



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy – kwalifikacja świadczenia

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.430.3.2017

Data ukończenia: 5 czerwca 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem inMedicon o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: inMedicon.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACOG	The American College of Obstetrician and Gynecologists
ACP	American College of Physicians
ACS	American Cancer Society
AGC	Atypowe komórki nabłonka gruczołowego szyjki lub trzonu macicy
Agencja / AOTMiT / AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGUS	Nieprawidłowe komórki gruczołowe trudne do jednoznacznej interpretacji
AIS	Przedinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy (Adenocarcinoma in situ)
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-H	Atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego – nie można wykluczyć HSIL
ASCO	American Society for Clinical Oncology
ASCP	American Society for Clinical Pathology
ASCUS	Atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu
AUD	Dolar australijski
BAC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
CAD	Dolar kanadyjski
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAP	Canadian Society of Cytopathology
CC	Cytologia konwencjonalna (klasyczna)
CCRT	Jednoczasowa chemioterapia
CIN1	Komórki dysplastyczne, dysplazja małego stopnia
CIN2	Komórki dysplastyczne, dysplazja średniego stopnia
CIN3	Komórki dysplastyczne, dysplazja dużego stopnia
CI	Przedział ufności (confidence interval)
COI	Centrum onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
COK	Centralny Ośrodek Koordynujący
CRD	Center for Reviews and Dissemination
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventive Health Care
DARE	Database of Abstracts of Reviews od Effects
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (Evidence Based Medicine)
EBRT	Radioterapia z pól zewnętrznych
EC	Komicja Europejska
ECCSN	Europejska sieć ds. badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy
etc.	i tak dalej (et cetera)
EMA	The European Medicines Agency
EMTREE	Elsevier's Life Science Thesaurus

EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (European Public Assessment Report)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIGO	Klasyfikacja Stopnia zaawansowania według FIGO
GN	Prywatne gabinety lekarskie/lekarz ginekolog
GP	Prywatny gabinet lekarski/lekarz ogólny
GRADE	Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation
Hb	Hemoglobina
HC2	Hybrid Capture 2
HPF	Pole widzenia pod dużym powiększeniem mitotycznym
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego
HSIL	Zmiana śródplaskonabłonkowa dużego stopnia
HSV	Wirus opryszczki zwykłej
HTA	Health Technology Assessment
IA	Instytut Arcana
IARC	Międzynarodowa Agencja badań nad Rakiem
IMRT	Radioterapia z modulacją intensywności wiązki
ICSN	International Cancer Screening Network
IUD	Wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPZ	Karta Problemu Zdrowotnego (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31 c ust. 2 Ustawy o świadczeniach)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LBC	Cytologia na podłożu płynnym (ang. liquid based cythology)
LEEP	Zabieg wycinania pętłą elektrochirurgiczną
LP	Metoda LiquiPrep
LSIL	Zmiana śródplaskonabłonkowa małego stopnia
LYS	Zaoszczędzone lata życia (Life Years Saved)
MM	Media masowe (Mass Media Advertising)
MR	Rezonans magnetyczny
MS	Mobilne punkty badań przesiewowych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACT	Chemioterapia neoadiuwantowa
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NPV	Wartość predykcyjna wyniku negatywnego (ang. negative predictive value)
NSC	National Screening Committee
NSU	National Screening Unit

OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
PALN	Węzły chłonne okołoaortalne
PET-CT	Pozytonowa tomografia emisyjna
PI	Imienne zaproszenie (Personal Invitation)
PPV	Wartość predykcyjna wyniku pozytywnego (ang. positive predictive value)
PR	Skierowanie od lekarza (Physician Referral)
QALY	Liczba lat życia skorygowana jego jakością
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners Australia
RCT	Randomized controlled trial
RFPP	Relative false-positive proportion
ROC	Receiver Operating Characteristic
RSM	Rak szyjki macicy (ang. cervical cancer)
RTG	Badanie rentgenowskie
SC	Dedykowane centra służące badaniom przesiewowym (Screening Center)
Se	Czułość metody (ang. sensitivity)
SGO	Society of Gynecological Oncology
SIMP	System Informatyczny Monitorowania Profilaktyki
SM	Media małego formatu (Small Media Advertising)
Sp	Swoistość metody (ang. specificity)
SP	Test SurePath
TBS	Klasyfikacja obrazów cytologicznych wg systemu Bathesda 2001
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
TK	Tomografia komputerowa
TP	Test ThinPrep
USG	Ultrasonografia
USPSTF	U.S Preventive Services Task Force
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)
VIA	Ocena wzrokowa przy użyciu kwasu octowego (visual inspection with acetic acid)
VIAM	Ocena wzrokowa przy użyciu kwasu octowego w powiększeniu
VILI	Ocena wzrokowa przy użyciu płynu Lugola (visual inspection with Lugol's Iodine)
WBC	Leukocyty
WHO	Światowa organizacja zdrowia

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Podstawowe informacje o zleceniu	9
2. Streszczenie	10
3. Przedmiot i historia zlecenia	15
4. Problem decyzyjny	17
4.1. Problem zdrowotny.....	17
4.1.1. Rak szyjki macicy.....	17
4.2. Oceniana technologia medyczna	23
4.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	23
4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie	26
4.2.3. Rekomendacje kliniczne	26
4.2.4. Opinie ekspertów klinicznych.....	34
4.2.4.1. Skutki następstwa choroby lub stanu zdrowia	35
4.2.4.2. Znaczenie dla zdrowia obywateli	36
4.2.4.3. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia	37
4.2.4.4. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu cytologii na podłożu płynnym (LBC) ze środków publicznych w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy jako świadczenia gwarantowanego.....	39
4.2.4.5. Opinie własne ekspertów	43
4.2.4.6. Wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej procedury diagnostycznej.	46
4.2.4.7. Procedury diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce.	48
4.2.4.8. Technologia najtańsza.....	49
4.2.4.9. Technologia najskuteczniejsza	50
4.2.4.10. Technologia rekomendowana.....	52
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	54

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	55
5.1. Opis metodyki.....	55
5.2. Opis publikacji włączonych do przeglądu.....	55
5.2.1. Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu	55
5.3. Wyniki.....	61
5.3.1. Przeglądy systematyczne	61
5.3.2. Ograniczenia:.....	70
5.3.3. Opis zastosowania produktu BD SurePath jako testu służącego do wykrywania stanów przedrakowych, komórek atypowych oraz wszystkich pozostałych kategorii cytologicznych zgodnie z klasyfikacją Bethesda w ramach programów przesiewowych i wykrycia raka szyjki macicy.....	71
5.3.4. Dodatkowa analiza badań pierwotnych przedłożonych przez producentów i dystrybutorów sprzętu medycznego.....	72
5.3.5. Analiza bezpieczeństwa	80
5.4. Ograniczenia	80
6. Analiza ekonomiczna	81
7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	84
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	84
7.1.1. Rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych [AOTMiT WT.0710.32.2017].....	84
7.1.2. Zarządzenia Prezesa NFZ.....	85
7.1.2.1. Etap podstawowy.....	85
7.1.2.2. Etap diagnostyczny oraz etap pogłębionej diagnostyki	88
7.1.3. Dane z realizacji świadczeń.....	89
7.2. Opinia Prezesa NFZ.....	90
7.3. Opis analizy wpływu na budżet przedłożonej jako załącznik do zlecenia MZ	91
7.4. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji.....	92
8. Rozwiązania międzynarodowe	98
9. Ocena proponowanego modelu świadczenia.....	101

10. Piśmiennictwo	102
11. Załączniki.....	104
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	104
11.2. Diagram selekcji badań	106
11.3. Publikacje wykluczone	106

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

01.12.2017 r., ASG.4087.5.2017.JCM IK.748660

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Polskie Towarzystwo Patologów za pośrednictwem konsultanta Krajowego w dziedzinie patomorfologii

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 stycznia 2017 r. znak: ASG.4087.5.2017.JCM dotyczy przygotowania na podstawie art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2017 poz.1938 z późn.zm.) rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych.

Ministerstwo Zdrowia przekazało wraz z Kartą Problemu Zdrowotnego:

I. raport Instytutu Arcana Sp. z o.o zawierający:

- opis zastosowania technologii BD SurePath jako testu służącego do wykrywania stanów przedrakowych, komórek atypowych oraz wszystkich pozostałych kategorii cytologicznych zgodnie z klasyfikacją Bethesda w ramach skriningu i wykrycia raka szyjki macicy;
- analizę wpływu na budżet finansowania przez płatnika publicznego stosowania produktu BD SurePath jako testu diagnostycznego w ramach skriningu i wykrycia raka szyjki macicy.

II. Dostarczoną przez firmę inMedicon (dystrybutor technologii LIQUI-PREP LGM) dokumentację dotyczącą oferty wprowadzenia przesiewowego badania w kierunku diagnostyki raka szyjki macicy, z dnia 21 października 2016 r. oraz z dnia 12 lipca 2017 r.;

III. korespondencję elektroniczną dotyczącą m.in. wyposażenia ośrodków diagnostycznych w sprzęt i materiały niezbędne do wykonania badań w technologii cytologii płynnej LIQUI-PREP LGM.

W ramach prowadzonych prac analitycznych nawiązano współpracę z ekspertami oraz firmami zajmującymi się dystrybucją oraz produkcją technologii służącej do wykonywania cytologii na podłożu płynnym.

Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (RSM) jest obecnie trzecim nowotworem u kobiet pod względem częstości zachorowań oraz czwartą przyczyną zgonów nowotworowych kobiet na świecie. W Polsce w 2013 roku RSM stanowił 3,7% wszystkich nowo zarejestrowanych przypadków nowotworów wśród kobiet, będąc zarazem szóstym, pod względem zachorowalności, nowotworem złośliwym rozpoznawanym u kobiet. Jednocześnie RSM stanowi siódmą przyczynę zgonów nowotworowych kobiet w Polsce. Wskaźniki epidemiologiczne różnią się w zależności od wieku pacjentek. W populacji młodych kobiet (20.–44. roku życia) RSM odpowiada za 8% zachorowań oraz 11% zgonów nowotworowych.

Szczyt zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce przypada na 6. dekadę życia. Ostatnie lata wskazują na wzrost liczby zachorowań u kobiet młodszych (od 35. do 44. r.ż.). W Polsce notujemy również jeden z najniższych w Europie odsetek przeżyć 5-letnich, będący jedną z miar wyleczalności tego raka. Odsetek ten wynosił 48,3% przy średniej europejskiej 62,1%. Wyleczalność zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania raka szyjki macicy w chwili rozpoznania, typu budowy mikroskopowej, stopnia dojrzałości nowotworu, głębokości zajęcia tkanek macicy i obecności przerzutów do węzłów chłonnych.

Technologia wnioskowana

Cytologia na podłożu płynnym (LBC) to metoda badań przesiewowych wprowadzona w latach 90-tych XX wieku jako alternatywa dla cytologii konwencjonalnej. Badanie zostało opracowane w celu minimalizacji ryzyka błędu przy ocenie pobranego materiału, pozwala na uzyskanie wymazów o lepszej niż w przypadku cytologii konwencjonalnej jakości. Szczoteczkę z pobranym materiałem umieszcza się w pojemniku z odpowiednim płynem utralającym i nie ma tak zwanego efektu nakładania się komórek, cytolizy czy nieprawidłowego utrwalenia. Sposób przeprowadzenia badania pozwala na wyeliminowanie komórek zapalnych, krwi, śluzu itp., które często przesłaniają komórki szyjki na szkiełku, przez co stają się one nieczytelne i trudne do oceny. Dodatkowo ilość komórek uzyskiwanych przy pomocy testu LBC jest znacznie większa, co wpływa na jakość oceny rozmazu cytologicznego.

Rekomendacje kliniczne

Do opracowania włączono łącznie 11 rekomendacji z lat 2003–2017: RACGP 2017, ACOG 2016, ACS 2016, NSC 2016, ACP 2015, CTFPHC 2013, WHO 2013, NSU 2013, ACS/ASCCP/ASCP 2012, USPSTF 2012, NICE 2003.

Wszystkie odnalezione wytyczne w przedmiotowym wskazaniu powstały na podstawie przeglądów systematycznych badań oraz konsensusu eksperckiego bądź stanowią zaktualizowaną wersję poprzednich wytycznych.

W zależności od towarzystwa naukowego, w programach przesiewowych raka szyjki macicy rekomenduje się (kolejność chronologiczna od najnowszych do najstarszych):

- wykonywanie szczepień przeciwko wirusowi HPV przed inicjacją seksualną oraz badania przesiewowe przy wykorzystaniu cytologii konwencjonalnej (lub cytologii na podłożu płynnym jako testu dodatkowego) oraz badania na obecność wirusa HPV (RACGP 2017),
- wykonywanie cytologii (dopuszczalna jest zarówno cytologia konwencjonalna, jak i cytologia na podłożu płynnym) lub cytologii skojarzonej z testem na obecność wirusa HPV, w zależności od grupy wiekowej bądź historii choroby i obciążenia czynnikami ryzyka rozwoju choroby (ACOG 2016),
- w zależności od wieku rekomendowaną technologią jest badanie cytologiczne (nie uściślono, czy metodą konwencjonalną, czy płynną) lub cytologia w skojarzeniu z testem na obecność wirusa HPV (ASC 2016),
- NSC rekomenduje, aby testy na HPV zostały włączone przez NHS jako metoda pierwszego wyboru w programie przesiewowym raka szyjki macicy (NSC 2016),
- w zależności od wieku i historii choroby rekomenduje się wykonywanie cytologii (nie uściślono, czy metodą konwencjonalną, czy płynną) lub badanie cytologiczne w skojarzeniu z testem na obecność wirusa HPV, w różnych interwałach czasowych (ACP 2015),
- rekomendacje wskazują, że technologie LBC i CC, wspomagane komputerowo lub z odczytem manualnym, są dopuszczone. Żadna z technologii nie jest preferowana (CTFPHC 2013),
- WHO rekomenduje zastosowanie trzech strategii badań przesiewowych: test HPV, cytologia i VIA. Czas pomiędzy kolejnymi badaniami uzależniony jest od stanu zdrowia, wieku i stopnia narażenia na czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy (WHO 2013),
- metodą stosowaną w badaniach przesiewowych jest cytologia. Autorzy nie precyzują, jaką metodą należy wykonywać badanie cytologiczne (NSU 2013),
- rekomenduje się wykonywanie nieskojarzonego badania cytologicznego (nie uściślono, jaką technologią) bądź cytologii skojarzonej z testem HPV. Czas pomiędzy kolejnymi badaniami oraz wykorzystana metoda zależą od wieku i historii choroby kobiety (ACS/ASCCP/ASCP 2012),
- USPSTF rekomenduje wykonywanie cytologii konwencjonalnej bądź badanie cytologiczne skojarzone z testem na obecność wirusa HPV, w zależności od wieku i historii choroby (USPSTF 2012),
- rekomenduje się, aby cytologia na podłożu płynnym (LBC) była stosowana jako podstawowa metoda przetwarzania próbek w programie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy (NICE 2003).

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przeglądu badań, rekomendacji klinicznych oraz dostarczonych opinii eksperckich technologią alternatywną dla stosowania cytologii na podłożu płynnym jest cytologia konwencjonalna.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Włączone do analizy przeglądy systematyczne dowodzą, że:

- między technologiami LBC oraz CC nie wykazano różnic w zakresie względnej czułości lub bezwzględnej czułości i swoistości. Stwierdzono różnice między poszczególnymi badaniami w zakresie wskaźnika wyników fałszywie pozytywnych. W przypadku badań obserwacyjnych autorzy wskazują, że nie wystąpiła znacząca różnica między LBC a CC. W przypadku badań RCT, wskaźnik był nieznacznie wyższy w jednym badaniu

oraz nieznacznie niższy w drugim; oba wyniki były na granicy istotności statystycznej. Badania NETHCON 2009 oraz NTCC 2007 wskazują natomiast, że dzięki technologii LBC ilość niesatysfakcjonujących próbek jest niższa niż w przypadku CC (Vesco 2016);

- cytologia na podłożu płynnym jest technologią o wysokiej wartości diagnostycznej w wykrywaniu zmian przedrakowych i rakowych szyjki macicy. Ze względu na wysokie koszty, istnieją ograniczenia w stosowaniu LBC w regionach o niskich dochodach. Konwencjonalna cytologia to technologia odznaczająca się wysoką swoistością, co pozwala na prawidłowe wykluczenie zmian rakowych i przedrakowych szyjki macicy. Wadą CC jest natomiast niska czułość (Chen 2012);
- technologia ThinPrep charakteryzuje się wyższym odsetkiem nieprawidłowych rozmazów (1,3%) w porównaniu do technologii SurePath (0,3%) (Fontaine 2012);
- Nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu czułości LBC w porównaniu do CC w zakresie wykrywania zmian CIN 2+ dla prognozy diagnostycznej HSIL. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w swoistości między LBC a CC w zakresie wykrywania zmian CIN 2+ dla poziomów diagnostycznych: HSIL+ lub LSIL+. Stwierdzono niższą swoistość LBC w wykrywaniu zmian CIN 2+ dla poziomu diagnostycznego pLSIL. Ponadto stwierdzono istotny wzrost wykrywalności zmian dysplastycznych wysokiego stopnia w porównaniu z cytologią konwencjonalną. Odsetek preparatów nienadających się do oceny jest niższy dla LBC w porównaniu z CC, przy czym większa różnica występuje w wypadku metod LBC opartych na centrifugacji niż na filtracji. Analiza w podgrupach sugeruje występowanie różnic w zakresie trafności diagnostycznej i odsetka preparatów nienadających się do oceny pomiędzy technologiami oferowanymi przez poszczególnych producentów.
- liczba niesatysfakcjonujących wymazów uzyskanych przy zastosowaniu technologii LBC (Liqui-Prep) jest znacznie niższa lub niższa niż w przypadku wymazów uzyskanych metodą konwencjonalną (CC). Dotyczy to zarówno kobiet przed, jak i po menopauzie (Roghaei 2010, Canda 2009, Khaniki 2009). Ponadto metoda Liqui-Prep pozwala na zwiększenie wykrywalności zmian typu ASC, LSIL i HSIL w porównaniu do cytologii konwencjonalnej (Canda 2009, Deshou 2009). Zmiany typu ASCUS diagnozowane były częściej w przypadku CC niż LBC (Khaniki 2009, Behtash 2008), przy czym 50% zmian ASCUS wykrytych w badaniu LBC oraz 60% zmian ASCUS wykrytych w badaniu CC po badaniu histopatologicznym okazało się być śródbłonkowymi zmianami dysplastycznymi (Khaniki 2009). Według badań, technologia Liquiprep charakteryzuje się wyższą czułością i swoistością w porównaniu do klasycznej cytologii (Khaniki 2009, Behtash 2008);
- średni odsetek niesatysfakcjonujących rozmazów dla technologii LBC był znacząco niższy niż w przypadku CC (Jeong 2017). Badanie za pomocą technologii SurePath wykazało najmniejszy (w porównaniu do CC i ThinPrep) wskaźnik niesatysfakcjonujących rozmazów (Nance 2007, Moriarty 2006). Automatyczny odczyt preparatów powoduje wzrost wykrywalności zmian CIN3+. Największy wzrost wykrywalności zmian CIN3+ zanotowano w przypadku grupy wiekowej 23-29 lat. Istnieje znacząca różnica pomiędzy wykrywalnością zmian CIN3+ pomiędzy preparatami otrzymanymi przy wykorzystaniu technologii SurePath (85% wzrost w grupie wiekowej 23-29 lat) a ThinPrep (wzrost o 11%). (Rebolj 2015). Zastosowanie technologii SurePath skutkuje wzrostem wykrywalności zmian CIN I i CIN II w stosunku do CC. W przypadku technologii ThinPrep wykrywalność zmian nowotworowych w porównaniu do cytologii konwencjonalnej spadła (Rozemeijer 2015).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Odstąpiono od wykonania własnego modelu ekonomicznego. W ramach przeglądu niesystematycznego odnaleziono 7 publikacji zawierających analizy ekonomiczne. Ich wyniki sugerują, że LBC może być kosztowo efektywna, jednakże jest to uzależnione m. in. od przyjętej strategii programu badań przesiewowych i zakładanej skuteczności diagnostycznej LBC. Zdaniem analityków Agencji ze względu na różnice pomiędzy poszczególnymi systemami opieki zdrowotnej, sposobami i wysokością finansowania cytologii oraz inne występujące zmienne, przełożenie wyników zagranicznych analiz ekonomicznych na warunki polskie nie jest miarodajne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Przy przyjętych założeniach wprowadzenie technologii LBC wiąże się ze wzrostem kosztów dla etapu diagnostycznego, uzależnionym od przewidywanej zgłaszalności oraz dynamiki zastępowania cytologii konwencjonalnej przez LBC.

Według oszacowań analityków Agencji, przy utrzymaniu zgłaszalności do programu na poziomie z roku 2017 i pełnym zastąpieniu cytologii konwencjonalnej przez LBC, koszt etapu diagnostycznego wzrośnie z 11 434 161,95 zł (dane NFZ za rok 2017) do 21 669 904,27 zł.

Przy utrzymaniu obecnego spadkowego trendu zgłaszalności do programu oraz całkowitym zastąpieniu cytologii konwencjonalnej przez LBC koszt etapu diagnostycznego wzrośnie z 11 434 161,95 zł (dane NFZ za rok 2017) do 18 332 793,75 zł w roku 2021.

W wypadku wzrostu zgłaszalności o 10% w skali roku (spowodowanego wprowadzeniem LBC lub innymi czynnikami) i pełnym zastąpieniu cytologii konwencjonalnej przez LBC, koszt etapu diagnostycznego wzrośnie z 11 434 161,95 zł (dane NFZ za rok 2017) do 28 842 654,57 zł w roku 2021.

W roku 2017 koszt świadczeń wykonanych w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy (dane NFZ) wyniósł 20 443 823,50 zł.

Uwagi dodatkowe

Na podstawie zgromadzonego materiału oraz konsultacji z ekspertami i producentami/dystrybutorami technologii LBC, analitycy Agencji zidentyfikowali następujące potencjalne zalety omawianej technologii:

- Spadek liczby preparatów nienadających się do oceny
- Prawdopodobne zwiększenie wykrywalności zmian przedrakowych
- Standaryzacja metod pobierania materiału do badań
- Możliwość wykonania wielu preparatów z raz pobranego materiału
- Polepszenie jakości preparatów cytologicznych
- Możliwość wykonania testów molekularnych w kierunku wirusa HPV z materiału pobranego na podłożu płynne

Wady technologii LBC:

- Wzrost kosztów spowodowany wyższą ceną technologii w porównaniu do obecnie stosowanej oraz prawdopodobnym wzrostem liczby kobiet skierowanych do etapu pogłębionej diagnostyki
- Prawdopodobna konieczność przemodelowania programu profilaktyki raka szyjki macicy w wypadku wprowadzenia finansowania technologii LBC

Na podstawie materiałów informacyjnych oraz ofert dostarczonych przez producentów i dystrybutorów technologii LBC analitycy dostrzegają potrzebę rozważenia:

- zmiany organizacji programu badań przesiewowych raka szyjki macicy.
- centralizacji oceny preparatów cytologicznych poprzez zmniejszenie liczby laboratoriów diagnostycznych uczestniczących w programie przesiewowym.
- podjęcia prac w celu ustalenia rozwiązań finansowo-organizacyjnych umożliwiających optymalizację programu.

Samo wprowadzenie technologii LBC nie spowoduje pełnego wykorzystania tej technologii przy obecnym kształcie programu przesiewowego. W związku z powyższym należy rozważyć całkowite przemodelowanie programu tak, aby możliwe było pełne wykorzystanie możliwości dostępnych na rynku polskim systemów do oznaczania cytologii metodą LBC.

Uwagi analityków Agencji odnośnie proponowanego modelu świadczenia:

- W KPZ nie uzasadniono podanej wyceny świadczenia cytologii na podłożu płynnym. Nie podano informacji, jakie elementy składowe świadczenia objęte są wyceną (koszty materiałowe, zakupu

urządzeń, szkoleń etc.). Nie uzasadniono, dlaczego zmiana wyceny dotyczy tylko etapu diagnostycznego.

- KPZ nie określa kryteriów decydujących o wykonaniu LBC lub CC u konkretnej pacjentki w przypadku równoległego finansowania obydwu technologii.
- W przypadku równoczesnego finansowania dwóch technologii istnieje ryzyko, że jedynym kryterium wyboru technologii przez świadczeniodawców będą względy ekonomiczne (technologia mniej opłacalna z punktu widzenia świadczeniodawcy zostanie całkowicie wyparta).
- Przy proponowanym modelu świadczenia istnieje ryzyko nierównego dostępu do nowszej technologii dla pacjentek – technologia LBC dostępna będzie tylko w ramach programu przesiewowego.
- W karcie problemu zdrowotnego nie uwzględnia się działań mających na celu promocję nowej technologii. Wg zaleceń WHO minimalny odsetek populacji objęty badaniem przesiewowym powinien wynosić 70%. Samo wprowadzenie nowej technologii, bez wsparcia ze strony marketingowej, może nie wpłynąć znacząco na wzrost zgłaszalności kobiet na badania cytologiczne w ramach programu profilaktyki. [Źródło: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/screening/en/>]
- KPZ uwzględnia jedynie zmianę technologii, natomiast nie uwzględnia propozycji zmiany programu przesiewowego. Pełne wykorzystanie ofert LBC dostępnych na rynku jest możliwe tylko w przypadku przemodelowania programu.
- W KPZ nie określono precyzyjnie sposobu dokonywania oceny mikroskopowej preparatów cytologicznych otrzymanych metodą LBC (manualny, wspomagany komputerowo, automatyczny).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 stycznia 2017 r. znak: ASG.4087.5.2017.JCM dotyczy przygotowania na podstawie art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2017 poz.1938 z późn.zm.) rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych.

