

SZCZEPIONKA SILGARD® W PROFILAKTYCE SCHORZEŃ ZWIĄZANYCH Z ZAKAŻENIEM HPV

Analiza Problemu Decyzyjnego

Warszawa, lipiec 2013 r.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. Indeks skrótów	5
2. Streszczenie.....	7
3. Cel analizy problemu decyzyjnego.....	11
4. Analiza problemu decyzyjnego.....	12
4.1. Problem zdrowotny	12
4.1.1. Epidemiologia - występowanie na świecie	13
4.1.2. Epidemiologia - występowanie w Polsce	14
4.1.3. Etiologia i patogenez.....	16
4.1.4. Przebieg naturalny	18
4.1.5. Obraz kliniczny	19
4.1.6. Rozpoznanie.....	19
4.1.7. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego	22
4.1.8. Profilaktyka i leczenie RSM	24
4.1.9. Leczenie	25
4.1.10. Rokowanie i czynniki prognostyczne	26
4.2. Populacja.....	27
4.3. Interwencja	29
4.3.1. Opis ocenianej technologii	29
4.3.2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	31
4.4. Komparatory	31
4.5. Ocena wyników zdrowotnych.....	33
5. Status refundacyjny ocenianej technologii w Polsce	34
6. Wytyczne postępowania w profilaktyce zakażeń HPV	35
6.1. Polskie wytyczne dotyczące profilaktyki pierwotnej i wtórnej raka szyjki macicy	35
6.1.1. Zalecenia PTG	35
6.1.2. Zalecenia PUO.....	36
6.1.3. Zalecenia PTPZ-HPV	37
6.2. Światowe wytyczne postępowania.....	37
6.2.1. WHO	38
6.2.2. NCCN.....	38
6.2.3. ACS.....	39
6.2.4. USPSTF	39
6.3. Podsumowanie wytycznych.....	39
7. Finansowanie ze środków publicznych w innych krajach	42
8. Proponowany status refundacyjny wraz z opinią prawną	43

[Redacted]

[Redacted]

10. Bibliografia.....47

1. Indeks skrótów

ACS	American Cancer Society
AIS	nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy (łac. <i>adenocarcinoma in situ</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASR	Wskaźnik standardyzowany względem wieku
CA1 25	Antygen nowotworowy
CDC	Centrum Prewencji i Monitorowania Schorzeń (Centers for Disease Control and Prevention)
CEA	Antygen karcynoembrionalny
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIN-1	Śródnabłonkowa neoplazja
CIN-2	Dysplazja średniego stopnia
CIN-3	Dysplazja dużego stopnia
ECDC	Europejskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (European Centre for Disease Prevention and Control)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HIV	Wirus (Huma Immunodeficiency Virus)
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (<i>Human Papilloma Virus</i>)
LBC	Płynna cytologia (Liquide base cytology)
L1	główne białko kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18
MRI	Rezonans Magnetyczny
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTPZ-HPV	Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV
PUO	Polska Unia Onkologii
RSM	Rak szyjki macicy
RTG	Badanie metodą Roentgena
SCC-Ag	Antygen raka płaskonabłonkowego
TK	Tomografia komputerowa
USG	Badanie Ultrasonograficzne
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VaiN	śródnabłonkowa neoplazja pochwy (ang. <i>vaginal intraepithelial neoplasia</i>)
VIN	śródnabłonkowa neoplazja sromu (ang. <i>vulvar intraepithelial neoplasia</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

2. Streszczenie

Problem zdrowotny

Rocznie odnotowuje się w Polsce 3 078 nowych przypadków raka szyjki macicy (ASR równy 12,3 przypadków na 100 000 kobiet rocznie) a według szacunków WHO w 2025 roku wartość ta zwiększy się do 4 080 chorych. Najwięcej nowych zachorowań dotyczy kobiet w wieku 45-54 lat (1 301 nowych przypadków rocznie). Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce jest jedną z najwyższych w krajach europejskich, a odsetek kobiet przeżywających do 5 lat od rozpoznania sięga zaledwie 50%.

Infekcja wirusem HPV zaliczana jest do głównych czynników ryzyka RSM. W tej grupie czynników sprawczych wymieniane są również: wiek, wczesne rozpoczęcie życia seksualnego, duża liczba partnerów seksualnych, duża liczba porodów, palenie tytoniu, niski status socjoekonomiczny, stwierdzona wcześniej patologia w badaniu cytologicznym. Za najgroźniejsze uznano typy HPV-16 oraz HPV-18, które odpowiedzialne są za ok. 70% przypadków RSM oraz większość zmian przednowotworowych tj. CIN-2 i CIN-3.

Początkowo proces nowotworowy w przebiegu RSM zachodzi lokalnie, poprzez zajmowanie sąsiednich tkanek i narządów. Na tym etapie rozwoju choroby obserwuje się naciekanie przymacicza, ściany miednicy małej, odbytnicy, pęcherza moczowego, pochwy oraz rzadziej od pozostałych, trzonu macicy. Progresja choroby prowadzi do rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych drogami limfatycznymi (przedmoczowodowymi, pozamoczowodowymi i / lub przedkrzyżowymi), dając przerzuty do węzłów chłonnych. Początkowo zajmowane są lokalne węzły chłonne (przymacicza, biodrowe, podbrzuszne), następnie przerzuty pojawiają się w węzłach chłonnych aortalnych. Najpóźniej w przebiegu choroby zajmowane są odległe organy wewnętrzne, głównie okolic śródpiersia (przede wszystkim płuca) oraz układ kostny. Pierwsze etapy rozwoju choroby przebiegają najczęściej bezobjawowo, generując tym samym duże ryzyko przeoczenia zachodzącego procesu nowotworowego. Do pierwszych jawnych objawów choroby, związanych z rozwojem raka inwazyjnego, należą: intensywne, najczęściej wodniste lub krwisto podbarwione upławy, krwawienia niezwiązane z cyklem miesięcznym i pojawiające się najczęściej na skutek wysiłku fizycznego lub urazów kontaktowych, bóle w okolicy krzyżowo-lędźwiowej oraz dolnych partiach brzucha. W późniejszych stadiach zaawansowania choroby eskalacji ulega stopień odczuwanego bólu, wzrastający proporcjonalnie do powiększających się rozmiarów guza i stopnia jego rozprzestrzenienia.

Wstępne rozpoznanie RSM przeprowadzane jest na podstawie badań przesiewowych. Aktualnie podstawowym, obowiązującym powszechnie badaniem skriningowym jest cytologia. Badanie cytologiczne pozwala na identyfikację procesu nowotworowego jedynie wówczas, gdy w pobranej tkance widoczne są nieprawidłowe zmiany strukturalne, mogące świadczyć o wczesnych etapach neoplazji, lub gdy stadium zaawansowania choroby jest tak wysokie, że uzyskany w badaniu cytologicznym wynik jest jednoznaczny. Cytodiagnostyka nie pozwala na wykrycie infekcji wirusem HPV w momencie, w którym wyprzedza ona zmiany w morfologii komórek nabłonkowych. Wyniki badań cytologicznych wskazujące na zmiany nowotworowe w nabłonku szyjki macicy stanowią podstawę do wykonania dalszej diagnostyki. Pogłębiona diagnostyka RSM obejmuje kolposkopię oraz biopsję. Klasyfikacji stanu klinicznego RSM dokonuje się najczęściej w oparciu o system kategoryzacji opracowany przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO).

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia się następujące rodzaje profilaktyki RSM: profilaktykę pierwotną (polegającą na edukacji i szczepieniach przeciwko HPV), profilaktykę wtórną (polegającą na badaniach

przesiewowych) oraz profilaktykę trzeciorzędową: leczenie poprzedzone pełną diagnozą RSM. Zgodnie ze światowymi i polskimi wytycznymi postępowania w prewencji RSM, strategie edukacyjne powinny być prowadzone komplementarnie do pozostałych elementów profilaktyki. Szczepienia p/HPV rekomendowane są u dziewcząt w wieku 11-12 lat. U osób, które w tym wieku nie zostały zaszczepione dopuszcza się możliwość szczepień w wieku 13-18 lat (zgodnie z wytycznymi PTG) lub 13-26 lat (zgodnie z wytycznymi ACIP). Szacuje się, że szczepienia zapobiegają w 75% rakowi płaskonabłonkowemu oraz w 96% gruczolakorakowi.

Cytodiagnostyce powinny poddawać się rutynowo (co najmniej raz na 3 lata) kobiety po 21-25 r.ż., rozpoczynając jednak nie później niż od 30 r.ż. W grupach kobiet wysokiego ryzyka (zakażone HIV lub wysokoonkogennym typem HPV, przyjmujące immunosupresanty lub leczone w przeszłości z powodu śródbłonkowej neoplazji lub raka szyjki macicy), a także u kobiet, których wcześniejszy wymaz był mało czytelny, badania należy wykonywać co 12 miesięcy.

W leczeniu RSM wykorzystywane są metody postępowania chirurgicznego, radioterapia oraz chemioterapia. W inwazyjnym stadium RSM rekomendowane jest kojarzenie powyższych metod. Chirurgia jest metodą z wyboru leczenia raka przedinwazyjnego. W tym stadium oraz w stadium IA¹ podejmuje się tzw. oszczędzające leczenie chirurgiczne (konizacja, amputacja szyjki macicy). W stopniach zaawansowania IA²-IIB zaleca się radykalne postępowanie operacyjne, którego zasięg zależy od stopnia progresji choroby. Radioterapia, jako terapia z wyboru, stanowiąca alternatywę dla zabiegu chirurgicznego, zalecana jest u kobiet w stadium IA², które chcą zachować zdolności rodzenia. W późniejszych stadiach (IB¹-IVA) radioterapię przeprowadza się obowiązkowo. Chemioterapia w leczeniu RSM wdrażana jest wyłącznie jako leczenie uzupełniające radioterapię. Postępowanie radio-chemioterapeutyczne wdraża w stadiach IIB-IVB.

W rokowaniu największe znaczenie wydają się mieć stopień klinicznego zaawansowania, typ histologiczny raka oraz stan regionalnych węzłów chłonnych. Stopień zaawansowania klinicznego, określany zgodnie z zaleceniem Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej wg kryteriów, zatwierdzonych w 2009 roku przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO), wyraża objętość guza i stanowi podstawę do wdrożenia danego typu leczenia. Odsetek przeżyć 5-letnich spada wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego: w stopniu IB wynosi on 70-90%, w IIA – ok. 70%, w IIB – 63%, natomiast w przypadku stopni III A i B – mniej niż 20%.

Populacja

Silgard[®], zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat. Na podstawie prognozy GUS na lata 2008-2035 roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmuje pacjentki od 9 do 24 r.ż. Obecnie w Polsce stosowanie szczepionek u chłopców nie jest rekomendowane. Dane GUS są dokładne i wiarygodne, a błąd oszacowania niewielki. Finalnie populację docelową dla szczepionki Silgard[®], stanowią dziewczęta w 14 roku życia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem w którym technologia miałaby być refundowana. W przypadku szacowania rzeczywistej populacji docelowej w przypadku stosowania szczepień profilaktycznych należy uwzględnić istotny czynnik jakim jest poziom wyszczepialności osiągany w kolejnych latach od objęcia szczepień finansowaniem/refundacją. Niniejsze oszacowania możliwe są w oparciu o aktualnie dostępny raportu European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) z 2012 roku dotyczącego realizowanych i finansowanych ze środków publicznych programów szczepień przeciwko HPV w krajach Unii Europejskiej.

Interwencja

Szczepienia profilaktyczne przeciwko HPV stanowią jedyną, dostępną obecnie metodę profilaktyki pierwotnej RSM o udowodnionej na podstawie randomizowanych prób klinicznych skuteczności, która stanowi uzupełnienie profilaktyki wtórnej opartej o przesiewowe badania cytologiczne.

Silgard[®] jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

Komparatory

Biorąc pod uwagę, że aktualnie żadna ze szczepionek przeciwko HPV nie jest finansowana w Polsce ze środków publicznych, nie jest możliwe zdefiniowanie technologii która zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. Biorąc pod uwagę zalecenia postępowania klinicznego, aktualny status rejestracyjny i refundacyjny obu dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko HPV, a także dostępność randomizowanych prób klinicznych w ramach analiz klinicznych należy rozważyć porównania do: placebo (brak interwencji w zakresie profilaktyki pierwotnej), szczepionki dwuwalentnej (Cervarix[®]) o ile możliwe z metodycznego punktu widzenia porównanie pośrednie.

Ocena Wyników Zdrowotnych

W przypadku oceny wyników zdrowotnych stosowania profilaktyki pierwotnej zakażeń HPV pod postacią szczepień ochronnych jak istotne klinicznie punkty końcowe zdefiniowano pod kątem oceny skuteczności szczepionki: ograniczenie: śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy: małego (CIN 1), średniego (CIN 2) i dużego stopnia (CIN 3), nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy (AIS), raka szyjki macicy, kłykcin kończystych, zmian dysplastycznych sromu (VIN), wszystkich stopni, raka sromu, zmian dysplastycznych pochwy (VaIN) wszystkich stopni, raka pochwy, zakażeń narządów płciowych HPV. Pod kątem oceny bezpieczeństwa zdefiniowano natomiast analizę ograniczenia występowania: działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych.

