

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**СКРИНІНГ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ
ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК З АНОМАЛЬНИМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ
СКРИНІНГУ ТА ПЕРЕДРАКОВИМИ СТАНАМИ ШИЙКИ МАТКИ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Татарчук Тетяна Феофанівна	заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця голови робочої групи з клінічних питань
Акуліна Олена Олександрівна	доцент кафедри онкології, променевої терапії, онкохірургії та паліативної допомоги Харківського національного медичного університету, к.мед.н.
Артьоменко Володимир Вікторович	професор кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор
Бойчук Алла Володимирівна	завідувачка кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д.мед.н., професор
Володько Наталія Антонівна	завідувачка кафедри онкології та медичної радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького, д.мед.н., професор
Дубоссарська Юліанна Олександрівна	завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор
Дунаєвська Вікторія Вікторівна	лікар гінеколог-онколог відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології клініки онкохірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», к.мед.н.
Мазур Юлія Юрівна	асистент кафедри онкології та медичної радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького, к.мед.н.
Манжура Олена Петрівна	завідувачка відділення онкогінекології Київського міського клінічного онкологічного центру, к.мед.н.

Палійчук Ольга Володимирівна професор кафедри фундаментальної медицини Черкаського Національного університету імені Богдана Хмельницького, д.мед.н.

Рожковська Наталя Миколаївна професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Шилкіна Олена Олександрівна заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Крижанівська Анна Євстахіївна завідувачка кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету, д.мед.н., професор

Свінцицький Валентин Станіславович завідувач науково-дослідного відділення онкогінекології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», д.мед.н., професор

Суханова Ауріка Альбертівна професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Зміст

Перелік скорочень	7
Передмова робочої групи	9
Розділ 1. Скринінг раку шийки матки	11
Анотація	11
Вступ	12
Передумова	14
Методи	20
Рекомендації	25
Коли слід припинити скринінг раку шийки матки	34
Клінічні міркування	41
Майбутні напрямки	45
Обговорення	48
Розділ 2. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами	55
Глосарій.....	55
A. Резюме.....	57
B. Вступ.....	57
C. Керівні принципи	61
D. Методи	65
<i>D.1 Процес та етапи становлення.....</i>	<i>65</i>
<i>D.2 Вибір CIN 3+ як основної клінічної кінцевої точки для оцінки ризику.....</i>	<i>67</i>
<i>D.3 Множинні набори даних, що використовуються для валідації ризиків</i>	<i>67</i>
<i>D.4 Оцінка ризиків.....</i>	<i>68</i>
<i>D.5 Визначення клінічних дій при комбінаціях результатів тестування</i>	<i>69</i>
<i>D.6 Оцінка рекомендацій.....</i>	<i>69</i>
E. Зміна парадигми: пороги для клінічної дії	70
<i>E.1 Пороги для клінічної дії щодо рекомендації спостереження.....</i>	<i>72</i>
<i>E.2 Поріг для клінічної дії щодо рекомендації кольпоскопії</i>	<i>75</i>

<i>E.3</i>	Поріг для клінічної дії щодо рекомендації лікування	76
<i>E.4</i>	Клінічні ситуації, що призводять до рекомендацій щодо лікування.....	77
F.	Оновлення, пов'язані зі звітністю про патологічні результати та лабораторні дослідження.....	78
<i>F.1</i>	Заява про використання дворівневої термінології (гістологічно верифіковані LSIL / HSIL) для складання звітів про патогістологію плоскоклітинних уражень нижніх відділів аногенітальних органів	78
<i>F.2.</i>	Оновлене ведення первинного скринінгу ВПЛ (замінює Тимчасові вказівки).....	79
<i>F.3</i>	Заява про тести на ВПЛ, що використовуються у веденні пацієнток.....	80
G.	Рідкісні результати цитологічного дослідження.....	81
<i>G.1</i>	Оцінка цитології, що інтерпретується як атипові залозисті клітини (AGC) або аденокарцинома <i>in situ</i> (AIS)	81
<i>G.2</i>	Незадовільне цитологічне дослідження	84
<i>G.3</i>	Відсутність зони трансформації при скринінговому цитологічному дослідженні	86
<i>G.4</i>	Доброякісні клітини ендометрія у пацієнток репродуктивного віку або доброякісні залозисті клітини у пацієнток після гістеректомії.....	87
H.	Стандарти практичної кольпоскопії і виключення щодо порогу для клінічної дії щодо кольпоскопії.....	88
<i>H.1</i>	Стандарти кольпоскопії ASCCP	88
<i>H.2</i>	Винятки щодо порогу для кольпоскопії	93
I.	Управління результатами гістології.....	93
<i>I.1</i>	Ведення гістологічно верифікованого HSIL, що не підлягає подальшому уточненню або кваліфікації.....	94
<i>I.2</i>	Ведення гістологічно верифікованого HSIL (CIN 2 або CIN 3)	96
<i>I.3</i>	Ведення CIN 2 у жінок, які занепокоєні потенційним впливом лікування на результати майбутньої вагітності	97
<i>I.4</i>	Ведення LSIL (CIN 1) або менше, якому передували результати цитологічно підтвердженого ASC-H або HSIL.....	100
<i>I.5</i>	Гістологічно верифіковане LSIL (CIN 1), діагностоване повторно протягом щонайменше 2 років	102
<i>I.6</i>	Ведення AIS: Впровадження рекомендацій Американського товариства гінекологічної онкології.....	103
J.	Спостереження пацієнтки після аномальних результатів	105
<i>J.1</i>	Вказівки щодо конкретних тестувань та інтервалів між тестуваннями при веденні аномальних результатів	105
<i>J.2</i>	Короткострокове спостереження після лікування гістологічно верифікованого HSIL	106

<i>J.3 Вказівки щодо довгострокового спостереження після лікування гістологічно верифікованих або цитологічно підтверджених змін високого ступеня</i>	<i>107</i>
<i>J.4 Вказівки щодо довгострокового спостереження після цитологічно підтверджених змін низького ступеня (ВПЛ-позитивні NILM, ASC-US або LSIL) або гістологічно верифікованого LSIL (CIN 1) без ознак гістологічно верифікованих чи цитологічно підтверджених змін високого ступеня</i>	<i>108</i>
К. Особливі групи пацієнток.....	108
<i>К.1 Ведення пацієнток молодше 25 років.....</i>	<i>108</i>
<i>К.2 Ведення пацієнток під час вагітності.....</i>	<i>112</i>
<i>К.3 Ведення пацієнток із імуносупресією.....</i>	<i>114</i>
<i>К.4 Ведення пацієнток після гістеректомії.....</i>	<i>115</i>
<i>К.5 Ведення пацієнток старше 65 років із наявністю патологічних змін в анамнезі</i>	<i>115</i>
L. Поточні міркування і майбутні напрямки	116
<i>L.1 Поточні міркування.....</i>	<i>116</i>
<i>L.2 Майбутні напрямки.....</i>	<i>117</i>
Література.....	119
Додаток 1. Цитологічна класифікація BETHESDA, 2014.....	135
Додаток 2. Термінологія Міжнародної федерації патології шийки матки та кольпоскопії (IFCPC, 2011)	137
Додаток 3. Алгоритм сортування для скринінгу, спостереження та діагностики раку шийки матки на основі ризику	139
Додаток 4. Методика забору матеріалу для скринінгу рака шийки матки	140
Додаток 5. Методика самостійного забору зразка з піхви на ВПЛ.....	144

Перелік скорочень

ВІЛ		вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПЛ		вірус папіломи людини
ВПЛвр	–	вірус папіломи людини високого ризику
ВШ	–	відношення шансів
ГРН	–	група з розробки настанови
ДІ	–	довірчий інтервал
КППК		Кайзер Перманенте в Північній Каліфорнії
НАМН		Національна академія медичних наук
ПКД		поріг для клінічної дії
РКД	–	рандомізоване клінічне дослідження
РШМ		рак шийки матки
США		Сполучені Штати Америки
ACS	–	American Cancer Society, Американське онкологічне товариство
AIS		Adenocarcinoma In Situ, аденокарцинома in situ
AGC	–	Atypical Glandular Cells, атипові залозисті клітини
ASCCP	–	American Society of Colposcopy and Cervical Pathology, Американське Товариство кольпоскопії та цервікальної патології
ASC-H	–	Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL – атипові клітини плоского епітелію, що не дозволяють виключити HSIL
ASC-US		Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення
CDC	–	Centers for Disease Control and Prevention, Центри з контролю та профілактики захворювань
CIN		Cervical Intraepithelial Neoplasia, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія
ECC	–	EndoCervical Curettage, вишкрібання цервікального каналу
FDA	–	Food and Drug Administration, Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів
HSIL	–	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня
LAST	–	Lower Anogenital Squamous Terminology, термінологія плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень нижньої аногенітальної ділянки
LEEP	–	Loop Electrical Excision Procedure – процедура петлевої електрохірургічної ексцизії
LLETZ	–	Large Loop Excision of the Transformation Zone – широка петлева ексцизія зони трансформації
LSIL		Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, плоскоклітинне

		інтраепітеліальне ураження низького ступеня
NCI		National Cancer Institute, Національний інститут раку
NILM		Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, негативний щодо інтраепітеліального ураження або малігнізації
NTCC	–	New Technologies for Cervical Cancer, Нові технології для раку шийки матки
SGO	–	Society for Gynecologic Oncology, Товариство гінекологічної онкології
USPSTF	–	US Preventive Services Task Force, Цільова група профілактичних служб США

Передмова робочої групи

Актуальність для України

Переважає більшість (понад 95%) випадків раку шийки матки (РШМ) викликані вірусом папіломи людини (ВПЛ). За даними «Бюлетеня Національного канцер-реєстру України» № 23 від 2022 року в Україні у 2020 році звичайний (грубий) показник захворюваності на РШМ на 100 тис. жіночого населення склав 17,9, а звичайний (грубий) показник смертності від РШМ на 100 тис. жіночого населення – 7,9. Рак шийки матки є однією з провідних причин смертності від злоякісних новоутворень серед жінок репродуктивного віку, у тому числі у жінок віком 18–29 років переважали смерті від РШМ (16,8%), а у жінок вікової категорії 30–54 роки серед причин смерті РШМ посів друге місце (15,9%). Всі показники для України в цілому обчислені за виключенням даних Донецької, Луганської областей, Автономної республіки Крим та м. Севастополь. Враховуючи високі показники захворюваності на смертності саме серед жінок репродуктивного віку, комплексна боротьба з РШМ в Україні є дуже актуальною.

Комплексна боротьба з раком шийки матки (ВООЗ, 2018, 2022) включає первинну профілактику (вакцинацію проти ВПЛ), вторинну профілактику (скринінг та лікування передракових уражень), третинну профілактику (діагностику та лікування інвазивного РШМ) та паліативну допомогу. Економічно ефективним методом первинної профілактики РШМ є вакцинація проти ВПЛ дівчаток 9–14 років, коли більшість із них ще не розпочали статеве життя, однак станом на січень 2023 року в Україні вакцинація проти ВПЛ відноситься до рекомендованих щеплень. Вторинною профілактикою є скринінг РШМ, який в Україні протягом багатьох років базувався тільки на цитологічному дослідженні епітелію шийки матки у жінок віком від 18 до 65 років. Однак, за відомостями ВООЗ 2021 року «Зведені дані про РШМ за країнами» станом на 2019 рік в Україні лише 57% жінок віком 30–49 років проведено скринінг протягом останніх 5 років та лише 62% жінок цього ж віку взагалі проводили скринінг РШМ протягом життя. Згідно з сучасними настановами скринінг РШМ включає тестування на ВПЛ-інфекцію для виявлення передракових станів із наступним призначенням відповідного лікування, застосування тестування на ВПЛ є більш економічно виправданим порівняно з візуальними методами обстеження або цитологічним дослідженням (мазок Папаніколау). Скринінг РШМ повинен бути пов'язаний із веденням пацієнток з аномальними результатами скринінгу та лікуванням передракових уражень.

Методологія розробки клінічної настанови

Склад мультидисциплінарної робочої групи затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.08.2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 13.08.2021 року № 1731).

За основу даної клінічної настанови обрано настанови:

- **Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society** Скринінг раку шийки матки для осіб із середнім ризиком: оновлення настанови Американського онкологічного товариства
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21628>
- **ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors, 2019** Американське Товариство кольпоскопії та цервікальної патології (ASCCP) Консенсусна настанова з ризик-орієнтованого ведення для аномальних скринінгових обстежень на рак шийки матки та передракових станів
https://journals.lww.com/jlgt/fulltext/2020/04000/2019_asccp_risk_based_management_consensus.3.aspx, які більшою мірою відповідають специфіці надання медичної допомоги у нашій країні.

Адаптація клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові та відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настави не відміняють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретної пацієнтки. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнтки, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Розділ 1. Скринінг раку шийки матки

Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society

Анотація

Американське онкологічне товариство (ACS) рекомендує особам з шийкою матки, розпочати скринінг РШМ у віці 25 років і проводити первинне тестування на вірус папіломи людини кожні 5 років до 65 років (бажано); якщо первинне тестування на ВПЛ недоступне, то особам у віці від 25 до 65 років слід проводити скринінг за допомогою ко-тестування (тестування на ВПЛ у поєднанні з цитологічним дослідженням) кожні 5 років або тільки цитологічне дослідження кожні 3 роки (прийнятно) (*наполеглива рекомендація*). ACS рекомендує особам віком >65 років, які не мали в анамнезі цервікальної інтраепітеліальної неоплазії 2 ступеня або більш тяжкого захворювання протягом останніх 25 років, і яким задокументували адекватні негативні результати попереднього скринінгу протягом останніх 10 років, припинити будь-який скринінг РШМ (*кваліфікована рекомендація*). Ці нові рекомендації щодо скринінгу відрізняються у 4 важливих аспектах порівняно з рекомендаціями 2012 року: 1) найкращою стратегією скринінгу є первинне тестування на ВПЛ кожні 5 років, причому ко-тестування і тільки цитологія є прийнятними, якщо доступ до первинного тестування на ВПЛ, схваленого Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), ще недоступний; 2) рекомендований вік для початку скринінгу становить 25 років, а не 21 рік; 3) первинне тестування на ВПЛ, а також ко-тестування або тільки цитологічне дослідження, якщо первинне тестування недоступне, рекомендується починати з 25 років, а не з 30 років; і 4) настанова є перехідною, тобто варіанти скринінгу за допомогою ко-тестування або тільки цитологічного дослідження надаються, але повинні бути поступово скасовані, як тільки буде забезпечений повний безперешкодний доступ до первинного тестування на ВПЛ для скринінгу РШМ. Докази, що стосуються інших важливих питань, були переглянуті, і не було внесено жодних змін до рекомендацій щодо інтервалів скринінгу, віку або критеріїв для припинення скринінгу, скринінгу на основі статусу вакцинації або скринінгу після гістеректомії. Подальше спостереження за особами з позитивним результатом скринінгу на ВПЛ та/або цитологічного дослідження повинно відповідати Консенсусній настанові Американського товариства кольпоскопії та цервікальної патології (ASCCP) 2019 року з ризик-орієнтованого ведення для аномальних скринінгових обстежень на рак шийки матки та передракових станів.

Ключові слова: новоутворення шийки матки, цервікальні неоплазії, настанова, масовий скринінг, профілактика та контроль.

Вступ

Захворюваність та смертність від РШМ значно знизилися у Сполучених Штатах з середини 20-го століття, значною мірою завдяки широкому поширенню скринінгу, який був започаткований у 1950-х роках. Тим не менш, у США, за оцінками, буде діагностовано 13800 випадків інвазивного РШМ, приблизно 4290 смертей від РШМ відбудеться у 2020 році, і нерівність за расовою/етнічною приналежністю та соціально-економічним статусом зберігається.¹ Ці відмінності, а також стабілізація показників захворюваності на плоскоклітинний рак шийки матки серед білих неіспаномовних жінок і зростання показників поширеного РШМ в деяких вікових групах білих неіспаномовних жінок,² підкреслюють необхідність розширення доступу та дотримання рекомендованих практик скринінгу як для первинної, так і для вторинної профілактики.^{3, 4}

Рекомендації щодо скринінгу РШМ змінювалися протягом багатьох років під впливом кращого розуміння природного перебігу захворювання, причинної ролі інфікування типами вірусу папіломи людини високого ризику (ВПЛвр) та змін у технологіях скринінгових тестів. Основні зміни включають старший вік для початку скринінгу, відмову від посилення на перший вагінальний статевий акт як фактор раннього початку скринінгу, подовження інтервалу скринінгу та включення тестування на ВПЛ до протоколів скринінгу. Останнє оновлення настанови Американського онкологічного товариства (ACS) відбулося у 2012 році і було спільною настановою ACS, Американського товариства кольпоскопії та цервікальної патології (ASCCP) та Американського товариства клінічної патології.⁵

У цьому оновленому варіанті настанови ACS щодо скринінгу РШМ рекомендується розпочинати цервікальний скринінг в осіб із середнім ризиком у віці 25 років і припиняти у віці 65 років, а переважною стратегією регулярного скринінгу є первинне тестування на ВПЛ кожні 5 років (Табл. 1). Ми підкреслюємо, що Сполучені Штати перебувають у перехідному періоді від цитологічного тестування до тестування на ВПЛ, і в найближчій перспективі цитологічне тестування, як самостійне, так і в рамках ко-тестування, продовжуватиме відігравати певну роль, оскільки практика розвивається і доступ до первинного тестування на ВПЛ може бути забезпечений. Тут ми детально обговорюємо ці виклики, а також питання забезпечення якості, тривалі розбіжності, необхідність суттєвого покращення задокументованої прихильності до скринінгу серед осіб літнього віку, щоб уможливити припинення скринінгу та майбутні тенденції, такі як очікуваний вплив вакцинації проти ВПЛ на тенденції захворювання та потенційна роль тестування на ВПЛ із самозабором у скринінгу (Табл. 1).

Таблиця 1. Рекомендації Американського онкологічного товариства щодо скринінгу раку шийки матки, 2020

<p>Рекомендації застосовуються до всіх безсимптомних осіб з шийкою матки, незалежно від їхнього статевого анамнезу або статусу вакцинації проти вірусу папіломи людини, включаючи тих, хто переніс супрацервікальну гістєректомію, і трансгендерних чоловіків, які зберегли шийку матки.</p>
<p>Ці рекомендації є настановою ACS для осіб, яким вперше проводять скринінг РШМ або які мали всі нормальні результати скринінгу РШМ в минулому, або повернулися до рутинного скринінгу РШМ на основі подальших рекомендацій Консенсусної настанови з ризик-орієнтованого ведення. Рекомендації не поширюються на осіб з підвищеним ризиком розвитку РШМ внаслідок трансплантації солідних органів або стовбурових клітин, інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) або імуносупресії з інших причин, а також внутрішньоутробного впливу діетилстильбестролу.</p>
<p>Рекомендації^a</p>
<p>ACS рекомендує особам з шийкою матки починати скринінг на РШМ у віці 25 років і проводити первинне тестування на ВПЛ кожні 5 років до досягнення 65-річного віку (бажано). Якщо первинне тестування на ВПЛ недоступне, особам у віці 25–65 років слід проводити скринінг за допомогою ко-тестування (тестування на ВПЛ у поєднанні з цитологічним дослідженням) кожні 5 років або тільки цитологічне дослідження кожні 3 роки (прийнятно) (<i>сильна рекомендація</i>).^a</p>
<p><i>Ко-тестування або тільки цитологічне дослідження включені як прийнятні варіанти скринінгу РШМ, оскільки доступ до первинного тестування на ВПЛ за допомогою тесту, схваленого FDA для первинного скринінгу, може бути обмеженим у деяких ситуаціях. Оскільки Сполучені Штати переходять на первинне тестування на ВПЛ, використання ко-тестування або тільки цитологічного дослідження для скринінгу РШМ буде виключено з майбутніх рекомендацій.</i></p>
<p>ACS рекомендує особам з шийкою матки, старшим 65 років, які не мали в анамнезі цервікальної інтраепітеліальної неоплазії 2 ступеня або більш тяжкого діагнозу протягом останніх 25 років, і яким задокументували адекватний негативний результат попереднього скринінгу протягом 10-річного періоду до 65 років, припинити скринінг РШМ будь-яким методом (<i>кваліфікована рекомендація</i>).^{a,b,a,b}</p>
<p>Адекватний негативний результат попереднього скринінгу наразі визначається як 2 послідовні негативні тести на ВПЛ, або 2 послідовні негативні ко-тестування, або 3 послідовні негативні цитологічні тести протягом останніх 10 років, причому останній тест повинен бути проведений в межах рекомендованого інтервалу для використаного тесту. Ці критерії не застосовуються до осіб, які перебувають під спостереженням у зв'язку з</p>

аномальними результатами скринінгу.

Особам віком старше 65 років без захворювань, що обмежують очікувану тривалість життя, у яких немає достатньої документації про попередній скринінг, слід проводити скринінг, доки не будуть виконані критерії для припинення скринінгу.

Скринінг РШМ може бути припинений в осіб будь-якого віку з обмеженою очікуваною тривалістю життя.

Примітки.

^a Сильна рекомендація відображає консенсус щодо того, що переваги від дотримання цього втручання переважають небажані ефекти, які можуть виникнути в результаті скринінгу. Кваліфіковані рекомендації вказують на наявність чітких доказів переваг скринінгу, але меншої впевненості щодо балансу переваг та шкоди або щодо цінностей та уподобань пацієнток, що може призвести до прийняття різних рішень щодо проведення скринінгу.

^b Вік старше 65 років означає, що скринінг РШМ не рекомендований особам віком 66 років і старше.

Передумова

Скринінг для профілактики та контролю раку шийки матки

Понад півстоліття цитологічне дослідження шийки матки, спочатку за допомогою тесту Папаніколау (Пап), а пізніше - за допомогою рідинної цитології, було основою скринінгу РШМ і високоефективним методом суттєвого зниження тягаря цього захворювання як у Сполучених Штатах, так і в усьому світі. Персистуюча інфекція ВПЛ_{вр}, головним чином ВПЛ типів 16 (ВПЛ 16) і ВПЛ 18, є причиною майже всіх випадків раку шийки матки.⁶ Тривалий період між інфікуванням ВПЛ і розвитком раку шийки матки зробив можливим ефективний скринінг РШМ для зниження як захворюваності, так і смертності від раку шийки матки. Хоча інфекції ВПЛ поширені серед здорових дорослих,⁷ лише невелика частина інфекцій персистує і прогресує до передракових клітин шийки матки.^{6, 8, 9} Прогресування до передракового стану відбувається протягом багатьох років, і спостерігаються значні показники регресії та відсутності прогресування, особливо у молодих людей.¹⁰ Таким чином, хоча інфекції ВПЛ та цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) є поширеними, вони лише в рідкісних випадках призводять до раку шийки матки.^{6, 11}

Основною метою скринінгу раку шийки матки є виявлення виліковних патологій і передракових станів (CIN 2 ступеня [CIN 2], CIN 3 і аденокарцинома *in situ* [AIS]), які можуть прогресувати до інвазивного раку, що сприяє зниженню захворюваності на РШМ, смертності та захворюваності, пов'язаної з лікуванням.⁶ Другорядною, але важливою метою є виявлення інвазивного РШМ на більш ранніх стадіях, що також сприяє зниженню рівня

смертності і зменшенню захворюваності, пов'язаної з лікуванням. В ідеалі, стратегія скринінгу повинна максимізувати переваги скринінгу шляхом виявлення аномалій-передвісників, які можуть прогресувати до РШМ, а також ранніх стадій раку, уникаючи при цьому виявлення транзиторних інфекцій ВПЛ і доброякісних аномалій, які можуть призвести до надмірного лікування та іншої шкоди, пов'язаної зі скринінгом.

Розуміння ВПЛ-інфекції як основного причинного фактора РШМ стало основою для впровадження тестування на ВПЛ для скринінгу раку шийки матки,^{5, 12-14} спочатку для ко-тестування з цитологічним дослідженням, а згодом як самостійного скринінгового тесту.¹⁵⁻¹⁷ Розробка тестування на онкогенні типи ВПЛвр призвела до покращення чутливості для виявлення передракових захворювань та нового і більш надійного елемента прогнозування і стратифікації майбутнього ризику передраку і РШМ на основі поточних і минулих результатів тестування.^{11, 18, 19}

Еволюція у профілактиці та ранньому виявленні раку шийки матки

На основі нових доказів і в очікуванні схвалення FDA молекулярного тесту на типи ВПЛвр, оновлення настанови ACS 2002 року включало попередню рекомендацію щодо скринінгу РШМ з використанням цитологічного дослідження в поєднанні з тестом на ВПЛ (ко-тестування) кожні 3 роки.²⁰ Було надано вказівку, що комбіноване тестування не повинно проводитися частіше, ніж кожні 3 роки, і що існує критична потреба в консультуванні та навчанні щодо ВПЛ-інфекції. У 2012 році настанова ACS рекомендувала ко-тестування кожні 5 років як переважну стратегію скринінгу або тільки цитологічне дослідження для скринінгу РШМ.⁵ У Таблиці 2 представлено порівняння настанови ACS 2012 року⁵ з новою настановою, включаючи посилання на нові вказівки щодо ведення позитивних результатів і подальшого спостереження з Консенсусної настанови ASCCP 2020 року з ризик-орієнтованого ведення.²¹ Раніше встановлена стратегія скринінгу на основі тільки цитологічного дослідження була прийнята як орієнтир, на основі якого визначався обґрунтований ризик.⁵ Ко-тестування було переважним варіантом скринінгу через підвищену частоту виявлення пізніх передракових станів (а також аденокарциноми та її попередників) і нижчий ризик, пов'язаний з негативним результатом скринінгу. На основі накопичених доказів та оцінки балансу переваг та шкоди у 2018 році Цільова група профілактичних служб США (USPSTF) включила окреме тестування на ВПЛ (первинне тестування на ВПЛ) до тестів, рекомендованих для скринінгу РШМ.¹⁵

Таблиця 2. Порівняння чинних та попередніх рекомендацій Американського онкологічного товариства (ACS) щодо скринінгу раку шийки матки

Популяція	Рекомендації щодо скринінгу раку шийки матки	
	ACS 2020 ^a	ACS 2012 ^b

Популяція	Рекомендації щодо скринінгу раку шийки матки	
	ACS 2020 ^a	ACS 2012 ^b
Вік <25 років	Без скринінгу	Тільки цитологічне дослідження кожні 3 роки, починаючи з 21 року
Вік 25–65 років	Починаючи з 25 років, тільки первинний тест на ВПЛ кожні 5 років (переважно)	Тільки цитологічне дослідження кожні 3 роки до 29 років
	<i>Для первинного скринінгу використовуйте схвалений FDA тест на ВПЛ</i>	У віці 30–65 років перехід на ко-тестування (переважно), тільки цитологічне дослідження кожні 3 роки (прийнятно) ^a
	Ко-тестування кожні 5 років або тільки цитологічне дослідження кожні 3 роки є прийнятними варіантами ^b	<i>Скринінг тільки за допомогою первинного тестування на ВПЛ не рекомендується для більшості клінічних ситуацій</i>
	<i>Якщо доступ до первинного тестування на ВПЛ обмежений або недоступний, ко-тестування або тільки цитологічне дослідження є прийнятними; оскільки США переходять на первинне тестування на ВПЛ, використання ко-тестування або тільки цитологічного дослідження для скринінгу РШМ не буде включено в майбутні настанови.^b</i>	
	Щодо ведення позитивних результатів та подальшого спостереження див. Консенсусну настанову ASCCP 2020 з ризик-орієнтованого ведення (Perkins, 2020 ²¹).	
Вік >65 років	Припинити скринінг при адекватному негативному	Не проводити скринінг після адекватного

Популяція	Рекомендації щодо скринінгу раку шийки матки	
	ACS 2020 ^a	ACS 2012 ^b
	попередньому скринінгу	негативного попереднього скринінгу
	Особи віком >65 років, які не мають документації про попередній скринінг, повинні продовжувати скринінг, доки не будуть досягнуті критерії для припинення скринінгу	
	<i>Адекватний попередній скринінг наразі визначається як 2 послідовні негативні первинні тестування на ВПЛ, або 2 негативні ко-тестування, або 3 негативні цитологічні дослідження протягом останніх 10 років, з останнім тестом, проведеним протягом останніх 3–5 років, залежно від використаного тесту</i>	
Після гістеректомії	Особам без шийки матки та без CIN 2 або більш тяжкого діагнозу в анамнезі протягом останніх 25 років або РШМ не слід проводити скринінг	Не проводити скринінг після гістеректомії (з видаленням шийки матки) за показаннями, не пов'язаними з РШМ, та без РШМ або серйозних передракових захворювань в анамнезі.
Вакциновані проти ВПЛ	Дотримуйтесь рекомендацій щодо скринінгу залежно від віку (як і для невакцинованих осіб)	Дотримуйтесь рекомендацій щодо скринінгу залежно від віку

Примітки.

^a Ко-тестування – це тестування на ВПЛ у поєднанні з цитологічним дослідженням.

^b Особам не слід проводити скринінг частіше, ніж через рекомендований інтервал для використаного тесту, і не слід проводити скринінг щорічно в будь-якому віці будь-яким методом. Щорічне тестування може бути рекомендоване для спостереження після отримання аномальних результатів скринінгу.

Раніше для позначення окремого скринінгового тесту на ВПЛ використовувалися терміни тільки тестування на ВПЛвр (де вр означало високий ризик) та первинне тестування на ВПЛвр. Оскільки тести, які включають типи з низьким ризиком, використовуються рідко, ми прийняли більш просту назву первинне тестування на ВПЛ. Наразі існує лише 2 схвалених FDA первинних тести на ВПЛ для скринінгу РШМ,^{14,16,17} і обидва схвалені для первинного тестування на ВПЛ, починаючи з 25-річного віку (Таблиця 3).¹⁴ П'ять тестів на ВПЛ схвалені FDA для ко-тестування.^{14,17} Хоча ще занадто рано оцінювати використання первинного тестування на ВПЛ для скринінгу РШМ, використання ко-тестування збільшилося, тоді як скринінг тільки за допомогою цитології зменшився^{15, 22-25}.

Таблиця 3. Скринінгові тести на рак шийки матки

Тест	Визначення	Тест, схвалений FDA	Генотип
Цитологія (також відома як Пап-тест або мазок Папаніколау)	Дослідження клітин у зразку, взятому з шийки матки, під мікроскопом на наявність аномальних клітин (аномальні клітини можуть бути передраковими або раковими клітинами)		
Первинне тестування на ВПЛ	Тест для виявлення ДНК онкогенних (високого ризику) типів ВПЛ у зразку, взятому з шийки матки	cobas® HPV (схвалено у 2014 році)	ВПЛ типів 16 і 18
	ВПЛ є збудником майже всіх видів РШМ	Onclarity HPV (схвалено у 2018 році)	ВПЛ типів 16, 18, 45, 31, 51, 52, 33+58, 35+39+68, 56+59+66
Ко-тестування (цитологічне дослідження та	Тест, який поєднує в собі цитологію для	Digene HC2 (схвалено у 2003 році)	Ні

Тест	Визначення	Тест, схвалений FDA	Генотип
тестування на ВПЛ проводяться разом)	вивчення клітин під мікроскопом і тест на ДНК ВПЛ в одному зразку, взятому з шийки матки	Cervista HPV HR (схвалено у 2009 році)	Ні
		Cervista HPV 16/18 (схвалено у 2009 році)	ВПЛ типів 16 і 18
		Artima HPV (схвалено у 2011 році)	Ні
		Artima HPV16 та 18/45 (схвалено у 2012 році)	ВПЛ типів 16 і 18/45
		cobas HPV (схвалено у 2011 році)	ВПЛ типів 16 і 18
		Onclarity HPV (схвалено у 2018 році)	ВПЛ типів 16, 18, 45, 31, 51, 52, 33+58, 35+39+68 та 56+59+66

Скорочення: Artima HPV, тест на ВПЛ від Hologic, Inc; Cervista HPV HR, тест на ВПЛ високого ризику (Cervista; cobas HPV, тест ВПЛ (cobas; Digene HC2, тест гібридного захоплення 2 (Digene; FDA; Hologic, Inc); Onclarity HPV, аналіз на ВПЛ від Vecton, Dickinson & Company; Pap, Paranicolaou; Qiagen); Roche Molecular Systems).

Адаптовано з: Резюме FDA: Нові підходи до оцінки приладів для виявлення нуклеїнових кислот ВПЛ високого ризику. Підготовлено для засідання групи з мікробіологічних приладів Консультативного комітету з медичних виробів від 8 березня 2019 року (див. FDA 2019¹⁴).

Очікується, що впровадження та поширення вакцинації проти ВПЛ у 2007 році та вступ вакцинованих когорт, яким зараз 20 років, у віковий діапазон, придатний для скринінгу, матиме значний вплив на стратегії та результати скринінгу РШМ в найближчі роки.^{18, 26-29} Початкове поширення вакцини проти ВПЛ було повільним у Сполучених Штатах після схвалення FDA у 2006 році, але нинішні посилені зусилля з розповсюдження призвели до неухильного зростання рівня вакцинації та охоплення населення у рекомендованому віці від 11 до 12 років.³⁰⁻³² За даними Національного опитування про стан здоров'я 2018 року, 39,9% дорослих у віці від 18 до 26 років повідомили, що отримали одну або більше доз вакцини проти ВПЛ

(53,6% жінок).³³ Останній звіт Національного опитування про імунізацію підлітків у віці від 13 до 17 років показав, що охоплення однією або декількома дозами вакцини проти ВПЛ у 2018 році серед жінок і чоловіків становило 68,1%, а 51,1% були вакциновані відповідно до рекомендацій щодо вакцинації проти ВПЛ.³²

Коментар робочої групи: *Вакцинація для запобігання виникненню CIN 2 і CIN 3, раку шийки матки, піхви, вульви, генітальних кондилом (у чоловіків та жінок) та інших захворювань, що спричиняються ВПЛ, відноситься до рекомендованих МОЗ України.*

Цитологічний скринінг набагато менш ефективний у вакцинованих популяціях, оскільки аномальна цитологія непропорційно виявляє незначні відхилення, спричинені типами ВПЛ, які асоціюються з нижчим ризиком розвитку раку.^{6, 18} Таким чином, у осіб, яким продовжується проведення скринінгу тільки за допомогою цитології, очікується, що частка хибнопозитивних результатів значно зросте в міру того, як поширеність патології шийки матки високого ступеня та захворюваність на РШМ зменшуватимуться. З'являються нові дані про результати скринінгу в інших країнах з вищим рівнем вакцинації³⁴⁻³⁶, а також деякі попередні дані зі Сполучених Штатів³⁷⁻³⁹, які свідчать про значне зниження патології шийки матки у вакцинованих популяціях і вказують на ймовірність того, що майбутні рекомендації щодо скринінгу РШМ повинні будуть включати статус вакцинації проти ВПЛ.

Методи

Процес розробки настанови ACS зі скринінгу раку був описаний раніше.⁴⁰⁻⁴² Волонтерська Група з розробки настанови (ГРН) ACS відповідала за розробку настанови зі скринінгу раку відповідно до протоколу, який розроблений з метою забезпечення суворості, прозорості, незалежності та послідовності. ГРН інтерпретувала дані систематичних оглядів доказів, додаткові докази, якщо в них є прогалини, і аналізи моделювання; розглядала загальний баланс переваг і шкоди скринінгових втручань, враховуючи переваги пацієнток; формулювала, обговорювала і голосувала за формулювання і силу рекомендацій; надала чіткі пояснення логічних взаємозв'язків між скринінговими втручаннями і результатами для здоров'я; і готувала оновлення настанови до публікації. ГРН підтримувала група експертів-консультантів, які мають клінічний та дослідницький досвід у галузі природного перебігу РШМ, ризику, а також виявлення, діагностики та ведення патології шийки матки (див. Допоміжні матеріали). Група експертів-консультантів разом із зовнішніми зацікавленими організаціями (див. Допоміжні матеріали) виступила в ролі зовнішніх рецензентів проєктів рекомендацій та їх обґрунтування перед публікацією.

Критично важливим елементом протоколу розробки настанови ACS є прозорий процес розкриття інформації та управління конфліктами, який

мінімізує упередженість і конфлікт інтересів. Всі учасники (члени ГРН, співробітники ACS, експерти-консультанти) повинні були розкрити інформацію про фінансові та нефінансові (особисті, інтелектуальні, пов'язані з практикою) відносини та діяльність, пов'язану з РШМ та скринінгом, які можуть бути сприйняті як конфлікт інтересів. Розкриття інформації від усіх учасників було передано членам комітету, а голови ГРН несли відповідальність за те, щоб усі точки зору були враховані під час обговорення та прийняття рішень. На додаток до розкриття інформації, перерахованої в статті, нефінансове розкриття авторів наведено в Допоміжні матеріали.

Для оновлення настанови зі скринінгу раку шийки матки, ГРН вирішила використати 2 звіти, підготовлені на замовлення USPSTF для оновлення настанови зі скринінгу РШМ у 2018 році, як джерела доказів для формування рекомендацій: 1) систематичний огляд доказів щодо скринінгу РШМ, проведений Практичним Центром доказової медицини Kaiser Permanente Research Affiliates,^{4, 43} та 2) аналіз рішень, заснований на математичній моделі імітації захворювання, підготовлений дослідниками Центру науки прийняття рішень у сфері охорони здоров'я Гарвардської школи громадського здоров'я ім. Т.Х. Чана.^{44, 45} Співробітники ACS проводили постійне спостереження за літературою щодо результатів скринінгу РШМ та переглядали потенційно релевантні статті після дати публікації звіту про огляд доказів (серпень 2018 року).

Ключові питання систематичного огляду Melnikow et al.⁴³ були зосереджені на ефективності первинного тестування на ВПЛ як стратегії скринінгу, а аналіз даних включених досліджень обмежувався переважно рандомізованими контрольованими дослідженнями (РКД), проведеними за участю жінок віком від 25 до 65 років, що залишило кілька ключових питань, визначених ГРН, які не були повністю розглянуті USPSTF. У 2012 році ACS рекомендувало розпочинати скринінг РШМ у віці 21 року, а жінкам у віці > 65 років, які мали в анамнезі регулярний скринінг з негативними результатами, припинити скринінг.⁵ Початковий вік у 21 рік був поставлений під сумнів на основі розуміння природного перебігу РШМ, низького тягаря захворювання у молодому віці та ризику несприятливих акушерських наслідків, пов'язаних з надмірним лікуванням передраку шийки матки. Також існують питання щодо рекомендованого віку для припинення скринінгу та частоти РШМ і запущених форм захворювання в осіб віком понад 65 років, потенціалу пізнього інфікування ВПЛ або повторної появи і прогресування латентної інфекції, а також недостатнього дотримання критеріїв для припинення скринінгу. Оскільки ці питання не були безпосередньо розглянуті в систематичному огляді доказів, виконаному Melnikow et al.⁴³, ГРН ініціювала додатковий огляд літератури з метою вивчення ефективності скринінгу у молодих і літніх жінок.

ГРН також доручила групі моделювання, яка проводила аналіз рішень для оновлення USPSTF 2018 року, вивчити результати, пов'язані з різним початковим віком: одне з ключових питань, визначених ГРН, яке не було

повністю розглянуто в опублікованому звіті.^{44, 45} В аналізі рішень Kim et al^{44, 45} підкреслили невід'ємні обмеження оцінки нових технологій скринінгу РШМ за допомогою РКД. Враховуючи широке застосування скринінгу РШМ та його потенціал для вторинної профілактики, неможливо спостерігати за кінцевими точками смертності, що призводить до покладання на сурогатні або проміжні результати, які передбачають інвазивне захворювання або смертність. Крім того, на практиці РКД включають лише обмежену кількість раундів скринінгу.^{44, 45} Аналіз рішень з використанням математичних моделей може доповнити результати РКД, моделюючи більш тривалі періоди скринінгу, як правило, протягом усього життя людини, а також ширший спектр результатів при численних сценаріях скринінгу, що значно перевищує можливості РКД.

Модель прийняття рішень, що використовується як джерело доказів^{44,45} для рекомендацій щодо скринінгу РШМ, є мікросимуляційною моделлю, в якій окремі жінки 1996 року народження входять в модель у віці 9 років, починають скринінг у віці 21 року, і за ними спостерігають протягом усього життя.^{44,45} Модель імітує природний перебіг захворювання (тобто інфікування ВПЛ, ступінь CIN та стадії інвазивного плоскоклітинного РШМ), а також відстежує медичні послуги (тобто кількість скринінгових тестів, результати скринінгових тестів, діагностичні процедури) та наслідки для здоров'я (тобто кількість прожитих років життя, захворюваність та смертність від конкретного захворювання). Додаткові методологічні деталі були опубліковані в інших джерелах.^{44, 45}

Для цього оновлення настанови модель була адаптована з урахуванням віку початку скринінгу 25 років та раніше оцінених стратегій скринінгу. Модель генерувала 3 результати ефективності для порівняння компромісу між шкодою та перевагами, пов'язаними з різними сценаріями скринінгу: 1) додаткова кількість кольпоскопій на отриманий рік життя, 2) додаткова кількість скринінгових тестів на отриманий рік життя і 3) додаткова кількість кольпоскопій на попереджений випадок РШМ.^{44, 45} Стратегії з більшою кількістю кольпоскопій і меншою тривалістю життя, ніж альтернативна стратегія, вважалися *неефективними* і виключалися з розрахунків; всі інші стратегії вважалися *ефективними*. Після ранжування стратегій за кількістю кольпоскопій у порядку зростання та виключення неефективних стратегій, відносна ефективність конкретного методу скринінгу оцінювалася за допомогою додаткової кількості направлень на кольпоскопію на отриманий рік життя, що визначається як додаткова кількість кольпоскопій, поділена на додаткові роки життя, отримані завдяки цій конкретній стратегії, порівняно зі стратегією, яка передбачала наступну меншу кількість кольпоскопій.

Для вивчення тягаря захворювання в цілому та у вікових підгрупах ГРН використала аналіз, проведений програмою ACS Surveillance and Health Services Research (Спостереження та дослідження у сфері охорони здоров'я) на основі даних про захворюваність на рак з програми Surveillance, Epidemiology and End Results (Спостереження, епідеміологія та кінцеві результати) та Національної

програми онкологічних реєстрів, наданих Північноамериканською асоціацією центральних онкологічних реєстрів, а також даних про смертність, наданих Національним центром статистики охорони здоров'я.⁴⁶⁻⁴⁸ ГРН проаналізувала низку показників тягаря захворювання, у тому числі вікові особливості захворюваності, смертності, а також 10-річну смертність на основі захворюваності за віком на момент встановлення діагнозу.

Фактори при розробці рекомендацій

Для прийняття рішень для розробки рекомендацій ГРН використовувала принципи системи доказів Градація рекомендацій, аналізу, розробки та оцінки (GRADE).⁴⁹ Оцінка доказів та обговорення були зосереджені, головним чином, на оцінці наступних критеріїв як з точки зору окремого пацієнта, так і з точки зору популяції в цілому:

1. *Баланс між бажаними та небажаними ефектами*: Чим більша різниця між бажаними і небажаними ефектами, тим вища ймовірність того, що сильна рекомендація виправдана; чим менша різниця, тим вища ймовірність того, що кваліфікована рекомендація виправдана;
2. *Якість доказів*: Чим вища якість доказів, тим вища ймовірність того, що сильна рекомендація виправдана; якщо докази більш обмежені, кваліфікована рекомендація виправдана; і
3. *Цінності та уподобання*: Чим більша варіабельність або невизначеність цінностей та уподобань пацієнтів, тим вища ймовірність того, що кваліфікована рекомендація виправдана.

Додатковими критеріями, що розглядаються в системі доказів для прийняття рішень GRADE, є: *прийнятність*, прийнятність стратегії скринінгу для ключових зацікавлених сторін; *здійсненність*, розгляд доказів того, що впровадження стратегії скринінгу в поточному закладі охорони здоров'я є здійсненним; *справедливість*, судження про те, чи вплине впровадження стратегії скринінгу на нерівності у сфері охорони здоров'я; і *розподіл витрат/ресурсів*; хоча ACS формально не застосовує витрати і використання ресурсів як критерій для формулювання рекомендацій, воно може оцінювати потенційний тягар для пацієнта і індивідуальні міркування щодо прийняття рішень, які мають відношення до рекомендацій настанови.

Результати скринінгу та баланс переваг та шкоди

Як зазначалося вище, метою систематичного огляду доказів, який слугував основним джерелом емпіричних даних для цього оновлення настанови, була оцінка переваг та шкоди скринінгу РШМ з використанням первинного тестування на ВПЛ та ко-тестування.^{3,4} ГРН визначила зниження захворюваності на РШМ шляхом виявлення та лікування прогресуючих аномалій передвісників шийки матки, а також зниження смертності, як основні позитивні результати скринінгу. Захворюваність і смертність від РШМ в Сполучених Штатах є низькими¹, тому лише кілька досліджень були достатньо потужними для оцінки цих результатів. З цієї причини виявлення поширеного

захворювання CIN 3 або більш тяжкого захворювання (CIN 3+) зазвичай використовується як найкращий сурогатний показник ризику захворювання на РШМ, хоча багато досліджень використовують CIN 2+ як сурогатний показник ризику. Незважаючи на визнання переваг скринінгу, меншу вагу має позитивний ефект заспокоєння щодо відсутності раку в разі негативного результату скринінгового тесту. До основних визнаних негативних наслідків скринінгу РШМ належать (і це найважливіше) потенційні несприятливі акушерські наслідки, пов'язані з лікуванням (особливо передчасні пологи)⁵⁰; діагностика та відповідні клінічні дії, спричинені CIN, які б регресували без лікування¹¹; фізичний дискомфорт, пов'язаний з обстеженням та клінічними процедурами (тобто кольпоскопією, біопсією та лікуванням)⁵¹; та занепокоєння, спричинене хибнопозитивними результатами.⁵² Незважаючи на обмеження, кількість кольпоскопій постійно використовується як основний сурогатний показник шкоди, оскільки кольпоскопія зазвичай є передумовою для більш інвазивних методів лікування з більшим короткостроковим і довгостроковим ризиком шкоди, а кількість осіб, яким проводять кольпоскопію, зазвичай повідомляється в контрольованих дослідженнях.^{5, 45.}

Вподобання пацієнок, прийнятність та дотримання скринінгу

Незважаючи на те, що скринінг РШМ за допомогою щорічного Пап-тесту не був рекомендованою стратегією протягом багатьох років, дотримання більших інтервалів, пов'язаних з нині рекомендованими стратегіями скринінгу, було нерівномірним, частково через усталені зразки практики, які надають пріоритет безперервності регулярного догляду, а також через небажання осіб, яким проводять скринінг, відхилитися від більш частого проведення тестування, який інтуїтивно здається таким, що забезпечує більший захист.⁵³ Скринінг, який проводиться частіше, ніж рекомендовано, призводить до збільшення непотрібного тягаря та підвищеної вразливості до ризиків шкідливого впливу. Існують певні ознаки того, що жінки все частіше погоджуються на довші інтервали скринінгу РШМ.⁵⁴ Однак висловлюється занепокоєння, що більші інтервали можуть призвести до затримок понад рекомендовані часові рамки, що потенційно може призвести до зниження загального рівня дотримання рекомендацій щодо скринінгу РШМ.⁵⁵ Недотримання регулярного скринінгу в міру наближення до віку, коли скринінг можна припинити,⁵⁶ має особливе значення і може зменшити переваги. Неможливість розпочати скринінг у віці, близькому до рекомендованого для початку, також може зменшити переваги від скринінгу.⁵⁷

Розбіжності та популяції, яким скринінг не проведено або проведено недостатньо

Захворюваність та смертність від РШМ з часом різко знизилися, але розбіжності все ще існують, з відмінностями в залежності від штату та проживання в сільській/міській місцевості,^{58, 59} і з більшим тягарем серед расових/етнічних меншин, особливо після поправки на статус гістєректомії,^{2, 60} та серед осіб з нижчим соціально-економічним статусом.^{58, 61} Крім того, у осіб

без страховки, частіше діагностують РШМ на пізніх стадіях, ніж у осіб з приватною страховкою⁶². До факторів, що сприяють цій нерівності, відносяться диференційована участь і подальше спостереження в програмах скринінгу РШМ, поведінка при зверненні за медичною допомогою, а також бар'єри доступу до скринінгу та лікування.^{56, 60, 63} Важливим предиктором розвитку РШМ в літньому віці, а також діагностики захворювання на пізніх стадіях, є неадекватний скринінг у молодому віці або припинення скринінгу до того, як будуть досягнуті критерії для припинення скринінгу.^{62, 64, 65} Існує занепокоєння з приводу того, що довші інтервали скринінгу можуть по-різному впливати на прихильність до скринінгу серед представників расових / етнічних меншин і осіб з обмеженим доступом до медичної допомоги.⁵⁵

Рекомендації

ACS рекомендує особам з шийкою матки розпочати скринінг РШМ у віці 25 років і проводити первинне тестування на ВПЛ кожні 5 років до досягнення 65-річного віку (переважно). Якщо первинне тестування на ВПЛ недоступне, особам віком від 25 до 65 років слід проводити скринінг за допомогою ко-тестування (тестування на ВПЛ у поєднанні з цитологічним дослідженням) кожні 5 років або тільки цитологічне дослідження кожні 3 роки (прийнятно) (*сильна рекомендація*) (Таблиця 1).

Ко-тестування або тільки цитологічне дослідження є прийнятними варіантами скринінгу РШМ, оскільки доступ до схваленого FDA первинного тестування на ВПЛ може бути обмеженим у деяких регіонах. Оскільки Сполучені Штати переходять на первинне тестування на ВПЛ, використання як ко-тестування, так і цитології для скринінгу РШМ не буде включено в майбутні настанови.

Коментар робочої групи: Цілі ВООЗ щодо ліквідації РШМ до 2030 року

Наступні цілі 90-70-90 мають бути досягнуті до 2030 року, щоб усі країни стали на шлях ліквідації РШМ:

- 90% дівчаток повністю вакциновані¹ проти ВПЛ до 15 років.
- 70% жінок у віці 35 років і повторно у 45 років проведений скринінг з використанням високоефективного тестування².
- 90% пацієнток з виявленим захворюванням шийки матки отримали лікування: 90% осіб з передраковими станами; 90% жінок із інвазивним РШМ.

Примітки: ¹ Відповідно до останніх рекомендацій.

² Високоефективне тестування - це тестування, яке має характеристики, подібні або кращі, ніж у тестування на ВПЛ. Однак у майбутньому можуть з'явитися нові технології.

Джерело: Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. <http://surl.li/ujvpc>

Ця рекомендація щодо скринінгу РШМ стосується жінок з шийкою матки без симптомів, незалежно від статевого анамнезу або статусу вакцинації проти

ВПЛ. Рекомендація ґрунтується на висновку ГРН про переважання переваг скринінгу РШМ над шкодою, а також на доказах, що демонструють ефективність наявних тестів щодо результатів скринінгу. На підставі стабільно низьких показників захворюваності та смертності від РШМ серед жінок віком <25 років, високої частоти транзиторних інфекцій, ризику несприятливих акушерських наслідків лікування, а також аналізу рішень, що демонструє сприятливе співвідношення переваг та шкоди для початку скринінгу у віці 25 років, скринінг РШМ наполегливо рекомендується проводити з 25 років за допомогою первинного тестування на ВПЛ (переважно) або, оскільки США переходять на первинне тестування на ВПЛ, за допомогою раніше рекомендованих скринінгових стратегій - ко-тестування кожні 5 років або тільки цитологічного дослідження кожні 3 роки (прийнятно). Як і в попередніх рекомендаціях щодо скринінгу РШМ, особам не слід проводити скринінг частіше, ніж через рекомендовані інтервали для використаного тесту.