Ministerstwo Zdrowia przekazało wraz z Kartą Problemu Zdrowotnego:

- I. raport Instytutu Arcana zawierający:
 - opis zastosowania produktu BD SurePath jako testu służącego do wykrywania stanów przedrakowych, komórek atypowych oraz wszystkich pozostałych kategorii cytologicznych zgodnie z klasyfikacją Bethesda w ramach skriningu i wykrycia raka szyjki macicy;
 - analizę wpływu na budżet finansowania przez płatnika publicznego stosowania produktu BD SurePath jako testu diagnostycznego w ramach skriningu i wykrycia raka szyjki macicy.
- II. dokumentację dotyczącą oferty wprowadzenia przesiewowego badania w kierunku diagnostyki raka szyjki macicy, z dnia 21 października 2016 r. oraz z dnia 12 lipca 2017 r.;
- III. korespondencję mailową dotyczącą m.in. wyposażenia ośrodków diagnostycznych w sprzęt i materiały niezbędne do wykonania badań w technologii cytologii płynnej LIQUI-PREP LGM.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o ocenę skutków finansowych dla systemu opieki zdrowotnej oraz dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano odpowiedzi na obydwa pisma.

Dodatkowo wystąpiono również do następujących ekspertów z prośbą o ocenę zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych:

- Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy z dziedziny ginekologii onkologicznej
- Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
- Prof. dr hab. n. med. Marszałek Andrzej, Konsultant Krajowy w dziedzinie patomorfologii
- Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii



Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano łącznie odpowiedzi od 10 ekspertów.

Ponadto w ramach prowadzonych prac analitycznych wystąpiono z otwartym zaproszeniem umieszczonym na stronie internetowej Agencji do zgłaszania się firm oferujących w swoim portfolio systemy do badań cytologicznych metodą cytologii na podłożu płynnym. Wystąpiono także z indywidualnymi zaproszeniami do firm, których oferty zostały przekazane do AOTMiT jako załączniki do zlecenia

W ramach procesu analitycznego udało się zorganizować spotkania z następującymi firmami oferującymi technologię cytologii na podłożu płynnym:

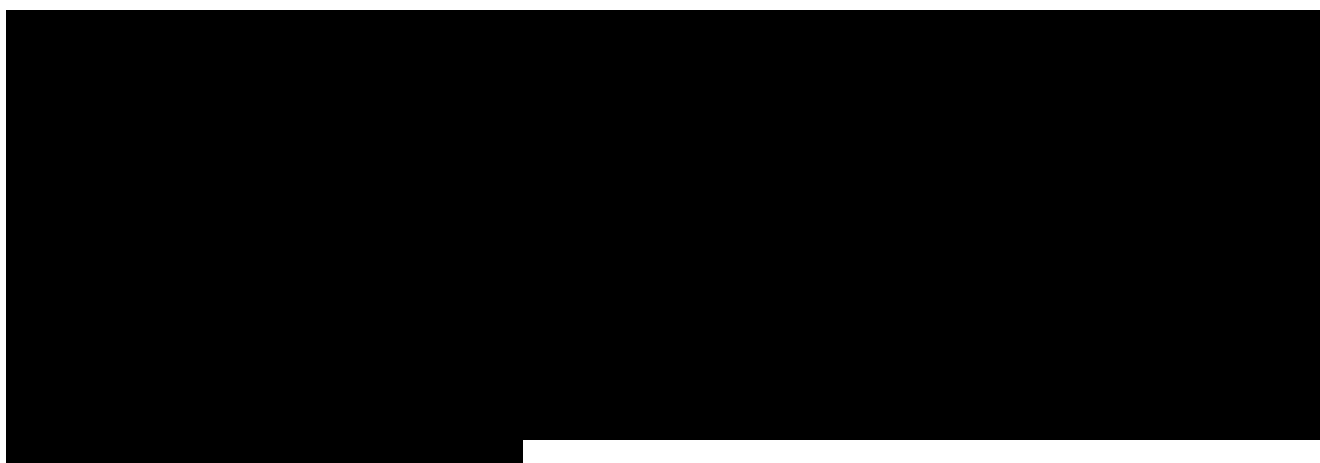
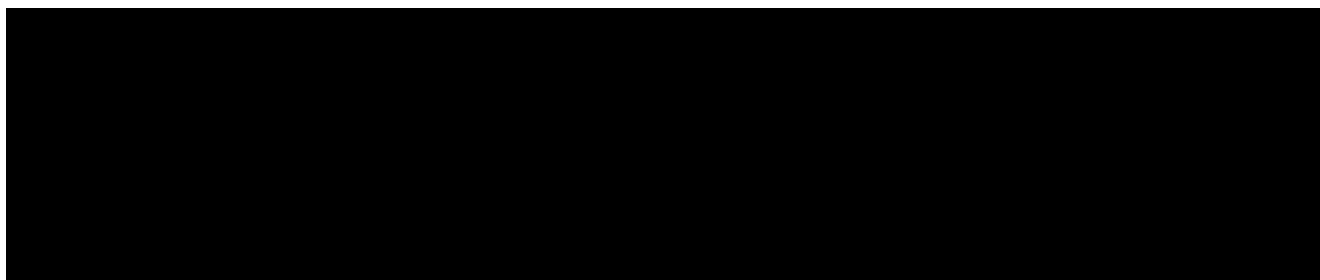
- inMedicon – dystrybutor systemu LIQUI-PREP firmy LGM oraz system Cellprep firmy Biotyne,
- Becton Dickinson – producent systemu SurePath,
- JARWIS – dystrybutor firmy BLX,
- BOR-POL – dystrybutor system ClearPREP firmy Resolution Biomedical.

Ponadto skonsultowano się bezpośrednio lub telefonicznie z następującymi ekspertami:



Poniżej zamieszczono krótką charakterystykę załączników II I III, dołączonych wraz z KPZ do Zlecenia Ministra Zdrowia.

II. Dokumentacja dotycząca oferty wprowadzenia przesiewowego badania w kierunku diagnostyki raka szyjki macicy z dnia 21 października 2016 r. oraz z dnia 12 lipca 2017 r.:



4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

4.1.1. Rak szyjki macicy

Klasyfikacja ICD-10

C53 - Nowotwór złośliwy szyjki macicy

C53.0 - Błona śluzowa szyjki macicy

C53.1 - Błona zewnętrzna szyjki macicy

C53.8 - Zmiana przekraczająca granicę szyjki macicy

C53.9 - Szyjka macicy, nie określona

Definicja

Rak szyjki macicy to częsty nowotwór złośliwy narządu rodnego kobiety, rozwijający się w szyjce macicy. Miejscem rozwoju nowotworów szyjki jest przede wszystkim najbardziej zewnętrzna jej część, znajdująca się w pochwie, zwana tarczą części pochwowej szyjki macicy. Znajduje się na niej granica między dwoma typami nabłonków: gruczołowym – wyścielającym jamę macicy i kanał szyjki, oraz płaskim – pokrywającym część pochwową szyjki i pochwę. Właśnie to miejsce, zwane strefą transformacji, jest miejscem rozwoju raka szyjki.

[MP 2015]

Etiologia i patogeneza

Spośród nowotworów zlokalizowanych w obrębie szyjki macicy najczęstszym jest rak, czyli nowotwór z komórek nabłonka.

Rak szyjki macicy rozwija się bezboleśnie i długo. Przez wiele lat może nie dawać żadnych objawów. Nie jest chorobą dziedziczną czy też uwarunkowaną genetycznie. Za rozwój raka szyjki macicy odpowiedzialny jest powszechnie występujący wirus brodawczaka ludzkiego, zwany HPV. Każda kobieta, niezależnie od wieku narażona jest na zakażenie się jego rakotwórczymi typami.

[PUO 2013]

Czynniki ryzyka

Częstość zakażeń HPV w krajach o wysokiej zachorowalności na raka szyjki macicy mieści się w granicach 10–20%, a w krajach o niskiej zachorowalności wynosi 5–10%. Zakażenie HPV stanowi najistotniejszy czynnik zachorowania na raka szyjki macicy. Głównym typem onkogennym wirusa jest typ HPV 16 (53% przypadków raka i nabłonkowej neoplazji – CIN1-CIN3). Drugim pod względem częstości wirusem onkogennym jest typ 18 (15% przypadków). Wśród czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy wyróżnia się główne i prawdopodobne (patrz tabela poniżej). W badaniach populacyjnych i kliniczno-kontrolnych (brak dowodów pochodzących z badań z losowym doбором chorych) wykazano, że badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy przyczyniają się do zmniejszenia zachorowalności oraz umieralności.

Tabela 1. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy

Czynniki główne	Czynniki prawdopodobne
Zakażenie HPV	Wieloletnie stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych
Wczesne rozpoczęcie życia seksualnego	Niewłaściwa dieta (np. brak witaminy C)
Duża liczba partnerów seksualnych	Zakażenie wirusem HIV
Duża liczba porodów	Stany zapalne narządu płciowego przenoszone drogą płciową, inne niż HPV (np. chlamydia, rżęsiestek, wirus opryszczki HSV-2)

Czynniki główne	Czynniki prawdopodobne
Palenie tytoniu	Stany obniżonej odporności – zakażenie wirusem HIV, immunosupresja w związku z przeszczepieniem narządu
Niski status socjoekonomiczny	
Stwierdzona wcześniej patologia w badaniu cytologicznym	
Partnerzy podwyższonego ryzyka (niemonogamiczni, z infekcją HPV)	

HPV (human papilloma virus) – wirus brodawczaka ludzkiego; HIV (human immunodeficiency virus) – ludzki wirus upośledzenia odporności

[PUO 2013]

Objawy

Rak szyjki macicy na żadnym z etapów swojego rozwoju nie daje charakterystycznych objawów klinicznych. Zależą one od stopnia zaawansowania nowotworu i umiejscowienia przerzutów. Uplawy i krwawienia z dróg rodnych są objawami bardzo częstych chorób nienowotworowych i są przyczyną najczęstszego zgłaszania się do ginekologów. Te niespecyficzne objawy towarzyszą stanom zapalnym pochwy i zaburzeniom hormonalnym, które mogą występować w każdym wieku. W przypadkach raka występują one w wyższych stadiach zaawansowania choroby.

Bóle podbrzusza, okolicy krzyżowej czy stawów biodrowych również są objawami wielu innych chorób. W raku również występują one w wyższych stadiach zaawansowania. W fazie choroby z przerzutami objawy zależą od miejsca przerzutu czy nacieku (duszności, krwiotłucie, bóle, ograniczenie wydolności nerek, wątroby i inne).

Stany przedrakowe i wczesne stadia zaawansowania przebiegają bezobjawowo. Stąd badania przesiewowe raka szyjki macicy dotyczą kobiet bezobjawowych.

[KRN 2017]

W późniejszej fazie mogą pojawiać się tzw. krwawienia kontaktowe. W trakcie rozwoju choroby mogą wystąpić następujące objawy:

- krwawienie, które pojawia się pomiędzy regularnymi krwawieniami miesięcznymi,
- krwawienie po stosunku, prysznicu lub badaniu ginekologicznym,
- krwawienie miesięczne, które trwa dłużej i jest bardziej obfite niż zwykle,
- krwawienie po menopauzie,
- obfite upławy z pochwy,
- ból w podbrzuszu,
- ból podczas stosunku.

[PUO 2013]

Diagnostyka raka szyjki macicy

Podstawą profilaktyki inwazyjnego raka szyjki macicy jest wykrywanie choroby na etapie stanu przedrakowego. Test stosowany jako test przesiewowy raka opiera się na ocenie mikroskopowej komórek złuszczonej z części pochwowej szyjki macicy. Jest to tzw. cytologia eksfoliatywna, czyli złuszczeniowa. Zabarwione i odpowiednio przygotowane do oceny preparaty komórkowe trafiają do oceny mikroskopowej.

Trafność diagnozy cytologicznej (komórkowej), przy spełnieniu wymagań przygotowania rozmazu, zależy od umiejętności oceny i interpretacji stwierdzanych cech morfologicznych. Podstawą rozpoznania jest wynik badania mikroskopowego.

[KRN 2017]

Oceny cytologii szyjki macicy dokonuje się w systemie Bethesda, gdzie najistotniejsze są: ocena jakości rozmazu (część B), jego ogólna charakterystyka (część C), opis zmian (część F) oraz dodatkowe wyjaśnienia (część G).

Tabela 2. Klasyfikacja obrazów cytologicznych wg systemu Bethesda – 2001 [<http://www.e-histopatologia.pl/system-bethesda/system-bethesda>]

Część A:	TYP PREPARATU CYTOLOGICZNEGO	
	konwencjonalny rozmaz cytologiczny lub cytologia płynna	
Część B:	JAKOŚĆ ROZMAZU	
	BI	Rozmaz nadaje się do oceny cytologicznej: opisać obecność lub brak komórek kanałowych szyjki macicy/strefy transformacji i inne czynniki mające znaczenie w ocenie jakości rozmazu np. liczne komórki zapalne, erytrocytów, itp.
	BII	Rozmaz nie nadaje się do oceny cytologicznej (wskazać powód): <ul style="list-style-type: none"> • nie wykonano procedury technicznej (wskazać powód) • preparat opracowany technicznie i oceniony, ale nie nadaje się do oceny, ponieważ jest: <ul style="list-style-type: none"> – zbyt ubogo komórkowy – zbyt podsuszony – źle utrwalony – nieczytelny z powodu licznych komórek zapalnych – nieczytelny z powodu licznych erytrocytów – z innych powodów (np. złe oznaczenie materiału)
Część C:	OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA ROZMAZU	
	CI	Nie stwierdza się cech wewnątrz nabłonkowej neoplazji ani raka
	CII	Obraz cytologiczny nieprawidłowy (rozwiniecie tego punktu występuje w części F)
	CIII	Inne cechy (np. komórki endometrialne u kobiet powyżej 40 r.ż.; rozwinięcie tego punktu występuje w części F)
Część D:	OCENA ZA POMOCĄ URZĄDZEŃ AUTOMATYCZNYCH	
Część E:	BADANIA DODATKOWE	
Część F:	INTERPRETACJA / WYNIK	
	FI	Nie stwierdza się cech wewnątrz nabłonkowej neoplazji ani raka <ul style="list-style-type: none"> a) Czynniki infekcyjne <ul style="list-style-type: none"> – <i>Trichomonas vaginalis</i> – grzyby, które morfologicznie odpowiadają <i>Candida</i> – zmiany flory bakteryjnej – bakterie morfologicznie odpowiadające <i>Actinomyces</i> – zmiany cytologiczne odpowiadające <i>Chlamydia</i> – zmiany cytologiczne odpowiadające HSV¹ b) Inne zmiany nienowotworowe <ul style="list-style-type: none"> – zmiany odczynowe związane z: <ul style="list-style-type: none"> - zapaleniem (łącznie z typowymi zmianami reparacyjnymi) - radioterapią - IUD² c) Komórki gruczołowe po histerektomii d) Atrofia
	FII	Inne zmiany Obecność komórek endometrialnych w rozmazie u kobiet powyżej 40 r.ż.
	FIII	Nieprawidłowe komórki nabłonkowe <ul style="list-style-type: none"> a) Komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego <ul style="list-style-type: none"> • Nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego <ul style="list-style-type: none"> – o nieokreślonym znaczeniu (ASC-US3) – nie można wykluczyć HSIL (ASC-H4) • Zmiana wewnątrz nabłonkowa małego stopnia (LSIL5) <ul style="list-style-type: none"> – w tym koilocytoza (HPV6)/dysplazja małego stopnia (CIN I7) • Zmiana wewnątrz nabłonkowa dużego stopnia (HSIL8) <ul style="list-style-type: none"> – w dysplazja średniego (CIN II9) i dużego stopnia (CIN III10)/rak <i>in situ</i> (CIS11) • Rak płaskonabłonkowy b) Komórki gruczołowe <ul style="list-style-type: none"> • Nieprawidłowe (atypowe) <ul style="list-style-type: none"> – komórki endocerykalne – komórki endometrialne – gruczołowe

	<ul style="list-style-type: none"> • Prawdopodobnie nowotworowe: <ul style="list-style-type: none"> – komórki endocerykalne prawdopodobnie nowotworowe – komórki gruczołowe prawdopodobnie nowotworowe • Gruczolakorak endocerykalny <i>in situ</i> • Gruczolakorak: <ul style="list-style-type: none"> – endocerykalny – endometrialny – pozamaciczny – bliżej nieokreślony
FIV	Inne nowotwory złośliwe
Część G:	DODATKOWE WYJAŚNIENIA I SUGESTIE
	1 HSV – Herpes Simple virus; wirus opryszczki zwykłej 2 IUD – Intrauterine contraceptive device; wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna 3 ASC-US – Atypical squamous cells of undetermined significance; atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu 4 ASC-H – Atypical squamous cells – cannot exclude HSIL; atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego – nie można wykluczyć HSIL 5 LSIL – Low grade squamous intraepithelial lesion; zmiana wewnątrz nabłonkowa małego stopnia 6 HPV – Human papilloma virus; wirus brodawczaka ludzkiego 7 CIN I – Cervical intraepithelial neoplasia grade 1; wewnątrz nabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia 8 HSIL – High grade squamous intraepithelial lesion; zmiana wewnątrz nabłonkowa dużego stopnia 9 CIN II – Cervical intraepithelial neoplasia grade 2; wewnątrz nabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia 10 CIN III – Cervical intraepithelial neoplasia grade 3; wewnątrz nabłonkowa neoplazja szyjki macicy dużego stopnia 11 CIS – Carcinoma <i>in situ</i> ; rak <i>in situ</i>

Terminologię używaną w systemie Bethesda przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Terminologia systemu Bethesda (2001 r.) [Nasierowska-Guttmejer 2016]

Nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego	
ASC-US	Atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym charakterze
ASC-H	Atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, nie można wykluczyć neoplazji śródnabłonkowej dużego stopnia (HSIL)
LSIL	Śródnabłonkowa neoplazja małego stopnia; obejmuje infekcje HPV/dysplazję małego stopnia (CIN I)
HSIL	Śródnabłonkowa neoplazja dużego stopnia; obejmuje dysplazję średniego (CIN II) i dużego stopnia (CIN III), CIS (carcinoma <i>in situ</i>)
Rak płaskonabłonkowy	W przypadku podejrzenia inwazji
Nieprawidłowe komórki nabłonka gruczołowego	
AGC	Atypowe komórki nabłonka gruczołowego szyjki (AGC) lub trzonu macicy lub inne gruczołowe
AIS	Rak gruczołowy <i>in situ</i>
Gruczolakorak	Komórki raka gruczołowego szyjki lub trzonu macicy lub nowotworu pozamacicznego

Porównanie terminologii raportu histopatologicznego w różnych systemach klasyfikacyjnych określających płaskonabłonkowe zmiany przedinwazyjne w szyjce macicy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Porównanie systemów klasyfikacyjnych CIN i SIL określających zmiany przednowotworowe w szyjce macicy [Nasierowska-Guttmejer 2016]

Tradycyjne rozpoznanie dysplazja	Terminologia CIN	System Bethesda, SIL
Brodawczak	Brodawczak	LSIL
Dysplazja małego stopnia	CIN I	LSIL
Dysplazja średniego stopnia	CIN II	HSIL
Dysplazja dużego stopnia	CIN III	HSIL
Rak przedinwazyjny	CIN III	HSIL

Po uzyskaniu potwierdzenia histopatologicznego raka szyjki macicy konieczne jest określenie klinicznego stopnia zaawansowania i zaplanowanie leczenia. W tym celu należy wykonać:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), ze szczególnym uwzględnieniem badania dostępnych węzłów chłonnych;
- badanie ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*);
- badanie RTG klatki piersiowej;
- podstawowe badania krwi i moczu.

Uzupełniające badania dodatkowe obejmują USG przezpochwowe i USG jamy brzusznej. We wczesnych stopniach zaawansowania konieczne jest wykonanie konizacji chirurgicznej, co umożliwia potwierdzenie stopnia IA1. Zasadne jest również przeprowadzenie badania w krótkim znieczuleniu ogólnym (zwłaszcza u kobiet otyłych i trudno poddających się badaniu ginekologicznemu).

W wyższych stopniach zaawansowania w celu zaplanowania leczenia wskazane jest przeprowadzenie badań obrazowych (KT, MR, PET-KT) oraz wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) węzłów chłonnych i/lub przymacicz (wybrane przypadki).

W przypadku podejrzenia nacieku na pęcherz moczowy i odbytnicę należy przeprowadzić cystoskopię, proktoskopię lub rektosigmoidoskopię i badanie mikroskopowe materiału pobranego z podejrzanych zmian w pęcherzu moczowym i odbytnicy. W wybranych przypadkach może być wykonywana laparoscopia.

Do oceny stopnia zaawansowania wykorzystuje się klasyfikację kliniczną FIGO. W ramach badań dodatkowych akceptowane w niej jest zastosowanie badania RTG klatki piersiowej, urografii oraz badania RTG jelita grubego z kontrastem. Inne badania (KT, MR lub PET-KT) oraz naciekanie przestrzeni wokół naczyń chłonnych nie mają wpływu na stopień według FIGO. Od 2009 roku stosowany jest nowy system klasyfikacji FIGO (tabela poniżej), który w porównaniu z wcześniejszą klasyfikacją (1994 r.) wprowadził podział stopnia IIA na podstopnie w zależności od wielkości guza.

Tabela 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO (2009 r.) [Zalewski 2010]

Stopień I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
Stopień IA	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo, głębokość naciekania podścieliska $\leq 5,0$ mm i średnica zmiany $\leq 7,0$ mm.
IA1	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 3,0$ mm i średnica zmiany $\leq 7,0$ mm.
IA2	Głębokość naciekania podścieliska > 3 mm i nie więcej niż 5,0mm, średnica zmiany $\leq 7,0$ mm.
Stopień IB	Zmiany widoczne klinicznie ograniczone do szyjki macicy lub rak w stadium przedklinicznym ale większy od IA.
IB1	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4,0$ cm.
IB2	Klinicznie widoczna zmiana $> 4,0$ cm.
Stopień II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ściany miednicy, nacieka pochwę, ale tylko odgórnie 2/3 jej długości.
Stopień IIA	Bez naciekania przymacicz.
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm.
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm.
Stopień IIB	Z naciekaniami przymacicz, nie dochodzi do kości miednicy (bez lub z naciekaniami pochwy).
Stopień III	Rak dochodzi do ścian miednicy, i/lub nacieka pochwę obejmując jej dolną 1/3 i/lub powoduje wodonercze lub przypadek nieczynnej nerki.
IIIA	Nacieki pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ściany miednicy.
IIIB	Rak dochodzi do ścian miednicy (bez lub z zajęciem ścian pochwy), i/lub obecność wodonercza lub nieczynnej nerki.
Stopień IV	Przejście raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy.
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich.
IVB	Odległe przerzuty.

Leczenie raka szyjki macicy (RSM)

Sposób leczenia raka szyjki macicy zależy od stopnia zaawansowania procesu nowotworowego. Postępowanie terapeutyczne w stanach przedrakowych oraz wczesnych postaciach (FIGO IA1) polega na wycięciu guza z marginesem zdrowych tkanek. W stopniu FIGO IA2 i IB należy przeprowadzić operacje radykalnego wycięcia macicy oraz limfadenektomię. W wyższych stopniach zaawansowania chore leczone są za pomocą radio- i chemioterapii. Stosuje się brachy- i teleterapię oraz podaje pochodne platyny.

W nowotworach nisko zaawansowanych przy braku niekorzystnych czynników prognostycznych (min. naciekanie naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz stopień dojrzałości nowotworu) możliwe jest przeprowadzenie leczenia z zachowaniem płodności. Wykonuje się wówczas radykalną trachelektomię, czyli usunięcie szyjki macicy aż do ujścia wewnętrznego wraz z przylegającymi tkankami.

Postępowanie w raku szyjki macicy w ciąży nie odbiega od tego, które stosuje się poza ciążą. Kilkutygodniowa zwłoka w rozpoczęciu leczenia pozwala zwykle na uzyskanie wystarczającej dojrzałości płodu i nie powoduje pogorszenia rokowania dla matki.

[Bręborowicz 2016]

Epidemiologia

Rak szyjki macicy (RSM) jest obecnie trzecim nowotworem u kobiet pod względem częstości zachorowań oraz czwartą przyczyną zgonów nowotworowych kobiet na świecie(1). W Polsce w 2013 roku RSM stanowił 3,7% wszystkich nowo zarejestrowanych przypadków nowotworów wśród kobiet, będąc zarazem szóstym, pod względem zachorowalności, nowotworem złośliwym rozpoznawanym u kobiet. Jednocześnie RSM stanowi siódmą przyczynę zgonów nowotworowych kobiet w Polsce. Wskaźniki epidemiologiczne różnią się w zależności od wieku pacjentek. W populacji młodych kobiet (20.–44. roku życia) RSM odpowiada za 8% zachorowań oraz 11% zgonów nowotworowych.