Ocena w zakresie wyżej wymienionych punktów końcowych: wskazuje na wpływ ocenianej technologii na zapobieganie występowania jednostek chorobowych związanych z zakażeniem HPV, pozwala na odzwierciedlenie istotnych aspektów medycznych i ekonomicznych w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego, wskazując różnice pomiędzy zastosowaniem ocenianej technologii i komparatora. Umożliwia również dostarczenie dowodów naukowych użytecznych przy podejmowaniu decyzji dotyczących finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych

Wytyczne i zalecenia kliniczne

Wszystkie odnalezione zalecenia kliniczne rekomendują szczepienia młodych dziewcząt przeciw HPV jako przeciwdziałanie zmianom przednowotworowym oraz nowotworom szyjki macicy (obie szczepionki), a także raka pochwy oraz sromu, jak również kłykcin kończystych (szczepionka czterowalentna)

Finansowanie ze środków publicznych

Z danych European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) z 2012 wynika, że szczepionki przeciw HPV zostały wprowadzone w większości krajów Unii Europejskiej i krajach EFTA. W chwili obecnej finansowanie szczepień odbywa się w 22 na 29 krajów tj. Belgia, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Islandia, Irlandia, Włochy, Łotwa, Luksemburg, Malta, Holandia, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania. W 2012 roku do listy tej dołączyły również Czechy, Bułgaria i Słowacja.

Proponowany status refundacyjny

Szczepionka przeciwko HPV spełnia wszystkie wymagania określone przez w/w ustawę warunkujące możliwość uzyskania refundacji jej ceny ze środków publicznych. W pierwszej kolejności podkreślić należy, że szczepionka jest dopuszczona do obrotu w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (art. 10 ust. 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej). Szczepionka przeciwko HPV jest również dostępna na rynku i posiada kod identyfikacyjny EAN (art. 10 ust. 1 pkt 2 i 3 w/w ustawy). Szczepionka przeciwko HPV nie spełnia żadnej z negatywnych przesłanek uniemożliwiających jej refundację, określonych w art. 10 ust. 3 ustawy refundacyjnej, w tym nie stanowi leku który może być skutecznie zastąpiony poprzez zmianę stylu życia pacjenta (pkt 1). Szczepionka nie posiada swojego odpowiednika o kategorii dostępności OTC (art. 10 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej) oraz nie została objęta wykazem leków, które nie mogą być refundowane (art. 10 ust. 3 pkt 3 ustawy refundacyjnej). Mając zatem na uwadze powyższe należy stwierdzić, że szczepionka przeciwko HPV może być objęta refundacją na podstawie ustawy refundacyjnej.

[Redacted content]

3. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest przedstawienie aspektów dotyczących stosowania technologii medycznej pod postacią szczepienia profilaktycznego przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz jej finansowania ze środków publicznych.

W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego przedstawiono następujące zagadnienia:

- Analizę problemu zdrowotnego według schematu PICO
- Status refundacyjny ocenianej technologii w Polsce
- Opis wytycznych dotyczących profilaktyki zakażeń HPV
- Status refundacyjny ocenianej technologii w innych krajach
- Proponowany status refundacyjny wraz z analizą pod kątem prawnym

Niniejszy dokument przygotowany został na potrzeby pełnej dokumentacji oceny technologii medycznej przedkładanych w załączeniu do wniosku o objęcie refundacją i ustanowienie ceny urzędowej dla szczepionki Silgard® w ramach wykazu leków refundowanych.

4. Analiza problemu decyzyjnego

4.1. Problem zdrowotny

W Polsce rak szyjki macicy zajmuje szóste miejsce pod względem zapadalności wśród nowotworów raportowanych w populacji kobiet. Częściej występują tylko rak piersi, płuc, odbytu, trzonu macicy i jajnika. [1]. Rocznie odnotowuje się 3 078 nowych przypadków raka szyjki macicy (ASR równy 12,3 przypadków na 100 000 kobiet rocznie – rysunek 1), a według szacunków WHO w 2025 roku wartość ta zwiększy się do 4 080 chorych. Najwięcej nowych zachorowań dotyczy kobiet w wieku 45-54 lat (1 301 nowych przypadków rocznie). [1, 2,]

Standaryzowany względem wieku wskaźnik śmiertelności wynosi w Polsce 6,2 zgonów na 100 000 kobiet rocznie, przy czym najwięcej zgonów dotyczy kobiet powyżej 65 roku życia (825 zgonów rocznie). W 2010 roku z powodu raka szyjki macicy zmarło w Polsce 1 735 kobiet, a prognozy wskazują, że w 2025 roku ilość zgonów wzrośnie do 2 364 nowych przypadków/rok. [2]

Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce jest jedną z najwyższych w krajach europejskich, a odsetek kobiet przeżywających do 5 lat od rozpoznania sięga zaledwie 50%. Co więcej wskaźniki zarówno zapadalności, jak i umieralności na przestrzeni ostatnich 30 lat obniżyły się nieznacznie. W 2004 roku w Polsce wprowadzono badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy, co razem z wprowadzeniem na rynek szczepionek przeciwko HPV daje nadzieję na poprawę sytuacji epidemiologicznej w najbliższej przyszłości [3, 4] Niemniej jednak pozytywne zmiany w zakresie zachorowalności i umieralności wymagają zarówno zmian w zakresie poprawy efektywności profilaktyki wtórnej (przesiewowe badania cytologiczne), jak i zapewnienia dostępności profilaktyki pierwotnej (szczepienia przeciwko HPV) w wymiarze populacyjnym, finansowanych ze środków publicznych.

Rak szyjki macicy należy do grupy nowotworów złośliwych układu rozrodczego kobiet. Powstaje on na podłożu nabłonkowym szyjki lub kanału szyjki macicy. Guzy nowotworowe pochodzenia nienabłonkowego tj. mezenchymalnego lub mieszanego, niebędące w ujęciu histopatologicznym rakami, obserwuje się rzadko (> 15% diagnozowanych przypadków). [5]

Wyróżnia się trzy kategorie nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

- rak płaskonabłonkowy (60-80% inwazyjnych nowotworów szyjki macicy),
- rak gruczołowy (15-35% inwazyjnych nowotworów szyjki macicy),

- inne nowotwory nabłonkowe, do których klasyfikuje się rzadkie guzy endokryne charakteryzujące się agresywnym przebiegiem klinicznym. [5]

4.1.1. Epidemiologia - występowanie na świecie

Rak szyjki macicy jest drugim, po raku piersi, najczęściej występującym nowotworem w populacji kobiet na świecie. Głównymi czynnikami kształtującymi strukturę zapadalności w poszczególnych regionach świata są uwarunkowania socjoekonomiczne oraz różnice behawioralne. [6, 7]

Zgodnie z danymi zebranymi przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), ponad 80% przypadków RSM odnotowuje się w krajach słabo rozwiniętych. W roku 2010 wskaźnik zapadalności standaryzowany względem wieku (ASR) wynosił w skali świata 15,3 przypadków na 100 000 kobiet rocznie, przy czym dla regionów rozwijających się oraz rozwiniętych wskaźniki te wynosiły odpowiednio: 17,8 oraz 9,0. Rak szyjki macicy jest najczęstszym spośród wszystkich nowotworów w populacji ogólnej kobiet w Afryce wschodniej, południowej Azji oraz Melanezji, natomiast w Afryce południowej, Ameryce Środkowej i na Karaibach – najczęstszym w grupie wiekowej 15–44 lat. [8] Systematyczny spadek zapadalności na RSM odnotowuje się w krajach, które wprowadziły kompleksowe programy przesiewowe w Europie zachodniej, Ameryce Północnej i Japonii. [7]

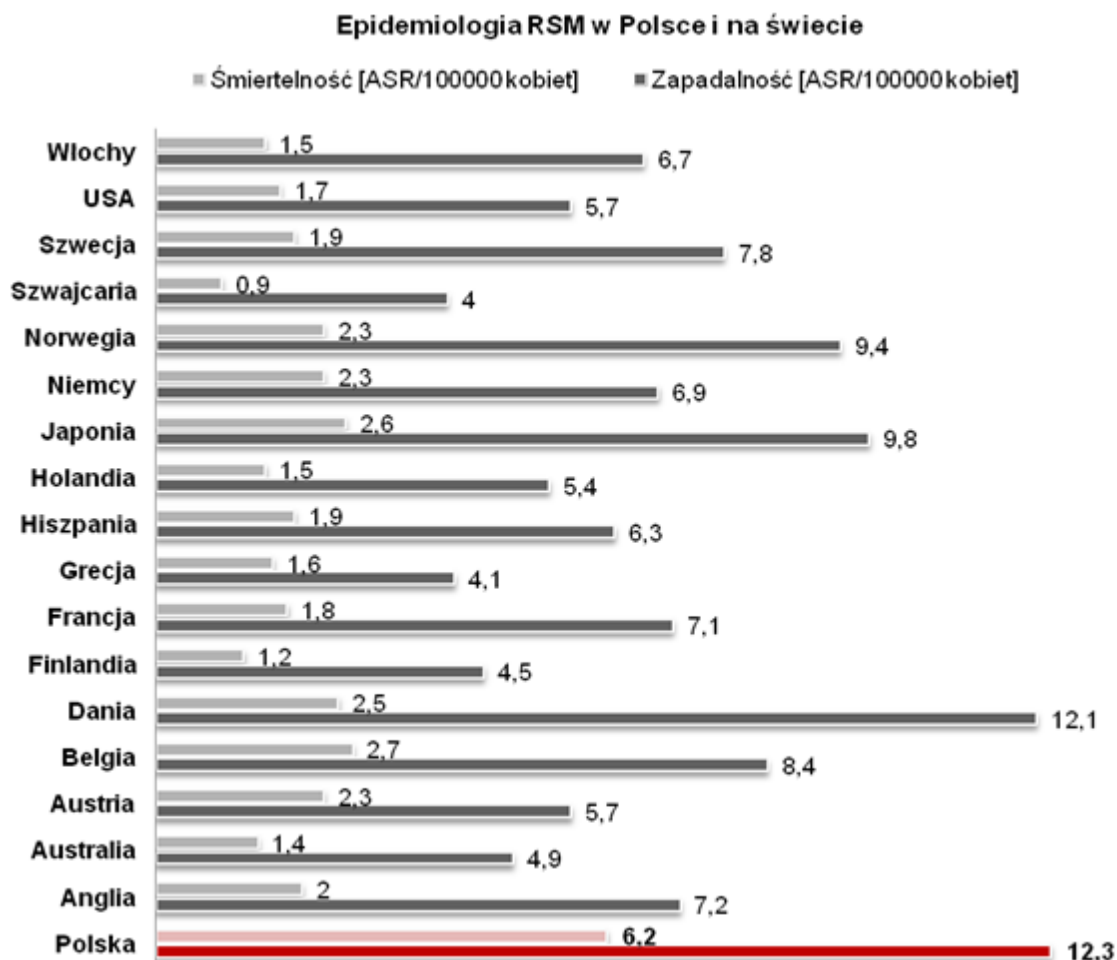
W 2008 roku na świecie odnotowano 529 828 nowych przypadków raka szyjki macicy, z czego 453 321 dotyczyło regionów rozwijających się. Szacuje się, że w 2025 roku wartości te sięgną 720 060 w skali świata i 668 875 dla krajów rozwijających się. [8]

Najwyższy wskaźnik śmiertelności spowodowanej rakiem szyjki macicy występuje w Afryce (w skali całego kontynentu ASR = 17,6 zgonów / 100 000 kobiet rocznie, a we wschodniej części ASR = 25,3 / 100 000 kobiet rocznie), stanowiąc tym samym najczęstszą przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych. Na całym świecie wskaźnik śmiertelności ASR wynosi 7,8, a w regionach rozwiniętych 3,2. [8]

Z powodu raka szyjki macicy w 2008 roku zmarło 275 128 kobiet, z czego 241 969 zgonów zareportowano w krajach słabo rozwiniętych. Prognozy wskazują, że w 2025 roku całkowita roczna liczba zgonów w skali świata wyniesie 395 095, przy czym zdecydowana większość z nich, bo aż 380 653 przypadków śmiertelnych, nastąpi w regionach rozwijających się. [8]

Rysunek 1.