Вік для початку скринінгу раку шийки матки

Рекомендований вік для початку скринінгу РШМ змінювався з роками разом із кращим розумінням природного перебігу захворювання та причинної ролі ВПЛ. Ранні рекомендації минулого століття встановлювали вік початку скринінгу з 20 років⁶⁶, потім з 18 років⁶⁷, потім з 21 року²⁰ для жінок, які не мали вагінальних статевих контактів, або раніше, якщо початок статевого життя відбувався до цього віку. З 2010 року ACS та інші організації⁶⁸⁻⁷⁰ рекомендували починати скринінг РШМ у віці 21 року (і не раніше), незалежно від віку першого вагінального статевого акту. В цьому оновленому варіанті настанови щодо скринінгу РШМ ACS тепер рекомендує починати скринінг у віці 25 років.

Ні в огляді доказів, ні в аналізі рішень, виконаних для оновлення рекомендацій USPSTF 2018 року щодо скринінгу РШМ, не розглядалися стратегії з початковим віком > 21 року,^{4,44,45} хоча в огляді доказів вивчалось порівняння результатів первинного тестування на ВПЛ в популяціях молодше або старше 30–35 років, а в аналізі рішень порівнювалися стратегії з різним віком для переходу від цитології до скринінгу на ВПЛ.

При оновленні будь-якої настанови важливо переглянути основу попередніх рекомендацій і визначити, чи залишаються вони актуальними на основі поточної оцінки тягаря захворювання (рис. 1–3)⁴⁶⁻⁴⁸ та доказів, що підтверджують оцінку балансу переваг та шкоди. У групах віком від 20 до 24 років та від 25 до 29 років налічується приблизно 11 мільйонів жінок.⁷¹ Загальний тягар РШМ серед жінок віком від 20 до 24 років є відносно невеликим: 0,8% усіх нових випадків захворювання діагностується у цій віковій групі порівняно з 4% серед жінок віком від 25 до 29 років (рис. 1), і близько 0,5% смертей від РШМ пов'язані з діагнозом у віці від 20 до 24 років порівняно з 3% випадків серед жінок віком від 25 до 29 років (рис. 3). Невідомо, скільки випадків РШМ, пов'язаних з діагнозом у пацієток у віці від 20 до 24 років, припадає на жінок з високим ризиком (наприклад, з імунною супресією та/або

ВІЛ-позитивних осіб, до яких застосовуються інші рекомендації щодо скринінгу).

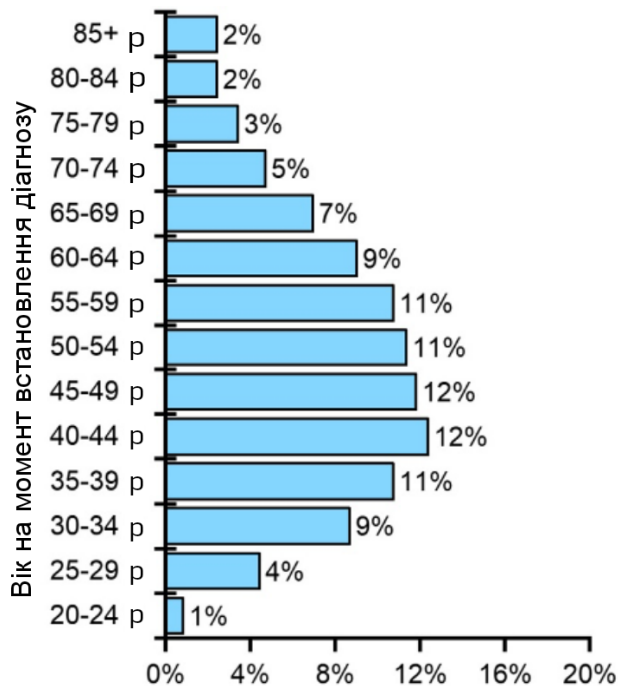


Рис. 1. Розподіл випадків РШМ за віком на момент встановлення діагнозу, США, 2012-2016 рр.

Джерело даних: аналітичний файл Північноамериканської асоціації центральних онкологічних реєстрів щодо захворюваності на рак у Північній Америці.⁴⁶

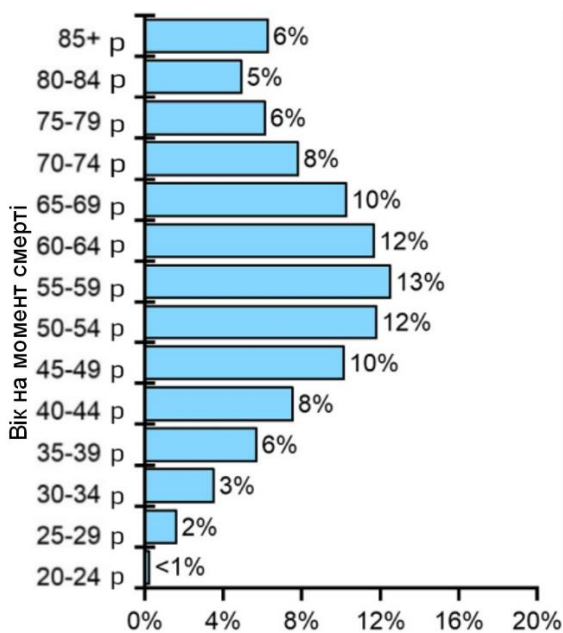


Рис. 2. Розподіл смертності від раку шийки матки за віком на момент смерті, США, 2013-2017 рр.

Джерело даних: Національний центр медичної статистики.⁴⁷

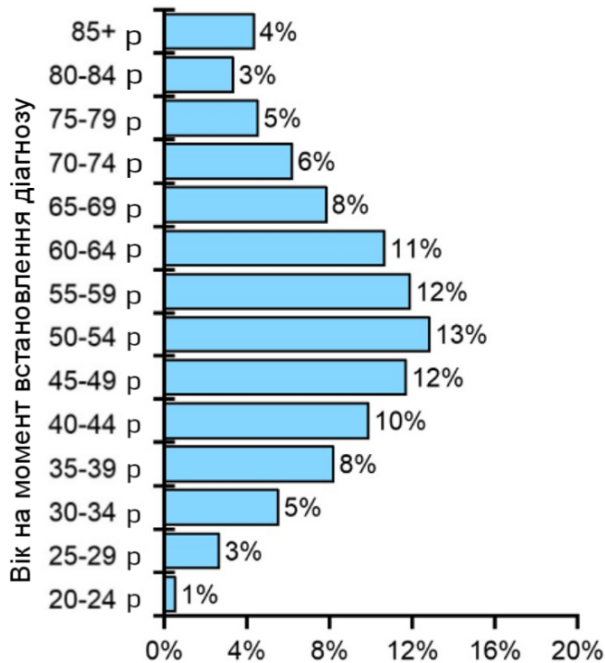


Рис.3. Розподіл смертності від РШМ за віком на момент встановлення діагнозу, США, 2012-2016 рр. Пацієнткам (N = 4116) встановлений діагноз у період з 2002 по 2016 рр., і вони спостерігалися протягом 10 років після встановлення діагнозу.

Джерело даних: Програма спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER), реєстри SEER 18.⁴⁸

Також були розглянуті докази щодо поширеності патології шийки матки високого ступеня у вікових групах^{37, 72} та природного перебігу ВПЛ-інфекції^{6,72}. Поширеність ВПЛ-інфекції залежить як від захворюваності (незабаром після початку статевого життя), так і від персистенції інфекції.⁶ Найвища захворюваність і поширеність інфікування типами ВПЛвр, як правило, спостерігається у жінок віком <25 років і зменшується з віком.^{73, 74} У молодих жінок рівень захворюваності на ВПЛ є відносно високим, рівень персистенції та прогресування - низьким, а регресія передпухлинної патології - високою порівняно з більш старшими віковими групами.⁷⁵⁻⁷⁷ Як обговорювалося раніше, більшість інфекцій не персистують і не прогресують до передраку, а піддаються природній регресії протягом відносно короткого періоду часу (<2 років).^{6, 78} Дослідження з використанням великих масивів клінічних даних показують майже нульовий ризик розвитку раку, а найнижчий рівень виявлення передраку шийки матки спостерігається у жінок у віці <25 років.⁷⁹⁻⁸¹

Обсерваційні дослідження показали, що скринінг жінок у віці від 21 до 24 років має незначні переваги у зниженні частоти інвазивних захворювань порівняно зі скринінгом жінок у віці ≥ 25 років.⁸²⁻⁸⁷ Очікується, що значна частина уражень, які піддаються лікуванню, регресує,⁸⁸ що призводить до

потенційно високого рівня надмірного лікування та пов'язаної з ним шкоди (включаючи потенційні несприятливі акушерські наслідки) з подальшим обстеженням під час спостереження та лікування патології шийки матки, виявленої при позитивних результатах скринінгу жінок у цій віковій групі.^{86, 89.}

У додатковому аналізі моделювання (Таблиця 4),^{44,45} початок скринінгу з первинного тестування на ВПЛ у віці 25 років порівняно зі стратегією скринінгу з тільки цитологічним дослідженням у віці 21 року з подальшим переходом на первинне тестування на ВПЛ у віці 25 років зберігає >99% отриманих років життя (64193 проти 64195, відповідно) при меншій кількості кольпоскопій (1775 проти 1826). Крім того, порівняно зі стратегією тільки цитологічного дослідження у віці 21 року з переходом на ко-тестування у віці 30 років, початок скринінгу з первинного тестування на ВПЛ у віці 25 років показав збільшення запобігання випадкам РШМ на 13% та запобігання смертності від РШМ на 7% з аналогічним збільшенням отриманих років життя (64193 проти 64194, відповідно) зі збільшенням кількості кольпоскопій лише на 9%, але зменшенням кількості необхідних тестів загалом (ВПЛ або цитологічних) на 45%. Крім того, очікується, що показник кольпоскопії знижуватиметься в міру розширення охоплення вакцинацією проти ВПЛ і зростання частки вакцинованих жінок, які досягають віку, з якого можна починати скринінг.¹⁸

Таблиця 4. Розраховані на основі моделювання переваги та тягар скринінгу РШМ, починаючи з 21 року проти 25 років, на 1000 жінок, яким проведено скринінг протягом життя

Стратегія скринінгу ^a	На 1000 жінок					
	Всього число тестів ^b	Число кольпоскопій	CIN 2, CIN 3 виявлено	Випадки раку	Смерті від раку	Отримані роки життя
1. Відсутність скринінгу	0	0	0	18.86	8.34	63921.34
2. Цитологія кожні 3 роки з 21 року / ко-тестування кожні 5 років у віці 30–65 років	19806	1630	201	1.08	0.30	64192.97
3. Цитологія кожні 4 роки з 21 року / ВПЛ кожні 3 роки у віці від 25–65 років	17067	2209	217	0.75	0.23	64195.53

Стратегія скринінгу ^a	На 1000 жінок					
	Всього число тестів ^b	Число кольпоскопій	CIN 2, CIN 3 виявлено	Випадки раку	Смерті від раку	Отримані роки життя
4.Цитологія кожні 4 роки з 21 року / ВПЛ кожні 5 років у віці від 25–65 років	12042	1826	209	0.81	0.25	64195.35
5.Цитологія кожні 4 роки з 21 року / ко-тестування кожні 5 років у віці 25–65 років	20859	2029	213	0.82	0.26	64195.26
6. Цитологія кожні 3 роки з 25 років/ ВПЛ кожні 5 років у віці від 30–65 років	10671	1303	175	1.46	0.40	64188.10
7. Цитологія кожні 3 роки у віці 25–65 років	13313	564	142	2.60	0.86	64176.12
8. ВПЛ кожні 5 років у віці 25–65 років	10954	1775	195	0.94	0.28	64193.52

Примітки.

^a Про сценарії з 1 по 5 повідомлялося раніше (див. Kim 2018^{44, 45}), тоді як сценарії з 6 по 8 оцінювалися в рамках додаткового аналізу моделювання.

^b Значення вказують на загальну кількість тестів, незалежно від контексту первинного обстеження, сортування або спостереження.

Джерело огляду первинних доказів^{4,43} формально не розглядало статус вакцинації, але повідомляло про наявність обмежених доказів того, як вакцинація проти конкретних типів ВПЛвр вплинула на результати скринінгу.⁴ Додатковий огляд літератури виявив кілька обсерваційних досліджень, які повідомляють про зниження ризику CIN 2+ та ВПЛвр серед вакцинованих

порівняно з невакцинованими особами,^{18, 34-36} особливо якщо вакцинація проводилася у віці до 15 років, а останні звіти США також вказують на тенденції до зниження виявлення CIN 2+ та ВПЛвр у молодих жінок протягом періоду з моменту впровадження вакцинації проти ВПЛ.^{37, 38, 90-94} Ці популяційні дані є багатообіцяючими і підтримують висновки РКД щодо вакцин^{95, 96}, які демонструють протективний ефект у тих, хто отримав вакцину проти ВПЛ. Невідомо, який рівень використання вакцини в загальній популяції дозволить досягти рівня індивідуального захисту та колективного імунітету, що вимагатиме змін у протоколах скринінгу для всіх жінок або для осіб з документально підтвердженою вакцинацією в анамнезі.

Під час початкових обговорень ГРН вважала, що ймовірно буде певна перевага, хоча й невелика, від продовження скринінгу осіб віком від 21 до 24 років, які не були вакциновані проти ВПЛ у рекомендованому віці. Проте незначна потенційна перевага від продовження скринінгу осіб у цій віковій групі не переважає потенційну шкоду, особливо враховуючи, що рівень вакцинації в США продовжує зростати. Станом на 2018 рік 39,9% дорослих у віці від 18 до 26 років (53,6% жінок) повідомили, що отримали принаймні одну дозу вакцини проти ВПЛ.³³ Серйозну увагу приділено проблемам впровадження рекомендацій для осіб у віці від 21 до 24 років, залежно від статусу вакцинації, включаючи основні проблеми щодо варіабельності наявності та доступу до реєстрів вакцин, а також проблеми передачі записів про пацієнток з педіатричної служби до дорослої. На підставі дуже малого тягаря захворювань у жінок молодого віку, потенційної акушерської шкоди, пов'язаної з лікуванням передракових станів, а також перешкод, пов'язаних з визначенням статусу вакцинації, ГРН вирішила рекомендувати всім особам починати скринінг (переважно з первинним тестуванням на ВПЛ) у віці 25 років.

Стратегії скринінгу раку шийки матки

З моменту виходу настанови 2012 року відбулася еволюція доказової бази скринінгу РШМ, розширення використання ко-тестування²², регуляторне схвалення первинних скринінгових тестів на ВПЛ¹⁴, а також включення первинного скринінгу на ВПЛ в рекомендаційну заяву USPSTF 2018 року.¹⁵ На основі продемонстрованих переваг зниження захворюваності та смертності, пов'язаних зі скринінгом РШМ, систематичний огляд доказів оцінив результати та ефективність нових стратегій скринінгу (тестування на ВПЛ з цитологічним дослідженням або без нього проти тільки цитологічного дослідження) у різних вікових групах.⁴³ Докази РКД^{75, 76, 97-99} та інших досліджень^{100, 101} показали, що скринінг РШМ на основі тестування на ВПЛ має вищу чутливість та довгострокову негативну прогностичну цінність порівняно з тільки цитологічним скринінгом. Дані рутинного скринінгу у великій системі охорони здоров'я США свідчать про те, що ризик майбутнього CIN 3+ і РШМ знижується зі збільшенням кількості негативних ко-тестувань.¹⁰⁰ Низький ризик подальшого розвитку раку, пов'язаний з негативним результатом тестування на ВПЛ, був аналогічним для тільки тестування на ВПЛ та ко-тестування.^{100, 101.}

В інструкції FDA для кожного з 2-х тестів, схвалених для первинного скринінгу на ВПЛ, зазначено, що жінки з негативним результатом тесту на типи ВПЛ_{вр} повинні спостерігатися відповідно до оцінки лікарем анамнезу хвороби та скринінгу, інших факторів ризику та професійних рекомендацій.¹⁴ Клінічні дослідження, на основі яких FDA схвалило тести для первинного скринінгу ВПЛ, мали тривалість спостереження лише 3 роки.^{74, 102.} Однак з 2012 року рекомендовано проводити ко-тестування з інтервалом у 5 років.⁵ Для первинного скринінгу ВПЛ, з аналогічними перевагами та меншим ризиком шкоди, настанови провідних організацій, зокрема ACS,⁵ ASCCP,⁵ Американського товариства клінічної патології,⁵ USPSTF,¹⁵ та Американського коледжу акушерів і гінекологів¹⁰³ рекомендують інтервал скринінгу у 5 років, що ґрунтується на даних ширшого спектру досліджень та результатах мікросимуляційного моделювання.

Нещодавній аналіз тенденцій показав постійне зростання захворюваності на аденокарциному.² Враховуючи відомі обмеження цитологічного методу для виявлення аденокарциноми,³ кілька досліджень припустили, що скринінг з тестуванням на ВПЛ може покращити виявлення аденокарциноми та її передвісників,^{75, 104-106} хоча систематичний огляд доказів визнав ці докази невизначеними.⁴

Аналіз мікросимуляційного моделювання, проведений для USPSTF, свідчить про те, що порівняно з відсутністю скринінгу, скринінг з тільки цитологічним дослідженням кожні 3 роки, починаючи з 21 року, ко-тестування кожні 5 років після переходу у віці 30 років від тільки цитологічного дослідження та первинне тестування на ВПЛ кожні 5 років після переходу у віці 30 років від тільки цитологічного дослідження, з припиненням скринінгу у віці 65 років за всіма стратегіями, може зменшити кількість смертей від РШМ з 8,34 (без скринінгу) до 0,76, 0,30 та 0,29 смертей на 1000 жінок, відповідно.^{44,45} Порівняно з тільки цитологією, вищий рівень виявлення CIN, пов'язаний з первинним тестуванням на ВПЛ, супроводжується збільшенням кількості хибнопозитивних результатів і, ймовірно, більшою кількістю кольпоскопій. На противагу цьому, тільки цитологія має нижчу чутливість щодо передраку та раку, ніж первинне тестування на ВПЛ або ко-тестування.⁴ В аналізі рішень,^{44, 45} тільки цитологія призвела до найнижчої користі з точки зору збережених років життя та попередження випадків раку, а також найменшої кількості виявлених випадків CIN 2 або CIN 3 та CIN 3+.^{44, 45} Через більшу кількість загальних тестів ко-тестування не було ефективним у жодному із скринінгових заходів. З цих причин USPSTF дійшла висновку, що ко-тестування є альтернативою переважним стратегіям первинного тестування на ВПЛ кожні 5 років і тільки цитології кожні 3 роки.¹⁵ Докази вказують, що первинне тестування на ВПЛ є ефективнішим порівняно з тільки цитологією і є більш ефективним, ніж ко-тестування.

Тестування на ВПЛ в осіб молодше 30 років

Рекомендація ACS 2012 щодо ко-тестування як переважного тесту обмежувалася жінками віком ≥ 30 років. У новій рекомендації перевага надається первинному тестуванню на ВПЛ, а ко-тестування і тільки цитологія включені як прийнятні перехідні стратегії скринінгу для всіх осіб віком від 25 років. Включення тестування на ВПЛ підвищує чутливість порівняно з тільки цитологією; однак, як зазначалося вище, збільшення кількості тестів, пов'язаних з ко-тестуванням, ймовірно, збільшить шкоду, пов'язану зі скринінгом у осіб віком від 25 до 29 років, що обумовлює важливість швидкого переходу до первинного тестування на ВПЛ.

Нещодавні настанови рекомендують використовувати тестування на основі ВПЛ для скринінгу РШМ, або з ко-тестуванням, яке починається у віці 30 років^{5, 15}, або з окремим первинним тестуванням на ВПЛ, яке починається у віці 25 років¹⁶ або у віці 30 років.¹⁵ Існують чіткі докази вищої чутливості тестування на основі ВПЛ порівняно з цитологічним дослідженням у всіх вікових групах.³

У РКД ефективності первинного тестування на ВПЛ жінки мали право починати скринінг у віці 25 років. У звіті про докази^{4, 43} цитуються дані Ronco et al., які дійшли висновку, що серед жінок молодше 30–35 років були значно вищі показники позитивного результату на ВПЛ (13,1%) порівняно з жінками віком >35 років (5,8%)⁷⁶; отже, показники кольпоскопії, які були еквівалентні показникам позитивного результату тесту на ВПЛ, були вищими у молодих жінок. Для порівняння, хоча вони були дещо вищими у жінок віком <35 років, частота позитивних результатів цитологічних тестів була подібною у всіх вікових групах (4% проти 3,1% відповідно).^{4, 43, 76}

У проспективному скринінговому дослідженні в США (Evaluation of the cobas® 4800 HPV Test of High-Grade Cervical Disease in Women Undergoing Routine Cervical Cancer Screening [ATHENA]; ідентифікатор clinicaltrials.gov, NCT00709891), що оцінювало ефективність первинного скринінгу ВПЛ у жінок віком ≥ 25 років, тестування на ВПЛ було значно чутливішим для виявлення CIN 3+, ніж тільки цитологічне дослідження.¹⁰² Як позитивність ВПЛ16/ВПЛ18, так і цитологічні відхилення були найвищими у жінок віком від 25 до 29 років, і більше половини жінок цієї вікової групи, які мали CIN 2+ (або CIN 3+), виявлені при кольпоскопії, мали негативний результат цитологічного дослідження.¹⁰²

Результати аналізу рішень, проведеного для USPSTF, показали, що кластер стратегій скринінгу, починаючи з цитологічного дослідження у віці 21 року і переходячи до первинного тестування на ВПЛ у віці 25, 27 або 30 років, був ефективним або майже ефективним.^{44, 45} Більш ранній перехід до тестування на ВПЛ призводив до більшої кількості збережених років життя, але з додатковими кольпоскопіями, а співвідношення шкоди до переваг зменшилося (стало більш привабливим) з пізнішим віком переходу.⁴⁵

Додатковий аналіз моделювання, проведений для ACS, показав, що початок первинного скринінгу на ВПЛ у віці 25 років дає дещо більшу перевагу з точки зору збережених років життя та запобігання випадків РШМ і смертей порівняно з початком скринінгу з цитологічним дослідженням у віці 21 року і переходом на скринінг на ВПЛ у віці 30 років.

Враховуючи збільшення поширеності позитивних результатів тесту на ВПЛ і виявлення аномалій шийки матки, які спочатку виявляються в результаті тестування на ВПЛ у жінок у віці від 25 до 29 років, зростає визнання важливої ролі дотримання настанов щодо консервативного ведення. Спостереження або негайне лікування CIN 2 є прийнятною стратегією для пацієток, які занепокоєні впливом лікування на майбутню вагітність.²¹

Розробляючи рекомендацію щодо скринінгу РШМ з первинним тестуванням на ВПЛ як переважної стратегії скринінгу для жінок віком ≥ 25 років, зокрема для жінок віком від 25 до 29 років, ГРН надала перевагу більшому зниженню захворюваності на рак, пов'язаному з більш високим рівнем виявлення передракових станів, а також перевазі у збережених роках життя, порівняно з тягарем і шкодою, що вимірюються додатковими кольпоскопічними дослідженнями. Також було розглянуто питання про надання рекомендацій щодо первинного скринінгу на ВПЛ, який застосовується для всіх жінок віком ≥ 25 років; а для жінок віком від 25 до 29 років також було розглянуто цінність простих, менш складних рекомендацій настанови для покращення прихильності як лікарів, так і пацієток.¹⁰⁷

Коли слід припинити скринінг раку шийки матки

ACS рекомендує особам з шийкою матки віком понад 65 років, які не мали в анамнезі CIN 2+ протягом останніх 25 років і яким задокументували адекватний негативний результат попереднього скринінгу протягом останніх 10 років, припинити скринінг РШМ будь-яким методом (кваліфікована рекомендація).

- Адекватний негативний результат попереднього скринінгу наразі визначається як 2 послідовні негативні тести на ВПЛ, або 2 послідовні негативні результати ко-тестування, або 3 послідовні негативні цитологічні тести протягом останніх 10 років, причому останній тест повинен бути проведений в межах рекомендованого інтервалу для використаного тесту. Ці критерії не застосовуються до осіб, які перебувають під спостереженням у зв'язку з аномальними результатами скринінгу.
- Особам віком >65 років без захворювань, що обмежують очікувану тривалість життя, для яких немає достатньої документації щодо попереднього скринінгу, слід проводити скринінг до досягнення критеріїв припинення скринінгу.
- Скринінг РШМ може бути припинений в осіб будь-якого віку з обмеженою очікуваною тривалістю життя.

Рандомізовані дослідження та обсерваційні дослідження продемонстрували ефективність скринінгу РШМ у жінок віком до 65 років,^{4, 43} але докази ефективності скринінгу після 65 років є обмеженими і базуються виключно на обсерваційних дослідженнях та дослідженнях моделювання. Однак, як зазначено в оновлені настанови 2012 року⁵, вірусна етіологія РШМ дає можливість ідентифікувати осіб, які можуть припинити скринінг, оскільки у них були серійні негативні результати тестів на ВПЛ та/або негативні цитологічні результати, а отже, вони мають дуже низький ризик розвитку РШМ і смерті від нього.

Спільна настанова 2012 року рекомендувала не продовжувати скринінг у жінок, які мали в анамнезі адекватний негативний скринінг і не мали в анамнезі CIN 2+ протягом останніх 20 років.⁵ Адекватний негативний скринінг визначався як 3 послідовні негативні результати цитологічного дослідження або 2 послідовні негативні результати ко-тестування протягом останніх 10 років, причому останній тест був проведений протягом останніх 5 років.⁵ В заяві про обґрунтування підкреслювалося, що РШМ в США найчастіше діагностується в осіб, яким не проводили скринінг або проводили його недостатньо, тоді як в осіб, яким проводили рутинний скринінг, поширеність CIN 2+ була низькою, РШМ був рідкісним, і мало ймовірно, що випадкові інфекції ВПЛ і вперше діагностований CIN 3 після 65 років можуть прогресувати до інвазивного раку впродовж життя пацієнтки. У заяві підкреслено, що перевага від продовження скринінгу у жінок, яким регулярно проводять скринінг, є низькою порівняно з потенційною шкодою, пов'язаною з дискомфортом під час взяття зразків, хибнопозитивними результатами та можливістю надмірного лікування. Конкретний вік для припинення скринінгу базувався на даних спостережень і моделювання, а також на думках членів експертної групи.

На основі рекомендацій настанов ACS щодо скринінгу РШМ 2002 та 2012 років,^{5, 20} та за відсутності нових доказів, ГРН підтвердила, що жінкам без шийки матки та без CIN 2+ в анамнезі за останні 25 років (термін збільшено з 20 років у рекомендаціях 2012 року⁵) або без РШМ в анамнезі, не слід проводити скринінг.²¹ Жінкам будь-якого віку після гістеректомії з видаленням шийки матки і без CIN 2+ в анамнезі, не слід проводити скринінг шляхом цитології або тестування на ВПЛ для виявлення злоякісних новоутворень нижніх статевих шляхів, зокрема раку піхви.⁵

Тягар хвороби та ризик у літніх людей

Приблизно 1 з 5 нових випадків РШМ діагностується у жінок віком ≥ 65 років (рис. 1). Розглядаючи наслідки віку для припинення скринінгу, важливо вивчити смертність на основі захворюваності, тобто смертність від РШМ, пов'язану з діагнозом у жінок після запропонованого віку для припинення скринінгу. Значна частка смертей у жінок віком ≥ 65 років є наслідком діагнозу, встановленого у віці до 65 років, а також непередбачених випадків, які трапляються після 65 років, кожен з яких значною мірою пов'язаний з

відсутністю скринінгу.^{64, 65, 108} Смертність від РШМ внаслідок діагнозу у жінок віком ≥ 65 років є причиною приблизно 1 із 4 смертей від РШМ щороку (рис. 3), тоді як смертність від РШМ у жінок віком ≥ 65 років, діагностованого у будь-якому віці, становить більш ніж 1 з 3 випадків смерті від РШМ (рис. 2). Найбільшу частку жінок, яким не проведено скринінг у віці, рекомендованому для скринінгу, складають жінки віком від 60 до 65 років.⁴

Вплив попереднього скринінгу на ризик розвитку РШМ у жінок старше 65 років

ГРН проаналізувала докази диференційованого тягаря захворювання між жінками, яким скринінг проводили регулярно, недостатньо та не проводили. Більшість доказів, опублікованих з 2012 року, отримані з ретроспективних когортних досліджень, досліджень типу «випадок-контроль» та моделювання, в яких вивчалися результати, пов'язані зі скринінгом РШМ на основі тільки цитологічного дослідження, тоді як докази, що вивчали результати, пов'язані з первинним тестуванням на ВПЛ та ко-тестуванням у літніх жінок, є більш обмеженими. Дослідження на основі цитології одностайно продемонстрували захисний ефект попереднього скринінгу на ймовірність діагностики РШМ,^{65, 82, 108-111} часто з менш суворими критеріями порівняно з рекомендацією⁵ щодо 3-х послідовних негативних скринінгових обстежень протягом 10-річного періоду до досягнення віку 65 років.^{82, 108, 109, 111} Результати цих досліджень схожі, тобто РШМ серед жінок у віці ≥ 65 років є рідкісним явищем у популяції з високим рівнем скринінгу; недостатній скринінг або відсутність скринінгу пов'язані з переважною більшістю діагнозів РШМ після 65 років; і виконання звичайних критеріїв припинення цитологічного дослідження, як видається, має високий рівень захисту.⁶⁵

Кілька досліджень вивчали вплив первинного тестування на ВПЛ або ко-тестування на подальший ризик розвитку РШМ у жінок літнього віку, і більшість цих досліджень вивчали різні анамнези попередніх скринінгових тестів, а не рекомендації щодо проведення 2-х серійних негативних тестів протягом 10 років до досягнення віку 65 років.⁵ Тим не менш, останні докази вказують, що захисний ефект від негативного результату ко-тестування є навіть сильнішим, ніж від тільки цитологічного дослідження у жінок, яким проведено єдине або багаторазове ко-тестування у віці 65 років або близько до нього.^{65, 100, 101, 112} В обсерваційному когортному дослідженні КППК, яке вивчало результати ко-тестування майже 1 мільйона жінок з 2003 по 2014 роки,¹⁰⁰ дослідники спостерігали, що 5-річний ризик CIN 3+ у жінок у віці ≥ 50 років знижувався після кожного наступного негативного результату ко-тестування (0,060%, 0,036% і 0,024%). У жінок віком ≥ 50 років з послідовними негативними тестами на ВПЛ в рамках ко-тестування, незалежно від результатів цитологічного дослідження, зниження 5-річного ризику CIN 3+ було подібним (0,073%, 0,042% і 0,027% відповідно); а ризик CIN 3+, пов'язаний з негативним результатом тестування на ВПЛ, майже відповідав показникам негативного ко-тестування, незалежно від результатів

цитологічного дослідження. В іншому дослідженні популяції Кайзер Перманенте в Північній Каліфорнії (КППК) дослідники виявили, що 5-річний ризик CIN 3 після 1, 2 або 3 негативних результатів ко-тестування протягом 10-річного періоду до 65 років становив 0,034%, 0,041% і 0,016% відповідно.¹¹² Жодній жінці з 1–3 негативними результатами ко-тестування не було встановлено діагноз РШМ протягом 5-річного періоду спостереження. Ці результати підтверджують висновок, що послідовно негативний результат тестування на ВПЛ, з цитологічним дослідженням або без нього, асоціюється з дуже низьким ризиком розвитку РШМ у літніх жінок. Однак для більш точної відповіді на питання, скільки негативних результатів скринінгових тестів на РШМ забезпечують достатню безпеку протягом решти життя людини, потрібне більш тривале спостереження за існуючими когортами.¹¹²

Хоча більшість доказів свідчить, що послідовний негативний скринінг у віці до 65 років забезпечує низький ризик подальшого розвитку РШМ та смерті від нього, залишається невизначеність щодо тривалості такого захисту. Популяційне дослідження випадок-контроль, засноване на базах даних Національної служби охорони здоров'я Англії та Уельсу показало, що адекватний цитологічний скринінг до 65 років – визначений як 3 негативні результати скринінгу у віці від 50 до 64 років, принаймні 1 з яких у віці від 60 до 64 років, наявність в анамнезі скринінгу, подібного до рекомендованих критеріїв припинення скринінгу в цій настанові⁵, – свідчить про низький ризик розвитку РШМ протягом наступних 20 років.¹⁰⁸ 20-річний абсолютний ризик розвитку РШМ становив 8 на 10 000 жінок, яким регулярно проводили скринінг, порівняно з 49 на 10 000 жінок, яким не проводили скринінг у віці від 50 до 64 років (відношення шансів [ВШ], 0,16; 95% ДІ 0,13-0,19).¹⁰⁸ Немає обсерваційних досліджень, які б вивчали захисний ефект негативного первинного скринінгу на ВПЛ або ко-тестування на ризик РШМ у літніх жінок після 5 років спостереження, хоча моделювання надає переконливі докази дуже низького ризику РШМ протягом життя після негативного скринінгу на ВПЛ (див. Моделювання віку для припинення скринінгу нижче).¹¹³ Однак дехто ставить під сумнів тривалість захисту жінок у віці >65 років після адекватного скринінгу через можливу роль реактивації ВПЛ і прогресування раніше невиявлених латентних інфекцій, а також ризик, пов'язаний з нещодавно набутими інфекціями.¹¹⁴ Це пов'язано із занепокоєнням щодо потенційно підвищеного ризику, спричиненого збільшенням кількості статевих партнерів протягом життя та нових партнерів у покоління, яке зараз входить до когорти віком понад 65 років.¹¹⁵ Латентні інфекції та реактивація у старшому віці, можливо, через старіння імунітету, теоретично можуть сприяти розвитку невеликої частки РШМ в більш пізньому віці. Ця можливість вимагає продовження досліджень протягом наступних десятиліть. Наявні докази свідчать, що у небагатьох осіб віком понад 65 років, ймовірно, розвинуться нові інфекції, які матимуть небезпечний для життя перебіг.^{115,116} Це підтверджується аналізом чутливості, проведеним для одного дослідження моделювання, яке демонструє низький абсолютний ризик, навіть якщо припустити подвоєння

поточної поширеності ВПЛ серед жінок старшого віку (див. Моделювання віку для припинення скринінгу нижче).¹¹³ ГРН підтверджує висновок настанови 2012 року, що після припинення скринінгу його не слід поновлювати з жодних причин, навіть якщо пацієнтка повідомить про наявність нового статевого партнера.⁵

Ефективність скринінгу в осіб старшого віку

Наскільки ефективним є цитологічний скринінг та тестування на ВПЛ в осіб віком >65 років, головним чином тих, хто не відповідав критеріям для припинення до 65 років, порівняно з молодими людьми, до кінця не з'ясовано, але потенційна перевага від скринінгу РШМ, ймовірно, зменшується зі збільшенням віку через анатомічні, гормональні та імунологічні зміни та порушення опорно-рухового апарату, про які повідомлялося раніше. Ці зміни та атрофія піхви можуть ускладнити позиціонування для обстеження, спричинити болючість обстеження та обмежити доступ до зони переходу для адекватного відбору зразків.^{117, 118} Візуалізація зони трансформації шийки матки при кольпоскопії також погіршується.^{117, 118} В одному обсерваційному дослідженні щодо поширеності ВПЛ та дисплазії, пов'язаної з ВПЛ, у жінок похилого віку від 60 до 89 років встановлено, що під час кольпоскопії зона трансформації не була видимою приблизно у двох третин жінок, видимою лише частково – у третини, у жодної з учасниць не виявлено повністю видимої зони трансформації.¹¹⁹ В іншому дослідженні скринінг у віці від 55 до 64 років продемонстрував чіткий захисний ефект щодо смертності від РШМ до 79 років (ВР 0,18; 95% ДІ 0,06, 0,57), тоді як скринінг у віці >65 років був пов'язаний з незначним захисним ефектом (ВР 0,47; 95% ДІ 0,14, 1,63), хоча на точність цього спостереження впливала низька кількість скринінгів.¹²⁰ Аналіз даних з 2 систем охорони здоров'я США продемонстрував зниження ризику РШМ на 78–84% у жінок віком ≥ 65 років, яким проведено скринінг, порівняно з жінками, яким не проводили скринінгу,¹¹⁰ а в іншому обсерваційному дослідженні, що пов'язує Реєстр спостереження, епідеміології та кінцевих результатів і дані страхових виплат за програмою Medicare, повідомлялося про вагомий захисний ефект цитологічного скринінгу у жінок віком ≥ 65 років при контролі стану після гістеректомії.¹¹¹ Однак жодне з цих досліджень не досліджувало вплив попереднього анамнезу скринінгу. Крім того, бракує емпіричних доказів щодо результатів, пов'язаних з первинним скринінгом на ВПЛ або ко-тестуванням після 65 років. Нарешті, хоча анатомічні зміни, пов'язані з літнім віком, нібито знижують чутливість скринінгу, не виявлено жодних досліджень, які б вивчали диференційовану ефективність цитології, первинного тестування на ВПЛ та ко-тестування в осіб старшого віку. Хоча наявні дані свідчать, що скринінг літніх жінок загалом є ефективним, і що деякі особи, ймовірно, отримають переваги від продовження скринінгу, найімовірніше, більшість переваг буде реалізована у великій підгрупі осіб, які не були адекватно обстежені у віці до 65 років.

Шкода та ризики скринінгу в осіб старшого віку

У осіб, яким регулярно проводять скринінг, він стає менш ефективним, тобто додаткова кількість кольпоскопій (як сурогат шкоди), необхідна для отримання додаткової одиниці переваг, збільшується з віком після 65 років, що свідчить про те, що баланс переваг та шкоди стає менш сприятливим.⁴⁴ Крім того, як зазначалося вище, порушення опорно-рухового апарату та атрофія піхви можуть зробити обстеження більш болісним у літніх жінок,¹¹⁷ а ризики, пов'язані з біопсією, ексцизійними та абляційними процедурами, вищі у літніх людей.¹¹⁸ Нарешті, враховуючи повільне прогресування від CIN до інвазивного захворювання, гіпердіагностика та надмірне лікування викликають особливе занепокоєння у людей похилого віку.¹¹⁹

Моделювання віку для припинення скринінгу

Враховуючи відсутність рандомізованих досліджень, які б вивчали оптимальний вік для припинення скринінгу РШМ, а також обмеженість наявних даних спостережень, з нещодавніх досліджень моделювання надають додаткові докази для вирішення цього питання. Щоб підтримати Австралійську національну програму цервікального скринінгу в оцінці потенційних стратегій скринінгу, Lew і його колеги змоделивали первинне тестування на ВПЛ, ко-тестування і цитологічний скринінг з різним віком початку і припинення скринінгу.¹²¹ Загалом, скринінг до 69 років асоціювався зі зниженням смертності від раку на 5–8% порівняно зі скринінгом до 64 років, хоча автори не представили свої результати з точки зору абсолютного ризику. Модель з використанням Канадського провінційного реєстру та даних опитування оцінювала ризики захворюваності на РШМ, порівнюючи цитологію, первинне тестування на ВПЛ і ко-тестування, і розглядала вікові межі припинення 55 і 70 років.¹¹³ Припускаючи типову прихильність, продовження цитологічного скринінгу з 55 до 70 років знижувало ризик РШМ, що залишився протягом життя, з 1 на 440 до 1 на 1206. На противагу цьому, продовження скринінгу на ВПЛ з 55 до 70 років знизило ризик з 1 до 1940 до 1 до 6525. З огляду на теоретичні побоювання щодо реактивації існуючих або щойно набутих ВПЛ-інфекцій серед послідовних когорт жінок, які наближаються до віку припинення скринінгу, ці оцінки низького ризику при наявності в анамнезі скринінгу на ВПЛ дають впевненість у низькому майбутньому ризику РШМ в період після припинення скринінгу в осіб, які відповідають критеріям для припинення скринінгу.¹¹⁴ Крім того, модель не досліджувала вплив серійних негативних результатів скринінгу перед припиненням скринінгу, що рекомендовано з 2012 року.⁵

Аналіз моделювання, проведений для оновлення настанов USPSTF 2018 року, виявив ефективні стратегії продовження скринінгу до віку 70 і 75 років.⁴⁴ Однак абсолютна перевага з точки зору отриманих років життя була дуже невеликою. Наприклад, у стратегії одноразового цитологічного скринінгу у віці 21 року з переходом до 5-річного тестування на ВПЛ у віці 25 років припинення скринінгу у віці 65 років забезпечило 99,6% років життя,

отриманих від продовження скринінгу до 70 років.⁴⁵ Крім того, відповідне співвідношення шкоди та переваг, виміряне як кількість кольпоскопій, необхідних для отримання додаткового року життя, зростало зі збільшенням кінцевого віку, вказуючи на те, що скринінг стає менш ефективним після досягнення 65-річного віку.⁴⁴ Наприклад, досягнення дуже невеликого приросту років життя шляхом продовження описаної вище стратегії скринінгу з 65 до 70 років буде коштувати на 3% більше кольпоскопій.⁴⁴ Автори застерігають, що результати їхнього моделювання, пов'язані з віком припинення скринінгу, слід розглядати як дослідницькі у світлі невизначеності щодо природного перебігу ВПЛ-інфекції та ефективності скринінгу у жінок старшого віку.⁴⁴

Особи з CIN 2, CIN 3 або AIS в анамнезі

На основі даних довгострокових спостережень консенсусна настанова ASCCP щодо ведення на основі оцінки ризиків 2019 року²¹ рекомендує особам, які раніше отримували лікування з приводу гістологічного плоскоклітинного інтраепітеліального ураження високого ступеня (HSIL), CIN 2, CIN 3 або AIS, продовжувати спостереження щодо РШМ щонайменше протягом 25 років. Якщо пацієнтки з CIN 2, CIN 3 або AIS в анамнезі завершили початковий 25-річний період спостереження у віці 65 років, продовження спостереження з інтервалом у 3 роки є прийнятним і може тривати доти, доки пацієнтка має достатньо добрий стан здоров'я. Настанова щодо ведення рекомендує припинити скринінг, якщо очікувана тривалість життя пацієнтки обмежена.²¹ Згідно з рекомендаціями Товариства гінекологічної онкології (SGO) 2020 року, для пацієнток, які після спочатку проведеного лікування для збереження фертильності з приводу AIS завершили дітонародження, прийнятними є або гістеректомія, або продовження спостереження для тих, хто має стабільно негативні результати тестування на ВПЛ під час спостереження. Для пацієнток, які мають позитивні результати тестування на ВПЛ під час спостереження, перевага надається гістеректомії після завершення дітонародження.¹²²

Хоча жоден підхід скринінгу не може повністю запобігти виникненню РШМ в осіб похилого віку, забезпечення адекватного анамнезу скринінгу перед припиненням, ймовірно, є однією з найефективніших стратегій зменшення відносно значного тягаря захворювання на РШМ серед осіб похилого віку. Виявлення осіб, яким не проведено належного скринінгу, має бути пріоритетом для лікарів і систем охорони здоров'я. Якщо документацію про нещодавній скринінг неможливо отримати, що часто трапляється через відсутність реєстрів скринінгу в США та відсутність обміну медичною документацією між провайдерами та системами охорони здоров'я, скринінгові тестування слід проводити до тих пір, поки не будуть досягнуті критерії для припинення скринінгу.

Клінічні міркування

На базовому рівні успіх програми скринінгу раку залежить від високого рівня регулярного відвідування цільовою групою населення та точності скринінгового тестування. Однак існує багато додаткових питань, які виходять за рамки рекомендацій щодо скринінгу, але також є невід'ємною частиною успішних результатів, таких як увага до індивідуального ризику розвитку РШМ, забезпечення якості, усунення бар'єрів доступу, комунікація між пацієнткою і лікарем, ведення аномальних результатів, реалізація нових функцій настанови та впровадження нових технологій.

Ведення аномальних результатів скринінгових тестів

Ефективність скринінгу та баланс переваг і шкоди значною мірою залежать від дотримання протоколів ведення позитивних результатів скринінгу. У 2019 році ASCCP оновило консенсусну настанову щодо ведення аномальних результатів скринінгу, яка доступна у відкритому доступі на веб-сайті *Journal of Lower Genital Tract Disease*.²¹ Чітко визначені пороги ризику, засновані на результатах тестів на ВПЛ, окремо або в поєднанні з цитологією, використовуються у настанові щодо ведення (більш або менш часте спостереження, кольпоскопія або лікування; або повернення до рутинного скринінгу).²¹ Також надані таблиці оцінки ризику і допоміжні засоби для прийняття рішень для оцінки ризику у пацієнтки щодо наявності або розвитку CIN 3+ (як сурогатної кінцевої точки розвитку РШМ) на основі поточного результату скринінгового тесту і попередніх скринінгових тестів і результатів біопсії. Вік пацієнтки також береться до уваги в контексті прийняття репродуктивних рішень. Як зазначалося вище, зростання частки осіб, які отримують своєчасну вакцинацію проти типів ВПЛ_{вр}, призведе до зниження поширеності ВПЛ-інфекції, що, в свою чергу, вплине на рекомендації щодо ведення. Не можна не підкреслити, що оновлені настанови щодо ведення ASCCP слід розглядати як невід'ємну складову успіху цієї настанови зі скринінгу, оскільки відсутність подальшого спостереження за позитивним скринінговим тестом у спосіб, що відповідає настановам щодо ведення ASCCP, підриває результати скринінгу і може завдати шкоду пацієнтці.

Особи з підвищеним ризиком

Ця оновлена настанова стосується дорослих із середнім ризиком, які розпочинають скринінг, або мали тільки нормальні результати цервікального скринінгу у минулому, або повернулися до рутинного скринінгу РШМ на підставі рекомендацій щодо подальшого спостереження, викладених у консенсусних настановах ведення на основі оцінки ризику.²¹ Ця настанова не стосується скринінгу або спостереження осіб з підвищеним ризиком розвитку РШМ (див. Таблицю 1).

Вищий ризик РШМ в осіб з імуносупресією внаслідок ВІЛ-інфекції підтверджений в літературі.¹²³ Для цих осіб слід дотримуватися рекомендацій щодо скринінгу Центрів з контролю та профілактики захворювань (CDC), Національних інститутів охорони здоров'я, Асоціації медицини ВІЛ-інфекції Американського товариства інфекційних захворювань,^{124, 125} та Департаменту охорони здоров'я і соціальних служб США¹²⁶. Хоча докази щодо підвищеного ризику РШМ серед осіб з імуносупресією без ВІЛ-інфекції є більш обмеженими, лікарі повинні звернути увагу на потенційно підвищений ризик у пацієнток після трансплантації солідних органів або стовбурових клітин або проведення курсу імуносупресивної терапії. Рекомендації щодо скринінгу для цих підгруп та інших осіб, які потенційно мають вищий ризик, ніж у загальній популяції, через імуносупресію, такі ж самі, як і для людей, які живуть з ВІЛ.¹²⁶ Нещодавно Moscicki та колеги надали детальні вказівки щодо скринінгу різних підгруп осіб з імуносупресією без ВІЛ-інфекції.¹²⁷

Коментар робочої групи. Комісія запропонувала, щоб Настанови щодо скринінгу РШМ для жінок з імуносупресією без ВІЛ-інфекції дотримувалися або (1) Настанов для загальної популяції, або (2) поточної Настанови Центрів з контролю та профілактики захворювань для ВІЛ-інфікованих жінок. Нижче наведено підсумки для кожної розглянутої групи, а більше деталей зазначено в супровідній таблиці.

Трансплантація солідних органів. У популяції після трансплантації існує вищий ризик РШМ, ніж у загальній популяції, тому Настанови для ВІЛ-інфікованих жінок є розумним підходом до скринінгу та спостереження.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин. Ці жінки мають вищий ризик РШМ, ніж у загальній популяції, тому Настанови для ВІЛ-інфікованих жінок є розумним підходом до скринінгу. Новий діагноз генітальної або хронічної хвороби «трансплантат проти хазяїна» у жінки після трансплантації стовбурових клітин призводить до вищого ризику РШМ, ніж у загальній популяції, і має призвести до більш інтенсивного скринінгу та спостереження.

Запальні захворювання кишечника. Жінки із запальними захворюваннями кишечника, яким проводять терапію імуносупресивними препаратами, мають вищий ризик СІН та РШМ, ніж у загальній популяції, тому Настанови для ВІЛ-інфікованих жінок є розумним підходом до скринінгу та спостереження. Жінки із запальними захворюваннями кишечника, які не отримують імуносупресивну терапію, не мають підвищеного ризику та повинні дотримуватися Настанов щодо скринінгу для загальної популяції.

Системний червоний вовчак і ревматоїдний артрит. Усі жінки з системним червоним вовчаком, незалежно від того, чи отримують вони імуносупресивну терапію чи ні, а також жінки з ревматоїдним артритом, які отримують імуносупресивну терапію, мають вищий ризик СІН та РШМ, ніж у загальній популяції, і повинні дотримуватися Настанови щодо скринінгу РШМ для ВІЛ-інфікованих жінок. Жінки з ревматоїдним артритом, які не отримують

імуносупресивну терапію, повинні дотримуватися Настанов щодо скринінгу РШМ для загальної популяції.

Цукровий діабет 1 типу. Через відсутність доказів щодо підвищеного ризику СІН та РШМ серед жінок із цукровим діабетом 1 типу, ці жінки повинні дотримуватися Настанов щодо скринінгу для загальної популяції.

Джерело: Moscicki, Anna-Barbara MD1; Flowers, Lisa MD2; Huchko, Megan J. MD, MPH3; Long, Margaret E. MD4; MacLaughlin, Kathy L. MD5; Murphy, Jeanne PhD6; Spiryda, Lisa Beth MD, MPH7; Gold, Michael A. MD8. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. Journal of Lower Genital Tract Disease 23(2): p. 87-101, April 2019. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000468

Особи з шийкою матки, які зазнали впливу діетилстильбестролу внутрішньоутробно, мають значно підвищений ризик розвитку світлоклітинної аденокарциноми нижніх відділів статевих шляхів, дуже рідкісного раку, більшість випадків якого припадає на вік до 30 років, але підвищений ризик зберігається до 40 років.¹²⁸ Крім того, особи, які зазнали впливу внутрішньоутробного діетилстильбестролу, мають підвищений ризик розвитку аномальних клітин у шийці матки та піхві, які є попередниками раку (дисплазія, СІН та плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження).^{129,130} Рекомендації щодо скринінгу для цих осіб включають гінекологічне обстеження з візуалізацією шийки матки та стінок піхви, щорічне цитологічне дослідження та можливість проведення кольпоскопії.¹⁰³ Комплексні рекомендації щодо скринінгу для цієї групи останнім часом не оновлювалися, а також не розглядалося старіння популяції, яка зазнала впливу діетилстильбестролу.

Належний скринінг та документація перед припиненням

Більшість випадків інвазивного РШМ виникають в осіб, яким ніколи не проводили скринінг або проводили його неналежним чином.^{64, 131} Згідно з даними Національного опитування про стан здоров'я 2018 року, 90% респонденток у віці від 30 до 39 років повідомили, що проводять скринінг; цей показник знижується до 80% серед жінок у віці від 50 до 65 років.¹³² Недостатній рівень скринінгу серед осіб у віці від 50 до 65 років викликає особливе занепокоєння, оскільки особам, які мають 10-річний анамнез нормальних результатів скринінгу, можна припинити скринінг у віці після 65 років. Наявність в анамнезі нормальних результатів скринінгових тестів є вирішальним маркером зниження ризику розвитку РШМ або передраку. Критерієм для припинення скринінгу є адекватний негативний результат попереднього скринінгу, який наразі визначається як 2 послідовні негативні тестування на ВПЛ, або 2 послідовні негативні результати ко-тестування, або 3 послідовні негативні цитологічні тести протягом останніх 10 років, причому останнє первинне тестування на ВПЛ, ко-тестування або цитологічне дослідження проведено в межах рекомендованих інтервалів.