[Jach 2017]

Szczyt zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce przypada na 6. dekadę życia. Ostatnie lata wskazują na wzrost liczby zachorowań u kobiet młodszych (od 35. do 44. r.ż.). W Polsce notuje się również jeden z najniższych w Europie odsetek przeżyć 5-letnich, będący jedną z miar wyleczalności tego raka. Odsetek ten wynosił 48,3% przy średniej europejskiej 62,1%. Wyleczalność zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania raka szyjki macicy w chwili rozpoznania, typu budowy mikroskopowej, stopnia dojrzałości nowotworu, głębokości zajęcia tkanek macicy i obecności przerzutów do węzłów chłonnych.

[KRN 2017]

Polska w roku 2005 r. rozpoczęła realizację populacyjnego programu profilaktyki raka szyjki macicy opartego o skrining cytologiczny. Beneficjentkami programu są kobiety między 25–59 r.ż., które w ciągu ostatnich trzech lat nie miały wykonanego wymazu cytologicznego w ramach ubezpieczenia zdrowotnego.

Tabela 6. Procent przebadanych kobiet w wieku 25–59 w latach 2007–2010

Rok	Liczba kobiet w wieku 25–59	Populacja przebadana	% przebadanej populacji
2007	3 227 918	686 036	21,25 %
2008	3 252 888	793 411	24,39 %
2009	3 274 036	876 538	26,77 %
2010	3 289 805	572 813*	17,41 %

* stan na dzień 21.09.2010

Na dzień 23 września 2010 r. ogół pobranych rozmazów cytologicznych odpowiednich do oceny warunkowo kształtuje się na poziomie 33,51 % wszystkich pobranych rozmazów w Programie.

[Spaczyński 2010]

Rokowanie

Wysoka zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy stanowi w Polsce od lat nierozwiązany problem epidemiologiczny.

Rak ten spełnia warunki do zapobiegania i wczesnego rozpoznania – znane są czynniki sprawcze, zwykle jest długi czas rozwoju choroby, a także łatwa dostępność do szyjki macicy podczas badania ginekologicznego. Pojęcie profilaktyki raka szyjki macicy obejmuje trzy elementy odpowiadające kolejnym etapom przebiegu choroby:

- profilaktyka pierwotna,
- profilaktyka wtórna,
- profilaktyka trzeciorzędowa.

[KRN 2017]

Poza miejscowym naciekaniem rak rozprzestrzenia się drogami limfatycznymi regionalnymi do węzłów chłonnych oraz drogą krwionośną powodując przerzuty odległe – płuca, kości, śródpiersie. Przerzuty obserwowane są również u chorych, u których zmiana pierwotna jest mała, dlatego w każdym przypadku należy dokładnie poszukiwać przerzutów.

[Zieliński 2001]

Postępowanie w nawrotach choroby należy rozpatrywać indywidualnie, uwzględniając lokalizację guza i uprzednio stosowane leczenie. Pięcioletnie przeżycia w niskich stopniach zaawansowania klinicznego wynoszą około 80%, a w wyższych około 35%.

[Bręborowicz 2016]

Profilaktyka raka szyjki macicy

1. Profilaktyka pierwotna

Celem profilaktyki pierwotnej jest zmniejszenie zachorowalności na tego raka poprzez unikanie czynników ryzyka lub zwiększenie indywidualnej odporności na te czynniki. Jej elementami są więc: edukacja i kształtowanie zachowań prozdrowotnych oraz szczepienia ochronne przeciw rakotwórczym wirusom brodawczaka ludzkiego.

2. Profilaktyka wtórna

Profilaktyka wtórna ma na celu wykrywanie raka we wczesnym stadium, gdy leczenie jest skuteczniejsze, wskaźniki przeżycia wyższe, a częstość poważnych następstw choroby (w tym zgonu) mniejsza. W stosunku do tego raka zadanie to spełniają populacyjne badania przesiewowe (skrining) oparte na teście cytologicznym.

4.2. Oceniana technologia medyczna

4.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Cytologia na podłożu płynnym (ang. Liquid based cytology, LBC), której finansowanie stanowi przedmiot wnioskowanej zmiany, to technologia wykonywania standardowych przesiewowych badań cytologicznych. W odróżnieniu od klasycznej cytologii, w technice LBC wymaz z szyjki macicy jest pobierany na specjalne podłoże płynne, a nie jak ma to miejsce w przypadku cytologii konwencjonalnej – na szkiełko mikroskopowe).

Zgodnie z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, w ramach przesiewowego badania cytologicznego można zastosować zarówno konwencjonalną cytologię na szkiełku, jak i cytologię na podłożu płynnym.

Beneficjentkami programu profilaktycznego raka szyjki macicy są kobiety między 25 a 59 rokiem życia, które w ciągu ostatnich trzech lat nie miały wykonanego wymazu cytologicznego w ramach ubezpieczenia zdrowotnego.

Zakłada się, że świadczenie będzie w całości finansowane ze środków publicznych. Przesiewowe badanie cytologiczne w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy składa się z dwóch części wykonywanych przez różnych świadczeniodawców i odrębnie przez Narodowy Fundusz Zdrowia kontraktowanych.

Etap podstawowy: pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego, realizowanego jako zakres skojarzony z zakresem położnictwa i ginekologii.

Etap diagnostyczny: mikroskopowa ocena preparatu cytologicznego, realizowana przez wybrane w postępowaniach konkursowych pracownie cytologiczne i zakłady patomorfologiczne.

W związku z powyższym, stopniowe przechodzenie do zwiększania udziału wykonywania cytologii na podłożu płynnym zostać osiągnięte wskutek zmian w zakresie finansowania świadczeń. Obecnie pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego jest wyceniane na 2 pkt w ramach AOS (16 pkt w POZ), a etap diagnostyczny na 2,5 pkt. W ramach proponowanych zmian należy założyć:

1. Rozdzielenie wycen za wykonanie etapu diagnostycznego metodą konwencjonalną i LBC
2. Utrzymanie wyceny za etap diagnostyczny metodą konwencjonalną na poziomie 2,5 pkt
3. Ustalenie wyceny za etap diagnostyczny LBC w ramach AOS na poziomie 4,5 pkt

Dotychczasowe warunki realizacji badania cytologicznego, opisane w załączniku do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. poz. 1743, z późn. zm.), powinny zostać uzupełnione o zwalidowany klinicznie system do wykonywania preparatów cytologii na podłożu płynnym.

[KPZ]

Szczegółowe zapisy programu przesiewowego „Program profilaktyki raka szyjki macicy” na lata 2016–2024 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zapisy dotyczące „Programu profilaktyki raka szyjki macicy” na lata 2016–2024¹

Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia gwarantowanego	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
Etap podstawowy – pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego.	1. Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się: 1) co 36 miesięcy u kobiet w wieku od 25 do 59 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia); 2) co 12 miesięcy u kobiet w wieku od 25 do 59 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia) obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV - typem wysokiego ryzyka). 2. Wyłączenie z programu: rozpoznanie nowotworu złośliwego szyjki macicy; po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) kobiety spełniające kryteria kwalifikacji do programu ponownie zostają objęte programem.	1. Tryb realizacji świadczenia - ambulatoryjny w pracowni stacjonarnej lub mobilnej. 2. Warunki wymagane od świadczeniodawców: 1) personel: a) lekarz specjalista położnictwa i ginekologii lub b) lekarz ze specjalizacją I stopnia w zakresie położnictwa i ginekologii lub lekarz w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii (lekarz, który ukończył co najmniej drugi rok specjalizacji), lub c) położna posiadająca: - dokument potwierdzający pozytywny wynik egzaminu przeprowadzonego przez centralny ośrodek koordynujący w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, wydany po 31 grudnia 2010 r., lub - dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego w latach 2006–2015 przez centralny ośrodek koordynujący lub wojewódzki ośrodek koordynujący w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, lub - dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego przez podmiot, któremu w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych minister właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, d) położna podstawowej opieki zdrowotnej posiadająca: - dokument potwierdzający pozytywny wynik egzaminu przeprowadzonego przez centralny ośrodek koordynujący w zakresie umiejętności

¹ [Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych \(Dz.U.2016.1743 Poz. 1505 z dnia 11 grudnia 2013 r.\)](#)

Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia gwarantowanego	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
		<p>pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, wydany po 31 grudnia 2010 r., lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego w latach 2006–2015 przez centralny ośrodek koordynujący lub wojewódzki ośrodek koordynujący w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, lub - dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego przez podmiot, któremu w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych minister właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu; <p>2) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wziernik jednorazowy, b) jednorazowa szczoteczka umożliwiająca pobranie rozmazu jednocześnie z tarczy części pochwowej oraz z kanału szyjki macicy, c) fotel ginekologiczny.
<p>Etap diagnostyczny – badanie m kroskopowe materiału z szyjki macicy – wyn k badania cytologicznego wymazu z szyjki macicy jest sformułowany według Systemu Bethesda 2001.</p>	<p>1. Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) co 36 miesięcy dla kobiet w wieku od 25 do 59 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia); 2) co 12 miesięcy dla kobiet w wieku od 25 do 59 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia) obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV – typem wysokiego ryzyka). <p>2. Wyłączenie z programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie nowotworu złośliwego szyjki macicy; 2) skierowane (poza programem) do dalszej diagnostyki lub leczenia, w przypadku rozpoznania nowotworu szyjki macicy lub innego schorzenia wymagającego leczenia specjalistycznego w zakresie onkologii. <p>Po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) kobiety spełniające kryteria kwalifikacji do programu ponownie zostają objęte programem.</p>	<p>1. Tryb realizacji świadczenia - ambulatoryjny.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych lub zakład patomorfologii posiadający pracownię cytologiczną; 2) personel: <ul style="list-style-type: none"> a) lekarz specjalista patomorfologii lub anatomii patologicznej, b) diagności laboratoryjni posiadający tytuł specjalisty cytomorfologii medycznej lub posiadający udokumentowane umiejętności i udokumentowane odpowiednie doświadczenie w wykonywaniu badań cytologicznych; 3) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: mikroskopy wysokiej jakości, umożliwiające uzyskanie powiększenia co najmniej 400 razy.
<p>Etap pogłębionej diagnostyki – kolposkopia lub kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym.</p>	<p>1. Kryteria kwalifikacji Skierowanie z etapu podstawowego programu.</p> <p>2. Wyłączenie z programu Skierowanie (poza programem) do dalszej diagnostyki lub leczenia, w przypadku rozpoznania nowotworu szyjki macicy lub innego schorzenia wymagającego leczenia specjalistycznego w zakresie onkologii.</p>	<p>1. Tryb realizacji świadczenia - ambulatoryjny.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) personel: <ul style="list-style-type: none"> a) lekarz specjalista położnictwa i ginekologii lub b) lekarz specjalista ginekologii onkologicznej, lub c) lekarz ze specjalizacją I stopnia w zakresie położnictwa i ginekologii, posiadający udokumentowane umiejętności w wykonywaniu badań kolposkopowych; 2) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: <ul style="list-style-type: none"> a) kolposkop, b) zestaw do pobierania wycinków; 3) inne wymagania: <ul style="list-style-type: none"> a) zapewnienie dostępu do badań histopatologicznych,

Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia gwarantowanego	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
		b) w przypadku rozpoznania nowotworu wymagane jest zgłaszanie do regionalnego rejestru nowotworów uzyskanych dodatnich wyników badań na kartach zgłoszenia nowotworu złośliwego Mz/N1-a z dopiskiem "S" (skryning).

4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie

Zlecenie dotyczy programu zdrowotnego „Profilaktyka raka szyjki macicy”.

4.2.3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 7.05.2018 r. przeszukano strony polskich oraz zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji zajmujących się programami profilaktycznymi raka szyjki macicy oraz internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących badań przesiewowych raka szyjki macicy. Wyszukiwaniem objęto lata 2003–2018.

I. Strony internetowe towarzystw związanych z rekomendacjami klinicznymi, zgodnie z wykazem internetowych źródeł informacji:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), www.guidance.nice.org.uk/CG
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), www.sign.ac.uk/our-guidelines.html
- Alberta Health Services (AHS), www.albertahealthservices.ca
- National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov
- Guidelines International Network (GIN), www.g-i-n.net/
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), www.kce.fgov.be
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), www.nzgg.org.nz/search
- Therapeutic Goods Administration (TGA), www.tga.gov.au/
- Agency for Healthcare Research and Quality, www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm
- The Royal Australian College of General Practitioners Ltd, <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/>
- New Zealand Guidelines Group, <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Trip, www.tripdatabase.com
- The Registered Nurses' Association of Ontario, <http://rnao.ca/bpg/guidelines>
- Institute for Clinical Systems Improvement, https://www.icsi.org/guidelines_more/find_guidelines/
- American Society of Clinical Oncology, <https://www.asco.org/>

II. Wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą słów kluczowych w zakresie badań przesiewowych raka szyjki macicy w kombinacji z odnalezionymi towarzystwami naukowymi.

Do opracowania włączono łącznie 11 rekomendacji z lat 2003–2017: RACGP 2017, ACOG 2016, ACS 2016, NSC 2016, ACP 2015, CTFPHC 2013, WHO 2013, NSU 2013, ACS, ASCCP, ASCP 2012, USPSTF 2012, NICE 2003.

Wszystkie odnalezione wytyczne w przedmiotowym wskazaniu powstały na podstawie przeglądów systematycznych badań oraz konsensusu eksperckiego bądź stanowią zaktualizowaną wersję poprzednich wytycznych.

Poniższe rekomendacje przedstawiono w porządku chronologicznym. W zależności od towarzystwa naukowego, w programach przesiewowych raka szyjki macicy rekomenduje się:

- wykonywanie szczepień przeciwko wirusowi HPV przed inicjacją seksualną oraz badania przesiewowe przy wykorzystaniu cytologii konwencjonalnej (lub cytologii na podłożu płynnym jako testu dodatkowego) oraz badania na obecność wirusa HPV (RACGP 2017),
- wykonywanie cytologii (dopuszczalna jest zarówno cytologia konwencjonalna, jak i cytologia na podłożu płynnym) lub cytologii skojarzonej z testem na obecność wirusa HPV, w zależności od grupy wiekowej bądź historii choroby i obciążenia czynnikami ryzyka rozwoju choroby (ACOG 2016),
- w zależności od wieku rekomendowaną technologią jest badanie cytologiczne (nie uściślono, czy metodą konwencjonalną, czy płynną) lub cytologia w skojarzeniu z testem na obecność wirusa HPV (ASC 2016),
- NSC (National Screening Committee) rekomenduje, aby testy na HPV zostały włączone przez NHS jako metoda pierwszego wyboru w programie przesiewowym raka szyjki macicy (NSC 2016),
- w zależności od wieku i historii choroby rekomenduje się wykonywanie cytologii (nie uściślono, czy metodą konwencjonalną, czy płynną) lub badanie cytologiczne w skojarzeniu z testem na obecność wirusa HPV, w różnych interwałach czasowych (ACP 2015),
- rekomendacje wskazują, że technologie LBC i CC, wspomagane komputerowo lub z odczytem manualnym, są dopuszczone. Żadna z technologii nie jest preferowana (CTFPHC 2013),
- WHO rekomenduje zastosowanie trzech strategii badań przesiewowych: test HPV, cytologia i VIA. Czas pomiędzy kolejnymi badaniami uzależniony jest od stanu zdrowia, wieku i stopnia narażenia na czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy (WHO 2013),
- metodą stosowaną w badaniach przesiewowych jest badanie cytologiczne. Autorzy nie precyzują, jaką metodą należy wykonywać badanie (NSU 2013),
- rekomenduje się wykonywanie nieskojarzonego badania cytologicznego (nie uściślono, jaką technologią) bądź cytologii skojarzonej z testem HPV. Czas pomiędzy kolejnymi badaniami oraz wykorzystana metoda zależą od wieku i historii choroby kobiety (ACS, ASCCP, ASCP 2012),
- USPSTF rekomenduje wykonywanie cytologii konwencjonalnej bądź badanie cytologiczne skojarzone z testem na obecność wirusa HPV, w zależności od wieku i historii choroby (USPSTF 2012),
- rekomenduje się, aby cytologia na podłożu płynnym (LBC) była stosowana jako podstawowa metoda przetwarzania próbek w programie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy (NICE 2003).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Rekomendacje towarzystw naukowych i organizacji rządowych dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
<p>RACGP 2017 Royal Australian College of General Practitioners Australia</p> <p>Wytyczne w zakresie działań prewencyjnych w praktyce lekarskiej ogólnej (ang. general practice)</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie obowiązujących w czasie pisania (maj 2015 – maj 2016), opartych na</p>	<p>W celu zapewnienia najwyższej jakości działań prewencyjnych, RACGP rekomenduje wykonywanie szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego przed inicjacją seksualną wśród populacji siedmiolatków, bez względu na płeć. Osoby zaszczepione nadal poddawane są badaniom przesiewowym, gdyż szczepienie nie chroni przed wszystkimi typami wirusa HPV powodującymi raka.</p> <p>W Australii do maja 2017 roku wykorzystywana była cytologia konwencjonalna (ang. Pap test), natomiast aktualnie wykonywany jest test na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego.</p> <p>Cytologia na podłożu płynnym może być użyta jako dodatkowy test, ale nie jako substytut cytologii konwencjonalnej. Może być wykorzystana w przypadku niesatysfakcjonujących rozmazów przy cytologii konwencjonalnej lub na życzenie pacjentki.*</p> <p>W tabeli przedstawiono opis technologii przed i po zmianą:</p> <table border="1" data-bbox="443 1848 1452 1944"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 1848 651 1877"></th> <th data-bbox="659 1848 1034 1877">Aktualna rekomendacja</th> <th data-bbox="1042 1848 1452 1877">Do maja 2017</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 1888 651 1944">Populacja</td> <td data-bbox="659 1888 1034 1944">Kobiety szczepione i nieszczepione na HPV</td> <td data-bbox="1042 1888 1452 1944">Kobiety szczepione i nieszczepione na HPV</td> </tr> </tbody> </table>		Aktualna rekomendacja	Do maja 2017	Populacja	Kobiety szczepione i nieszczepione na HPV	Kobiety szczepione i nieszczepione na HPV
	Aktualna rekomendacja	Do maja 2017					
Populacja	Kobiety szczepione i nieszczepione na HPV	Kobiety szczepione i nieszczepione na HPV					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
<p>dowodach naukowych wytycznych, opublikowanych m.in. przez NHMRC, National Heart Foundation of Australia, Canadian or US preventive guidelines lub przeglądach systematycznych.</p>	Interwencja	Test HPV	Konwencjonalna cytologia (siła rekomendacji: III – 2,B dla kobiet w grupie średniego ryzyka)
	Interwały	Co 5 lat	Co 2 lata
	Zalecany wiek rozpoczęcia badań	Od wieku 25 lat (lub dwa lata po pierwszej inicjacji seksualnej)	Od wieku 18–20 lat (lub dwa lata po pierwszej inicjacji seksualnej)
	Górna granica wieku	Pomiędzy 70 a 74 rokiem życia.	Do wieku 70 lat w sytuacji, gdy dwie ostatnie cytologie wykonane w ciągu 5 lat nie wykazały zmian. Badanie powinno być wykonywane u kobiet powyżej 70 roku życia, które nigdy nie były im poddawane lub u tych, które chcą, aby było one kontynuowane.
<p>* - informacja dotycząca sytuacji przed majem 2017, brak informacji nt. sytuacji obecnej</p> <p>Uwagi: Poziom dowodów: I – dowody uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego badań II stopnia; II – dowody uzyskane z kontrolowanej próby klinicznej z randomizacją; III-1 – dowody uzyskane z kontrolowanej próby klinicznej z pseudorandomizacją; III-2 – dowody uzyskane na podstawie badania porównawczego z równoczesną kontrolą: badania nierandomizowanego eksperymentalnego, badania kohortowego; studium przypadku; III-3 – dowody uzyskane na podstawie badań bez jednoczesnej kontroli: historycznych badań, badań dwu- lub więcej ramiennych IV – Seria przypadków- badanie pretest/posttest.</p> <p>Stopień rekomendacji A – może być dowodem do wskazówek praktycznych; B – w większości przypadków można zaufać dowodom; C – materiał może zapewnić wskazówki, należy zachować ostrożność przy stosowaniu rekomendacji; D – słaby materiał dowodowy, należy zachować ostrożność przy stosowaniu rekomendacji.</p>			
<p>ACOG 2016 The American College of Obstetrician and Gynecologists USA</p> <p>Rekomendacje w zakresie badań przesiewowych raka szyjki macicy oraz prewencji.</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie przeglądu baz danych MEDLINE oraz Cochrane, zasobów wewnętrznych The American College of Obstetricians and Gynecologists oraz opinii ekspertów.</p>	<p>Publ kacja powstała jako przegląd autorski, mający na celu dostarczenie informacji najwyższej jakości w zakresie prewencji oraz badań przesiewowych.</p> <p>Do źródeł wymienianych przez autorów należą publikacje wydane przez: American Cancer Society (ACS), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), American Society for Clinical Pathology (ASCP), U.S Preventive Services Task Force (USPSTF), Society of Gynecological Oncology (SGO).</p> <p>Rekomendacje i wnioski na podstawie dowodów wysokiej jakości (Poziom dowodów: A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy powinno być wdrożone u pacjentek w wieku 21 lat. Wyjątki: kobiety zarażone wirusem HIV lub wykazującymi inne deficyty odporności, kobiety młodsze niż 21 lat (niezależne od wieku inicjacji seksualnej lub innych behawioralnych czynników ryzyka) • Kobiety w wieku 21–29 lat powinny być poddawane <u>tylko badaniu cytologicznemu</u>, które powinno być wykonywane <u>co 3 lata</u>. Cytologia skojarzona z testem HPV nie powinna być przeprowadzana u kobiet młodszych niż 30 lat. Coroczne badanie przesiewowe nie powinno być przeprowadzane. • U kobiet w wieku 30–65 lat preferowana jest <u>cytologia skojarzona z testem HPV</u> w pięcioletnich interwałach. Dopuszczalne jest również nieskojarzone badanie cytologiczne. Coroczne badanie przesiewowe nie powinno być przeprowadzane. • Badanie za pomocą cytologii konwencjonalnej oraz cytologii na podłożu płynnym są dopuszczalne w zakresie badań przesiewowych. • Badania przesiewowe (wykonane dowolną metodą), powinny być przeprowadzane u kobiet do 65 roku życia, jeśli mają udokumentowany adekwatny negatywny wynik badań (ang. Adequate negative prior screening test results) i nie posiadają historii CIN2+. • Adekwatne negatywne wyniki badań przesiewowych są definiowane jako trzy postępujące po sobie, negatywne wyniki cytologii lub dwa negatywne wyniki badań skojarzonych (cytologia + HPV) w ciągu ostatnich 10 lat, z ostatnim testem w ciągu 5 lat. • U kobiet poddanych histerektomii z usunięciem szyjki macicy (histerektomia całkowita) i bez zmian CIN2+ w przeszłości, badania cytologiczne oraz test HPV nie powinny być kontynuowane ani wznawiane niezależnie od powodu. • Kobiety z niżej wymienionymi czynnikami ryzyka mogą wymagać częstszych badań przesiewowych niż rekomendowane w wytycznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kobiety zarażone wirusem HIV 		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Kobiety z deficytami odporności ○ Kobiety narażone na ekspozycję na dietylstilbestrol w obrębie macicy ○ Kobiety leczone z powodu CIN2, CIN3 oraz raka. <p>Rekomendacje bazujące na ograniczonych i niespójnych dowodach (Poziom B):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety z CIN2, CIN3 lub gruczolakami <i>in situ</i> powinny być poddawane badaniom przesiewowym w ciągu 20 lat po spontanicznej regresji lub odpowiednim leczeniu, nawet jeśli kobieta będzie starsza niż 65 lat. • Kobiety powinny kontynuować badania przesiewowe, jeśli były poddane całkowitej histektomii; z CIN2 lub wyższym w ciągu ostatnich 20 lat lub rakiem szyjki macicy bez ograniczeń czasowych. • U kobiet w wieku 25 lat lub starszych, test HPV (akceptowany przez FDA) może być rozważony jako alternatywa dla cytologii jako obecnej metody. Cytologia lub cytologia skojarzona z testem HPV pozostaje opcją rekomendowaną przez aktualne wytyczne. Jeżeli badanie wykonano za pomocą testu HPV, powinno być prowadzone za pomocą zaleceń ASCCP lub SGO. • Kobiety z wynikiem cytologii ASC-US i negatywnym wynikiem testu HPV, który wykonano jako „reflex test” bądź wchodził w skład badania skojarzonego i u których występuje niskie ryzyko zmian CIN3, ale jest ono niewiele wyższe niż ryzyko u kobiet z negatywnym wynikiem badania skojarzonego, rekomendowane jest, by były poddane następnemu badaniu skojarzonemu w przeciągu 3 lat. • U kobiet w wieku 30 lat bądź starszych, z negatywnym wynikiem cytologii i pozytywnym wynikiem testu HPV, powinno się: <ul style="list-style-type: none"> ○ Przeprowadzić badanie skojarzone w ciągu 12 miesięcy. Jeśli wynik badania cytologicznego będzie miał wartość równą ASC-US bądź wyżej, lub wyniki testu HPV jest nadal pozytywny, pacjentka powinna być skierowana na kolposkopię. W innym przypadku pacjentka powinna być poddana badaniu skojarzonemu w przeciągu 3 lat. ○ Niezwłocznie przeprowadzić badanie na genotyp wirusa HPV typ 16 i 18. Kobiety z pozytywnym wynikiem testu powinny zostać skierowane bezpośrednio na kolposkopię. Kobiety z negatywnym wynikiem testu na obecność wirusa HPV typu 16 lub 18 powinny zostać poddane badaniu skojarzonemu w przeciągu 12 miesięcy, a następnie prowadzone zgodnie z wytycznymi ASCCP 2012 w zakresie postępowania w przypadku nieprawidłowych wyników badań przesiewowych. <p>Rekomendacji bazujące głównie na opinii i konsensusie eksperckim (Poziom C):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety szczepione przeciw HPV powinny być poddawane badaniom przesiewowym według tych samych wytycznych, co kobiety nieszczepione. <p><u>Uwagi:</u> Skala jakości dowodów: Poziom A – rekomendacje bazujące na spójnych dowodach dobrej jakości; Poziom B – rekomendacje bazujące na ograniczonych lub niespójnych dowodach; Poziom C – rekomendacje bazujące głównie na konsensusie i opinii eksperckiej W publikacji nie określono siły rekomendacji.</p>
<p>ACS 2016 American Cancer Society USA</p> <p>Rekomendacje dotyczące prewencji i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy.</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie przeglądów systematycznych.</p>	<p>- Wszystkie kobiety powinny rozpocząć wykonywanie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w wieku 21 lat. Kobiety w wieku 21 – 29 lat powinny przechodzić badania cytologiczne w trzyletnich interwałach. Testy na obecność wirusa HPV nie powinny być stosowane jako metoda badania przesiewowego w tej grupie wiekowej (może być stosowany jako część postępowania „follow up” przy zmianach wykrytych w badaniu cytologicznym).</p> <p>- Test na obecność HPV skojarzony z cytologią konwencjonalną jest preferowaną metodą badań przesiewowych u kobiet w wieku 30 – 65 lat. Dla takiej populacji inną uzasadnioną metodą badań przesiewowych jest nieskojarzona cytologia.</p> <p>- U kobiet w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy z powodu niedoborów odporności (wynikających np. z zakażenia wirusem HIV, przeszczepu organu lub długotrwałego stosowania sterydów) lub ze względu na ekspozycję na dietylstilbestrol, może istnieć potrzeba częstszego wykonywania badań. Osoby takie powinny postępować zgodnie z rekomendacjami zespołu opieki zdrowotnej, do którego należą.</p> <p>- U kobiet powyżej 65 roku życia, które w ciągu ostatnich 10 lat przechodziły regularne badania przesiewowe i nie zanotowano u nich zmian przedrakowych (typu CIN2 lub CIN3) w ciągu ostatnich 20 lat, powinno zaprzestać wykonywania badań. Kobiety z historią CIN2 lub CIN3 powinny być poddawane badaniom przez co najmniej 20 lat od czasu, kiedy zmiany zostały wykryte.</p> <p>-Kobiety, które przeszły zabieg całkowitej histerektomii (usunięcie macicy i szyjki macicy) nie powinny przechodzić badań tj. cytologia czy test na obecność wirusa HPV chyba, że zabieg został wykonany w ramach leczenia zmian przedrakowych lub rakowych. Kobiety, które przeszły zabieg histerektomii bez usunięcia szyjki macicy, powinny kontynuować badania przesiewowe zgodnie z wytycznymi zawartymi powyżej.</p> <p>- Niezależnie od wieku, kobiety nie powinny być poddawane corocznym badaniom przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy, żadną z metod.</p> <p>- Kobiety, które były szczepione przeciwko wirusowi HPV powinny przestrzegać opisanych wytycznych.</p> <p><u>Uwagi:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	W dokumencie nie określono siły rekomendacji dla wyżej wymienionych
<p>NSC 2016 National Screening Committee Wielka Brytania</p> <p>Rekomendacje dotyczące włączenia przez NHS testów HPV jako metody pierwszego wyboru do programu przesiewowego raka szyjki macicy</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie kryteriów międzynarodowych i przeglądu dowodów naukowych</p>	<p>UK NSC rekomenduje, aby testy na HPV zostały włączone przez NHS jako metoda pierwszego wyboru w programie przesiewowym raka szyjki macicy (NHS Cervical Screening Programme).</p> <p><u>Uwagi:</u> W wytycznych nie określono poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</p>
<p>ACP 2015 American College of Physicians USA</p> <p>Wytyczne dotyczące badań przesiewowych raka szyjki macicy u kobiet z grupy średniego ryzyka</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie odnalezionych przez autorów dowodów (przebiegów systematycznych i ostatnich wytycznych), a także konsensusu ekspertów.</p>	<p>Przedstawione przez American College of Physicians zasady dobrej praktyki dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy u kobiet bez zwiększonego ryzyka tego nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy prowadzić badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy u kobiet przed 21. rokiem życia. • Badania przesiewowe należy rozpocząć u kobiet w 21. roku życia i powtarzać je co 3 lata (badania cytologiczne bez testów w kierunku zakażenia ludzkim wirusem brodawczaka [human papilloma virus – HPV]). • Nie należy wykonywać badań przesiewowych częściej niż raz na 3 lata. • U kobiet 30-letnich, które preferują rzadsze wykonywanie badań przesiewowych można wykonać badania cytologiczne i testy w kierunku HPV raz na 5 lat. • Nie należy wykonywać testów w kierunku HPV u kobiet przed 30. rokiem życia. • U kobiet w wieku 30-65 lat rekomenduje się wykonywanie badań przesiewowych (cytologia plus test HPV) co 5 lat • Badanie przesiewowe należy zakończyć u kobiet po ukończeniu 65 lat, jeśli 3 kolejne badania cytologiczne lub 2 badania cytologiczne w połączeniu z testami w kierunku HPV w ciągu poprzednich 10 lat dały wynik ujemny, a ostatnie badanie wykonano w ciągu ostatnich 5 lat. • U wszystkich kobiet, niezależnie od wieku, u których usunięto macicę (wraz z szyjką) z przyczyn nienowotworowych, nie należy wykonywać badań przesiewowych. <p><u>Uwagi:</u> W publikacji nie odnaleziono siły rekomendacji.</p>
<p>CTFPHC 2013 Canadian Task Force on Preventive Health Care Kanada</p> <p>Rekomendacje w zakresie badań przesiewowych raka szyjki macicy</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie pierwotnej wersji publikacji, danych epidemiologicznych, wyszukiwania systematycznego oraz konsensusu ekspertów.</p>	<p>Rekomendacje dotyczą użycia testu Papanicolaou w populacji kobiet, bez objawów w kierunku raka szyjki macicy, aktywnych seksualnie, bez względu na orientację płciową.</p> <p>Rekomendacje skupiają się na określeniu działań w zależności od wieku pacjentki.</p> <p>Rekomendacje wskazują, że technologie LBC i CC, wspomagane komputerowo lub z odczytem manualnym, są dopuszczalne. Żadna z technologii nie jest preferowana.</p> <p>Rekomendacje w zakresie wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla kobiet w wieku 20 lat lub mniej nie jest rekomendowane rutynowe badanie przesiewowe (Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). • Dla kobiet w wieku 20–24 lata nie jest rekomendowane rutynowe badanie przesiewowe (Słaba rekomendacja, umiarkowany poziom jakości dowodów). • Dla kobiet w wieku 25–29 lat rekomendowane jest rutynowe badanie przesiewowe co 3 lata (Słaba rekomendacja, umiarkowany poziom jakości dowodów). • Dla kobiet w wieku 30–69 lat rekomendowane jest rutynowe badanie przesiewowe co 3 lata (Silna rekomendacja, wysoki poziom jakości dowodów). • Dla kobiet w wieku 70 lat lub starszych, które przeszły odpowiednie badania przesiewowe (3 poprawne wyniki testu Pap w ciągu ostatnich 10 lat), rekomendowane jest zaprzestanie wykonywania badań. Dla pozostałych rekomendowane jest, aby kontynuować je do momentu uzyskania 3 negatywnych wyników testu Pap (Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości). <p><u>Uwagi:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendacje opisane są według systemu GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation).</p> <p>System ten wyróżnia dwa stopnie siły rekomendacji: silna i słaba</p> <p>Siła rekomendacji zależy od jakości popierających je dowodów, stopień niepewności w zakresie balansu między efektami pożądanymi i niepożądanymi, stopień niepewności lub zmienności w zakresie wartości i preferencji, stopień niepewności w zakresie czy interwencja reprezentuje rozsądne użycie dostępnych zasobów.</p> <p>Rekomendacja silna – taka, w przypadku której grupa zadaniowa jest pewna, że pożądanego skutki interwencji przewyższają niepożądane (silna rekomendacja dla interwencji) lub taka, w której niepożądane skutki interwencji przewyższają pożądanego (silna rekomendacja przeciw interwencji). Silna rekomendacja sugeruje, że u większości ludzi opisany sposób postępowania będzie słuszny.</p> <p>Rekomendacja słaba – taka, w przypadku której pożądanego skutki interwencji prawdopodobnie przewyższą niepożądane (słaba rekomendacja dla interwencji) bądź taka, w której niepożądane skutki zastosowania interwencji prawdopodobnie przewyższą pożądanego (słaba rekomendacja przeciw interwencji). Słaba rekomendacja sugeruje, że większość ludzi chciałoby zastosować zalecaną interwencję, ale wielu byłoby przeciwko. Dla klinicystów oznacza to, że muszą zważać sobie sprawę z zasadności zastosowania różnych rodzajów interwencji u różnych kobiet, z uwzględnieniem konieczności pomocy w wyborze stosowanej interwencji wg jej własnych preferencji i wyznawanych wartości. Kształtowanie polityki będzie wymagało debaty i zaangażowania w nią różnych interesariuszy.</p> <p>Rekomendacja jest słaba, kiedy istnieje niewielki balans pomiędzy pożądanymi a niepożądanymi skutkami interwencji bądź też wtedy, gdy jakość dowodów naukowych jest niska lub gdy istnieje większa różnorodność wartości i preferencji pacjentów.</p> <p>Dowody naukowe oceniane są jako wysokiej, umiarkowanej, niskiej lub bardzo niskiej jakości w oparciu o prawdopodobieństwo zmiany w pewności ocenianych efektów, w zależności od przyszłych badań.</p>
<p>WHO 2013 World Health Organization Świat</p> <p>Wytyczne dotyczące badań przesiewowych i leczenia zmian przednowotworowych w zapobieganiu raka szyjki macicy</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego</p>	<p>Zalecenia zawarte w wytycznych odnoszą się do populacji kobiet powyżej 30 roku życia (rekomendowany wiek rozpoczęcia badań przesiewowych, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy). Korzyści z badań przesiewowych różnią się w poszczególnych grupach wiekowych i mogą być znaczące u starszych i młodszych kobiet, w zależności od ryzyka wystąpienia u nich CIN2+.</p> <p>Zamiast zwiększenia liczby testów w ciągu całego życia, pierwszeństwo w badaniach przesiewowych powinno przysługiwać kobietom w wieku 30–49 lat. Korzystne byłoby wykonanie badania przesiewowego nawet raz w życiu. Interwały, w jakich wykonywane są badania mogą zależeć od zasobów finansowych, infrastrukturalnych i innych.</p> <p>U kobiet zarażonych wirusem HIV bądź u tych, które nie są zdiagnozowane, ale zamieszkują tereny charakteryzujące się wysoką endemią wirusa HIV, badania przesiewowe powinny wykonywać się u aktywnych seksualnie dziewcząt i kobiet niezwłocznie po tym, jak zostanie u nich potwierdzone zarażenie wirusem HIV (dowody potwierdzające zasadność badań przesiewowych i leczenia zapobiegawczego w kierunku raka szyjki macicy o dużo niższej jakości w porównaniu do kobiet zdrowych bądź u tych, u których nie potwierdzono zarażenia wirusem HIV).</p> <p>Rekomendacje obejmują strategię oparte o trzy testy przesiewowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HPV (punkt odcięcia $\geq 1,0$ pg/ml) • cytologia (punkt odcięcia: ASCUS+) • VIA – odpowiednia u kobiet, u których strefa transformacji jest widoczna (zazwyczaj u kobiet poniżej 50 roku życia) <p>Interwał między badaniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3–5 lat – u kobiet z negatywnym wynikiem cytologii lub testu VIA • minimum 5 lat – u kobiet z negatywnym wynikiem testu HPV u kobiet, które były leczone – badanie powinno być wykonane w ciągu roku, w celu potwierdzenia skuteczności leczenia • u kobiet zarażonych wirusem HIV bądź u tych, które nie są zdiagnozowane, ale zamieszkują tereny charakteryzujące się wysoką endemią wirusa HIV i u których wynik badań przesiewowych jest negatywny, powtórne badanie powinno zostać wykonane w ciągu 3 lat. U kobiet, które były leczone – badanie powinno być wykonane w ciągu roku, w celu potwierdzenia skuteczności leczenia <p><u>Uwagi:</u> WHO w wytycznych określa siłę rekomendacji, która nie dotyczy przedstawionego wyżej programu przesiewowego raka szyjki macicy.</p>
<p>NSU 2013 National Screening Unit Nowa Zelandia</p>	<p>Regularne badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy są rekomendowane dla wszystkich kobiet, które kiedykolwiek były seksualnie aktywne. Kobiety w wieku 20–69 lat powinny być poddawane badaniom przesiewowym co trzy lata.</p> <p>Metodą stosowaną w badaniach przesiewowych jest cytologia.</p> <p>Autorzy nie precyzują, jaką metodą należy wykonywać badanie cytologiczne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																							
<p>Wytyczne dotyczące programu przesiewowego raka szyjki macicy w Nowej Zelandii</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie ostatnich wytycznych "Guidelines for the Management of Women with Abnormal Smears", zaleceń ekspertów, dowodów naukowych i rekomendacji NZGG (New Zealand Guidelines Group).</p>	<p><u>Uwagi:</u> W publikacji nie odnaleziono siły rekomendacji.</p>																							
<p>ACS, ASCCP, ASCP 2012 American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American Society for Clinical Pathology USA</p> <p>Rekomendacje dotyczące prewencji i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy.</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie przeglądów systematycznych i konsensusu eksperckiego.</p>	<p>- Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy powinny rozpoczynać się u kobiet w wieku 21 lat. Kobiety młodsze nie powinny być badane, bez względu na wiek rozpoczęcia współżycia seksualnego i inne czynniki ryzyka</p> <p>- Kobiety w wieku 21-29 lat powinny być poddawane nieskojarzonemu badaniu cytologicznemu co trzy lata. W przypadku, gdy dwa ostatnie wyniki cytologii są negatywne, należy rozważyć wykonywanie badania w większych interwałach. Test na obecność wirusa HPV nie powinien być wykonywany u kobiet w tej grupie wiekowej, zarówno jako badanie samodzielne, jak i skojarzone z cytologią.</p> <p>- Kobiety w wieku 30-65 lat powinny być poddawane skojarzonym badaniom przesiewowym (cytologia + test na obecność wirusa HPV) co 5 lat (preferowane) lub samodzielnemu badaniu cytologicznemu w trzyletnich interwałach (akceptowalne).</p> <p>- Kobiety starsze niż 65 lat z adekwatnymi, negatywnymi wynikami uprzednich badań (3 następujące po sobie negatywne wyniki badania cytologicznego lub 2 następujące po sobie przesiewowe badania skojarzone, przeprowadzone w ciągu 10 lat od momentu, w którym zaprzestaje się wykonywania badań przesiewowych, z ostatnim testem wykonanym w ciągu 5 lat) i braku zmian CIN2+ w ciągu 20 lat nie powinny być poddawane badaniom przesiewowym. Badania nie powinny być kontynuowane z żadnego powodu, nawet, jeśli kobieta zgłasza posiadanie nowego partnera seksualnego.</p> <p>Adekwatne, negatywne wyniki badań to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 następujące po sobie negatywne wyniki badania cytologicznego, • 2 następujące po sobie przesiewowe badania skojarzone, przeprowadzone w ciągu 10 lat od momentu, w którym zaprzestaje się wykonywania badań przesiewowych, z ostatnim testem wykonanym w ciągu 5 lat. <p>- Kobiety po przebytej histerektomii z usunięciem szyjki macicy, u których nie stwierdzono nigdy zmian CIN2+ nie powinny być poddawane badaniom przesiewowym.</p> <p>- Kobiety szczepione przeciwko wirusowi HPV powinny być poddawane badaniom przesiewowym zgodnie z rekomendacjami dla swojej grupy wiekowej.</p> <p>Uwagi: W dokumencie nie określono siły rekomendacji dla wyżej wymienionych</p>																							
<p>USPSTF 2012 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement USA</p> <p>Rekomendacje dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.</p> <p>Zalecenia oparte na poprzednich wytycznych USPSTF z 2003 roku.</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Populacja</th> <th style="width: 33%;">Rekomendacja</th> <th style="width: 34%;">Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kobiety w wieku 21–65 lat</td> <td>Badanie cytologiczne (Pap smear) co 3 lata</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Kobiety w wieku 30–65 lat</td> <td>Badanie cytologiczne co 3 lata lub co-testing (cytologia/test HPV) co 5 lat</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Kobiety poniżej 21 roku życia</td> <td>Nie wykonywać badań przesiewowych</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>Kobiety powyżej 65 roku życia, które miały w przeszłości odpowiednie badania i nie są w grupie wysokiego ryzyka</td> <td>Nie wykonywać badań przesiewowych</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>Kobiety po histerektomii z usunięciem szyjki macicy, bez zmian przedrakowych wysokiego stopnia bądź raka szyjki macicy</td> <td>Nie wykonywać badań przesiewowych</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>Kobiety młodsze niż 30 lat</td> <td>Nie wykonywać badań przesiewowych przy wykorzystaniu testów HPV (z lub bez cytologii)</td> <td>D</td> </tr> </tbody> </table>			Populacja	Rekomendacja	Poziom rekomendacji	Kobiety w wieku 21–65 lat	Badanie cytologiczne (Pap smear) co 3 lata	A	Kobiety w wieku 30–65 lat	Badanie cytologiczne co 3 lata lub co-testing (cytologia/test HPV) co 5 lat	A	Kobiety poniżej 21 roku życia	Nie wykonywać badań przesiewowych	D	Kobiety powyżej 65 roku życia, które miały w przeszłości odpowiednie badania i nie są w grupie wysokiego ryzyka	Nie wykonywać badań przesiewowych	D	Kobiety po histerektomii z usunięciem szyjki macicy, bez zmian przedrakowych wysokiego stopnia bądź raka szyjki macicy	Nie wykonywać badań przesiewowych	D	Kobiety młodsze niż 30 lat	Nie wykonywać badań przesiewowych przy wykorzystaniu testów HPV (z lub bez cytologii)	D
Populacja	Rekomendacja	Poziom rekomendacji																						
Kobiety w wieku 21–65 lat	Badanie cytologiczne (Pap smear) co 3 lata	A																						
Kobiety w wieku 30–65 lat	Badanie cytologiczne co 3 lata lub co-testing (cytologia/test HPV) co 5 lat	A																						
Kobiety poniżej 21 roku życia	Nie wykonywać badań przesiewowych	D																						
Kobiety powyżej 65 roku życia, które miały w przeszłości odpowiednie badania i nie są w grupie wysokiego ryzyka	Nie wykonywać badań przesiewowych	D																						
Kobiety po histerektomii z usunięciem szyjki macicy, bez zmian przedrakowych wysokiego stopnia bądź raka szyjki macicy	Nie wykonywać badań przesiewowych	D																						
Kobiety młodsze niż 30 lat	Nie wykonywać badań przesiewowych przy wykorzystaniu testów HPV (z lub bez cytologii)	D																						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Uwagi:</u></p> <p><u>Poziom jakości dowodów:</u> Poziom rekomendacji: A – USPSTF rekomenduje zastosowanie badania. Istnieje duża pewność, że korzyści netto będą znaczące. Poziom rekomendacji: B – USPSTF rekomenduje zastosowanie badania. Istnieje duża pewność, że korzyści netto są umiarkowane lub jest umiarkowana pewność, że korzyści netto są umiarkowane lub znaczne. Poziom rekomendacji: C – lekarze mogą przeprowadzać badanie u wybranych pacjentów (zależnie od okoliczności). U pacjentów bezobjawowych przeprowadzenie badania prawdopodobnie przyniesie niewielkie korzyści. Uwagi: powyższe stwierdzenie poddawane jest korekcie Poziom rekomendacji: D – USPSTF nie rekomenduje stosowania badania. Istnieje umiarkowana lub duża pewność, że badanie nie niesie ze sobą korzyści netto lub korzyści są nieadekwatne do ryzyka.</p> <p><u>Skala poziomów pewności dotycząca korzyści netto*:</u> Wysoki – dostępne dowody zawierają zazwyczaj spójne dane z poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych na reprezentatywnej grupie populacji w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej. Badania te oceniają skuteczność działań prewencyjnych na punkty końcowe związane ze stanem zdrowia. Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że przyszłe badania wpłyną znacząco na powyższą opinię. Umiarkowany – dostępne dowody są wystarczające do określenia skutków badania lub skutków zdrowotnych, jednak pewność co do oszacowanych skutków może być ograniczona przez liczbę, rozmiar lub jakość poszczególnych badań bądź też niespójność ustaleń w poszczególnych badaniach. Do czynników ograniczających pewność należy również ograniczenie populacji do podstawowej opieki zdrowotnej oraz brak spójności w łańcuchu dowodowym. Istnieje możliwość, że w miarę pojawienia się nowych dowodów wielkość lub kierunek efektów ulegnie zmianie, która może być na tyle istotna, że zmieni wnioski. Niski – dostępne dowody są niewystarczające, by ocenić wpływ badań na skutki zdrowotne. Dowody są niewystarczające ze względu na: ograniczoną ilość lub zakres badań, istotne błędy w konstrukcji lub metodach badań, niespójność wyników poszczególnych badań, luki w łańcuchu dowodowym, wyniki, których nie można odnieść do podstawowej opieki zdrowotnej oraz brak informacji dotyczących istotnych punktów końcowych odnoszących się do zdrowia. Większa ilość informacji może pozwolić na oszacowanie wpływu na punkty końcowe odnoszące się do kwestii zdrowotnych. *USPSTF definiuje pewność jako prawdopodobieństwo, że ocena USPSTF odnosząca się do korzyści netto stosowanego badania jest poprawna. Korzyści netto zdefiniowane są jako korzyści minus szkody zastosowanej usługi profilaktycznej, która wdrożona jest w populacji ogólnej podstawowej opieki zdrowotnej.</p>
<p>NICE 2003 National Institute for Health and Care Excellence Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne dotyczące zastosowania cytologii na podłożu płynnym w programie przesiewowym raka szyjki macicy</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego i badań naukowych oraz poprzedniej wersji wytycznych.</p>	<p>Rekomenduje się, aby cytologia na podłożu płynnym (LBC) była stosowana jako podstawowa metoda przetwarzania próbek w programie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w Anglii i Walii. Obecnie nie ma wystarczających dowodów na to, aby rekomendować konkretną produkt.</p> <p><u>Uwagi:</u> W publikacji nie odnaleziono siły rekomendacji W 2014 roku wprowadzono drobne poprawki do dokumentu (minor maintenance) oraz stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów, które mogłyby sugerować, że rewizja wytycznych doprowadziłaby do zmiany istniejących zaleceń. [https://www.nice.org.uk/guidance/ta69/documents/static-list-review-decision-may-2014]</p>

4.2.4. **Opinie ekspertów klinicznych**

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

4.2.4.1. Skutki następstwa choroby lub stanu zdrowia

Tabela 9. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stan zdrowia	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	Niezdolność do pracy	Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Obniżenie jakości życia
[REDACTED]	x	x	x	x	x
[REDACTED]	x	x	x	x	x
[REDACTED]	x	x	x	x	x
[REDACTED]	-	-	-	-	-
[REDACTED]	x				
Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii	x			x	
Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej	-	-	-	-	-

* przedstawiciel pacjentów

4.2.4.2. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Tabela 10. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
[Redacted]	x			
[Redacted]	x			
[Redacted]	x	x	x	x
[Redacted]	-	-	-	-
[Redacted]			x	
Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii			x	
Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej			x	

* przedstawiciel pacjentów

4.2.4.3. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 11. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – priorytety zdrowotne

