrolą kolposkopową. Wskazania do celowanej biopsji szczypcowej obejmują:

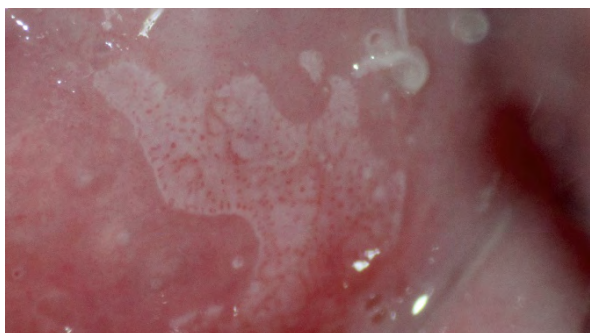
- badanie przed wykonaniem ablacji na podstawie danych dotyczących CIN z oceny kolposkopowej [14];
- niezgodność między cytologią a wynikiem badania kolposkopowego [15];
- weryfikację histologiczną nietypowego wyniku oceny kolposkopowej (małego stopnia — stopień 1 i dużego stopnia — stopień 2) (ryc. 1, 2) [14–17].

Ocena strefy transformacji

Zadawalający (adekwatny) wynik badania kolposkopowego oznacza obecność wyraźnej widocznej granicy między nabłonkiem płaskim i cylindrycznym oraz granic nabłonka atypowego. Niezadawalający (niewystar-



Rycina 1. Zmiana małego stopnia (stopień 1.)



Rycina 2. Zmiana dużego stopnia (stopień 2.)

7. Owrzodzenie.
8. Uniesione krawędzie — „pasma górskie”.
9. Atypia naczyńniowa — zróżnicowanie średnicy, kierunku, wielkości naczyń.
10. Intensywne wybielanie („wybielanie kredowe”) po nawilżeniu kwasem octowym.

Profilaktyka stanów przedrakowych szyjki macicy (profilaktyka raka szyjki macicy) — pierwotna i wtórna

Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy

Rak szyjki macicy ma wyraźny czynnik etiologiczny: szczepy onkogenne HPV wysokiego ryzyka. Zapobieganie ekspozycji na ten czynnik określa się jako profilaktykę pierwotną, prowadzoną przy użyciu szczepionek przeciwko określonemu szczepowi wirusa brodawczaka ludzkiego. W Bułgarii dostępne są obecnie dwie szczepionki: Silgard® — skuteczna przeciwko szczepom 6, 11, 16, 18 i Cervarix® — przeciwko szczepom 16, 18. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i Światowego Komitetu Doradczego ds. Bezpieczeństwa Szczepień (GACVS, *Global Advisory Committee on Vaccine*) do 2014 roku zaszczepiono na świecie 47 mln dziewcząt. Bezpieczeństwo szczepionek potwierdzono na podstawie 175 mln dawek podanych do 2013 roku. Od 2014 roku GACVS nie wydał żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa szczepionki. Od lat 2015/2016 nie zaobserwowano zwiększenia ryzyka występowania chorób autoimmunologicznych, w tym stwardnienia rozsianego. Ponad 120 krajów dopuściło szczepionki przeciwko HPV do stosowania w ramach kalendarza szczepień. Jedyne zalecenie to 15-minutowa obserwacja po szczepieniu z uwagi na możliwość omdlenia po wstrzyknięciu [18, 19].



Rycina 3. Atypia niskiego stopnia z widocznymi granicami zmiany

Profilaktyka wtórna raka szyjki macicy

Profilaktyka wtórna CC obejmuje wykrywanie tzw. prekursorów CC — zmian o dużym stopniu złośliwości CIN (2–3)/HGSIL i zapobieganie ich progresji do raka inwazyjnego poprzez badania przesiewowe, sygnalizację behawioralną, obserwację i ewentualne leczenie. Do celów profilaktyki wtórnej opracowano metody badań przesiewowych (programy przesiewowe) [20, 21]. Wyróżnia się dwa rodzaje badań przesiewowych szyjki macicy: zorganizowane (obejmujące całą populację), skierowane do określonych grup (w zależności od wieku i częstotliwości badań/przerwy między badaniami), oraz oportunistyczne, które nie są kompleksowe i nie spełniają kryteriów programu badań przesiewowych. Badania wykonuje się podczas wizyty u ginekologa [20, 21].