Структура системи охорони здоров'я в США створює постійні проблеми, пов'язані зі зниженням рівня скринінгу з віком і труднощами з отриманням документації про анамнез скринінгу для оцінки критеріїв припинення

скринінгу, особливо для осіб, які змінили місце проживання або постачальника медичних послуг. У національній адміністративній базі даних, яка охоплює майже половину програм медичного страхування США, що фінансуються роботодавцями, лише 29% з 110 961 потенційно відповідних жінок відповідали критеріям для припинення скринінгу на основі наявної документації; обмеження аналізу жінками, які безперервно були зареєстровані протягом ≥ 10 років, збільшило частку тих, хто відповідав критеріям для припинення скринінгу, але лише до 53%.¹³³ Клініцисти і системи охорони здоров'я повинні впроваджувати програми для виявлення і скринінгу підгрупи осіб, які не розпочали скринінг, або нещодавно провели неадекватний скринінг, маючи достатньо часу для відповідності критеріям для припинення. Подальші зусилля слід спрямувати на забезпечення сумісності електронних медичних записів у всіх клінічних установах, щоб лікарям було легше отримувати відповідні медичні дані та анамнез скринінгу для виявлення осіб, які потребують продовження скринінгу для досягнення критеріїв для припинення або уникнення надмірного скринінгу через неможливість доступу до медичних записів. За відсутності такого доступного підтвердження нещодавніх негативних результатів скринінгу, лікарі повинні продовжувати пропонувати скринінг особам без станів, що обмежують очікувану тривалість життя, доки не будуть підтверджені критерії для припинення скринінгу.

Впровадження первинного тестування на ВПЛ

Ця настанова чітко визнає перехідний період до доступності та використання первинного скринінгу на ВПЛ у всіх клінічних умовах. Два первинних тести на ВПЛ схвалені FDA спеціально для первинного скринінгу в США. Станом на 2017 рік первинне тестування на ВПЛ було доступне лише в обмеженій кількості лабораторій США,¹³⁴ і лабораторіям, які наразі використовують інші платформи для тестування на ВПЛ, може знадобитися час і фінансові ресурси, щоб додати платформи, що використовують тести, схвалені для первинного скринінгу.¹³⁵

Включення ко-тестування та тільки цитологічного дослідження як стратегій скринінгу в цьому оновленні слід розглядати як тимчасове: ми визнаємо варіативність, яка може існувати в доступі до бажаної технології тестування в різних закладах охорони здоров'я в Сполучених Штатах, а також час, який буде необхідний для того, щоб первинне тестування на ВПЛ замінило ко-тестування та тільки цитологічне дослідження в усіх клінічних установах та лабораторіях, які обробляють зразки для скринінгу РШМ. Лікарі часто не знають, яку платформу тестування пропонує лабораторія, що використовується в їхній практиці або системі охорони здоров'я, і більшість лікарів не мають жодного контролю над вибором лабораторії або платформи тестування. Таким чином, саме директори лабораторій та медичні керівники клінік зобов'язані керувати місцевими зусиллями щодо переходу до первинного скринінгу на ВПЛ.

Тести на ВПЛ повинні бути схвалені FDA і відповідати певним встановленим критеріям клінічної ефективності, включаючи високу чутливість, високу специфічність і високу внутрішньолабораторну та міжлабораторну відтворюваність.¹³⁶ Тести, які не відповідають цим стандартам ефективності і не схвалені FDA як самостійний первинний тест на ВПЛ, не повинні використовуватися для первинного скринінгу. По мірі впровадження первинного тестування на ВПЛ медичним працівникам рекомендується з'ясувати, чи є тести на ВПЛ, доступні в їхніх клініках, схваленими FDA для первинного скринінгу на ВПЛ, щоб гарантувати, що пацієнткам проводять скринінг за допомогою тесту, який відповідає відповідним стандартам ефективності.

Майбутні напрямки

Вплив вакцинації

Очікується, що зі збільшенням частки вакцинованих осіб поширеність типів ВПЛвр зменшиться,¹³⁷ що знизить позитивну прогностичну цінність як цитології, так і первинного тестування на ВПЛ. Це зниження поширеності разом із потенційним зниженням поширеності CIN 3+ (внаслідок захисту від вакцинації) може збільшити відносну частку хибнопозитивних результатів скринінгу. Наразі проводяться РКД для оцінки ефективності первинного тестування на ВПЛ порівняно з цитологічним скринінгом на РШМ у жінок, вакцинованих проти ВПЛ.¹³⁸ Однак, як зазначалося вище, існує невід'ємна логіка очікування, що вакцинація проти ВПЛ знизить ефективність цитологічного скринінгу РШМ, і перші емпіричні дані підтверджують це очікування.³⁴ Хоча зараз це не так, але зі збільшенням рівня охоплення вакцинацією в популяції, що підлягає скринінгу, та існуванням повних реєстрів щеплень, стратегії скринінгу повинні бути адаптовані до статусу вакцинації, де це можливо.

Первинне тестування на ВПЛ та зменшення ролі цитологічного скринінгу

Незважаючи на відомі обмеження точності та проблеми із забезпеченням якості, тягар РШМ, особливо плоскоклітинного РШМ, успішно знижується з середини минулого століття в популяціях з широким доступом до цитологічного скринінгу. Однак розробка молекулярних аналізів для виявлення ВПЛ – це прогрес у скринінгу РШМ, який пропонує покращену чутливість і кращу впевненість щодо низького ризику розвитку раку в майбутньому в разі негативного результату скринінгового тесту на збудника порівняно з цитологічним дослідженням.

Первинне тестування на ВПЛ не було включено як варіант скринінгу в оновленні настанов ACS 2012 року через кілька факторів, включаючи відсутність схваленого FDA тесту для первинного скринінгу, а тому, що докази ефективності первинного тестування на ВПЛ у більшості досліджень обмежувалися одним раундом скринінгу.⁵ З 2012 року опубліковано кілька РКД

щодо ефективності первинного тестування на ВПЛ для скринінгу РШМ, які включали наступні раунди скринінгу,⁴³ і тепер існують схвалені FDA тести для первинного скринінгу. Хоча FDA схвалила перший тест для первинного скринінгу ВПЛ у 2014 році, станом на 2017 рік лише 40,6% лабораторій повідомили, що вони пропонують первинний скринінг на ВПЛ, а серед тих, що пропонували, первинний скринінг на ВПЛ становив дуже малу частку всіх тестів, пов'язаних з ВПЛ.¹³⁴ Крім того, опитування показало, що існують відмінності в умовах, в яких доступне генотипування ВПЛ (для лікування позитивних результатів, а не для первинного скринінгу на ВПЛ). Більшість (>70%) лабораторій, які повідомили про це, були великими лікарнями чи медичними центрами, регіональними або місцевими незалежними лабораторіями або лабораторіями, афілійованими з університетськими лікарнями чи академічними медичними центрами.²² Лабораторії в органах охорони здоров'я або афілійовані з місцевими, державними чи федеральними агентствами пропонували найменшу кількість тестів на ВПЛ.¹³⁴ Опитування 2016-2017 рр.¹³⁵ не включало питання, пов'язані з усіма видами тестування на ВПЛ, тож наразі незрозуміло, чи збільшився доступ до них. Однак, хоча ми очікуємо, що лабораторні потужності зросли завдяки збільшенню кількості тестів, схвалених FDA, та кільком настановам, що схвалюють первинний скринінг ВПЛ, ми можемо продовжувати спостерігати, що доступність тестів на ВПЛ, схвалених FDA, залежить від місця розташування, і невеликі лабораторії та лабораторії з меншими ресурсами переходять до повного доступу пізніше, ніж більші лабораторії та лабораторії в системах охорони здоров'я з більшими ресурсами.

Впровадження первинного тестування на ВПЛ для скринінгу в усіх закладах охорони здоров'я в США буде серйозним заходом, який, як очікується, займе певний час. Оскільки тягар захворюваності на РШМ непропорційно припадає на меншини та недостатньо охоплені послугами популяції,^{60,139,140} нерівномірне поширення кращого скринінгового тесту може перешкоджати наданню послуг з профілактики РШМ серед популяцій, які недостатньо охоплені медичними послугами, і ще більше поглибити нерівність у сфері охорони здоров'я. Країни, де нещодавно було запроваджено первинне тестування на ВПЛ, мають переваги загальнонаціональних програм скринінгу і централізованих лабораторних служб, в яких зміни можна впроваджувати одночасно в усіх умовах.^{121, 141} Однак не можна не підкреслити, що затримка з впровадженням нової, більш чутливої технології скринінгу, навіть якщо ефективна технологія вже існує, може дорого коштувати з точки зору нових випадків захворювання і смертей, яким можна було б запобігти. Castanon і його колеги підрахували, що 1-річна затримка із заміною цитологічного цервікального скринінгу на первинне тестування на ВПЛ в Англії призведе до втрати можливості запобігти 581 випадку РШМ і призведе до втрати 1595 років життя з поправкою на якість.¹⁴²

Самостійне взяття зразків

Впровадження скринінгу на ВПЛ відкрило нові можливості для самостійного взяття зразків для скринінгу РШМ. У дослідженнях, проведених з середини 1990-х до перших 2 десятиліть 2000-х років, було показано, що самостійне взяття зразків на ВПЛ для скринінгу РШМ є здійсненним, прийнятним і життєздатним підходом до скринінгу в популяціях, яким ніколи не проводили скринінг або проводили його недостатньо.^{143 144} Самостійний забір зразків на ВПЛ є кращим, ніж самостійне взяття зразків для цитологічного дослідження з кількох причин; зокрема, адекватність забору зразків (джерело та адекватність клітин, включаючи морфологічні особливості), необхідних для цитологічного дослідження, частіше порушується при самостійному заборі порівняно із забором зразків кваліфікованим фахівцем. На відміну від цього, для молекулярного тестування на ДНК або РНК ВПЛ використовуються аналізи, на які менше впливає адекватність зразка,¹⁴⁵ і з'являється все більше доказів, що демонструють достовірність самостійного забору зразків на ВПЛ порівняно зі зразками шийки матки, зібраними в клінічних умовах.^{75, 146, 147} Для збору зразків можуть використовуватися різні методи, включаючи щітки, тампони, вагінальні пластирі та лаваж тощо.^{144, 148}

Докази, що підтверджують корисність самостійного взяття зразків на ВПЛ, включають значне збільшення участі важкодоступних пацієток у програмах скринінгу в домашніх умовах. На додаток до більшого охоплення скринінгом, повідомляється про такі переваги самостійного взяття зразків на ВПЛ, як зручність, конфіденційність, менший рівень збентеження і тривоги, простота використання, а також менший дискомфорт і біль порівняно зі взяттям зразків в офісі.^{143, 146, 149} Метод розповсюдження тест-систем для самостійного взяття зразків впливає на рівень охоплення скринінгом - найефективніший вплив мають набори для самостійного взяття зразків на ВПЛ, що пропонуються медичними працівниками за принципом від дверей до дверей, тоді як розсилка наборів поштою безпосередньо додому або вимога до жінок самостійно забирати свої набори є менш ефективними для досягнення рівня охоплення скринінгом.

Самостійний відбір проб пропонує дешевші можливості скринінгу з можливістю вибору місця проведення скринінгу, часто вдома, а також потенційно більший доступ, зручність та конфіденційність. У країнах і групах населення з низьким і середнім рівнем доходу, а також у місцях, де деякі групи жінок є важкодоступними, самостійний відбір зразків може врятувати багато життів.

Хоча самостійне взяття зразків має великий потенціал для розширення обсягу скринінгу РШМ, він не був схвалений FDA, і рекомендація щодо самостійного забору поза межами наукових досліджень не включена в це оновлення настанови. Крім того, коли самостійне взяття буде схвалено, важливо визначити популяції, які, найімовірніше, отримають переваги від нього, а також забезпечити суворе дотримання протоколів і безперешкодний доступ пацієнтів до належного подальшого спостереження та ведення в

клінічних умовах. Ми очікуємо, що самостійний забір буде відігравати все більш помітну роль у скринінгу РШМ, як тільки будуть створені регуляторні та клінічні передумови, а також продовжиться накопичення підтверджуючих доказів.

Коментар робочої групи: Згідно з Європейським планом подолання раку (Europe's Beating Cancer Plan, 2021), який містить рекомендації щодо ліквідації РШМ в Європейському Союзі, самостійний забір зразків вагінальних виділень для тестування на ВПЛ за умови належної підтримки може зіграти вирішальну роль у досягненні мети: запропонувати скринінг 90% цільової популяції жіночого населення до 2025 року. Самостійний забір зразків особливо підходить для жінок, яким важко отримати доступ до стандартних методів скринінгу РШМ через проживання у віддалених районах, наявність обмежених можливостей, культурних бар'єрів чи попереднього травматичного досвіду.

Джерело: European Cancer Organisation, 2021. Position Paper «Self-Sampling and HPV Screening in Europe» <https://bit.ly/3Oqmqth>

Коментар робочої групи:

Рекомендації щодо скринінгу та лікування, а також положення належної практики для загальної популяції жінок та жінок, які живуть з ВІЛ

Рекомендація	Сила рекомендації та достовірність доказів
4. При проведенні тестування на ДНК ВПЛ ВООЗ рекомендує використовувати або зразки, взяті медичним працівником, або самостійно зібрані зразки як серед загальної популяції жінок, так і серед жінок, які живуть з ВІЛ.	Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів

Джерело: WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV). Geneva: World Health Organization; 2021. <https://bit.ly/3lIN3V5>

Обговорення

Зміни порівняно з попередньою настановою

Рекомендації цієї настанови продовжують спиратися на десятирічний внесок скринінгу РШМ у зниження захворюваності та смертності від РШМ. Ґрунтуючись на накопиченні доказів, ACS тепер рекомендує первинне тестування на ВПЛ з інтервалом у 5 років як переважну стратегію скринінгу для всіх осіб, які підлягають скринінгу, замінивши рекомендацію щодо цитологічного дослідження, з переходом на ко-тестування у віці 30 років як переважну стратегію. ГРН ACS спиралася на докази, що демонструють ефективність скринінгу за допомогою первинного тестування на ВПЛ і високу чутливість для виявлення передраку і прогнозування майбутнього ризику.

Порівняно з первинним тестуванням на ВПЛ, цитологічне тестування – колишній основний метод скринінгу РШМ – має нижчу чутливість і дає меншу

впевненість щодо майбутнього ризику. Поєднання цитологічного дослідження та тестування на ВПЛ (ко-тестування) дає дуже незначну додаткову перевагу у виявленні, але збільшує кількість процедур і ризик заподіяння шкоди. Тому ГРН дійшла висновку, що первинне тестування на ВПЛ має бути визначене як переважний скринінговий тест.

У цьому оновленні використання ко-тестування (з 5-річним інтервалом) або тільки цитології (з 3-річним інтервалом) включено як прийнятні варіанти скринінгу протягом очікуваного перехідного періоду в наявності та доступі до тестів, схвалених FDA для первинного скринінгу на ВПЛ. ГРН вирішила не визначати пріоритетність цих 2 стратегій скринінгу, оскільки очікується, що вони будуть поступово припинені, коли первинний скринінг на ВПЛ стане рівномірно доступним. Очікується, що доступність і використання первинного тестування на ВПЛ для скринінгу РШМ збільшиться в усіх медичних закладах США; але поки що пріоритетними є використання скринінгу та прихильність до нього, тому продовження використання цитології та ко-тестування є прийнятним, якщо первинний скринінг на ВПЛ недоступний.

Іншою важливою зміною порівняно з попередньою настановою є рекомендація, щоб усі жінки середнього ризику з шийкою матки починали скринінг на РШМ у віці 25 років, а не у 21 рік, причому переважно з первинного тестування на ВПЛ. ГРН вивчила докази щодо тягаря захворювань, ефективності та результативності наявних скринінгових тестів, а також шкоди скринінгу у жінок віком <30 років. Тягар захворювання на РШМ серед осіб віком <25 років є дуже низьким, і дослідження моделювання показало, що будь-яка додаткова перевага від початку скринінгу у віці 21 року з цитологічного дослідження, а потім переходу до первинного тестування на ВПЛ у віці 25 років буде дуже незначною порівняно зі стратегіями, що передбачають початок скринінгу у віці 25 років з використанням будь-якого скринінгового тесту. Додатковим тягарем, пов'язаним з початковим віком у 21 рік, є більша кількість кольпоскопій через транзиторні інфекції та пов'язаний з ними стрес, а також можливий підвищений ризик несприятливих акушерських наслідків у тих, хто піддається процедурам ексцизії шийки матки.

Дехто висловлює занепокоєння, що невакциновані жінки у віці від 21 до 24 років (або особи суміжної вікової групи) зазнають невинувато більшого тягаря захворювань внаслідок підвищення віку початку скринінгу до 25 років. Рекомендація щодо початку скринінгу у віці 25 років з первинного тестування на ВПЛ стосується як вакцинованих, так і невакцинованих жінок, що ґрунтується на доказах вищої чутливості та негативної прогностичної цінності тестування на ВПЛ, дуже низького тягаря захворювань у молодому віці серед невакцинованих і вакцинованих жінок, загального балансу переваг та шкоди, а також на значних перешкодах для впровадження будь-якої політики скринінгу, адаптованої до індивідуального статусу вакцинації. Неналежне ведення обліку та помилкове відкликання суттєво обмежує можливість виконання рекомендацій, заснованих на статусі вакцинації. Сподіваємося, що єдина

рекомендація для осіб віком від 25 до 65 років мінімізує плутанину і сприятиме кращому виконанню та дотриманню рекомендацій. Крім того, ми можемо очікувати зниження поширеності ВПЛ у цих молодих людей по мірі того, як попередні та нові вакциновані когорти досягатимуть 21-річного віку.

Порівняння з іншими настановами

USPSTF оновила свої рекомендації щодо скринінгу РШМ у 2018 році.¹⁵ Скринінг РШМ отримав оцінку "А" і був рекомендований кожні 3 роки за допомогою тільки цитологічного дослідження для жінок віком від 21 до 29 років, а для жінок віком від 30 до 65 років - кожні 3 роки за допомогою тільки цитологічного дослідження шийки матки, кожні 5 років за допомогою тільки первинного тестування на ВПЛ або кожні 5 років ко-тестування. USPSTF вважає, що тільки цитологія і тільки тестування на ВПЛ є переважними стратегіями для жінок у віці від 30 до 65 років; ко-тестування вважається альтернативною стратегією. Як і ACS, USPSTF не рекомендує проводити скринінг на РШМ в осіб віком >65 років, яким проведено адекватний попередній скринінг і не потрібно спостереження; скринінг також не рекомендується особам, які перенесли гістеректомію з видаленням шийки матки і без передракових уражень високого ступеня або РШМ в анамнезі. Основна відмінність між рекомендаціями USPSTF і ACS полягає в тому, що ACS наполегливо рекомендує починати скринінг у віці 25 років, віддаючи перевагу первинному тестуванню на ВПЛ (з цитологією і ко-тестуванням як прийнятними варіантами). На противагу цьому, USPSTF 2018 року рекомендує починати скринінг у віці 21 року з тільки цитологічного дослідження, з переходом у віці 30 років до використання 1 з 3 варіантів скринінгу, описаних вище.¹⁵

У 2015 році група експертів, скликана SGO та ASCCP, опублікувала вказівки та інформацію про первинне тестування на ВПЛ як стратегію скринінгу РШМ.¹⁶ Це були перші вказівки щодо скринінгу після того, як FDA схвалило перший тест на ВПЛ для первинного скринінгу РШМ. Група експертів зазначила, що тест показав еквівалентну або вищу ефективність ніж поточні методи скринінгу РШМ на основі цитології, і таким чином дійшла висновку, що тестування на ВПЛ для скринінгу РШМ, починаючи з 25-річного віку, може розглядатися як альтернатива. Щодо оптимального інтервалу для первинного тестування на ВПЛ, вони вказали, що повторний скринінг після негативного результату первинного скринінгу на ВПЛ повинен проводитися не раніше, ніж кожні 3 роки. У тимчасових вказівках також зазначено, що тільки цитологічне дослідження та ко-тестування залишаються варіантами скринінгу, зокрема, як рекомендовано в основних настановах. Поточні настанови Американського коледжу акушерів-гінекологів щодо скринінгу РШМ містять скринінг за допомогою тільки цитології, ко-тестування та первинного тестування на ВПЛ, а вік початку та закінчення скринінгу та початку скринінгу на основі ВПЛ відповідає проміжним настановам ASCCP та SGO.^{16, 103, 153} У 2015 році Американський коледж лікарів¹⁵⁴ опублікував статтю з

рекомендаціями щодо найкращих практик, які значною мірою відповідали консенсусним настановам 2012 року⁵, хоча не було заявлено про перевагу тільки цитологічного дослідження кожні 3 роки проти ко-тестування кожні 5 років, що відповідало тодішній рекомендації USPSTF. Американська академія сімейних лікарів підтримує рекомендації USPSTF 2018 року.¹⁵⁵

Коментар робочої групи: Рекомендації щодо скринінгу Американського онкологічного товариства (ACS), Цільової групи профілактичних служб США (USPSTF), Американського коледжу акушерів та гінекологів (ACOG), Американської академії сімейної практики (AAFP) і Американського товариства кольпоскопії та цервікальної патології (ASCCP) підсумовані нижче. Ці організації зазвичай погоджуються щодо рекомендованого віку пацієнтки для початку скринінгу (21 рік), частоти скринінгу та віку для припинення скринінгу, незалежно від віку пацієнтки на момент початку статевого життя.

Рекомендації щодо скринінгу раку шийки матки

Первинне тестування на ВПЛ стосується тільки тестування на ВПЛ, тесту для скринінгу РШМ, схваленого FDA, зокрема штамів високого ризику.

USPSTF, 2018

Вік від 21 до 65 років, тільки Пап-тест кожні 3 роки

*Вік від 30 до 65 років, додайте первинне тестування на ВПЛ кожні 5 років
АБО*

Вік від 30 до 65 років, Пап-тест плюс ВПЛ (ко-тестування) кожні 5 років

ACS, 2020

Вік від 25 до 65 років, первинне тестування на ВПЛ кожні 5 років

АБО

Вік від 25 до 65 років, тільки Пап-тест кожні 3 роки

АБО

Вік від 25 до 65 років, Пап-тест плюс ВПЛ (ко-тестування) кожні 5 років

AAFP, 2019

Вік від 21 до 65 років, тільки Пап-тест кожні 3 роки

Вік від 30 до 65 років, тільки первинне тестування на ВПЛ кожні 5 років

АБО

Вік від 30 до 65 років, Пап-тест плюс ВПЛ (ко-тестування) кожні 5 років

ACOG, 2021

Вік від 21 до 65 років, тільки Пап-тест кожні 3 роки

Вік від 30 до 65 років, Пап-тест плюс ВПЛ (ко-тестування) кожні 5 років

ASCCP, 2019

Вік від 21 до 65 років, тільки Пап-тест кожні 3 роки

Вік від 30 до 65 років, Пап-тест плюс ВПЛ (ко-тестування) кожні 5 років

Джерело. Shami, Sarah DMSc, MSPAS, PA-C; Coombs, Jennifer PhD, PA-C, MPAS. Cervical cancer screening guidelines: An update. Journal of the American Academy of Physician Assistants 34(9):p 21-24, September 2021. DOI: 10.1097/01.JAA.0000769656.60157.95

Обмеження

Рекомендації щодо скринінгу РШМ за допомогою первинного тестування на ВПЛ ґрунтуються на даних РКД, які обмежуються одним або двома раундами скринінгу, з інтервалами скринінгу від 3 до 5 років, причому звітність про шкоду (частота кольпоскопії та біопсії) не була послідовною в цих дослідженнях.⁴³ РКД, як правило, проводилися в умовах організованих програм скринінгу раку, тому є підстави вважати, що учасники були більш рівномірно актуальними та прихильними до скринінгу, ніж це можна припустити в умовах США. Подальше накопичення даних протягом кількох раундів первинного скринінгу на ВПЛ забезпечить більшу впевненість у результативності первинного тестування на ВПЛ з рекомендованим інтервалом скринінгу. Однак, враховуючи широкий інтервал скринінгу, накопичення даних щодо серійного тестування з довшими та коротшими інтервалами скринінгу потребує тривалого періоду спостереження. У системі охорони здоров'я США, де скринінг є опортуністичним, вища чутливість первинного тестування на ВПЛ і збільшення виявлення CIN 3+ може бути особливо корисним для осіб, яким не проводять регулярний скринінг. У Сполучених Штатах існує нерівномірність у захворюваності на РШМ, з вищими показниками захворюваності серед темношкірих та латиноамериканських жінок і жінок з нижчим соціально-економічним статусом – популяцій, які не були оптимально представлені в РКД. Хоча не очікується, що результати скринінгових тестів будуть відрізнятися в цих групах, це обмеження в даних визнається.

Прогнози, отримані на основі досліджень моделювання, також розглядалися як докази, на яких ґрунтуються ці нові рекомендації. Хоча дослідження на основі моделювання використовуються для синтезу найкращих доступних епідеміологічних, клінічних і ресурсних даних з різних емпіричних досліджень і баз даних, невизначеності в даних і структурах моделей завжди є неминучими. Обмеження моделі USPSTF 2018 року, яка також використовувалася для надання додаткових доказів для ГРН ACS, були задокументовані раніше.^{44, 45}

Залишаються відкритими питання щодо віку та критеріїв припинення скринінгу, а також бракує достовірних доказів ефективності продовження скринінгу у добре обстежених жінок старшого віку, на яких можна було б ґрунтувати рекомендації щодо продовження скринінгу. Залишаються невизначеними такі питання, як вплив персистоючої ВПЛ-інфекції, реактивації та перебіг після зараження новими інфекціями у літньому віці. Крім того, збільшення очікуваної тривалості життя і потенційні когортні ефекти через зміни в сексуальній поведінці американських жінок протягом тривалого часу були запропоновані як моменти, які слід враховувати при формулюванні рекомендацій щодо припинення скринінгу.¹¹⁴ Ці міркування будуть переглянуті в майбутніх настановах по мірі накопичення доказів, що стосуються цих питань, з можливістю того, що майбутні рекомендації, пов'язані з припиненням скринінгу, можна дедалі більше адаптувати.

Потреби в дослідженнях

Існує стійкий консенсус щодо того, що успішний скринінг та ведення передвісників РШМ призвели до значного зниження захворюваності та смертності від РШМ. Однак існують тривалі та нові дослідницькі виклики, пов'язані з ефективними стратегіями втручання для покращення використання скринінгу та дотримання настанов серед субпопуляцій з неадекватним скринінгом або без скринінгу.¹⁵⁶ Наприклад, хоча продемонстровано потенціал самостійного взяття проб для підвищення рівня скринінгу у важкодоступних популяціях, існує потреба систематично вирішувати будь-які невизначеності, що залишаються, щоб цю стратегія скринінгу можна було впевнено впровадити у відповідних умовах.

Існує потреба в кращому розумінні ризику для раннього початку РШМ. Також особливо важливим є визначення ефективних стратегій, які б забезпечили накопичення жінками анамнезу нормальних скринінгових обстежень, що дасть можливість припинити скринінг у віці 65 років. Ще одне важливе питання для подальших досліджень стосується ефективності скринінгових тестів у вакцинованій популяції, оскільки рівень поширеності вакцинації проти ВПЛ зростає, включаючи введення нових тестів на генотипування та можливості збільшення інтервалів між скринінговими обстеженнями.

Останні тенденції свідчать про зростання захворюваності на аденокарциному², якій з меншою ймовірністю можна запобігти шляхом цитологічного виявлення (і лікування) її попередників порівняно з плоскоклітинним раком. Хоча існує обмежені докази ефективності стратегій скринінгу, специфічних для AIS і аденокарциноми, є певні ознаки того, що первинне тестування на ВПЛ може покращити раннє виявлення.¹⁵⁷ Найефективніша стратегія скринінгу для раннього виявлення аденокарциноми досі залишається невідомою і потребує подальших досліджень.

Комунікація та виклики перехідного періоду

Зміна настанови потребує комунікаційної стратегії, спрямованої на медичних працівників та цільову популяцію. ACS співпрацюватиме з іншими національними організаціями, щоб сприяти необхідним змінам у потужності системи та процесах, а також освітнім та комунікаційним зусиллям, які необхідні для здійснення переходу до високоякісного первинного скринінгу на ВПЛ, схваленого FDA, для виявлення РШМ, з мінімальними порушеннями.

Хоча є ознаки, що найвпливовішими факторами у практиці скринінгу РШМ клініцистами є настанови щодо скринінгу,¹⁵⁸ у багатьох медичних закладах чинні рекомендації щодо скринінгу РШМ послідовно не дотримуються, не відповідають уподобанням жінок або не відображають зусиль, спрямованих на інформування жінок про нові рекомендовані протоколи.⁵⁴ Національне опитування різних груп провайдерів (сімейних лікарів, практикуючих медсестер, акушерів-гінекологів та сертифікованих

медсестер-акушерок) виявило значні розбіжності та варіації між групами провайдерів щодо застосування скринінгових тестів для виявлення РШМ.¹⁵⁹ Незважаючи на рекомендації проти щорічного скринінгу РШМ від основних груп розробників настанов, а також, що минуло багато років з того часу, як було рекомендовано проводити щорічний цитологічний скринінг, повідомляється, що щорічне цитологічне тестування все ще є поширеним явищем.^{160, 161} Аналогічно, прийняття у 2012 році переважної стратегії ко-тестування для жінок у віці від 30 до 65 років було повільним, хоча нещодавні звіти показують тенденцію до зростання ко-тестування серед жінок у віці від 30 до 65 років,^{24, 25, 162} яка варіює в залежності від місця проживання: від 27,5% у штаті Юта до 49,9% у Окрузі Колумбія.¹⁶³ Не тільки дотримання настанов є тривалим викликом, але, як зазначалося раніше, національними опитуваннями лабораторій підтверджено занепокоєння щодо відсутності загального доступу до переважних скринінгових тестів загалом, особливо за межами міських та академічних установ.^{22, 134}

ГРН визнає виклики, пов'язані з впровадженням рекомендацій щодо нової стратегії скринінгу РШМ. Незважаючи на перехід до первинного тестування на ВПЛ, ГРН сподівається, що рекомендація єдиного тесту з єдиною частотою скринінгу сприятиме ширшому дотриманню рекомендацій. Нова рекомендація відрізняється від попередніх, але все ще актуальних рекомендацій інших організацій, тому ACS буде активно забезпечувати чітку комунікацію та обґрунтування нової рекомендації для клініцистів та громадськості (cancer.org). Перехід до первинного тестування на ВПЛ займе певний час, і ми сподіваємося, що цей перехід буде полегшено завдяки планам охорони здоров'я, які покривають первинне тестування на ВПЛ або ко-тестування, починаючи з 25-річного віку. Провайдери медичних послуг можуть відігравати важливу роль у консультуванні пацієнток, які відчувають дискомфорт від довших інтервалів скринінгу або мають сумніви щодо рекомендованого віку початку та припинення скринінгу. Медичні працівники також можуть спрямовувати зусилля на покращення все ще обмеженого розуміння громадськістю поширеності та перебігу ВПЛ-інфекції та її зв'язку з патологією шийки матки і раком, що може погіршити психологічні та психосексуальні наслідки серед осіб, які отримують позитивний результат на ВПЛ після скринінгу.^{52, 164}

Забезпечення дотримання пацієнтками 5-річного інтервалу скринінгу створює проблеми для пацієнток, лікарів і платників. Для пацієнток відстежувати час, коли потрібно проводити скринінг, може бути і, ймовірно, буде складніше, ніж відстеження коротких інтервалів тестування. Для лікарів використання реєстрів для моніторингу статусу скринінгу всіх жінок має вирішальне значення, але може бути складнішим для тестування з більш тривалими інтервалами через зміну практики реєстрації та страхового покриття.

Очікувати, що всім особам можна провести ефективний скринінг РШМ точно через 5 років після попереднього скринінгового обстеження, нереалістично і непрактично. Тому, щоб дотримуватися рекомендованого 5-

річного інтервалу скринінгу, жінки повинні мати можливість проведення скринінгу у місяці, що передують завершенню цього інтервалу. Страхове покриття має бути достатньо гнучким, щоб підтримувати ці реальні міркування, включаючи можливість проведення скринінгу, що збігається з клінічним зверненням з інших причин.

ACS співпрацюватиме з професійними товариствами та іншими зацікавленими сторонами з метою сприяння переходу до первинного тестування на ВПЛ для скринінгу РШМ. ACS також працюватиме з ключовими організаціями для подолання перешкод для скринінгу, які сприяють збереженню захворюваності та смертності від РШМ, яких можна уникнути.

Розділ 2. Ведення пацієток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами

ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors, 2019

Глосарій

- **ВПЛ:** цей термін відноситься до вірусу папіломи людини. В цьому тексті ВПЛ відноситься саме до ВПЛ високого онкогенного ризику, як визначено IARC (англ. The International Agency for Research on Cancer, Міжнародним Агентством з дослідження раку), включаючи 12 типів, що відносяться до канцерогенів класу 1, плюс 68 тип, який вважається канцерогеном класу 2A (тобто ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 та 68 типу).
- **Ексцизійне лікування:** цей термін включає процедури, що видаляють зону трансформації із отриманням матеріалу для гістологічного дослідження, такі як процедура петлевої електрохірургічної ексцизії (висічення) (LEEP), лазерна конусна біопсія (конізація), широка петлева ексцизія зони трансформації (LLETZ) та конізація холодним ножом.
- **Ко-тестування:** цей термін відноситься до скринінгу або спостереження, що проводиться одночасно з цитологічним дослідженням та тестуванням на ВПЛ.
- **Первинне тестування на ВПЛ:** тестування тільки на виявлення ВПЛ в якості скринінгового або спостережного тесту.
- **Поріг для клінічної дії:** цей термін відноситься до рівнів ризику, які вимагають різних стратегій клінічного ведення. Наприклад, безпосередній 4% ризик CIN 3+ є ПКД для кольпоскопії; ризики нижче цього порогу підлягають спостереженню, тоді як ризики вище цього порогу, але нижче порогу для невідкладного лікування, вимагають проведення кольпоскопії.
- **Невідкладне лікування:** цей термін означає лікування без підтверджуючої біопсії під контролем кольпоскопії (наприклад, побачити і лікувати).

- **Рефлекторне тестування:** це означає, що лабораторії повинні виконувати спеціальний додатковий сортувальний тест (тріаж) у разі позитивного результату скринінгового тесту для інформування про наступні кроки ведення пацієток. Наприклад, цитологія ASC-US потребує рефлекторного тестування на ВПЛ. Новим для цієї настанови є те, що позитивний результат початкового первинного скринінгового тесту на ВПЛ потребує проведення як рефлекторного генотипування (для визначення наявності/відсутності ВПЛ 16 та 18 типу, якщо ця інформація не включена в результат первинного скринінгового тесту), так і рефлекторного цитологічного дослідження для визначення того, чи є пацієтка кандидатом для невідкладного лікування.
- **Спостереження:** цей термін відноситься до повторного тестування (первинного скринінгу на ВПЛ, ко-тестування або тільки цитологічного дослідження), що проводиться з більш короткими інтервалами, ніж рекомендовані для рутинного скринінгу. Наприклад, первинне тестування на ВПЛ чи ко-тестування з інтервалом менше ніж 5 років або тільки цитологічне дослідження з інтервалом менше ніж 3 роки.
- **Стандарти кольпоскопії:** цей термін відноситься до Стандартів кольпоскопії ASCCP, які надають доказові рекомендації щодо практики кольпоскопії.
- **Термінологія плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень нижньої аногенітальної ділянки** (англ. Lower Anogenital Squamous Terminology LAST): цей термін відноситься до 2-рівневих критеріїв патології для оцінки гістологічних зразків, отриманих за допомогою біопсії під контролем кольпоскопії.
- **Тестування на основі ВПЛ:** цей термін використовується в даному документі для опису використання ко-тестування на ВПЛ або первинного скринінгу на ВПЛ для спостереження після виявлення патологічних змін. У цьому документі термін не застосовується до рефлекторного тестування на ВПЛ для сортування (тріажу) цитології ASC-US. *Тестування на ВПЛ та позитивні результати ВПЛ, що обговорюються в цьому документі, стосуються лише типів ВПЛ високого онкогенного ризику.*
- **CIN 2+:** цей термін включає CIN 2, CIN 3, AIS та рак шийки матки.
- **CIN 3+:** цей термін включає CIN 3, AIS та рак шийки матки.

А. Резюме

Оновлена консенсусна настанова США щодо ведення аномалій скринінгу шийки матки потрібна для того, щоб врахувати 3 доступні стратегії цервікального скринінгу: первинний скринінг на вірус папіломи людини, ко-тестування на ВПЛ та цитологічне дослідження шийки матки, а також тільки цитологічне дослідження шийки матки. Нові дані вказують на те, що ризик розвитку передраку або РШМ у пацієнтки може бути оцінений за допомогою поточних результатів скринінгу та попереднього скринінгового обстеження і результатів біопсії, враховуючи особисті фактори, зокрема такі як вік та імуносупресія. Рутинний скринінг застосовується лише до безсимптомних осіб, які не потребують спостереження за результатами попередніх аномальних скринінгових обстежень.

Консенсусна настанова 2012 року була першою, яка ґрунтувалася на принципі однакового ведення пацієнток при однаковому ризику, зокрема, ризику розвитку РШМ у пацієнтки, що оцінюється сурогатною кінцевою точкою 5-річного ризику цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) 3-го ступеня (CIN 3) або більш тяжкими діагнозами (CIN 3+), незалежно від того, які комбінації обстежень визначили такий рівень ризику. Впровадження у 2012 році керівних принципів, заснованих на оцінці ризику, стало концептуальним проривом, але ця настанова зберегла постійну залежність від складних алгоритмів та недостатньо включеного анамнезу попереднього скринінгу. З детальнішим розумінням того, як попередні результати впливають на ризик, та врахуванням більшої кількості змінних, настанова 2019 року додатково узгоджує рекомендації щодо ведення пацієнток з сучасним розумінням природного перебігу інфекції ВПЛ та цервікального канцерогенезу. Пацієнткам з прогресивно вищим ризиком рекомендуються частіші спостереження, кольпоскопія та лікування, тоді як пацієнтки з нижчим ризиком можуть відкласти кольпоскопію, проводити подальше спостереження через більш триваліші інтервали та, при досить низькому ризику, повернутися до рутинного скринінгу. Чітко визначені пороги ризику для ведення пацієнток розроблені таким чином, щоб вони продовжували належно функціонувати, коли поширеність CIN 3+ на рівні популяції зменшується через вакцинацію проти ВПЛ, а також із запровадженням нових скринінгових та сортувальних обстежень. Ця переглянута настанова створює основу для включення нових даних та технологій у вигляді поточних поступових переглядів рекомендацій, мінімізуючи час, необхідний для впровадження змін, корисних для надання медичної допомоги пацієнткам.

В. Вступ

Це четвертий перегляд Консенсусної настанови зі спонсорством Американського Товариства кольпоскопії та цервікальної патології (ASCCP) щодо ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу РШМ, після первинних консенсусних конференцій у 2001¹ році та подальших оновлень у 2006² та 2012 роках³. Проміжна публікація, що містила рекомендації щодо управління первинним скринінгом на ВПЛ, опублікована у 2015 році⁴. Цей

документ оновлює та замінює всі попередні рекомендації. Ключова відмінність між настановою 2019 року та попередніми версіями полягає в змінах від алгоритмів, що базуються на результатах обстеження (наприклад, «Кольпоскопія рекомендується пацієнткам із ВПЛ-позитивними атипovими клітинами плоского епітелію невизначеного значення [ASC-US], плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням низького ступеня) [LSIL]», тощо) до, переважно, рекомендацій, що ґрунтуються на оцінці ризику (наприклад, «Кольпоскопія рекомендується для будь-якої комбінації анамнезу та поточних результатів обстеження, що дає 4,0% або більше ймовірності виявлення CIN 3+» тощо). Див. Вставку 1 щодо основних змін. Таблиці оцінок ризику для можливих комбінацій поточних результатів скринінгових обстежень та анамнезу попереднього скринінгу (включаючи невідомий анамнез) сформовані на основі проспективної поздовжньої когорти з понад 1,5 мільйона пацієнток, які спостерігалися протягом більше десяти років у американській мережі закладів охорони здоров'я Кайзер Перманенте в Північній Каліфорнії (КППК). Усі оцінки КППК щодо ризику, які лежать в основі прийнятих рекомендацій, детально викладені в супровідній статті Egemen et al.⁵ Можливість застосування цих оцінок ризику для інших регіонів та груп населення Сполучених Штатів Америки (США) підтверджена в інших наборах даних програм скринінгу та клінічних досліджень.⁶ Багатьох пацієнток, особливо тих, хто має незначні відхилення, можна вести, визначивши рівень ризику шляхом використання таблиць 1A-5B Egemen et al.⁵ та прив'язавши рівень ризику до рекомендованої клінічної дії (повернення до рутинного скринінгу, спостереження з повторним обстеженням з інтервалом в 1 або 3 роки, кольпоскопія або лікування). Для полегшення використання цих таблиць однакова інформація буде доступна через додаток для смартфона (для придбання) та в Інтернеті (безкоштовно) через <http://www.asccp.org>. Допоміжні засоби для прийняття рішень можуть полегшити використання таблиць.⁷ Поширені відхилення від норми слід вести за допомогою оцінок ризику, викладених у Розділі E, а рідкісні відхилення – за допомогою консенсусних рекомендацій щодо конкретних результатів, викладених в розділах G-K.

Вставка 1. Основні зміни порівняно з попередньою настановою

1) Рекомендації базуються на ризику, а не на результатах.

- Рекомендації щодо кольпоскопії, лікування або спостереження ґрунтуються на ризику пацієнтки щодо CIN 3+, який визначається поєднанням поточних результатів та анамнезу (включаючи невідомий анамнез). Однакові поточні результати обстежень можуть дати різні рекомендації щодо ведення пацієнток залежно від анамнезу останніх результатів обстеження.

2) Кольпоскопію можна відкласти для певних пацієнток.

- Повторне тестування на ВПЛ або ко-тестування через 1 рік рекомендується пацієнткам з незначними аномаліями скринінгу, що вказують на ВПЛ-інфекцію з низьким ризиком виникнення CIN 3+ (наприклад, ВПЛ-позитивні цитологічні аномалії низького ступеня після задокументованого негативного результату скринінгу шляхом тестування на ВПЛ або ко-тестування).

3) Розширено рекомендації щодо невідкладного лікування (тобто лікування без біопсії під контролем кольпоскопії).

- Невідкладне лікування було варіантом для пацієток з результатами цитологічного дослідження HSIL у настанові 2012 року; ці рекомендації тепер визначені краще.

- Для невагітних пацієток віком від 25 років невідкладне лікування, яке визначається як лікування без попередньої біопсії під контролем кольпоскопії при виявленні CIN 2+, є кращим вибором, якщо безпосередній ризик CIN 3+ становить $\geq 60\%$ і є прийнятним для пацієток із ризиком від 25 до 60%. Невідкладне лікування є кращим для невагітних пацієток 25 років і старше з цитологічним дослідженням плоскоклітинного інтраепітеліального ураження високого ступеня (HSIL) та одночасним позитивним тестуванням на генотип ВПЛ 16 типу (тобто, ВПЛ-16-позитивна цитологія HSIL) і пацієток з ВПЛ-позитивною цитологією HSIL незалежно від генотипу ВПЛ, яким ніколи не проводили або зрідка проводили скринінг.

- При розгляді питання про невідкладне лікування слід використовувати спільне прийняття рішень, особливо для пацієток, які стурбовані потенційним впливом лікування на результати вагітності.

4) При гістологічному HSIL (CIN 2 або CIN 3), у Сполучених Штатах надають перевагу ексцизійному лікуванню перед абляцією. Ексцизія рекомендується при аденокарциномі *in situ* (AIS).

5) Для CIN 1, перевага надається спостереженню, а не лікуванню.

6) Результати патологістологічного дослідження, що базуються на термінології плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень нижньої аногенітальної ділянки (LAST) / рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо складання звітів про гістологічний HSIL, мають містити класифікатори CIN 2 або CIN 3, тобто HSIL (CIN 2) та HSIL (CIN 3).

7) Всі позитивні первинні скринінгові тестування на ВПЛ, незалежно від генотипу, повинні мати додаткове рефлекторне сортування (тріаж), яке виконується з того самого лабораторного зразка (наприклад, рефлекторна цитологія).

- Рекомендується додаткове тестування того самого лабораторного зразка, оскільки результати можуть бути корисними для кольпоскопії. Наприклад, виявлення ВПЛ-16-позитивного цитологічного дослідження HSIL підлягає невідкладному лікуванню.

- Інфекція ВПЛ 16 або 18 типу має найвищий ризик розвитку CIN 3 та прихованого раку, тому необхідне додаткове обстеження (наприклад, кольпоскопія з прицільною біопсією), навіть якщо результати цитологічного дослідження негативні.

- Якщо тестування на ВПЛ 16 або 18 типу є позитивним, а додаткове лабораторне дослідження того самого зразка неможливе, пацієнтку слід направити безпосередньо на кольпоскопію.

8) Після лікування та первинного ведення пацієток з гістологічними HSIL, CIN 2, CIN 3 або AIS рекомендується продовжувати спостереження з тестуванням на ВПЛ або ко-тестуванням з 3-річним інтервалом протягом

принаймні 25 років. Постійне спостереження з інтервалом у 3 роки понад 25 років є прийнятним до тих пір, поки тривалість життя пацієнтки та здатність до скринінгу не будуть суттєво порушені серйозними проблемами зі здоров'ям.

- У настанові 2012 року рекомендовано повернутися до 5-річних інтервалів скринінгу та не вказано, коли цервікальний скринінг слід припинити. Нові дані вказують, що ризик залишається підвищеним щонайменше 25 років, без жодних доказів того, що проліковані пацієнтки коли-небудь повертаються до рівнів ризику, сумісних з інтервалом у 5 років.

9) Спостереження лише за допомогою цитологічного дослідження є прийнятним у тому випадку, якщо тестування за допомогою ВПЛ або ко-тестування неможливо. Цитологія менш чутлива, ніж тестування на ВПЛ для виявлення передраку шийки матки, і тому її рекомендують проводити частіше. Цитологічні дослідження рекомендовано проводити через 6-місячні інтервали, коли тестування на ВПЛ або ко-тестування рекомендовано щорічно. Цитологію рекомендовано проводити щороку, коли тестування на ВПЛ або ко-тестування рекомендовано з 3-річними інтервалами.

10) Обстеження на ВПЛ, схвалені для скринінгу Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA), слід використовувати для ведення відповідно до їх схвалення в США. (*Примітка*: усі тестування на ВПЛ у цьому документі стосуються лише тестування на типи ВПЛ високого онкогенного ризику).

- Для всіх показань щодо ведення пацієнток тести на мРНК та ДНК ВПЛ без схвалення FDA лише для первинного скринінгу слід застосовувати тільки для ко-тестування з цитологічним дослідженням, якщо немає достатньо точних даних, які підтверджують використання цих конкретних тестів у веденні пацієнток.

Мінімальний обсяг даних, необхідний для створення рекомендації включатиме вік пацієнтки та поточні результати обстеження, оскільки ми усвідомлюємо, що анамнез попереднього скринінгу часто невідомий. Підвищена точність настанови з ведення пацієнток буде можливою, якщо буде доступна інформація про результати обстеження протягом останніх 5 років та попереднє лікування передраку протягом останніх 25 років.³ Поточні результати та анамнез призначені для формування оцінки ризику пацієнтки на основі таблиць даних.⁵ Оцінки ризику доступні для таких клінічних ситуацій: аномальні результати скринінгового обстеження з невідомим анамнезом, аномальні результати скринінгового обстеження з медичною документацією про попередній негативний результат тестування на ВПЛ або ко-тестування, спостереження за попередніми аномальними результатами скринінгового обстеження, які не вимагали негайного направлення на кольпоскопію (наприклад, спостереження після позитивного результату на ВПЛ і негативного результату цитологічного дослідження), результати кольпоскопії/біопсії та обстеження після кольпоскопії або після лікування або усунення уражень високого ступеня (наприклад, CIN 2+).

Визнання того, що тривала персистенція ВПЛ-інфекції необхідна для розвитку передраку та РШМ (визначається як CIN 3+, що включає діагнози CIN 3, AIS та рак), лежить в основі оновлення рекомендацій 2019 року. Проспективні поздовжні дані вказують, що коли новий аномальний результат скринінгового обстеження виявляється після негативного тестування на ВПЛ або ко-тестування протягом останніх 5 років, розрахунковий ризик CIN 3+ знижується приблизно на 50%.⁸ Негативний результат цитологічного дослідження протягом 3 років після нового аномального скринінгового обстеження, однак, не дає подібного зниження ризику.⁹ У настанові 2019 року також визнано, що кольпоскопія, яка проводиться відповідно до прийнятих стандартів (наприклад, з використанням протоколу кольпоскопії КППК або Стандартів кольпоскопії ASCCP¹⁰) і підтверджує гістологію низького ступеня або нормальну гістологію, зменшує розрахунковий ризик передраку/раку у пацієнтки протягом наступних 2 років.¹¹ Це дозволяє пацієнткам з ВПЛ-позитивним результатом ASC-US або LSIL під час їх візиту через 1 рік після проведення кольпоскопії, що підтверджує нормальну гістологію або гістологію низького ступеня, повернутися для повторного тестування на ВПЛ або ко-тестування ще через 1 рік, а не відразу повернутися для кольпоскопії. Таким чином, врахування анамнезу щодо попередніх обстежень на ВПЛ та результатів кольпоскопії/біопсії дозволить виявити та лікувати CIN 3+, уникаючи непотрібних втручань для пацієнток з новими ВПЛ-інфекціями, які мають нижчий ризик.¹²

С. Керівні принципи

Настанови базуються на декількох керівних принципах. Перші 4 керівних принципи є новими для 2019 року, тоді як інші взято з настанови 2012 року. Оскільки настанова 2012 року знайома медичним працівникам, ми змінили рекомендації щодо ведення пацієнток лише тоді, коли нові докази свідчили на користь зміненої стратегії ведення пацієнток. Зауважте, що настанови щодо ведення застосовуються лише до пацієнток з поточними або попередніми аномальними результатами скринінгових обстежень; вказівки щодо скринінгу для осіб із загальної популяції, яким не проводять спостереження з приводу аномальних даних скринінгу, розглядаються в іншому місці.^{13,14}

Нові принципи 2019 року

1. Тестування на ВПЛ є основою для оцінки ризику. Термін «тестування на ВПЛ» використовується у цьому документі та стосується проведення або тільки первинного тестування на ВПЛ, або тестування на ВПЛ у поєднанні з цитологічним дослідженням шийки матки (ко-тестування).

Характеристики ВПЛ-інфекції, включаючи тип ВПЛ та тривалість зараження, визначають ризик розвитку CIN 3+ у пацієнтки.¹⁵⁻¹⁸ Хоча цитологія має високу специфічність (крім ASC-US) і може бути корисною при оцінці безпосереднього ризику, її нижча чутливість та менша негативна прогностична цінність порівняно з тестуванням на ВПЛ зменшує її корисність для довгострокового прогнозування ризику.⁹ Результати тестування на ВПЛ окремо або в поєднанні з цитологічним дослідженням використовуються для надання

рекомендацій, що дозволяють при отриманні результатів з низьким ризиком збільшити інтервали спостереження та відкласти проведення кольпоскопії. Слід зазначити, що оцінки ризиків, які лежать в основі керівних принципів щодо ведення 2019 року, базуються на тестуванні ДНК ВПЛ.