Wskaźniki epidemiologiczne	Eksperti						Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Choroby układu krążenia								
Choroby nowotworowe	x	x	x	-	x	x	x	
Choroby układu oddechowego								
Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie skutków								
Choroby psychiczne								
Choroby układu kostno-stawowego								
Choroby zakaźne							x	
Leczenie uzależnień								
Zapobieganie otyłości i cukrzycy								
Choroby środowiskowe								
Opieka nad matką i dzieckiem do lat 3								
Choroby wieku rozwojowego								
Opieka długoterminowa							x	
Opieka geriatryczne								

* przedstawiciel pacjentów



Tabela 12. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne

Ekspert	Wskaźniki epidemiologiczne			
	Zapadalność	Chorobowość	Umieralność	Śmiertelność
[REDAKTOWANE]	W roku 2014 (raport Krajowego Rejestru Nowotworów: http://onkologia.org.pl/nawotwory-szyjki-macicy-kobiet/) w Polsce zachorowało na raka szyjki macicy 2807 kobiet.	–	Z tego powodu zmarło 1628 kobiet.	–
[REDAKTOWANE]	W roku 2014 (raport Krajowego Rejestru Nowotworów) w Polsce zachorowało na raka szyjki macicy 2807 kobiet.	–	Z tego powodu zmarło 1628 kobiet.	–
[REDAKTOWANE]	Dane za 2015 rok zachorowalność: 2723.	Dane za 2015 rok: 13000 kobiet/rok.	Dane za 2015 rok: 1585 kobiet/rok.	Śmiertelność ok. 45% (własne szacowanie na podstawie badań Eurocare).
[REDAKTOWANE]	–	–	–	–
[REDAKTOWANE]	W Polsce zachorowalność na raka szyjki macicy wynosi około 3000 nowych przypadków rocznie.	–	–	Odnotowuje się wysoką śmiertelność z powodu tego nowotworu (około 1750 przypadków rocznie).
Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii	–	–	–	–
Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej	–	–	–	–

* przedstawiciel pacjentów

4.2.4.4. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu cytologii na podłożu płynnym (LBC) ze środków publicznych w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy jako świadczenia gwarantowanego

Tabela 13. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu cytologii na podłożu płynnym (LBC) ze środków publicznych w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy jako świadczenia gwarantowanego

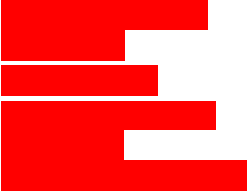
Ekspert	Argumenty przemawiające za finansowaniem	Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu
	<p>Realizacja świadczenia gwarantowanego, programu profilaktyki raka szyjki macicy, określonego w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych oraz warunków ich realizacji stanowiącym załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. wymaga zmiany. Doświadczenia pierwszego polskiego populacyjnego programu przesiewowego raka szyjki macicy (RSM), który, szczególnie ze względu na bardzo niską zgłaszalność pacjentek, sięgającą maksymalnie 27% (minimalna nie powinna być niższa niż 70% wg aktualnych rekomendacji europejskich EU2015), w rzeczywistości nie był populacyjnym, muszą zostać wykorzystane do wyboru znacznie skuteczniejszych narzędzi tworzących nowy program.</p> <p>Zgodnie z danymi evidence based medicine (EBM) zastosowanie cytologii na podłożu płynnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększy liczbę prawidłowych rozpoznań, a co za tym idzie skuteczność badania, • w przypadku niejednoznacznej diagnozy cytologicznej umożliwi kontynuację diagnostyki z pobranego materiału obniżając koszt całkowity badań, • zmniejszy całkowitą liczbę hospitalizacji związanych z leczeniem raka szyjki macicy. 	—
	<p>Realizacja świadczenia gwarantowanego, programu profilaktyki raka szyjki macicy, określonego w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych oraz warunków ich realizacji stanowiącym załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. wymaga wnikliwej kalkulacji kosztów związanych z wyposażeniem w sprzęt świadczeniodawców oraz skutków finansowych dla założonej populacji. Ekonomiczna efektywność przy wykorzystaniu cytologii na podłożu płynnym może być w tym przypadku określana jako najniższą wartość stosunku nakładów do zamierzonego efektu. Technologia medyczna, pod pojęciem której należy uznać urządzenia oraz procedurę i algorytmy postępowania przy ich wykorzystaniu pozwala na określenie opłacalności wykorzystania cytologii płynnych poprzez ocenę jej skuteczności i ocenę przewidywanych kosztów związanych z jej wprowadzeniem. Środki publiczne przeznaczone na pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego na podłożu płynnym w ramach etapu podstawowego pozwolą na zmianę kryteriów kwalifikacji u świadczeniobiorcy, poprawią warunki wykonania etapu diagnostycznego oraz teoretycznie zwiększą liczebność pacjentek kwalifikowanych do etapu diagnostyki pogłębionej. Należy oczekiwać iż zastosowanie cytologii na podłożu</p>	—



Ekspert	Argumenty przemawiające za finansowaniem	Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu
<p>[REDACTED]</p>	<p>płynnym zmniejszy liczbę hospitalizacji związanych z leczeniem raka szyjki macicy.</p> <p>Za najbardziej kluczową przyczynę uznają hipotezę wymagającą zweryfikowania w badaniach pilotażowych, iż oferowanie nowej, ulepszonej metody diagnostycznej (testu przesiewowego) może spowodować wzrost uczestnictwa kobiet w programie profilaktyki raka szyjki macicy w przypadku, kiedy cytologia na podłożu płynnym (cienkowarstwowa) nie będzie finansowana w ramach procedur AOS NFZ (skrining oportunistyczny). Zamiast cytologii konwencjonalnej dostępnej w gabinetach prywatnych, część kobiet może także wybrać cytologię cienkowarstwową w ramach programu. Może to potencjalnie przyczynić się do skierowania strumienia badań ze skriningu oportunistycznego do zorganizowanego.</p> <p>Cytologia na podłożu płynnym umożliwia wykonanie oceny materiału cytologicznego z tej samej próbki po wykonaniu przesiewowego badania molekularnego w kierunku wysokoonkogennych typów wirusa brodawczaka ludzkiego (HR HPV) w przypadku wyniku dodatniego bez konieczności wzywania pacjentki na ponowne badanie. Badania molekularne w kierunku HPV są stopniowo wprowadzane do programów badań przesiewowych jako metoda o znacznie wyższej czułości od badań cytologicznych (zarówno na podłożu płynnym jak i konwencjonalnych).</p> <p>Według części danych może zmniejszyć odsetek rozmazów cytologicznych nienadających się do oceny (bardzo niski w Polsce wg raportów z kontroli oraz danych w Systemie Elektronicznym Monitorowania Profilaktyki) i konieczności wzywania pacjentki na ponowne pobranie rozmazu.</p> <p>Może również zmniejszyć odsetek zleceń powtórzenia badania ze względu na wykładniki zapalenia lub erytrocyty w rozmazie, które utrudniają ocenę</p> <p>Skracany jest czas oceny materiału cytologicznego w stosunku do konwencjonalnego rozmazu cytologicznego po odpowiednim przeszkoleniu i nabyciu doświadczenia przez cytotechnika.</p> <p>Część danych wskazuje na wyższą czułość w stosunku do cytologii konwencjonalnej.</p>	<p>Brak jednoznacznych zaleceń Europejskich Rekomendacji w Zakresie Zapewnienia Jakości w Skriningu Raka Szyjki Macicy (European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening second edition -str. 86, ostatni paragraf, w zakresie stosowania cytologii cienkowarstwowej jako metody przeważającej nad cytologią konwencjonalną - czułość i specyficzność badań jest taka sama. Decyzje powinny być podejmowane po analizie dostępnych środków i efektywności kosztowej.</p> <p>Brak zaleceń w najnowszym Suplemencie do w/w Rekomendacji (European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second edition - Supplements - dostępne on-line) na zamianę cytologii konwencjonalnej na cienkowarstwową w krajach, w których prowadzi się już programy profilaktyki cytologicznej</p> <p>Brak przeprowadzonego pilotażu porównującego cytologię cienkowarstwową do konwencjonalnej w programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce pod względem parametrów takich jak m.in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) odsetek detekcji (detection rate) zmian śródnamionkowych dużego stopnia (HSIL) potwierdzonych histologicznie; 2) odsetek wszystkich wyników dodatnich; 3) odsetek skierowań na kolposkopię/biopsję; 4) efektywność kosztowa w warunkach Polski. <p>Ponowna konieczność reorganizacji systemu badań przesiewowych i wdrożenia badań molekularnych w kierunku HPV jako testu podstawowego w perspektywie kilku lat (po zrealizowanym badaniu pilotażowym, które ma rozpocząć się w tym roku i będzie prowadzone przez GOI ze środków MZ w ramach umowy na koordynację programu).</p> <p>W przeciwieństwie do testów molekularnych HPV HR, ze względu na niewystarczającą wartość predykcyjną wyniku ujemnego (Negative Predictive Value), nie umożliwia wydłużenia interwału pomiędzy badaniami przesiewowymi do 5 (lub nawet 7-10 lat jak w przypadku testów HPV HR).</p> <p>Brak wystarczającej liczby cytotechników przeszkolonych w ocenie cytologii na podłożu płynnym w Polsce. Ogromna większość pracowni pracujących w programie profilaktyki raka szyjki macicy stosuje cytologię konwencjonalną. Ocena cytologii cienkowarstwowej wymaga dodatkowego przeszkolenia.</p> <p>Wprowadzenie refundacji cytologii cienkowarstwowej w chwili obecnej może spowodować drogie inwestycje pracowni cytologicznych w aparaturę niezbędną do obróbki materiału cytologicznego, która w przyszłości nie będzie wykorzystywana przez większość z tych pracowni. Nieuchronne wprowadzenie skriningu molekularnego HPV w perspektywie kilku lat spowoduje znaczne</p>




Ekspert	Argumenty przemawiające za finansowaniem	Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu
		<p>obniżenie zapotrzebowania na badania cytologiczne niezbędnych do wykonywania w programie profilaktyki.</p> <p>Aktualnie w Polsce wykonuje się ok 700-800 tys. badań w programie profilaktyki rocznie i ok. dwukrotnie więcej poza programem w ramach procedur AOS NFZ w ok 65 pracowniach cytologicznych funkcjonujących w programie profilaktyki.</p> <p>Sytuacja po wprowadzeniu diagnostyki molekularnej HPV HR, przy założeniu 100% zgłaszalności do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety 30–59 r.ż. - kohorta: 8mln - test HPV HR 1x/5 lat x 8% (dodatni wynik HPV HR wymagający wykonania badania cytologicznego z tej samej próbki) = ok 128tys badań cytologicznych na rok; • kobiety 25–29 r.ż. - kohorta ok. 1,2 mln - cytologia co 3 lata = ok 390tys. <p>Konieczne będzie utrzymanie ok. 20–30 pracowni cytologicznych w kraju przy założeniu spełniania przez nie zalecanej minimalnej liczby badań 20 tys/rok celem utrzymania odpowiedniego poziomu wyszkolenia o doświadczenia - zgodnie z zaleceniami EU. W tych pracowniach powinien być dostęp do refundowanej cytologii na podłożu płynnym.</p> <p>W krajach, w których prowadzi się lub planuje reorganizację programów badań przesiewowych następuje zamiana cytologii konwencjonalnej (lub jej uzupełnienie) na test HPV HR, a nie na cytologię cienkowarstwową.</p> <p>Istnieje kilka systemów cytologii na podłożu płynnym różniących się znacznie uzyskiwanymi parametrami badań. Istnieje bardzo duże niebezpieczeństwo wykorzystania najtańszych a nie najlepszych systemów celem uzyskania największej rentowności wykonywanych badań przez pracownię.</p> <p>Istnieje potencjalne zagrożenie, iż dostęp do proponowanej procedury będzie nierówny w pewnych regionach Polski, w których pracownice nie zdecydują się w inwestycję w aparaturę do cytologii na podłożu płynnym.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>–</p>	<p>Zbyt droga diagnostyka płynnej cytologii.</p> <p>Przesiewowe badania są populacyjne, przesiewowe, powtarzalne, powinny być monitorowane, wystarczą badania metodą Bethesda.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Cytologia na podłożu płynnym jest metodą przygotowania materiału do oceny mikroskopowej.</p> <p>Metoda ta polega na pobraniu wymazu z szyjki macicy przy pomocy szczoteczki i umieszczeniu w pojemniku ze specjalnym płynem. Następnie w specjalnej aparaturze odwirowuje się płyn i pobrane komórki umieszczane są jako osad na szkiełku podstawowym i po uprzednim zabarwieniu przygotowane do oceny mikroskopowej.</p>	<p>–</p>

Ekspert	Argumenty przemawiające za finansowaniem	Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu
	<p>Zalety cytologii na podłożu płynnym jako metody wykonania preparatów w porównaniu do konwencjonalnej, dotychczas stosowanej metody pobierania materiału i wykonywania preparatów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyższa jakość obrazu stwierdzanego w mikroskopii; • zmniejszenie liczby rozmazów które wymagają ponownego pobrania materiału (zwykle w tzw. cytologii konwencjonalnej wynosi to 7 do 9% a w cytologii na podłożu płynnym 1 do 2 %); • z uwagi na zmniejszenie pola które wymaga skanowania mikroskopowego czas potrzebny do oceny rozmazu jest o około 35% krótszy; • wyższa jakość rozmazów zwiększa czułość metody - wykazano że w porównaniu do cytologii konwencjonalnej w odniesieniu do zmian przednowotworowych o małym stopniu nasilenia czułość wzrasta o około 15%; • materiał pobrany tą metodą może być wykorzystany do oceny obecności wirusa HPV bez konieczności kolejnego pobierania materiału. 	
<p>Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii</p>	<p>–</p>	<p>Wykonanie cytologii płynnej pozwala na zmniejszenie odsetka wyników badań, które są nie diagnostyczne. Jednak koszt takiej cytologii jest przynajmniej dwukrotnie wyższy niż cytologii pobieranej konwencjonalnie. Zmiana metody nie wpłynie na częstość rozpoznawania raka szyjki we wczesnych stadiach. Sposób pobierania nie wpłynie na zgłaszalność na badania cytologiczne i świadomość społeczną.</p>
<p>Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej</p>	<p>–</p>	<p>Według opinii niektórych patomorfologów nawet cytodiagnosta z bardzo dużym doświadczeniem oceniający preparaty konwencjonalne nie jest w stanie z taką samą wiarygodnością oceniać preparaty LBC. Koszty LBC są znacznie wyższe od cytologii konwencjonalnej. Podkreślam, że wg zaleceń Bethesdy każde rozpoznanie HSIL, ASC-H, AGC oraz każdy typ raka wymagają weryfikacji histopatologicznej, a na pobranych wycinkach można również przeprowadzić badania histochemiczne.</p> <p>Nieskuteczność programu profilaktycznego raka szyjki macicy wynika nie z braku metody stosowania metody LBC w programie profilaktycznym, ale z powodu wielu innych czynników.</p> <p>Wprowadzenie obowiązkowej LBC może mieć konsekwencje prawne, skargi, procesy itp.</p>

4.2.4.5. **Opinie własne ekspertów**Tabela 14. **Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu.**

Ekspert	Opinia własna Eksperta
	<p>Jako lekarz praktyk, z wieloletnim doświadczeniem w profilaktyce i leczeniu raka szyjki macicy i w oparciu o najnowsze doniesienie naukowe i wytyczne WHO, uważam że obecnie najlepszą metodą skrinigową raka szyjki macicy jest test HR HPV.</p> <p>Fundamentalnym elementem każdego programu przesiewowego jest wybór metody skrinigowej. Wytyczne WHO z 2013/WH02013 roku są w tej kwestii jednoznaczne. W przypadku niespełnienia wskaźników jakości przez dotychczasowy program oparty na pierwotnym teście cytologicznym, a tak stało się z polskim programem, modelem z wyboru jest test oparty na detekcji wysokoonkogennych typów wirusa brodawczaka ludzkiego (HRHPV) jako pierwotnym (pierwszego rzutu) badaniu przesiewowym.</p> <p>Obiektywnych i rozstrzygających argumentów za modelem opartym o detekcję HRHPV dostarczają zarówno europejskie jak i amerykańskie ogromne populacyjne badania porównawcze - cytologia versus HRHPV.</p> <p>Analiza Ronco i wsp. z 2013 roku opublikowana w The Lancet, obejmująca ponad 170.000 kobiet i ponad 1,2 miliona osobolat, na podstawie populacyjnych programów skrinigowych ze Szwecji (Swedescreen), Holandii (POBASCAM), Anglii (ARTISTIC) i Włoch (NTCC), jednoznacznie wskazała na 60–70% wyższe działanie protekcyjne (ochronne) przeciwko inwazyjnemu rakowi szyjki macicy skriningu opartego o test HRHPV w porównaniu ze skrinigiem cytologicznym.</p> <p>Do podobnych wniosków doszli w 2014 roku Wright i wsp. w badaniu ATHENA na populacji ponad 42.000 amerykańskich kobiet. Czulość testu HRHPV dla histologicznych rozpoznań HSIL (CIN3+) wyniosła 76.1% (95% CI; 70.3–81.8%) w porównaniu z czułością cytologii 47.8% (95% CI; 41.6-54.1%).</p> <p>Podsumowując, warto zaprezentować wnioski metaanalizy Cochrane opublikowanej we wrześniu 2017 roku (Cochrane2017), obejmującej 40 publikacji i ponad 140.000 kobiet. Połączona czulość pozytywnego wyniku testu HRHPV (HybrideCapture2), cytologii konwencjonalnej - CC (dla rozpoznań ASC-US+ i LSIL+) i cytologii na podłożu płynnym - LBC (dla rozpoznań ASC- US+ i LSIL+) dla rozpoznań histologicznych HSIL (CIN2+) wyniosła odpowiednio 89.9%, 62,5% i 72,9%.</p> <p>Przekładając te wyniki, z pewnym przybliżeniem, na prostszy język, prezentowany przegląd wskazał, że na każde 1.000 badanych kobiet przypada około 20 zmian przednowotworowych/przedrakowych - HSIL (CIN2+). Spośród tych 20 zmian przedrakowych test HRHPV właściwie wykryje 18 z nich (nie wykryje 2), a cytologia właściwie zidentyfikuje tylko 12 (nie wykryje 8!). Należy pamiętać, że przypadki nie wykryte to z dużym prawdopodobieństwem w przyszłości raki.</p> <p>Istotnym jest porównanie modelu pierwotnego testu skrinigowego RSM w oparciu o wykrywanie HRHPV z modelem współtestowania (cotesting) - jednoczesnego oznaczenia obecności HRHPV i wyniku cytologii. Zwolennikami cotestingu byli do niedawna szczególnie Amerykanie, dla których model hybrydowy (cytologia w wieku 21–29 lat, cotesting 30–65 rok życia) był populacyjnie rekomendowanym jako najskuteczniejszy, do czasu ukazania się w styczniu 2015 roku zaleceń grupy ekspertów SGO, ASCCP, ACOG, ACS, ASC, CAP i ASCP do zastosowania HRHPV jako testu pierwotnego. Podkreślić należy wniosek z przywołanego wyżej badania ATHENA: czulość testu HRHPV dla histologicznych rozpoznań HSIL (CIN3+) wyniosła 76.1% (95% CI: 70.3–81.8%) w porównaniu z czułością strategii hybrydowej 61.7% (95% CI; 56.0–67.5%).</p> <p>Bezdiskusyjnym jest także znacznie wyższy koszt skriningu z zastosowaniem cotestingu w grupie kobiet między 30 a 65 rokiem życia. Wyższy, w porównaniu z kosztem skriningu w oparciu o sam HRHPV, o oczywisty dodatkowy koszt cytologii dla całej populacji skrinigowej, a nie tylko około 12% pacjentek HRHPV-pozytywnych.</p> <p>Z drugiej strony czulość samego cotesting (czyli w grupie 30–65 rż.) jest tylko nieznacznie wyższa niż samego testu HRHPV. Przypadki HRHPV-negatywne/cytologicznie-pozytywne stanowią tylko 3,5% wszystkich zmian przedrakowych.</p> <p>Przekładając to na prostszy język, stanowią one 0,7 zmian przedrakowych z 20 występujących na 1.000 kobiet, jak przedstawiono powyżej, cytując metaanalizę Cochrane2017.</p> <p>Wniosek jest następujący, efektywność kosztowa w stosunku do diagnostycznej cotesting jest zbyt mała by uzasadniała tak znacząco wyższe publiczne nakłady finansowe w porównaniu z detekcją samego HRHPV jako badania pierwszego rzutu.</p> <p>Test pierwotny – podsumowanie</p>



Ekspert	Opinia własna Eksperta
	<p>Kategorycznie przeciwko stosowaniu cotestingu opowiedzieli się w 2015 roku autorzy drugiej edycji „Europejskich rekomendacji dla zapewnienia jakości w skriningu raka szyjki macicy”(EU2015), powstałych pod auspicjami Komisji Europejskiej (EC), Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), stwierdzając w podsumowaniu wykonawczym (rekomendacja 1.2), że tylko jeden test pierwotny w każdym wieku powinien być wykorzystywany w skriningu RSM (cytologia lub HRHPV).</p> <p>Również USPSTF (The US Preventive Services Task Force) – niezależny panel wolontariuszy, czołowych amerykańskich ekspertów w prewencji chorób i medycynie opartej na dowodach naukowych (EBM) - przedstawił pod koniec 2017 roku projekt nowych rekomendacji dla skriningu RSM, dopuszczając (na poziomie A rekomendacji) do skriningu wyłącznie cytologię dla kobiet w wieku 21–29 lat, a HRHPV dla kobiet w wieku 30–65 lat.</p> <p>Po negatywnych doświadczeniach w Polsce populacyjnego zorganizowanego programu przesiewowego RSM, uwzględniając zalecenia WHO, rekomendujemy test HRHPV jako pierwotny test skriningowy.</p> <p>Zakresy wieku i interwały czasowe skriningu RSM</p> <p>Zaprezentowane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (American Society for Clinical Oncology - ASCO) w październiku 2016 roku w Journal of Global Oncology rekomendacje globalne dla skriningu RSM wskazały poniższe zakresy wieku i częstotliwości skriningu opartego na pierwotnym teście HRHPV, w zależności od zasobów finansowych płatnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • maksymalnych - wiek 25–65 lat, co 5 lat, • submaksymalnych - wiek 30–65 lat, jeśli 2 następujące po sobie co 5 lat testy są negatywne, wydłużyć interwał do 10 lat, • ograniczonych - wiek 30–49 lat, co 10 lat, • podstawowych - wiek 30–49 lat, 1 do 3 razy w tym zakresie wiekowym (WHO wyznacza cel minimalny na 1 raz w zakresie wieku 30–49 lat - rekomendacje 2014). <p>Z kolei rekomendacje unijne (EU2015) wskazują na brak uzasadnienia dla skriningu u kobiet poniżej 30 roku życia ze względu na bardzo niską specyficzność testu HRHPV u młodszych kobiet. Ponadto pierwotny skrining HRHPV poniżej 30 roku życia prowadzi do przeddiagnozowania HSIL (CIN2), które szczególnie w tej grupie kobiet mogą ulegać spontanicznej regresji nawet do 60% przypadków (BMJ 2018). Wytyczne europejskie dopuszczają jednocześnie możliwość wydłużenia interwałów między testami do 10 lat w zależności od wieku i historii skriningu.</p> <p>Opublikowane w październiku 2016 roku w BMJ wyniki 14-letniej obserwacji randomizowanej kohorty ponad 40.000 kobiet uczestniczących w holenderskim skriningu RSM (badanie POBASCAM), potwierdzają bezpieczeństwo wydłużenia przerwy między kolejnymi testami do 10 lat u kobiet powyżej 40 r. i HRHPV negatywnych.</p> <p>Zakresy wieku skriningu RSM i interwały czasowe - podsumowanie</p> <p>Rekomendujemy jako optymalny populacyjny skrining kobiet w wieku 25-65 lat w oparciu o pierwotny test HRHPV wykonywany co 5 lat, z wydłużeniem przerw między następującymi po sobie testami do 10 lat, w przypadku kobiet HRHPV-negatywnych w 2 kolejnych testach w odstępie 5–10 lat.</p>
	<p>Rozporządzenie ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2004 r., na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. Nr 210, poz. 2135) nakłada wykonanie badania cytologicznego szyjki macicy poprzez pobranie materiału z tarczy części pochwowej i kanału szyjki macicy z oceną według systemu Bethesda. Przesiewowe badanie cytologiczne zostało wycenione na 2 punkty w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS), zaś etap diagnostyczny na 2,5 punktu. Moim zdaniem, wycena świadczenia cytologii konwencjonalnej i na podłożu płynnym powinna zostać rozdzielona. Należy założyć ustalenie wyceny za etap diagnostyczny metodą konwencjonalną na poziomie 2,5 punktu, zaś metodą cytologii płynnej w ramach AOS na poziomie 4,5 punktu. Finansowanie cytologii na podłożu płynnym nie wymaga zmian standardów uzyskania zgody na pobranie materiału diagnostycznego z tarczy części pochwowej i kanału szyjki macicy.</p>
	<p>Cytologia na podłożu płynnym, po ewaluacji w ramach pilotażu w programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce, powinna zostać włączona jako świadczenie finansowane ze środków publicznych do programu profilaktyki ale nie jako podstawowy test przesiewowy zamiast lub alternatywnie do cytologii konwencjonalnej, ale metoda diagnostyki pogłębionej (triage) w przypadku uzyskania dodatniego wyniku badań molekularnych w kierunku HPV HR jako podstawowego testu przesiewowego. Cytologia (konwencjonalna lub na podłożu płynnym) powinna pozostać podstawowym testem przesiewowym u kobiet w wieku 25–30 lat ze względu</p>