Rycina 4. Niewyraźna granica dystalna obszaru atypii

czający) wynik badania kolposkopowego cechuje się niewyraźną granicą między nabłonkiem płaskim i cylindrycznym i/lub niewyraźną granicą dystalną zmiany atypowej [8–13] (ryc. 3, 4).

Kolposkopowe oznaki wczesnej inwazji [10]

4. Rozmiar zmiany: im większa zmiana, zwłaszcza jeśli obejmuje sklepienie pochwy, tym bardziej podejrzana o mikroinwazję.
5. Różne zmiany atypowe nabłonka w jednej zmianie — „zmiana w zmianie”.
6. Zwiększone unaczynienie.

Kryteria zorganizowanego badania przesiewowego [20, 21]:

1. Badanie masowe: obejmuje określoną populację docelową w przedziale czasowym określonym dla badań przesiewowych.
2. Ocena jakości opieki nad kobietami z pozytywnym wynikiem badań przesiewowych i ich leczenia.
3. Skuteczne powiązanie między poszczególnymi elementami programu badań przesiewowych (od badań przesiewowych po diagnostykę i leczenie).
4. Wysoka jakość badania przesiewowego, oceny diagnostycznej, leczenia i opieki w okresie obserwacji.
5. Odpowiednia infrastruktura, przeszkolony personel medyczny.
6. Zasoby finansowe.

Rodzaje badań przesiewowych w kierunku szyjki macicy

- Badanie przesiewowe w kierunku szczepów HPV wysokiego ryzyka;
- Badanie cytologiczne — konwencjonalne i cytologia na podłożu płynnym (LBC, *liquid-based cytology*) [20].

Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HPV

Charakteryzuje się wysoką czułością: ujemna wartość predykcyjna (NPV, *negative predictive value*), czułość w odniesieniu do CIN3 > 95%, a także niską swoistością: dodatnia wartość predykcyjna (PPV, *positive predictive value*) [22]. Swoistość badania (PPV) w odniesieniu do zakażenia HPV jest niższa niż w przypadku cytologii (Cuzack 2006) (tab. 1).

Wnioski z badań klinicznych z randomizacją dotyczących badań przesiewowych w kierunku zakażenia HPV są następujące [22, 23]:

- Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HPV jest produktywną i efektywną kosztowo metodą zmniejszania zachorowalności na raka szyjki macicy.
- Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HPV pozwala na dłuższe odstępy między badaniami, ale wymaga wysokiego poziomu organizacji.
- Pacjentki z potwierdzonym zakażeniem HPV podlegają badaniu cytologicznemu.
- Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HPV jest odpowiednie tylko dla kobiet powyżej 30. roku życia.
- Połączenie zorganizowanych badań przesiewowych i szczepień przeciwko HPV sprawi, że rak szyjki macicy stanie się rzadką chorobą.

Europejskie wytyczne dotyczące wysokiej jakości badań przesiewowych w kierunku CC zawierają następujące zalecenia dotyczące pierwotnych badań przesiewowych w kierunku zakażenia HPV [22–24]:

1. Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HPV (z testami w kierunku onkogennych szczepów HPV) można wykonywać w ramach (populacyjnego) badania przesiewowego.
2. Należy unikać tzw. jednoczesnego testowania (HPV + cytologia).
3. W odpowiednich grupach wiekowych należy stosować tylko jedną podstawową metodę przesiewową (HPV lub cytologię).
4. Rutynowe pierwotne badania przesiewowe w kierunku zakażenia HPV można rozpocząć u kobiet w wieku powyżej 35 lat, ale nie wcześniej niż w wieku 30 lat.
5. Nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wykonywanie badania przesiewowego u kobiet w grupie wiekowej 30–35 lat.
6. Wykonywanie badań przesiewowych w kierunku zakażenia HPV kończy się u kobiet po osiągnięciu 60.–65. roku życia, a wykonywanie badań cytologicznych jest kończony po 60. roku życia pod warunkiem uzyskania ujemnego wyniku ostatniego badania.
7. Przesiewowe badania cytologiczne są wykonywane poza przedziałem wiekowym określonym dla pierwotnego badania przesiewowego w kierunku zakażenia HPV.
8. Odstęp między kolejnymi badaniami przesiewowymi po ujemnym wyniku oznaczenia HPV wynosi 5–10 lat.