Dane epidemiologiczne zapadalności i śmiertelności na RSM w Polsce i wybranych krajach europejskich (opracowanie własne na podstawie danych z raportu WHO)

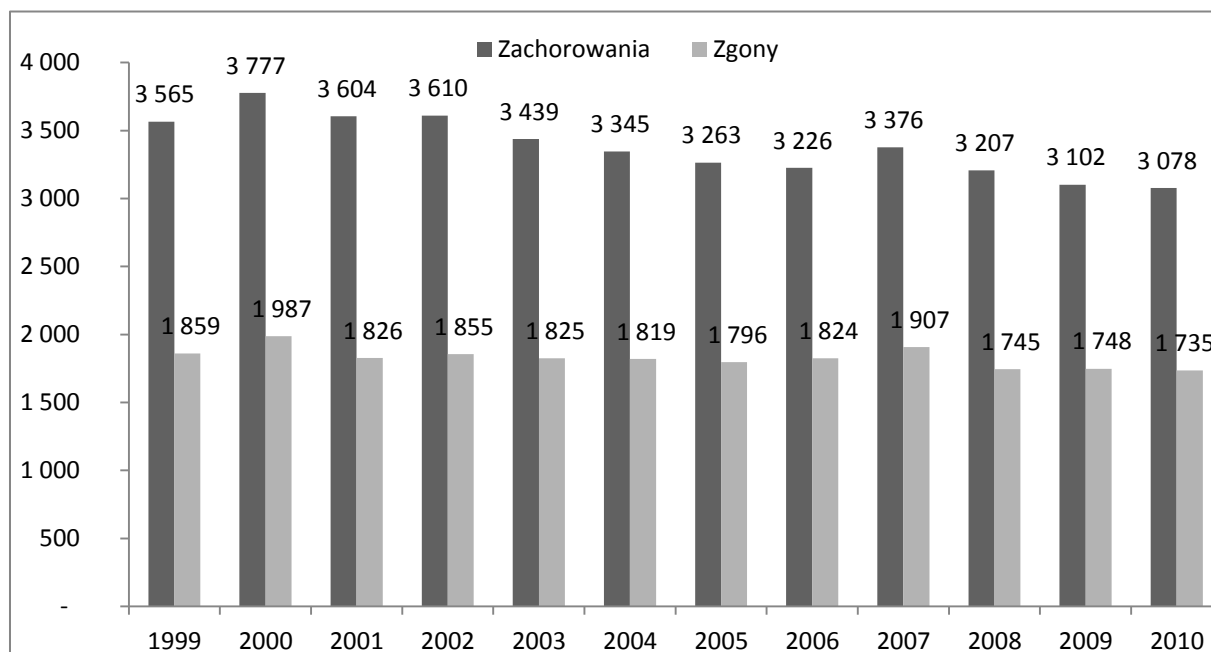


4.1.2. Epidemiologia - występowanie w Polsce

W Polsce rak szyjki macicy należy do najczęstszych (szóste miejsce pod względem zapadalności) wśród nowotworów raportowanych w populacji kobiet. Częściej występują tylko rak piersi, płuc, odbytu, trzonu macicy i jajnika. [1]

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 1999-2010 liczba nowych zachorowań na RSM plasowała się w tym okresie na zbliżonym poziomie równym ok 3 tys. nowych przypadków/rok. Roczna liczba zgonów z powodu RSM dotyczyła we wszystkich latach ponad 50% zdiagnozowanych przypadków (rysunek 2). Współczynnik śmiertelności był porównywalny na przestrzeni wszystkich 10 lat, w ostatnim roku wynosił 0,56/rok (Rysunek 3) . [1, 9]

Rysunek 2: Dane KRN na lata 1999-2010 dotyczące rocznej liczby nowych zachorowań oraz zgonów z powodu RSM

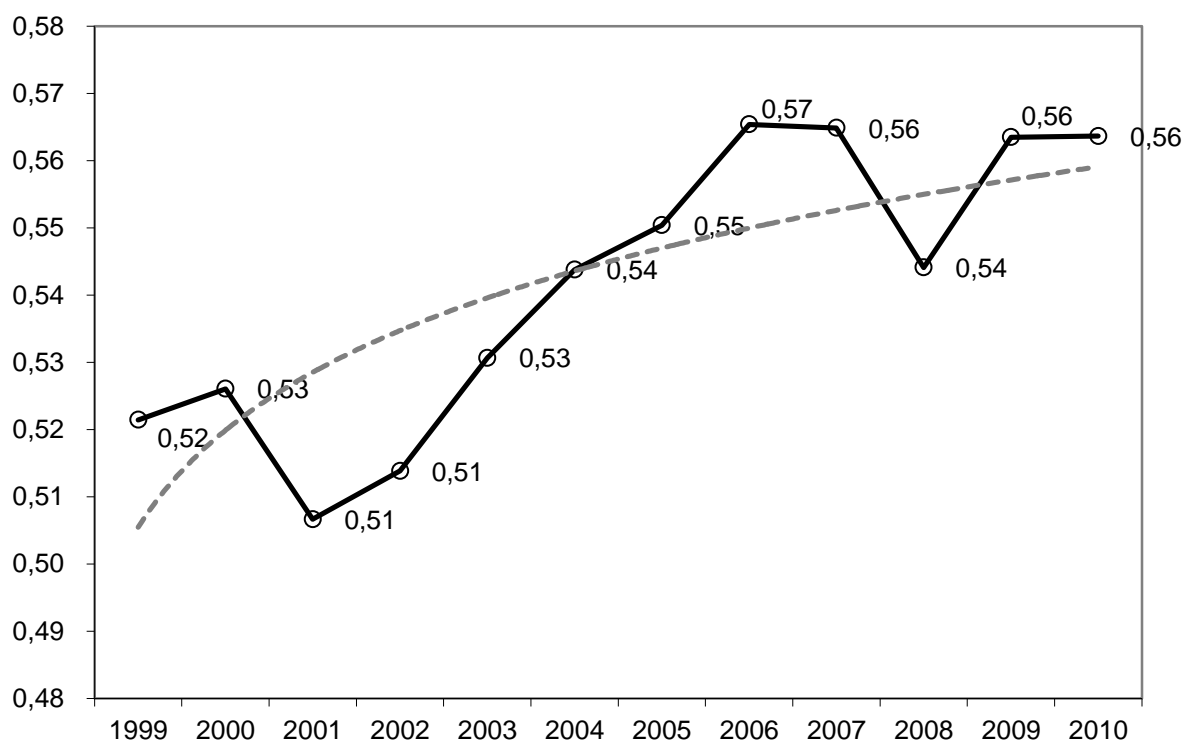


Według szacunków WHO w 2025 roku liczba nowych przypadków zachorowań zwiększy się z obecnie raportowanych do 4 080 diagnozowanych/rok. Analiza danych z WHO wykazała, że obecnie najwięcej nowych zachorowań dotyczy kobiet w wieku 45-54 lat (1 301 nowych przypadków rocznie). [10, 11]

Wg WHO standaryzowany względem wieku wskaźnik śmiertelności wynosi w Polsce 6,2 zgonów na 100 000 kobiet rocznie, przy czym najwięcej zgonów dotyczy kobiet powyżej 65 roku życia (825 zgonów rocznie). Prognozy wskazują, że w 2025 roku ilość zgonów z powodu RSM wzrośnie w Polsce do 2 364 nowych przypadków / rok. [11]

Zgodnie z danymi WHO zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce jest jedną z najwyższych w krajach europejskich, a odsetek kobiet przeżywających do 5 lat od rozpoznania sięga zaledwie 50% (Rysunek 2 i 3). Co więcej wskaźniki zarówno zapadalności, jak i umieralności na przestrzeni ostatnich 30 lat obniżyły się nieznacznie. W 2004 roku w Polsce wprowadzono badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy, jednak efektywność prowadzonego programu nie jest w pełni zadowalająca.

Rysunek 3. Współczynnik śmiertelności z powodu RSM w Polsce wg danych z KRN na lata 1999-2010



Zwiększenie dostępności szczepień przeciwko HPV poprzez finansowanie ze środków publicznych uwzględniające tym samym poprawę efektywności profilaktyki schorzeń związanych z zakażeniem HPV poprzez wdrożenie profilaktyki pierwotnej daje nadzieję na poprawę sytuacji epidemiologicznej w najbliższej przyszłości. [12]

4.1.3. Etiologia i patogenezą

W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV; *Human Papilloma Virus*). Do tej pory zidentyfikowano ponad 100 różnych typów tego wirusa, z których ok. 40 odpowiada za infekcje nabłonka narządów płciowych. W większości przypadków zakażenie wirusem HPV przebiega bezobjawowo, ustępując samoistnie na drodze odpowiedzi immunologicznej. Niektóre typy wirusów, uznane za grupę wysokiego ryzyka, niosą ze sobą znaczny potencjał onkogenny. **Za najgroźniejsze uznano typy HPV-16 oraz HPV-18, które odpowiedzialne są za ok. 70% przypadków RSM oraz większość zmian przednowotworowych tj. CIN-2 i CIN-3.** Ponadto do typów wysokiego ryzyka onkogennego zaliczane są: HPV-45, HPV-31, HPV-33, HPV-52, HPV-58 oraz HPV-35. Zmiany nienowotworowe powstające w okolicach szyjki macicy, sromu oraz odbytu wywoływane są najczęściej przez HPV-6 oraz HPV-11, należące do grupy wirusów o niskim potencjale onkogennym. [12, 13]

Dane statystyczne opracowane w roku 2010 przez Światową Organizację Zdrowia wskazują, że liczba zakażeń HPV wynosi 11,4% w populacji ogólnej kobiet. [12] Według danych opublikowanych przez amerykańską instytucję zwalczającą i zapobiegającą chorobom (CDC; *Centers for Disease Control and Prevention*) ryzyko zakażenia HPV wśród kobiet i mężczyzn aktywnych seksualnie wynosi co najmniej 50%. [15]

Do zakażenia błony śluzowej narządów rozrodczych wirusem HPV dochodzi na drodze płciowej. Materiał genetyczny wirusa wbudowuje się w komórki gospodarza stymulując je do nadmiernej proliferacji, nie towarzyszy temu jednak liza komórek. Dodatkowo w przebiegu infekcji nie występuje etap uogólnionej wirulemii. Z powyższych względów początkowo obserwuje się jedynie znikomą reakcję zapalną. Dlatego również infekcja wirusem HPV przebiega przez długi czas bezobjawowo i wyprzedza znacznie zmiany w morfologii tkanki, czyniąc rozpoznanie zakażenia niezwykle trudnym. [16]

Wyróżnia się **trzy klasyczne postacie infekcji** wirusem HPV w obrębie szyjki macicy:

- postać utajoną,
- postać subkliniczną,
- postać klinicznie jawną. [13]

W postaci **utajonej** obecność wirusa można potwierdzić jedynie odpowiednimi testami molekularnymi. Na tym etapie infekcji w tkance nie są widoczne żadne zmiany morfologiczne świadczące o zakażeniu wirusem HPV. Ta postać choroby diagnozowana jest najczęściej u kobiet w wieku 20-30 lat i z reguły ulega samoistnej remisji. W bardziej zaawansowanej postaci **subklinicznej** zmiany morfologiczne nie są jeszcze widoczne nieuzbrojonym okiem, można je natomiast stwierdzić w badaniu kolposkopowym oraz cytologicznym. Najbardziej charakterystycznymi strukturami morfologicznymi dla tej postaci infekcji są koilocyty tj. komórki śródbłonna o nieregularnych, nadbarwliwych jądrach i silnie zagęszczonej, zwakuolizowanej cytoplazmie. W obrazie cytologicznym widoczne są również inne tzw. dyskretne cechy infekcji m. in. komórki wielojądrzaste, komórki z pęknięciami cytoplazmy, komórki metaplastyczne o niskim stopniu zróżnicowania, komórki z keratohialinowymi ziarnistościami. Obecność co najmniej dwóch z tych cech świadczy o infekcji HPV. Na skutek przewlekłej infekcji HPV i towarzyszącemu jej stanowi zapalnemu dochodzi do rozwoju postaci **klinicznie jawnej**, którą stanowią widoczne gołym okiem zmiany brodawczakowate tj. brodawczaki (najczęściej płaskonabłonkowe) oraz kłykciny kończyste. W obrazie cytologicznym komórki złuszczone z powierzchni brodawczaka są wysoce dysplastyczne, z widocznymi wieloma jądrami i zbitą chromatyną. Zmiany brodawczakowate ulegają transformacji nowotworowej w 6-10% zdiagnozowanych przypadków. [13]

Często wyróżnia się również czwartą postać infekcji HPV, która towarzyszy śródnabłonkowej neoplazji oraz rakowi inwazyjnemu. W tej postaci DNA wirusa pozostaje zintegrowane z materiałem genetycznym komórek nabłonka, a białka otoczki (białka kapsydowe) nie ulegają ekspresji. Obecność zakażenia można potwierdzić w tej postaci jedynie na drodze detekcji DNA HPV. [13]

Infekcja wirusem HPV zaliczana jest do głównych czynników ryzyka RSM. W tej grupie czynników sprawczych wymieniane są również:

- wiek,
- wczesne rozpoczęcie życia seksualnego,
- duża liczba partnerów seksualnych,
- duża liczba porodów,
- palenie tytoniu,
- niski status socjoekonomiczny,
- stwierdzona wcześniej patologia w badaniu cytologicznym,
- partnerzy podwyższonego ryzyka (niemonogamiczni, z infekcją HPV). [13, 17]

Ponadto wyróżnia się prawdopodobne czynniki ryzyka RSM, do których należą:

- wieloletnie stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych,
- niewłaściwa dieta (np. brak witaminy C),
- zakażenie wirusem HIV,
- stany zapalne narządów płciowych przenoszone drogą płciową, inne niż HPV (np. chlamydia, rzęsistek, wirus opryszczki HSV-2). [13, 16]

4.1.4. Przebieg naturalny

Rak szyjki macicy rozwija się w jej kanale lub na tarczy części pochwowej. Początkowo proces nowotworowy zachodzi lokalnie, poprzez zajmowanie sąsiednich tkanek i narządów. Na tym etapie rozwoju choroby obserwuje się naciekanie przymacicza, ściany miednicy małej, odbytnicy, pęcherza moczowego, pochwy oraz rzadziej od pozostałych, trzonu macicy. Progresa choroby prowadzi do rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych drogami limfatycznymi (przedmoczowodowymi, pozamoczowodowymi i / lub przedkrzyżowymi), dając przerzuty do węzłów chłonnych. Początkowo zajmowane są lokalne węzły chłonne (przymacicza, biodrowe, podbrzuszne), następnie przerzuty pojawiają się w węzłach chłonnych aortalnych. Najpóźniej w przebiegu choroby zajmowane są odległe organy wewnętrzne, głównie okolic śródpiersia (przede wszystkim płuca) oraz układ kostny.