2. Персоналізоване ведення пацієнток на основі ризиків можливе завдяки відомостям щодо поточних результатів обстежень та анамнезу. Ризик наявності або розвитку CIN 3+ у пацієнтки оцінюється на основі поточних та попередніх результатів обстежень, а також анамнезу попереднього лікування передраку шийки матки. Рекомендації щодо ведення пацієнток використовують поріг ризику.¹⁹ Рекомендації щодо *рутинного скринінгу, 1-річного або 3-річного спостереження, кольпоскопії або лікування* відповідають ступеню ризику, діапазону ризику для CIN 3+. Нижній поріг кожного ступеня ризику, який називається порогом для клінічної дії, визначає рівень, на якому змінюються рекомендації керівництва.¹⁹ Поріг для клінічної дії (ПКД) для кожної категорії ризику був визначений в процесі консенсусу. Ризики були оцінені для всієї комбінації поточних результатів та анамнезу (включаючи невідомий анамнез), для якого відповідні дані були доступні в КППК. Ведення пацієнток можна визначити за допомогою пошукових таблиць,⁵ а використання таблиць можна полегшити за допомогою засобів прийняття рішень.

3. Рекомендації повинні дозволяти оновлення для включення нових методів тестування по мірі їх валідації та коригування для зниження ризику CIN 3+, оскільки все більше пацієнток, які отримали вакцинацію проти ВПЛ, досягають віку скринінгу. Сфера профілактики РШМ швидко розвивається, постійно валідують нові технології. Часто публікуються дані про валідацію нових технологій, зниження ризику від вакцинації проти ВПЛ зростає зі збільшенням охоплення вакцинацією, а щеплені особи з часом переходять у старші когорти скринінгу. До теперішнього часу перегляди настанов вимагали проведення конференцій з повним консенсусом, які потребували багато часу, були коштовними і не сумісними зі швидким розвитком галузі. Настанова 2019 року побудувала структуру, яка дозволяє впроваджувати нові технології та модифіковані стратегії без необхідності проведення конференцій з повним консенсусом, щоб перегляди могли швидко включати нові висновки та швидко поширюватися для оптимізації медичної допомоги пацієнткам.

ПКД для ведення пацієнток, створені в процесі настанови 2019 року, залишаться в силі, але по мірі появи нових тестів та накопичення більшої кількості довгострокових даних щодо комбінації обстежень, що використовуються для досягнення цих порогів, вони зміняться. Наприклад, на консенсусній конференції 2019 року рівень вакцинації проти ВПЛ серед населення Сполучених Штатів, якому зараз 25 років і старше, було визнано занадто низьким, щоб вимагати включення вакцинації проти ВПЛ у настанову щодо ведення пацієнток 2019 року. Однак очікується, що це найближчим часом зміниться, оскільки більше вакцинованих пацієнток, які мають нижчий ризик CIN 3+, досягнуть віку 25 років, і накопичаться додаткові дані, що демонструють вплив вакцинації на ризик CIN 3+, пов'язаний з комбінаціями аномальних результатів тесту. Викладена тут структура дозволить

модифікувати рекомендації, коли надійні дані стануть доступними та оприлюдненими. Оскільки ПКД залишаються незмінними, можна додавати нові дані, а пороги для клінічної дії залишаються незмінними. Ця конструкція призначена для того, щоб зменшити плутанину для лікарів, пов'язану з частими змінами настанови.

4. Практика кольпоскопії повинна відповідати вказівкам, детально викладеним у Стандартах кольпоскопії ASCCP. Кольпоскопія з прицільною біопсією залишається основним методом виявлення передракових захворювань, що потребують лікування. Оскільки ведення пацієток проводиться менш агресивно після кольпоскопії, при якій не було виявлено CIN 2 ступеня або вище (CIN 2+), першочергове значення має максимальне виявлення CIN 2+ при кожному візиті для проведення кольпоскопії. Доказова практика рекомендує проводити біопсію всіх дискретних ацетобілих ділянок, зазвичай від 2 до 4 біопсій при кожній кольпоскопії. Для осіб із найнижчим ризиком, визначеним як цитологія, менша ніж HSIL, відсутність ознак інфекції ВПЛ 16 або 18 типу та цілком нормальна кольпоскопічна картина (тобто відсутність ацетобілих ділянок, метаплазії або інших видимих аномалій, а також повністю візуалізована зона переходу багатошарового плоского епітелію в циліндричний), неприцільна (випадкова) біопсія не рекомендується, а пацієток із цілком нормальною кольпоскопічною картиною можна спостерігати без біопсії. Щоб впевнитись, що CIN 2+ не пропущено, Стандарти кольпоскопії ASCCP підкреслюють необхідність проведення біопсії, навіть коли кольпоскопічна картина є нормальною, але виявлені будь-який ступінь відбілювання оцтовою кислотою, метаплазія або інші аномалії.

Принципи, перенесені з настанови 2012 року

5. Основною метою скринінгу та ведення пацієток є профілактика РШМ шляхом виявлення та лікування передраку. Численні дослідження на популяційному рівні показують, що захворюваність та смертність від РШМ знижуються по мірі збільшення виявлення та лікування гістологічних патологічних станів епітелію шийки матки високого ступеня (зазвичай визначаються як CIN 2+)^{20,21}. Своєчасне виявлення та лікування передракових захворювань найвищого ступеня (CIN 3/AIS) були орієнтиром для попередніх рекомендацій³ і залишаються основною метою керівних принципів ведення пацієток на 2019 рік; другорядною метою (через відносну рідкість цих випадків в Сполучених Штатах) є рання діагностика РШМ для зниження пов'язаної з цим захворюваності та смертності. Ризик наявності або розвитку CIN 3+ у пацієтки оцінюється на основі поточних та попередніх результатів обстежень, а також анамнезу попереднього лікування передраку шийки матки. Рекомендації керівництва ґрунтуються на порогах ризику.¹⁹ Рекомендації щодо рутинного скринінгу, 1- або 3-річного спостереження, кольпоскопії або лікування відповідають певному ступеню ризику. Ці ступені ризику (діапазони ризику для CIN 3+) визначаються за допомогою ПКД, які були визначені в процесі консенсусу (Розділ Е).

6. Рекомендації стосуються всіх осіб з шийкою матки. Рекомендації застосовуються до жінок та трансгендерних чоловіків із наявністю шийки матки, включаючи осіб, які перенесли супрацервікальну (надпіхвову) гістектомію. Оцінки ризиків були підтверджені для осіб різного расового, етнічного та соціально-економічного походження та виявилися порівнянними.⁶ Хоча це не є основним центром уваги в настанові 2019 року, рекомендації щодо ведення також надаються для пацієнток, які перенесли гістектомію з видаленням шийки матки та мали попередній діагноз гістологічного HSIL, CIN 2, CIN 2/3, CIN 3 та/або AIS, незалежно від того, чи проводилась гістектомія для лікування передраку шийки матки або за іншими показаннями.

7. Однакове ведення пацієнток для однакового ризику. Для розрахунку поточного та майбутнього ризику CIN 3+ у пацієнтки використовуються анамнез та поточні результати досліджень. *Подібні ризики управляються однаково, незалежно від комбінації результатів/анамнезу, що використовується для оцінки ризику.*

8. Баланс користі та шкоди. Забезпечення найкращої медичної допомоги означає збалансування профілактики РШМ з гіпердіагностикою та надмірним лікуванням. Попередження всіх видів РШМ, на жаль, не є досяжною метою. Заходи з профілактики РШМ можуть завдати шкоди. Настанова 2019 року розроблена з метою максимального запобігання РШМ та мінімізації шкоди від гіпердіагностики та надмірного лікування шляхом ведення пацієнток відповідно до їх поточних та майбутніх ризиків CIN 3+. Пацієнтки з високим ризиком потребують більш ретельного спостереження, щоб максимально виявити CIN 3+, тоді як пацієнтки з низьким ризиком потребують меншої кількості обстежень та процедур.

9. Рекомендації стосуються пацієнток без симптомів, які потребують ведення аномальних результатів скринінгу раку шийки матки. Пацієнткам з такими симптомами, як аномальні маткові кровотечі, або вагінальні кровотечі, або аномальний вигляд шийки матки, потрібно проводити відповідні діагностичні обстеження, оскільки це може бути ознакою РШМ.²² Ця оцінка може включати цитологічне обстеження шийки матки, кольпоскопію, діагностичну візуалізацію та прицільну біопсію шийки матки, ендцервіксу або ендометрія. Рекомендації не можуть охоплювати всі клінічні ситуації, тому рекомендується клінічне мислення, особливо в тих випадках, на які не поширюється настанова 2019 року.

10. Настанова призначена для використання в США. Відповідне ведення пацієнток може відрізнитися в країнах з обмеженими можливостями щодо подальшого спостереження, з меншою доступністю кольпоскопії, обмеженою інфраструктурою патологогістологічних лабораторій або різними поглядами на компроміси між ризиком раку, вартістю та гіпердіагностикою / надмірним лікуванням.

D. Методи

D.1 Процес та етапи становлення

ASCCP та Національний інститут раку (NCI) уклали Меморандум про взаєморозуміння в січні 2017 року, щоб розпочати роботу над оновленням цієї настанови. Як і в попередніх настановах 2001, 2006 та 2012 років¹⁻³, NCI надав дані про ризики та іншу наукову підтримку для процесу консенсусної настанови. ASCCP виступив спонсором консенсусних зусиль щодо розробки та ратифікації настанов. Були визначені та запрошені до участі зацікавлені організації, що представляють найкращі практики в США. До них належали професійні медичні товариства, групи захисту прав пацієнтів та федеральні агентства, які займаються скринінгом раку шийки матки та веденням аномальних результатів (див. таблицю 1). Участь організацій зацікавлених сторін включала визначення представників організацій та, для неурядових учасників, фінансування їх поїздок на консенсусні конференції. Представники 19 організацій відвідали першу зустріч у лютому 2018 року. Тоді було скликано 7 робочих груп. На попередніх консенсусних конференціях робочі групи розглядали конкретні результати тестування (наприклад, ВПЛ-позитивний ASC-US) та особливі групи пацієнток. На відміну від цього, для настанови 2019 року були організовані 7 робочих груп з метою встановлення консенсусних порогів для клінічної дії.

Таблиця 1

Організації, які брали участь

Медичні професійні Товариства

- Американське Товариство кольпоскопії та цервікальної патології (ASCCP)
- Американська академія сімейних лікарів (American Academy of Family Physicians)
- Американське товариство раку (American Cancer Society)
- Американська колегія медичних сестер (American College of Nurse-Midwives)
- Американська колегія акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists)
- Американське товариство клінічної патології (American Society for Clinical Pathology)
- Американське товариство цитопатології (American Society of Cytopathology)
- Колегія американських патологів (College of American Pathologists)
- Медичні сестри з сексуального та репродуктивного здоров'я (Nurses for Sexual and Reproductive Health)
- Практикуючі медичні сестри з жіночого здоров'я (Nurse Practitioners in Women's Health)
- Товариство цитопатології імені Папаніколау (Papanicolaou Society of Cytopathology)
- Товариство гінекологічної онкології (Society of Gynecologic Oncology)
- Група стратегічної охорони здоров'я для жінок ветеранів (Women Veterans Health Strategic Healthcare Group)

Організації захисту прав пацієнток

- Американська асоціація сексуального здоров'я (American Sexual Health Association)
- Виживання жінок з раком шийки матки (Cervivor)
- Латинський інститут раку (Latino Cancer Institute)
- Команда Морін (Team Maureen)

Федеральні агентства

- Центри з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention)
- Національний інститут раку (National Cancer Institute)

1. Група з лікування оцінювала, які рівні ризику CIN 3+ вимагають невідкладного лікування без підтверджувальної біопсії, а також вирішення проблем, пов'язаних з лікуванням.

2. Група з кольпоскопії розглядала поріг для направлення на кольпоскопію.

3. Група зі спостереження створила ієрархію повторного тестування з меншими інтервалами, ніж зараз рекомендовано для рутинного скринінгу, або з первинним тестуванням на ВПЛ, або з ко-тестуванням (через 5 років), а також досліджувала, коли пацієнтки можуть повернутися до рутинного скринінгу. Пацієнтки, яким проводять обстеження, включають пацієнток з мінімально аномальними результатами скринінгу, які не потребують кольпоскопії (наприклад, ВПЛ-позитивні, негативні щодо інтраепітеліального ураження або малігнізації [NILM]), після кольпоскопії з результатами низького ступеня або після лікування патологічного стану високого ступеня.

4. Група з модифікації ризику оцінила фактори, які могли б змінити оцінений ризик або ведення пацієнтки, зосереджуючись на вагітності та імуносупресії.

5. Група з надання високоякісної медичної допомоги проводила аналіз рішень, пов'язаних із запропонованими стратегіями ведення, і продовжуватиме оцінювати вартість по мірі впровадження настанови 2019 року.

6. Група з імплементування нових технологій оцінила лабораторну термінологію та новітні технології, що стосуються ведення пацієнток.

7. Група з комунікацій створила та розглянула відповідний контент для публічного інформування як медичних працівників, так і непрофесіоналів щодо настанови та процесу її розробки.

Робочі групи склалися з 2-8 членів, включаючи представників зацікавлених організацій-учасників, експертів з питань змісту та представників немедичних організацій, що займаються захистом прав пацієнтів. Робочі групи регулярно збиралися з літа 2018 року до осені 2019 року для перегляду даних та розробки настанови щодо ведення пацієнток. Процес досягнення консенсусу контролювався керівним комітетом у складі 23 осіб, скликаним ASCCP, і спрямовувався лідерською групою, що складалася з 1 представника NCI (M.S.) та 2 представників ASCCP (R.G., R.P.). Оскільки настанова представляє зміну парадигми, процес розробки настанови включав цілеспрямований і розширений

процес залучення зацікавлених сторін. Це включало опитування пацієнток та постачальників медичних послуг, консенсусну нараду для перегляду попередньої настанови та 6-тижневий період відкритого публічного обговорення перед остаточним консенсусним голосуванням в жовтні 2019 року.²³

D.2 Вибір CIN 3+ як основної клінічної кінцевої точки для оцінки ризику

Для настанови щодо ведення пацієнток обрали CIN 3+ як найкращий показник для визначення ризику РШМ. Визначення CIN 3+, яке використовується в цій настанові, включає CIN 3, AIS та рідкісні випадки інвазивного РШМ, які виявляються під час програм скринінгу. Ці настанови щодо ведення пацієнток враховують ризик CIN 3+ на момент часу, який відповідає клінічній дії, що розглядається. ПКД для кольпоскопії та ведення враховують безпосередній ризик CIN 3+, тоді як рекомендації щодо довгострокового спостереження використовують 5-річні ризики.

CIN 3+ обрано як кінцеву точку замість раку, оскільки РШМ у Сполучених Штатах є рідкісним захворюванням, а ризик значно знижується завдяки лікуванню передраку. Рак шийки матки, який виявляється в надійних програмах скринінгу, може представляти рак, який вже поширений на першому скринінгу, рідкісні випадки агресивних або ВПЛ-негативних пухлин, які не виявляються за допомогою скринінгу, або хибнонегативні результати.²⁴ CIN 3+ обраний замість CIN 2+, оскільки він є більш патологогістологічно відтворюваним діагнозом²⁵, розподіл типів ВПЛ при ураженнях CIN 3+ краще відповідає розподілу типів при інвазивному РШМ, ніж більший діапазон типів ВПЛ, виявлених при CIN 2,^{15-18,26} також CIN 2 має значні показники регресії за відсутності лікування.²⁷⁻²⁹ Вибір CIN 3+ має певні обмеження, оскільки навіть серед уражень CIN 3 / AIS ризику прогресування до РШМ відрізняються. Залозисті ураження, включаючи AIS, ураження з ВПЛ 16 та 18 типу та ті, що виникають у літніх пацієнток, мають вищий ризик РШМ, ніж ВПЛ-негативні ураження та ті, що спостерігаються у молодих пацієнток.³⁰

У Сполучених Штатах застосовуються різні класифікації патологогістологічних змін шийки матки. Проект LAST та BOO3 рекомендують дворівневу термінологію (гістологічний LSIL/HSIL) для звітування про патологогістологічні зміни ВПЛ-асоційованих плоскоклітинних уражень, подібно до системи Bethesda, яка використовується для звітування про цитологічні обстеження шийки матки.^{31,32} Однак номенклатура CIN все ще широко використовується, і дані, що використовуються для створення цієї настанови, спираються на номенклатуру CIN. Хоча без використання біомаркера p16 пряма кореляція неможлива, гістологічний HSIL подібний, але не ідентичний CIN 2/3.³³

D.3 Множинні набори даних, що використовуються для валідації ризиків

Попередні настанови значною мірою спиралися на великий проспективний набір даних, що включає результати цитологічних досліджень, тестування на ВПЛ, кольпоскопію, гістологію та результати подальшого спостереження,

отримані від КППК, який в 2003 році визначив ко-тестування через 3 роки як стандартну практику. Дані КППК продовжують залишатися найбільшим і всебічним джерелом даних у США для оцінки ризику за допомогою комбінації тестування ДНК ВПЛ та цитології. Для настанови 2019 року проаналізовано кілька додаткових баз даних, щоб переконатися, що результати застосовні до пацієнок різних расових, етнічних та соціально-економічних верств. Оцінки ризику порівнювалися з використанням даних скринінгу та подальшого спостереження з клінічних досліджень (реєстраційні дослідження VD (The Veston Dickinson) Onclarity),^{34,35} державного реєстру (Нью-Мексико ВПЛ Пап Реєстр^{36,37}) та Національної програми раннього виявлення раку молочної залози та шийки матки Центрів з контролю та профілактики захворювань (CDC), яка охоплює багато пацієнок із низьким рівнем доходу та представників меншин.³⁸ Ці популяції відрізняються за частотою аномальних результатів скринінгу та поширеністю CIN 3+. Проте, порівняння показало, що ризики CIN 3+ для конкретної комбінації поточних результатів обстежень та анамнезу скринінгу були подібними, оскільки вони потрапляли в однакові діапазони ризиків для ведення пацієнок. Cheung et al.⁶ демонструє подібність ризиків CIN 3+, пов'язаних із комбінаціями результатів скринінгових тестів, серед різних популяцій обстежених пацієнок з цих наборів даних. *Таким чином, різні популяції в Сполучених Штатах мають вищі або нижчі показники CIN 3+ через такі фактори, як доступ до скринінгу та поширеність ВПЛ-інфекції. Тим не менш, пацієнтки з подібними комбінаціями результатів обстежень та анамнезу скринінгу мають в основному подібний ризик CIN 3+, незалежно від їх географічного положення, раси, етнічної приналежності чи соціально-економічного статусу.*

D.4 Оцінка ризиків

Детально про те, як розраховані ризики CIN 3+ для багатьох комбінацій результатів обстежень, включаючи повздовжні серії тестів в динаміці, описано у супровідній статті «Методи».⁶ Якщо стисло, то для кожної комбінації минулих та поточних результатів тестування ризик CIN 3+ оцінювали за допомогою змішаних моделей поширеності та захворюваності,³⁹ які складаються із спільної оцінки поширеності CIN 3+ на момент поточного тестування з використанням моделі логістичної регресії та захворюваності CIN 3+ при подальших обстеженнях із використанням моделі пропорційних ризиків. Ці об'єднані моделі розроблені для того, щоб врахувати похибку верифікації та інтервальну цензуру. Верифікаційна похибка в даному контексті означає, що патологогістологічні результати доступні тільки для пацієнок, яких направили на кольпоскопію; таким чином, випадки CIN 3+, які виникають при хибнонегативних результатах скринінгу або при аномальних результатах скринінгових тестів у жінок, які не направлені на кольпоскопію, не будуть виявлені. Інтервальна цензура в цьому контексті означає, що CIN 3+ діагностується під час кольпоскопії, але фактичний час виникнення CIN 3+ не може бути визначений, оскільки цей випадок, як правило, є безсимптомним і виникає між візитами для обстеження. Ці гнучкі моделі призначені для надання

оцінки ризику без примусового підведення даних під жорстке обмеження розподілу (наприклад, розподіл Вейбулла, англ. Weibull).

D.5 Визначення клінічних дій при комбінаціях результатів тестування

Для кожної комбінації поточних результатів тестування та анамнезу скринінгу (включаючи невідомий анамнез) визначено рекомендоване ведення шляхом попередньої оцінки безпосереднього та 5-річного ризику CIN 3+. Оцінений ризик порівнювали із запропонованими порогами клінічної дії для визначення рекомендацій щодо ведення за принципом «однакове ведення пацієток для однакового ризику». Наприклад, ВПЛ-позитивна цитологія ASC-US та LSIL мали дуже подібні ризики CIN 3+, і тому пацієток ведуть однаково. Для деяких рідкісних комбінацій результатів обстежень у занадто малої кількості пацієток розвинувся CIN 3+, щоб оцінити ризик зі статистичною достовірністю. У цих ситуаціях для розробки рекомендацій було використано поєднання опублікованої літератури, попередніх настанов та консенсусної думки експертів.

D.6 Оцінка рекомендацій

Сила рекомендацій (A–E) та якість доказів (I–III) оцінювались за допомогою системи, яка використовувалась у попередніх консенсусних настановах (таблиця 2). Два типи доказів були визнані достатньо переконливими для надання рекомендації рівня A: (a) систематичні огляди літератури з клінічних та обсерваційних досліджень, оцінені групою нових технологій з використанням адаптованих критеріїв QUADAS-2 для оцінки ризику для настанов⁴⁰ та (b) достовірні оцінки ризику, отримані у проспективному довготривалому когортному дослідженні КППК. Надійні точкові оцінки визначаються як такі, що мають 80 % впевненості, що вони потрапляють у межі ризику для рекомендованого лікування (на основі стандартних помилок безпосередньої та 5-річної оцінки ризику) (наприклад, кольпоскопія та спостереження відповідно)⁶. Високоякісні докази систематичних оглядів та надійні оцінки ризиків від КППК вважаються 2-м рівнем доказовості. Наполегливі рекомендації проти того чи іншого варіанту ведення (рівень E) зрідка мали суттєві докази, оскільки очевидний ризик заподіяння шкоди унеможлиблює проведення клінічного дослідження (наприклад, біопсія ендометрія під час вагітності). Коли ні первинні дані, ні література не надавали доказів високого рівня, використовувались попередні настанови або нещодавно розроблені консенсусні висновки експертів (3-й рівень доказовості), що, як правило, призводило до рекомендації рівня C. Деякі рекомендації є схваленням настанов інших організацій, які не були оцінені. При розгляді конкретних рекомендацій настанови кожна група аналізувала докази, отримані на основі систематичних оглядів опублікованих доказів та первинних даних з когорти КППК, оцінювала силу та відповідність цих доказів та розробляла рекомендації на основі якості даних та співвідношення користі та шкоди.

Оцінка рекомендацій

Сила рекомендацій

А. Вагомі докази ефективності та суттєві клінічні рекомендації щодо підтримки для використання.

В. Помірні докази ефективності або лише обмежена клінічна користь підтверджують рекомендації щодо застосування.

С. Доказів ефективності недостатньо для підтвердження рекомендацій щодо використання або проти, але рекомендації можуть бути зроблені з інших підстав.

Д. Помірні докази відсутності ефективності або несприятливого результату підтверджують рекомендацію проти використання.

Е. Вагомі докази відсутності ефективності або несприятливого результату підтверджують рекомендацію проти використання.

Якість доказів

I. Докази принаймні одного рандомізованого контрольованого дослідження.

II. Докази щонайменше одного клінічного дослідження без рандомізації, когортних або контрольованих випадків аналітичних досліджень (бажано з більш ніж одного центру), чи множинні дослідження часових рядів, або значні результати неконтрольованих експериментів.

III. Докази з думок авторитетів на основі клінічного досвіду, описових досліджень або звітів комітетів експертів.

Термінологія, що стосується рекомендацій

Рекомендовано. Хороші дані для підтримки використання, коли доступний лише один варіант.

Переважно. Варіант є найкращим (або одним із найкращих), коли є кілька варіантів.

Прийнятно. Один із кількох варіантів, коли або є дані, які вказують на кращий інший підхід, або коли немає даних на користь будь-якого окремого варіанту.

Не рекомендовано. Слабкі докази проти використання та граничний ризик несприятливих наслідків.

Неприпустимо. Хороші докази проти використання.

Е. Зміна парадигми: пороги для клінічної дії

У цьому розділі пояснюється зміна парадигми від настанов, заснованих на результатах, до настанов, заснованих на ризиках. Описано основні ПКД, на яких ґрунтуються рекомендації щодо ведення, а також клінічні ситуації, в яких застосовуються ці пороги. Для більшості аномальних результатів скринінгу рекомендації базуються на оцінці ризиків та підтверджені проспективними даними великих когорт.

Лікарі можуть використовувати настанову 2019 року для ведення своїх пацієнток за допомогою таблиць Egemen et al.⁵ або за допомогою додатка чи веб-сайту, призначених для полегшення навігації по таблицях, доступних за адресою <http://www.asccp.org>, включаючи безкоштовну версію. У розділах G-K

описані рекомендації щодо рідкісних клінічних ситуацій, коли ведення базується на інших факторах, ніж оцінка ризику.

Рекомендації щодо ведення засновані на порогах для клінічної дії та відповідають ступеням ризику (див. Рис. 1).

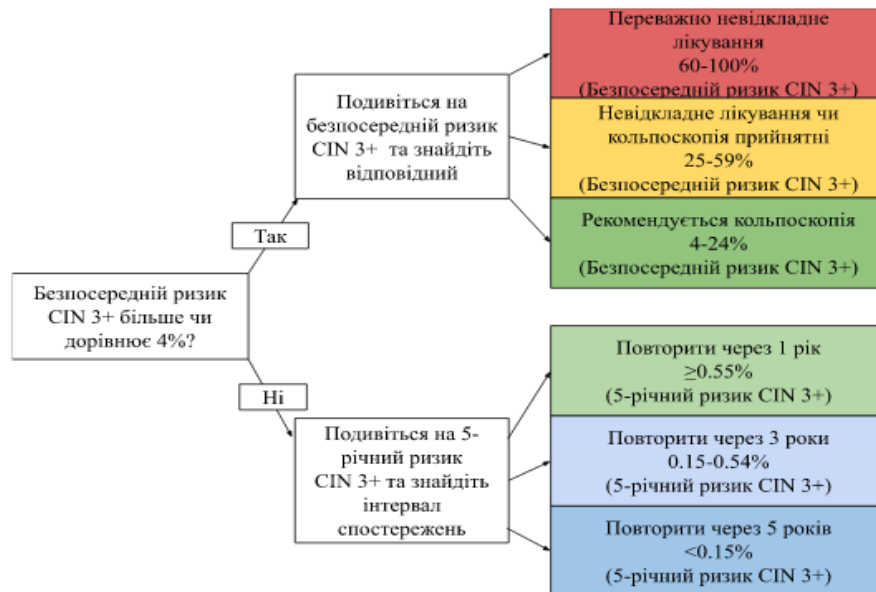


Рисунок 1. Рисунок демонструє, як оцінюється ризик для пацієнтки. Для даної комбінації поточних результатів та анамнезу визначається безпосередній ризик CIN 3+. Якщо цей ризик становить 4% або більше, показано негайне втручання (кольпоскопія або лікування). Якщо безпосередній ризик становить менше 4%, розглядається 5-річний ризик CIN 3+, щоб визначити, коли пацієнткам слід повернутися для спостереження через 1, 3 або 5 років.

- ПКД з 5-річним інтервалом повторного скринінгу наближають ризик для пацієнтки після негативного результату скринінгового тесту з використанням тестування на ВПЛ або ко-тестування в загальній популяції, до пацієнток, яким національні настанови зі скринінгу рекомендують повторне тестування через 5 років.^{13,14} Пацієнткам з ризиком на рівні або нижче цього порогу рекомендується проходити рутинний скринінг з інтервалом у 5 років за допомогою тестування на ВПЛ (розділ Е.1).

- ПКД з 3-річним інтервалом повторного скринінгу наближають ризик для пацієнтки після негативного результату цитологічного дослідження шийки матки в загальній популяції, до пацієнток, яким національні настанови зі скринінгу рекомендують повторне тестування через 3 роки.^{13,14} Пацієнткам з ризиком на рівні або нижче цього порогу, але вище 5-річного порогу, рекомендується проводити тестування на ВПЛ через 3 роки (розділ Е.1).

- Пацієнткам з ризиком вище 3-річного порогу, але нижче ПКД для кольпоскопії, рекомендується повторне обстеження через 1 рік (розділ Е.1).

- ПКД для кольпоскопії наближають ризик для пацієнтки після ВПЛ-позитивного результату скринінгу ASC-US або LSIL у загальній популяції, до пацієнток, яким кольпоскопія рекомендована в настанові 2012 року.³

Пацієнткам з ризиком на рівні або вище цього порогу, але нижче порогу для невідкладного лікування, рекомендовано проведення кольпоскопії (розділ Е.2).

- Прийнятні ПКД для невідкладного лікування або кольпоскопії наближають ризик для пацієнтки після того, як ВПЛ-позитивний результат цитологічного скринінгу атипових клітин плоского епітелію не може виключити HSIL (ASC-H) у загальній популяції. Пацієнткам з ризиком на рівні або вище цього порогу, але нижче порогу, при якому надається перевага невідкладному лікуванню, рекомендується отримати консультацію у лікаря для вибору між обстеженням за допомогою кольпоскопії та біопсії або невідкладним лікуванням (Розділ Е.3). Невідкладне лікування визначається як лікування без проведення підтверджувальної біопсії під контролем кольпоскопії.

- ПКД для невідкладного лікування, якому надається перевага, наближено відповідає ризику для пацієнтки після отримання позитивного результату на ВПЛ 16 типу цитологічного скринінгу HSIL у загальній популяції. Бажано, щоб пацієнтки з ризиком на рівні або вище цього порогу отримували невідкладне лікування, за винятком випадків, коли вони вагітні, молодші 25 років або мають занепокоєння щодо потенційного впливу лікування на майбутні результати вагітності, які переважають занепокоєння щодо раку (Розділ Е.3).

- Слід зазначити, що пацієнткам з гістологічним діагнозом HSIL (CIN 2), які обрали спостереження, рекомендується проводити кольпоскопію та тестування на ВПЛ з інтервалом 6 місяців (розділ І.3).

Е.1 Пороги для клінічної дії щодо рекомендації спостереження

Вступ

Спостереження визначається як подальше тестування через коротший інтервал, ніж той, що наразі рекомендований для рутинного скринінгу з первинним тестуванням на ВПЛ або ко-тестуванням (через 5 років). Спостереження рекомендується пацієнткам, у яких ризик CIN 3+ за поточними результатами тестування та даними скринінгу в анамнезі вищий, ніж у загальній популяції, але нижчий, ніж ризик, при якому рекомендується проведення кольпоскопії. На відміну від кольпоскопії та лікування, які проводяться якомога швидше після отримання кваліфікованого аномального результату, спостереження передбачає повторне тестування з інтервалом від 1 року до менше ніж 5 років. Тому ми використовували 5-річний ризик CIN 3+ як оцінений рівень ризику для визначення ПКД для спостереження. Інтервали спостереження визначені на рис. 1 і детально пояснюються далі. Пороги для спостереження базуються на принципі однакового ведення для однакового ризику і були розроблені для підтримки поточних рекомендацій щодо скринінгу та спостереження, які загальноприйняті як розумний баланс користі та шкоди.³ У настанові 2012 року для спостереження використовувались інтервали в 1 та 3 роки з поверненням до рутинного скринінгу на основі ВПЛ через 5 років.³ Оскільки лікарі та пацієнти знайомі з цими інтервалами, а огляд доказів не виявив переконливих підстав для зміни цих інтервалів, вони залишаються незмінними. Слід зазначити, що для спостереження за

пацієнтками дуже високого ризику (наприклад, нелікований CIN 2, AIS, які лікуються шляхом конізації) рекомендується кольпоскопія та повторне тестування з інтервалом у 6 місяців.

Рекомендація: Якщо пацієнтки мають оцінений 5-річний ризик CIN 3+ менше 0,15% на основі даних анамнезу та поточних результатів тестування, рекомендується повернутися до рутинного скринінгу з інтервалом у 5 років з використанням тестування на ВПЛ (АП).

Обґрунтування: Використовуючи принцип однакового ведення для однакового ризику, цей ПКД відповідає 5-річному ризику CIN 3+ після негативного результату скринінгу на основі ВПЛ (ВПЛ-тестування або ко-тестування) у загальній популяції (див. таблицю 1А в роботі Egemen et al.⁵), для пацієнок, яким національні настанови рекомендують повернення до скринінгу через 5 років.^{13,14} Оцінені 5-річні ризики CIN 3+ в базі даних КППК після негативного тесту на ВПЛ та ко-тестування становлять 0,14% (95% ДІ 0,13%–0,15%) та 0,12% (95% ДІ 0,12%–0,13%), відповідно. Зверніть увагу, що ніколи не рекомендується проводити тільки цитологічне дослідження з інтервалом у 5 років.

Рекомендація: Якщо пацієнтки мають оцінений 5-річний ризик CIN 3+ 0,15% або більше, але менше 0,55% на основі анамнезу та поточних результатів тестування, рекомендується повторне тестування з інтервалом у 3 роки з використанням тестування на ВПЛ (АП).

Обґрунтування: Використовуючи принцип однакового ведення для однакового ризику, ПКД для 3-річного інтервалу повторного обстеження відповідає 5-річному ризику CIN 3+ після негативного цитологічного дослідження шийки матки в загальній популяції, для якої національні настанови рекомендують 3-річний ПКД.^{13,14} Оцінені 5-річні ризики CIN 3+ після негативного результату цитологічного дослідження без тестування на ВПЛ варіювали від 0,33% у популяції КППК до 0,52% у Нью-Мексико ВПЛ Пап Реєстр до оціненого показника 0,45% у обстеженої популяції Національної програми раннього виявлення раку молочної залози та шийки матки CDC. Таким чином, 0,55% було визнано відповідним значенням для ПКД. 3-річне спостереження рекомендується для пацієнок, ризик яких знаходиться між 3-річним та 5-річним порогом спостереження. Відповідно до настанови 2012 року, пацієнтки з низьким рівнем за результатом ко-тестування (наприклад, ВПЛ-позитивний ASC-US або LSIL) з результатом подальшої кольпоскопії, меншим ніж CIN 2, а потім, в свою чергу, з негативним повторним тестуванням на ВПЛ чи ко-тестуванням, досягають 3-річного порогу для повторного обстеження (див. Рис. 2). Також відповідно до попередніх настанов, пацієнтки з результатом скринінгу ВПЛ-негативний ASC-US при невідомому анамнезі можуть бути повторно обстежені через 3 роки (оцінений 5-річний ризик CIN 3+ 0,40%).⁵

Рекомендація: Якщо пацієнтки мають оцінений ризик CIN 3+ на основі анамнезу та поточних результатів, який є нижчим за поріг для негайної кольпоскопії (4,0% безпосереднього ризику) та вищим за поріг 3-річного

спостереження ($\geq 0,55\%$ через 5 років), рекомендується повторне тестування через 1 рік з використанням тестування на ВПЛ (АП).

Обґрунтування: Однорічне спостереження передбачає ретельне спостереження за тими, чий ризик знаходиться між ПКД для кольпоскопії та 3-річного спостереження. Відповідно до консенсусних рекомендацій 2012 року³, подальше спостереження через 1 рік рекомендується після скринінгових обстежень, які показують мінімальні відхилення від норми: ВПЛ-позитивний / NILM або ВПЛ-негативний / LSIL з невідомим попереднім анамнезом скринінгу (безпосередні ризики 2,1% та 1,1% відповідно⁵); спостереження через 1 рік також рекомендується після кольпоскопії з біопсією гістологічного LSIL (CIN 1) або менше, якому передував результат ко-тестування низького ризику (визначений як ВПЛ-позитивний LSIL, ВПЛ-позитивний ASC-US або повторний ВПЛ-позитивний NILM). Нові дані для цих настанов свідчать, що ризик CIN 3+ істотно знижується після задокументованого ВПЛ-негативного результату первинного скринінгового тестування або ко-тестування або після нормальних даних кольпоскопії, підтверджених біопсією менше ніж CIN 2.⁵ На основі більш низького ризику CIN 3+, спостереження через 1 рік, а не кольпоскопія, рекомендується для більшості пацієток з новими ВПЛ-позитивними результатами ASC-US або LSIL після задокументованого ВПЛ-негативного тестування або ко-тестування протягом відповідного інтервалу скринінгу (приблизно 5 років) або кольпоскопії менше CIN 2 протягом останнього року (див. Рис. 2). *Слід зазначити, що попередній негативний результат цитологічного дослідження окремо не знижує подальший ризик, як ВПЛ-негативний результат скринінгу; тому тільки цитологічне дослідження не використовується для модифікації подальших рекомендацій щодо ведення пацієток.*



Рисунок 2. Рисунок демонструє, як пацієтка з поширеним мінімально аномальним результатом скринінгу (ВПЛ-позитивний ASC-US) ведеться на основі оцінок ризику. Початковий результат скринінгу призведе до

проведення кольпоскопії (безпосередній ризик 4,45%). Якщо при кольпоскопії виявиться менше ніж CIN 2, 5-річний ризик становить 2,9% (повторний візит через 1 рік). Під час повторного візиту через 1 рік другий ВПЛ-позитивний результат ASC-US має безпосередній ризик 3,1% (повторний візит через 1 рік). Зауважте, що аналогічне ведення рекомендується, якщо початковим аномальним результатом, що передував кольпоскопії, був будь-який мінімально аномальний результат тестування (тобто менше ніж ASC-H). Якщо тестування на ВПЛ, проведене під час другого обстеження після кольпоскопії, є негативним, рекомендується повторне обстеження через 3 роки. Якщо результати другого скринінгового обстеження після кольпоскопії є або позитивним результатом тестування на ВПЛ з будь-яким результатом цитології, або негативним результатом тестування на ВПЛ з цитологічно підтвердженими ASC-H або вище, рекомендується кольпоскопія. Повторне обстеження через 1 рік рекомендується при ВПЛ-негативних результатах ASCUS або LSIL. NA (англ. not applicable), не застосовується, оскільки стабільні оцінки ризику недоступні.

Е.2 Поріг для клінічної дії щодо рекомендації кольпоскопії

Рекомендація: Коли пацієнтки мають оцінений безпосередній ризик діагнозу CIN 3+ 4,0% або більше на основі анамнезу та поточних результатів, рекомендується направлення на кольпоскопію (АП).

Обґрунтування: Наступні принципи були використані для розробки ПКД для направлення на кольпоскопію: (а) візити для кольпоскопії, рекомендовані цим порогом, повинні надати інформацію, корисну для прийняття клінічних рішень. Таким чином, поріг базувався на ризику діагностики CIN 3+ при негайному направленні на кольпоскопію. (б) За відсутності вагомого обґрунтування поріг для кольпоскопії повинен бути подібним до рекомендацій 2012 року щодо направлення, які є загальновизнаними як належний баланс користі та шкоди.

Консенсусні рекомендації 2001 року¹ вперше стандартизували поріг для направлення на кольпоскопію, скеровуючи пацієток з LSIL та ВПЛ-позитивним ASC-US на кольпоскопію. Ця рекомендація переглянута у 2006 та 2012 роках.^{2,3} Робоча група проаналізувала часто цитовані дослідження та зазначила, що безпосередній ризик (CIN 3+, виявлений серед пацієток, яких направляють безпосередньо на кольпоскопію), коливався від 3 до 7%.⁴¹⁻⁴⁴ Поточні дані КППК⁵ розглянуто та відзначено, що безпосередній ризик CIN 3+ згрупований у 3 групи: (а) результати тестів високого ступеня (визначені як цитологія ASC-H, атипівні залозисті клітини [AGC], HSIL або вище) з високим (> 25 %) ризиком; (б) результати низького ступеня (ВПЛ-позитивна цитологія ASC-US або ВПЛ-позитивна цитологія LSIL з невідомим анамнезом скринінгу та ВПЛ-позитивна цитологія NILM, отримана під час 2 послідовних щорічних візитів) з ризиком трохи більше 4,0%; (с) комбінації результатів, для яких кольпоскопія раніше не проводилась із ризиком нижче 4% (ВПЛ-позитивна цитологія NILM, ВПЛ-негативна цитологія LSIL та ВПЛ-негативна цитологія ASC-US з невідомим анамнезом щодо скринінгу). ПКД 4% безпосереднього

ризик CIN 3+ вважався розумним балансом користі та шкоди, оскільки в популяції з невідомим анамнезом щодо скринінгу це призводило до направлення на лікування ВПЛ-позитивних пацієток з цитологією ASC-US або LSIL, але не великої групи пацієток з ВПЛ-позитивною цитологією NILM.

Для підтвердження 4,0% ПКД для кольпоскопії оцінки поширеного ризику CIN 3+ за даними КППК порівнювали з оцінками, отриманими в інших досліджуваних популяціях з більшою різноманітністю соціально-демографічних характеристик, включаючи Нью-Мексико ВПЛ Пап Реєстр⁴⁵, Національну програму раннього виявлення раку молочної залози та шийки матки CDC та реєстраційні дослідження BD Onclarity. Поріг 4% функціонував аналогічно.^{3,6}

ПКД 4,0% безпосереднього ризику має важливе значення для пацієток з принаймні 1 попереднім негативним результатом тестування на ВПЛ, оскільки рекомендується спостереження, а не негайна кольпоскопія при аномаліях низького ступеня (ВПЛ-позитивний ASC-US або LSIL) у пацієток, у яких результат попереднього скринінгу був негативним для тестування на ВПЛ або ко-тестування в межах інтервалу рутинного скринінгу (приблизно 5 років).⁵ Ця додаткова інформація знижує безпосередній ризик CIN 3+ приблизно до 2%, що призводить до рекомендації щодо 1-річного спостереження замість негайної кольпоскопії. Прийняття 4,0% ПКД зменшує кількість пацієток, направлених на кольпоскопію протягом 2 раундів скринінгу, з приблизно 9,8%, використовуючи рекомендації ASCCP 2012 року, до 8,3%, використовуючи рекомендації 2019 року. Винятки з порогу 4,0%, що охоплюють результати з ризиком раку непропорційно вищі, ніж ризик CIN 3+, обговорюються в Розділі Н.2.

Е.3 Поріг для клінічної дії щодо рекомендації лікування

Основною метою лікування є профілактика РШМ шляхом деструкції або ексцизії передракових уражень (CIN 3, AIS) для запобігання розвитку інвазивного раку. В єдиному відомому обсерваційному дослідженні нелікованої CIN 3 довгостроковий ризик розвитку інвазивного раку становив 30% протягом 30 років;⁴⁶ темпи прогресування не могли бути оцінені в КППК через високі показники своєчасного лікування. Оскільки лікування зазвичай рекомендується розпочинати якомога швидше після виявлення передракового ураження, при оцінці потенційних порогів застосовували безпосередній ризик CIN 3+. Історично порогом лікування була гістологічна CIN 2. В настановах LAST p16-позитивні CIN 2 та CIN 3 розглядаються як гістологічне HSIL. Відповідно до попередніх настанов, порогом для лікування залишається гістологічні HSIL / AIS (за термінологією LAST) або CIN 2+ (за 3-рівневою термінологією), за винятком особливих обставин (розділи І.3, К.1 та К.2). Розглядаючи питання про невідкладне лікування порівняно з кольпоскопією з біопсією, лікарі повинні ретельно обговорити з пацієтками ризику та переваги. Лікування без попереднього гістологічного підтвердження можна проводити за один візит у пацієток з високим безпосереднім ризиком розвитку CIN 3+. Причини вибору невідкладного лікування різняться і можуть включати особисті уподобання, обмежений доступ до медичної допомоги, фінансові проблеми та тривогу,

пов'язану з раком. Вікова межа у 25 років і старше для рекомендації невідкладного лікування обрана як належний баланс користі та шкоди через дуже низькі показники захворюваності на рак і високі показники регресії передраку серед жінок цієї вікової групи.^{27,47}

Рекомендація: Для невагітних пацієнок віком від 25 років і старше з оціненим безпосереднім ризиком CIN 3+ 60% або більше на основі анамнезу та поточних результатів, перевага надається лікуванню з використанням процедури ексцизії без попереднього підтвердження шляхом біопсії, але кольпоскопія з біопсією є прийнятною (ВІ) .

Обґрунтування: У настановах 2012 року невідкладне лікування (тобто без підтвердження шляхом біопсії) було прийнятним варіантом ведення цитології HSIL.³ Пацієнткам із цитологією HSIL, яким проводять невідкладне лікування, діагностують CIN 3+ у 49–75% випадків.⁴⁸⁻⁵² Дані КППК свідчать про аналогічні ризики: ВПЛ-позитивна цитологія HSIL має безпосередній ризик CIN 3+ та CIN 2+ 49% та 77% відповідно⁵. Дві клінічні ситуації наразі перевищують 60% поріг, коли перевага надається невідкладному лікуванню. Цитологія HSIL, яка є позитивною до ВПЛ 16 типу, має безпосередній ризик CIN 3+ 60%, ризик CIN 2+ 77%, а безпосередній ризик раку – 8,1%.⁵³ У Національній програмі раннього виявлення раку молочної залози та шийки матки CDC жінки з ВПЛ-позитивною цитологією HSIL (незалежно від генотипу), яким не проводили скринінг (як правило, визначається як відсутність скринінгу протягом > 5 років), мали негайний ризик CIN 3+ у 64% випадків та ризик CIN 2+ у 82% випадків (ризик раку не визначений). На основі даних КППК для клінічних ситуацій, які перевищують 60%, 1,7 пацієнткам будуть проведені діагностичні процедури ексцизії на кожну проліковану пацієнтку з CIN 3+, що є низьким показником надмірного лікування.

Рекомендація: Для невагітних пацієнок віком 25 років і старше з оціненим безпосереднім ризиком CIN 3+ 25% або більше і менше 60% на підставі анамнезу та поточних результатів, лікування з використанням процедури ексцизії без попереднього підтвердження шляхом біопсії або гістологічної оцінки за допомогою кольпоскопії та біопсії є прийнятним (АІІ).

Обґрунтування: Настанова 2012 року дозволяє лікування без гістологічного підтвердження шляхом біопсії для пацієнок, які мають цитологію HSIL незалежно від статусу ВПЛ. У наборі даних КППК рівні ризику від 25 до 59% включають пацієнок із наступними результатами та безпосередніми ризиками CIN 2+ / CIN 3+ відповідно: (а) ВПЛ-негативна цитологія HSIL: 47% / 25%; (b) ВПЛ-позитивна цитологія ASC-H: 50% / 26%; (c) ВПЛ-позитивний AGC (усі категорії): 40% / 26%; (d) ВПЛ-позитивна цитологія HSIL: 77% / 49%. Використовуючи цей поріг, 2,8 пацієнткам будуть проведені процедури ексцизії на кожну проліковану пацієнтку з CIN 3+.

Е.4 Клінічні ситуації, що призводять до рекомендацій щодо лікування

Пацієнтки з аномальними результатами скринінгу РШМ потрапляють до лікаря через 5 загальних клінічних ситуацій: (а) первинне ведення пацієнтки з аномальним результатом скринінгового дослідження (див. таблиці 1А, В; Egemen et al.⁵); (b) повторний візит для спостереження за попереднім

аномальним результатом, який не призвів до направлення на кольпоскопію (наприклад, ВПЛ-негативний ASC-US), з розглядом питання про продовження спостереження або направлення на кольпоскопію (див. таблиці 2A-C; Egemen et al.⁵); (c) оцінка результатів біопсії під контролем кольпоскопії з розглядом питання про проведення лікування або початок спостереження після кольпоскопії (див. таблицю 3; Egemen et al.⁵); (d) управління результатами аналізів при повторному візиті для спостереження після біопсії під контролем кольпоскопії, при якій виявлено менше, ніж CIN 2 (таблиці 4a, b; Egemen et al.⁵); (e) спостереження після лікування CIN 2 або CIN 3 (див. таблиці 5a, 5b; Egemen et al.⁵).

Рекомендації базуються на ризиках безпосереднього та майбутнього встановлення діагнозу CIN 3+ з урахуванням поточних та минулих результатів. Незалежно від того, яким шляхом пацієнтки потрапляють для ведення, для еквівалентних ризиків здійснюється однакове ведення. Для кожної з 5 клінічних ситуацій таблиці ризику та рекомендації, засновані на ПКД, детально описані у супровідній статті Egemen et al.⁵: Читач направляється до остаточного оновленого джерела таблиць ризиків, які знаходяться у вільному доступі в Інтернеті (<https://CervixCa.nlm.nih.gov/RiskTables>). Невеликий відсоток пацієнток матиме комбінацію результатів та особистих характеристик, які потребують розгляду поза межами наявних даних про ризик. Управління цими особливими ситуаціями описано в розділах від G до K.

Г. Оновлення, пов'язані зі звітністю про патологічні результати та лабораторні дослідження

Хоча більшість настанов 2019 року описують клінічне ведення пацієнток надавачами медичних послуг, в процесі консенсусу також розглянуті лабораторні міркування, які безпосередньо стосуються звітності про результати та використання допоміжних тестів.

Г.1 Заява про використання дворівневої термінології (гістологічно верифіковані LSIL / HSIL) для складання звітів про патогістологію плоскоклітинних уражень нижніх відділів аногенітальних органів

Рекомендація: Важливо використовувати імуногістохімічне фарбування p16 відповідно до вказівок, наданих проектом CAP-ASCCP LAST³¹. Імуногістохімія p16 повинна використовуватися за конкретними показаннями, як рекомендовано в настановах LAST при інтерпретації препаратів з фарбуванням гематоксилином і еозином. Позитивно імунозabarвлений p16 підтверджує діагноз гістологічного HSIL, якщо морфологічна оцінка препаратів з фарбуванням гематоксилином і еозином відповідає CIN 2 або CIN 3. Існує ризик завищення результатів гістології шийки матки, якщо p16 використовується неправильно. Найбільш важливим є те, що CIN 1 при гістологічному дослідженні з фарбуванням гематоксилином і еозином не повинен бути підвищений до гістологічного HSIL (CIN 2), навіть якщо p16 позитивний.

Для цілей епідеміологічного та клінічного ведення, настійно рекомендується кваліфікувати гістологічний результат HSIL як CIN 2 або

CIN 3, відповідно до варіантів, наведених у настановах LAST (наприклад гістологічне HSIL [CIN 2]).

Обґрунтування: Ця кваліфікація CIN може мати клінічне значення (наприклад, для виявлення випадків CIN 2 у пацієток, для яких консервативне лікування є прийнятним варіантом). Це також важливо для спостережних досліджень після вакцинації та оцінки контролю якості передраку шийки матки, які історично покладались на кінцеві точки CIN 2 та CIN 3. Крім того, для майбутніх досліджень важливо відрізнити діагнози гістологічного HSIL (CIN 2) від HSIL (CIN 3), щоб діагностичні категорії були сумісними з гістологічними кінцевими точками, що використовуються в поточних рекомендаціях.

У 2012 році опубліковані консенсусні рекомендації Колегії американських патологів та ASCCP щодо використання дворівневої термінології для повідомлення про патогістологію плоскоклітинних уражень аногенітального тракту.³¹ Центральними компонентами рекомендацій LAST є дворівнева номенклатура, що розрізняє гістологічне LSIL та гістологічне HSIL, а також рекомендації щодо використання допоміжної імуногістохімії p16 для допомоги щодо інтерпретації гістології аногенітальних уражень. p16 є тканинним маркером надмірної експресії та трансформації онкогену ВПЛ і може підтримувати гістологічну оцінку.

Поточні керівництва базуються на кінцевих точках CIN 3, яка є найбільш надійною кореляцією передраку шийки матки. В теперішній час недостатньо даних для оцінки ризику за допомогою гістологічних кінцевих точок HSIL. Нещодавні дослідження показали, що розрізнення CIN 2 та CIN 3 в рамках гістологічної групи HSIL за рекомендаціями LAST є біологічно та клінічно значущим.³³ Хоча деякі дослідження показали, що імуногістохімія p16 покращує інтерпретацію біоптатів шийки матки, в інших дослідженнях висловлюється занепокоєння з приводу надмірного використання та гіпердіагностики.