Ekspert	Opinia własna Eksperta
	<p>na niską specyficzność i duży odsetek wyników fałszywie dodatnich HPV HR u młodych kobiet. Testy molekularne w kierunku HPV cechują się znacznie wyższą czułością niż badanie cytologiczne - literatura przedmiotu na ten temat obejmuje kilkaset pozycji piśmiennictwa, w tym o najwyższym stopniu dowodowości - metaanalizy z randomizowanych badań klinicznych (Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, SchOnemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervicai cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 10;8:CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2. Review. PubMed PMID:28796882). Aktualnie kilkanaście krajów wprowadziło, jest w tezie wprowadzania lub w fazie badań pilotażowych w zakresie wprowadzania skринingu w oparciu o badania molekularne HPV HR.</p> <p>Najnowsza publikacja światowych ekspertów w dziedzinie skринingu raka szyjki macicy (Cuschieri i wsp. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. Int J Cancer. 2018 Jan 17. doi: 10.1002/ijc.31261. [Epub ahead of print]) podsumowuje aktualne trendy i stan wprowadzania/pilotaży badań skринinfbwych w krajach rozwiniętych, z których doświadczeń powinna korzystać także Polska. Tylko 2 kraje: Niemcy oraz (pominięta w publikacji) Turcja wprowadzają co-testing czyli wykonywanie badania cytologicznego i HPV HR jednocześnie. W Turcji oprócz testów HPV HR stosowane jest cytologia konwencjonalna.</p> <p>Jednym z krajów o najbardziej efektywnym programie badań przesiewowych na świecie jest Holandia, która wdrożyła skринing molekularny (https://www.rivm.nl/en/ToDics/C/Cervical cancer screening programme). Zakłada on wykonanie testu HPV HR raz na pięć lat u kobiet w wieku 30-60 lat. Przewidywany odsetek wyników dodatnich wynosi ok 8% - w tych przypadkach wykonywane jest badanie cytologiczne z tej samej próbki pobranej uprzednio na podłoże płynne (reflex LBC cytology). Dalsze postępowanie z pacjentką zależy od wyniku badania cytologicznego. Stanowisko ekspertów europejskich w sprawie nowych technologii w skринingu raka szyjki macicy dostępne jest w suplementcie do Rekomendacji (European guidelines for quality assurances in cervical cancer screening Second edition - Supplements - strona 5 skrót rekomendacji) - brak jest zaleceń zamiany cytologii konwencjonalnej na cytologię cienkowarstwową w programach profilaktyki.</p> <p>W mojej subiektywnej ocenie (ale zgodnej z trendami skринingu raka szyjki macicy na świecie) powinno się dążyć do wprowadzenia poniższych procedur w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy jako świadczeń gwarantowanych (po uprzedniej ewaluacji w pilotażu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wprowadzenie testu HPV HR jako pojedynczego testu przesiewowego co 5 lat u kobiet w wieku 30–65 (wydłużenie interwału do 5 lat i wieku skринingu do 65 roku życia ze względu na niekorzystne trendy zachorowalności i umieralności w tej grupie wiekowej - Nowakowski i wsp. Eur J Epidemio). 2017 Jun;32(6):529-532) pobieranego na certyfikowane podłoże płynne (Sure Path/ Preserv Cyt) i wykonywanego przy zastosowaniu zwalidowanych metod; • wprowadzenie cytologii na podłożu płynnym jako podstawowego testu przesiewowego u kobiet w wieku 25–29 lat (ze względu na niską specyficzność testu HPV HR w tej grupie wiekowej); • wprowadzenie cienkowarstwowej cytologii (na tym samym podłożu płynnym z uprzednio pobranego i przechowanego materiału w przypadku dodatniego wyniku molekularnego badania w kierunku HPV HR COK ze środków MZ począwszy od 2018 roku w ramach realizowanej umowy będzie prowadzić randomizowane badanie w ramach codziennej praktyki klinicznej (Randomized Health Service) w zakresie zastosowania testów HPV HR w skринingu. Jednym z planowanych porównawczych ramion randomizacyjnych będzie cytologia na podłożu płynnym. Decyzja odnośnie refundacji tej procedury powinna być podjęta po ewaluacji badania;
	<p>Procedura na podłożu płynnym jest dużo dokładniejsza, można uzyskać więcej danych z raz pobranego materiału. Jednak „programy profilaktyki raka szyjki macicy” w moim stanowisku, ze względu na swoją wysoką masowość i powtarzalność, powinny być realizowane w systemie prostym i tanim, jakim jest Bethesda.</p>
	<p>Ponieważ najbardziej kosztowną składową programu skринingu cytologicznego jest praca skринera (osoby oceniającej rozmary) wprowadzenie techniki cytologii na podłożu płynnym skraca czas oceny o około 35%, co pozwala na Istotny zysk który pokryje nieco wyższy koszt wykonania preparatów.</p> <p>Zmniejszenie liczby dodatkowych pobrań materiału do badania cytologicznego od 7 do 9% co stanowi dodatkowa oszczędność.</p> <p>Wprowadzanie aktualnie oceny obecności wirusa HPV dzięki zastosowaniu cytologii na podłożu płynnym nie będzie wymagało dodatkowego pobierania materiału - ten sam materiał może być wykorzystany zarówno do oceny cytologicznej jaki testów molekularnych.</p>

Ekspert	Opinia własna Eksperta
<p>Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii</p>	<p>Uważam, że można rozważyć refinansowanie cytologii płynnej w połączeniu z jednoczesnym oznaczeniem w kierunku obecności wysokoonkogennych wirusów HPV w wybranej, ograniczonej grupie kobiet obserwowanych z nieprawidłowym wynikiem badania cytologii konwencjonalnej np. w przypadku HSIL, CIN1, CIN2, CIN3. Wiedza na temat obecności zakażenia wirusem w tych przypadkach będzie modyf kowała podjęte działania lecznicze. Koszt cytologii płynnej z oznaczeniem HPV będzie jednak ponad 10-cio krotnie wyższy niż cytologii konwencjonalnej.</p>
<p>Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej</p>	<p>Uprzejmie informuję, że wprowadzenie cytologii na podłożu płynnym (LBC) finansowane ze środków publicznych nie zostało zaakceptowane jako świadczenie gwarantowane przez zespół konsultantów wojewódzkich w dziedzinie ginekologii onkologicznej. Oczywiście było by bardzo dobrze, gdyby takie świadczenie mogło być wprowadzone, ale musiałyby być spełnione przynajmniej niektóre wymagania, które podaję w uzasadnieniu.</p> <p>Zgodnie z wymogami NFZ w badaniu profilaktycznym raka szyjki macicy mogą brać udział ty ko cytodiagnosty i cytomorfology, którzy oceniają przynajmniej kilka tysięcy badań rocznie i posiadają pięcioletnie doświadczenie zawodowe. Wg opinii niektórych patomorfologów nawet cytodiagnosta z bardzo dużym doświadczeniem oceniający preparaty konwencjonalne nie jest w stanie z taką samą wiarygodnością oceniać preparaty LBC. Koszty LBC są znacznie wyższe od cytologii konwencjonalnej. Podkreślam, że wg zaleceń Bethesdy każde rozpoznanie HSIL, ASC-H, AGC oraz każdy typ raka wymagają weryfikacji histopatologicznej, a na pobranych wycinkach można również przeprowadzić badania histochemiczne.</p> <p>Nieskuteczność programu profilaktycznego raka szyjki macicy wynika nie z braku metody stosowania metody LBC w programie profilaktycznym, ale z powodu wielu innych czynników.</p> <p>Wprowadzenie obowiązkowej LBC może mieć konsekwencje prawne skargi, procesy itp.</p>

4.2.4.6. Wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej procedury diagnostycznej.

Tabela 15. Wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej procedury diagnostycznej.

Ekspert	Wskazania stosowane we wnioskowanej technologii (klinicznie akceptowalne)
	<p>Wskazanie dla cytologii na podłożu płynnym (LBC): profilaktyka wtórna (skrining) raka szyjki macicy. Cytologia płynna jako badanie profilaktyki wtórnej (skrining) kobiet w grupach 25–59 lat. W roku 2014 (raport Krajowego Rejestru Nowotworów: http://onkologia.org.pl/nnowotwory-szyjki-macicy-kobiet/) w Polsce zachorowało na raka szyjki macicy 2807 kobiet. Z tego powodu zmarło 1628 kobiet.</p>
	<p>Cytologia płynna jako badanie profilaktyczne u kobiet w grupach 25–59 lat. W roku 2014 (raport Krajowego Rejestru Nowotworów) w Polsce zachorowało na raka szyjki macicy 2807 kobiet. Z tego powodu zmarło 1628 kobiet. Przy zgłaszalności powyżej 70% na badania cytologiczne ta liczba mogłaby się zmniejszyć nawet o 60%.</p>

Ekspert	Wskazania stosowane we wnioskowanej technologii (klinicznie akceptowalne)
<p>[REDACTED]</p>	<p>Profilaktyka wtórna raka szyjki macicy: Dane za 2015 rok zachorowalność: 2723, umieralność: 1585, chorobowość: ok. 13000/rok Śmiertelność ok. 45% (własne szacowanie na podstawie badań Eurocare) Dane dostępne na witrynie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów - http://onkologia.org.pl/raporty/</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>–</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>W Polsce zachorowalność na raka szyjki macicy wynosi około 3000 nowych przypadków rocznie przy czym odnotowuje się wysoką śmiertelność z powodu tego nowotworu (około 1750 przypadków rocznie). Ta wysoka śmiertelność wynika ze zbyt późnego rozpoznania – gdy nowotwór jest w znacznym stopniu zaawansowania. Wprowadzenie właściwie prowadzonego skryningu obejmującego populację kobiet od 25 do 59 roku życia pozwoliłoby na zmniejszenie zachorowalności o 60 do 70%, a śmiertelności o 85 do 90% jak miało to miejsce w krajach takich jak np. Finlandia czy Holandia.</p>
<p>Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii</p>	<p>W przypadku samej zmiany pobierania cytologii prawdopodobnie brak wpływu.</p>
<p>Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej</p>	<p>–</p>

4.2.4.7. Procedury diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce.

Tabela 16. Procedury diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce.



Ekspert	Procedury diagnostyczne
[REDACTED]	<p>Program profilaktyki raka szyjki macicy (cytologia) http://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/programy-profilaktyczne/ Program adresowany jest do kobiet w wieku 25–59 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • które nie miały wykonanej cytologii w ciągu ostatnich trzech lat; • obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV - typem wysokiego ryzyka), które nie miały wykonanej cytologii w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • które były leczone z powodu nowotworu złośliwego szyjki macicy, po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) ponownie zostają objęte skriningiem cytologicznym.
[REDACTED]	<p>W screeningu cytologii szyjki macicy rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników uwzględnia pobranie materiału diagnostycznego z tarczy części pochwowej i kanału szyjki jałową szczoteczką i jego rozprowadzenie na szkiełku z następowym utrwaleniem lub umieszczenie w specjalnym pojemniku na podłożu płynnym. Szkiełko lub pojemnik z materiałem powinno zawierać numer badania oraz nazwisko i imię pacjentki. Rekomenduje się barwienie rozmazów cytologicznych metodą Papanicolaou. Wyniki cytologiczne są opisywane zgodnie z klasyfikacją Bethesda. „Złotym standardem” w Polsce, w ramach programu profilaktyki pozostaje cytologia konwencjonalna. Badania profilaktyczne w Polsce dotyczą kobiet po ukończeniu 25 r.ż. – najpóźniej w wieku 30 lat. Po rozpoczęciu współżycia badanie cytologiczne wykonuje się nie później niż 3 lata po inicjacji seksualnej. Badania przesiewowe co 3 lata przeprowadza się w przypadku prawidłowych wyników cytologicznych i braku czynników ryzyka.</p>
[REDACTED]	<p>W programie profilaktyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cytologia konwencjonalna, - cytologia na podłożu płynnym (cienkowarstwowa) - pojedyncze pracownie np. w GOI w Warszawie. <p>Poza programem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cytologia konwencjonalna, - cytologia na podłożu płynnym, - badania molekularne w kierunku HPV HR.
[REDACTED]	-
[REDACTED]	<p>W Polsce w praktyce (ponad 95%) stosowana jest technika cytologii konwencjonalnej. Dla porównania w Holandii i Wielkiej Brytanii ponad 95% badań w zakresie cytologii szyjki macicy wykonywanych jest techniką cytologii na podłożu płynnym.</p>
Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski	Konwencjonalne pobieranie cytologii szczoteczką, rozmazanie na szkiełku i zakonserwowanie.

Ekspert	Procedury diagnostyczne
Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii	
Prof. dr hab. Zbigniew Kojas Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej	Cytologia wg zaleceń Bethesda

4.2.4.8. Technologia najtańsza




Tabela 17. Technologia najtańsza

Ekspert	Technologia najtańsza
[REDACTED]	Cytologia konwencjonalna
[REDACTED]	Cytologia konwencjonalna eksfoliatywna
[REDACTED]	Cytologia konwencjonalna
[REDACTED]	-

Ekspert	Technologia najtańsza
 	<p>W ocenie kosztów materiałowych (szkiełka, utrwalacz) – stosowana technika konwencjonalnej cytologii jest pozornie tańsze, ale jak przedstawiałem powyżej koszt pracy cytomorfologa, jak też konieczność w wielu przypadkach powtórnego pobierania materiału (z uwagi na nieodpowiednią jakość preparatu) powoduje, że koszt całkowity badania w przypadku cytologii konwencjonalnej jest w praktyce wyższy.</p>
<p>Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii</p>	<p>Konwencjonalne pobieranie cytologii szczoteczką, rozmazanie na szkiełku i zakonserwowanie.</p>
<p>Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej</p>	<p>Cytologia wg zaleceń Bethesda</p>

4.2.4.9. Technologia najskuteczniejsza

Tabela 18. Technologia najskuteczniejsza

Ekspert	Technologia najskuteczniejsza
  	<p>Najskuteczniejszą metodą skriningu RSM jest test HRHPV. Po negatywnych doświadczeniach w Polsce populacyjnego zorganizowanego programu przesiewowego RSM, uwzględniając zalecenia WHO, rekomendujemy test HRHPV jako pierwotny test skriningowy.</p> <p>Optymalizacja w skriningu RSM dotyczy także wszystkich procesów związanych z pobraniem, transportem, przygotowaniem laboratoryjnym, przechowywaniem i dostępnością pobranego materiału do dodatkowych także oddalonych w czasie badań.</p> <p>Aktualnie jedynymi systemami zapewniającymi powyższe są w pełni zautomatyzowane procesy laboratoryjnego opracowania materiału, wykorzystujące podłoże płynne jako nośnik pobranego z szyjki macicy materiału. Ich wykorzystanie zapewnia także najwyższą jakość diagnostyki laboratoryjnej, z zachowaniem jej zalgorytmizowanej kontroli.</p> <p>Jednorazowe pobranie materiału do wszystkich badań koniecznych do przeprowadzenia pierwszego etapu diagnostycznego (testu HRHPV, cytologii, ewentualnie biomarkerów), w konsekwencji selekcji pacjentek do diagnostyki pogłębionej (kolposkopii), ma znaczenie nie do przecenienia dla efektywności populacyjnego skriningu RSM. Jeden kontakt pacjentki z systemem opieki zdrowotnej pozwala na najpełniejszą selekcję pacjentek z podwyższonym ryzykiem stanów przedrakowych i raków szyjki macicy. Optymalizuje zarówno diagnostycznie, jak i ekonomicznie.</p> <p>Na dzień dzisiejszy, w Polsce tyko preparatyka na podłożu SurePath uzyskała poziom ambulatoryjnej i edukacyjnej dostępności (jedna z 2 metod laboratoryjnego opracowania ginekologicznego materiału cytologicznego zaaprobowana przez amerykański instytut ds. Leków i żywności FDA – Federal Food & Drug Administration). Preparatyka ThinPrep nie jest komercyjnie dostępna w Polsce.</p>

Ekspert	Technologia najskuteczniejsza
<p>[REDACTED]</p>	<p>W badaniach przesiewowych raka szyjki macicy możliwe jest zastosowanie cytologii konwencjonalnej oraz cienkowarstwowej na podłożu płynnym (Cytologia LBC – liquid base cytology). Rekomendacje uznanych towarzystw naukowych, takich jak: American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines, Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Preventive Services Task Force. Cytologię płynną jako metodę przesiewowego badania wskazuje National Institute for Health and Care Excellence . Należy jednak podkreślić, że żadne w. w. Towarzystwo Naukowe nie wypowiedziało się jednoznacznie na temat wyższości jednej formy pobierania i utrwalania materiału diagnostycznego nad drugą w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Zaletą metody konwencjonalnej jest prostota, niskie koszty wykonania, zaś wadą niska czułość oraz duży odsetek rozmazów złej jakości. Cytologia cienkowarstwowa na podłożu płynnym polepsza jakość badanego materiału i zmniejsza odsetek złych jakościowo rozmazów. Jednocześnie cytologia płynna umożliwia wykonanie dodatkowych badań immunohistochemicznych w kierunku oceny infekcji HPV oraz wcześniejszej transformacji nowotworowej. W 2008 roku komisja Europejska we współpracy z Międzynarodową Agencją Badań nad Rakiem i siecią ECCSN (europejska sieć ds. badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy) uwzględniła ocenę nowych technologii w tym cytologię na podłożu płynnym w drugim wydaniu Europejskich wytycznych w zakresie zapewniania jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy oraz jego diagnostyki.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Test molekularny HPV HR w połączeniu z cytologią cienkowarstwową – dane przeanalizowane w Tabeli 1.3 European guidelines for quality assurances in cervical cancer screening Second edition – Supplements. Pomimo minimalnie wyższej czułości niż sam test HPV HR, co-testing (połączenie testu HPV z cytologią) nie jest zalecany ze względu na znaczne koszty oraz niewielki zysk w wykrywalności w stosunku do dodatkowych kosztów – dokładnie omówiony w rozdziale 1.3.1 European guidelines for quality assurances in cervical cancer screening Second edition – Supplements.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Najbardziej skuteczną procedurą wczesnego przesiewowego programu wczesnego wykrywania raka szyjki macicy jest prawidłowo (dobrze) pobrana cytologia, czyli na szkiełku powinien być materiał z kanału szyjki macicy oraz materiał z tarczy szyjki macicy. Diagnosta laboratoryjny, mając dobrze pobraną cytologię, wg systemu Bethesda oceni prawidłowo badanie. Jest to procedura tania i skuteczna, pod warunkiem, że badania będą: masowe, populacyjne, powtarzalne i ewaluowane. Są to podstawowe zasady dobrego programu wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Procedura ta jest tania i stosowana dotychczas. Jednak niska jej wycena oraz brak koordynacji oraz niska wiedza kobiet jest problemem do rozwiązania.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Dotychczas jedyną metodą diagnostyczną stosowaną w skriningu profilaktycznym raka szyjki macicy jest cytologia konwencjonalna, która jak podałem to w poprzednich punktach opinii nie spełnia współczesnych wymagań i cechuje ją szereg ograniczeń.</p>
<p>Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii</p>	<p>Pomiędzy obiema metodami są niewielkie różnice w liczbie badań wymagających powtórnego pobrania na korzyść cytologii na podłożu płynnym.</p>

Ekspert	Technologia najskuteczniejsza
<p>Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej</p>	<p>–</p>

4.2.4.10. Technologia rekomendowana

Tabela 19. Technologia rekomendowana

Ekspert	Technologia rekomendowana
<p>[Redacted]</p>	<p>Skrining na podłożu płynnym (LBS). Optymalizacja w skriningu RSM dotyczy także wszystkich procesów związanych z pobraniem, transportem, przygotowaniem laboratoryjnym, przechowywaniem i dostępnością pobranego materiału do dodatkowych także oddalonych w czasie badań. Aktualnie jedynymi systemami zapewniającymi powyższe są w pełni zautomatyzowane procesy laboratoryjnego opracowania materiału, wykorzystujące podłoże płynne jako nośnik pobranego z szyjki macicy materiału. Ich wykorzystanie zapewnia także najwyższą jakość diagnostyki laboratoryjnej, z zachowaniem jej zalgorytmizowanej kontroli. Jednorazowe pobranie materiału do wszystkich badań koniecznych do przeprowadzenia pierwszego etapu diagnostycznego (testu HRHPV, cytologii, ewentualnie biomarkerów), w konsekwencji selekcji pacjentek do diagnostyki pogłębionej (kolposkopii), ma znaczenie nie do przecenienia dla efektywności populacyjnego skriningu RSM. Jeden kontakt pacjentki z systemem opieki zdrowotnej pozwala na najpełniejszą selekcję pacjentek z podwyższonym ryzykiem stanów przedrakowych i raków szyjki macicy. Optymalizuje zarówno diagnostycznie, jak i ekonomicznie. Na dzień dzisiejszy, w Polsce tylko preparatyka na podłożu SurePath uzyskała poziom ambulatoryjnej i edukacyjnej dostępności (jedna z 2 metod laboratoryjnego opracowania ginekologicznego materiału cytologicznego zaaprobowana przez amerykański instytut ds. Leków i żywności FDA – Federal Food & Drug Administration). Preparatyka ThinPrep nie jest komercyjnie dostępna w Polsce.</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>Cytologia na podłożu płynnym – uzyskuje się lepszą jakość przygotowanego do oceny preparatu (mniej rozmazów niesatysfakcjonujących i nie do oceny), ponadto możliwość wykonania z tej samej próbki materiału pobranej od pacjentki dodatkowych badań molekularno-genetycznych w razie wskazań medycznych. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy (Ginekol Pol. 2008,79:710-714).</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>Cytologia konwencjonalna lub cytologia na podłożu płynnym lub test HPV HR. Dokumentem, który w najbardziej całościowy i wyczerpujący sposób opisuje w/w zalecenia (167 stron) jest suplement do rekomendacji europejskich: European guidelines for quality assurances in cervical cancer screening Second edition – Supplements.</p>

Ekspert	Technologia rekomendowana
[REDACTED]	
[REDACTED]	-
[REDACTED]	<p>Dotychczasowe rekomendacje medyczne stosowane w Polsce zalecają w przypadkach badań profilaktycznych w odniesieniu do raka szyjki macicy badanie cytologiczne co 3 lata w okresie od 25 do 59 roku życia nie precyzują techniki pobierania materiału i wykonywania rozmazów.</p> <p>W związku z wprowadzaną w Europie modyfikacją skryningu cytologicznego polegającą m.in. na łącznym stosowaniu badania cytologicznego i oceny obecności wirusa HPV - technika cytologii na podłożu płynnym staje się metoda standardową.</p>
<p>Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dz. Położnictwa i Ginekologii</p>	Konwencjonalne pobieranie cytologii szczoteczką, rozmazanie na szkiełku i zakonserwowanie, ewentualne pobieranie cytologii na podłożu płynne.
<p>Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej</p>	-

Podsumowanie opinii eksperckich

Jako technologia najtańsza wskazana została:

- przez czterech ekspertów – cytologia konwencjonalna,
- przez jednego eksperta – cytologia na podłożu płynnym,
- dwoje ekspertów nie określiło najtańszej technologii.

Jako technologia najskuteczniejsza wskazana została:

- Przez trzech ekspertów – cytologia na podłożu płynnym;
- Przez jednego eksperta – cytologia konwencjonalna,
- Trzech ekspertów nie określiło wprost swojego zdania.

Jako technologia rekomendowana wskazana została:

- przez trzech ekspertów – cytologia na podłożu płynnym,
- przez jednego eksperta – cytologia konwencjonalna,
- przez jednego eksperta – cytologia konwencjonalną na równi z cytologią na podłożu płynnym,
- dwoje ekspertów nie wypowiedziało się na ten temat.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przeglądu badań, rekomendacji klinicznych oraz dostarczonych opinii eksperckich technologią alternatywną dla cytologii na podłożu płynnym jest cytologia konwencjonalna.

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania cytologią konwencjonalną (Pap smear) z cytologią na podłożu płynnym (LBC), dokonano przeszukiwania w bazie Medline, Cochrane i Embase. Wyszukiwanie przeprowadzono 19.03.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załącznikach do niniejszego opracowania. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie trójka analityków (A.C., J.G., W.L.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia. Selekcję badań/publikacji prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

Tabela 20. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> - populacja generalna kobiet w wieku 25–59 lat	Wykluczano badania prowadzone w subpopulacjach.
<u>Interwencje:</u> - cytologia na podłożu płynnym	
<u>Komparator:</u> - dowolny refundowany komparator (cytologia konwencjonalna, inne)	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Punkty końcowe:</u> - włączone zostaną badania, w których analizowane będą dowolne z następujących istotnych klinicznie punktów końcowych: czułość, swoistość, wartość predykcyjna wyn ku dodatniego (ang. <i>positive predictive value</i>), wartość predykcyjna wyniku ujemnego (ang. <i>negative predictive value</i>), jakość rozmazu (preparatu), zapadalność oraz umieralność na raka szyjki macicy, jakość życia pacjenta, <i>compliance</i> .	W przypadku badań określających czułość i swoistość metod diagnostycznych, do przeglądu włączano zarówno badania, w których weryfikowano powyższe wyniki za pomocą złotego standardu, jak i bez niego.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

5.2. Opis publikacji włączonych do przeglądu

5.2.1. Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wysokiej jakości opracowania wtórne (metaanalizy, przeglądy systematyczne) dotyczące porównania cytologii na podłożu płynnym i cytologii konwencjonalnej.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 4 przeglądy systematyczne opublikowanych w latach 2009–2016: Vesco 2016, Chen 2012, Fontaine 2012, MSAC 2009.