W tym stadium zaawansowania choroba szerzy się zarówno drogą limfatyczną, jak i poprzez naczynia krwionośne. [5, 13]

4.1.5. Obraz kliniczny

Pierwsze etapy rozwoju choroby przebiegają najczęściej bezobjawowo, generując tym samym duże ryzyko przeoczenia zachodzącego procesu nowotworowego. Wykrycie nowotworu w stadium przedinwazyjnym możliwe jest dzięki aktywnemu partycypowaniu w badaniach przesiewowych.

Do pierwszych jawnych objawów choroby, związanych z rozwojem raka inwazyjnego, należą:

- intensywne, najczęściej wodniste lub krwisto podbarwione upławy,
- krwawienia niezwiązane z cyklem miesięcznym i pojawiające się najczęściej na skutek wysiłku fizycznego lub urazów kontaktowych (min. badanie palpacyjne, zabiegi higieniczne, stosunek płciowy),
- bóle w okolicy krzyżowo-lędźwiowej oraz dolnych partiach brzucha. [5, 13]

W późniejszych stadiach zaawansowania choroby eskalacji ulega stopień odczuwanego bólu, wzrastający proporcjonalnie do powiększających się rozmiarów guza i stopnia jego rozprzestrzenienia. Pojawiające się upławy są obfite, o nieprzyjemnym słodkawomdławym zapachu, charakterystycznym dla zmian martwiczych i zapalnych. Nasileniu ulegają również krwawienia, które obserwuje się częściej w wyniku rozpadu lub podrażnienia narastającego guza. Dodatkowo w późniejszym przebiegu choroby, w wyniku naciekania sąsiednich tkanek, mogą się także pojawić objawy z przyległych organów. Obserwuje się wówczas m. in. zapalenie dróg moczowych, wodonercze, roponercze, przetoki pęcherzowo-pochwowe (rzadziej odbytniczo-pochwowe), obrzęk kończyn dolnych lub zaburzenia ze strony układu pokarmowego. [5, 13]

4.1.6. Rozpoznanie

Diagnostykę raka szyjki macicy można podzielić na dwa etapy. W pierwszym ustalane jest rozpoznanie choroby w oparciu o szereg badań diagnostycznych. W drugim etapie, po rozpoznaniu choroby, ustalany jest stopień klinicznego zaawansowania choroby. [13]

Metody diagnostyczne

Wstępne rozpoznanie RSM przeprowadzane jest na podstawie badań przesiewowych. Aktualnie podstawowym, obowiązującym powszechnie badaniem skriningowym jest **cytologia**. Cytodiagnostyce powinny poddawać się rutynowo (co najmniej raz na 3 lata) kobiety po 21-25 r.ż., jednak nie później niż od 30 r.ż. **[18-20]** Badanie cytologiczne (inaczej test Papanicolau; od nazwiska pioniera tej techniki) polega na pobraniu materiału tkankowego z tarczy szyjki macicy, a następnie poddaniu go barwieniu histochemicznemu, dzięki czemu uwidoczniona zostaje struktura cytologiczna preparatu. W komórkach zmienionych nowotworowo obserwuje się najczęściej:

- atypowe jądra komórkowe (nieregularne, centralnie zlokalizowane),
- poliploidalność DNA,
- wakuole w obszarze cytoplazmy (koilocytoza).**[13]**

W zmodyfikowanym badaniu cytologicznym (LBC; *liquid based cytology*), wymaz pobrany z szyjki macicy przenoszony jest bezpośrednio do płynu, a nie na szkiełko mikroskopowe, jak w przypadku klasycznego badania cytologicznego. Minimalizuje to ryzyko uszkodzenia komórek oraz gwarantuje zachowanie ich pierwotnego kształtu. **[18]**

Wyniki badań cytologicznych ocenia się według zalecanego obecnie przez wytyczne systemu klasyfikacji Bethesda lub w starszej, pięciostopniowej skali wg Papanicolau (Tabela 1).

Tabela 1.
Ocena wyników badania cytologicznego wg systemu Bethesda oraz wg skali Papanicolau

Klasyfikacji nieprawidłowych komórek nabłonkowych wg systemu Bethesda
<p>Rak płaskonabłonkowy:</p> <ol style="list-style-type: none">1) ASC: atypowe komórki nabłonka płaskiego<ol style="list-style-type: none">a. ASC-US: komórki o nieokreślonym znaczeniub. ASC-H: atypowe komórki nabłonka płaskiego, nie można wykluczyć HSIL2) LSIL: zmiany śródnabłonkowe małego stopnia<ol style="list-style-type: none">a. HPV: zakażenie ludzkim wirusem brodawczakab. CIN I: śródnabłonkowa neoplazja3) HSIL: zmiany śródnabłonkowe dużego stopnia, równoważne<ol style="list-style-type: none">a. CIN II: dysplazja średniego stopniab. CIN III: dysplazja dużego stopnia4) Rak płaskonabłonkowy <p>Rak gruczołowy:</p> <ol style="list-style-type: none">1) AGC: endocerywikalne, endometrialne lub bliżej nieokreślone, atypowe komórki2) AIS: gruczołowe prawdopodobnie nowotworowe, przedinwazyjny rak gruczołowy3) Rak gruczołowy
<p>Uwaga: Zmiany ASC, LSIL, HSIL wymagają dalszej diagnostyki</p>
Skala wg Papanicolau
<ol style="list-style-type: none">1) Stopień I: wynik prawidłowy2) Stopień II: obok prawidłowych komórek nabłonka szyjki obecne są również komórki zapalne

- 3) Stopień III: widoczne nieprawidłowe komórki z cechami dysplazji komórkowej
- 4) Stopień IV: obecne komórki o cechach nowotworowych w stadium nieinwazyjnym
- 5) Stopień V: obecne komórki nowotworowe w stadium inwazyjnym

Uwaga: Wyniki w stopniu III, IV i V wymagają dalszej diagnostyki

Badanie cytologiczne pozwala na identyfikację procesu nowotworowego jedynie wówczas, gdy w pobranej tkance widoczne są nieprawidłowe zmiany strukturalne, mogące świadczyć o wczesnych etapach neoplazji, lub gdy stadium zaawansowania choroby jest tak wysokie, że uzyskany w badaniu cytologicznym wynik jest jednoznaczny.

Cytodiagnostyka nie pozwala na wykrycie infekcji wirusem HPV w momencie, w którym wyprzedza ona zmiany w morfologii komórek nabłonkowych. Z tego względu coraz częściej sugeruje się kojarzenie badań cytologicznych z testami genetycznymi na obecność DNA onkogennych typów wirusa. Ze względu jednak na wysokie koszty monitorowania na poziomie molekularnym, jednoczesne wykonywanie cytologii oraz testów DNA nie stanowi rutyny przy przeprowadzaniu badań przesiewowych w większości krajów prowadzących programy profilaktyki RSM. Najnowsze wytyczne nie zalecają również wykonywania testów na obecność DNA wirusa jako samodzielnych badań skriningowych. Testy diagnostyczne polegające na detekcji wirusowego DNA mogą natomiast być wykonywane w ramach pogłębionej diagnostyki RSM.[19-21]

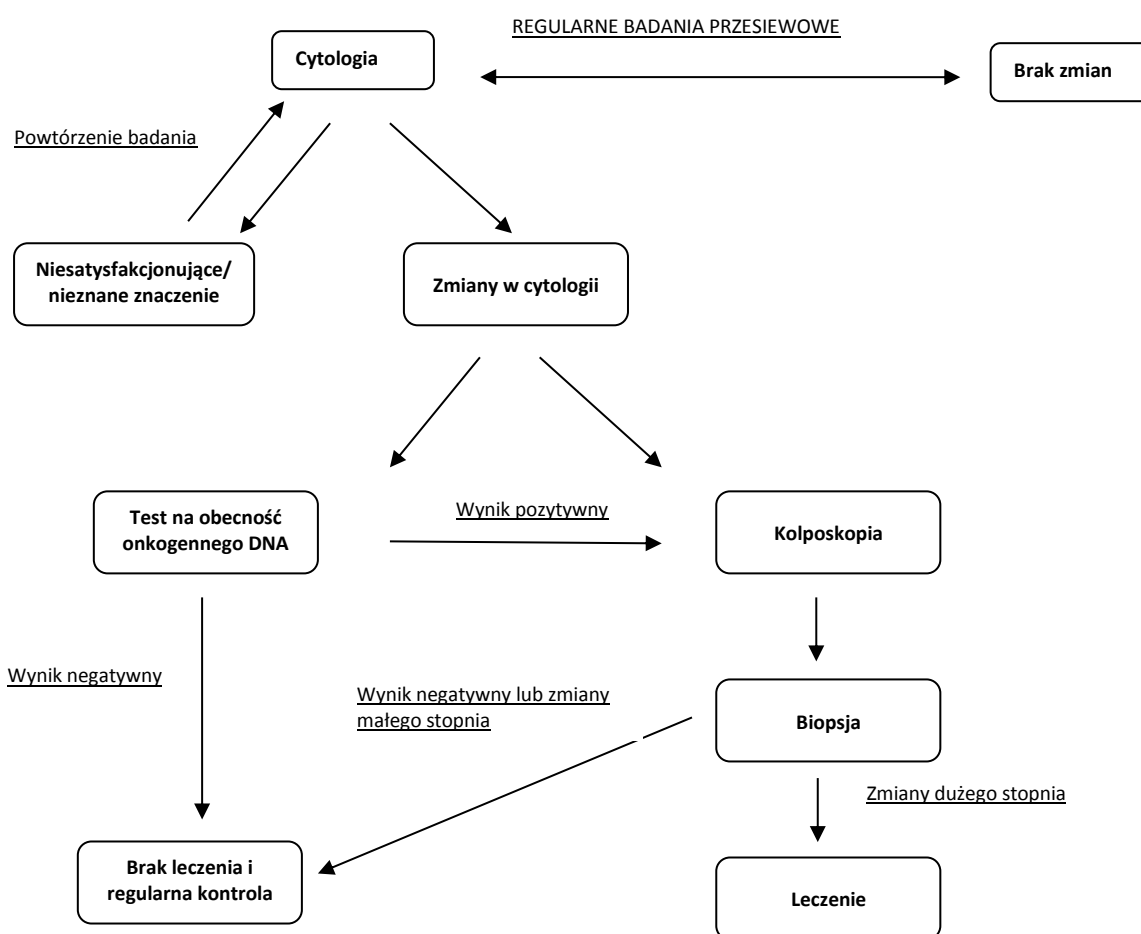
Wyniki badań cytologicznych wskazujące na zmiany nowotworowe w nabłonku szyjki macicy stanowią podstawę do wykonania dalszej diagnostyki. Pogłębiona diagnostyka RSM obejmuje kolposkopię oraz biopsję.

Kolposkopia polega na oglądaniu szyjki macicy za pomocą kolposkopu, urządzenia wyposażonego w optyczny układ powiększający. Przed zabiegiem kolposkopii tkanki poddaje się działaniu kwasu octowego. Próba z kwasem octowym uwidacznia prawidłowy nabłonek gruczołowy szyjki. Następnie tkankę traktuje się płynem Lugola (roztwór jodu), który wybarwia większość komórek na kolor ciemnobrązowy, ale nie jest wylapywany przez komórki dysplastyczne.

Jeżeli po badaniu kolposkopowym istnieje konieczność dalszej weryfikacji uzyskanych wyników, wówczas pacjentka skierowana zostaje na **biopsję**, polegającą na pobraniu wycinków tkanki z miejsc przypuszczalnie objętych zmianami nowotworowymi i poddaniu ich badaniu histopatologicznemu. Wyniki biopsji stanowią podstawę ostatecznej diagnozy, na podstawie której lekarz dobiera odpowiednie strategie postępowania terapeutycznego.

Schemat pełnego postępowania diagnostycznego w RSM przedstawiono na rysunku 4 poniżej.

Rysunek 4. Schemat postępowania diagnostycznego w RSM



W nowoczesnej diagnostyce RSM wykorzystuje się również szereg testów molekularnych służących detekcji odpowiednich markerów genetycznych, ulegających ekspresji w momencie infekcji wirusem HPV. Za najbardziej przydatne w badaniach molekularnych uważa się: antygen raka płaskonabłonkowego (SCC-Ag), antygen nowotworowy 125 (CA 125) oraz antygen karcynoembrionalny (CEA).