F2. Оновлене ведення первинного скринінгу ВПЛ (замінює Тимчасові вказівки)

Рекомендація: При проведенні первинного скринінгу на ВПЛ перевага надається проведенню додаткового рефлекторного сортувального тесту (наприклад, рефлекторної цитології) для всіх позитивних результатів тестів на ВПЛ незалежно від генотипу (це включає тести, позитивні для генотипів ВПЛ 16 та 18 типу) (СІІ). Однак, якщо результати генотипування первинного скринінгового тесту на ВПЛ є позитивними на ВПЛ 16 або 18 типу, а проведення рефлекторного сортувального тестування з того ж лабораторного зразка є неможливим, допустимим є направлення на кольпоскопію до отримання додаткового тестування (СІІ). Якщо генотипування на ВПЛ 16 або 18 типу є позитивним, а перед кольпоскопією не проведено сортувальне тестування, рекомендується проведення додаткового сортувального тестування (наприклад, цитологічного дослідження) під час візиту для кольпоскопії (СІІ).

Обґрунтування: Управління з контролю за продуктами і ліками (FDA) США схвалило тест на ВПЛ cobas (Roche, Індіанapolis, штат Індіана), у березні

2014 року, та тест на ВПЛ Onclarity (Becton Dickinson, Франклін Лейкс, штат Нью-Джерсі), у квітні 2018 року для первинного тестування на ВПЛ для скринінгу пацієток 25 років і старше⁶⁰. Ці обидва тести схвалені для часткового генотипування ВПЛ. Застосування первинного скринінгу на ВПЛ, ймовірно, збільшиться в майбутньому, оскільки він є більш ефективним, ніж скринінг тільки за допомогою цитологічного дослідження, і виконується аналогічно та з меншими витратами, ніж скринінг за допомогою ко-тестування.^{4,42} Оскільки позитивні результати на ВПЛ 16 та 18 типу мають найвищий ризик CIN 3 та прихованого раку, для всіх позитивних результатів тестування рекомендуються додаткові діагностичні процедури (наприклад, кольпоскопія з біопсією для NILM та цитологія низького ступеня і невідкладне лікування для цитології HSIL, яка є позитивною на ВПЛ 16 типу). Ця настанова замінює тимчасові вказівки (2015 року) щодо ведення пацієток з позитивним результатом первинного скринінгу ВПЛ, які рекомендували пряме направлення на кольпоскопію при позитивних результатах тестування на ВПЛ 16 типу та/або 18 типу, та проведення цитологічного дослідження при позитивних результатах тестування на інші типи ВПЛ високого онкогенного ризику (крім ВПЛ 16 та 18 типу).⁴ Безпосередній ризик CIN 3 + у пацієток з позитивним результатом на ВПЛ 16 типу та цитологією HSIL перевищує поріг для лікування 60%; тому таким пацієткам слід надати можливість невідкладного лікування без попередньої підтверджуючої біопсії (див. розділ E.3). Невідкладне лікування можливе лише за умови проведення цитологічного дослідження. Тому рефлексорна цитологія рекомендується для всіх ВПЛ-позитивних результатів первинного скринінгу, незалежно від генотипу ВПЛ. Якщо рефлексорне тестування з того ж лабораторного зразка, що і тест на ВПЛ, є неможливим, пацієток слід відразу направити на кольпоскопію.⁴ У цій ситуації під час кольпоскопії рекомендується проведення додаткового сортувального тестування (наприклад, цитології) для отримання додаткової інформації для ведення на основі оцінки ризику (наприклад, якщо виявлено цитологію HSIL та позитивний результат на ВПЛ 16 типу, можна розглянути питання про лікування, навіть якщо при біопсії не виявлено CIN 2+). Поєднання тесту з високою специфічністю (наприклад, цитологія, коли вона інтерпретується як HSIL) з тестом з високою чутливістю (тобто тест на ВПЛ) дозволяє проводити ретельне ведення таких пацієток, засноване на оцінці ризику.

Ф.3 Заява про тести на ВПЛ, що використовуються у веденні пацієток

Рекомендація: Аналізи на ВПЛ повинні використовуватися для ведення відповідно до їх нормативно-правового затвердження для скринінгу, якщо немає достатніх даних для обґрунтування іншого використання аналізу (AI).

Обґрунтування: У США було затверджено кілька аналізів на ВПЛ для клінічного використання для скринінгу та сортування⁶¹. Жоден з цих аналізів не має специфічних показань для ведення, але вони широко використовуються для спостереження після кольпоскопії та після лікування. Для цих показань слід застосовувати аналізи на ВПЛ, схвалені для скринінгу, відповідно до їх нормативно-правового затвердження. Наприклад, якщо тест на ВПЛ схвалений

для проведення ко-тестування, його слід використовувати у веденні пацієнток в контексті ко-тестування, якщо тільки немає достатніх, виключно точних даних, що підтверджують використання цього тесту іншим чином (наприклад, як зазначено в Clarke et al.⁴⁰). Схвалені аналізи включають аналізи ампліфікації цілі та сигналу ДНК ВПЛ, а також мРНК ВПЛ. Більшість аналізів ДНК ВПЛ, схвалених FDA, мають подібні характеристики⁶². Більшість аналізів схвалених для додаткового тестування з цитологією (також відомого як ко-тестування), тоді як підгрупа аналізів ДНК ВПЛ також схвалена тільки для первинного тестування на ВПЛ, без супутньої цитології.

G. Рідкісні результати цитологічного дослідження

G.1 Оцінка цитології, що інтерпретується як атипові залозисті клітини (AGC) або аденокарцинома in situ (AIS)

Рекомендація: Для невагітних пацієнток будь-якого віку з усіма підкатегоріями AGC та AIS, за винятком випадків, коли визначаються атипові клітини ендометрія, рекомендується кольпоскопія незалежно від результату тесту на ВПЛ; ендоцервікальний забір зразків рекомендується проводити при первинній кольпоскопії, за винятком випадків вагітності (щодо ведення вагітних див. розділ К.2) (AII). Відповідно, сортування за допомогою рефлекторного тестування на ВПЛ не рекомендується, а сортування за допомогою повторної цитології є неприйнятним (DII). Забір зразків ендометрія рекомендується в поєднанні з кольпоскопією та забором зразків ендоцервіксу у невагітних пацієнток віком від 35 років і старше з усіма категоріями AGC та AIS (AII). Забір зразків ендометрія також рекомендується невагітним пацієнткам молодше 35 років з підвищеним ризиком раку ендометрія на основі клінічних показань (наприклад, аномальні маткові кровотечі, стани, що супроводжуються хронічною ановуляцією, або ожиріння) (AII). Для пацієнток із зазначеними атиповими клітинами ендометрія перевага надається первинному обстеженню, що обмежується забором зразків ендометрія та ендоцервіксу (фракційне вишкрібання), при цьому кольпоскопія є прийнятною на момент первинного обстеження. Якщо кольпоскопію було відкладено і патології ендометрія не виявлено, рекомендується додаткове обстеження за допомогою кольпоскопії (див. Рис. 3).

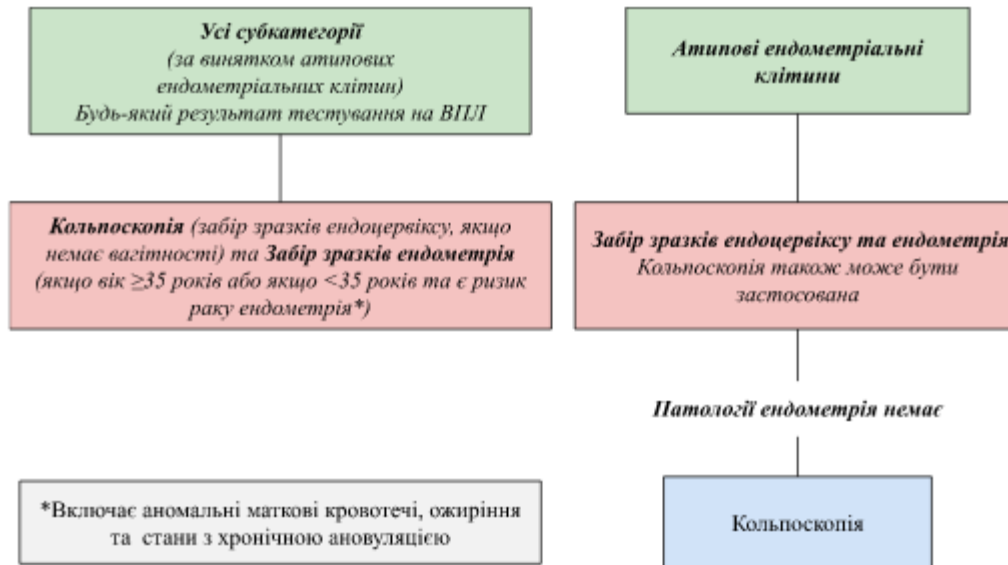


Рисунок 3. Рисунок зображує та описує початкове обстеження на АГС, виявлені при цитологічному дослідженні шийки матки.

Подальше ведення. Рекомендація: Для пацієток з АГС, виявленими при цитологічному дослідженні, які не зазначені іншим чином, або з атипівими клітинами ендоцервіксу, які не зазначені іншим чином, у яких не ідентифіковані гістологічно HSIL (CIN 2+) або AIS / рак, рекомендується проведення ко-тестування через 1 та 2 роки. Якщо обидва ко-тестування негативні, рекомендується повторне ко-тестування через 3 роки. Якщо будь-яке тестування є аномальним, рекомендується кольпоскопія (ВП). Якщо є CIN 2 або CIN 3, але гістологічно не виявлено ураження залоз, для пацієток з цитологічно атипівими клітинами залоз, ендоцервіксу або ендометрія, які не зазначені іншим чином, ведення повинно здійснюватися відповідно до настанови 2019 року щодо діагностованого ураження (Розділ I) (СІ). Пацієткам з атипівими клітинами залоз або ендоцервіксу, «схожими на неоплазію», або з цитологією ендоцервікальної AIS, якщо інвазивне захворювання не виявлено під час первинної кольпоскопії, рекомендується процедура діагностичної ексцизії. Процедура діагностичної ексцизії, що застосовується в цьому випадку, повинна забезпечити отримання інтактного зразка з полями, які можна інтерпретувати (ВП). Ендоцервікальний забір зразків слід переважно проводити вище місця висічення (ВП) (див. Рис. 4).

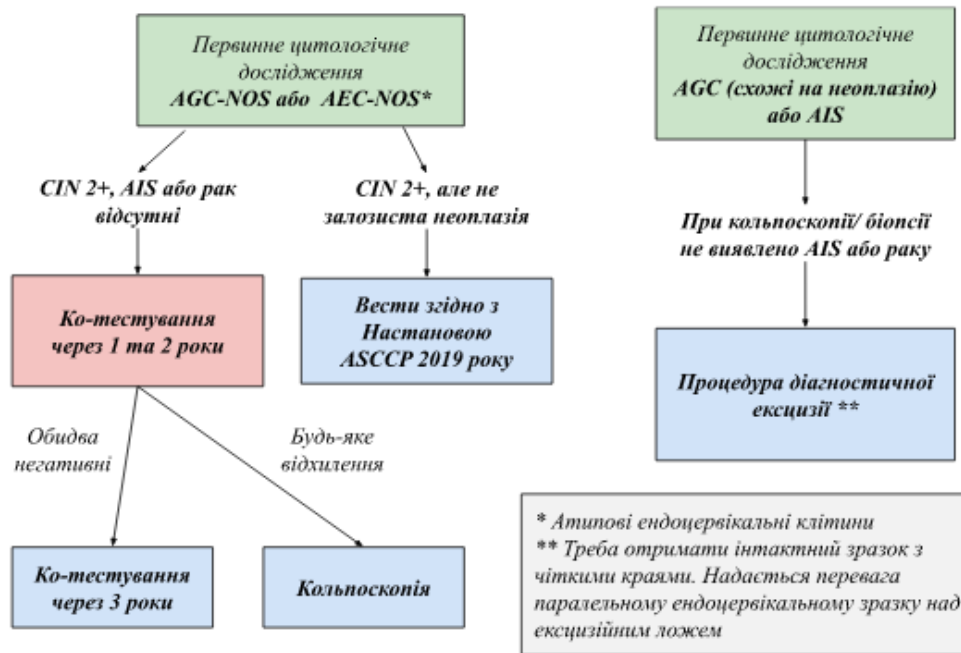


Рисунок 4. Цей рисунок описує наступні кроки ведення пацієнтки після діагностичного обстеження, що зображено на рисунку 3.

Обґрунтування: Атипові залозисті клітини при цитологічному дослідженні є погано відтворювальною діагностичною категорією⁶³. Позитивні результати тестування на ВПЛ, особливо при позитивному результаті ВПЛ 18 типу, можуть свідчити про підвищений ризик ураження CIN 2+. Однак кольпоскопія рекомендується усім пацієнткам незалежно від результату ВПЛ. Література обмежена, а порівняння між дослідженнями ускладнене через непослідовне використання системи Bethesda для класифікації AGC⁶⁴. Атипові залозисті клітини можуть асоціюватися з поліпами та метаплазією, а також аденокарциномою шийки матки; також виявляється рак ендометрія, маткових труб, яєчників та інших ділянок, особливо у літніх жінок, які мають негативний результат тестування на ВПЛ^{65,66}. Використовуючи термінологію Bethesda, AGC, схожі на неоплазію, або цитологічне дослідження аденокарциноми часто свідчать про інвазивне або преінвазивне захворювання⁶⁴. З цієї причини процедури діагностичної ексцизії рекомендуються навіть тоді, коли гістологічно HSIL або AIS не були ідентифіковані. Цитологічні результати AGC пов'язані з гістологічним діагнозом AIS від 3 до 4%, CIN 2+ у 9% та інвазивного раку у 2% та у 3%⁶⁷⁻⁶⁹. За даними КППК, ВПЛ-позитивні AGC (усі категорії) мали безпосередній ризик CIN 3+ 26%, а ВПЛ-негативні AGC – безпосередній ризик CIN 3+ 1,1%. Відповідно до даних інших літературних джерел, результати ко-тестування ВПЛ-позитивних AGC, схожих на неоплазію, або аденокарциноми мали безпосередній ризик CIN 3+ 55%, тоді як інші категорії ВПЛ-позитивних AGC мали безпосередній ризик CIN 3+ приблизно 20%. Хоча рак ендометрія рідко зустрічається у пацієток репродуктивного віку (англ. у пременопаузі) без факторів ризику, поширеність раку ендометрія у репродуктивному віці (англ. у пременопаузі) зростає, що підкреслює важливість взяття біопсії ендометрія за наявності показань^{70,71}.

Коментар робочої групи: В англomовній літературі під терміном *пременопауза* розуміють період життя жінки від менархе до менопаузи.

G.2 Незадовільне цитологічне дослідження

Рекомендація: Пацієнткам із незадовільним результатом цитологічного дослідження та відсутнім, невідомим або негативним результатом тестування на ВПЛ рекомендується повторний скринінг відповідно до віку жінки (цитологічне дослідження, ко-тестування чи первинний тест на ВПЛ) через 2–4 місяці (ВІІ). Сортування (тріаж) з використанням тесту на ВПЛ не рекомендується (DІІІ). Перед повторним цитологічним дослідженням прийнятним є лікування для усунення атрофії або запалення при наявності специфічної інфекції (СІІІ). Для пацієток віком від 25 років і старше після проведення ко-тестування при незадовільному результаті цитологічного дослідження та позитивному тестуванні на ВПЛ без генотипування, допустимими є повторне цитологічне дослідження через 2–4 місяці або кольпоскопія (ВІІ). Якщо позитивний тест на ВПЛ з частковим генотипуванням є позитивним на ВПЛ 16 або 18 типу, рекомендується пряме направлення на кольпоскопію (ВІІ) (див. Рис. 5).

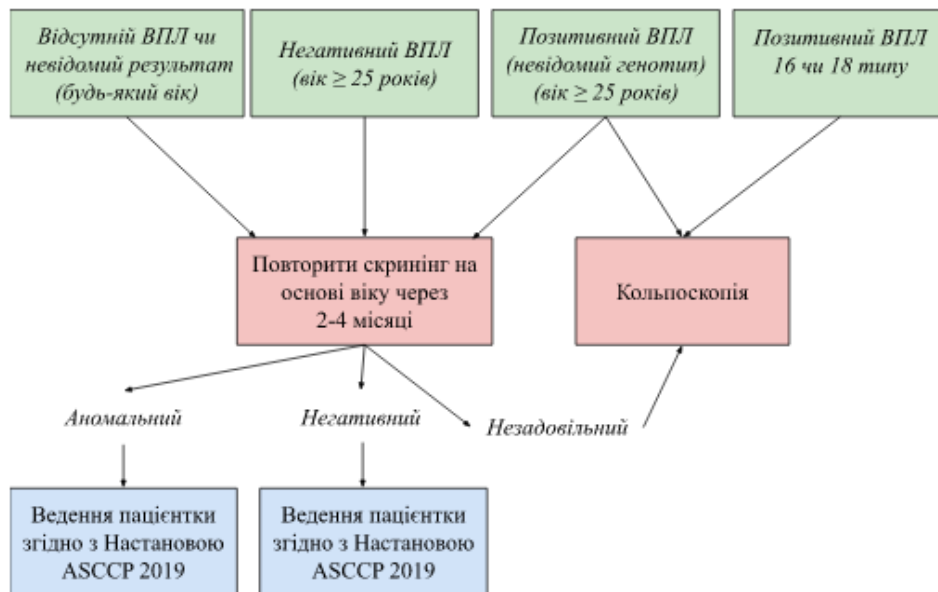


Рисунок 5. Цей рисунок описує кроки, що включають ведення пацієтки з незадовільним цитологічним дослідженням. Зверніть увагу, «невідомий генотип» відноситься однаково як до тестування на ВПЛ без генотипування, так і до тестування на ВПЛ, якщо генотипування є негативним на ВПЛ 16 та 18 типу, але позитивним для інших типів ВПЛ високого онкогенного ризику.

Обґрунтування: При аналізі літератури з 2012 по 2019 роки не виявлено жодних доказів для зміни рекомендацій⁷²⁻⁸². При проведенні ко-тестування

негативний тест на ВПЛ за умови незадовільного цитологічного дослідження може свідчити про неадекватний забір матеріалу. Хоча негативний тест на ВПЛ (виконаний з того ж матеріалу, що і цитологічне дослідження) може бути адекватним для тестування, навіть якщо при цитологічному дослідженні кількість клітин недостатня для встановлення діагнозу, інтерпретація результату ВПЛ-тестування в умовах недостатньої кількості клітин не була підтверджена, що викликає занепокоєння, враховуючи те, що повторне тестування не рекомендується протягом 5 років після негативного результату скринінгу на ВПЛ. Негативні результати тестів на ВПЛ, які не були схвалені FDA для первинного скринінгу РШМ, не повинні вважатися валідними за відсутності адекватного цитологічного дослідження (Розділ F.3). *Таким чином, негативний результат ко-тестування на ВПЛ з неадекватною кількістю клітин при цитологічному дослідженні не слід інтерпретувати як негативний результат первинного тестування на ВПЛ, і його необхідно повторити.*

Коментар робочої групи: *Рекомендація: для пацієнток із незадовільним результатом цитології та відсутнім, невідомим або негативним результатом тестування на ВПЛ рекомендується повторити віковий скринінг (цитологія, тестування або первинне тестування на ВПЛ), як тільки це буде зручно, але не пізніше ніж через 4 місяці (ВІІІ).*

Обґрунтування: Період очікування від 2 до 4 місяців спочатку був запропонований через ранні дослідження, які вказували на відмінності в результатах цитологічного дослідження, повторюваних протягом короткого інтервалу часу. Повторний перегляд доказів підтверджує перегляд 2-місячного періоду очікування. Фундаментальна стаття 2005 року конкретно торкалася цього питання та виявила, що занепокоєння щодо зниження клітинності з коротким інтервалом повторення не відповідає дійсності.⁸ У цьому дослідженні цитологічний інтервал становив від 8 до 30 днів у 763 жінок, від 31 до 60 днів у 2317 жінок, від 61 до 90 днів у 1090 жінок, від 91 до 120 днів у 491 жінки та від 121 до 184 днів у 394 жінок. Вони виявили, що повторна цитологічна інтерпретація незадовільних знахідок, ASC-US і HSIL не відрізнялася серед груп з інтервалом Pap. Найважливіше те, що приблизна клітинність зразків була трохи кращою в групі інтервалів від 8 до 30 днів (P тренд = 0,04). Крім того, було задокументовано вищі показники незадовільних результатів у пацієнток з раком порівняно з пацієнтами з результатами CIN3 або нижчого ступеня.⁹ Очікування повторного незадовільного цитологічного дослідження за наявності раку може призвести до шкоди, зокрема, якщо інші рекомендовані дослідження для пацієнток з симптомами не виконуються. З цієї причини рекомендації 2019 року були оновлені.

Джерело: Консенсусні рекомендації щодо управління на основі ризиків ASCCP 2019: оновлення до 2023 року Перкінс, Ребекка Б. MD¹; Гвідо, Річард С. MD²; Касл, Філіп Е. PhD³; Chelmow, David MD⁴; Ейнштейн, Марк Х. MD⁵; Garcia, Francisco MD⁶; Ха, Уорнер К. MD⁷; Кім, Джейн Дж. PhD⁸; Moscicki, Anna-Barbara MD⁹; Наяр, Піту MD¹⁰; Saraiya, Mona MD¹¹; Савайя, Джордж Ф.

MD¹²; Wentzensen, Nicolas MD³; Schiffman, Mark MD³; для Комітету з узгоджених рекомендацій з управління на основі ризиків ASCCP 2019 року *Journal of Lower Genital Tract Disease* [28\(1\):p 3-6, січень 2024 р.](#) | DOI: 10.1097/LGT.0000000000000788

G.3 Відсутність зони трансформації при скринінговому цитологічному дослідженні

Рекомендація: Пацієнткам віком від 21 до 29 років з негативним результатом скринінгового цитологічного дослідження і відсутністю клітин ендocerвіксу / компоненту зони трансформації (тобто клітин ендocerвіксу або плоских метапластичних клітин) рекомендується рутинний скринінг (ВІІІ). Якщо для скринінгу проводиться тільки цитологічне дослідження шийки матки, тестування на ВПЛ в якості сортувального (тріаж) тесту після негативного результату цитологічного дослідження і за відсутності клітин ендocerвіксу / компоненту зони трансформації в цій віковій групі є неприйнятним (DІІІ). Для пацієток віком 30 років і старше з цитологією NILM і відсутністю клітин ендocerвіксу / компоненту зони трансформації та відсутнім або невідомим результатом тестування на ВПЛ віддається перевага тестуванню на ВПЛ (ВІІІ). Повторне цитологічне дослідження через 3 роки є прийнятним, якщо тестування на ВПЛ не проводилося (ВІІІ). Якщо тестування на ВПЛ проводилося, ведіть пацієтку, використовуючи ПКД згідно з консенсус-настановами 2019 року (див. Рис. 6).

Обґрунтування: Огляд літературних джерел, проведений для настанов 2012 року, показав нижчий ризик CIN 3+ для пацієток з відсутністю зони трансформації / клітин ендocerвіксу, ніж у пацієток з наявними клітинами, що стало підґрунтям для рекомендації щодо ведення цих результатів аналогічним чином³. Тестування на ВПЛ бажано проводити у жінок віком 30 років і старше для полегшення подальшого ведення на основі оцінки ризиків. Огляд літератури з 2012 по 2019 рік щодо того, чи впливає відсутність компонента зони трансформації (TZ / EC, тобто клітини ендocerвіксу або плоскі метапластичні клітини) у цитологічних препаратах NILM на подальші ризики гістологічного діагнозу HSIL (CIN 2, CIN 3) у пацієток, не виявив жодних доказів для зміни рекомендацій 2012 року^{83, 84}.

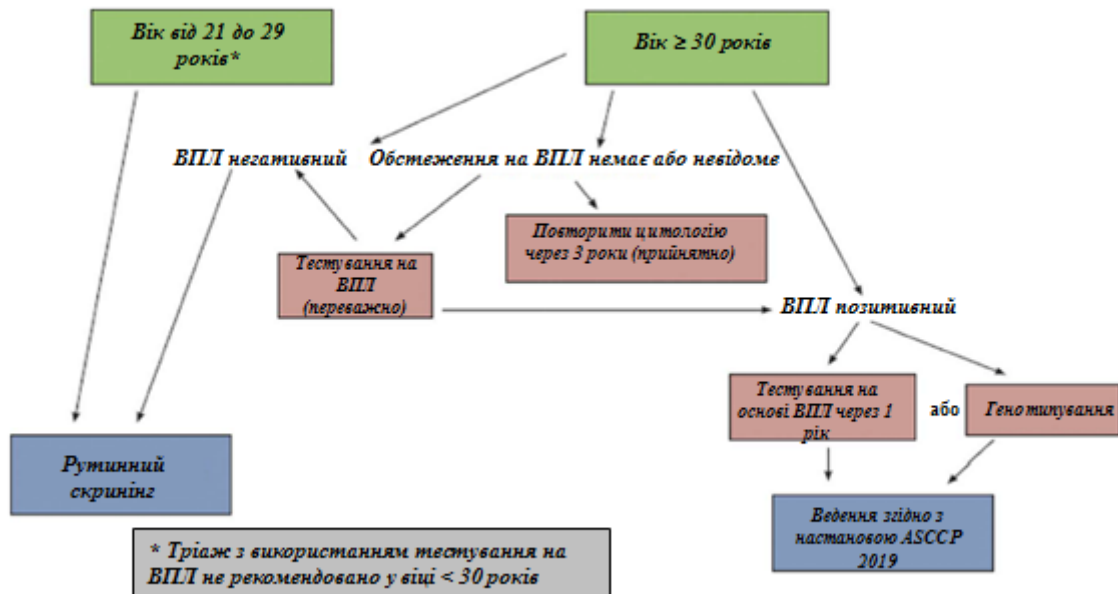


Рисунок 6. На рисунку описані етапи клінічного ведення пацієнтки з NILM, але з відсутністю зони трансформації або клітин ендочервіксу.

G.4 Доброякісні клітини ендометрія у пацієнок репродуктивного віку або доброякісні залозисті клітини у пацієнок після гістеректомії

Рекомендація: Для безсимптомних пацієнок репродуктивного віку з доброякісними клітинами ендометрія, стромальними клітинами ендометрія або гістіоцитами подальше обстеження не рекомендується (ВІІ). Пацієнткам у постменопаузі з доброякісними клітинами ендометрія рекомендується оцінка ендометрія (ВІІ). Для пацієнок після гістеректомії з результатом цитологічного дослідження щодо доброякісних залозистих клітин подальше обстеження не рекомендується (ВІІ).

Обґрунтування: У системі Bethesda для оцінки цитологічного дослідження шийки матки доброякісні ендометріальні клітини у жінок віком 45 років і старше відносяться до загальної категорії «інше», і рішення про подальше спостереження залишається за лікарем. Доброякісні залозисті клітини у жінок після гістеректомії відносяться до негативної (NILM) категорії Bethesda. Огляд літератури для настанови 2012 року продемонстрував наявність підвищеного ризику патології ендометрія у пацієнок в постменопаузі з виявленими клітинами ендометрія при цитологічному дослідженні, але не вказує на підвищений ризик раку ендометрія у пацієнок репродуктивного віку з доброякісними клітинами ендометрія за відсутності аномальних маткових кровотеч³. Огляд літератури був оновлений за допомогою пошуку в PubMed останніх публікацій, починаючи з 2012 року, які стосуються доброякісних клітин ендометрія в постменопаузі і залозистих клітин в осіб після гістеректомії. Посилання були переглянуті, і не було знайдено жодних доказів, які б змінили рекомендації 2012 року⁸⁵⁻⁹³.

Н. Стандарти практичної кольпоскопії і виключення щодо порогу для клінічної дії щодо кольпоскопії

Н.1 Стандарти кольпоскопії ASCCP

Консенсусна настанова з ризик-орієнтованого ведення ASCCP підтверджує, що кольпоскопія повинна виконуватися відповідно до Стандартів кольпоскопії ASCCP^{10,94}. Для осіб з найнижчим ризиком, який визначається як цитологія нижча ніж HSIL, відсутність ознак інфекції ВПЛ 16 та 18 типу і повністю нормальна кольпоскопічна картина (тобто відсутність ацетобілих ділянок, метаплазії або інших видимих аномалій, а також повністю візуалізована перехідна зона), не прицільна (взята випадковим способом, рандомна) біопсія не рекомендується, і пацієнтки з повністю нормальною картиною при кольпоскопії можуть спостерігатися без біопсії. Тим пацієнткам, які не відповідають критеріям найнижчого ризику, рекомендується виконати декілька прицільних біопсій (щонайменше від 2 до 4) з усіх ацетобілих ділянок для покращення виявлення поширеного передраку шийки матки. Стандарти кольпоскопії ASCCP підкреслюють необхідність проведення біопсії, навіть якщо кольпоскопічна картина є нормальною, але наявна будь-яка ацетобіла ділянка, метаплазія або інші відхилення, аби не пропустити CIN 2+⁹⁴. Оскільки більшій кількості пацієнток дозволяється відтермінувати кольпоскопію згідно з Консенсусною настановою з ризик-орієнтованого ведення ASCCP, отримання адекватних біопсій для ефективного виключення CIN 2+ при кожній кольпоскопії має першочергове значення.

Слід зазначити, що протоколи кольпоскопії КППК передують Стандартам Кольпоскопії і базуються на 4-квadrантних біопсіях та вишкрібанні цервікального каналу (ЕСС), які широко застосовуються в КППК. Рекомендації проти неприцільних біопсій базуються на ризику наявності прихованої CIN 2+ від 1 до 7% і CIN 3+ менше 1% серед пацієнток з цитологією нижче HSIL, негативним результатом на ВПЛ 16 та 18 типу і нормальною кольпоскопічною картиною. Це вказує на те, що рекомендації щодо ведення з використанням Стандартів Кольпоскопії ASCCP будуть еквівалентні протоколам КППК майже у всіх випадках. Останні рекомендації, що стосуються використання вишкрібання цервікального каналу, містяться в настановах 2012 року, які наведені тут для більшої ясності: ЕСС віддається перевага у невагітних пацієнток у разі неадекватної кольпоскопії, в осіб з не найнижчим ризиком, у яких не виявлено жодних уражень, і є прийнятним, якщо ураження виявлено.

***Коментар робочої групи:** Наведені нижче рекомендації стосуються проведення ЕСС у пацієнток, яких скеровують на кольпоскопію при аномальних результатах скринінгових тестів на РШМ. Ці настанови не стосуються проведення ЕСС під час ексцизійної процедури або ЕСС, що виконується з метою спостереження, наприклад, після процедури петлевої електрокоагуляційної ексцизії з позитивними краями або після конізації при аденокарциномі *in situ*. Оцінка рівня доказовості (I-III) і сили рекомендацій (A-E) проводилася відповідно до критеріїв, встановлених для попередніх консенсусних настанов.* ²³

- ЕСС неприйнятний під час вагітності (ЕІІ).

Обґрунтування: Під час вагітності шийка матки розм'якшується в очікуванні пологів, і ризик перфорації збільшується. Кюретка також може перфорувати плідні оболонки або пошкодити плаценту, що може призвести до втрати вагітності. Вважається, що ці ризики ЕСС переважають можливі переваги під час вагітності.

- ЕСС рекомендується пацієнткам з цитологічно підтвердженим діагнозом HSIL; ASC-H, AGC або карциномою (ВІІ).

Обґрунтування: Частота виявлення CIN 2+ при ЕСС вища у пацієнток з результатами цитологічного дослідження високого ступеня, а кольпоскопія може не виявити ендоцервікальні захворювання. Van der Marel⁸ виявив, що 30% пацієнток, направлених на цитологію HSIL, були діагностовані лише на основі ЕСС, 20% з яких мали негативні кольпоскопічні картини. Liu et al.⁹ аналогічно відзначили вищу додаткову результативність ЕСС у пацієнток з цитологічно підтвердженим діагнозом високого ступеня. Крім того, Liu et al.⁹ відзначили, що перевага від ЕСС зростала зі зменшенням кількості біопсій ектоцервіксу. Слід зазначити, що дослідження Liu et al.⁹ включало випадкові біопсії, коли було взято менше 4 біопсій ектоцервіксу, що є більш агресивним режимом, ніж рекомендовано чинними рекомендаціями ASCCP щодо стандартів кольпоскопії.³ Таким чином, рекомендація щодо проведення ЕСС у пацієнток з підозрою на передрак або рак за результатами цитологічного дослідження може захистити від пропущеного захворювання, особливо серед пацієнток з кольпоскопічними результатами низького ступеня або нормальними кольпоскопічними результатами.^{8,9}

- ЕСС рекомендується всім пацієнткам, яким проводять кольпоскопію з відомим позитивним результатом тестування на ВПЛ 16 або 18 типу (ВІІІ).

Обґрунтування: Лише на ВПЛ 16 типу припадає більше половини випадків раку, тому пацієнтки з ВПЛ 16 потребують особливої уваги через агресивний характер їхньої інфекції.²⁴ Інфекції ВПЛ 16 також частіше прогресують до передраку, ніж інфекції інших типів.²⁵ На ВПЛ 18 типу припадає ще 20% випадків раку, причому переважно аденокарциноми.²⁴ Аденокарциноми важче виявити на преінвазивній стадії, і тому вони становлять зростаючу частку випадків раку в популяціях з адекватним скринінгом.²⁶ Рекомендації щодо проведення ЕСС у пацієнток з інфекцією ВПЛ 18 узгоджуються з настановами Товариства гінекологічної онкології 2020 року щодо лікування аденокарциноми.²⁷

- ЕСС рекомендується при кольпоскопії після позитивного результату подвійного фарбування на p16/Ki67 (СІІІ).

Обґрунтування: Подвійне фарбування на p16/Ki67 було схвалено FDA США як альтернатива цитологічному сортуванню для визначення необхідності направлення на кольпоскопію пацієнток з позитивним результатом скринінгу на ВПЛ або з негативним результатом цитологічного

дослідження, але позитивним результатом тесту на ВПЛ за допомогою тесту cobas 4800 (Roche Diagnostics, Роткрейц, Швейцарія).²⁸ Дослідження, які порівнювали подвійне фарбування з цитологічним дослідженням, показали, що пацієнтки з позитивними результатами подвійного фарбування мають вищий ризик передраку, ніж пацієнтки, у яких спостерігаються незначні аномалії.²⁹ Крім того, наявна натепер технологія подвійного фарбування не вказує на наявність гістологічно верифікованого діагнозу високого ризику, такого як HSIL, ASC-H або AGC. Тому, щоб не пропустити CIN 2+, рекомендується проведення ЕСС.

- ЕСС рекомендується всім пацієнткам, яким проведено лікування відомого або підозрюваного передраку шийки матки, незалежно від показань до кольпоскопії (VIII).

Обґрунтування: Пацієнтки, яким проведено лікування передраку шийки матки, залишаються в групі підвищеного ризику РШМ протягом щонайменше 25 років.²³ Дослідження показують, що пацієнтки, яким нещодавно проведено лікування передраку, мають вдвічі більший ризик переважно CIN3+ при мінімально аномальному результаті цитологічного дослідження, ніж пацієнтки без передраку в анамнезі.³⁰ Крім того, рубці від попереднього лікування можуть перешкоджати повній візуалізації з'єднання багатошарового плоского та циліндричного епітелія, збільшуючи ризик не виявити приховане захворювання в цервікальному каналі. Оскільки пацієнтки з передраковими захворюваннями в анамнезі залишаються в групі підвищеного ризику раку і можуть мати труднощі при кольпоскопічному обстеженні, рекомендується проведення ЕСС.

- ЕСС рекомендується пацієнткам, які розглядають можливість спостереження при CIN 2 (СIII).

Обґрунтування: Настанови ASCCP з ризик-орієнтованого ведення 2019 року дозволяють проводити спостереження з серійним ВПЛ, цитологічним дослідженням і кольпоскопією з інтервалом 6 місяців для пацієнток з CIN 2 за результатами біопсії, чиє занепокоєння щодо майбутніх ускладнень під час вагітності переважає занепокоєння щодо раку.²³ Однак, лікування завжди рекомендується при CIN 3, якщо пацієнтка не вагітна. Щоб переконатися, що ураження CIN 3 або вище не перешкоджає спостереженню, ЕСС рекомендується при всіх кольпоскопічних обстеженнях для пацієнток, яким проводиться спостереження CIN 2.

- ЕСС рекомендується, коли з'єднання багатошарового плоского та циліндричного епітелія не повністю візуалізується при кольпоскопії (VII).

Обґрунтування: Кольпоскопія не може оцінити захворювання, приховане в ендоцервіксі. Хоча багатоцентрове європейське дослідження відзначило однакову частоту виявлення CIN 2+ у пацієнток з адекватною візуалізацією з'єднання багатошарового плоского та циліндричного епітелія і без неї,⁸ американське дослідження відзначило частоту виявлення CIN 2+ 20,3% серед 74 жінок з незадовільним обстеженням порівняно з 10,5% серед 105 жінок із задовільним обстеженням ($p = 0,07$).⁹ Тому, якщо з'єднання багатошарового

плоского та циліндричного епітелія не повністю візуалізується, рекомендується проведення ЕСС для виключення наявності невидимого ураження в цервікальному каналі.

- ЕСС краще проводити пацієнткам у віці 40 років і старше, яким проводять кольпоскопію (VIII).

Обґрунтування: Пацієнтки у віці 40 років і старше навряд чи зазнали впливу змін в епідеміології ВПЛ внаслідок вакцинації проти ВПЛ, і тому мають вищий ризик передраку і раку шийки матки, ніж молодші пацієнтки. У пацієнток у перименопаузі та постменопаузі з'єднання багатошарового плоского та циліндричного епітелія з віком відступає в цервікальний канал, що підвищує важливість ЕСС у виявленні захворювання, що призводить до асоціації старшого віку з додатковою результативністю ЕСС.^{3,31} Серед пацієнток з цитологією ASCUS або LSIL вища результативність ЕСС відзначена серед пацієнток у віці 40 років і старше.³² Тому ЕСС є кращим методом для пацієнток, яким проводять кольпоскопію у віці 40 років і старше.

- ЕСС є прийнятним для всіх невагітних пацієнток, яким проводять кольпоскопію (CIII).

Обґрунтування: Ці рекомендації не охоплюють усіх клінічних ситуацій, а профілі ризику, що включають фактори, які тут не розглядаються, можуть виправдати проведення ЕСС в деяких додаткових ситуаціях. Консенсусні настанови ASCCP з ризик-орієнтованого ведення 2019 року рекомендують відкласти кольпоскопію пацієнткам з поточним результатом ВПЛ-позитивного і мінімально аномального цитологічно підтвердженого результату (ASCUS або LSIL), якому передувала кольпоскопія і під час неї не виявлено CIN 2+. Оскільки результати кольпоскопії використовуються для визначення подальшого ведення, забезпечення адекватної гістології при кожному обстеженні має першочергове значення.

- Незважаючи на ці рекомендації, відсутність проведення ЕСС під час кольпоскопії є прийнятною за наступних обставин:
 - коли планується подальша процедура ексцизії (CIII)

Обґрунтування: ЕСС може посилити біль та збільшити вартість, але навряд чи змінить ведення, якщо планується процедура ексцизії шийки матки, оскільки під час останньої оцінюється стан ендоцервіксу.

- коли цервікальний канал не пропускає пристрій для забору матеріалу (CIII)

Обґрунтування: Якщо цервікальний канал стенозований, можна спробувати отримати доступ до ендоцервіксу, в тому числі розширити його. Мізопростол та інші засоби для дозрівання шийки матки продемонстрували потенціал для покращення доступу до порожнини ендометрія при гістероскопії³³, але не були оцінені як засоби для покращення ефективності ЕСС у пацієнток зі стенозом ендоцервіксу; до проведення таких досліджень засоби для дозрівання не слід використовувати поза клінічними дослідженнями. З огляду на низьку результативність ЕСС, якщо ендоцервікальний канал не пропускає пристрій для забору матеріалу, ЕСС можна не проводити, замість

того, щоб піддавати пацієнтку хірургічній процедурі для доступу до ендоцервіксу.

- У пацієнток віком до 30 років, які не народжували, з цитологічно підтвердженим діагнозом ASCUS або LSIL, незалежно від того, чи повністю візуалізується з'єднання багатошарового плоского та циліндричного епітелія (ВІІ).

Обґрунтування: Додаткова ефективність ЕСС у молодих жінок з цитологічно підтвердженими ASCUS/LSIL та/або типами ВІІІ, відмінними від 16/18, є низькою, навіть якщо з'єднання багатошарового плоского та циліндричного епітелія не візуалізується. Liu et al.⁹ відзначили лише 10 CIN 2+ серед 99 жінок у віці від 21 до 29 років, яким провели ЕСС. Окремо вони відзначили лише 7% випадків серед жінок з цитологічно підтвердженими аномаліями низького ступеня. Аналогічно, Van der Marel et al.⁸ виявили 0 випадків CIN 2+ при ЕСС серед жінок з результатами ASCUS/LSIL. Оскільки в даний час особи віком до 30 років мають нижчий рівень онкогенних ВІІІ-інфекцій завдяки вакцинації проти ВІІІ,³⁴ частота ЕСС у пацієнток віком до 30 років з незначними цитологічно підтвердженими аномаліями, ймовірно, ще більше знизиться в майбутньому.

Джерело: Massad, L. Stewart MD¹; Perkins, Rebecca B. MD²; Naresh, Amber MD³; Nelson, Erin L. MD⁴; Spiryda, Lisa MD, PhD⁵; GeCSI, Kimberly S. MD⁶; Mulhem, Elie MD⁷; Kostas-Polston, Elizabeth PhD⁸; Zou, Tianle MD⁹; Giles, Tashima Lambert MD¹⁰; Wentzensen, Nicolas MD, PhD¹¹. Colposcopy Standards: Guidelines for Endocervical Curettage at Colposcopy. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 27(1):p 97-101, January 2023. | DOI: 10.1097/LGT.0000000000000710

Коментар робочої групи: Рекомендації для випадків, коли кольпоскопія була раніше рекомендована, але не виконана: У випадках, коли кольпоскопія була раніше рекомендована, але не виконана, рекомендовано проведення кольпоскопії, якщо попередній результат був високого ступеня цитології (ASC-N, AGC, HSIL або більш серйозна цитологічна інтерпретація). Якщо результат попереднього цитологічного дослідження не був високого ступеня, і пацієнтці проведено повторне тестування на ВІІІ або котестування замість кольпоскопії: кольпоскопія рекомендована, якщо результат повторного тестування вказує на другий послідовний позитивний результат на ВІІІ та/або стійку цитологічну аномалію (ASC-US або вище) -повторне тестування на ВІІІ або котестування через 1 рік є прийнятним, якщо результат повторного тестування є негативним на ВІІІ або котестування негативне.

Джерело: Консенсусні рекомендації щодо управління на основі ризиків ASCCP 2019: оновлення до 2023 року Перкінс, Ребекка Б. MD¹; Гвідо, Річард С. MD²; Касл, Філіп Е. PhD³; Chelmow, David MD⁴; Ейнштейн, Марк Х. MD⁵; Garcia, Francisco MD⁶; Ха, Уорнер К. MD⁷; Кім, Джейн Дж. PhD⁸; Moscicki, Anna-Barbara MD⁹; Наяр, Піту MD¹⁰; Saraiya, Mona MD¹¹; Савайя, Джордж Ф. MD¹²; Wentzensen, Nicolas MD³; Schiffman, Mark MD³; для Комітету з узгоджених рекомендацій з управління на основі ризиків ASCCP 2019 року *Journal of Lower Genital Tract Disease* 28(1):p 3-6, січень 2024 р. | DOI: 10.1097/LGT.0000000000000788

Н.2 Винятки щодо порогу для кольпоскопії

Рекомендація: Пацієнткам з результатами цитологічного дослідження ASC-N рекомендується проведення кольпоскопії незалежно від результату дослідження на ВПЛ (AII).

Обґрунтування: Згідно з даними КППК, ВПЛ-негативні ASC-N і ВПЛ-позитивні ASC-N мали дуже різні показники CIN 3+, але схожі показники захворюваності на рак. ВПЛ-позитивні ASC-N мали безпосередній ризик CIN 3+ 26% і ризик раку 0,92%, тоді як ВПЛ-негативні ASC-N мали безпосередній ризик CIN 3+ 3,4%, але безпосередній ризик раку 0,69%. Оскільки безпосередній ризик раку для ASC-N є непропорційно високим порівняно з ризиком CIN 3+, робоча група залишила рекомендації 2012 року незмінними і рекомендувала проведення кольпоскопії для всіх пацієнток з ASC-N, незалежно від результатів тесту на ВПЛ³.

Рекомендація: Пацієнткам з позитивним результатом ВПЛ 18 типу при NILM рекомендується проведення кольпоскопії (AII). (Примітка: кольпоскопія також рекомендується з позитивним результатом ВПЛ 16 типу при NILM, що повторюється тут для ясності).

Обґрунтування: NILM з позитивним результатом ВПЛ 18 типу мали поширений ризик CIN 3+ 3,0%, що менше, ніж ПКД для кольпоскопії. Проте, NILM з позитивним результатом ВПЛ 18 типу мали непропорційно високий ризик розвитку раку порівняно з іншими результатами: 0,2% відразу і 0,56% через 5 років. Це свідчить про те, що пов'язані з ВПЛ 18 типу CIN 3 або AIS можливо важко діагностувати та/або більш схильні до швидкого прогресування від передраку до РШМ. Підвищена поширеність раку при позитивному результаті на ВПЛ 18 типу була відзначена раніше⁹⁵, і ВПЛ 18 типу є одним з найпоширеніших типів ВПЛ, які виявляються при інвазивному РШМ⁹⁶. З огляду на підвищений ризик раку, рекомендується направлення на кольпоскопію.

Рекомендація: Кольпоскопію слід проводити після 2-х послідовних незадовільних результатів скринінгових тестів (СІІ).

Обґрунтування: Не було знайдено нових доказів, тому настанова 2012 року залишена без змін³.

I. Управління результатами гістології

Рекомендації з лікування пацієнток віком 25 років і старше

Особи, що перевищують пороги для лікування, можуть отримати невідкладне лікування, яке визначається як ексцизійне лікування без попереднього гістологічного підтвердження. Однак більшість пацієнток потребують результатів скринінгового тесту та біопсії під контролем кольпоскопії для визначення наступного кроку ведення. У наступному розділі викладені керівні принципи, які слід враховувати при обробці цих результатів. Настанови щодо лікування поділяються для жінок молодше 25 років або жінок віком 25 років та старше через високі показники спонтанної регресії ВПЛ-інфекції та CIN 2 і низьку частоту розвитку раку в осіб молодше 25 років. *Особи молодші ніж 25 років розглядаються в розділі «Особливі групи населення» (Розділ К).* Термін «молоді жінки» більше не використовується. У

консенсусних настановах визнається, що пацієнтки різного віку стурбовані потенційним впливом лікування на майбутні результати вагітності. Спільне прийняття рішень є особливо важливим, коли пацієнтки розглядають питання лікування гістологічного HSIL (CIN 2) та відхилень з відносно низькою ймовірністю CIN 3+, зокрема гістологічного LSIL (CIN 1), якому передують цитологія HSIL або ASC-H, або персистуюче гістологічне LSIL (CIN 1).

I.1 Ведення гістологічно верифікованого HSIL, що не підлягає подальшому уточненню або кваліфікації

Гістологічна оцінка біоптатів шийки матки здійснюється згідно з критеріями LAST / BOOЗ, використання яких однак не уніфіковане патологами. Консенсусна рекомендація настанови LAST (Розділ F.1) полягає в тому, щоб кваліфікувати гістологічне HSIL з використанням номенклатури CIN (CIN 2 або CIN 3). У зв'язку з вимірюваними показниками регресії для CIN 2²⁶, поточні настанови поділяють варіанти лікування на основі класифікаторів CIN: CIN 2 і CIN 3. Однак, у патологістологічних результатах, що включають критерії LAST, діагноз CIN може не вказуватися.

***Коментар робочої групи:** Усі позитивні випадки 14 типів ВПЛер вимагають подальших діагностичних процедур із застосуванням сортувального тесту ризику гістологічного HSIL (CIN 2+), тобто цитології або дослідження p16/Ki67. Для ВПЛ-позитивних жінок імуногістохімічне дослідження p16/Ki67 слід розглядати як альтернативний рефлексорний тест до цитологічного дослідження, і як сортувальний тест для аномального результату цитологічного дослідження. Лабораторну підготовку до дослідження p16/Ki67 слід проводити лише за допомогою повністю автоматизованої системи, а морфологічну оцінку має виконувати кваліфікований цитолог-патолог – обидві умови згідно з FDA є обов'язковими для дослідження p16/Ki67.*

Джерело: Jach, R., Mazurec, M., Trzeszcz, M., Zimmer, M., Kedzia, W., & Wolski, H. (2021). 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. Ginekologia polska, 92(2), 165–173. <https://doi.org/10.5603/GP.2021.0043>

Рекомендація: Лікування є доцільним, якщо гістологічний HSIL не може бути визначений (наприклад, повідомляється як гістологічне HSIL або гістологічне HSIL [CIN 2,3]) (СІІ) (див. Рис. 7).

Обґрунтування: CIN 3 вважається прямим попередником РШМ. Якщо не можна виключити CIN 3, пацієнтку слід вести як таку, у якої діагностовано CIN 3. Цей консервативний підхід вважається найбільш безпечним для пацієнток. В якості альтернативи лікар може звернутися до патолога для подальшої кваліфікації еквіваленту CIN та формування додаткового висновку, після чого вести пацієнтку з урахуванням уточненого діагнозу.

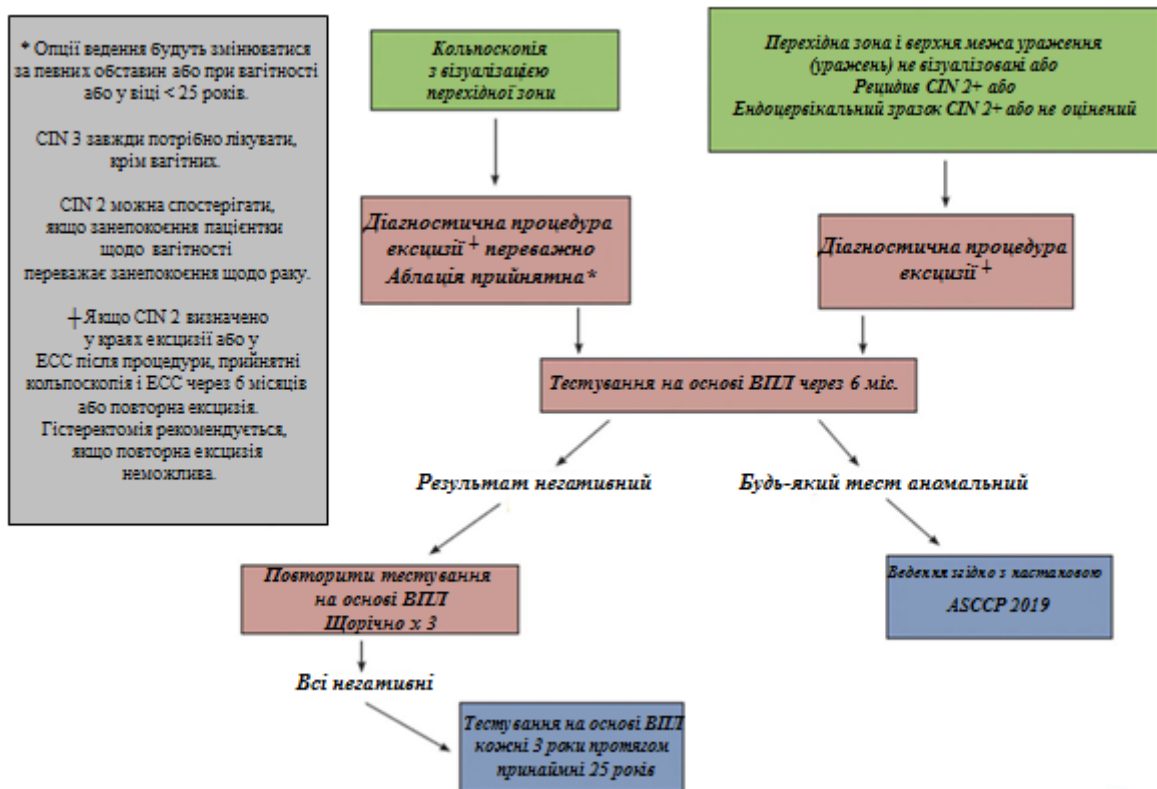


Рисунок 7. На рисунку описані етапи клінічного ведення гістологічно верифікованого HSIL.