Jakość przeglądów oceniono w skali Amstar: najwięcej punktów otrzymał przegląd Vesco 2016 (8/11). Pozostałe przeglądy – Chen 2012, Fontaine 2012, MSAC 2009 otrzymały 6/11 punktów w skali Amstar.

W badaniu Vesco 2016 punkty odjęto za:

- status publikacji nie był użyty jako kryterium włączenia,
- nie dokonano oceny prawdopodobieństwa błędu publikacji,
- nie podano źródła finansowania części włączonych do przeglądu badań.

W badaniu Chen 2012 punkty odjęto za:

- protokół badania nie został dostarczony *a priori*,
- status publikacji nie został użyty jako kryterium włączenia,
- nie dostarczono pełnej listy badań włączonych i wykluczonych,
- jakość naukowa włączonych badań nie została uwzględniona przy formułowaniu wniosków,
- nie oceniono prawdopodobieństwa błędu w publikacji,
- nie uwzględniono konfliktu interesów.

W badaniu Fontaine 2012 punkty odjęto za:

- w publikacji nie przeszukano co najmniej dwóch baz danych,
- nie przedstawiono listy wyłączonych badań,
- brak oceny jakości włączonych badań,
- nie podano źródła finansowania włączonych do przeglądu badań.

W badaniu MSAC 2009 punkty odjęto za:

- status publikacji nie był użyty jako kryterium włączenia,
- nie dostarczono pełnej listy badań włączonych i wykluczonych,
- nie oceniono prawdopodobieństwa błędu w publikacji,
- nie oceniono prawdopodobieństwa błędu w publikacji,
- nie określono metod zastosowanej analizy statystycznej.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę przeglądów systematycznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 21. Podsumowanie charakterystyki przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej – cytologia na podłożu płynnym.

Badanie	Kryteria selekcji	Badania dotyczące cytologii na podłożu płynnym uwzględnione w przeglądzie
<p>Vesco 2016</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The Agency for Healthcare Research and Quality</p> <p><u>Cel:</u> przegląd dowodów dla badań przesiewowych: cytologii na podłożu płynnym (LBC) oraz obecności wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka, na zlecenie U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p>	<p><u>Populacja:</u> ogólna populacja kobiet z ryzykiem zachorowania na nowotwór szyjki macicy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania skupiające się na populacjach kobiet wysokiego ryzyka lub populacjach kobiet poddanych histerektomii • badania w językach innych niż angielski • badania przesiewowe nie były prowadzone w podmiotach podstawowej opieki zdrowotnej lub innych porównywalnych podmiotach • badania niespełniające kryteriów jakości według „USPSTF Quality” • badania skupiające się na leczeniu CIN, raka <i>in situ</i> lub inwazyjnego raka szyjki macicy • badania mające na celu wdrożenie i kontynuację określonych metod przesiewowych 	<p><u>Włączone badania:</u> n=4</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT: NETHCON 2009, NTCC 2007 • badania obserwacyjne: Taylor 2006, Coste 2003 <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT: n=134 162 • badania obserwacyjne: n=7 404 • według badań: (n=88 988; NETHCON 2009), (n=45 174; NTCC 2007), (n=5647; Taylor 2006), (n=1757; Coste 2003) <p><u>Interwencja:</u> cytologia na podłożu płynnym (LBC=48 941; NETHCON 2009), (LBC=22 708; NTCC 2007), (n=5647; Taylor 2006), (n=1757; Coste 2003)</p>

Badanie	Kryteria selekcji	Badania dotyczące cytologii na podłożu płynnym uwzględnione w przeglądzie
<p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u>: od 2003 r. do września 2010 r.</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar*</u>: 8/11 pkt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania skupione na metodach poprawy jakości badań <i>follow up</i> dla nieprawidłowych przypadków wykrytych podczas testów przesiewowych • badania skupiające się na porównaniu technologii pobrania wymazu (typ szpatułki, szczoteczki, wac ka) • badania skupione na edukacji pacjenta, satysfakcji lub akceptowalności testu • badania prowadzone jedynie w populacji skierowanej na badanie lub badania niezgłaszające wyników rutynowego badania przesiewowego oddzielnie • badania typu <i>case-control</i> • badania, w których nie prowadzono systematycznego badania według referencyjnego standardu (kolposkopia i/lub biopsja) • badania, w których jedynie kobiety z wynikiem pozytywnym były poddawane badaniu referencyjnemu • wybór lekarza w zakresie wykorzystanej technologii cytologicznej • brak konwencjonalnej cytologii jako komparatora • badania retrospektywne • samodzielne pobranie materiału badawczego • automatyczne technologie przesiewowe • interwencja „patrz i lecz” (ang. see and treat) <p><u>Interwencja</u>: cytologia na podłożu płynnym.</p> <p><u>Komparatory</u>: cytologia konwencjonalna.</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u>: względne i bezwzględne wskaźniki dokładności testu</p>	<p><u>Komparatory</u>: cytologia konwencjonalna (CC=40 047; NETHCON 2009), (CC=22 466; NTCC 2007), (n=5647; Taylor 2006), (n=1757; Coste 2003)</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czułość, swoistość, wartość predykcyjna wyniku dodatniego, wartość predykcyjna wyniku ujemnego • liczba/odsetek próbek niesatysfakcjonujących
<p>Chen 2012</p> <p><u>Źródła finansowania</u>: nie podano informacji</p> <p><u>Cel</u>: ocena dokładności powszechnie stosowanych strategii badań przesiewowych raka szyjki macicy: test VIA (przemywanie szyjki macicy kwasem octowym), VIAM (test VIA i oględziny z użyciem urządzenia powiększającego), test VILI (wykonanie próby jodowej – przemywanie szyjki macicy płynem Lugola), test na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego metodą Hybrid Capture 2, konwencjonalna cytologia na szkiełku, cytologia na podłożu płynnym</p> <p><u>Synteza wyników</u>: ilościowa i jakościowa</p>	<p><u>Populacja</u>: potencjalnie zdrowe kobiety bez widocznych objawów ginekologicznych</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kontrolne z randomizacją • nieodpowiednia populacja w tym: <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z rozpoznaniem w przeszłości CIN lub rakiem szyjki macicy • kobiety ciężarne • kobiety zarażone wirusem HIV • kobiety bez objawów, z uprzednio wykrytymi nieprawidłowościami, które były leczone i poddane leczeniu i późniejszej kontroli • badania split sample • inne metody badań przesiewowych • inne standardy odniesienia • inne punkty odcięcia • komentarze, listy do redakcji, wytyczne, przeglądy, duplikaty <p><u>Interwencja</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • test VIA • test VIAM 	<p><u>Metaanalizowane badania przekrojowe dotyczące CC i LBC</u>: n=14</p> <p>CC: Zimbabwe University (1999), Costa (2000), Basu (2003), Sankaranarayanan (2003), Sankaranarayanan (2004), Shastri (2005), Murillo (2010)</p> <p>LBC: Belinson (2001), Garcia (2003), Qiao (2008)</p> <p><u>Populacja</u>: n=48 712 wg rodzaju wykonywanego badania: CC (n=43 993)</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 2147 Zimbabwe University 1999 • n = 992 Costa 2000 • n = 5090 Basu 2003 • n = 4407 Sankaranarayanan 2003 • n = 4979 Sankaranarayanan 2004 • n = 5359 Sankaranarayanan 2004 • n = 3640 Sankaranarayanan 2004 • n = 4289 Sankaranarayanan 2004 • n = 4396 Sankaranarayanan 2004 • n = 3749 Shastri 2005 • n = 4945 Murillo 2010 • LBC: (n = 4719)

Badanie	Kryteria selekcji	Badania dotyczące cytologii na podłożu płynnym uwzględnione w przeglądzie
<p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do sierpnia 2011 roku</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar*:</u> 6/11 pkt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • test VILI • test na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego metodą Hybrid Capture 2 • test na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego wykonywany metodą PCR • test na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego wykonywany metodą careHPV • konwencjonalna cytologia na szkiełku • cytologia na podłożu płynnym (LBC) <p><u>Komparatory:</u> nie określono</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czułość • swoistość • diagnostyczny iloraz szans • pole pod krzywą ROC <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analitycy odnaleźli nieścisłości dotyczące sformułowania przez autorów kryteriów wykluczenia • ze względu na brak wystarczającej liczby badań z zastosowaniem metod PCR i careHPV autorzy ocenili dokładność testów wykrywających wirus HPV, skupiając się na teście HC2 	<ul style="list-style-type: none"> • n = 1997 Belinson 2001 • n = 334 Garcia 2003 • n = 334 Garcia 2003 • n = 2388 Qiao <p><u>Interwencja:</u> LBC (n = 4719)</p> <p><u>Komparatory:</u> CC (n = 43 993)</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czułość • swoistość • diagnostyczny iloraz szans • pole pod krzywą ROC <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • autorzy publikacji nie przedstawiają sposobu syntezy danych z publikacji Sankaranarayanan 2004 • w badaniach zdefiniowano różne progi odciążenia (positive thresholds): dysplazja/atypia, ASCUS+, ASC-H, LSIL+ • prawie wszystkie badania przeprowadzono w krajach rozwijających się; wg autorów opracowania, wyniki powinny zostać potwierdzone w krajach rozwiniętych • autorzy publikacji nie precyzują, jaka technologia LBC użyta była w prezentowanych przez nich badaniach.
<p>Fontaine 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie odnaleziono</p> <p><u>Cel:</u> porównanie dwóch technologii wykonywania testów LBC w zakresie ilości niesatysfakcjonujących próbek</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 1 stycznia 1990 roku do 1 sierpnia 2011 roku.</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar*:</u> 6/11 pkt.</p>	<p><u>Populacja:</u> kobiety kwalifikujące się do badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania w których użyto technologii innych niż opisane w interwencji • język inny niż angielski <p><u>Interwencja:</u> badanie LBC za pomocą technologii ThinPrep oraz SurePath</p> <p><u>Komparatory:</u> brak</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> odsetek preparatów nienadających się do oceny</p>	<p><u>Włączone badania, populacja, interwencja:</u></p> <p><i>Technologia SurePath:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colgan 2004 (n=352 680) • Zhao 2011 (n=972) • Kirscher 2006 (n=84 414) • Beerman 2008 (n=35 315) • Sykes 2008 (n=451) • Sykes 2008 (n=457) • Kitchener 2011 (n=22 145) • Narine and Young 2007 (n=53 982) • Narine and Young (brak daty; n=27 738) • Alsharif 2009 (n= 232 022) • Stark 2007 (n=137 703) • Nance 2007 (n=92 875) • Fremont-Smith 2004 (58 580) • Sass 2003 (n=8 771) • Wi bur 2009 (n=12 313) Łącznie: n=1 120 418 <p><i>Technologia ThinPrep:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Davey 2007 (n=52 665) • Roberts 1997 (n=35 560) • Shield 1999 (n=300) • Halford 2009 (n=87 284) • Duggan 2006 (n=2 288) • Belison 2002 (n=1 450) • Zhao 2011 (n=1 033) • Yeoh 1999 (n=16 541) • Cheung 2003 (n=190 667)

Badanie	Kryteria selekcji	Badania dotyczące cytologii na podłożu płynnym uwzględnione w przeglądzie
		<ul style="list-style-type: none"> • Grace 2002 (n= 1 000) • Treacy 2009 (n=41 312) • Ronco 2007 (n=22 708) • Rahimi 2008 (n=467) • Luthra 2001 (n=1 024) • Siebers 2008 (n=46 064) • Williams 2006 (n=78 064) • Taylor 2006 (n=3 184) • Tuncer 2005 (n=4 322) • Kitchener 2011 (n=23 436) • Narine and Young (brak daty; n=58 973) • Alsharif 2009 (n=5 419) • Nance 2007 (n=88 575) • Bentz 2002 (n=23 790) • Bentz 2002 (n=15 154) • Bolick and Hellman 1998 (n=10 694) • Wachtel 2009 (n=2 890) • Harkness 2003 (n=3 000) • DUBY and DiFurio 2009 (n=55 438) • DUBY and DiFurio 2009 (n=53 209) • Zhao and Austin 2009 (n=222 242) <p>Łącznie: n=1 148 755</p>
<p>MSAC 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano informacji</p> <p><u>Cel:</u> 1. Pytanie główne: Jakie jest bezpieczeństwo, skuteczność i opłacalność cytologii na podłożu płynnym wspomaganej komputerowo w porównaniu z cytologią konwencjonalną w badaniach przesiewowych i diagnostyce raka szyjki macicy? 2. Pytania dodatkowe: Jakie jest bezpieczeństwo, skuteczność i opłacalność cytologii na podłożu płynnym w porównaniu z cytologią konwencjonalną przy zastosowaniu tradycyjnej metody odczytu? Jakie jest bezpieczeństwo, skuteczność i opłacalność cytologii konwencjonalnej wspomaganej komputerowo w porównaniu z tradycyjną metodą odczytu? Jakie jest bezpieczeństwo, skuteczność i opłacalność cytologii na podłożu płynnym wspomaganej komputerowo w porównaniu z tradycyjną cytologią na podłożu płynnym?</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p>	<p><u>Populacja:</u> kobiety poddane cytologii w celu wykrycia raka szyjki macicy lub zmian przedrakowych</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wspomagane komputerowo badanie cytologiczne przy zastosowaniu cytologii na podłożu płynnym w badaniu przesiewowym raka szyjki macicy. • cytologia na podłożu płynnym – odczyt tradycyjny • wspomagane komputerowo badanie cytologiczne przy zastosowaniu cytologii konwencjonalnej <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • konwencjonalna cytologia – odczyt tradycyjny • cytologia na podłożu płynnym – odczyt tradycyjny <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czułość, swoistość, stosunek ilości wyników prawdziwie pozytywnych do wyników fałszywie pozytywnych lub inkrementalny wskaźnik k wyników prawdziwie pozytywnych (incremental rate of true positives) w wykrywaniu zmian dysplastycznych dużego stopnia (CIN 2+, CIN3+, AIS (adenocarcinoma in situ) u kobiet z możliwym lub pewnym wynikiem cytologii odpowiadającym HSIL (średnabłonkowe zmiany dysplastyczne dużego stopnia) • wpływ wyniku badania przesiewowego na dalsze postępowanie kliniczne • jakość życia – preferencje pacjentek, satysfakcja, dolegliwości psychologiczne lub lęk • stosowanie się pacjentek do zaleceń 	<p>Przeglądy systematyczne: Arbyn 2008; Krahn 2008</p> <p><u>Populacja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety podlegające badaniu przesiewowemu w kierunku raka szyjki macicy, aktywne seksualnie, w wieku ≥ 15 lat (Krahn 2008) • kobiety ze stwierdzonymi uprzednio nieprawidłowościami w badaniu cytologicznym, populacja objęta badaniem przesiewowym (Arbyn 2008) <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cytologia na podłożu płynnym (LBC) z odczytem manualnym (tradycyjnym) lub cytologia na podłożu płynnym z diagnostyką HPV w wypadku stwierdzenia ASCUS lub AGUS (Krahn 2008) • cytologia na podłożu płynnym (LBC) z odczytem manualnym (tradycyjnym) (TP2000, TP-beta, AutoCyte, CellSlide, DNA-Citoliq) (Arbyn 2008) <p><u>Komparator:</u> cytologia konwencjonalna przy zastosowaniu tradycyjnej metody odczytu (Krahn 2008; Arbyn 2008)</p> <p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano (Krahn 2008) • dokładność badania dla zmian CIN 2+, względne i bezwzględne czułość i swoistość <p>Badania pierwotne: Davey 2007a; Davey 2007b; Roberts 2007; Confortini 2003; Stevens 2004; Biscotti 2005; Bolger 2006; Wilbur 2002</p> <p><u>Populacja</u></p>

Badanie	Kryteria selekcji	Badania dotyczące cytologii na podłożu płynnym uwzględnione w przeglądzie
<p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u>: od 2002 do 06.02.2008r.</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar*</u>: 6/11 pkt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane, uniknięcie niepotrzebnego leczenia • zapadalność na raka szyjki macicy • całkowite przeżycie, przeżycie w raku szyjki macicy • umieralność z powodu raka szyjki macicy • czas do uzyskania wyniku • koszty <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne zastąpione nowszymi • badania, do których pacjentki były włączane na podstawie znanych stanów chorobowych (np. badania kliniczno-kontrolne) • brak bezpośredniego porównania wspomaganej komputerowo metody odczytu cytologii na podłożu płynnym (LBC) do metody tradycyjnej odczytu cytologii konwencjonalnej • porównanie niezależnych kohort kobiet niepoddanych weryfikacji wyników negatywnych • badania niższej jakości • interwencje dotyczące wtórnych badań przesiewowych (rescreening) lub kontroli jakości • urządzenia niedostępne w Australii • publikacje w języku innym niż angielski 	<ul style="list-style-type: none"> • n=55 164; Davey 2007a; • n=77 030, Davey 2007b; • n=11 519 w tym 103 rozpoznane wcześniej próbki LBC – w celu zapewnienia występowania określonych zmian. Roberts 2007; • n=14 145, Confortini 2003; • n=5583, Stevens 2004; • n=10 742, Biscotti 2005; • n=6 000, Bolger 2006; • n=1275, Wilbur 2002 <p><u>Interwencja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cytologia na podłożu płynnym ThinPrep z odczytem wspomaganym komputerowo przy pomocy urządzenia ThinPrep Imager (Davey 2007a, Davey 2007b, Roberts 2007, Biscotti 2005, Bolger 2006) • cytologia konwencjonalna z odczytem wspomaganym AutoPap 300 QC (Confortini 2003) • cytologia konwencjonalna z odczytem wspomaganym AutoPap GS (Stevens 2004) • cytologia na podłożu płynnym AutoCyte PREP z odczytem wspomaganym komputerowo przy pomocy urządzenia AutoPap (Wilbur 2002) <p><u>Komparatory</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cytologia konwencjonalna z manualną (tradycyjną) metodą odczytu (Davey 2007a, Davey 2007b, Roberts 2007, Confortini 2003, Stevens 2004) • cytologia na podłożu płynnym ThinPrep z odczytem manualnym (tradycyjnym) (Roberts 2007, Biscotti 2005, Bolger 2006) • cytologia na podłożu płynnym AutoCyte PREP z odczytem manualnym (tradycyjnym) (Wilbur 2002) <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • dokładność (accuracy) (TP,TP:FP),w wykrywaniu zmian dysplastycznych (Davey 2007a) • różnice w czasach oceny preparatów cytologicznych (u tej samej osoby oceniającej) wyrażone w liczbie preparatów na godzinę i minutach na preparat (Davey 2007b) • dokładność w wykrywaniu zmian dysplastycznych wysokiego stopnia (Roberts 2007) • odsetek wyników prawdziwie pozytywnych (TP), odsetek wyników nieprawidłowych, odsetek zmian wysokiego stopnia wykrytych przez każdy test (Confortini 2003) • wykryte przypadki (niejasno zgłoszone) (Stevens 2004) • czułość, swoistość (Biscotti 2005, Bolger 2006, Wilbur 2002) <p>drugorzędowe</p>

Badanie	Kryteria selekcji	Badania dotyczące cytologii na podłożu płynnym uwzględnione w przeglądzie
		<ul style="list-style-type: none"> • odsetek niezadowolających próbek, dystrybucja zmian dysplastycznych, dokładność (accuracy) w wykrywaniu zmian gruczołowych (Davey 2007a) • wpływ doświadczenia osoby oceniającej na czas odczytu (Davey 2007b) • średni czas odczytu przypadający na preparat (Roberts 2007) • koszty, oszczędności kosztów związane ze skróceniem czasu odczytu (Confortini 2003) • średnia liczba preparatów ocenianych dziennie, adekwatność preparatu (Biscotti 2005)

*- ocena przeprowadzona przez analityka Agencji

5.3. Wyniki

5.3.1. Przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wysokiej jakości opracowania wtórne (metaanalizy, przeglądy systematyczne) dotyczące porównania cytologii na podłożu płynnym i cytologii konwencjonalnej.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 22. Wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie	Wyniki
Vesco 2016	<p>Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych – czułość, swoistość, wartość predykcyjna wyniku dodatniego, wartość predykcyjna wyniku ujemnego – u kobiet poddanych badaniu cytologicznemu na podłożu płynnym w porównaniu do cytologii konwencjonalnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autorzy przeglądu zadali 5 pytań klinicznych, dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy: <ol style="list-style-type: none"> 1. Kiedy należy rozpocząć badania przesiewowe wśród pacjentek oraz czy to jest zależne od użytej technologii, wieku, przeszłości seksualnej lub innych cech pacjenta? 2. W jakim stopniu użycie cytologii na podłożu płynnym zwiększa czułość, swoistość i wydajność diagnostyczną oraz w jakim stopniu zmniejsza ilość nieoznaczalnych wyników oraz nieprawidłowych preparatów w porównaniu do cytologii konwencjonalnej? 3. Jakie są korzyści ze stosowania testów HPV jako badań przesiewowych, oddzielnie lub w skojarzeniu z cytologią, w porównaniu z badaniem przesiewowym nieobejmującym testów HPV? 4. Jakie ryzyko niesie ze sobą stosowanie cytologii na podłożu płynnym? 5. Jakie ryzyko niesie ze sobą stosowanie testów HPV jako badań przesiewowych, oddzielnie lub w skojarzeniu z cytologią? • Przedstawiono i opisano wyniki wyszukiwania w zakresie drugiego pytania klinicznego. Autorzy publikacji nie odnaleźli żadnych badań dotyczących ryzyka stosowania cytologii na podłożu płynnym. • Do przeglądu systematycznego włączono 4 badania: 2 badania RCT (NETHCON 2009, NTCC 2007) oraz 2 badania obserwacyjne (Taylor 2006, Coste 2003), porównujące cytologię na podłożu płynnym (wykorzystanie preparatu „ThinPrep”) z cytologią konwencjonalną. <p>NETHCON 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spośród 40 047 kobiet z ASC-US biorących udział w badaniu follow-up NETHCON, w grupie kontrolnej CC wykryto 280 przypadków CIN2+ oraz 190 CIN3+, spośród których 420 zostało poddanych tylko kolposkopii (n=2) lub kolposkopii i biopsji (n=418). W grupie poddanej interwencji LBC (48 941 kobiet z ASC-US), wykryto 346 przypadki CIN2+ oraz 253 przypadki CIN3+, z których 484 zostało poddanych tylko kolposkopii (n=4) lub kolposkopii oraz biopsji (n=480). • Badanie NETHCON wykazało brak znaczących różnic między LBC a CC według skorygowanego względnego wskaźnika wykrywalności (skorygowany o wiek, ośrodek badań, stopień urbanizacji oraz czas trwania badań), dla CIN2+ (1,00 [95% CI, 0,84 do 1,20]) oraz CIN3+ (1,05 [95% CI, 0,86 do 1,29]). • Względny wskaźnik PPV dla CIN2+ był podobny dla obu badań przesiewowych (PPV dla ASC-US+, 1,09 [95% CI, 0,95 do 1,25]; PPV dla LSIL+, 1,04 [95% CI, 0,93 do 1,15]). • W przypadku wykrywania CIN3+, względna wartość PPV dla LBC graniczy z istotnością statystyczną w porównaniu do CC (PPV dla ASC-US+, 1,17 [95% CI, 0,99 do 1,39]; PPV dla LSIL+, 1,17 [95% CI, 1,01 do 1,36]).