Zachowanie i obserwacja pacjentek z zakażeniem HPV

Wyróżnia się trzy grupy ryzyka scharakteryzowane poniżej [25].

- A. Pacjentki z zakażeniem szczepami HPV 16, 33. Dalsza ocena dotyczy bardzo wysokiego ryzyka; wymagane są kolposkopia i gotowość do leczenia CIN.
- B. Pacjentki z zakażeniem szczepami HPV 31, 18, 52, 35, 58. Dalsza ocena dotyczy wysokiego ryzyka; wymagana jest kolposkopia — szczep HPV 18 wywołuje zmiany wewnątrzszyjkowe.
- C. Pacjentki z zakażeniem szczepami HPV 51, 68, 45, 39, 66, 56, 59.

Tabela 1. Czułość i swoistość poszczególnych metod badań przesiewowych szyjki macicy

Metoda	Czułość (%)	Swoistość (%)
Badanie cytologiczne	53,0	96,3
Typowanie HPV	96,1	90,7

Dalsza ocena dotyczy średniego ryzyka; zaleca się wykonanie kolejnego badania w kierunku zakażenia HPV po roku.

W niektórych krajach ten rodzaj badań przesiewowych jest stosowany w pierwszej kolejności [26]. W Stanach Zjednoczonych pacjentki z zakażeniem szczepami HPV 16, 18 kieruje się na kolposkopię. Pacjentki z zakażeniem innymi szczepami HPV wysokiego ryzyka poddaje się badaniu cytologicznemu. Kolposkopię zaleca się u pacjentek z oznakami obecności dysplazji w badaniu cytologicznym. Jeżeli wynik rozmazu cytologicznego jest negatywny, po roku wykonuje się kolejne badanie cytologiczne. U pacjentek z ujemnym wynikiem badania w kierunku zakażenia HPV kolejne badanie w kierunku HPV wykonuje się po 5 latach (taką zasadę przyjęto w Belgii i Holandii) — jeżeli wynik badania w kierunku HPV jest dodatni, to wykonywane jest badanie cytologiczne i kobiety z dodatnim wynikiem są kierowane na kolposkopię; jeśli wynik cytologii jest prawidłowy, badanie powtarza się po roku. Jeśli nadal jest w normie, po 5 latach pacjentkę poddaje się badaniu przesiewowemu w kierunku zakażenia HPV [26]. Podobny schemat badań przesiewowych stosuje się we Włoszech, gdzie zamiast powtórnej cytologii wykonuje się badanie w kierunku zakażenia HPV.

Wyzwania związane z badaniami przesiewowymi w kierunku zakażenia HPV

Badanie w kierunku zakażenia HPV charakteryzuje się wysoką czułością (NPV), ale niską swoistością. Zwiększenie swoistości można osiągnąć, wykonując testy w kierunku poszczególnych szczepów HPV (16, 18, 33) oraz poprawiając jakość badania cytologicznego przez podwójne barwienie na p16 i Ki67 — badanie to jest czynnikiem predykcyjnym CIN 2–3. Badanie w kierunku onkoprotein E6, E7 stanowi uzupełnienie badań przesiewowych i wskazuje, czy utrzymujące się zakażenie wirusowe prowadzi do zmian w komórkowym cyklu regulacyjnym [27, 28].

Połączenie szczepień i badań przesiewowych w kierunku zakażenia HPV ma fundamentalne znaczenie dla programów zwalczania raka szyjki macicy [29, 30].

Programy szczepień przeciwko HPV obejmują dziewczęta w wieku 12–14 lat i zapewniają 100-procentową skuteczność przeciwko szczepom zawartym w szczepionce (jeśli dzieci zaszczepiono przed zakażeniem). W niektórych krajach szczepi się również chłopców [29].

Badania przesiewowe po szczepieniu mogą być wykonywane w dłuższych odstępach między kolejnymi badaniami. W przyszłości możliwe będzie samodzielne pobranie próbek na badanie przesiewowe przez pacjentkę, tzw. *self-sampling* [29, 30].