4.1.7. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Stopień zaawansowania choroby ustalany jest przy pierwszym rozpoznaniu. W celu oceny stopnia progresji choroby poza podstawowymi badaniami diagnostycznymi należy również wykonać RTG klatki piersiowej oraz podstawowe badania moczu i krwi. Uzupełniająco można również wykonać USG przezpochwowe, USG jamy brzusznej, RTG kości, cystoskopię oraz TK lub MRI głowy. [5, 17]

Klasyfikacji stanu klinicznego dokonuje się najczęściej w oparciu o system kategoryzacji opracowany przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO). Zgodnie z

nim początkowym etapom rozwoju choroby, określanych mianem raka przedinwazyjnego (*Carcinoma in situ*), przypisuje się stopień 0, natomiast ostatnim etapom progresji choroby, związanym z odległymi przerzutami, stopień IVB (Tabela 2). Przypisanie odpowiedniego stopnia zaawansowania choroby powinno być przeprowadzone przed wdrożeniem leczenia i nie może podlegać późniejszym modyfikacjom nawet, jeżeli w trakcie terapii okaże się, że stan kliniczny chorej jest inny niż pierwotnie ustalono.

Tabela 2.
Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu szyjki macicy wg FIGO [22]

Stopień zaawansowania	Opis
Stopień 0	Rak przedinwazyjny
Stopień I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
Stopień IA	Rak mikroinwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową, najgłębsze zmiany ≤ 5 mm o średnicy ≥ 7 mm
-stopień IA1	Minimalne, widoczne mikroskopowo naciekanie podścieliska (głębokość i rozmiar ≤ 7 mm)
-stopień IA2	Głębokość naciekania podścieliska do 3 mm od błony podstawowej, średnica zmiany nie przekracza 7 mm
Stopień IB	Wszystkie przypadki zmian większych niż w stopniu IA2 widoczne klinicznie lub nie
-stopień IB1	Widoczne klinicznie zmiany o średnicy nieprzekraczającej 4 mm
-stopień IB2	Widoczne klinicznie zmiany o średnicy przekraczającej 4 mm
Stopień II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy, ale nie dochodzi do ścian miednicy, nacieka pochwę od góry, zajmując 2/3 jej długości
Stopień IIA	Naciek przechodzi na sklepienie i / lub pochwę, nie przekraczając 2/3 górnej części jej ścian, bez nacieków przymacicza
Stopień IIB	Nacieki przymacicza niedochodzące do kości miednicy
Stopień III	Rak dochodzi do ścian miednicy, naciek pochwy obejmuje jej dolną 1/3 długości, do tego stopnia zaawansowania choroby zaliczane są wszystkie przypadki wodonercza oraz nieczynnej nerki, niezależnie od rozległości procesu nowotworowego
Stopień IIIA	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, nie stwierdza się w przymaciczach nacieków do kości
Stopień IIIB	Guzowate nacieki przymacicza do kości z zajęciem lub bez zajęcia ścian pochwy, stwierdza się obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
Stopień IV	Przejście nowotworu poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy
Stopień IVA	Naciekanie narządów sąsiednich
Stopień IVB	Odległe przerzuty

4.1.8. Profilaktyka i leczenie RSM

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia się następujące rodzaje profilaktyki RSM:

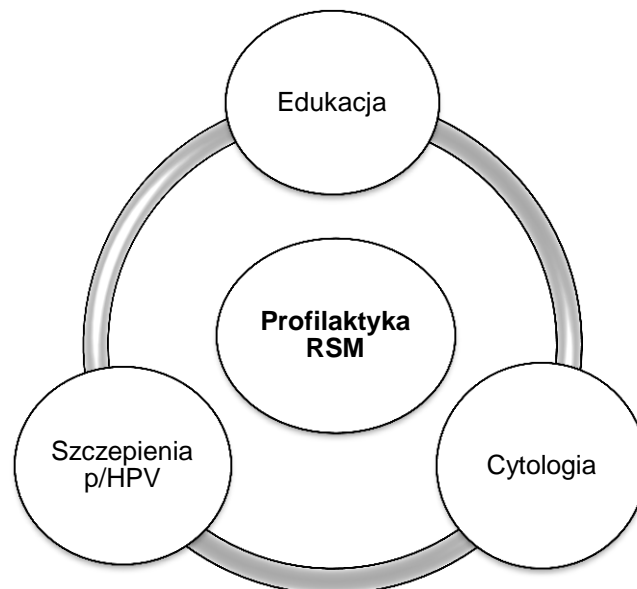
- **profilaktyka pierwotna:** polegającą na ograniczeniu częstości występowania nowych zachorowań oraz redukcji czynników ryzyka poprzez wdrożenie systemów:
 - edukacji,
 - szczepień przeciwko HPV,
- **profilaktyka wtórna:** polegająca na wczesnym wykrywaniu zmian w obrębie szyjki macicy poprzez wdrożenie odpowiednich badań przesiewowych,
- **profilaktyka trzeciorzędowa:** leczenie poprzedzone pełną diagnozą RSM. [17]

Profilaktyka pierwotna i wtórna

Zgodnie z koncepcją Trzech Filarów prawidłowo zaimplementowane strategie prewencyjne w zakresie raka szyjki macicy powinny uwzględniać: edukację, szczepienia p/HPV oraz skrining cytologiczny. [12]

Rysunek 5.

Profilaktyka RSM obejmująca zgodnie z koncepcją Trzech Filarów: edukację, cytologię oraz szczepienia p/HPV (opracowanie własne)



Zgodnie ze światowymi i polskimi wytycznymi postępowania w prewencji RSM, **strategie edukacyjne** powinny być prowadzone komplementarnie do pozostałych elementów profilaktyki. W ramach programów edukacyjnych pacjentom udostępnia się i objaśnia zagadnienia związane z czynnikami ryzyka, czynnikami prognostycznymi, epidemiologią

RSM oraz HPV. Edukację prowadzi się również w zakresie znaczenia systematycznych badań przesiewowych oraz uświadomienia różnic pomiędzy efektywnością leczenia podjętego we wczesnych etapach rozwoju raka a terapią zaawansowanego nowotworu inwazyjnego. [12]

Szczepienia p/HPV rekomendowane są u dziewcząt w wieku 11-12 lat. U osób, które w tym wieku nie zostały zaszczepione dopuszcza się możliwość szczepień w wieku 13-18 lat (zgodnie z wytycznymi PTG) lub 13-26 lat (zgodnie z wytycznymi ACIP). Immunoprofilaktyka może obejmować szczepienia przeciwko czterem najczęstszym typom HPV (szczepionka czterowalentna), dwóm onkogennym: HPV-16 oraz HPV-18 i dwóm nieonkogennym: HPV-6 oraz HPV-11 lub szczepienie może być ukierunkowane tylko na HPV-16 oraz HPV-18 (szczepionka dwuwalentna). W produkcji szczepionek wykorzystywane są antygeny białek powierzchniowych kapsydu. Zastrzyki wykonywane są domięśniowo i charakteryzuje je wysoka biodostępność. Dzięki temu prezentowane są układowi immunologicznemu w szerokim zakresie, wywołując dobrą odpowiedź limfocytów Th (odpowiedzialnych za pobudzanie reakcji odpornościowych) oraz limfocytów B (odpowiedzialnych za produkcję przeciwciał). **Szacuje się, że szczepienia zapobiegają w 75% rakowi płaskonabłonkowemu oraz w 96% gruczolakorakowi.** [15]

Szczegółowy opis badania **cytologicznego** przedstawiony został w poprzednim rozdziale. Cytodiagnostyce powinny poddawać się rutynowo (co najmniej raz na 3 lata) kobiety po 21-25 r.ż., rozpoczynając jednak nie później niż od 30 r.ż. [18–20]. W grupach kobiet wysokiego ryzyka (zakażone HIV lub wysokoonkogennym typem HPV, przyjmujące immunosupresanty lub leczone w przeszłości z powodu śródbłonkowej neoplazji lub raka szyjki macicy), a także u kobiet, których wcześniejszy wymaz był mało czytelny, badania należy wykonywać co 12 miesięcy. [12]

4.1.9. Leczenie

W leczeniu RSM wykorzystywane są metody postępowania chirurgicznego, radioterapia oraz chemioterapia. W inwazyjnym stadium RSM rekomendowane jest kojarzenie powyższych metod.

Chirurgia jest metodą z wyboru leczenia raka przedinwazyjnego. W tym stadium oraz w stadium IA¹ podejmuje się tzw. oszczędzające leczenie chirurgiczne (konizacja, amputacja szyjki macicy). W stopniach zaawansowania IA²-IIB zaleca się radykalne postępowanie operacyjne, którego zasięg zależy od stopnia progresji choroby. W mniej zaawansowanym stadium usuwa się zazwyczaj chirurgicznie macicę bez przydatków i węzłów chłonnych, w późniejszych stadiach rekomenduje się usunięcie również przydatków i węzłów chłonnych.

Radioterapia, jako terapia z wyboru, stanowiąca alternatywę dla zabiegu chirurgicznego, zalecana jest u kobiet w stadium IA², które chcą zachować zdolności rodzenia. W późniejszych stadiach (IB¹-IVA) radioterapię przeprowadza się obligatoryjnie. W leczeniu RSM wykorzystywane są różne techniki radioterapii. Najczęściej stosuje się napromienianie miednicy mniejszej dwoma wiązkami przeciwległymi.

Chemioterapia w leczeniu RSM wdrażana jest wyłącznie jako leczenie uzupełniające radioterapię. Postępowanie radio-chemioterapeutyczne wdraża w stadiach IIB-IVB. Rodzaj stosowanej chemioterapii jest wysoce zindywidualizowany. W ostatnim stadium zaawansowania choroby leczenie chemioterapeutyczne ma charakter paliatywny. [5, 13, 17]

4.1.10. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Czynniki prognostyczne raka szyjki macicy można podzielić na 3 grupy:

- związane z nowotworem,
- związane ze stanem pacjentki,
- związane z leczeniem.

Do czynników związanych z nowotworem należą stopień zaawansowania klinicznego raka, wielkość pierwotnej zmiany nowotworowej, typ histologiczny, stopień zaawansowania histologicznego, poziomy markerów nowotworowych, genotyp wirusa HPV i stopień utlenowania guza. Czynniki powiązane ze stanem pacjentki są jej wiek, kondycja fizyczna, stan hormonalny i immunologiczny, morfologia krwi, a także sytuacja socjoekonomiczna. Do czynników zależnych od leczenia zalicza się rodzaj terapii oraz doświadczenia personelu medycznego. [5]

W rokowaniu największe znaczenie wydają się mieć stopień klinicznego zaawansowania, typ histologiczny raka oraz stan regionalnych węzłów chłonnych.

Stopień zaawansowania klinicznego, określany zgodnie z zaleceniem Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej wg kryteriów, zatwierdzonych w 2009 roku przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO), wyraża objętość guza i stanowi podstawę do wdrożenia danego typu leczenia. [22] Odsetek przeżyć 5-letnich spada wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego: w stopniu IB wynosi on 70-90%, w IIA – ok. 70%, w IIB – 63%, natomiast w przypadku stopni III A i B – mniej niż 20%. [23, 24]

Rozróżnia się trzy typy histologiczne raka szyjki macicy. Rak płaskonabłonkowy stanowi 90% przypadków i w zależności od stopnia dojrzałości różni się rokowaniem. W przypadku guzów dobrze zróżnicowanych (G1) ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych miednicy jest najmniejsze i wzrasta wraz ze stopniem dojrzałości histologicznej (G2 – rak średnio

zróżnicowany, G3 – rak mało zróżnicowany). Pozostałe 10% to guzy gruczołowe (5%) lub mieszane. [13] Powszechnie uważa się, że rak płaskonabłonkowy rokuje lepiej niż gruczołowy czy mieszany. [23]

Zajęcie węzłów chłonnych, związane z rozprzestrzenianiem się zmian patologicznych poza szyjkę macicy ma zasadnicze znaczenie rokownicze. W przypadku, gdy dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych miednicy, odsetek 5-letnich przeżyć spada o połowę. Istnieje również zależność pomiędzy ilością zmienionych węzłów chłonnych a odsetkiem wyleczeń. Z każdym kolejnym węzłem zmienionym nowotworowo szansa wyzdrowienia spada o ok. 20%. [23]

Dodatkowymi czynnikami prognostycznymi są markery nowotworowe, czyli antygeny produkowane przez tkankę rakową i obecne w płynach ustrojowych. Antygen SCC-Ag ma wartość prognostyczną w ocenie czasu przeżycia, CA 125 stanowi marker wznowy nowotworu, natomiast CEA wykorzystywany jest w monitorowaniu terapii i stanowi uniwersalny marker przerzutów. [25, 26]

4.2. Populacja

Silgard[®], może być stosowany, na podstawie wskazań rejestracyjnych, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn od 9 r.ż.. Ze względu na to, iż szczepionka czterowalentna jest skuteczna nie tylko w grupie młodszych (od 9 do 18 r.ż.), ale także w grupie wiekowej 26–44 lat na podstawie prognozy GUS na lata 2008-2035 [27] oszacowano prognozowaną roczną liczbę populacji docelowej obejmującą kobiety i mężczyzn w wieku od 9 do 44 r.ż. Wyniki przedstawiono w tabeli **Error! Reference source not found.**

Rekomendacje kliniczne wskazują, iż szczepienia przeciw HPV zalecane są u dziewcząt w wieku od 11 do 12 lat. U osób, które w tym wieku nie zostały zaszczepione dopuszcza się możliwość szczepień w wieku od 13 do 18 lat tzw. szczepienia nadrabiające/uzupełniające. Obecnie nie zaleca się szczepień przeciw HPV u mężczyzn i chłopców. Na podstawie tych informacji przedstawiono również prognozowaną roczną liczbę osób kwalifikujących się do szczepień na podstawie zaleceń postępowania klinicznego w Polsce. [31]

Oszacowania przedstawione w tabeli poniżej odnoszą się do prognoz na 2014 rok. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż w kolejnych latach prognozy GUS wskazują na zmniejszanie się populacji kwalifikującej się do szczepień przeciw HPV.