Коментар робочої групи:

- *Виправлення до [рисунок 7](#), яке пояснює, що після лікування необхідно пройти 3 негативні тести на ВПЛ, щоб повернутися до 3-річного інтервалу тестування: початковий [рисунок 7](#) у Настановах 2019 року було оновлено. Переглянутий [рисунок 7](#) у цьому звіті замінює оригінальний [рисунок 7](#) і має використовуватися для клінічного ведення.*
- *«У пацієнток, пролікованих з приводу гістологічного або цитологічного HSIL, після первинного тестування на основі ВПЛ через 6 місяців, щорічне тестування на ВПЛ або котестування є кращим, поки не буде отримано 3 послідовні негативні результати (АП).»¹ Оцінки ризику для Настанов 2019 року вказують на те, що після ексцизійного лікування гістологічного HSIL/CIN2–3 необхідні три послідовні негативні тестування на ВПЛ або котестування з інтервалом в 1 рік, щоб визначити групу пацієнток із досить низьким ризиком, щоб вони могли безпечно повернутися до 3-річного інтервалу тестування. Настанови 2019 року рекомендують провести перший тест через 6 місяців після процедури ексцизії. [На рисунку 7](#) рекомендовано проведення тестування на ВПЛ або котестування через 6 місяців, а потім 3 послідовних щорічних тестувань на ВПЛ або котестувань (загалом 4 послідовні негативні результати). Це було виправлено, щоб рекомендувати перший тест на ВПЛ або котестування через 6 місяців, а потім додаткові*

тестування на ВПЛ або котестування через 18 і 30 місяців. Рисунок також змінений, щоб уточнити, що подальше спостереження має тривати з інтервалом у 3 роки протягом мінімум 25 років і принаймні до 65 років і може тривати до тих пір, поки пацієнтка перебуває в хорошому стані здоров'я.

Джерело: Консенсусні рекомендації щодо управління на основі ризиків ASCCP 2019: оновлення до 2023 року Перкінс, Ребекка Б. MD¹; Гвідо, Річард С. MD²; Касл, Філіп Е. PhD³; Chelmow, David MD⁴; Ейнштейн, Марк Х. MD⁵; Garcia, Francisco MD⁶; Ха, Уорнер К. MD⁷; Кім, Джейн Дж. PhD⁸; Moscicki, Anna-Barbara MD⁹; Наяр, Ріту MD¹⁰; Saraiya, Mona MD¹¹; Савайя, Джордж Ф. MD¹²; Wentzensen, Nicolas MD³; Schiffman, Mark MD³; для Комітету з узгоджених рекомендацій з управління на основі ризиків ASCCP 2019 року *Journal of Lower Genital Tract Disease* 28(1):p 3-6, січень 2024 р. | DOI: 10.1097/LGT.0000000000000788

I.2 Ведення гістологічно верифікованого HSIL (CIN 2 або CIN 3)

Рекомендація: Всім невагітним пацієнткам з гістологічним HSIL (CIN 3) рекомендується лікування, а спостереження є неприйнятним (AII). Невагітним пацієнткам з гістологічним HSIL (CIN 2) рекомендується лікування, за винятком випадків, коли занепокоєння пацієнтки щодо впливу лікування на майбутню вагітність переважає занепокоєння щодо раку (BII). Спостереження є неприйнятним, якщо перехідна зона або верхня межа ураження не візуалізуються повністю або коли результати оцінки зразка ендocerвіксу, якщо біопсія була проведена, свідчать про наявність CIN 2+ або не оцінена за ступенем (EIII) (див. Рис. 7)³.

Обґрунтування: Оскільки CIN 3 вважається безпосереднім попередником раку, завжди рекомендується лікування, а спостереження є неприйнятним, за виключенням періоду вагітності (Розділ К.2). Спостереження є прийнятним при CIN 2 у пацієток, які занепокоєні потенційним впливом лікування на майбутні результати вагітності.

- **Рекомендація:** При плануванні лікування гістологічного HSIL віддається перевага ексцизійному лікуванню і допускається лікування методами абляції (BI). Поза рамками клінічного дослідження нехірургічні методи лікування, включаючи застосування топічних препаратів, терапевтичних вакцин та інших біопрепаратів, є неприйнятними для лікування гістологічного HSIL (CIN 2 або CIN 3) (DIII). Гістеректомія є непринятною в якості первинного методу лікування виключно гістологічного HSIL (CIN 2, CIN 3 або не кваліфікована)

(EII). Методи абляції, зокрема кріотерапії, є недопустимими у наступних випадках, визначених ВООЗ: (а) ураження поширюється на [цервікальний] канал і (б) якщо ураження покриває понад 75% площі поверхні ectocerвіксу або виходить за межі використовуваного кріонаконечника⁹⁷. Окрім того, кріотерапія не рекомендується у наступних випадках: (а) перехідна зона або верхня межа будь-якого ураження не візуалізуються повністю; (б) у зразку з ендocerвікального каналу діагностовано CIN 2+ або CIN, яку неможливо

класифікувати; (в) після попереднього лікування CIN 2+; (г) при неадекватній біопсії шийки матки для підтвердження гістологічного діагнозу; (д) при підозрі на РШМ (ЕШ).

Обґрунтування: ВООЗ рекомендує використовувати LEEP замість кріотерапії в умовах, коли LEEP є «доступною і досяжною»⁹⁷. У Сполучених Штатах для лікування гістологічного HSIL ексцизійні методи використовуються частіше, ніж абляція. Ексцизійна терапія складається з процедури петлевої електрохірургічної ексцизії (LEEP або LLETZ), конізації холодним ножем та лазерної конусної біопсії. Методи абляції включають кріотерапію, лазерну абляцію і термоабляцію⁹⁸. Декілька останніх досліджень порівняли ефективність ексцизійної терапії і абляції. Більшість останніх досліджень з оцінки методів абляції проведені за межами США, переважно в умовах обмежених ресурсів. Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрував, що частота рецидивів CIN становить 26,6% через 12 місяців після LEEP порівняно з 31,0% після кріотерапії⁹⁹. Однак згідно з даними іншого мета-аналізу, частота рецидивів CIN 2–3 становила 5,3% як після кріотерапії, так і після LEEP, та 1,4% після конізації холодним ножем. При конізації холодним ножем відзначено більше небажаних явищ, ніж при застосуванні LEEP, і більше при LEEP порівняно з кріотерапією¹⁰⁰. У Кокранівському огляді, що порівнював хірургічні методи лікування CIN, зроблено висновок, що жоден метод не має явних переваг з точки зору неефективності лікування або пов'язаної з цим захворюваності¹⁰¹. Однак для уражень високого ступеня перевагою LEEP є отримання гістологічного зразка, який може виявити більш високий ступінь плоскоклітинного або залозистого ураження, а також надає інформацію про стан країв резекції, що є предиктором персистенції або рецидивування CIN 2+^{102, 103}. Лазерна абляція відрізняється від інших абляційних методів і, у випадку виконання висококваліфікованими фахівцями, може бути доцільною в особливих обставинах, включаючи лікування великих уражень шийки матки або коли ураження поширюється на піхву, за умови, що всі інші критерії для абляції виконані.

Коментар робочої групи: Американське товариство кольпоскопії та цервікальної патології рекомендує дотримуватися поточних рекомендацій CDC щодо вакцинації осіб віком від 9 до 26 років і розглянути можливу користь ад'ювантної вакцинації проти ВПЛ під час спільного прийняття рішень для раніше невакцинованих осіб віком від 27 до 45 років, яким проводять курс лікування CIN 2+.

Джерело: Sharpless, Kathryn E. MD, PhD¹; Marcus, Jenna Z. MD²; Kuroki, Lindsay M. MD, MScF³; Wiser, Amy L. MD⁴; Flowers, Lisa MD, MPH⁵. ASCCP Committee Opinion: Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine for Patients Undergoing Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Journal of Lower Genital Tract Disease 27(1):p 93-96, January 2023. | DOI: 10.1097/LGT.0000000000000703

І.3 Ведення CIN 2 у жінок, які занепокоєні потенційним впливом лікування на результати майбутньої вагітності

Рекомендація: Для пацієнок з діагнозом гістологічного HSIL (CIN 2), у яких занепокоєння щодо впливу лікування на майбутню вагітність переважає

занепокоєння щодо раку, прийнятним є або спостереження, або лікування за умови, що перехідна зона візуалізується і при оцінці зразка ендocerвіксу не виявлено CIN 2+ або не оцінену за ступенем CIN (CII) (див. Рис. 8). Якщо гістологічне HSIL не може бути визначено як CIN 2, перевага надається лікуванню, але спостереження є прийнятним (CIII). Для пацієнок віком 25 років і старше спостереження включає кольпоскопію і тестування на ВПЛ з 6-місячними інтервалами протягом 2 років (див. Розділ К.1 щодо ведення жінок віком до 25 років). Якщо під час спостереження всі дослідження свідчать про ступінь ураження нижче ніж CIN 2 і менше ніж ASC-H 2 рази поспіль з інтервалом у 6 місяців, подальше спостереження слід проводити через 1 рік після другого дослідження і використовувати тестування на основі ВПЛ. При негативному результаті 3-х послідовних щорічних обстежень переходять до довгострокового спостереження (Розділ J.3). Якщо CIN 2 зберігається протягом 2-річного періоду, рекомендується лікування (CII) (див. Рис. 8).

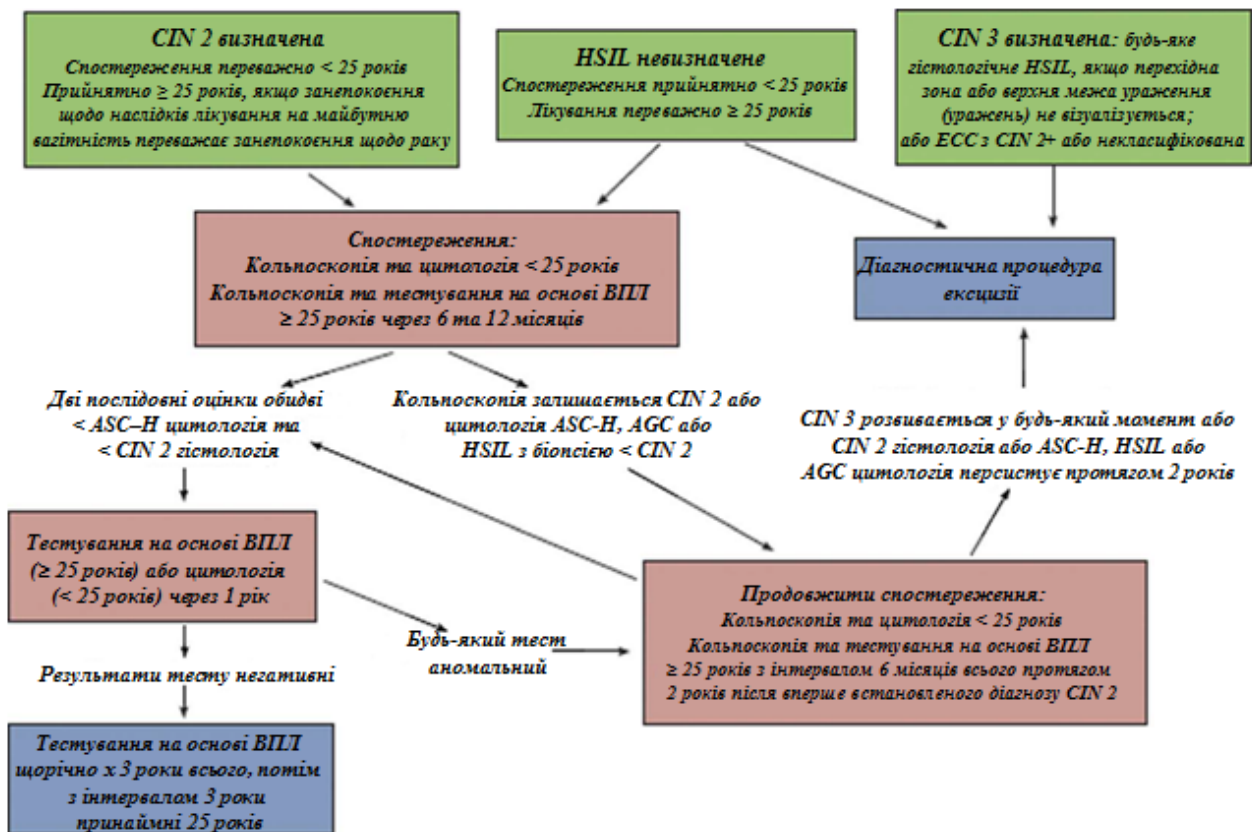


Рисунок 8. На рисунку показано ведення CIN 2 серед пацієнок, у яких занепокоєння щодо впливу лікування на майбутню вагітність переважає занепокоєння щодо раку.

Також розглядається ведення гістологічно верифікованого HSIL без подальшого уточнення у жінок молодше 25 років, для яких прийнятним є спостереження, і у жінок 25 років і старше, для яких перевага віддається лікуванню.

Коментар робочої групи:

Рекомендація: для пацієнок із діагнозом гістологічне HSIL (CIN 2), чії побоювання щодо впливу лікування на майбутню вагітність переважають над

їхніми занепокоєннями щодо раку, прийнятним є або спостереження, або лікування за умови повної візуалізації плоскоклітинно-циліндричного з'єднання та якщо CIN 2+ або не класифікована. CIN не ідентифікується під час взяття зразків з ендоцервікального каналу (СІІ) (див. [Рисунок 8](#)). Якщо гістологічний HSIL не може бути визначений як CIN 2, лікування є кращим, але спостереження є прийнятним (СІІІ). Для пацієнок віком 25 років і старше спостереження включає кольпоскопію та тестування на ВПЛ з інтервалом у 6 місяців протягом 2 років. Якщо під час спостереження всі дослідження демонструють гістологію менше, ніж CIN 2, або менше, ніж цитологія ASC-H, якщо використовується котестування, або негативний результат на ВПЛ, якщо використовується лише тестування на ВПЛ у 2 послідовних зразках з інтервалом у 6 місяців, наступне спостереження проводиться через 1 рік після другого дослідження з використанням тестування на ВПЛ. У разі негативного результату 3 послідовних щорічних обстежень перейдіть до довгострокового спостереження. Якщо CIN 2 залишається наявним протягом 2 років, рекомендується лікування (СІІ). Зауважте, що оригінальний [рисунок 8](#) із Настанови 2019 року було оновлено. Переглянутий [рисунок 8](#) у цьому звіті замінює стару версію та має використовуватися для клінічного ведення.

Джерело: Консенсусні рекомендації щодо управління на основі ризиків ASCCP 2019: оновлення до 2023 року Перкінс, Ребекка Б. MD¹; Гвідо, Річард С. MD²; Касл, Філіп Е. PhD³; Chelmow, David MD⁴; Ейнштейн, Марк Х. MD⁵; Garcia, Francisco MD⁶; Ха, Уорнер К. MD⁷; Кім, Джейн Дж. PhD⁸; Moscicki, Anna-Barbara MD⁹; Наяр, Піту MD¹⁰; Saraiya, Mona MD¹¹; Савайя, Джордж Ф. MD¹²; Wentzensen, Nicolas MD³; Schiffman, Mark MD³; для Комітету з узгоджених рекомендацій з управління на основі ризиків ASCCP 2019 року *Journal of Lower Genital Tract Disease* [28\(1\):p 3-6, січень 2024 р.](#) | DOI: 10.1097/LGT.0000000000000788

Обґрунтування: На відміну від CIN 3, яка вважається прямим попередником раку, CIN 2 має помітну швидкість регресії. Систематичний огляд та мета-аналіз досліджень з 1973 до 2016 роки показали, що серед випадків CIN 2 при консервативному веденні у 50% випадків була регресія, у 32% випадків відзначалась персистенція і у 18% випадків зареєстровано прогресування до CIN 3+. Слід зазначити, що більшість випадків регресії зареєстрована протягом перших 12 місяців, тоді як темпи прогресування продовжували зростати з часом. Частота регресії була вищою (60%) у жінок молодше 30 років²⁹. Нещодавнє дослідження, проведене в КППК за участю 2417 пацієнок, за якими спостерігали в середньому (медіана) протягом 48 місяців з проведенням кольпоскопії та ко-тестування з інтервалом у 6 місяців, виявило аналогічні результати: у 50% випадків відзначалась регресія до CIN 1 або нижче, хоча спостереження, зумовлене персистенцією ВПЛ, продовжувалось; у 30% випадків пацієнтки отримали лікування у зв'язку із персистенцією або прогресуванням, і 20% пацієнок повернулися до рутинного скринінгу. У шести пацієнок з когорти КППК зареєстровано РШМ, половина з яких мали значні затримки з подальшим спостереженням²⁷.

Основним обґрунтуванням для відстрочки лікування CIN 2 є потенційний ризик несприятливих акушерських наслідків після ексцизійної терапії або

аблації; проте ступінь цього ризику є дискусійним¹⁰⁴. Дослідження ускладнюються тим, що пацієнтки з нелікованим CIN мають вищий ризик передчасних пологів, ніж у загальній популяції^{105,106}. Хоча в декількох дослідженнях автори дійшли висновку, що ексцизія пов'язана із підвищеним ризиком передчасних пологів, особливо зі збільшенням глибини ексцизії^{104,105,107-109}, в ряді інших досліджень не виявлено такого зв'язку після поправки на потенційні супутні фактори.¹¹⁰⁻¹¹³ Аблація ймовірно має незначний вплив або взагалі не впливає на несприятливі наслідки вагітності^{105, 107, 108, 114}. У Кокранівському огляді зроблено висновок, що результати слід інтерпретувати з обережністю, оскільки дані мають низьку або дуже низьку якість¹⁰⁵.

I.4 Ведення LSIL (CIN 1) або менше, якому передували результати цитологічно підтвердженого ASC-H або HSIL

Рекомендація: Якщо CIN 2+ не визначається гістологічно після результату цитологічного дослідження ASC-H або HSIL, прийнятним є перегляд цитологічних, гістологічних та кольпоскопічних результатів. Якщо у результаті перегляду отримано зміну інтерпретації, при веденні пацієнтки необхідно дотримуватися настанови щодо переглянутого діагнозу (CIII). Якщо CIN 2+ не виявлено, цитологічне дослідження HSIL ведеться більш агресивно, ніж цитологія ASC-H. Для цитологічного дослідження, результати якого вказують на наявність HSIL, але згідно з результатами біопсії виявлено гістологічне LSIL (CIN 1) або нижче, прийнятні або негайна процедура діагностичної ексцизії, або спостереження з тестуванням на основі ВПЛ та кольпоскопією через 1 рік за умови, що в останньому випадку під час первинної кольпоскопії перехідна зона та верхня межа будь-якого ураження повністю візуалізувалися, а також за умови, що результати дослідження зразка ендocerвіксу, якщо він був отриманий, були нижчими, ніж CIN 2 (BII). Для ASC-H, якщо при кольпоскопії перехідна зона та верхня межа будь-якого ураження повністю візуалізувалися, а також результати дослідження матеріалу зразка ендocerвіксу, якщо він був отриманий, були негативними, рекомендується спостереження з тестуванням на основі ВПЛ через 1 рік; виконання процедури діагностичної ексцизії не рекомендується (BII). Для цитології HSIL та ASC-H, якщо обрано спостереження, і всі тестування негативні при візиті через 1 рік, повторне тестування на основі ВПЛ рекомендується через 1 рік (через 2 роки після первинного результату цитологічного дослідження). Якщо всі тестування негативні як під час 1-річного візиту, так і під час візиту через 2 роки, рекомендується повернутися для повторного тестування на основі ВПЛ через 3 роки, а надалі продовжити тривале спостереження (Розділ J.3). Якщо протягом періоду спостереження будь-яке тестування виявить відхилення від норми, рекомендується повторна кольпоскопія та ведення на основі отриманих результатів біопсії. Процедура діагностичної ексцизії рекомендується пацієнткам з результатами цитологічного дослідження HSIL під час візиту через 1 або 2 роки або з результатами ASC-H, які зберігаються при візиті через 2 роки (CIII) (див. Рис. 9, 10).

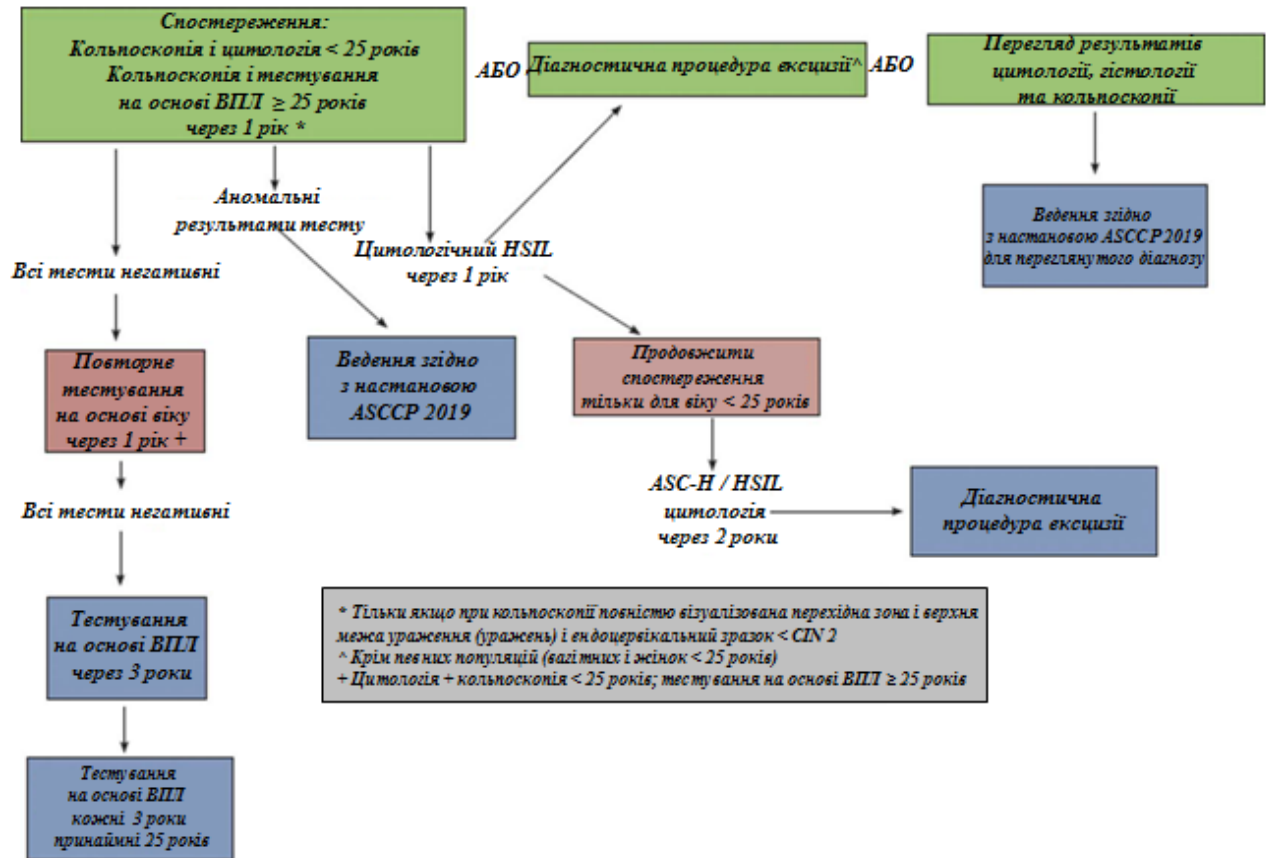


Рисунок 9. На рисунку описано ведення гістологічно верифікованого LSIL (CIN 1), якому передусє цитологічно підтвержене HSIL.

Обґрунтування: У пацієток з діагнозом гістологічного LSIL (CIN 1) після цитології HSIL і ASC-H 1-річний ризик CIN 3+ становить 3,9% і 1,4% відповідно⁵. Оскільки цитологія HSIL пов'язана з більш високим ризиком, ніж цитологія ASC-H, кольпоскопія рекомендується додатково до тестування на основі ВПЛ при наступному візиті через 1 рік, якщо не було виконано ексцизії. Відсутність CIN 2+ при кольпоскопії у пацієток з цитологією HSIL не означає, що ураження CIN 2+ виключено, хоча наявність прихованого раку у даному випадку малоімовірна. Як наслідок, пацієтки з цитологією HSIL, яким не виконано негайної діагностичної ексцизії, потребують ретельного спостереження. Повідомлялося про нечисленні дослідження цитології HSIL, які проводилися без лікування, з обмеженим подальшим спостереженням; ведення засноване на думці експертів³. Слід зазначити, що при всіх кольпоскопічних дослідженнях, коли не виявляється жодних уражень шийки матки, піхву і вульву необхідно обстежити на наявність вагінальної або вульварної інтраепітеліальної неоплазії.

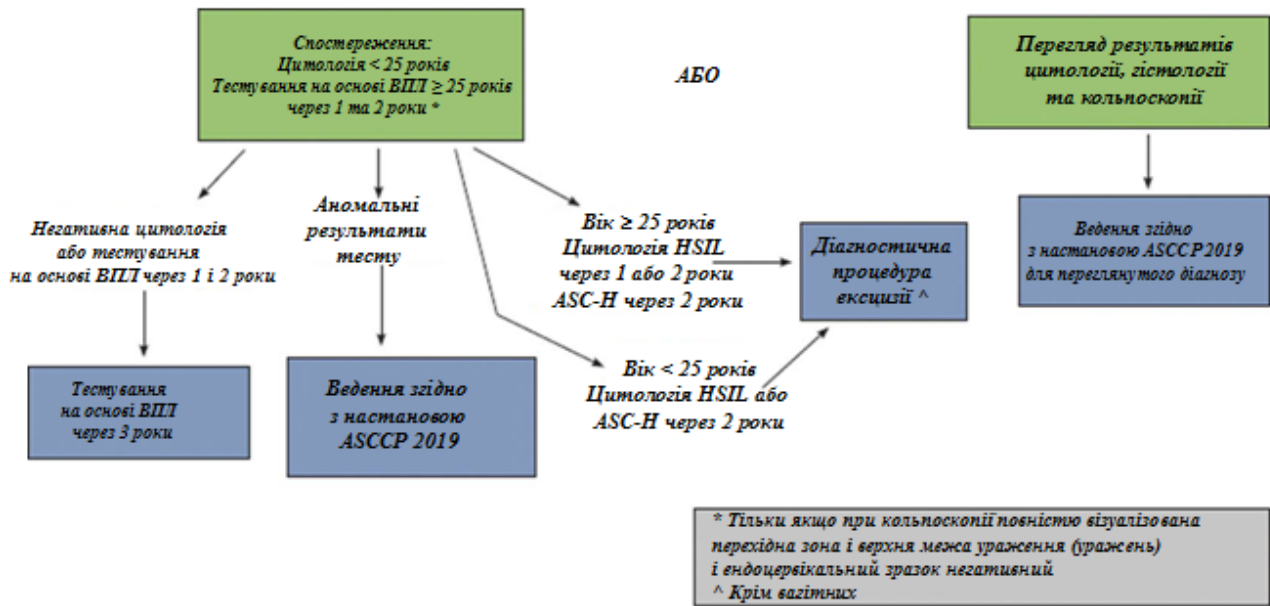


Рисунок 10. Цей рисунок описує ведення гістологічно верифікованого LSIL (CIN 1), якому передують цитологічно підтверджені ASC-H.

1.5 Гістологічно верифіковане LSIL (CIN 1), діагностоване повторно протягом щонайменше 2 років

Рекомендація: Для пацієток віком 25 років і старше з гістологічним LSIL (CIN 1), яким встановлено діагноз при послідовних візитах протягом щонайменше 2 років, перевага надається спостереженню (ВІІ), але й лікування є прийнятним (СІІІ). Якщо обрано лікування і при кольпоскопії повністю візуалізується перехідна зона та усі ураження, прийнятним є лікування методом ексцизії або абляції (СІІ).

Обґрунтування: Гістологічне LSIL (CIN 1) є гістологічним проявом ВПЛ-інфекції. CIN 1 може бути обумовлена як ВПЛ високого онкогенного ризику, так і ВПЛ низького ризику, а також може бути спричинена персистуючою інфекцією 1 типу чи послідовним інфікуванням різними типами. ВПЛ 16 типу рідше зустрічається при CIN 1, ніж при CIN 3³. Гістологічне LSIL (CIN 1) і цитологічні ASC-US / ВПЛ+ та LSIL біологічно однакові, і тому їх ведення повинно бути подібним. Показники регресії є високими, особливо у молодих пацієток, а подальший діагноз CIN 2+ зустрічається рідко, незалежно від того, чи CIN 1 була виявлена в зразку ендоцервіксу, чи при біопсії зони трансформації^{3, 115}. Дані КППК продемонстрували подібний відносно низький 5-річний ризик CIN 3+, що складав приблизно 2%, якщо CIN 1 або відсутність ураження були виявлені при кольпоскопії / біопсії після ВПЛ-позитивних цитологічних досліджень ASC-US або LSIL. За даними КППК у осіб з CIN 1 при біопсії під час 2 послідовних візитів подальше спостереження показало, що 52% були ВПЛ-негативними, 48% – ВПЛ-позитивними, а у групі ВПЛ-позитивних у 92% випадків виявлено цитологію NILM, ASC-US або LSIL. Дослідження серед 126 жінок, яким було виконано LEEP при CIN 1, діагностованій при послідовних візитах протягом 2 років, показало, що у 87%

випадків виявлено CIN 1 або отримано негативне патологогістологічне дослідження, тоді як у 13% випадків спостерігалось гістологічне HSIL (CIN 2+)¹¹⁶. На основі цих даних та з огляду на потенційну шкоду лікування, ці рекомендації надають перевагу тривалому спостереженню за пацієнтками з гістологічним LSIL (CIN 1), діагностованим при послідовних візитах протягом щонайменше 2-х років. Лікування є прийнятним варіантом, заснованим на перевагах пацієнтки після спільного прийняття рішення. Оскільки безпосередній оціночний ризик CIN 3+ складає менше 25% порогу для лікування, це вважається особливою ситуацією.

I.6 Ведення AIS: Впровадження рекомендацій Американського товариства гінекологічної онкології

Американське товариство гінекологічної онкології нещодавно завершило розробку настанови щодо ведення AIS; рекомендації з ризик-орієнтованого ведення схвалені консенсус-комітетом ASCCP у 2019 році і наведені нижче в узагальненому вигляді. Докази не класифіковані, оскільки консенсусний комітет не проводив перегляду первинних даних.

Рекомендація: Процедура діагностичної ексцизії рекомендована всім пацієнткам з діагнозом AIS, встановленим за результатами біопсії шийки матки, для виключення інвазивної аденокарциноми, навіть якщо у подальшому планується виконання гістеректомії. При виконанні процедури ексцизії слід оптимально видалити ураження із захопленням інтактних ділянок, аби полегшити оцінку країв резекції. Хоча конізація холодним ножом не має переваг перед LEEP, навмисне руйнування зразка при виконанні LEEP з подальшою ендocerвікальною ексцизією «top hat» (верхньої межі) для досягнення бажаної довжини ексцизії є неприпустимим. Бажаною є довжина вилученого зразка не менше 10 мм, яка може бути збільшена до 18-20 мм для пацієток, які не стурбовані впливом лікування на майбутню вагітність. Ці розміри є кращими незалежно від того, чи планується гістеректомія.

Після первинної діагностики гістеректомія є найкращим методом лікування для всіх пацієток з гістологічним діагнозом AIS, хоча лікування зі збереженням репродуктивної функції є прийнятним для належним чином відібраних пацієток. Для пацієток з підтвердженою AIS з негативними краями резекції ексцизійного препарату перевага надається простій гістеректомії. У пацієток з підтвердженою AIS з позитивними краями резекції ексцизійного препарату перевага надається повторній ексцизії для досягнення негативних країв, навіть якщо надалі планується виконання гістеректомії. Для пацієток з AIS і стійкими позитивними краями резекції, для яких виконання додаткової процедури ексцизії не є можливим, прийнятною є проста або модифікована радикальна гістеректомія. Після гістеректомії рекомендується спостереження відповідно до рекомендацій ASCCP щодо спостереження за пролікованою CIN 2+ (Розділ J.3).

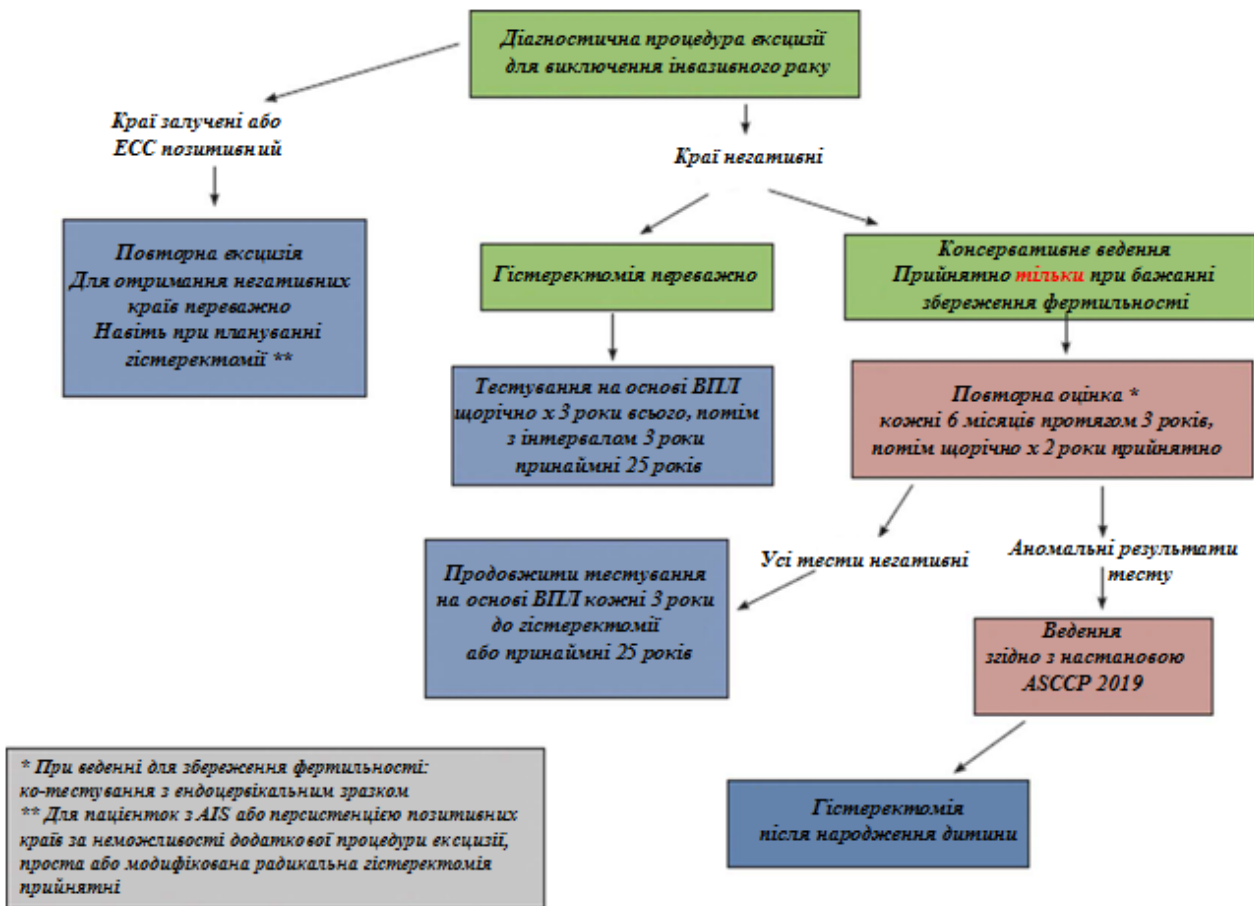


Рисунок 11. Цей рисунок описує ведення AIS. Цей алгоритм ведення розроблений Американським товариством гінекологічної онкології та схвалений в рамках консенсусу ASCCP щодо ризик-орієнтованого ведення.

Для пацієнток репродуктивного віку, які планують вагітність у майбутньому, допустиме ведення зі збереженням фертильності за допомогою процедури ексцизії за умови, що досягнуті негативні краї ексцизійного зразка, а пацієнтка бажає і може дотримуватися рекомендацій щодо спостереження. Якщо після максимальних спроб ексцизії не вдається досягти негативних країв резекції, ведення зі збереженням фертильності не рекомендується. Для пацієнток, яким здійснюється ведення зі збереженням фертильності, рекомендується спостереження з проведенням ко-тестування та забором зразків ендocerвіксу кожні 6 місяців протягом щонайменше 3 років, потім щорічно протягом принаймні 2 років або до виконання гістеректомії. Для пацієнток із стабільно негативними результатами ко-тестування та зразків ендocerвіксу протягом 5 років допустимо збільшити інтервал спостереження до одного разу на кожні 3 роки, починаючи з шостого року спостереження. Невеликі ретроспективні дослідження показали, що результати тестування на ВПЛ є кращим предиктором рецидиву захворювання. Тому для пацієнток із стабільно негативними результатами ко-тестування та зразків ендocerвіксу продовження спостереження є прийнятним після завершення дітонародження. Для пацієнток, які мають позитивні результати тестування на ВПЛ або патологічні результати

цитологічного/гістологічного дослідження під час спостереження, перевага надається гістеректомії після завершення дітонародження (див. Рис. 11).

Обґрунтування: Товариство гінекологічної онкології нещодавно провело огляд літератури та опублікувало рекомендації щодо ведення AIS. У рекомендаціях ASCCP прийнято рекомендації Товариства гінекологічної онкології; додаткові деталі представлені у довіднику Товариства гінекологічної онкології¹¹⁷. Коротке резюме обґрунтування наведено нижче. Гістеректомія рекомендується при AIS з кількох причин. AIS часто знаходиться в межах ендоцервікального каналу, а кольпоскопічні зміни можуть бути мінімальними; тому визначення необхідної довжини зразка для ексцизії шийки матки може бути складним. Аденокарцинома *in situ* також має вищий ризик бути мультифокальною, тому негативні краї на зразку, отриманому під час процедури ексцизії, не гарантують повного висічення пухлини. Важливо, що у разі гістологічної AIS при біопсії інвазивний рак може бути виключений без діагностичної процедури ексцизії. Нарешті, хоча покращення виявлення та лікування попередників плоскоклітинного раку (наприклад, CIN 3) асоціюється зі зниженням захворюваності на інвазивну плоскоклітинну карциному, це не було продемонстровано для AIS¹¹⁸. Через труднощі в діагностиці та моніторингу AIS гістеректомія залишається стандартним методом лікування AIS для пацієток, які не бажають вагітності в майбутньому. Для пацієток, які мають репродуктивні плани, спостереження після ексцизійної процедури залишається варіантом, але це пов'язано з менш ніж 10% ризиком рецидиву AIS і невеликим ризиком розвитку інвазивного раку, навіть при негативних краях. Як стан країв, так і зразок ендоцервіксу, отриманий під час ексцизії, прогнозують залишкову хворобу та ризик інвазивного раку на зразках, отриманих під час гістеректомії. Після лікування результати тестування на ВПЛ є найсильнішим предиктором рецидиву AIS¹¹⁹⁻¹²².

Ж. Спостереження пацієтки після аномальних результатів

Ж.1 Вказівки щодо конкретних тестувань та інтервалів між тестуваннями при веденні аномальних результатів

Рекомендація: Після отримання аномальних результатів скринінгового тесту на РШМ для пацієток 25 років і старше, результатів біопсії під контролем кольпоскопії або після лікування гістологічного HSIL, перевага надається спостереженню з використанням або тільки тестування на ВПЛ, або ко-тестування (AI). Спостереження за допомогою тільки цитологічного дослідження шийки матки є прийнятним у випадку, якщо тестування на ВПЛ або ко-тестування є неможливим (СIII). Цитологічне дослідження рекомендується проводити з інтервалом у 6 місяців, якщо для ВПЛ або ко-тестування рекомендовані інтервали в 1 рік, і щорічно, якщо для ВПЛ або ко-тестування рекомендовані інтервали в 3 роки (AII). Цитологічне дослідження слід використовувати для пацієток молодше 25 років, з переходом на тестування на основі ВПЛ у віці 25 років або старше (AII).

Обґрунтування: Особи, які отримували лікування з приводу гістологічного HSIL або з нещодавнім аномальним результатом скринінгового тесту, мають підвищений ризик передраку шийки матки, що вимагає ретельного

спостереження.^{5,123} Тестування на ВПЛ та ко-тестування є більш чутливими, ніж тільки цитологія, при виявленні CIN 2+ як після кольпоскопії, так і після лікування.¹²⁴⁻¹²⁶ Оскільки існує незначна різниця між ко-тестуванням і тільки тестуванням на ВПЛ у виявленні рецидиву або персистенції CIN 2+, будь-яке з цих тестувань може використовуватися для спостереження.^{126,127} Оскільки цитологія менш чутлива, ніж тестування на ВПЛ або ко-тестування, цитологічне дослідження необхідно проводити частіше, щоб досягти аналогічної чутливості для виявлення CIN 3+. Наприклад, у випадках цитології низького ступеня з подальшою кольпоскопією/біопсією, якщо виявлено нижче, ніж CIN 2, рекомендується повторне тестування через 1 рік. Якщо повторний тест на ВПЛ має негативний результат, 5-річний ризик CIN 3+ становить 0,51%, що відповідає 3-річним повторним дослідженням. Однак, якщо подальшим тестом є тільки цитологічне дослідження з негативним результатом, 5-річний ризик CIN 3+ становить 1,5%, що узгоджується з 1-річним повторним дослідженням.

Ж.2 Короткострокове спостереження після лікування гістологічно верифікованого HSIL

Рекомендація: Тестування на основі ВПЛ бажано проводити через 6 місяців після лікування, незалежно від стану країв ексцизійного зразка (ВП) (див. Рис. 7). Якщо результати тестування на ВПЛ позитивні, слід провести кольпоскопію і прицільну біопсію (АП). Допустимим є повторне обстеження через 6 місяців з проведенням кольпоскопії та вишкрібання цервікального каналу – ЕСС (ВІІ).

При позитивних результатах у краях зразка на CIN 2+ або при виявленні CIN 2+ при проведенні ЕСС під час ексцизії у пацієток віком 25 років і старше, які не занепокоєні потенційним впливом лікування на результати майбутньої вагітності, допустимим є проведення повторної ексцизії або спостереження. Для спостереження перевага надається тестуванню на основі ВПЛ через 6 місяців; також прийнятним є проведення кольпоскопії та ЕСС через 6 місяців. Пацієткам молодше 25 років або тим, хто стурбований потенційним впливом лікування на майбутні результати вагітності, рекомендується спостереження (Див. розділ Ж.3 для подальшого ведення). Якщо після ексцизійного лікування відзначається рецидив гістологічного HSIL (CIN 2+), а повторна ексцизія неможлива або небажана, рекомендується гістеректомія (див. Рис. 7).

Обґрунтування: Переважне використання тестування на основі ВПЛ (ко-тестування або первинне тестування на ВПЛ) підтверджується доказами того, що тестування на ВПЛ після лікування є найбільш точним предиктором результату лікування.¹²⁵ Хоча відносний ризик персистенції або рецидиву гістологічного HSIL (CIN 2+) майже в 5 разів вищий після ексцизійного лікування з позитивними краями зразка порівняно з негативними краями (ВР 4,8; 95% ДІ 3,2–7,2)¹⁰³, лише 56% (95% ДІ 49–66%) випадків персистенції або рецидиву передраку шийки матки було передбачено за статусом позитивних країв ексцизії. Низька здатність стану країв бути предиктором персистенції або рецидиву передраку є аргументом проти диференціації подальшого тестування

лише на основі стану країв. Навпаки, здатність тестування на основі ВПЛ прогнозувати персистенцію або рецидив гістологічного HSIL (CIN 2+) становить 91% (95% ДІ 82-96%) і істотно не відрізняється між пацієнтками з позитивними та негативними краями. Абсолютний ризик персистенції або рецидиву гістологічного HSIL (CIN 2+) після ексцизії з позитивними краями становить 17% (95% ДІ 13-22%). Однак повторна ексцизія без повторного тестування вважається прийнятною для деяких пацієток після відповідного консультування та врахування віку, ймовірності подальшої усунення гістологічного HSIL/ ВПЛ-інфекції, занепокоєння щодо впливу лікування на майбутню вагітність та здатності дотримуватися рекомендацій щодо спостереження.

І.3 Вказівки щодо довгострокового спостереження після лікування гістологічно верифікованих або цитологічно підтверджених змін високого ступеня

Рекомендація: Для пацієток, які отримали лікування з приводу гістологічного або цитологічного HSIL, після первинного тестування на основі ВПЛ через 6 місяців перевага надається щорічному тестуванню на ВПЛ або ко-тестуванню до отримання трьох негативних результатів поспіль (AII). Після початкового періоду інтенсивного спостереження рекомендується продовжувати огляди з інтервалом у 3 роки протягом щонайменше 25 років після лікування гістологічних змін високого ступеня (гістологічне HSIL, CIN 2, CIN 3 або AIS) або цитологічних змін високого ступеня (HSIL або персистенція ASC-H), навіть якщо вік пацієтки перевищує 65 років (BII). Коли пацієтки, які в анамнезі отримали лікування з приводу гістологічних або цитологічних змін високого ступеня, досягають віку 65 років, після завершення початкового 25-річного періоду спостереження подальше спостереження з 3-річними інтервалами є прийнятним і може тривати до тих пір, поки дозволяє стан здоров'я пацієтки (BIII). Припинення скринінгу рекомендується, якщо пацієтка має обмежену очікувану тривалість життя. Рекомендується ведення відповідно до найвищого ступеня патології, виявленого при гістологічному або цитологічному дослідженні.

Обґрунтування: За даними КППК, 5-річний ризик CIN 3+ після лікування CIN 3 при 1, 2 та 3 негативних ко-тестуваннях або первинних тестуваннях на ВПЛ становив 1,7%/2,0%, 0,68%/0,91% та 0,35%/0,44% відповідно⁵. Тому рекомендується щорічне спостереження за допомогою ко-тестування або тестування на ВПЛ до отримання трьох негативних результатів щорічного тестування на основі ВПЛ. Після третього негативного тестування на основі ВПЛ дані КППК свідчать про те, що 5-річний ризик CIN 3+ залишається вищим, ніж поріг 0,15% для повернення до рутинного, 5-річного цервікального скринінгу на ВПЛ. Довгострокові популяційні дослідження підтверджують цей висновок, демонструючи стійке дворазове збільшення ризику РШМ після лікування гістологічного HSIL. Ризик зберігається протягом щонайменше 25 років і, як здається, збільшується у пацієток старше 50 років^{123, 128, 129}. Тому рекомендується продовжувати 3-річне спостереження протягом щонайменше 25 років. Оскільки ризик РШМ, як здається, залишається вищим, ніж у

загальній популяції¹²³, продовження скринінгу до тих пір, поки дозволяє стан здоров'я пацієнтки, є прийнятним.

Ж.4 Вказівки щодо довгострокового спостереження після цитологічно підтверджених змін низького ступеня (ВПЛ-позитивні NILM, ASC-US або LSIL) або гістологічно верифікованого LSIL (CIN 1) без ознак гістологічно верифікованих чи цитологічно підтверджених змін високого ступеня

Рекомендація: Рекомендується продовжувати спостереження пацієнток із первинно діагностованими цитологічними або гістологічними змінами низького ступеня або ВПЛ-інфекціями відповідно до оцінки ризику з використанням наявних даних (СШ).

Обґрунтування: 5-річний ризик CIN 3+ при аномальних результатах скринінгових тестів без ознак цитологічного або гістологічного HSIL з подальшим негативним тестуванням на основі ВПЛ склав 0,51% після першого негативного тесту та 0,23% після другого негативного тесту. Таким чином, пацієнтки досягають критеріїв 3-річного інтервалу після другого негативного тестування на основі ВПЛ⁵. Можливість проведення точної оцінки ризику для трьох або більше циклів негативного тестування після патологічних змін обмежена дуже малою кількістю діагнозів CIN 3+ у пацієнток зі стійко негативними результатами подальшого тестування після цитологічних або гістологічних уражень низького ступеня. Оцінено ризик для двох поширених сценаріїв, пов'язаних із довгостроковим негативним спостереженням. Перший – ВПЛ + / NILM з наступними 3 циклами негативного ко-тестування. У КППК передбачуваний 5-річний ризик CIN 3+ становив 0,17% (95% ДІ 0,14-0,44%), тому нині рекомендується продовжувати тестування з інтервалом у 3 роки. До другої групи увійшли пацієнтки з ураженнями низького ступеня, з відсутністю CIN 2+ за даними кольпоскопії, та 3 циклами негативних результатів ко-тестування. Ця група мала оцінений 5-річний ризик CIN 3+ 0,03% (95% ДІ 0,0-0,19%), таким чином, має право на повернення до 5-річного інтервалу. 5-річні ризики CIN 3+ для різних клінічних сценаріїв будуть переоцінені по мірі накопичення даних більш тривалого спостереження або можливості модифікації ризику на основі генотипування, після чого загальнодоступні таблиці будуть відповідним чином змінені (<https://CervixCa.nlm.nih.gov/RiskTables>).

К. Особливі групи пацієнток

Вступ: Настанови, описані вище, відносяться до осіб середнього ризику з інтактною шийкою матки і базуються, в основному, на даних скринінгу та ведення пацієнток віком від 25 до 65 років з популяції КППК. Однак деякі популяції вимагають особливого підходу щодо ведення. Ведення пацієнток молодше 25 років, вагітних, з імуносупресією, після гістеректомії та старше 65 років детально описано нижче.

К.1 Ведення пацієнток молодше 25 років

У настановах 2012 року пацієнтки віком від 21 до 24 років вважалися особливою популяцією. У даній настанові консенсус полягав у тому, щоб позначити цю групу як «пацієнтки молодше 25 років».

Первинне ведення пацієнтки після отримання аномального результату скринінгового тесту. *Рекомендація:* Для пацієнок молодше 25 років з результатом цитологічного скринінгу низького ступеня – LSIL, ВПЛ-позитивні ASC-US або ASC-US без тестування на ВПЛ – рекомендується повторне цитологічне дослідження через 1 та 2 роки після отримання первинного аномального результату (ВІІ). У разі виявлення цитології високого ступеня (HSIL, ASC-H, AGC, AIS) або цитології низького ступеня під час візиту через 2 роки рекомендується проведення кольпоскопії (ВІІ). При ASC-US за наявності негативних результатів рефлекторного тестування на ВПЛ рекомендується повторне цитологічне дослідження через 3 роки (ВІІ). Після двох негативних результатів цитологічних досліджень поспіль рекомендується повернутися до рутинного скринінгу на основі віку (ВІІ). При результатах кольпоскопії нижче CIN 2 (тобто гістологічне LSIL [CIN 1] або нижче) повторити цитологічне дослідження через 1 рік (ВІІ), і діяти, як зазначено вище (наприклад, повторити цитологічне дослідження для ASC-US/LSIL, кольпоскопію для ASC-H або вище). При досягненні пацієнтками віку 25 років лікарям слід перейти до використання оцінок ризику (див. Рис. 12, 13).