Klasyfikacje badań cytologicznych szyjki macicy

Cytologiczne systemy przesiewowe

W praktyce stosuje się trzy systemy przesiewowych badań cytologicznych [31]:

1. system Papanicolaou lub wymaz PAP;
2. system Bethesda — 2001, 2014;
3. klasyfikacja *British Society for Clinical Cytology* (BSCC; Brytyjskie Towarzystwo Cytologii Klinicznej), stosowana w Wielkiej Brytanii. Zgodnie z tym systemem zmiany komórkowe definiuje się jako:
 - graniczne zmiany jądrowe (BNC, *borderline nuclear changes*) (atypia HPV — koilocytoza);
 - zmiany łagodne — odpowiadające CIN1;
 - zmiany umiarkowane — odpowiadające CIN2;
 - zmiany ciężkie — odpowiadające CIN3.

System Bethesda (2014) klasyfikuje zmiany komórkowe w następujący sposób:

1. Komórki nienowotworowe.
2. Nieprawidłowe komórki nabłonka — cytologiczne oznaki dysplazji. Zmiany mogą dotyczyć komórek płaskonabłonkowych i są opisywane jako atypowe komórki płaskonabłonkowe o nieokreślonym znaczeniu (ASC-US, *atypical squamous cells of undetermined significance*); obecność atypowych komórek płaskonabłonkowych nie pozwala na wykluczenie zmiany śródnabłonkowej wysokiego stopnia (ASC-H, *ASC high-grade*). LGSIL, HGSIL i komórki gruczolowe.

Postępowanie w przypadku nieprawidłowego wyniku rozmazu cytologicznego

Poniżej przedstawiono zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patologii Szyjki Macicy (ASCCP, *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*) dotyczące postępowania w przypadku nieprawidłowego wyniku rozmazu cytologicznego [32].

W przypadku ASC-US lub BNA zalecane są trzy linie zachowania.

1. Powtórzenie rozmazu po 6 miesiącach:
 - w przypadku negatywnego wyniku — powtórzenie po 6 miesiącach;
 - w przypadku dwóch negatywnych wyników — powrót do rutynowej obserwacji;
 - w przypadku pozytywnego wyniku (ASC-US, zmiany graniczne — skierowanie pacjentki na kolposkopię.
2. Natychmiastowa kolposkopia:
 - w przypadku prawidłowych wyników kolposkopii — wykonanie badania cytologicznego po roku.
3. Postępowanie w zależności od wyniku badania w kierunku zakażenia HPV (DNA):
 - wyniki dodatnie badania w kierunku zakażenia HPV — kolposkopia;
 - wyniki ujemne badania w kierunku zakażenia HPV — powtórzenie badania cytologicznego po roku.

W przypadku ASC-H (atypowe komórki płaskonabłonkowe — nie można wykluczyć zmiany śródnabłonkowej dużego stopnia) pacjentkę kieruje się na kolposkopię:

- jeśli wynik kolposkopii jest ujemny, zaleca się wykonanie ponownego rozmazu cytologicznego;
- jeśli wyniki kolposkopii i nowego badania cytologicznego są ujemne, zaleca się badanie cytologiczne po 6 miesiącach.

W przypadku LGSIL/CIN1 (łagodna dyskarioza) zaleca się wykonanie kolposkopii:

- jeśli wynik kolposkopii jest prawidłowy, zaleca się wykonanie ponownego badania cytologicznego i/lub badania w kierunku zakażenia HPV;
- w przypadku HGSIL pacjentkę kieruje się na kolposkopię i biopsję;
- jeśli wynik kolposkopii jest zadowalający, a biopsja nie wykryje obecności HGSIL, zaleca się rewizję badania cytologicznego i histologicznego. W przypadku wykrycia HGSIL zaleca się przeprowadzenie LLETZ;
- jeśli wynik kolposkopii jest niezadowalający, zaleca się wykonanie LLETZ (strategia „zobacz i lecz”).