Tabela 3. Prognozowana roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Prognozowana roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana:	
Zgodnie z ChPL (kobiety i mężczyźni > 9 r.ż.) do 44 r.ż.	18 437 090

Zgodnie z informacją przedstawioną we wniosku oraz przyjętymi założeniami niniejszej analizy, populację docelową stanowią dziewczęta w 14 roku życia. W celu oszacowania wielkości populacji docelowej w Polsce, skorzystano z danych zawartych w Prognozie ludności na lata 2008-2035 sporządzonej przez GUS. [27] Dane te są dokładne i wiarygodne, a błąd oszacowania niewielki. Liczebność populacji docelowej w poszczególnych latach analizy została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczebność populacji dziewcząt w wieku 14 lat w Polsce w latach 2014-2016 [27]

Rok	2014	2015	2016
Liczebność populacji dziewcząt w wieku 14 lat w Polsce	182 586	175 982	170 310

Czynnikiem, który może mieć znaczący wpływ na odsetek zaszczepionych młodych Polek, będzie grupa wiekowa, do której zostałaby skierowana refundowana szczepionka. W zależności od kraju, szczepienia przeciwko HPV w ramach narodowych programów szczepień przeprowadza się u kobiet w wieku 9–18 lat. Wydaje się, że w chwili obecnej najlepszym momentem do realizacji refundowanych szczepień przeciwko HPV byłby 14. rok życia dziewcząt, które w tym okresie poddawane są obowiązkowemu szczepieniu przeciw błonicy i tężcowi. [33]

W przypadku szacowania rzeczywistej populacji docelowej w przypadku stosowania szczepień profilaktycznych należy również uwzględnić istotny czynnik jakim jest poziom wyszczepialności osiągany w kolejnych latach od objęcia szczepień finansowaniem/refundacją. Niniejsze oszacowania możliwe są w oparciu o aktualnie dostępny raportu European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) z 2012 roku dotyczącego realizowanych finansowanych ze środków publicznych programów szczepień przeciwko HPV w krajach Unii Europejskiej. [28]



4.3. Interwencja

4.3.1. Opis ocenianej technologii

Zgodnie z definicją WHO wyróżnia się następujące rodzaje profilaktyki RSM:

profilaktyka pierwotna: polegająca na ograniczeniu częstości występowania nowych zachorowań oraz redukcji czynników ryzyka poprzez wdrożenie systemów:

- edukacji,
- szczepień przeciwko HPV,

profilaktyka wtórna: polegająca na wczesnym wykrywaniu zmian w obrębie szyjki macicy poprzez wdrożenie odpowiednich badań przesiewowych,

profilaktyka trzeciorzędowa: leczenie poprzedzone pełną diagnozą RSM. [1]

Szczepienia przeciw HPV rekomendowane są u dziewcząt w wieku 11-12 lat. U osób, które w tym wieku nie zostały zaszczepione dopuszcza się możliwość szczepień w wieku 13-18 lat (zgodnie z wytycznymi PTG). Optymalna immunoprofilaktyka może obejmować szczepienia przeciwko czterem najczęstszym typom HPV (szczepionka czterowalentna), dwóm onkogennym: HPV-16 oraz HPV-18 i dwóm nieonkogennym: HPV-6 oraz HPV-11. W produkcji szczepionek wykorzystywane są antygeny białek powierzchniowych kapsydu. Zastrzyki wykonywane są domięśniowo i charakteryzuje je wysoka biodostępność. Dzięki temu prezentowane są układowi immunologicznemu w szerokim zakresie, wywołując dobrą odpowiedź limfocytów Th (odpowiedzialnych za pobudzanie reakcji odpornościowych) oraz limfocytów B (odpowiedzialnych za produkcję przeciwciał). Szacuje się, że szczepienia zapobiegają w 75% rakowi płaskonabłonkowemu oraz w 96% gruczolakorakowi. [29]

Informacje na podstawie charakterystyki produktu leczniczego szczepionki Silgard® [30]:

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciwwirusowa. Kod ATC: J07BM01

Skład jakościowy i ilościowy

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

- białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 6 (20 mikrogramów),
- białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 11 (40 mikrogramów),
- białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16 (40 mikrogramów),
- białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 18 (20 mikrogramów).

Postać farmaceutyczna: Zawiesina do wstrzykiwań.

Mechanizm działania:

Silgard® jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi, lecz badania na zwierzętach dotyczące analogicznych papillomawirusów sugerują, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem immunologicznej odpowiedzi humoralnej.

Wskazania do stosowania

Silgard®, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:

- zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV),
- brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

Dawkowanie i sposób podania

Pierwszy cykl szczepień składa się z 3 oddzielnych 0,5 ml dawek, podawanych zgodnie z następującym schematem: 0, 2, 6 miesięcy.

Jeśli konieczny jest inny schemat szczepienia, druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Osoby, u których po podaniu dawki szczepionki Silgard® wystąpiły objawy wskazujące na nadwrażliwość, nie powinny otrzymać kolejnych dawek szczepionki Silgard®.

Należy przełożyć termin podania szczepionki Silgard® u osób z ostrym przypadkiem choroby z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub niewielka gorączka, nie jest przeciwwskazaniem do uodpornienia.

Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należy: gorączka oraz rumień, ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia szczepionki.

4.3.2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

20 września 2006 roku.

4.4. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi AOTM wybór komparatora powinien opierać się o standardy postępowania terapeutycznego w danym wskazaniu, z zawężeniem do technologii najtańszej lub najczęściej stosowanej w warunkach Polskich oraz najsukuteczniejszej.

Zakres przygotowanych analiz dotyczyć powinien porównania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w populacji docelowej, zapewniającej możliwość jak najszerzej oceny.

W związku z tym, wskazane jest włączenie do przeglądu systematycznego populacji zdefiniowanej szerzej (zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym) niż docelowa populacja, w której wnioskowana jest refundacja ocenianej technologii (populacja 14-letnich dziewcząt). Niemniej jednak celem jest wykonanie zestawień dla populacji najbardziej zbliżonej do docelowej. Należy zauważyć, że włączenie do przeglądu szerzej zdefiniowanej populacji

pozwole na bardziej dokładną analizę bezpieczeństwa. Równocześnie w zakresie analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania technologii celowe jest odniesienie się do populację docelową, dla której wnioskowane jest finansowanie ze środków publicznych, oszacowanej zgodnie z dostępnymi danymi dotyczącymi wielkości tej populacji.

Biorąc pod uwagę, że aktualnie szczepionka przeciwko HPV nie jest finansowana w Polsce ze środków publicznych, nie jest możliwe zdefiniowanie technologii, która zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. Szczepienia profilaktyczne przeciwko HPV stanowią jedyną, dostępną obecnie metodę profilaktyki pierwotnej RSM o udowodnionej na podstawie randomizowanych prób klinicznych skuteczności, która stanowi uzupełnienie profilaktyki wtórnej opartej o przesiewowe badania cytologiczne.

Obecnie, oprócz szczepionki Silgard[®], zarejestrowana jest jeszcze jedna szczepionka przeciwko zakażeniom HPV – Cervarix[®]. Jest to szczepionka dwuwalentna, przeciwko typom HPV 16 i 18. Zgodnie z ChPL [31], jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9 roku życia przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Zalecane szczepienie składa się z 3 oddzielnych dawek po 0,5 ml, podanych według schematu 0, 1, 6 miesięcy, wstrzykiwanych domięśniowych w okolicę mięśnia naramiennego. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu to 20 września 2007 roku.

Dostępne wyniki randomizowanych prób klinicznych ujawniają, że w przypadku obu typów szczepionek możliwe jest dokonanie porównania efektywności tych technologii z placebo. Na etapie pełnej analizy klinicznej można rozważyć porównanie pośrednie efektywności klinicznej obu szczepionek poprzez wspólna referencją (placebo) o ile dostępne do porównania próby kliniczne będą charakteryzowały się homogenicznością. Należy zaznaczyć, że w przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań pierwotnych, zastosowanie porównań pośrednich obydwu szczepionek jest obarczone znaczącą niepewnością wynikającą z różnic w definicji zakażenia HPV oraz spektrum działania szczepionek w odniesieniu do poszczególnych typów HPV.

Podsumowując, biorąc pod uwagę zalecenia postępowania klinicznego, aktualny status rejestracyjny i refundacyjny obu szczepionek, a także dostępność randomizowanych prób klinicznych w ramach analiz klinicznych należy rozważyć porównania do:

- placebo (brak interwencji w zakresie profilaktyki pierwotnej),
- szczepionki dwuwalentnej (Cervarix[®]) o ile możliwe z metodycznego punktu widzenia porównanie pośrednie.

4.5. Ocena wyników zdrowotnych

W opracowaniu analiz oceny technologii medycznych, w pierwszej kolejności powinny zostać uwzględnione efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, tj. takie, których zmiana pod wpływem leczenia sprawiłaby, że leczenie to będzie przynosić bezpośrednie korzyści dla chorego. W przypadku profilaktyki zakażeń HPV takimi punktami końcowymi będą

- skuteczność szczepionki pod kątem ograniczenia:
 - śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy: małego (CIN 1), średniego (CIN 2) i dużego stopnia (CIN 3),
 - nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy (AIS),
 - raka szyjki macicy,
 - kłykcin kończystych,
 - zmian dysplastycznych sromu (VIN), wszystkich stopni,
 - raka sromu,
 - zmian dysplastycznych pochwy (VaIN), wszystkich stopni,
 - raka pochwy,
 - zakażeń narządów płciowych HPV
- bezpieczeństwo szczepień pod kątem występowania
 - działań niepożądanych,
 - ciężkich działań niepożądanych.

Ocena w zakresie wyżej wymienionych punktów końcowych:

- wskazuje na wpływ ocenianej technologii na zapobieganie występowania jednostek chorobowych związanych z zakażeniem HPV
- odzwierciedla istotne aspekty medyczne i ekonomiczne w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego, wskazując różnice pomiędzy zastosowaniem ocenianej technologii i komparatora
- umożliwia dostarczenie dowodów naukowych użytecznych przy podejmowaniu decyzji dotyczących finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych

5. Status refundacyjny ocenianej technologii w Polsce

Szczepienie przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego nie jest obecnie finansowane ze środków publicznych. Programy szczepień przeciw HPV dziewcząt realizowane są przez wiele samorządów lokalnych w ramach samorządowych programów profilaktycznych pozytywnie opiniowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych.



6. Wytuczne postępowania w profilaktyce zakażeń HPV

W celu odnalezienia opracowań zawierających wytuczne postępowania w profilaktyce pierwotnej oraz wczesnym wykrywaniu raka szyjki macicy, przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych. Łącznie zidentyfikowano **9** dokumentów poruszających zagadnienia związane z opisywanym problemem zdrowotnym, w tym **4** opracowania wydane przez polskie towarzystwa naukowe oraz **5** dokumentów wydanych przez organizacje działające za granicą.

6.1. Polskie wytuczne dotyczące profilaktyki pierwotnej i wtórnej raka szyjki macicy

W Polsce wytuczne postępowania w profilaktyce pierwotnej oraz wczesnym wykrywaniu RSM opracowane zostały przez:

- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) w postaci dwóch dokumentów:
 - opublikowanym w 2006 r. dokumencie zawierającym rekomendacje w zakresie immunoprofilaktyki oraz badań przesiewowych [32],
 - opublikowanym w 2009 r. dokumencie stanowiącym uzupełnienie wcześniejszego stanowiska PTG w zakresie szczepień przeciwko HPV [18],
- Polską Unię Onkologii (PUO) w dokumencie z roku 2009, odnoszącym się do zagadnień związanych z profilaktyką, diagnostyką oraz leczeniem RSM [17],
- Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV w dokumencie wydanym w 2007 r. zawierającym rekomendacje z zakresu szczepień przeciwko HPV [34].

6.1.1. Zalecenia PTG

W wytucznych postępowania opracowanych przez PTG odniesiono się do zagadnień związanych z immunoprofilaktyką HPV (szczepienia) oraz wczesnym wykrywaniem RSM.

Szczepienia p/HPV rekomendowane są przez PTG, jako rutynowy element profilaktyki pierwotnej RSM. Zgodnie z zaleceniami immunoprofilaktykę należy wdrażać u dziewczynek w wieku 11-12 lat. Szczepienia w późniejszym wieku tj. między 13 a 18 roku życia. zalecane są u dziewczynek, których nie zaszczepiono wcześniej, lub u których kontynuacja szczepień wymaga podania kolejnej dawki w tym wieku.