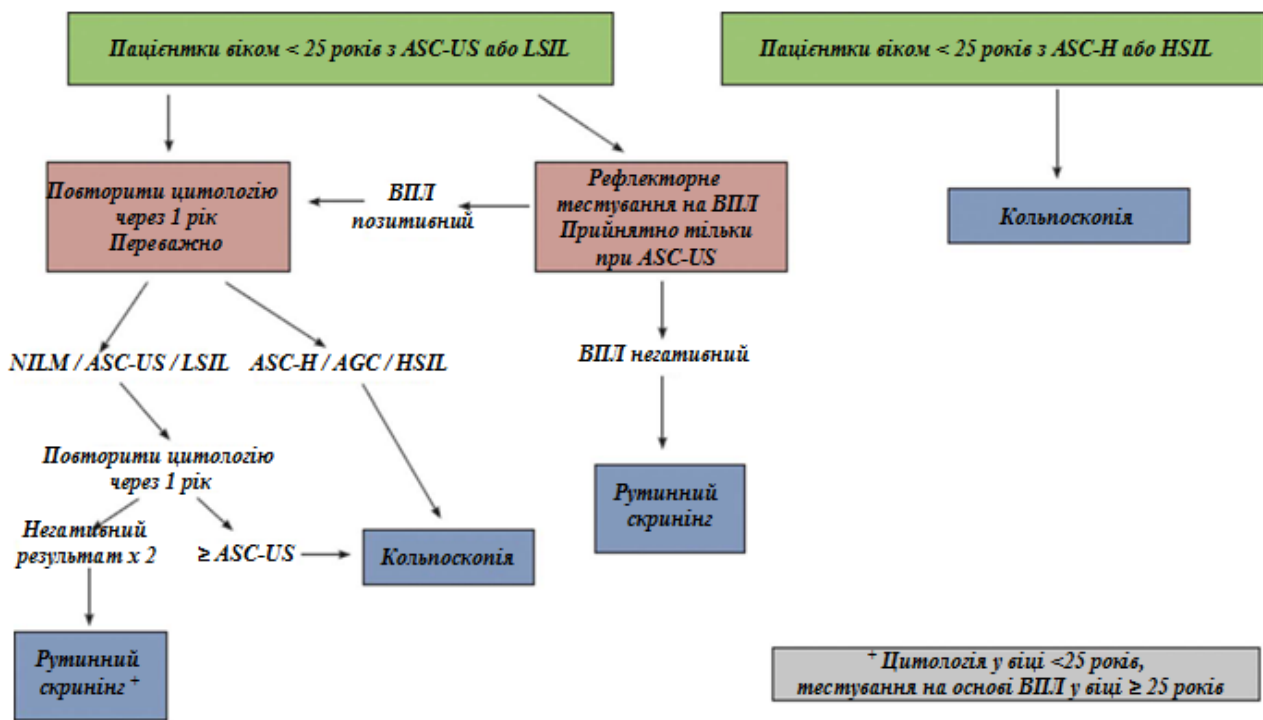


Рисунок 12. Ілюстрація описує ведення цитологічно підтверджених патологічних змін у пацієнок молодше 25 років.

Коментар робочої групи: Враховуючи, що в Україні не вакцинована популяція на відміну від американських жінок, тому пропонується розглянути можливість проведення ВПЛ тестування при цитологічному LSIL у жінок з 21 року.

Обґрунтування: Вакцинація проти ВПЛ стала доступною в США в 2006 році, і пацієнтки цільового віку для вакцинації зараз увійшли до вікової групи молодше 25 років¹³⁰. Отже очікується, що популяційні ризики CIN 3+ для конкретних результатів скринінгу знизяться завдяки поєднанню

індивідуального та колективного імунітету. Спостереження показано при результатах цитології низького ступеня (ASC-US, LSIL), які, ймовірно, представляють інфекції, не пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу, з високою ймовірністю регресії та низьким ризиком швидкого прогресування до раку. Точна оцінка ризику для цієї вікової групи є дуже складною, оскільки вакцинація швидко змінює популяційний ризик CIN 3+, а консервативні настанови 2012 року рекомендують не проводити кольпоскопію або біопсію при незначних відхиленнях цитології, що обмежує можливість точного визначення рівня CIN 3+ в цій віковій групі. Таким чином, за відсутності нових переконливих даних для зміни ведення в цій віковій групі, алгоритми 2012 року залишаються в силі. *Настанови, викладені у цьому документі, розроблені з метою адаптації до змін в охопленні населення вакцинацією, а також до нових технологій; очікується, що врахування впливу вакцинації проти ВПЛ на поширеність ВПЛ-інфекції на популяційному рівні змінить рекомендації щодо ведення в найближчому майбутньому.*

Коментар робочої групи: *Настанова для осіб віком від 25 років, які обстежуються лише за допомогою цитології, слід дотримуватися Настанови 2012 року. У Настанові 2012 року кольпоскопія рекомендована для плоскоклітинного інтраепітеліального ураження низького ступеня (LSIL) або більш серйозної цитологічної інтерпретації.*

Джерело: Консенсусні рекомендації щодо управління на основі ризиків ASCCP 2019: оновлення до 2023 року Перкінс, Ребекка Б. MD¹; Гвідо, Річард С. MD²; Касл, Філіп Е. PhD³; Chelmow, David MD⁴; Ейнштейн, Марк Х. MD⁵; Garcia, Francisco MD⁶; Ха, Уорнер К. MD⁷; Кім, Джейн Дж. PhD⁸; Moscicki, Anna-Barbara MD⁹; Наяр, Ріту MD¹⁰; Saraiya, Mona MD¹¹; Савайя, Джордж Ф. MD¹²; Wentzensen, Nicolas MD³; Schiffman, Mark MD³; для Комітету з узгоджених рекомендацій з управління на основі ризиків ASCCP 2019 року *Journal of Lower Genital Tract Disease* [28\(1\):p 3-6, січень 2024 р.](#) | DOI: 10.1097/LGT.0000000000000788

Ведення пацієнток молодше 25 років з цитологічним дослідженням ASC-H та HSIL. *Рекомендація:* Пацієнткам молодше 25 років з цитологічним дослідженням ASC-H або HSIL (AII) рекомендується проведення кольпоскопії. Невідкладне лікування без гістологічного підтвердження не рекомендується (див. Рис. 13).

Обґрунтування: Хоча загальна поширеність CIN 3+ є нижчою, результати цитології ASC-H пов'язані з вищим ризиком CIN 3+, ніж ASC-US, навіть у пацієнток молодше 25 років³. Тому кольпоскопія є виправданою для оцінки шийки матки на наявність CIN 3+. Невідкладне лікування без гістологічного підтвердження не є виправданим у цій популяції через високу частоту усунення CIN 2+ та потенційну шкоду від лікування.

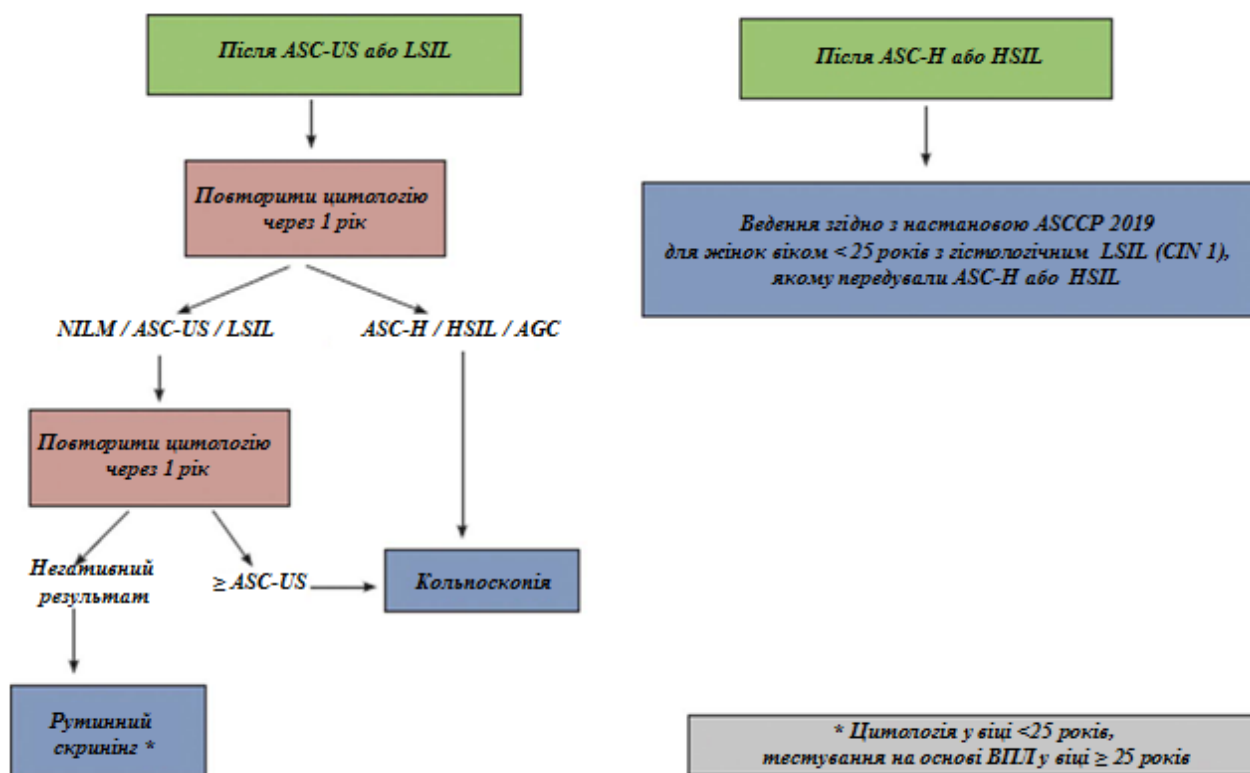


Рисунок 13. Ілюстрація описує ведення гістологічно верифікованого LSIL (CIN 1) у пацієнок молодше 25 років.

Ведення пацієнок молодше 25 років з гістологічними ураженнями нижче CIN 2 з попередньо отриманими результатами цитологічного дослідження ASC-H і HSIL. Рекомендація: У пацієнок молодше 25 років рекомендується спостереження та не рекомендується проведення процедури діагностичної ексцизії при попередніх даних цитологічного дослідження ASC-H або HSIL та при виявленні при кольпоскопії з біопсією CIN 1 або нижче, якщо перехідна зона та верхня межа всіх уражень повністю візуалізується, результат гістологічного дослідження зразка ендocerвіксу не перевищує CIN 2, а перегляд результатів гістологічного/цитологічного дослідження не змінює діагнозу. Для пацієнок з цитологією HSIL рекомендується спостереження з кольпоскопією та цитологічним дослідженням через 1 та 2 роки. Для пацієнок з цитологією ASC-H рекомендується цитологічне дослідження через 1 та 2 роки; при повторному виявленні ASC-US або вище рекомендується кольпоскопія. При виявленні CIN 2+ ведення здійснюється згідно з настановами, описаними у наступному розділі. При персистенції цитологічних змін високого ступеня (HSIL, ASC-H) без гістологічного HSIL протягом 2 років рекомендується процедура діагностичної ексцизії (якщо пацієнтка не вагітна). При неповній візуалізації перехідної зони чи верхньої межі всіх уражень рекомендується процедура діагностичної ексцизії (див. Рис. 9, 10).

Обґрунтування: CIN 1 або нижче, якій передують результати цитологічного дослідження ASC-H або HSIL, є рідкісним діагнозом і недостатньо представлена в популяції КППК. Обґрунтування консервативного ведення для цієї клінічної ситуації обговорюється у розділі I.4.

Ведення пацієнок молодше 25 років з гістологічним HSIL (CIN 2 або CIN 3). *Рекомендація:* Пацієнткам молодше 25 років з гістологічним HSIL (CIN 3) рекомендується лікування; а спостереження неприпустиме (EII). Для пацієнок молодше 25 років з гістологічним HSIL (CIN 2) перевага надається спостереженню; а лікування є прийнятним (BII). Для пацієнок молодше 25 років з гістологічним HSIL, не уточненим як CIN 2 або CIN 3, допустимо спостереження або лікування. Спостереження включає кольпоскопію та цитологічне дослідження з інтервалом 6 місяців. Якщо під час спостереження за гістологічним HSIL усі результати цитологічного дослідження є нижчими ніж ASC-H, а результати гістологічного дослідження є нижчими ніж CIN 2 через 6 та 12 місяців, наступне спостереження проводиться через 1 рік після другого обстеження. Якщо CIN 2 або неуточнене гістологічне HSIL зберігається протягом 2-х років, рекомендується лікування. При неповній візуалізації перехідної зони чи ураження (уражень) рекомендується ексцизійне лікування (див. Рис. 8).

Обґрунтування: РШМ нечасто зустрічається у пацієнок молодше 25 років, незважаючи на високу поширеність ВПЛ-інфекції та гістологічних уражень високого ступеня (особливо CIN 2)^{16, 131}. Пацієнтки молодшого віку мають більш високі показники регресії гістологічного HSIL (особливо CIN 2) і нижчі ризики прогресування до інвазивного раку^{26,27,132,133}. Тому для цієї популяції допустимі менш інтенсивні стратегії ведення, які не включають тестування на ВПЛ. Винятком є CIN 3, яка вважається прямим передраком шийки матки і підлягає лікуванню в будь-якому віці.

К.2 Ведення пацієнок під час вагітності

Рекомендація: Під час вагітності рекомендується ведення пацієнок з аномальними результатами скринінгу з використанням тих самих ПКД для спостереження та кольпоскопії, що встановлені для невагітних пацієнок (CIII). ЕСС, біопсія ендометрія та лікування без біопсії під час вагітності є неприйнятними (EIII). Процедура діагностичної ексцизії або повторна біопсія рекомендуються тільки при підозрі на рак на підставі цитологічного дослідження, кольпоскопії або гістологічного дослідження (BII). Якщо гістологічний HSIL (CIN 2 або CIN 3) діагностовано при першій кольпоскопії під час вагітності, перевага надається виконанню кольпоскопії та тестуванню (цитологічне дослідження або тестування на ВПЛ залежно від віку) кожні 12–24 тижні, але допустимо відкласти кольпоскопію до післяпологового періоду (BII). При підозрі на інвазію чи погіршенні зовнішнього вигляду ураження рекомендується повторна біопсія (BII). Лікування гістологічного HSIL (CIN 2 або CIN 3) під час вагітності не рекомендується (DII). Якщо AIS діагностовано під час вагітності, перевага надається направленню до гінеколога-онколога, але допустимим є ведення гінекологом, який має досвід діагностики за допомогою кольпоскопії та лікування AIS (CIII).

У післяпологовому періоді кольпоскопію рекомендується проводити не раніше, ніж через 4 тижні після пологів (BII). У пацієнок з гістологічним HSIL (CIN 2 або CIN 3), яке діагностовано під час вагітності, при виявленні ураження при кольпоскопії після пологів допустимо проведення ексцизійного лікування

або повного діагностичного обстеження (цитологічне дослідження шийки матки, ВПЛ та біопсія) (ВІ). За відсутності ураження при кольпоскопії рекомендовано повне діагностичне обстеження; невідкладне лікування не рекомендується (ВІ).

Обґрунтування: Вагітні розглядаються як особлива популяція, в якій слід обирати варіанти ведення та лікування, зважуючи ризик для плода та матері порівняно з ризиком відсутності раку. Вважається, що швидкість прогресування РШМ не відрізняється під час вагітності. Розглянуті настанови щодо ведення вагітних пацієнок 2012 року³, а також проведений огляд літератури, виданої після 2012 року¹³⁴⁻¹³⁹. Прийняття ПКД в 2019 році зумовило необхідність внесення змін до настанови 2012 року, яка базувалася на результатах тестування. Хоча ризик передраку у вагітних пацієнок не є підвищеним, гіперемія шийки матки та інші фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на ймовірність виявлення передраку та раку. Відомо, що досвід лікаря щодо проведення кольпоскопії, особливо під час обстеження вагітної пацієнтки, впливає на здатність візуально відрізнити рак від змін, пов'язаних із вагітністю, що збільшує ризик пропущеного діагнозу раку. Під час вагітності бажано, щоб кольпоскопію проводив досвідчений лікар.

Інтервали, рекомендовані для подальшого спостереження, відносно широкі, враховуючи досвід та рівень лікаря щодо проведення кольпоскопії, термін гестації та потенційну неможливість спостереження. Вагітність, ймовірно, не змінює ризик або швидкість прогресування передраку до РШМ, а біопсія під контролем кольпоскопії у вагітних пацієнок вважається безпечною. Настави 2019 року дозволяють відкласти проведення кольпоскопії при незначних відхиленнях у жінок з попереднім негативним результатом тестування на ВПЛ або кольпоскопії, при якій не було виявлено CIN 2+. Таким чином, жінки, направлені на кольпоскопію згідно з настановами 2019 року, матимуть вищий ризик поширеної CIN 3+ через відсутність попереднього скринінгу або персистенцію ВПЛ-інфекції. Загалом, дані щодо вагітності є обмеженими, однак, спільне прийняття рішень з урахуванням як стану вагітної пацієнтки, так і плода, має вирішальне значення для ведення.

Хоча ризик прогресування раку під час вагітності є низьким, за оцінками, приблизно 11% молодих матерів втрачають медичне страхування у післяпологовому періоді. Ця втрата доступу до медичної допомоги найбільше впливає на тих, хто має найвищий ризик розвитку РШМ; частка тих, хто втратив страховку, може бути в 2–3 рази вищою серед пацієнок з низьким рівнем доходу і представників меншин, а також мешканок штатів, в яких не впроваджено програму Medicaid¹⁴⁰. Для осіб, які не мали права на медичне страхування до вагітності, догляд під час вагітності є унікальною подією, що полегшує вступ до системи охорони здоров'я. Однак покриття програми Medicaid часто припиняється наприкінці календарного місяця, в якому відбулися пологи, або через 6–8 тижнів після пологів. Оскільки більшість пологів у США відбуваються у осіб, які мають Medicaid, вагітність може дати можливість виявити передрак і навіть РШМ в цій популяції. При розробці

настанов враховувався доступ до медичної допомоги. Особи, яким проводиться скринінг нерегулярно, або які не в змозі здійснити відповідне подальше спостереження, мають підвищений ризик розвитку РШМ¹⁴¹.

К.3 Ведення пацієток із імуносупресією

До пацієток з імуносупресією відносяться хворі з ВІЛ, трансплантацією солідного органу або алогенних гемопоетичних стовбурових клітин, а також пацієтки із системним червоним вовчаком та із запальними захворюваннями кишечника або ревматологічними захворюваннями, що потребують поточного імуносупресивного лікування. Рекомендації щодо скринінгу РШМ для осіб, які живуть із ВІЛ, підтверджуються все більшою кількістю публікацій, включаючи проспективні дослідження. Хоча дані літератури щодо інших популяцій з імуносупресією залишаються обмеженими, ці стани, що пригнічують клітинний імунітет, також пов'язані з вірус-індукованими раками, включаючи РШМ^{142,143}. Тому в рекомендаціях щодо скринінгу РШМ та ведення аномальних результатів для осіб з імуносупресією без ВІЛ використовуються настанови, розроблені для осіб, які живуть з ВІЛ¹⁴⁴: скринінг повинен починатися протягом 1 року після першого статевого контакту і продовжуватися протягом усього життя пацієтки: щорічно протягом 3 років, потім кожні 3 роки (тільки цитологічне дослідження) до досягнення 30-річного віку, а далі або продовжувати тільки цитологічне дослідження, або проводити ко-тестування кожні 3 роки після 30 років.

Рекомендація: Пацієткам з імуносупресією будь-якого віку рекомендується направлення на кольпоскопію при всіх результатах цитологічного дослідження, зокрема при ВПЛ-позитивних ASC-US або вище. Якщо за результатами ASC-US тестування на ВПЛ не проводиться, рекомендується повторне цитологічне дослідження через 6–12 місяців із направленням на кольпоскопію при ASC-US або вище. При будь-якому результаті ASC-US або вище за результатами повторного цитологічного дослідження або у випадку позитивного результату тестування на ВПЛ рекомендується направлення на кольпоскопію. Для всіх результатів цитології LSIL або вище (включаючи ASC-H, AGC, AIS та HSIL) рекомендується направлення на кольпоскопію, незалежно від результатів тестування на ВПЛ, якщо воно проводилося.

Обґрунтування: Через вищий ризик CIN 3+ серед ВІЛ-позитивних осіб з цитологічними змінами низького ступеня рекомендується направлення на кольпоскопію при ВПЛ-позитивних ASC-US¹⁴⁵. Відсутність даних у КППК унеможливорює оцінку ризику для пацієток із імуносупресією. Сексуально активні пацієнти з ВІЛ-інфекцією віком до 21 року можуть мати високий рівень прогресування до передраку. Подібні проспективні дані щодо підлітків, які інфікувалися ВІЛ у перинатальному періоді, відсутні, але до 30% дівчат-підлітків, інфікованих перинатальним шляхом, мали ASC-US або вище при першому цитологічному дослідженні шийки матки. Через відносно високу поширеність ВПЛ у віці до 30 років ко-тестування на ВПЛ не рекомендується проводити пацієткам з ВІЛ молодше 30 років¹⁴⁴.

Коментар робочої групи: Оновлені Настанови щодо опортуністичних інфекцій рекомендують починати скринінг на рак шийки матки у віці 21 року, що є зміною порівняно з попередніми Настановами, які рекомендували починати скринінг через 1 рік після початку статевого життя.

Джерело: Консенсусні рекомендації щодо управління на основі ризиків ASCCP 2019: оновлення до 2023 року Перкінс, Ребекка Б. MD¹; Гвідо, Річард С. MD²; Касл, Філіп Е. PhD³; Chelmow, David MD⁴; Ейнштейн, Марк Х. MD⁵; Garcia, Francisco MD⁶; Ха, Уорнер К. MD⁷; Кім, Джейн Дж. PhD⁸; Moscicki, Anna-Barbara MD⁹; Наяр, Піту MD¹⁰; Saraiya, Mona MD¹¹; Савайя, Джордж Ф. MD¹²; Wentzensen, Nicolas MD³; Schiffman, Mark MD³; для Комітету з узгоджених рекомендацій з управління на основі ризиків ASCCP 2019 року *Journal of Lower Genital Tract Disease* [28\(1\):p 3-6, січень 2024 р.](#) | DOI: 10.1097/LGT.0000000000000788

К.4 Ведення пацієнток після гістеректомії

Рекомендація: Після встановлення діагнозу за результатами гістологічних або цитологічних змін високого ступеня може бути виконана гістеректомія з причин, пов'язаних або не пов'язаних з патологією шийки матки. Якщо гістеректомія проводиться з метою лікування, пацієнткам потрібно провести 3 послідовних щорічних тестування на ВПЛ до початку довгострокового спостереження. Довгострокове спостереження після лікування гістологічного HSIL (CIN 2 або CIN 3) або AIS включає тестування на ВПЛ з інтервалом у 3 роки протягом 25 років, незалежно від того, виконувалась пацієнтці гістеректомія з метою лікування або в будь-який момент протягом періоду спостереження (СП). Для пацієнток, яким виконана гістеректомія, але не встановлено діагнозу CIN 2+ протягом попередніх 25 років, або які завершили 25-річний період спостереження, скринінг, як правило, не рекомендується. Проте, якщо скринінг все ж таки проводиться, ведення випадків із аномальними результатами вагінального скринінгового тесту слід здійснювати відповідно до опублікованих рекомендацій (ВІ)¹⁴⁶.

Обґрунтування: Ризик вагінальної інтраепітеліальної неоплазії високого ступеня підвищений у пацієнток, яким виконано гістеректомію для лікування гістологічного HSIL¹⁴⁶. Хоча тестування на ВПЛ не схвалено FDA для вагінальних зразків, чутливість тестування на основі ВПЛ після гістеректомії за показанням гістологічного HSIL ймовірно вища, ніж тільки цитологічного дослідження¹⁴⁷. У пацієнток, яким проведено гістеректомію з приводу доброякісного захворювання та здійснено скринінг за допомогою цитологічного дослідження та/або тестування на ВПЛ, при результатах цитології ВПЛ-позитивні ASC-US та LSIL слід проводити подальше спостереження через 12 місяців; і тільки пацієнток з цитологічними змінами високого ступеня (HSIL, ASC-H, AGC) слід негайно направляти на вагінальну кольпоскопію¹⁴⁸.

К.5 Ведення пацієнток старше 65 років із наявністю патологічних змін в анамнезі

Рекомендація: Якщо пацієнткам старше 65 років проводять тестування на ВПЛ, ко-тестування або цитологічне дослідження, рекомендується їх ведення

відповідно до настанови для пацієнок віком від 25 до 65 років (СІІ). Якщо тестування під час спостереження рекомендовано у зв'язку з аномальними результатами скринінгу в анамнезі або лікуванням передраку, припинення спостереження неприйнятне, якщо стан здоров'я пацієнтки є задовільним і тестування є можливим (DІІ). Припинення спостереження рекомендується для пацієнок з обмеженою очікуваною тривалістю життя (EІІІ).

Обґрунтування: Скринінг пацієнок старше 65 років повинен проводитися відповідно до національних настанов^{14,149}. Однак, приблизно 20% випадків РШМ виникають у пацієнок старше 65 років^{150,151}. Для зниження ризику раку у пацієнок старше 65 років попередні консенсусні настанови включали продовження тестування у пацієнок з аномальними результатами, а також у тих, хто не відповідає критеріям припинення спостереження^{13,14,152}. Хоча чутливість цитологічного дослідження, тестування на ВПЛ та кольпоскопії, ймовірно, вища у пацієнок у репродуктивному віці, ніж у постменопаузі, дані свідчать про те, що скринінг пацієнок старше 65 років призводить до зниження ризику подальшого розвитку РШМ¹⁵³. Оскільки припинення рутинного скринінгу рекомендується у адекватно обстежених пацієнок у віці 65 років, дані про прогностичну цінність специфічних результатів скринінгових тестів у пацієнок похилого віку є обмеженими. Однак, оскільки рівень захворюваності на рак залишається значним у віці після 65 років^{150, 151} і такі процедури для діагностики раку, як мамографія, біопсія молочної залози та колоноскопія, рекомендовані після 65 років¹⁵⁴⁻¹⁵⁶, прийнято консенсусне рішення використовувати настанови для пацієнок у віці від 25 до 65 років при оцінці літніх людей з аномальними результатами, але без обмежень тривалості життя. Пацієнтки з раніше виявленою СІN 3+, ймовірно, мають підвищений довічний ризик розвитку РШМ або піхви, і, таким чином, можуть потребувати спостережного тестування після досягнення віку 65 років¹²³. Однак, комфорт пацієнтки та обмеження щодо розміщення та обстеження пацієнок похилого віку повинні бути враховані при прийнятті спільного рішення про те, коли припинити скринінг. Можна розглянути можливість застосування вагінального естрогену протягом обмеженого часу (3 тижні) для отримання адекватного зразка¹⁵⁷.

L. Поточні міркування і майбутні напрямки

L.1 Поточні міркування

Настанови 2019 року розроблені з урахуванням факторів, які впливають на ПКД. Робочі групи розглянули фактори ризику з метою визначення їх важливості для включення в клінічні рекомендації, враховуючи як величину впливу на оціночний ризик, так і можливість збору точних даних в клінічній практиці для обґрунтування ведення пацієнтки. На оцінку ризику суттєво впливає анамнез скринінгу, особливо поточні результати тестування на ВПЛ та цитологічного дослідження, попередні результати тестування на ВПЛ та гістологічне HSIL в анамнезі. Анамнез скринінгу пацієнок часто невідомий, тому невідомий анамнез розглядався окремо як фактор ризику. Додаткові фактори розглядалися через їх зв'язок з РШМ в літературних джерелах: вакцинація проти ВПЛ, вік, використання гормональної контрацепції, наявність

в анамнезі інфекцій, що передаються статевим шляхом, паритет, куріння, ожиріння та сексуальна поведінка, включаючи вік першого статевого акту та наявність декількох статевих партнерів. Вакцинація проти ВПЛ у підлітковому віці (як правило, у віці до 18 років) ймовірно знижує ризик інфікування ВПЛ 16 та 18 типу і пов'язаного з ним гістологічного HSIL^{158, 159}. Однак, статус вакцинації проти ВПЛ був виключений з цього перегляду настанов, оскільки (а) настанови щодо ведення є дуже консервативними в популяції молодше 25 років; (б) поширеність своєчасної вакцинації проти ВПЛ в популяції віком від 25 до 29 років в даний час є нижчою, ніж необхідна для формування колективного імунітету¹⁶⁰, таким чином, зміна рекомендацій для цієї популяції в цілому ще не є виправданою, та (с) надання індивідуальних рекомендацій, заснованих на віці початку вакцинації та кількості отриманих доз, є недоцільним у Сполучених Штатах внаслідок відсутності пов'язаних між собою, всеосяжних реєстрів імунізації на рівні штатів. Загалом, жоден з інших факторів не спричиняв клінічно значущого ризику, окрім того, що обумовлений скринінговими факторами, зазначеними вище. Тому додаткові фактори не включені в оцінку ризику. Аналіз обмежений для пацієток з великим стажем куріння в анамнезі та молодше 30 років.

L.2 Майбутні напрямки

Наступній групі з вивчення нових технологій буде запропоновано продовжити процес досягнення консенсусу та забезпечити постійне оновлення настанов у майбутньому по мірі того, як нові тести стануть доступними для ведення пацієток. По мірі досягнення віку скринінгу особами, вакцинованими у підлітковому віці, очікується зниження загальної поширеності ВПЛ-інфекції у популяції, особливо генотипів ВПЛ 16 та 18 типу. Настанови, викладені в цьому документі, розроблені з метою адаптації до зниження поширеності онкогенних ВПЛ внаслідок вакцинації проти ВПЛ, а також нових технологій скринінгу та ведення. Оскільки дані про ризики CIN 3+, пов'язані з результатами скринінгових тестів, стають доступними для осіб віком від 25 до 29 років, які отримали своєчасну вакцинацію, ми очікуємо, що зниження поширеності ВПЛ-інфекції на популяційному рівні вплине на рекомендації щодо ведення цієї вікової групи у найближчому майбутньому. Крім того, нові технології, що з'являються на ринку, будуть оцінюватися щодо їх користі для покращення діагностики та лікування CIN 3+. Як приклади клінічно корисних продуктів можна навести ті, які мають підвищену специфічність для виявлення аномальних змін високого ступеня або дозволяють при тривалому спостереженні розрізняти випадкові (нові) та поширені (персистуючі) ВПЛ-інфекції. Конкретні нові технології не перераховані, оскільки створення повного переліку продуктів, що розробляються, виходить за рамки цієї статті.

Найближчим часом також завершиться аналіз витрат, переваг та ефективності. Група з високоякісної медичної допомоги склала програму майбутніх досліджень, що включає імітаційне моделювання для оцінки якості життя та економічних наслідків запропонованих змін у веденні пацієток із аномальними результатами скринінгових тестів на РШМ впродовж декількох циклів скринінгу.

Нарешті, перед нами стоїть завдання поширити ці настанови на території Сполучених Штатів для створення нового національного стандарту надання медичної допомоги при аномальних результатах скринінгових тестів на РШМ. Перехід від рекомендацій, які легко запам'ятовуються лікарями, до настанов, які враховують як поточні результати, так і анамнез захворювання, є серйозним завданням. Однак результатом успішного впровадження має стати зниження кількості надлишкових обстежень та інвазивних процедур у пацієнок з низьким ризиком та виявлення пацієнок з високим ризиком, які отримують користь від більш інтенсивного спостереження. Максимізація переваг профілактики раку з одночасною мінімізацією шкоди від гіпердіагностики та надмірного лікування є важливою, але надскладною метою, і ці настанови вимагають більш надійних планів впровадження порівняно з попередніми спробами. Процес поширення настанови включатиме комплексний план комунікації та розповсюдження з використанням найкращих практик інформування про ризики та зміцнення здоров'я. До нього входять такі компоненти: презентації на національних, регіональних і місцевих нарадах, робота в соціальних мережах для залучення лікарів і медичних товариств, а також розробка рекламних матеріалів з відповідями на поширені запитання. Додаткові напрямки для майбутніх досліджень включають розробку процесу оцінки та впливу цих нових рекомендацій на клінічну практику. Оскільки найбільша кількість випадків захворювання на РШМ припадає на частку жінок з низьким рівнем доходу та представниць меншин, особливий акцент буде зроблено на роботі з цими спільнотами та лікарями, які їх обслуговують.

Література

Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.*2020;70:7-30.
2. Islami F, Fedewa SA, Jemal A. Trends in cervical cancer incidence rates by age, race/ethnicity, histological subtype, and stage at diagnosis in the United States. *Prev Med.* 2019;123:316-323.
3. Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adeno-carcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *Int J Cancer.*2016;139:1040-1045.
4. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: up-dated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320:687-705.
5. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.*2012;62:147-172.
6. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papilloma-virus infection. *Nat Rev Dis Primers.*2016;2:16086.
7. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in adults aged 18-69: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* 2017;280:1-8.
8. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RL, Bentley JR. Regression and progression predictors of CIN2 in women younger than 25 years. *J Low Genit Tract Dis.*2016;20:213-217.
9. de Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavi-rus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2-13.
10. Bekos C, Schwameis R, Heinze G, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8:6383.
11. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contempo-rary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine.* 2020;22:100293.
12. Lenhoff A. The five FDA-approved HPV assays. *Medical Laboratory Observer.* July 1, 2012.
13. Nelson R. FDA OKs HPV DNA test for primary cervical cancer screening. *Medscape Medical News.* April 24, 2014.
14. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Executive Summary: New Approaches in the Evaluation for High-Risk Human Papillomavirus Nucleic Acid Detection Devices. Prepared for the March 8, 2019 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee. FDA; 2019. Accessed March 23, 2020. [fda.gov/media/ 12279 9/download](https://www.fda.gov/media/122799/download)
15. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recom-mendation statement. *JAMA.* 2018; 320:674-686.
16. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human pap-illomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136:178-182.
17. Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, Thrall M. A review of the FDA-approved mo-lecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol.*2019;8:284-292.
18. Castle PE, Xie X, Xue X, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on the clinical meaning of cervical screen-ing results. *Prev Med.* 2019;118:44-50.

19. Castle PE, Kinney WK, Xue X, et al. Role of screening history in clinical meaning and optimal management of positive cervical screening results. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111:820-827.
20. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin.*2002;52:342-362.
21. Perkins RB, Guido RL, Castle PE, et al; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24:29.
22. Zhao C, Crothers BA, Ghofrani M, et al. Human papillomavirus genotyping testing practice in 2014: results of a College of American Pathologists national survey. *Arch Pathol Lab Med.*2016;140:1364-1370.
23. Zhao C, Moriarty AT, Ghofrani M, et al. Human papillomavirus testing and re-reporting rates in 2012: results of a College of American Pathologists national survey. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:757-761.
24. Watson M, Benard V, Flagg EW. Assessment of trends in cervical cancer screening rates using healthcare claims data: United States, 2003-2014. *Prev Med Rep.* 2018;9:124-130.
25. Watson M, Benard V, King J, Crawford A, Saraiya M. National assessment of HPV and Pap tests: changes in cervical cancer screening, National Health Interview Survey. *Prev Med.* 2017;100:243-247.
26. Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst.*2016;109:djw216.
27. Naber SK, Matthijsse SM, Rozemeijer K, Penning C, de Kok IM, van Ballegooijen M. Cervical cancer screening in partly HPV vaccinated cohorts—a cost-effectiveness analysis. *PLoS One.* 2016; 11:e0145548.
28. Pedersen K, Burger EA, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: the value of stratifying guidelines. *Eur J Cancer.* 2018;91:68-75.
29. Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer.*2016;139:2771-2780.
30. Walker TY, Elam-Evans LD, Singleton JA, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:874-882.
31. Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years—United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:909-917.
32. Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years—United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:718-723.
33. Boersma P, Black LI. Human Papillomavirus Vaccination Among Adults Aged 18-26, 2013-2018. NCHS Data Brief no. 354. National Center for Health Statistics; 2020.
34. Canfell K, Caruana M, Gebiski V, et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med.*2017;14:e1002388.
35. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.*2019;365:l1161.
36. Racey CS, Albert A, Donken R, et al. Cervical intraepithelial neoplasia rates in British Columbia women: a population-level data linkage evaluation of the school-based HPV immunization program. *J Infect Dis.* 2020;221:81-90.

37. McClung NM, Gargano JW, Bennett NM, et al. Trends in human papillomavirus vaccine types 16 and 18 in cervical pre-cancers, 2008-2014. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28:602-609.
38. McClung NM, Lewis RM, Gargano JW, Querec T, Unger ER, Markowitz LE. Declines in vaccine-type human papillomavirus prevalence in females across racial/ethnic groups: data from a national survey. *J Adolesc Health.*2019;65:715-722.
39. Wright TC Jr, Parvu V, Stoler MH, et al. HPV infections and cytologic abnormalities in vaccinated women 21-34 years of age: results from the baseline phase of the Onclarity trial. *Gynecol Oncol.*2019;153:259-265.
40. Brawley O, Byers T, Chen A, et al. New American Cancer Society process for creating trustworthy cancer screening guidelines. *JAMA.* 2011;306:2495-2499.
41. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA.* 2015;314:1599-1614.
42. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:250-281.
43. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Soulsby MA. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis, No. 2058. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018. Accessed May 1, 2020. ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526306/
44. Kim JJ, Burger EA, Regan C, Sy S. Screening for cervical cancer in primary care: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.*2018;320:706-714.
45. Kim JJ, Burger EA, Regan C, Sy S. Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018. Accessed May 1, 2020. [uspstf.org/uspstf/document/modeling-study/cervical-cancer-screening](https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/modeling-study/cervical-cancer-screening)
46. North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR). NAACCR Incidence Data-Cancer in North America (CiNA) Analytic File, 1995-2016, Public Use (which includes data from the Centers for Disease Control and Prevention's National Program of Cancer Registries [NPCR], the Canadian Council of Cancer Registries Provincial and Territorial Registries, and the National Cancer Institute's SEER Registries), certified by the NAACCR as meeting high-quality incidence data standards for the specified time periods. NAACCR; 2019.
47. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (seer.cancer.gov). SEER*Stat Database: Mortality - All COD, Aggregated With State, Total U.S. (1990-2017) <Katrina/Rita Population Adjustment>, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released December 2019. Underlying mortality data provided by National Center for Health Statistics.
48. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence-Based Mortality-SEER 18 Registries (Excluding Louisiana) Research Data, November 2018 Submission (2000-2016) <Katrina/Rita Population Adjustment>-Linked To County Attributes-Total U.S., 1969-2017 Counties. Surveillance Research Program, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute; 2019.
49. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 2016;353:i2016.
50. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevas M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i3633.
51. Bloomfield HE, Olson A, Greer N, et al. Screening pelvic examinations in asymptomatic, average-risk adult women: an evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.*2014;161:46-53.

52. Habbema D, Weinmann S, Arbyn M, et al. Harms of cervical cancer screening in the United States and the Netherlands. *Int J Cancer*. 2017;140:1215-1222.
53. Perkins RB, Anderson BL, Gorin SS, Schulkin JA. Challenges in cervical cancer prevention: a survey of U.S. obstetrician-gynecologists. *Am J Prev Med*. 2013;45:175-181.
54. Cooper CP, Saraiya M. Cervical cancer screening intervals preferred by U.S. women. *Am J Prev Med*. 2018;55:389-394.
55. Pratte MA, Griffin A, Ogazi C, et al. Racial/ethnic disparities in cervical cancer screening services among contractors of the Connecticut Breast and Cervical Cancer Early Detection Program. *Health Equity*. 2018;2:30-36.
56. White MC, Shoemaker ML, Benard VB. Cervical cancer screening and incidence by age: unmet needs near and after the stopping age for screening. *Am J Prev Med*. 2017;53:392-395.
57. Thiel de Bocanegra H, Navarro SK, Nonzee NJ, et al. Trends in cervical cancer screening in California's family planning program. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22:171-177.
58. Yu L, Sabatino SA, White MC. Rural-urban and racial/ethnic disparities in invasive cervical cancer incidence in the United States, 2010-2014. *Prev Chronic Dis*. 2019;16:E70.
59. Benard VB, Thomas CC, King J, et al. Vital signs: cervical cancer incidence, mortality, and screening—United States, 2007-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:1004-1009.
60. Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger racial disparity in the United States. *Cancer*. 2017;123:1044-1050.
61. Hall IJ, Tangka FKL, Sabatino SA, Thompson TD, Graubard BI, Breen N. Patterns and trends in cancer screening in the United States. *Prev Chronic Dis*. 2018;15:E97.
62. Fedewa SA, Cokkinides V, Virgo KS, Bandi P, Saslow D, Ward EM. Association of insurance status and age with cervical cancer stage at diagnosis: National Cancer Database, 2000-2007. *Am J Public Health*. 2012;102:1782-1790.
63. Yoo W, Kim S, Huh WK, et al. Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PLoS One*. 2017;12:e0172548.
64. Castle PE, Kinney WK, Cheung LC, et al. Why does cervical cancer occur in a state-of-the-art screening program? *Gynecol Oncol*. 2017;146:546-553.
65. Dinkelspiel H, Fetterman B, Poitras N, et al. Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older. *Gynecol Oncol*. 2012;126:203-206.
66. Eddy D. Cervical cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 1980;30:215-223.
67. Fink DJ. Change in American Cancer Society checkup guidelines for detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 1988;38:127-128.
68. Moscicki AB, Cox JT. Practice Improvement in Cervical Screening and Management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14:73-80.
69. Fontaine PL, Saslow D, King VJ. ACS/ASCCP/ASCP guidelines for the early detection of cervical cancer. *Am Fam Physician*. 2012;86:501, 506-507.
70. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;156:880-891, W312.
71. US Census Bureau. Estimates of the Residential Population by Single Year of Age and Sex for the United States: April 1, 2010 to July 1, 2017. Accessed November 9, 2018. https://www.census.gov/data/tables/time-series/demo/population/national-detail.html#par_textimage_1537638156
72. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155:698-705, w216.

73. Argyri E, Papaspyridakos S, Tsimplaki E, et al. A cross sectional study of HPV type prevalence according to age and cytology. *BMC Infect Dis.* 2013;13:53.
74. Stoler MH, Wright TC, Parvu V, et al. The Onclarity Human Papillomavirus Trial: design, methods, and baseline results. *Gynecol Oncol.* 2018;149:498-505.
75. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383:524-532.
76. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:249-257.
77. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364:1678-1683.
78. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423-428.
79. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of CIN 3+ to guide the management of women aged 21 to 24 years. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 suppl 1):S64-S68.
80. Wentzensen N, Nason M, Schiffman M, Dodd L, Hunt WC, Wheeler CM. No evidence for synergy between human papillomavirus genotypes for the risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in a large population-based study. *J Infect Dis.* 2014;209:855-864.
81. Castanon A, Leung VMW, Landy R, Lim AWW, Sasieni P. Characteristics and screening history of women diagnosed with cervical cancer aged 20-29 years. *Br J Cancer.* 2013;109:35-41.
82. Lonnberg S, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:1354-1361.
83. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer.* 2003;89:88-93.
84. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009;339:b2968.
85. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A, Paci E, Sasieni P. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. *Br J Cancer.* 2004;90:1784-1786.
86. Landy R, Birke H, Castanon A, Sasieni P. Benefits and harms of cervical screening from age 20 years compared with screening from age 25 years. *Br J Cancer.* 2014;110:1841-1846.
87. Maura G, Chaignot C, Weill A, Alla F, Heard I. Cervical cancer screening and subsequent procedures in women under the age of 25 years between 2007 and 2013 in France: a nationwide French healthcare database study. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27:479-485.
88. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;360:k499.
89. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD008478.
90. McClung NM, Gargano JW, Park IU, et al. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women —United States, 2008 and 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:337-343.
91. Gargano JW, Park IU, Griffin MR, et al. Trends in high-grade cervical lesions and cervical cancer screening in 5 states, 2008-2015. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1282-1291.
92. Oliver SE, Unger ER, Lewis R, et al. Prevalence of human papillomavirus among females after vaccine introduction—National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003-2014. *J Infect Dis.* 2017;216:594-603.

93. Wright TC Jr, Stoler MH, Parvu V, et al. Detection of cervical neoplasia by human papillomavirus testing in an atypical squamous cells-undetermined significance population: results of the Becton Dickinson Onclarity trial. *Am J Clin Pathol.* 2019;151:53-62.
94. Wright TC Jr, Stoler MH, Parvu V, Yanson K, Cooper C, Andrews J. Risk detection for high-grade cervical disease using Onclarity HPV extended genotyping in women, ≥ 21 years of age, with ASC-US or LSIL cytology. *Gynecol Oncol.* 2019;154:360-367.
95. Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:13.
96. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012;30(suppl 5):F123-F138.
97. Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ.* 2012;345:e7789.
98. Ogilvie GS, van Niekerk D, Kraiden M, et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:43-52.
99. Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Kraiden M, et al. A randomized controlled trial of human papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer.* 2010;10:111.
100. Castle PE, Kinney WK, Xue X, et al. Effect of several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: an observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;168:20-29.
101. Zhao C, Weng B, Li Z, Yang H, Austin RM. Follow-up outcomes of a large cohort of low-risk women with negative imaged liquid-based cytology and negative HPV test results. *Am J Clin Pathol.* 2013;139:32-38.
102. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136:189-197.
103. Practice Bulletin No. 168 summary: cervical cancer screening and prevention. *Obstet Gynecol.* 2016;128:923-925.
104. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:622-629.
105. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ.* 2010;340:c1804.
106. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* 2011;12:663-672.
107. Berg AO, Atkins D, Tierney W. Clinical practice guidelines in practice and education. *J Gen Intern Med.* 1997;12(suppl 2):S25-S33.
108. Castanon A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. *PLoS Med.* 2014;11:e1001585.
109. Wang J, Andrae B, Sundstrom K, et al. Effectiveness of cervical screening after age 60 years according to screening history: nationwide cohort study in Sweden. *PLoS Med.* 2017;14:e1002414.
110. Kamineni A, Weinmann S, Shy KK, Glass AG, Weiss NS. Efficacy of screening in preventing cervical cancer among older women. *Cancer Causes Control.* 2013;24:1653-1660.

111. Rosenblatt KA, Osterbur EF, Douglas JA. Case-control study of cervical cancer and gynecologic screening: a SEER-Medicare analysis. *Gynecol Oncol*. 2016;142:395-400.
112. Landy R, Schiffman M, Sasieni PD, et al. Absolute risks of cervical precancer among women who fulfill existing guide-lines based on HPV and cytology cotesting. *Int J Cancer*. 2020;146:617-626.
113. Malagón T, Kulasingam S, Mayrand MH, et al. Age at last screening and remaining lifetime risk of cervical cancer in older, unvaccinated, HPV-negative women: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1569-1578.
114. Gravitt PE, Landy R, Schiffman M. How confident can we be in the current guide-lines for exiting cervical screening? *Prev Med*. 2018;114:188-192.
115. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, Chang K, Gravitt PE. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer Res*. 2012;72:6183-6190.
116. Burger EA, Kim JJ, Sy S, Castle PE. Age of acquiring causal human papilloma-virus (HPV) infections: leveraging simulation models to explore the natural history of HPV-induced cervical cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;65:893-899.
117. Elit L. Role of cervical screening in older women. *Maturitas*. 2014;79:413-420.
118. Isidean SD, Franco EL. Counterpoint: cervical cancer screening guidelines—approaching the golden age. *Am J Epidemiol*. 2013;178:1023-1026; discussion 1027.
119. Hermansson RS, Olovsson M, Hoxell E, Lindstrom AK. HPV prevalence and HPV-related dysplasia in elderly women. *PLoS One*. 2018;13:e0189300.
120. Rustagi AS, Kamineni A, Weinmann S, Reed SD, Newcomb P, Weiss NS. Cervical screening and cervical cancer death among older women: a population-based, case-control study. *Am J Epidemiol*. 2014;179:1107-1114.
121. Lew JB, Simms KT, Smith MA, et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health*. 2017;2:e96-e107.
122. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: a Society of Gynecologic Oncology evidence-based review and recommendations. *Obstet Gynecol*. 2020;135:869-878.
123. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, pre-cancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS*. 2018;32:795-808.
124. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: updated guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1308-1311.
125. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMRW Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-CE4.
126. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Accessed April 9, 2020. aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/343/human-papillomavirus
127. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, et al. Guidelines for cervical cancer screening in immunosuppressed women without HIV infection. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23:87-101.
128. Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJ, van Boven HH, Rookus MA. Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control*. 2010;21:999-1007.

129. Rubin MM. Antenatal exposure to DES: lessons learned...future concerns. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:548-555.
130. National Cancer Institute. What should DES-exposed daughters do? Accessed April 25, 2020. [cancer.gov/about-ncic/our-services/press-releases/2014/04/25/what-should-des-exposed-daughters-do](https://www.cancer.gov/about-ncic/our-services/press-releases/2014/04/25/what-should-des-exposed-daughters-do)
131. Subramaniam A, Fauci JM, Schneider KE, et al. Invasive cervical cancer and screening: what are the rates of un-screened and underscreened women in the modern era? *J Low Genit Tract Dis.*2011;15:110-113.
132. American Cancer Society. American Cancer Society Cancer Prevention and Early Detection Facts and Figures, Tables & Figures 2020. American Cancer Society; 2020.
133. Perkins RB. Personal communication. 2020.
134. Davey DD, Souers RJ, Goodrich K, Mody DR, Tabbara SO, Booth CN. Bethesda 2014 implementation and human papillomavirus primary screening: practices of laboratories participating in the College of American Pathologists PAP Education Program. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143:1196-1202.
135. Nayar R, Goulart RA, Davey DD. Primary HPV cervical cancer screening in the United States: are we ready? *J Am Soc Cytopathol.* 2018;7:50-55.
136. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.*2009;124:516-520.
137. Benard VB, Castle PE, Jenison SA, et al. Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papillomavirus vaccine era. *JAMA Oncol.* 2017;3:833-837.
138. Canfell K, Saville M, Caruana M, et al. Protocol for Compass: a randomised controlled trial of primary HPV testing versus cytology screening for cervical cancer in HPV-unvaccinated and vaccinated women aged 25-69 years living in Australia. *BMJ Open.* 2018;8:e016700.
139. Misra-Hebert AD. Cervical cancer in African American women: optimizing prevention to reduce disparities. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:795-796.
140. Hatcher J, Studts CR, Dignan MB, Turner LM, Schoenberg NE. Predictors of cervical cancer screening for rarely or never screened rural Appalachian women. *J Health Care Poor Underserved.*2011;22:176-193.
141. Bains I, Choi YH, Soldan K, Jit M. Clinical impact and cost-effectiveness of primary cytology versus human papillomavirus testing for cervical cancer screening in England. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:669-675.
142. Castanon A, Rebolj M, Sasieni P. Is a delay in the introduction of human papillomavirus-based cervical screening affordable? *J Med Screen.* 2019;26: 44-49.
143. Madzima TR, Vahabi M, Lofters A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women: focused literature review. *Can Fam Physician.* 2017;63:597-601.
144. Yeh PT, Kennedy CE, de Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2019;4:e001351.
145. Tota JE, Bentley J, Blake J, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med.*2017;98:5-14.
146. Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, et al. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect non-responders in cervical screening programs. *Int J Cancer.* 2007;120:1505-1510.
147. Dzuba IG, Diaz EY, Allen B, et al. The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the Pap test as alternatives in cervical cancer screening. *J Womens Health Gend Based Med.*2002;11:265-275.