Podsumowanie

W zakresie terminologii CIN1 określa się jako dysplazję (obecność komórek dysplastycznych lub neoplazji śródnabłonkowej) małego stopnia (LGSIL), a CIN2/3 — jako dysplazję dużego stopnia (HGSIL). Wirusy HPV wysokiego ryzyka (16, 18, 33) odpowiadają za progresję procesu karcynogenezy. Profilaktyka pierwotna (szczepienie) jest bardzo skuteczna. Profilaktyka wtórna polega na wykonywaniu badań przesiewowych (oznaczeń szczepów HPV wysokiego ryzyka i cytologii). U kobiet z pozytywnym wynikiem badania przesiewowego najczęściej wykonuje się kolposkopię, z biopsją lub bez biopsji. Rozpoznanie zmian przedrakowych ustala się na podstawie badania histologicznego po ocenie kolposkopowej [biopsją celowaną lub leczenie bez poprzedzającej potwierdzającej biopsji kolposkopowej, tzw. strategia „zobacz i lecz” (*see and treat*)].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

4. Ibeanu OA. Molecular pathogenesis of cervical cancer. *Cancer Biol Ther.* 2011; 11(3): 295–306, doi: [10.4161/cbt.11.3.14686](https://doi.org/10.4161/cbt.11.3.14686), indexed in Pubmed: [21239888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239888/).
5. Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, et al. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human