Zgodnie z zaleceniami sformułowanymi przez PTG cytodiagnostyce powinny być poddawane regularnie wszystkie kobiety po 25 r.ż. (najpóźniej w wieku 30 lat) lub kobiety młodsze, u których upłynęło do 3 lat od momentu inicjacji seksualnej. W przypadku braku niepokojących zmian w obrazie cytologicznym cykliczność wykonywanych testów powinna wynosić 3 lata. Częściej, tzn. raz do roku, skriningowi powinny poddawać się kobiety z grup wysokiego ryzyka, u których stwierdzono: zakażenie wirusem HIV, zachodzi konieczność stosowania immunosupresantów, wykryto infekcję onkogennym typem HPV, stosowano wcześniej leczenie z powodu stanów przednowotworowych lub z powodu RSM. W okresie krótszym niż 12 miesięcy badanie należy wykonać w przypadku nieczytelnego wyniku poprzedniej cytologii, lub gdy w badaniu tym nie wykryto komórek ze strefy przekształceń.

Wytyczne PTG, jako podstawowy test cytologiczny w badaniach przesiewowych rekomendują zarówno metodę konwencjonalną, jak również płynną cytologię (LBC). Jako przewagę LBC wskazano lepszą jakość uzyskiwanego materiału pozbawioną domieszek śluzu i krwi. Uzupełniająco do badań cytologicznych można prowadzić testy na obecność onkogenego DNA HPV.

Preferowany przez PTG model programu profilaktyki RSM, który powinien mieć zastosowanie w Polsce, bazuje na schemacie: córka - szczepienia p/HPV, matka - przesiewowe badania cytologiczne.

6.1.2. Zalecenia PUO

Według zaleceń sformułowanych przez PUO działania z zakresu profilaktyki pierwotnej powinny obejmować zarówno edukację społeczeństwa, jak również szczepienia p/HPV. Szczególny nacisk położono na promowanie aktywnej postawy wobec choroby poprzez działania na rzecz oświaty zdrowotnej. Uznano, że kształtowanie postaw prozdrowotnych jest najskuteczniejszą metodą unikania czynników ryzyka RSM. Jednocześnie PUO rekomenduje rutynowe szczepienia populacyjne przeciwko HPV. Grupą szczególnie predysponowaną do szczepień są dziewczynki w wieku 11-12 lat, dopuszcza się również szczepienia w wieku późniejszym, jednakże przed rozpoczęciem życia płciowego.

Dodatkowo w populacji ogólnej kobiet, tj. również tych, które zostały zaszczepione p/HPV, wytyczne PUO rekomendują systematyczne wykonywanie badań przesiewowych. Grupa docelowa określona przez wytyczne jest zgodna z populacją objętą obecnie w Polsce Programem Populacyjnym Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy (25-59 lat). Cykliczność wykonywanych badań nie powinna być rzadsza niż 3 lata.

6.1.3. Zalecenia PTPZ-HPV

Zgodnie z rekomendacjami opublikowanymi przez PTPZ-HPV działania mające na celu zmniejszenie ryzyka zachorowania na RSM powinny obejmować rutynowe szczepienia p/HPV oraz prowadzenie ustawicznej edukacji społecznej.

Wytyczne zalecają, aby szczepienia wykonywać standardowo u dziewczynek w wieku 12-15 lat. Dopuszcza się również postępowanie immunoprofilaktyczne w młodszym wieku, począwszy od 9 r.ż. w przypadku szczepionki dwuwalentnej, a w przypadku czterowalentnej od 10 r.ż. Wykonywanie szczepień u kobiet w wieku 16-25/26 lat zalecane jest, gdy wcześniej szczepienia nie zostały wykonane, lub gdy wymagane jest podanie kolejnej dawki w celu dokończenia pełnego cyklu szczepień. Jednocześnie wskazano, że najkorzystniejsze jest szczepienie dziewcząt przed inicjacją seksualną. Podkreślono również, że szczepienia p/HPV nie zwalniają z obowiązku wykonywania rutynowych badań przesiewowych.

Za konieczne w profilaktyce pierwotnej RSM uznano prowadzenie działań na rzecz edukacji społeczeństwa. Zgodnie z wytycznymi prawidłowo implementowane postępowanie edukacyjne powinno uwzględniać informacje dotyczące sposobów zapobiegania zakażeniom oraz znaczenia klinicznego systematycznie wykonywanych badań przesiewowych.

W wytycznych nie omówiono szczegółowo zaleceń postępowania w profilaktyce wtórnej RSM.

6.2. Światowe wytyczne postępowania

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych postępowania w profilaktyce pierwotnej i wczesnym wykrywaniu RSM opracowanych przez zagraniczne organizacje, w tym:

- Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 2006 oraz 2009 r. i zawierających rekomendację dla tworzenia populacyjnych programów profilaktyki RSM [35, 36],
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) w 2011 r. zawierających rekomendacje dotyczące badań przesiewowych w kierunku RSM [19],
- American Cancer Society (ACS) w 2011 r. omawiających zagadnienia związane z profilaktyką pierwotną oraz wtórną RSM [20],
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) w 2011 r., zawierających rekomendacje dla profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej RSM [21].

6.2.1. WHO

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez WHO podstawowym elementem profilaktyki pierwotnej RSM jest rutynowe szczepienie przeciwko HPV oraz systematyczna edukacja społeczeństwa w obszarze tematycznym związanym z chorobą oraz jej czynnikami ryzyka.

Zgodnie z zaleceniami WHO szczepienia należy wykonywać wśród kobiet, które nie rozpoczęły aktywności seksualnej, stanowiącej pierwsze potencjalne narażenie na kontakt z wirusem. Wobec tego populację docelową stanowią przede wszystkim dziewczęta w wieku 9/10-13 lat. Szczepienia dodatkowej populacji docelowej starszych nastoletnich dziewcząt lub młodych kobiet jest wg WHO zasadne wyłącznie w przypadku realnych możliwości finansowania szczepień w tej grupie pacjentek, tj. gdy wszczepianie tej populacji nie odbiera środków przeznaczonych na wyszczepianie właściwej grupy wiekowej.

Dodatkowo wskazano na konieczność wykonywania rutynowych badań przesiewowych. W narodowych programach populacyjnych wytyczne zalecają prowadzenie skriningu cytologicznego. Inne metody detekcji nieprawidłowości w obszarze szyjki macicy tj. testy na obecność DNA wirusowego lub badania przy zastosowaniu kwasu octowego, rekomendowane są wyłącznie w charakterze programów pilotażowych.

Wytyczne WHO zalecają wykonywanie regularnych badań cytologicznych u kobiet po 25 r.ż.

6.2.2. NCCN

Wytyczne NCCN zalecają prowadzenie rutynowych badań w kierunku wczesnego wykrywania RSM. Jako podstawową metodę skriningu wytyczne zalecają cytodiagnostykę. Zgodnie z zaleceniami badania cytologiczne (konwencjonalne lub płynne) należy wykonywać rutynowo u kobiet od 21 r.ż. Wcześniejsze wykonywanie badań, ze względu na możliwe ryzyko błędnej oceny pobranej próbki i co za tym idzie budzenie niepotrzebnych niepokojów wśród młodych kobiet, powinno być unikane. U kobiet przed 21 r.ż., które są aktywne seksualnie, zaleca się natomiast prowadzenie monitoringu pod kątem infekcji przenoszonych drogą płciową oraz edukację w zakresie metod antykoncepcji.

Badania należy wykonywać regularnie, co 2 lata w przypadku kobiet w wieku 21-29 lat oraz co 3 lata u kobiet po 30 r.ż. Regularną cytodiagnostykę można zaprzestać u kobiet w wieku 65-70 lat.

U kobiet po 30 r.ż. wytyczne wskazują na możliwość wykonywania jednoczesnej cytologii oraz testów na obecność DNA. Podkreślono jednak, że testy na obecność DNA onkogennego typu wirusa nie powinny stanowić samodzielnych badań przesiewowych w żadnej grupie wiekowej.

W wytycznych nie odniesiono się do zagadnień związanych z profilaktyką pierwotną RSM.

6.2.3. ACS

Zgodnie z zaleceniami sformułowanymi przez ACS profilaktyka pierwotna RSM powinna w swym zakresie obejmować zarówno prowadzenie programów edukacyjnych, jak również rutynowych szczepień p/HPV.

Szczepienia p/HPV należy implementować u dziewcząt w wieku 11-12 lat. Wykonywanie szczepień w wieku późniejszym tj. między 13-18 r.ż. jest zalecane, gdy szczepienia nie zostały wcześniej zrealizowane, lub gdy wymaga tego dokończenie pełnego cyklu szczepień.

Otrzymanie pełnego cyklu szczepień nie zwalnia w późniejszym wieku z konieczności poddawania się badaniom przesiewowym. Zgodnie z wytycznymi wszystkie kobiety od 21 r.ż. powinny regularnie wykonywać badania cytologiczne, nie rzadziej niż co 3 lata. Kobiety wieku 70 lat, u których 3 wcześniejsze badania nie wykazały niepokojących zmian, mogą rozważyć zaniechanie dalszej cytodiagnostyki. Uzupełniająco u kobiet po 30 r.ż. można co 2-3 lata wykonywać testy na obecność DNA wirusa HPV, należy jednak mieć na uwadze, że testy te nie mogą stanowić samodzielnych badań przesiewowych.

6.2.4. USPSTF

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez USPSTF rekomendowanym postępowaniem na etapie profilaktyki wtórnej RSM jest regularne wykonywanie badań przesiewowych z wykorzystaniem metod cytodiagnostyki. Rutynowo kontroli powinny poddawać się kobiety od 21 r.ż. do 65 r.ż., po tym czasie możliwe jest rozważenie zaprzestania dalszych badań, o ile wcześniejsze wyniki badań cytologicznych były prawidłowe. Przeprowadzanie cytodiagnostyki u kobiet poniżej 21 r.ż. nie jest rekomendowane przez USPSTF.

USPSTF nie rekomenduje wykonywania testów na obecność DNA HPV jako samodzielnych badań lub w połączeniu z cytologią u kobiet poniżej 30 r.ż. Uznaje również że brak wystarczających dowodów na poparcie wykonywania tych testów w populacji starszej (po 30 r.ż.).

6.3. Podsumowanie wytycznych

Analiza zebranych wytycznych pozwoliła na wyodrębnienie interwencji, jakie należy implementować na etapie profilaktyki pierwotnej oraz wczesnego wykrywania RSM.

W prewencji pierwotnej wytyczne rekomendują **wdrażanie programów edukacji społecznej**, promujących i kształtujących zachowania prozdrowotne. Jednocześnie **zaleca się rutynowe szczepienia dziewcząt w wieku 11-12 lat**. Późniejsze szczepienia zaleca się tylko wówczas, gdy nie zostały one wykonane odpowiednio wcześniej, lub gdy konieczne jest zakończenia pełnego cyklu szczepień.

Podstawą profilaktyki wtórnej RSM są regularne badania przesiewowe. Wszystkie wytyczne jako elementarne wskazują **skringowe badania cytologiczne**. Łączenie badań cytologicznych z testami na obecność DNA wirusa rekomendowane jest przez większość wytycznych dopiero po 30 r.ż. Jednocześnie wytyczne nie zalecają stosowania testów na obecność DNA HPV, jako samodzielnych badań przesiewowych.

Podsumowując, do interwencji, jakie należy wdrażać na etapie profilaktyki pierwotnej RSM, należą programy **edukacyjne** oraz **szczepienia p/HPV** u dziewcząt wieku 11-12 lat, natomiast na etapie profilaktyki wtórnej (wczesnego wykrywania) **badania cytologiczne** wykonywane rutynowo od 21-25 r.ż.