148. Crofts V, Flahault E, Tebeu PM, et al. Education efforts may contribute to wider acceptance of human papillomavirus self-sampling. *Int J Womens Health*.2015;7:149-154.
149. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*.2009;360:1385-1394.
150. Jeronimo J, Perkins RB, Scalici J, Pierce JY. Should self-sampling be an option for women in the United States? *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23:54-57.
151. Malone C, Barnabas RV, Buist DSM, Tiro JA, Winer RL. Cost-effectiveness studies of HPV self-sampling: a systematic re-view. *Prev Med*. 2020;132:105953.
152. Winer RL, Tiro JA, Miglioretti DL, et al. Rationale and design of the HOME trial: a pragmatic randomized controlled trial of home-based human papillomavirus (HPV) self-sampling for increasing cervical cancer screening uptake and effectiveness in a U.S. healthcare system. *Contemp Clin Trials*. 2018;64:77-87.
153. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical Cancer Screening (Update). Accessed April 17, 2020. [acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2018/08/cervical-cancer-screening-update](https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2018/08/cervical-cancer-screening-update)
154. Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, Qaseem A; Clinical Guidelines Committee of American College of Physicians. Cervical cancer screening in average-risk women: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;162:851-859.
155. Rerucha CM, Caro RJ, Wheeler VL. Cervical cancer screening. *Am Fam Physician*. 2018;97:441-448.
156. Community Preventive Services Task Force. What Works—Cancer Screening Evidence-Based Interventions for Your Community. Accessed April 30, 2020. [thecommunityguide.org/sites/default/files/asset/What-Works-Factsheet-CancerScreening.pdf](https://www.thecommunityguide.org/sites/default/files/asset/What-Works-Factsheet-CancerScreening.pdf)
157. van der Horst J, Siebers AG, Bulten J, Massuger LF, de Kok IM. Increasing incidence of invasive and in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004-2013. *Cancer Med*. 2017;6:416-423.
158. Cooper CP, Saraiya M. Primary HPV testing recommendations of US providers, 2015. *Prev Med*. 2017;105:372-377.
159. Darwish-Yassine M, Garvin AD, Johnston CM, et al. An assessment of gynecological cytology screening practices among health care providers nationwide. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:650-655.
160. Gerend MA, Shepherd MA, Kaltz EA, Davis WJ, Shepherd JE. Understanding women's hesitancy to undergo less frequent cervical cancer screening. *Prev Med*. 2017;95:96-102.
161. Rendle KA, Schiffman M, Cheung LC, et al. Adherence patterns to extended cervical screening intervals in women undergoing human papillomavirus (HPV) and cytology cotesting. *Prev Med*. 2018;109:44-50.
162. MacLaughlin KL, Jacobson RM, Radecki Breitkopf C, et al. Trends over time in Pap and Pap-HPV cotesting for cervical cancer screening. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28:244-249.
163. Goding Sauer A, Bandi P, Saslow D, Islami F, Jemal A, Fedewa SA. Geographic and sociodemographic differences in cervical cancer screening modalities. *Prev Med*. 2020;133: 106014.
164. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening—a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer*.2008;18:743-748.

ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors, 2019

1. Wright TC, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. *J Low Genit Tract Dis* 2002;6:127–43.
2. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346–55.
3. 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.
4. 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.
5. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimate supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:132–43.
6. Cheung LC, Egemen, Chen et al. A 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24:90–101.
7. Drug and Therapeutics Bulletin. An introduction to patient decision aids. *BMJ* 2013;347:f4147–7.
8. Castle PE, Kinney WK, Xue X, et al. Effect of Several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: an observational cohort study. *Ann Intern Med* 2018;168:20–9.
9. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:501–8.
10. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ, et al. Evidence-based consensus recommendations for colposcopy practice for cervical cancer prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:216–22.
11. 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.
12. Perkins RB, Schiffman M, Guido RS. The next generation of cervical cancer screening programs: making the case for risk-based guidelines. *Curr Probl Cancer* 2018; 42:521–6.
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. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American cancer society, American society for colposcopy and cervical pathology, and American society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137:516–42.
15. Elfgrén 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. 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.
17. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn T, et al. Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Int J Cancer* 2009;125:2151–8.
18. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn ST, et al. Grading the severity of cervical neoplasia based on combined histopathology, cytopathology, and HPV genotype distribution among 1,700 women referred to colposcopy in Oklahoma. *Int J Cancer* 2009;124:964–9.
19. Pauker SG, Kassirer JP. The Threshold Approach to Clinical Decision Making. *N Engl J Med* 1980;302:1109–17.
20. Aareleid T, Pukkala E, Thomson H, et al. Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population. *Eur J Cancer* 1993;29A:745–9.
21. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e900.
22. ASCCP. Committee opinion: evaluation of the cervix in patients with abnormal vaginal bleeding. 2017. Available at: <http://www.asccp.org>. Accessed November 20, 2019.
23. Perkins RB, Fuzzell LN, Lake P, et al. Incorporating Stakeholder Feedback in Guidelines Development for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:167–77.

24. Castle PE, Kinney WK, Cheung LC, et al. Why does cervical cancer occur in a state-of-the-art screening program. *Gynecol Oncol* 2017;146:546–53.
25. Carreon JD, Sherman ME, Guillén D, et al. CIN 2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN 3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:441–6.
26. Wentzensen N, Wilson LE, Wheeler CM, et al. Hierarchical clustering of human papillomavirus genotype patterns in the ASCUS-LSIL triage study. *Cancer Res* 2010;70:8578–86.
27. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, et al. Clinical outcomes after conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN 2) in women ages 21-39 years. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018;11: 165–70.
28. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al. Rate of risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010;116:1373–80.
29. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.
30. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, et al. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol* 2008;129:75–80.
31. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. 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. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:205–42.
32. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition – WHO – OMS. Available at: <https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4006>. Accessed January 10, 2020.
33. 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. [Epub ahead of print].
34. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:46.e1–11.
35. Stoler MH, Wright TC, Parvu V, et al. The onclarity human papillomavirus trial: design, methods, and baseline results. *Gynecol Oncol* 2018;149:498–505.
36. Gage JC, Schiffman M, Hunt WC, et al. Cervical histopathology variability among laboratories: a population-based statewide investigation. *Am J Clin Pathol* 2013;139:330–5.
37. Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, et al. A population-based study of human papillomavirus genotype prevalence in the United States: baseline measures prior to mass human papillomavirus vaccination. *Int J Cancer* 2013;132:198–207.
38. Ekwueme DU, Uzunangelov VJ, Hoerger TJ, et al. Impact of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program on cervical cancer mortality among uninsured low-income women in the U.S., 1991-2007. *Am J Prev Med* 2014;47:300–8.
39. Cheung LC, Pan Q, Hyun N, et al. Mixture models for undiagnosed prevalent disease and interval-censored incident disease: applications to a cohort assembled from electronic health records. *Stat Med* 2017;36:3583–95.
40. Clarke MA, Darragh TM, Nelson E, et al. Reporting and assessing the quality of diagnostic accuracy studies for cervical cancer screening and management. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:157–66.
41. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:946–9.
42. 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.
43. Stoler MH, Wright TC Jr., Sharma A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 2011;135:468–75.
44. Arbyn M, Roelens J, Simoons C, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Mar28; (3):CD008054. doi:10.1002/14651858.CD008054.pub2.
45. Gage JC, Hunt WC, Schiffman M, et al. Similar risk patterns after cervical screening in two large U.S. populations: implications for clinical guidelines. *Obstet Gynecol* 2016;128:1248–57.

46. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425–34.
47. SEER. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html#incidence-mortality>. Accessed October 7, 2019.
48. Silver MI, Andrews J, Cooper CK, 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;132:725–35.
49. Smith HJ, Leath CA, Huh WK, et al. See-and-treat for high-grade cytology: do young women have different rates of high-grade histology? *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:243–6.
50. Kuroki LM, Bergeron LM, Gao F, et al. See-and-treat loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical cytology: are we overtreating? *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:247–51.
51. Numnum TM, Kirby TO, Leath CA, et al. A prospective evaluation of ‘see and treat’ in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis* 2005;9:2–6.
52. Cho H, Kim JH. Treatment of the patients with abnormal cervical cytology: a “see-and-treat” versus three-step strategy. *J Gynecol Oncol* 2009;20:164–8.
53. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:144–7.
54. 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.
55. Stoler MH, Wright TC, Ferenczy A, et al. Routine use of adjunctive p16 immunohistochemistry improves diagnostic agreement of cervical biopsy interpretation: results from the CERTAIN study. *Am J Surg Pathol* 2018; 42:1001–9.
56. Thrall MJ. Effect of Lower Anogenital Squamous Terminology recommendations on the use of p16 immunohistochemistry and the proportion of high-grade diagnoses in cervical biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2016;145:524–30.
57. Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG, et al. p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: a systematic review and meta-analysis of the interobserver agreement. *Am J Clin Pathol* 2014;142:767–72.
58. Maniar KP, Sanchez B, Paintal A, et al. Role of the biomarker p16 in downgrading - in 2 diagnoses and predicting higher-grade lesions. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1708–18.
59. Torres S, Wentzensen N, Stoler M, et al. Estimating the benefits and harms of p16 utilization on cervical biopsy interpretation in routine clinical practice. Under Review.
60. FDA Executive Summary New Approaches in the Evaluation for High-Risk Human Papillomavirus Nucleic Acid Detection Devices Prepared for the March 8, 2019 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee. Available at: <https://www.fda.gov/media/122799/download>. Accessed November 2, 2019.
61. FDA. Meeting materials of the microbiology devices panel. FDA. Bethesda, MD; 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MicrobiologyDevicesPanel/UCM388564.pdf>. Accessed November 10, 2019.
62. 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.
63. Lee KR, Darragh TM, Joste NE, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. *Am J Clin Pathol* 2002;117:96–102.
64. Levine L, Lucci JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58: 399–406.
65. Zhao C, Florea A, Onisko A, et al. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: Results from a large academic women’s hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009;114:383–9.
66. Verdoodt F, Jiang X, Williams M, et al. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016;138:303–10.
67. 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.

68. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, et al. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1224–9.
69. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, et al. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2006;107:701–8.
70. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol* 2010;115:243–8.
71. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:689.e1–17.
72. Fontaine D, Narine N, Naugler C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2012;2:e000847.
73. Selvaggi SM. Factors contributing to high ThinPrep® Pap test unsatisfactory rates in an academic medical center laboratory. *Diagn Cytopathol* 2014;42:380–3.
74. Randolph ML, Wu HH, Crabtree WN. Reprocessing unsatisfactory ThinPrep papanicolaou tests using a modified SurePath preparation technique. *Cancer Cytopathol* 2014;122:343–8.
75. Mirzamani N, Chau K, Rafael O, et al. Quality assessment and improvement of 'Unsatisfactory' liquid-based cervicovaginal papanicolaou smears. *Diagn Cytopathol* 2017;45:873–7.
76. 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.
77. Quiroga-Garza G, Satrum LS, Trujillo CJ, et al. Common causes for unsatisfactory Pap tests in a high-risk population: insights into a yet unresolved problem in gynecologic cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2014; 3:256–60.
78. Nygård JF, Sauer T, Nygård M, et al. CIN 2/3 and cervical cancer in an organised screening programme after an unsatisfactory or a normal Pap smear: a seven-year prospective study of the Norwegian population-based screening programme. *J Med Screen* 2004;11:70–6.
79. Carozzi FM, Del Mistro A, Cuschieri K, et al. HPV testing for primary cervical screening: laboratory issues and evolving requirements for robust quality assurance. *J Clin Virol* 2016;76(suppl 1):S22–8.
80. Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, et al. Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer* 2016;16:510.
81. Ghofrani M, Zhao C, Davey DD, et al. Update on the College of American Pathologists experience with high-risk human papillomavirus proficiency testing for cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1371–4.
82. College of American Pathologists Commission on Laboratory Accreditation. Laboratory Accreditation Program: Cytopathology Checklist 2017. http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/cytopathology_08.21.2017.pdf (behind firewall).
83. Sultana F, English DR, Simpson JA, et al. High-grade cervical abnormalities and cervical cancer in women following a negative Pap smear with and without an endocervical component: a cohort study with 10 years of follow-up. *Int J Cancer* 2014;135:1213–9.
84. Polanco Jacome EC, Maerki J, Chau K, et al. Lack of transformation zone in cervical Pap tests, should it be a concern? A quality assurance initiative. *Diagn Cytopathol* 2018;46:584–8.
85. 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.
86. Moyer AB, El-Zaatari ZM, Thrall MJ. The effects of the Bethesda System 2014 on endometrial cell reporting and follow-up endometrial biopsies in women 45 years of age and over. *J Am Soc Cytopathol* 2018;7:201–4.
87. Fischer G, Haddad M, Cormier K. Endometrial cells on Pap tests: ideal reporting is more complex than just finding the right age. *Diagn Cytopathol* 2017;45:587–91.
88. Grada Z, Paquette C, Eklund CM, et al. Evaluating the age cutoff criterion for reporting benign-appearing endometrial cells in routine pap tests: an 8-year retrospective review. *Acta Cytol* 2017;61:194–8.
89. Colletti SM, Tranesh GA, Nassar A. Significance of finding benign endometrial cells in women 40-45 versus 46 years or older on Papanicolaou tests and histologic follow-up. *Cytojournal* 2017;14:22.
90. Weiss VL, Cate F, Bloom L, et al. Age cut-off for reporting endometrial cells on a Papanicolaou test: 50 years may be more appropriate than 45 years. *Cytopathology* 2016;27:242–8.

91. Izadi-Mood N, Sarmadi S, Sanii S, et al. Normal-appearing endometrial cells in Pap tests of women aged forty years or older and cytohistological correlates. *Acta Cytol* 2015;59:175–9.
92. Kir G, Gocmen A, Cetiner H, et al. Clinical significance of benign endometrial cells found in papanicolaou tests of Turkish women aged 40 years and older. *J Cytol* 2013;30:156–8.
93. Ramdall RB, Wallach RC, Cangiarella J, et al. Origin, frequency and clinical significance of glandular cells in liquid-based pap tests from patients posthysterectomy. *Acta Cytol* 2009;53:1–9.
94. Wentzensen N, Schiffman M, Silver MI, et al. ASCCP Colposcopy Standards: risk-based colposcopy practice. *J Low Genit Tract Dis* 2017; 21:230–4.
95. Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD, et al. Analysis of individual cervical human papillomavirus types in neoplasia: a possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:293–6.
96. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24(suppl 3):S26–34.
97. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva:WorldHealth Organization;2011. Available at:[http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138476/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138476/). Accessed January 13, 2020.
98. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299>. Accessed January 13, 2020.
99. D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, et al. Loop electrosurgical excision procedure versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018;7:145–51.
100. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2016;132:266–71.
101. Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD001318.
102. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, et al. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:113–6.
103. 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.
104. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i3633.
105. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489–98.
106. Reilly R, Paranjothy S, Beer H, et al. Birth outcomes following treatment for precancerous changes to the cervix: a population-based record linkage study: birth outcomes following colposcopy treatments. *BJOG* 2012;119:236–44.
107. Bruinsma F, Quinn M. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis: cervical dysplasia and preterm birth: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:1031–41.
108. Bjørge T, Skare GB, Bjørge L, et al. Adverse pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128: 1265–73.
109. Miller ES, Sakowicz A, Grobman WA. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:543.e1–4.
110. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, et al. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG* 2006;114:70–80.
111. Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, et al. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2009;114: 727–35.
112. Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5174.
113. Werner CL, Lo JY, Heffernan T, et al. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2010;115:605–8.
114. Weinmann S, Naleway A, Swamy G, et al. Pregnancy outcomes after treatment for cervical cancer precursor lesions: an observational study. *PLoS One* 2017;12:e0165276.

115. 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.
116. Lueng SOA, Vitonis A, Feldman S. Yield of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) among patients with and without known high-grade cervical dysplasia. *Soc Gynecol Oncologists* 2020.
117. Teoh D, Musa F, Salani R, et al. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: a society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Obstet Gynecol* 2020.
118. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;100: 1035–44.
119. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 182.e1–5.
120. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002;87: 129–32.
121. Costa S, Venturoli S, Negri G, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012;124:490–5.
122. Costa S, Venturoli S, Origoni M, et al. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma. *Eccancermedicalscience* 2015;9:528.
123. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077.
124. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;125:500–7.
125. 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.
126. Clarke M, Unger ER, Zuna R, et al. A systematic review of tests for post-colposcopy and post-treatment surveillance. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:148–56.
127. Cuschieri K, Bhatia R, Cruickshank M, et al. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure). *J Clin Virol* 2016;76(suppl 1): S56–61.
128. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:721–8.
129. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, et al. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1183–5.
130. Williams WW, Lu P-J, O'Halloran A, et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations – United States, 2015. *MMWR Surveill Summ* 2017;66:1–28.
131. Benard VB, Watson M, Castle PE, et al. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;120:1117–23.
132. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RLM, et al. Regression and progression predictors of CIN 2 in women younger than 25 years. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:213–7.
133. Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, et al. Outcomes of conservative management of high grade squamous intraepithelial lesions in young women. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:212–8.
134. He Y, Wu YM, Wang T, et al. Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:1237–42.
135. Kärnberg C, Brännström M, Strander B, et al. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:692–9.
136. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:74.
137. Schaefer K, Peters D, Aulmann S, et al. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2012;118:141–4.

138. Schuster S, Joura E, Kohlberger P. Natural history of squamous intraepithelial lesions in pregnancy and mode of delivery. *Anticancer Res* 2018;38:2439–42.
139. Wu YM, Wang T, He Y, et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:1071–7.
140. McMorro, Stacey and Kenney, Genevieve. Despite progress under the ACA, many new mothers lack insurance coverage. 2018. Available at: <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20180917.317923/full/>. Accessed November 22, 2019.
141. Downs LS, Smith JS, Scarinci I, et al. The disparity of cervical cancer in diverse populations. *Gynecol Oncol* 2008;109:S22–30.
142. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23:87–101.
143. Chin-Hong PV, Reid GE, AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33:e13590.
144. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. 2018. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/343/human-papillomavirus>. Accessed November 25, 2019.
145. Robbins HA, Strickler HD, Massad LS, et al. Cervical cancer screening intervals and management for women living with HIV: a risk benchmarking approach. *AIDS* 2017;31:1035–44.
146. Khan MJ, Massad LS, Kinney W, et al. A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results. *Gynecol Oncol* 2016;141:364–70.
147. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, et al. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:113.e1–5.
148. Cong Q, Song Y, Wang Q, et al. A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients. *Biomed Res Int* 2018;2018:5894801.
149. USPSTF. Screening for Cervical Cancer. Available at: <http://www.ahcpr.gov/clinic/uspstf/uspsscerv.htm> 2003. Accessed April 10, 2012.
150. Gravitt PE, Landy R, Schiffman M. How confident can we be in the current guidelines for exiting cervical screening? *Prev Med* 2018;114: 188–92.
151. Feldman S, Cook E, Davis M, et al. Cervical cancer incidence among elderly women in Massachusetts compared with younger women. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:314–7.
152. 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.
153. Rosenblatt KA, Osterbur EF, Douglas JA. Case-control study of cervical cancer and gynecologic screening: a SEER-Medicare analysis. *Gynecol Oncol* 2016;142:395–400.
154. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:279–96.
155. American Cancer Society. American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening. 2018. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>. Accessed November 17, 2019.
156. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315:2564–75.
157. Mayeux EJ, Cox JT. *Modern Colposcopy Textbook and Atlas – New Edition – ASCCP*. 3rd ed. Rockville, MD: ASCCP; 2011.
158. Castle PE, Xie X, Xue X, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on the clinical meaning of cervical screening results. *Prev Med* 2019;118:44–50.
159. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a datalinkage study. *BMC Med* 2013;11:227.
160. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:565–80.

Додаток 1. Цитологічна класифікація BETHESDA, 2014

ТИП ЗРАЗКА

Вкажіть звичайний мазок (Пап-мазок) або препарат на рідкій основі або інше

АДЕКВАТНІСТЬ ЗРАЗКА

θ Задовільний для оцінки (опишіть наявність або відсутність компонента ендощервіксу/зони трансформації та будь-які інші показники якості, наприклад, частково прихована кров, запалення тощо)

θ Незадовільний для оцінки (вказіть причину)

θ Зразок відхилено/не оброблено (вказіть причину)

θ Зразок оброблений і досліджений, але незадовільний для оцінки аномалії епітелію через (вказіть причину)

ЗАГАЛЬНА КАТЕГОРИЗАЦІЯ (необов'язково)

θ Негативний щодо інтраепітеліального ураження або злоякісності (NILM)

θ Інше: див. Інтерпретація/результат (наприклад, клітини ендометрія у жінки віком ≥ 45 років)

θ Аномалія епітеліальних клітин: див. Інтерпретація/Результат (вказіть "плоский" або "залозистий" відповідно)

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ/РЕЗУЛЬТАТ

НЕГАТИВНИЙ ЩОДО ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ АБО ЗЛОЯКІСНОСТІ (NILM)

(Якщо немає клітинних доказів неоплазії, зазначте це в загальній категоризації вище та/або в розділі "Інтерпретація/результат" звіту - незалежно від наявності чи відсутності мікроорганізмів або інших непухлинних знахідок).

Непухлинні знахідки (не обов'язково вказувати у звіті)

θ Непухлинні клітинні варіації

- Плоскоклітинна метаплазія
- Кератотичні зміни
- Тубулярна метаплазія
- Атрофія
- Зміни, пов'язані з вагітністю

θ Реактивні клітинні зміни, пов'язані із:

- Запаленням (включає типову репарацію)
 - Лімфоцитарний (фолікулярний) цервіцит
- Радіацією
- Внутрішньоматковою контрацепцією (ВМК)

θ Стан залозистих клітин після гістеректомії

Мікроорганізми

θ *Trichomonas vaginalis*

θ Грибкові мікроорганізми, морфологічно схожі на *Candida spp.*

θ Зміна флори, що свідчить про бактеріальний вагіноз

θ Бактерії, морфологічно схожі на *Actinomyces spp.*

θ Клітинні зміни, характерні для вірусу простого герпесу

θ Клітинні зміни, що відповідають цитомегаловірусу

ІНШІ

- Клітини ендометрію (у жінки віком ≥ 45 років)
(Також вкажіть, якщо "негативний на плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження")

АНОМАЛІЇ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН ПЛОСКИЙ ЕПІТЕЛІЙ

- Атипові клітини плоского епітелія
 - Невизначеного значення (ASC-US)
 - Неможливо виключити HSIL (ASC-H)
- Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня (LSIL)
(Включає: ВПЛ / легку дисплазію / CIN 1)
- Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня (HSIL)
(Включає: помірну та тяжку дисплазію, рак *in situ*; CIN 2 та CIN 3)
- З ознаками, підозрілими на інвазію (якщо є підозра на інвазію)
- Плоскоклітинний рак

ЗАЛОЗИСТІ КЛІТИНИ

- Атипові
 - Ендоцервікальні клітини (NOS або вкажіть у коментарях)
 - Клітини ендометрію (NOS або вкажіть у коментарях)
 - Залозисті клітини (NOS або вказати в коментарях)
- Атипові
 - Клітини ендоцервіксу, схожі на неоплазію
 - Залозисті клітини, схожі на неоплазію
- Ендоцервікальна аденокарцинома *in situ*
- Аденокарцинома
 - Ендоцервікальна
 - Ендометріальна
 - Позаматкова
 - Не вказано інше (NOS)

ІНШІ ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ: (вкажіть)

ДОДАТКОВЕ ТЕСТУВАННЯ

Надайте короткий опис методу(ів) дослідження та повідомте про результат так, щоб він був зрозумілим для лікаря

КОМП'ЮТЕРНА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ЦИТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ШИЙКИ МАТКИ

Якщо випадок досліджувався автоматизованим пристроєм, вкажіть пристрій і результат

ОСВІТНІ ПРИМІТКИ ТА КОМЕНТАРІ, ЩО ДОДАЮТЬСЯ ДО ЗВІТІВ ПРО ЦИТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ (необов'язково)

Пропозиції повинні бути стислими і відповідати клінічним настановам, опублікованим професійними організаціями (можуть бути включені посилання на відповідні публікації)

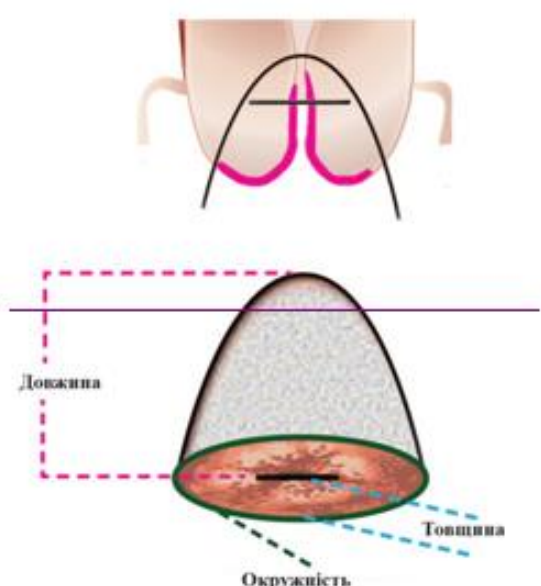
Джерело: Ritu Nayar, David C. Wilbur; *The Pap Test and Bethesda 2014*: "The reports of my demise have been greatly exaggerated." (after a quotation from Mark Twain). *Acta Cytologica* 1 April 2015; 59 (2): 121–132. <https://doi.org/10.1159/000381842>

Додаток 2. Термінологія Міжнародної федерації патології шийки матки та кольпоскопії (IFCPC, 2011)

2011 IFCPC кольпоскопічна термінологія шийки матки ¹			
Загальна оцінка		<p>Адекватна / неадекватна, якщо неадекватна вказати причину (наприклад, оцінка утруднена внаслідок запалення, кровотечі, рубцевих змін)</p> <p>Видимість з'єднання багатошарового плоского та циліндричного епітелія: повністю видима, частково видима, невидима</p> <p>Зона трансформації тип 1,2,3</p>	
Нормальні результати кольпоскопії		<p>Оригінальний плоский епітелій:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зрілий • Атрофічний <p>Циліндричний епітелій</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ектопія / ектропіон <p>Метапластичний плоский епітелій</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наботові кісти • Крипти (залози) відкриті <p>Децидуоз при вагітності</p>	
Аномальні результати кольпоскопії	Загальні принципи	<p>Локалізація ураження: усередині або поза зоною трансформації, розташування ураження за годинниковою стрілкою</p> <p>Розмір ураження: Кількість квадрантів шийки матки, на які поширюється ураження, розмір ураження у відсотках шийки матки</p>	
	1 ступінь (Незначний)	Тонкий ацето-білий епітелій Нерівномірний, географічна межа	Ніжна мозаїка, ніжна пунктація
	2 ступінь (Великий)	Щільний ацето-білий епітелій, швидка поява ацетобілого забарвлення, Манжеточні отвори крипт (залоз)	Груба мозаїка, Груба пунктація, Різка межа, Ознака внутрішньої межі, Ознака бугристості
	Неспецифічні	<p>Лейкоплакія (кератоз, гіперкератоз), ерозія</p> <p>Забарвлення за Люголем (проба Шиллера): йодпозитивне / йоднегативне</p>	

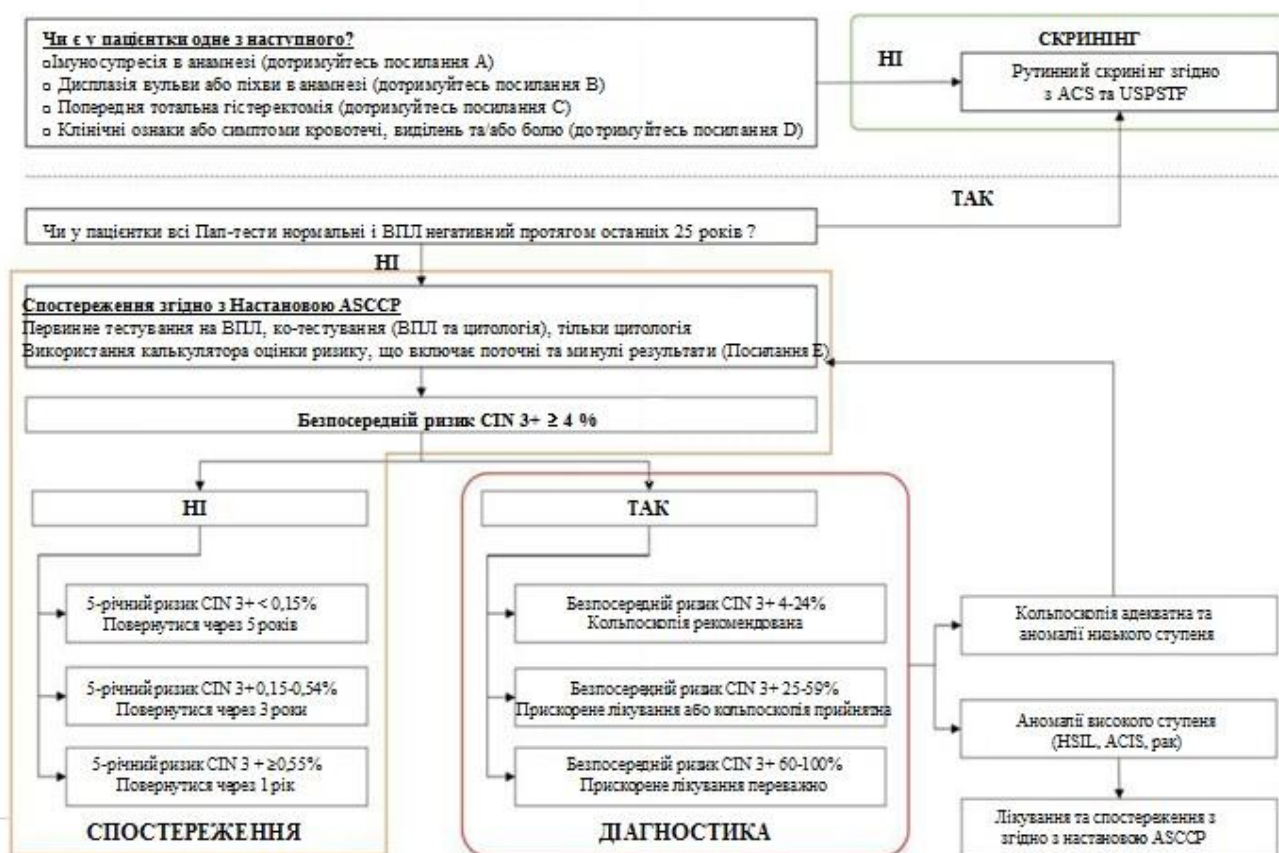
Підозра на інвазію	Атипові судини Додаткові ознаки: ламкість судин, нерівна поверхня, екзофітне ураження, некроз, виразка (некротична), пухлина/велике новоутворення	
Різні знахідки	Вроджена зона трансформації, кондилома, Поліп (ектоцервікальний/ендоцервікальний) запалення	Стеноз, Вроджена аномалія, Наслідки після лікування, Ендометриоз

2011 IFCCP кольпоскопічна термінологія шийки матки – доповнення¹

Типи ексцизійного лікування	Тип ексцизії 1,2,3
Розміри зразка для висічення	<p>Довжина - відстань від дистального/зовнішнього краю до проксимального/внутрішнього краю</p> <p>Товщина - відстань від стромального краю до поверхні ексцизійного зразка.</p> <p>Окружність (необов'язково) - периметр вирізаного зразка</p> 

Джерело: IFCCP, International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. (2012). 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 120(1):166–72. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318254f90c>

Додаток 3. Алгоритм сортування для скринінгу, спостереження та діагностики раку шийки матки на основі ризику



Примітка: Ця блок-схема містить рекомендації ACS і USPSTF для тих, хто відповідає критеріям для рутинного скринінгу, а також керівні принципи ведення на основі ризику від ASCCP. Надані рекомендації для наступних особливих груп населення та тих, хто не відповідає вимогам для рутинного скринінгу: (A), імуносупресія в анамнезі (95); (B), дисплазія вульви або піхви в анамнезі (96–98); (C), гістеректомія з видаленням шийки матки в анамнезі (7 , 99); (D), пацієнтки з будь-якими ознаками та/або симптомами повинні пройти подальше обстеження; (E), для пацієнток із попередніми відхиленнями від норми та якщо нещодавні результати тестування недоступні, рекомендується спостереження на основі оцінок ризику, наданих ASCCP (9).

Джерело: Yusheng Zhu and others, AACC Guidance Document on Cervical Cancer Detection: Screening, Surveillance, and Diagnosis, *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, Volume 8, Issue 2, March 2023, Pages 382–406, <https://doi.org/10.1093/jalm/jfac142>

Додаток 4. Методика забору матеріалу для скринінгу рака шийки матки

Для цитологічного дослідження шийки матки заповнюється форма №203/о.

Фактори, що негативно впливають на якість зразка клітин шийки матки:

- менструація, аномальна маткова кровотеча
- запальні захворювання піхви та шийки матки
- статевий акт протягом 24 годин до забору зразка
- виражений генітоуринарний синдром
- вагітність, післяпологовий період та період лактації
- фізикальні маніпуляції або хімічні подразнення, такі як: попереднє пальцеве дослідження піхви, дезінфікуючий крем або розчин, лубрикант, вагінальні лікарські засоби, вагінальні спринцювання або сперміцидний гель (менш ніж за 24 години до цього), попередня кольпоскопія з оцтовою кислотою (менш ніж за 24 години до цього), попереднє ЦДШМ (менше ніж за 3 тижні до цього), хірургічне втручання на шийці матки (менше ніж за 3 місяці до цього)
- променева терапія

Якість препаратів може бути низькою під час вагітності та в ранньому післяпологовому періоді внаслідок реактивних запальних змін. Тому вагітним жінкам з нормальними результатами скринінгу РШМ в анамнезі можна відкласти взяття матеріалу для ЦДШМ до 6-8 тижнів після пологів, за винятком випадків, коли останній скринінг РШМ був проведений більше 3-х років тому та/або комплаєнс до скринінгу РШМ вважається низьким. Якщо попередній результат скринінгу РШМ був аномальним, і після цього жінка завагітніла, скринінг РШМ відкладати не слід.

Взяття зразків для цитологічного дослідження шийки матки

Проведіть огляд шийки матки в дзеркалах.

1. Забір за допомогою цервікальної мітли

За допомогою цервікальної мітли (щітка Валлаха) клітини ендocerвіксу та ectocerвіксу відбираються одночасно. Довгі щетинки цервікальної мітли збирають ендocerвікальні клітини, в той час як короткі щетинки - клітини ectocerвіксу. Притисніть мітлу до шийки матки та поверніть 5 разів на 360° за годинниковою стрілкою з легким натисканням, обертаючи ручку між великим і вказівним пальцями робочої руки (рис. 1).

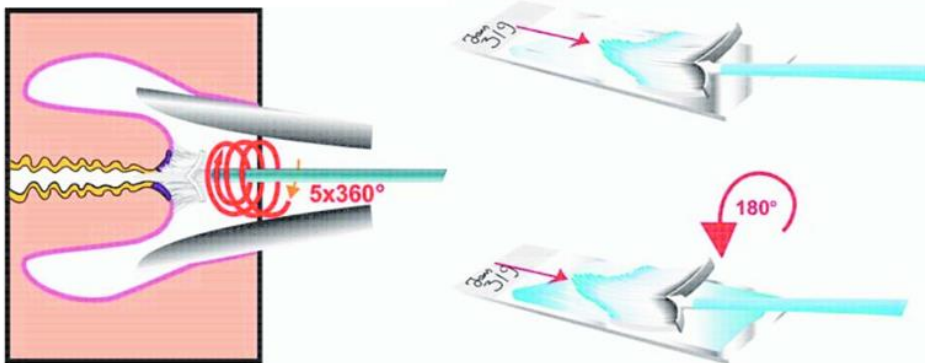


Рисунок 1. Забір клітинного матеріалу з шийки матки за допомогою цервікальної мітли.

2. Забір клітин ендцервіксу за допомогою ендцервікальної щітки (цитобраш)

Введіть ендцервікальну щітку на дві третини в цервікальний канал так, щоб нижня щетинка залишалася видимою, і обережно поверніть її на 90-180°. Ендцервікальну щітку слід використовувати в поєднанні з цервікальною мітлою, крім жінок під час вагітності.

3. Забір за допомогою комбінованої цервікальної щітки

Для збору зразків за допомогою комбінованої цервікальної щітки обережно введіть центральну частину щітки в цервікальний канал, доки бічні щетинки не торкнуться ектоцервіксу. Потім притисніть комбі-щітку до шийки матки та поверніть на 2 оберти за годинниковою стрілкою, обертаючи ручку між великим і вказівним пальцями робочої руки.

Комбі-щітку не використовують під час вагітності.

Зразок для рідинного ЦДШМ береться так само, як і традиційний мазок, необхідно дотримуватися інструкцій виробника щодо збору зразків.

Перенесення і фіксація зразків для традиційного цитологічного дослідження

1. Для перенесення клітинного матеріалу з цервікальної мітли на предметне скло проведіть нею вздовж предметного скла, переверніть і повторіть процедуру з іншого боку. Зафіксуйте мазок негайно 96 % етиловим спиртом або іншим фіксатором.

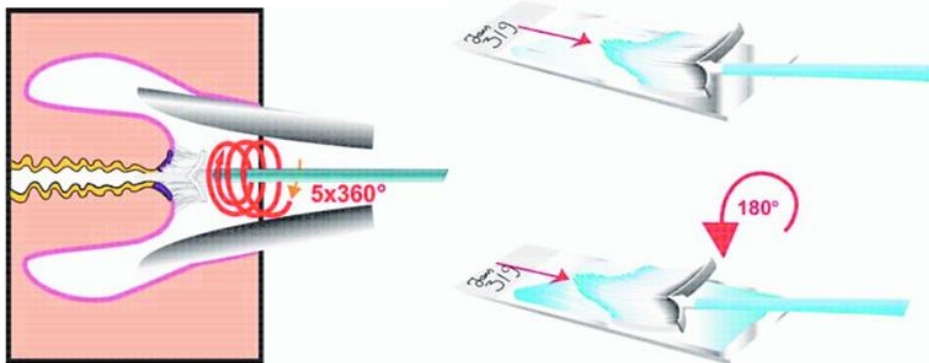


Рисунок 2. Перенос клітинного матеріалу з шийки матки за допомогою цервікальної мітли на предметне скло при традиційному тесті за Папаніколау

2. Для перенесення клітинного матеріалу з ендцервікальної щітки (цитобраш) на предметне скло проведіть (не витирайте) відразу по зовнішній третині предметного скла в напрямку, протилежному тому, в якому був зібраний матеріал, шляхом обертання ручки. Робіть прокатування цитобрашем по предметному скла одним рухом (не зигзагом) і без тиску, щоб отримати тонкий і рівномірний мазок. Зафіксуйте мазок негайно 96 % етиловим спиртом або іншим фіксатором.

Для фіксації розпиленням рекомендується розміщувати предметне скло на плоскій поверхні, щоб уникнути нерівномірної фіксації. Для фіксації мазків можна використовувати 96 % етиловий спирт та аерозольні фіксатори для цитологічних досліджень. Якщо використовується фіксація аерозолем, зразок слід негайно зафіксувати шляхом розпилення під прямим кутом з відстані 20 см. Важливо, щоб вологі мазки були зафіксовані негайно, щоб запобігти частковому висиханню на повітрі.

Перенесення зразків для рідинної цитології

Для системи ThinPrep необхідно енергійно притиснути пристрій для відбору зразків до дна транспортного контейнера з розчином-консервантом, 15-20 разів, щоб видалити весь клітинний матеріал (рис. 3 а). Перед тим, як викинути пристрій для забору зразків, слід оглянути щетинки і повторити процедуру промивання у транспортному контейнері, якщо буде помічено будь-який залишковий матеріал. Помістіть кришку на контейнер і щільно закрийте, щоб запобігти витоку розчину під час транспортування.

Для системи BD SurePath головка пристрою для забору зразків від'єднується від ручки і поміщається у транспортний контейнер з розчином-консервантом BD SurePath (рис. 3 б). Помістіть кришку на контейнер і щільно закрийте, щоб запобігти витоку розчину під час транспортування.

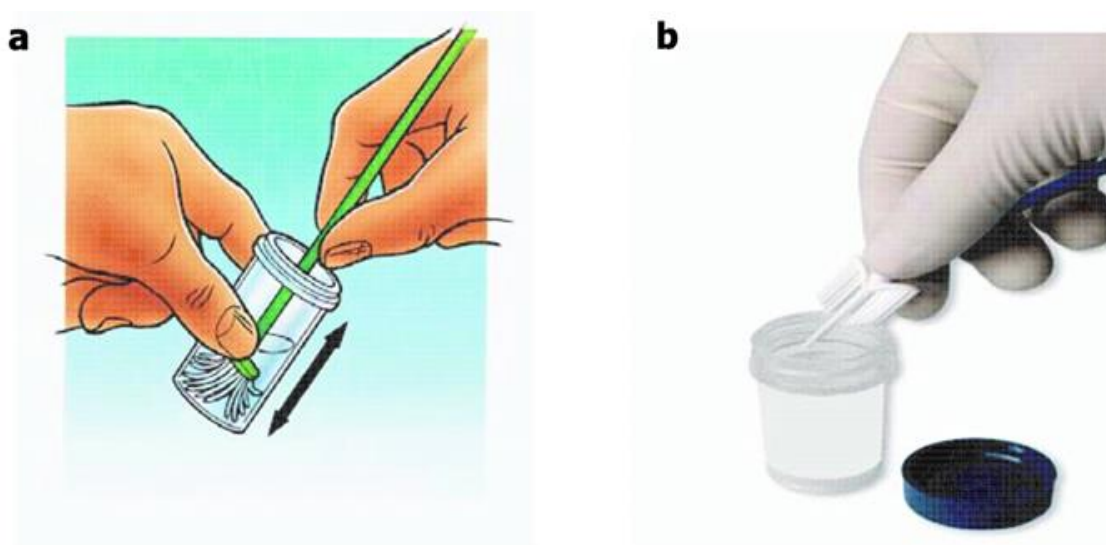


Рисунок 3. Зліва (а): Пристрій для забору зразків шийки матки багато разів енергійно притискають до дна транспортного контейнера з розчином-консервантом (система ThinPrep). Справа (б): Головка пристрою для забору зразків шийки матки від'єднується від ручки і опускається у транспортний контейнер з розчином-консервантом (система BD SurePath).

Збір зразка для тестування на ВПЛ

Матеріалом для дослідження служить зіскрібок цервікального каналу та/або зони трансформації, виконаний цервікальною щіткою.

При огляді в дзеркалах вставте цервікальну щітку для збору зразка шийки матки для тестування на ВПЛ в зовнішнє вічко шийки матки, доки зовнішні або нижні щетинки не торкнуться ектоцервіксу (не вставляйте ендцервікальну щітку або цервікальну щітку повністю в цервікальний канал). Поверніть цервікальну щітку за годинниковою стрілкою 5-6 разів (згідно з інструкцією виробника), обережно натискаючи на шийку матки. Вийміть щітку з цервікального каналу, уникаючи контакту зовнішньої сторони щітки або зразка з будь-яким іншим предметом.

Вставте кінець цервікальної щітки в ємність для збору зразків і покрутіть, щоб ретельно промити в розчині. Відповідно до інструкції виробника пристрою для забору зразків зламайте стрижень щітки по лінії надрізу або від'єднайте щітку від ручки, залишивши щітку всередині ємності. Встановіть кришку на ємність та надійно закрийте її.

Помістіть емність в мішок для зразків або контейнер для транспортування в лабораторію.

Збір зразка для ко-тестування

Для ко-тестування при традиційному ЦДШМ необхідно провести забір окремого зразка для тестування на ВПЛ згідно з інструкцією виробника. Перевагою деяких рідинних систем є можливість використовувати один зразок для ЦДШМ та тестування на ВПЛ.

Особливі випадки

За наявності у жінки аномалії жіночих статевих органів з подвоєнням шийки матки слід взяти зразки для скринінгу РШМ з обох шийок матки, помістити кожен зразок в окремий контейнер та промаркувати його з зазначенням: з правої чи лівої шийки матки проведений забір зразка.

Джерела: 1. M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, G. Ronco, U. Schenck, N. Segnan, H.G. Wiener, A. Herbert, J. Daniel (technical editor), L. von Karsa. (2008) European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition. P. 134-137.

2. Joshi S, Basu P, Lucas E (2023). Using HPV tests for cervical cancer screening and managing HPV-positive women – a practical online guide: IARC CancerBase № 18 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://screening.iarc.fr/atlasHPV.php>

Додаток 5. Методика самостійного забору зразка з піхви на ВПЛ

Жінка може самостійно зібрати зразок на ВПЛ з верхньої частини піхви в ЗОЗ або вдома. Медичний працівник може пояснити жінці необхідні кроки, використовуючи наочні посібники (наприклад, фліпчарти, плакати, листівки, моделі або анімаційні відеоролики).

Набір для самостійного забору зразка з піхви на ВПЛ (який містить пристрій для забору зразка, пробірку із середовищем для транспортування зразка та форму направлення) може надсилатись жінці поштою. До набору також додається листівка, в якій покроково описано процес самостійного забору зразка на ВПЛ. Листівка може містити посилання на веб-сайти з додатковою інформацією.

Якщо жінка звертається до ЗОЗ, щоб здати самостійно зібраний зразок з піхви на ВПЛ, їй надається набір для забору зразка і пояснюються необхідні кроки для забору зразка вдома або в ЗОЗ згідно з інструкцією виробника:

Вимийте руки з милом і висухіть їх чистим рушником.

Відкрийте упаковку набору для забору зразка з піхви на ВПЛ і покладіть її на стіл або на іншу рівну поверхню. Не торкайтеся пристрою для забору зразка на ВПЛ (щіточки або тампона) тим кінцем, який містить щетину або тампон. Цей кінець також не повинен торкатися поверхні столу або землі.

Зібрати зразок з піхви можна у будь-якій з наступних двох позицій у приватній обстановці у власній кімнаті або у туалеті:

- Стоячи з піднятою лівою ногою, яка спирається на ліжко, стілець або сидіння унітазу або з піднятою правою ногою, якщо жінка шульга (рис. 1).

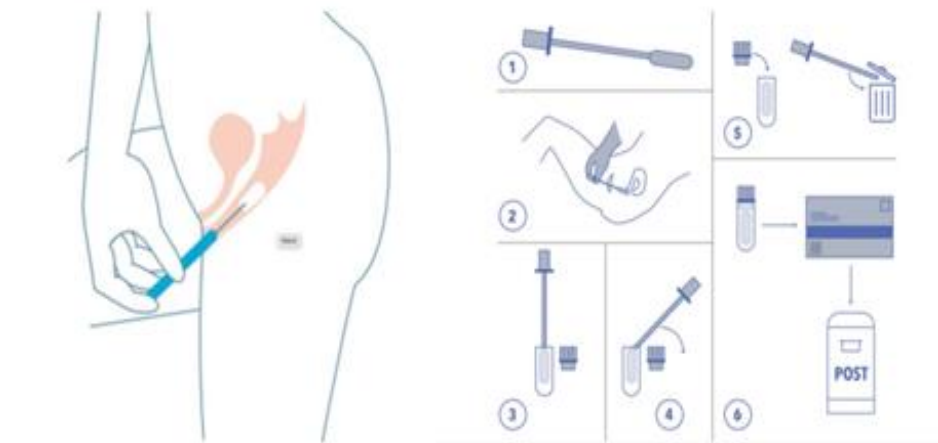


Рис. 1. Самостійний забір зразка на ВПЛ у положенні стоячи.

- Лежачи на ліжку на спині із зігнутими в колінах ногами (рис. 2).

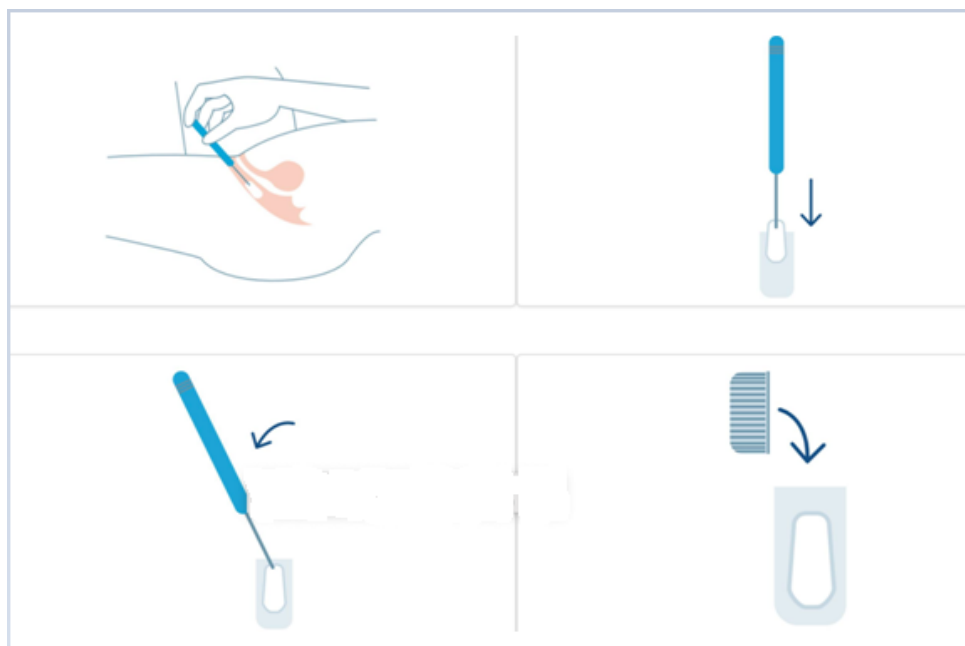


Рис. 2. Самостійний забір зразка на ВПЛ у положенні лежачи

Обережно відкрийте кришку пробірки для забору зразка і покладіть відкриту пробірку з кришкою на стіл або іншу рівну поверхню. Не торкайтеся внутрішньої частини ковпачка.

Роздягніться нижче пояса і зніміть нижню білизну.

Тримайте щітку за ручку у правій руці, а лівою рукою відкрийте складки шкіри біля входу в піхву (статеві губи) (або слід використовувати протилежні руки, якщо жінка шульга).

Обережно введіть щітку або тампон у піхву, доки не відчуєте певного опору. Введіть щітку або тампон щонайменше на половину довжини або до наявної позначки.

Коли щітку або тампон введено у піхву на достатню довжину, поверніть її 5 або 6 разів. Може виникнути невеликий дискомфорт, але не біль.

Обережно вийміть щітку або тампон з піхви і просуньте кінець зі щетиною або тампоном на дно пробірки для збору зразка, притримуючи пробірку іншою рукою.

Обережно промийте тампон або щетину в рідині, що міститься в пробірці. Легким натисканням відірвіть щітку біля ручки. Кінець зі щетиною або тампоном залишиться всередині пробірки.

Встановіть кришку пробірки на місце і надійно закрутіть її.

Викиньте зламаний кінець ручки у відро для сміття.

Наклейте на пробірку попередньо надруковану етикетку (за наявності).

Поверніть пробірку в ЗОЗ або надішліть її поштою в лабораторію (залежно від місцевих умов).

Зверніть увагу, що для деяких пристроїв для забору зразка щітки не потрібно знімати. Для таких пристроїв попросіть жінку викинути щітку після її ретельного промивання. Якщо жінка погоджується зібрати зразок вдома, порадьте їй повернути пробірку якнайшвидше після збору (і обов'язково протягом 7 днів). Вона може зберігати пробірку при кімнатній температурі вдома.

Жінка може самостійно зібрати зразок у ЗОЗ, дотримуючись тих самих кроків. Направте її до окремої кімнати або туалету, де вона зможе зібрати зразок. Заберіть у жінки пробірку після того, як вона взяла зразок. Переконайтеся, що ковпачок пробірки надійно затягнутий. Напишіть на етикетці пробірки зі зразком ідентифікаційний номер або прізвище та ім'я жінки.

Повідомте пацієнтці, коли (день і час) і де отримати результат тестування, або результат буде доставлений їй поштою чи іншим способом (електронна пошта, веб-сайт тощо). Надайте

адресу ЗОЗ та телефон медичного працівника, з яким потрібно зв'язатися, якщо результат тестування буде позитивним.

Джерело: Joshi S, Basu P, Lucas E (2023). Using HPV tests for cervical cancer screening and managing HPV-positive women – a practical online guide: IARC CancerBase № 18 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://screening.iarc.fr/atlasHPV.php>