- papillomavirus infection. *Eur J Cancer Prev.* 2014; 23(3): 206–224, doi: [10.1097/CEJ.0b013e328364f273](https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328364f273), indexed in Pubmed: [24129107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129107/).
6. Castle PE, Aslam S, Behrens C. Cervical Precancer and Cancer Risk by Human Papillomavirus Status and Cytologic Interpretation: Implications for Risk-Based Management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(12): 1595–1599, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-16-0330](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0330), indexed in Pubmed: [27587789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27587789/).
7. Park KJ, Soslow RA. Current concepts in cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133(5): 729–738, doi: [10.5858/133.5.729](https://doi.org/10.5858/133.5.729), indexed in Pubmed: [19415947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19415947/).
8. Cantor SB, Atkinson EN, Cardenas-Turanzas M, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2005; 49(4): 405–415, doi: [10.1159/000326174](https://doi.org/10.1159/000326174), indexed in Pubmed: [16124170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16124170/).
9. Johnson DB, Rowlands CJ. Diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia in general practice. *BMJ.* 1989; 299(6707): 1083–1086, doi: [10.1136/bmj.299.6707.1083](https://doi.org/10.1136/bmj.299.6707.1083), indexed in Pubmed: [2511973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2511973/).
10. Long H, Laack N, Gostout B. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Cervical Cancer. *Mayo Clinic Proceedings.* 2007; 82(12): 1566–1574, doi: [10.1016/s0025-6196\(11\)61104-x](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(11)61104-x).
11. Zeqiri F, Paçarada M, Kongjeli N, et al. The importance of colposcopy in the prevention of cervical malignancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 110(2): 149–150, doi: [10.1016/j.ijgo.2010.03.032](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.03.032), indexed in Pubmed: [20471646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20471646/).
12. Massad LS. Negative colposcopy reduces precancer risk after low-grade cytology. *BJOG.* 2015; 122(3): 387, doi: [10.1111/1471-0528.12988](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12988), indexed in Pubmed: [25055895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25055895/).
13. Brown BH, Tidy JA. The diagnostic accuracy of colposcopy - A review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 240: 182–186, doi: [10.1016/j.ejogrb.2019.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.003), indexed in Pubmed: [31302386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302386/).
14. Zeqiri F, Paçarada M, Zeqiri V, et al. Colposcopy and Cytodiagnosis in the Prevention of Cervical Malignancies. *Nigerian Journal of Medicine.* 2010; 19(2), doi: [10.4314/njm.v19i2.56507](https://doi.org/10.4314/njm.v19i2.56507).
15. Świdarska-Kiec J, Czajkowski K, Zareba-Szczudlik J, et al. Comparison of HPV Testing and Colposcopy in Detecting Cervical Dysplasia in Patients With Cytological Abnormalities. *In Vivo.* 2020; 34(3): 1307–1315, doi: [10.21873/invivo.11906](https://doi.org/10.21873/invivo.11906), indexed in Pubmed: [32354923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32354923/).
16. Luesley D, Downey G. Value of normal colposcopy after an abnormal cervical smear report. *J Low Genit Tract Dis.* 2009; 13(1): 33–37, doi: [10.1097/LGT.0b013e3181839645](https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181839645), indexed in Pubmed: [19098604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19098604/).
17. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, et al. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20(3): 579–585, doi: [10.1007/s10147-014-0739-6](https://doi.org/10.1007/s10147-014-0739-6), indexed in Pubmed: [25145298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145298/).
18. Gitsch G, Reinthaller A, Tatra G, et al. Diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection: punch biopsy versus cervical smear. *Arch Gynecol Obstet.* 1991; 249(4): 179–184, doi: [10.1007/BF02390385](https://doi.org/10.1007/BF02390385), indexed in Pubmed: [1665685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1665685/).
19. Barker B, Garcia F, Lozevski J, et al. The correlation between colposcopically directed cervical biopsy and loop electrosurgical excision procedure pathology and the effect of time on that agreement. *Gynecol Oncol.* 2001; 82(1): 22–26, doi: [10.1006/gyno.2001.6245](https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6245), indexed in Pubmed: [11426957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11426957/).
20. Heatley MK, Bury JP. The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. *Cytopathology.* 1998; 9(2): 93–99, doi: [10.1046/j.1365-2303.1998.00094.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2303.1998.00094.x), indexed in Pubmed: [9577735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9577735/).
21. Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5: CD009069, doi: [10.1002/14651858.CD009069.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3), indexed in Pubmed: [29740819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740819/).
22. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. *A Cochrane review of randomized trials.* *Expert Rev Vaccines.* 2018; 17(12): 1085–1091, doi: [10.1080/14760584.2018.1548282](https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1548282), indexed in Pubmed: [30495978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30495978/).
23. Sawaya GF, Smith-McCune K. Cervical Cancer Screening. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(3): 459–467, doi: [10.1097/AOG.0000000000001136](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001136), indexed in Pubmed: [26855089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855089/).
24. Brousseau EC, Ahn S, Matteson KA. Cervical Cancer Screening Access, Outcomes, and Prevalence of Dysplasia in Correctional Facilities: A Systematic Review. *J Womens Health (Larchmt).* 2019; 28(12): 1661–1669, doi: [10.1089/jwh.2018.7440](https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7440), indexed in Pubmed: [30939063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30939063/).
25. 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–F99, doi: [10.1016/j.vaccine.2012.06.095](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095), indexed in Pubmed: [23199969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199969/).
26. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, 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; 383(9916): 524–532, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7), indexed in Pubmed: [24192252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24192252/).
27. Lindroth Y, Borgfeldt C, Thom G, et al. Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Prev Med*. 2019; 124: 61–66, doi: [10.1016/j.ypmed.2019.04.021](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.04.021), indexed in Pubmed: [31047910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047910/).
28. Polman NJ, Veldhuijzen NJ, Heideman DAM, et al. Management of HPV-positive women in cervical screening using results from two consecutive screening rounds. *Int J Cancer*. 2019; 144(9): 2339–2346, doi: [10.1002/ijc.32004](https://doi.org/10.1002/ijc.32004), indexed in Pubmed: [30565673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565673/).
29. Polman NJ, Snijders PJF, Kenter GG, et al. HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. *Prev Med*. 2019; 119: 108–117, doi: [10.1016/j.ypmed.2018.12.021](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.12.021), indexed in Pubmed: [30594536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594536/).
30. Dovnik A, Repše-Fokter A. p16/Ki-67 immunostaining in the triage of young women with LSIL, ASC-US, and ASC-H cytology. *Diagn Cytopathol*. 2020; 48(1): 96–97, doi: [10.1002/dc.24339](https://doi.org/10.1002/dc.24339), indexed in Pubmed: [31714671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714671/).
31. Zhu Y, Ren C, Yang Li, et al. Performance of p16/Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 271, doi: [10.1186/s12885-019-5492-9](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5492-9), indexed in Pubmed: [30917784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917784/).
32. Bogani G, Serati M, Leone Roberti Maggiore U, et al. Cervical intra-epithelial neoplasia in women who had vaccination against HPV. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019; 147(2): 233–237, doi: [10.1002/ijgo.12934](https://doi.org/10.1002/ijgo.12934), indexed in Pubmed: [31361908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31361908/).
33. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res*. 2019; 8: 100170, doi: [10.1016/j.pvr.2019.100170](https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100170), indexed in Pubmed: [31176807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176807/).
34. Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Trop Doct*. 2019; 49(1): 34–39, doi: [10.1177/0049475518798532](https://doi.org/10.1177/0049475518798532), indexed in Pubmed: [30222058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30222058/).
35. Apgar BS, Brotzman G. Management of cervical cytologic abnormalities. *Am Fam Physician*. 2004; 70(10): 1905–1916.