Zestawienie najważniejszych wniosków płynących z odnalezionych wytycznych zestawiono poniżej w tabeli 5

Tabela 5: Zestawienie wniosków płynących z wytycznych postępowania w profilaktyce pierwotnej oraz wtórnej RSM

Wytyczne	Zalecenia	
	Profilaktyka pierwotna ¹	Profilaktyka wtórna ²
Polskie wytyczne		
PTG 2006	Szczepienia: rutynowo 11-12 lat oraz 13-26 lat, jeżeli wcześniejsze szczepienie nie było możliwe	Cytologia (konwencjonalna i LBC): 25-59 r. ż. Testy DNA: uzupełniająco do cyt.
PTG 2009*		Jak wyżej
PUO 2009	Edukacja: bez ograniczeń wiekowych Szczepienia: 11-12 lat, również starsze kobiety	Cytologia: 25-59 r.ż.
PTPZH i PTGO 2007	Edukacja: bez ograniczeń wiekowych Szczepienia: 12-15 lat	Profilaktyka wtórna nie była przedmiotem wytycznych
Światowe wytyczne		
WHO 2006/2009	Edukacja: bez ograniczeń wiekowych Szczepienia: 9/10-13 lat	Cytologia: od 25 r. ż. w dużych programach przesiewowych Testy DNA / VIA : jako samodzielne badania skринingowe zalecane tylko w programach pilotażowych
NCCN 2011	Profilaktyka pierwotna nie była przedmiotem wytycznych	Cytologia (konwencjonalna i LBC): 21-70 r. ż. Testy DNA: uzupełniająco do cyt. > 30 r. ż.
ACS 2011	Edukacja: bez ograniczeń wiekowych Szczepienia: 11-12 r. ż. oraz 13-18 r. ż. u kobiet nieszczepionych wcześniej	Cytologia (konwencjonalna i LBC): 21-70 r. ż. Testy DNA: uzupełniająco do cyt., > 30 r. ż.
USPSTF 2011 (draft)	Profilaktyka pierwotna nie była przedmiotem wytycznych	Cytologia (konwencjonalna i LBC): 21-65 r. ż. Testy DNA: nierekomendowane

7. Finansowanie ze środków publicznych w innych krajach

Z danych European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) z 2012 wynika, że szczepionki przeciw HPV zostały wprowadzone w większości krajów Unii Europejskiej i krajach EFTA. W chwili obecnej finansowanie szczepień odbywa się w 22 na 29 krajów tj. Belgia, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Islandia, Irlandia, Włochy, Łotwa, Luksemburg, Malta, Holandia, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania. W 2012 roku do listy tej dołączyły również Czechy, Bułgaria i Słowacja. **[28]**

Wiek, poziom finansowania i sposób udostępniania szczepionek są bardzo różne w zależności od przyjętych reguł w danym kraju. W większości krajów szczepienia przeciw HPV są finansowane w całości ze środków publicznych, jedynie we Francji, Belgii, Bułgarii i Słowacji część kosztu szczepionki jest pokrywana przez pacjenta bądź płatnika prywatnego. Finansowanie szczepień dotyczy przede wszystkim dziewczynek w wieku od 10 do 18 roku życia. **[28]**

W 10 krajach równolegle wprowadzono program szczepień uzupełniających obejmujących roczniki (od 13 do 24 r.ż.), które nie zostały objęte programem podstawowym tj. catch-up. Poziom wyszczepień 17-84% jaki osiągnięto po wprowadzeniu szczepionek do finansowania okazał się niższy niż oczekiwany. **[28]**

8. Proponowany status refundacyjny wraz z opinią prawną

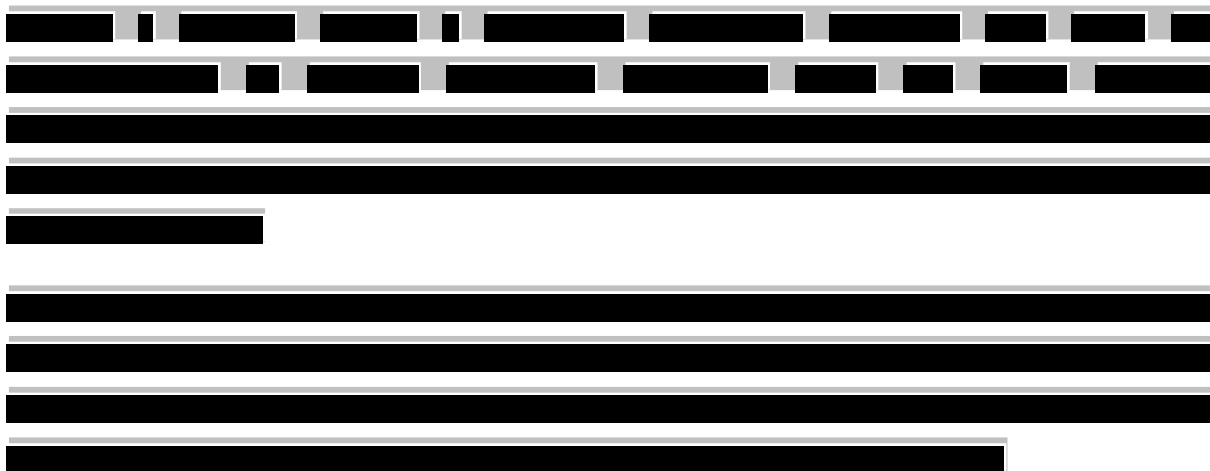
Zgodnie z zapisami Ustawy o Refundacji [37] Art. 14. 1. Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) **bezpłatnie** — leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) **ryczałtowej** — leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a) wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - b) zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c) wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę
- 3) 50% — leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% — leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1—3.

Zgodnie z przygotowaną dokumentacją wnioskuje się o zakwalifikowanie szczepionki przeciwko HPV Silgard, jako świadczenia gwarantowanego na podstawie ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej „ustawa o refundacji”). [37]

Szczepionka przeciwko HPV spełnia wszystkie wymagania określone przez w/w ustawę warunkującą możliwość uzyskania refundacji jej ceny ze środków publicznych. W pierwszej kolejności podkreślić należy, że szczepionka jest dopuszczona do obrotu w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (art. 10 ust. 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej). Szczepionka przeciwko HPV jest również dostępna na rynku i posiada kod identyfikacyjny EAN (art. 10 ust. 1 pkt 2 i 3 w/w ustawy). Szczepionka przeciwko HPV nie spełnia żadnej z negatywnych przesłanek uniemożliwiających jej refundację, określonych w art. 10 ust. 3 ustawy refundacyjnej, w tym nie stanowi leku który może być skutecznie zastąpiony poprzez zmianę stylu życia pacjenta (pkt 1). Szczepionka nie posiada swojego odpowiednika o kategorii dostępności OTC (art. 10 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej) oraz nie została objęta wykazem leków, które nie mogą być refundowane (art. 10 ust. 3 pkt 3 ustawy refundacyjnej). Mając zatem na uwadze powyższe należy stwierdzić, że szczepionka przeciwko HPV może być objęta refundacją na podstawie ustawy refundacyjnej.

Zaznaczenia wymaga fakt, że kwalifikacja szczepionek przeciwko HPV jako świadczeń gwarantowanych na podstawie ustawy refundacyjnej może nastąpić po przeprowadzeniu przez Ministra Zdrowia procedury wnioskowej na podstawie decyzji administracyjnej Ministra Zdrowia o objęciu leku refundacją podjętej w oparciu o kryteria wskazane w art. 12 ustawy refundacyjnej. Brak jest prawnych przeszkód by wniosek o objęcie refundacją dotyczył nadania szczepionce kategorii dostępności refundacyjnej – „lek dostępnych w aptece na receptę”.



Refundacja szczepień przeciwko HPV w ramach wykazu leków refundowanych pozostawia również należną w tym przypadku swobodę decyzyjną po stronie pacjenta/rodzica w

zakresie decyzji o podjęciu szczepienia w odróżnieniu od np. Programu Szczepień Obowiązkowych.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych ustalonych na podstawie art. 31a ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm należy przyjąć, że umieszczenie szczepienia profilaktycznego przeciwko HPV w wykazie leków refundowanych, wpisuje się w priorytety zdrowotne ustanowione przez Ministra Zdrowia w zakresie zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych oraz w zakresie zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom **[38]**

Przeciwdziałanie chorobom nowotworowym, w tym nowotworom szyjki macicy, mieści się też w obszarze działań celu 8. przyjętej w 1998r. przez WHO strategii „Zdrowie dla Wszystkich w XXI Wieku”, dotyczącego redukcji chorób niezakaźnych, zgodnie z którym do roku 2020 powinna zostać maksymalnie ograniczona chorobowość, niepełnosprawność i przedwczesna umieralność z powodu ważniejszych chorób przewlekłych **[38]**

Objęcie szczepień przeciwko HPV refundacją stanowić może tym samym racjonalny z ekonomicznego i epidemiologicznego punktu widzenia, sposób wdrożenia profilaktyki pierwotnej zakażeń HPV jako skuteczne uzupełnienie prowadzonej obecnie profilaktyki wtórnej opartej o badania skринingowe.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Bibliografia

1. GLOBOCAN: Country Fast Stat. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=616#WOMEN> (31.07.2013)
2. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznawcze oraz grupy wiekowe. <http://85.128.14.124/krn/liczba/zach/rozp/default.asp> (31.07.2013).
3. World Health Organization, Institut Catala d'Oncologia. *Human Papillomavirus and Related Cancers Summary Report Update - POLAND*. 2010.
4. Kotarski J., Didakowska J., Nowakowski A., et al. Zdrowie prokreacyjne i jego zagrożenia *Niemiec T. Raport: Zdrowie kobiet w wieku prokreacyjnym 15-49 lat. Program Narodów Zjednoczonych ds. Rozwoju*. Warszawa 2007.
5. Krzakowski M. (red). *Onkologia kliniczna*. Tom II. Warszawa 2006.
6. GLOBOCAN Country Fast Stat. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900#WOMEN> (31.07.2013).
7. Komodiki Chatitini. Cervical and Corpus Uterine Cancer *Cancer Incidence in Four Member Countries (Cyprus, Egypt, Israel, and Jordan) of the Middle East Cancer Consortium (MECC) Compared with US SEER*. National Cancer Institute.
8. World Health Organization, Institut Catala d'Oncologia. *Human Papillomavirus and Related Cancers Summary Report Update - WORLD*. 2010.
9. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 1999-2010. <http://85.128.14.124/krn/> (31.07.2013).
10. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznawcze oraz grupy wiekowe. http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_rozp/default.asp (31.07.2013).
11. World Health Organization, Institut Catala d'Oncologia. *Human Papillomavirus and Related Cancers Summary Report Update - POLAND*. 2010.
12. Ostrowska A, Gujski M. Walka z rakiem szyjki macicy w Polsce. Perspektywy, szanse i rekomendacje dla polityki państwa. Raport z sesji naukowej zorganizowanej przez Szkołę Nauk Społecznych IFiS PAN i dziennik „Służba Zdrowia” 9.10.2007 w Warszawie. <http://koalicjarsm.pl/?pageId=5&4>.
13. Markowska J. (red). *Onkologia ginekologiczna*. Wrocław 2002.
14. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer . Summary Report. November 15, 2010. http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/XWX.pdf?CFID=5503431&CFTOKEN=84729795 (31.07.2013).
15. Hirnle L. Zakażenia wirusami HPV - problem medyczny i społeczny. *Gin Prakt*. 2009; (4):8–12.
16. Fundacja MSD dla Zdrowia Kobiąt. Profilaktyka HPV w Polsce. Wytyczne dla organizacji programów profilaktycznych przez jednostki samorządu terytorialnego. 2010;
17. Urbański, K, Kornafel J, Bidziński M, et al. Rak szyjki macicy. Zalecenia PUO z 2009 r. Polska Unia Onkologii.
18. Kotarski J, Basta A, Dębski R, et al. Uzupełnione stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV). *Ginekol. Pol*. 2009; (80):870–876.
19. National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer Screening NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).

20. American Cancer Society. Wytyczne dotyczące raka szyjki macicy. American Cancer Society <http://documents.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>. (31.07.2013)
21. U.S. Preventive Services Task Force: Draft Recommendation Statement on Screening for Cervical Cancer. Listopad 2011. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec4.htm> (31.07.2013).
22. Zalewski K, Doniec J, Baranowski W, et al. [Revised FIGO staging systems for gynecologic malignancies--2009 update]. *Ginekologia Polska*. 2010; 81(10):778–782.
23. Panek G. Rak szyjki macicy. <http://www.pokonamybaka.pl/choroby-nowotworowe-category.html?cid=15> (31.07.2013).
24. Kozakiewicz B. Nowotwory złośliwe narządu rodowego. *Nowa Medycyna*. 2003; (3):
25. Soborczyk A., Deptala A. markery nowotworowe w praktyce klinicznej. *Choroby Serca i Naczyn*. 2007; 4(4):184–189.
26. Bedkowska GE, Lawicki S, Szmitkowski M. [Tumor markers useful in the diagnostics and monitoring of endometrial and cervical cancer]. *Postępy Higieny I Medycyny Doświadczalnej (Online)*. 2007; 61:122–128.
27. GUS. Prognoza ludności na lata 2008-2035.
28. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) GUIDANCE Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update, www.ecdc.europa.eu, September 2012. (31.07.2013)
29. Hirnle L. Zakażenia wirusami HPV - problem medyczny i społeczny. *Gin Prakt*. 2009; (4):8–12.
30. Silgard. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
31. Cervarix. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
32. Rekomendacje PTG w sprawie diagnostyki, profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. 2006 r. http://www.test-hpv.pl/files/dla-lekarzy/rekomendacje_PTG.pdf (31.07.2013).
33. Nowakowski A, Jackowska T, Oszukowski PJ, Radowicki S, Wysocki J, Zatoński W. Profilaktyka raka szyjki macicy – problem interdyscyplinarny. Czy i jak możemy poprawić sytuację w Polsce? *Pediatrics Polska* 2013; <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031393913001182> (31.07.2013)
34. Majewski S, Sikorski M. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV dotyczące stosowania szczepionek przeciw HPV. *Puls Medycyny*. 2007;
35. Wytyczne WHO 2006. Comprehensive cervical cancer control. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/index.html> (31.07.2013)
36. WHO. Weekly epidemiological record. 2009; 84(15):117–132.
37. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 Nr 122 Poz 696
38. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych ustalonych na podstawie art 31a ust.2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027