Badanie	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> • Względny odsetek fałszywie pozytywnych wyników (RFPP, relative false-positive proportion) wynosił dla LBC 0,90 [95% CI, 0,82 do 0,99] dla wykrywania CIN2+ oraz 0,89 [95% CI, 0,82 do 0,98] dla wykrywania CIN3+ w porównaniu do CC. <p>NTCC 2007</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie RTC porównujące skuteczność LBC (ThinPrep) w połączeniu z testem HPV z cytologia konwencjonalną. Progrem odcięcia dla skierowania na kolposkopię był ASC-US dla grupy eksperymentalnej (LBC + HPV) oraz ASC-US (72%) lub LSIL (28%) dla grupy kontrolnej (CC). • Wyniki z grupy eksperymentalnej, dla prawidłowych badań LBC, a nieprawidłowych HPV, nie były przez autorów badania włączone do dalszej analizy. • Spośród 22 466 kobiet z grupy kontrolnej z wynikami LSIL lub gorszymi, wśród 317 kobiet skierowanych na kolposkopie, wykryto 70 przypadków CIN2+ oraz 44 przypadki CIN3+. W grupie eksperymentalnej 22 708 kobiet, wśród których 1 337 zostało poddanych kolposkopii wykryto 73 przypadki CIN2+ (względny wskaźnik wykrycia, 1,03 [95% CI, 0,74 do 1,43]; względne PPV, 0,58 [95%CI, 0,43 do 0,78]) oraz 32 przypadki CIN3+ (względny wskaźnik wykrycia, 0,72 [95%, 0,46 do 1,13], względny PPV, 0,40 [95% CI, 0,26 do 0,62]) • Więcej skierowań na kolposkopie było wydawane w grupie LBC (27/1 000) niż w grupie CC (15/1 000). • Względny odsetek niepoprawnych przewidywań dodatnich dla LBC w porównaniu do CC wynosi 1,97 (95% CI, 1,75 do 2,21) dla wykrycia CIN2+ oraz 1,93 (95% CI, 1,72 do 2,21) dla wykrycia CIN3+, dla wyników cytologii ASC-US lub gorszy. Dla wyników dla LSIL lub gorszych, względny odsetek niepoprawnych przewidywań dodatnich wynosi 1,80 (95% CI, 1,48 do 2,19) dla CIN2+ oraz 1,72 (95% CI, 1,42 do 2,07) dla CIN3+. • Istotnym ograniczeniem tego badania, jest fakt, że wykonane kolposkopie nie były zaślepienie w stosunku do grup. <p>Badania obserwacyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do przeglądu włączono dwa badania obserwacyjne: jedno badanie kohortowe (Taylor 2006) i jedno badanie przekrojowe (Coste 2003). • Autorzy przeglądu w przedstawieniu wniosków z analizy badań, wskazują jedynie, że w zakresie wykrywania zmian CIN2+ oraz CIN3+ czułość obu badań, LBC oraz CC, maleje wraz ze wzrostem prognozy odcięcia wyniku cytologii, natomiast swoistość wzrasta • LBC oraz CC nie wykazują znaczącej różnicy między czułością, swoistością, odsetkiem niepoprawnych przewidywań dodatnich oraz wartością predykcyjnej wyniku dodatniego w zakresie wykrywania CIN2+ oraz CIN3+ • Autorzy podkreślają, że wyniki badania Coste 2003 mogą być niemiarodajne z uwagi na badanie typu „split-sample”, z uwagi, gdyż pierwszy przygotowany wymaz do badań może być lepszej jakości. Jednakże, sugerowałoby to, że preparat CC, który był przygotowany pierwszy, wykaże wyższą czułość aniżeli LBC, natomiast wyniki obu testów były podobne. • W badaniu Taylor 2006 autorzy publikacji wymieniają następujące ograniczenia: osoby biorące udział w badaniu były poddawane cytologii po raz pierwszy, duża ilość kobiet w badaniu była zarażona wirusem HIV, 14,5% kobiet było już leczonych z powodu stwierdzonych zmian CIN. Proporcja osób w obu ramionach badania zarażonych wirusem HIV lub leczonych już z powodu stwierdzonych zmian CIN była podobna. <p>Liczba/odsetek próbek niesatysfakcjonujących:</p> <p>Badania NETHCON 2009 oraz NTCC 2007 wykazują mniejszą ilość niesatysfakcjonujących próbek w przypadku stosowania technologii LBC (0,37%; 0,26%) w porównaniu do technologii CC (1,09%; 4,1%).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu Vesco 2016</p> <p>Włączone do przeglądu badania pokazały, że między technologiami LBC oraz CC nie wykazano różnic w zakresie względnej czułości lub bezwzględnej czułości i swoistości.</p> <p>Wskaźnik wyników fałszywie pozytywnych różnił się między sobą, w zależności od badania. W przypadku badań obserwacyjnych, autorzy wskazują, że nie wystąpiła znacząca różnica między LBC a CC. W przypadku badań RCT, wskaźnik był nieznacznie wyższy w jednym badaniu oraz nieznacznie niższy w drugim; oba wyniki były na granicy istotności statystycznej.</p> <p>Autorzy wspominają o dwóch, ukończonych przeglądach systematycznych^{2,3}, które nie zostały poddane analizie, a z których wynika, że technologie LBC i CC nie różnią się czułością ani swoistością. Dodatkowo wykazują, że technologia LBC nie zmniejsza ilości niesatysfakcjonujących próbek w porównaniu do CC.</p> <p>Badania NETHCON 2009 oraz NTCC 2007 natomiast wskazują, że dzięki technologii LBC ilość niesatysfakcjonujących próbek jest niższa niż w przypadku CC.</p>

² Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111:167-177.

³ Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006;367:122-132

Badanie	Wyniki										
<p>Badania praktyki klinicznej⁴ wykazały, że mimo braku jednoznacznych dowodów na przewagę LBC nad CC, cytologia na podłożu płynnym zaczęła być szeroko stosowana w USA. Według autorów, jednym z głównych powodów jest możliwość wykonania testów HPV, bez konieczności ponownego pobierania próbki.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego Vesco 2016, porównujące wskaźniki diagnostyczne we włączonych badaniach.</p> <p>Tabela 1. Wyniki przeglądu Vesco 2016</p>											
Badanie	Poziom diagnostyczny	Czułość/Względny wskaźnik wykrycia (95% CI)*		Swoistość (95% CI)		Wartość predykcyjna dodatnia (95% CI)*		Wartość predykcyjna ujemna (95% CI)*		Niesatysfakcjonujące próbki***	
		LBC	CC	LBC	CC	LBC	CC	LBC	CC	LBC	CC
Wykrywalność CIN3+											
NETHCN	ASC-US+	1,05 (0,86 – 1,29) skorygowany		b.d.		1,17 (0,99 – 1,39)		0,89 (0,82 – 0,98)		0,37%	1,09%
	LSIL+	b.d.		b.d.		1,17 (1,01, - 1,36)		b.d.			
NTCC	ASC-US+	0,84 (0,56 – 1,25)		b.d.		0,42 (0,29 – 0,62)		1,93 (1,72 – 2,21)		2,6%	4,1%
	LSIL+	0,72 (0,46 – 1,13)		b.d.		0,40 (0,26 – 0,62)		1,72 (1,42 – 2,07)			
Taylor 2006	ASC-US+	75,8 (57,7 – 88,9)	87,9 (71,8 – 96,6)	84,2 (82,9 – 85,5)	84,5 (83,0 – 86,0)	4,9 (3,2 – 7,1)	7,2 (4,9 – 10,2)	15,8 (14,5 – 17,1)	15,5 (14,0 – 17,0)	2,2%	0,8%
	LSIL+	66,7 (48,2 – 82,0)	72,7 (54,5 – 86,7)	93,6 (92,6 – 94,4)	93,9 (92,9 – 94,9)	10,0 (6,4 – 14,7)	14,1 (9,3 – 20,3)	6,4 (5,6 – 7,4)	6,1 (5,1 – 7,1)		
	HSIL+	54,5 (36,4 – 71,9)	63,6 (45,1 – 79,6)	97,8 (97,2 – 98,3)	97,1 (96,4 – 97,8)	21,2 (13,1 – 31,4)	23,3 (15,1 – 33,4)	2,2 (1,7 – 2,8)	2,9 (2,2 – 3,6)		
Wykrywalność CIN2+											
NETHCN	ASC-US+	1,00 (0,84 – 1,20) skorygowany		b.d.		1,09 (0,95 – 1,25)		0,90 (0,82 – 0,99)		-	-
	LSIL+	b.d.		b.d.		1,04 (0,93 – 1,15)		b.d.			
NTCC	ASC-US+	1,11 (0,81 – 1,52) **		b.d.		0,65 (0,49 – 0,88)**		1,97 (1,75 – 2,21)		-	-
	LSIL+	1,03 (0,74 – 1,43)		b.d.		0,58 (0,43 – 0,78)		1,80 (1,48 – 2,19)			
Taylor 2006	ASC-US+	70,6 (58,3 – 81,0)	83,6 (71,2 – 92,2)	84,8 (83,5 – 86,1)	85,1 (83,6 – 86,5)	9,4 (7,0 – 12,3)	11,4 (8,5 – 15,0)	15,2 (13,9 – 16,5)	14,9 (13,5 – 16,4)	-	-
	LSIL+	60,3 (47,7 – 71,9)	69,1 (55,2 – 80,9)	94,1 (93,2 – 94,9)	94,5 (93,5 – 95,4)	18,6 (13,7 – 24,4)	22,4 (16,3 – 29,4)	5,9 (5,1 – 6,8)	5,5 (4,6 – 6,5)		
	HSIL+	44,1 (32,1 – 56,7)	58,2 (44,1 – 71,3)	98,2 (97,7 – 98,6)	97,6 (96,6 – 98,2)	35,3 (25,2 – 46,4)	35,6 (25,7 – 46,3)	1,8 (1,4 – 2,3)	2,4 (1,8 – 3,1)		
Coste 2003	ASC-US+	87,5 (73,2 – 95,8)	87,8 (73,8 – 95,9)	88,3 (86,7 – 89,8)	89,4 (87,9 – 90,9)	14,9 (10,6 – 20,1)	16,6 (11,9 – 22,2)	11,7 (10,2 – 13,3)	10,6 (9,1 – 12,1)	0,4%	0,1%
	LSIL+	80,0 (64,4 – 90,9)	73,2 (57,1 – 89,3)	93,1 (91,8 – 94,4)	94,6 (93,4 – 95,8)	21,3 (15,1 – 27,5)	24,4 (17,1 – 31,7)	6,9 (5,7 – 8,1)	5,4 (4,4 – 6,4)		

⁴ Irwin K, Montano D, Kasprzyk D, et al. Cervical cancer screening, abnormal cytology management, and counseling practices in the United States. *Obstet Gynecol.* 2006;108:397-409.

Badanie	Wyniki														
	HSIL+	65 (50 – 80)	60 (45 – 75)	98 (98 – 99)	99 (99 – 99)	49,1 (35,1 – 63,2)	58,5 (42,1 – 73,7)	1,6 (1,0 – 2,3)	1,0 (0,6 – 1,6)	85,8)	94,3)	95,6)	28,8)	33,0)	8,2)

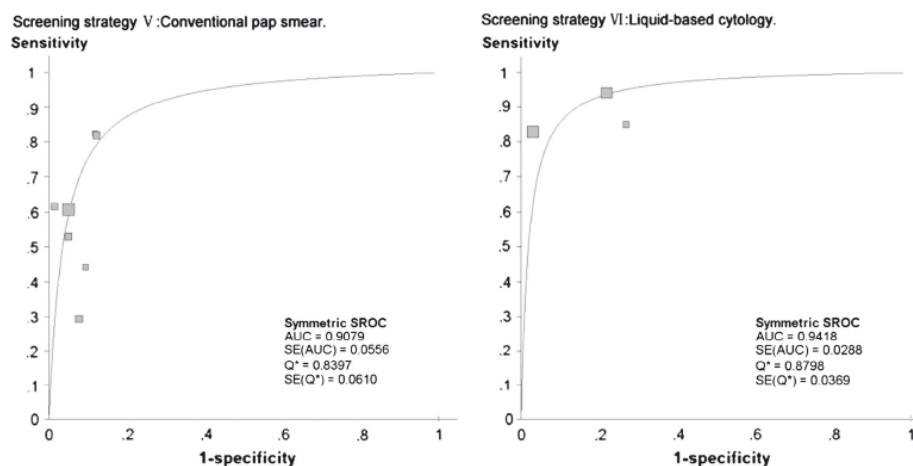
* - względny wskaźnik wykrywalności, względny PPV, względny odsetek niepoprawnych przewidywań dodatnich dotyczą badań NETHCON oraz NTCC
 ** - niesatysfakcjonujące dane jakości rozmazu niezależne od diagnozy CIN
 *** - ograniczone do ośrodków z ASC-US+ jako kryterium skierowania

Chen 2012

Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych

- Autorzy przeglądu porównali czułość, swoistość, diagnostyczny iloraz szans (DOR) i krzywe ROC u kobiet poddanych badaniu cytologicznemu na podłożu płynnym, w porównaniu do cytologii konwencjonalnej.
- Do przeglądu systematycznego włączono 7 badań przekrojowych dotyczących CC i 3 badania przekrojowe dotyczące LBC. Próbkę badawczą pobrane zostały przez lekarza bądź pracownika opieki zdrowotnej. Wskaźniki podano dla niskiego poziomu diagnostycznego – (low positive threshold) (CC) i ASCUH+/ASCUS+ (LBC).
- Konwencjonalna cytologia charakteryzuje się najniższą czułością (59%) i najwyższą swoistością (94%) w porównaniu ze wszystkimi badaniami przesiewowymi uwzględnionymi w metaanalizie (test VIA, VIAM, VILI,), test na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego metodą Hybrid Capture 2, konwencjonalna cytologia na szkiełku, cytologia na podłożu płynnym). Diagnostyczny iloraz szans dla CC ma wartość 22,49. Metaanalizowane badania cechuje duża niejednorodność (95,8%); poziom istotności dla Q-testu Cochran jest mniejszy niż 0,0001.
- W porównaniu do pozostałych technologii opisanych w przeglądzie, cytologia na podłożu płynnym cechuje się wysoką czułością (88%) i swoistością (88%). Diagnostyczny iloraz szans dla LBC ma wartość 51,56%. Badanie cechu dużą niejednorodność (92,5%); poziom istotności dla Q-testu Cochran jest mniejszy niż 0,0001.

Wartości AUC (pole pod wykresem krzywej) i Q w diagnostyce CIN2+ przedstawiono na poniższych wykresach:



W poniższej tabeli zestawiono wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych w diagnostyce CIN2+.

Tabela 1. Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych w diagnostyce CIN2+

	Publikacja	Czułość (95%CI)	Swoistość (95%CI)	DOR (95%CI)
CC	Zimbabwe Univ. 1999	0,44 (0,37–0,51)	0,91 (0,89–0,92)	7,65 (5,56–10,51)
	Costa 2003	0,82 (0,73–0,90)	0,88 (0,86–0,90)	35,16 (19,75–62,57)
	Basu 2003	0,29 (0,21–0,39)	0,92 (0,92–0,93)	5,01 (3,29–7,62)
	Sankaranarayanan 2003	0,82 (0,75–0,88)	0,88 (0,87–0,89)	32,62 (21,29–49,99)
	Sankaranarayanan 2004	0,61 (0,56–0,65)	0,95 (0,95–0,95)	29,20 (23,84–35,76)
	Shastri 2005	0,62 (0,50–0,72)	0,99 (0,98–0,99)	114,39 (67,57–193,65)
	Murillo 2010	0,53 (0,40–0,65)	0,95 (0,94–0,96)	21,45 (13,10–35,14)
	Całościowo	I ² =94,9%, p=0,0000 0,59 (0,56–0,62)	I ² =94,9%, p=0,0000 0,94 (0,94–0,94)	I ² =95,8%, p=0,0000 22,49 (11,16–45,31)
LBC	Belinson 2001	0,94 (0,87–0,98)	0,78 (0,76–0,80)	57,51 (23,16–142,82)
	Garcia 2003	0,85 (0,76–0,91)	0,73 (0,67–0,79)	21,45 (13,10–35,14)
	Qiao 2008	0,83 (0,72–0,91)	0,97 (0,96–0,98)	157,54 (80,93–306,68)
	Całościowe	I ² =67,1%, p=0,0480	I ² =99,5%, p=0,0000	I ² =92,5%, p=0,0000

Badanie	Wyniki																																																																																																																	
		0,88 (0,83–0,91)	0,88 (0,87–0,89)	51,56 (11,30–235,18)																																																																																																														
Fontaine 2012	<p>Zdaniem autorów, cytologia na podłożu płynnym jest technologią o wysokiej wartości diagnostycznej w wykrywaniu zmian przedrakowych i rakowych szyjki macicy. Ze względu na wysokie koszty, istnieją ograniczenia w stosowaniu LBC w regionach o niskich dochodach. Konwencjonalna cytologia to technologia odznaczająca się wysoką swoistością, co pozwala na prawidłowe wykluczenie zmian rakowych i przedrakowych szyjki macicy. Wadą CC jest natomiast niska czułość.</p> <p>Autorzy badania przeanalizowali łącznie 1 120 418 próbek, z 14 badań oceniających technologie <i>SurePath</i> (Tabela 1). Sumaryczny odsetek niesatysfakcjonujących wyników (średnia ważona) wynosi 0,3%</p> <p>Dla technologii <i>ThinPrep</i> przeanalizowano 1 148 755 próbek z 28 badań, sumaryczny wskaźnik niesatysfakcjonujących wyników (średnia ważona) wynosi 1,3% (Tabela 2).</p> <p>Z danych analizy statystycznej włączonych badań, wynika, że wpływ zmiennych: data publikacji badania ($p=0,021$) oraz kraj gdzie badanie było prowadzone ($p=0,004$) miały istotnie statystycznie wpływ na wyn k. Zmienne: oprogramowanie do analizy obrazów ($p=0,091$) oraz technologia użyta do badania ($p=0,558$) nie miały statystycznie istotnego wpływu na wyn k niesatysfakcjonujących rozmazów. Moc statystyczna testu technologii LBC była bardzo niska (0,087), co przekładało się na wysokie ryzyko popełnienia błędu II rodzaju.</p> <p>Aby zwiększyć moc statystyczną testu, autorzy zdecydowali się na wykonanie metaanalizy. Włączone zostały publikacje, w których taka sama populacja pacjentów została poddana badaniu przy wykorzystaniu oby technologii (<i>SurePath</i> i <i>ThinPrep</i>) w jednym laboratorium.</p> <p>Do metaanalizy włączono 4 badania: Zhao 2011, Kitchener 2011, Narine and Young (brak daty), Nance 2007. We wszystkich badaniach populacja była zbliżona, lecz technologie były stosowane oddzielnie, w dwóch grupach pacjentów. Połączone ryzyko względne z metaanalizy wyniosło 0,44 (95% CI, [od 0,25 do 0,77]) pokazujące przewagę <i>SurePath</i> ponad <i>ThinPrep</i>. Wyn k testu Z, dla ogólnego wyn ku był statystycznie istotny dla wartości $p=0,004$.</p> <p>Tabela 1. Liczba niesatysfakcjonujących wyników rozmazów cytologicznych przy użyciu technologii <i>SurePath</i>.</p> <table border="1" data-bbox="264 909 1445 1738"> <thead> <tr> <th>Autor, rok</th> <th>Łączna liczba rozmazów cytologicznych</th> <th>Liczba niesatysfakcjonujących rozmazów</th> <th>Odsetek nieprawidłowych rozmazów</th> <th>Lokalizacja badania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Colgan 2004</td><td>352 680</td><td>915</td><td>0,3</td><td>Kanada</td></tr> <tr><td>Zhao 2011</td><td>972</td><td>2</td><td>0,2</td><td>Chiny</td></tr> <tr><td>Kirscher 2006</td><td>84 414</td><td>292</td><td>0,3</td><td>Dania</td></tr> <tr><td>Beerman 2008</td><td>35 315</td><td>46</td><td>0,1</td><td>Holandia</td></tr> <tr><td>Sykes 2008</td><td>451</td><td>12</td><td>2,7</td><td>Nowa Zelandia</td></tr> <tr><td>Sykes 2008</td><td>457</td><td>12</td><td>2,6</td><td>Nowa Zelandia</td></tr> <tr><td>Kitchener 2011</td><td>22 145</td><td>354</td><td>1,6</td><td>Wielka Brytania</td></tr> <tr><td>Narine and Young 2007</td><td>53 982</td><td>208</td><td>0,4</td><td>Wielka Brytania</td></tr> <tr><td>Narine and Young brak daty</td><td>7 738</td><td>327</td><td>1,2</td><td>Wielka Brytania</td></tr> <tr><td>Alsharif 2009</td><td>232 022</td><td>360</td><td>0,2</td><td>USA</td></tr> <tr><td>Stark 2007</td><td>137 703</td><td>302</td><td>0,2</td><td>USA</td></tr> <tr><td>Nance 2007</td><td>92 875</td><td>158</td><td>0,2</td><td>USA</td></tr> <tr><td>Fremont-Smith 2004</td><td>58 580</td><td>130</td><td>0,2</td><td>USA</td></tr> <tr><td>Sass 2003</td><td>8 771</td><td>14</td><td>0,2</td><td>USA</td></tr> <tr><td>Wilbur 2009</td><td>12 313</td><td>27</td><td>0,2</td><td>USA</td></tr> <tr><td>Łącznie:</td><td>1 120 418</td><td>3159</td><td>0,3</td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>Tabela 2. Liczba niesatysfakcjonujących wyników rozmazów cytologicznych przy użyciu technologii <i>ThinPrep</i></p> <table border="1" data-bbox="264 1798 1445 2004"> <thead> <tr> <th>Autor, rok</th> <th>Łączna liczba rozmazów cytologicznych</th> <th>Liczba niesatysfakcjonujących rozmazów</th> <th>Odsetek nieprawidłowych rozmazów</th> <th>Lokalizacja badania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Davey 2007</td><td>52 665</td><td>795</td><td>1,5</td><td>Australia</td></tr> <tr><td>Roberts 1997</td><td>35 560</td><td>235</td><td>0,7</td><td>Australia</td></tr> <tr><td>Shield 1999</td><td>300</td><td>19</td><td>6,3</td><td>Australia</td></tr> <tr><td>Halford 2009</td><td>87 284</td><td>758</td><td>0,9</td><td>Australia</td></tr> </tbody> </table>				Autor, rok	Łączna liczba rozmazów cytologicznych	Liczba niesatysfakcjonujących rozmazów	Odsetek nieprawidłowych rozmazów	Lokalizacja badania	Colgan 2004	352 680	915	0,3	Kanada	Zhao 2011	972	2	0,2	Chiny	Kirscher 2006	84 414	292	0,3	Dania	Beerman 2008	35 315	46	0,1	Holandia	Sykes 2008	451	12	2,7	Nowa Zelandia	Sykes 2008	457	12	2,6	Nowa Zelandia	Kitchener 2011	22 145	354	1,6	Wielka Brytania	Narine and Young 2007	53 982	208	0,4	Wielka Brytania	Narine and Young brak daty	7 738	327	1,2	Wielka Brytania	Alsharif 2009	232 022	360	0,2	USA	Stark 2007	137 703	302	0,2	USA	Nance 2007	92 875	158	0,2	USA	Fremont-Smith 2004	58 580	130	0,2	USA	Sass 2003	8 771	14	0,2	USA	Wilbur 2009	12 313	27	0,2	USA	Łącznie:	1 120 418	3159	0,3		Autor, rok	Łączna liczba rozmazów cytologicznych	Liczba niesatysfakcjonujących rozmazów	Odsetek nieprawidłowych rozmazów	Lokalizacja badania	Davey 2007	52 665	795	1,5	Australia	Roberts 1997	35 560	235	0,7	Australia	Shield 1999	300	19	6,3	Australia	Halford 2009	87 284	758	0,9	Australia
Autor, rok	Łączna liczba rozmazów cytologicznych	Liczba niesatysfakcjonujących rozmazów	Odsetek nieprawidłowych rozmazów	Lokalizacja badania																																																																																																														
Colgan 2004	352 680	915	0,3	Kanada																																																																																																														
Zhao 2011	972	2	0,2	Chiny																																																																																																														
Kirscher 2006	84 414	292	0,3	Dania																																																																																																														
Beerman 2008	35 315	46	0,1	Holandia																																																																																																														
Sykes 2008	451	12	2,7	Nowa Zelandia																																																																																																														
Sykes 2008	457	12	2,6	Nowa Zelandia																																																																																																														
Kitchener 2011	22 145	354	1,6	Wielka Brytania																																																																																																														
Narine and Young 2007	53 982	208	0,4	Wielka Brytania																																																																																																														
Narine and Young brak daty	7 738	327	1,2	Wielka Brytania																																																																																																														
Alsharif 2009	232 022	360	0,2	USA																																																																																																														
Stark 2007	137 703	302	0,2	USA																																																																																																														
Nance 2007	92 875	158	0,2	USA																																																																																																														
Fremont-Smith 2004	58 580	130	0,2	USA																																																																																																														
Sass 2003	8 771	14	0,2	USA																																																																																																														
Wilbur 2009	12 313	27	0,2	USA																																																																																																														
Łącznie:	1 120 418	3159	0,3																																																																																																															
Autor, rok	Łączna liczba rozmazów cytologicznych	Liczba niesatysfakcjonujących rozmazów	Odsetek nieprawidłowych rozmazów	Lokalizacja badania																																																																																																														
Davey 2007	52 665	795	1,5	Australia																																																																																																														
Roberts 1997	35 560	235	0,7	Australia																																																																																																														
Shield 1999	300	19	6,3	Australia																																																																																																														
Halford 2009	87 284	758	0,9	Australia																																																																																																														

Badanie	Wyniki				
Duggan 2006	2 288	10	0,4		Kanada
Belison 2002	1 450	158	10,9		Chiny
Zhao 2011	1 033	15	1,5		Chiny
Yeoh 1999	16 541	93	0,6		Hong Kong
Cheung 2003	190 667	608	0,3		Hong Kong
Grace 2002	1 000	13	1,3		Irlandia
Treacy 2009	41 312	1342	3,2		Irlandia
Ronco 2007	22 708	583	2,6		Włochy
Rahimi 2008	467	9	1,9		Włochy
Luthra 2001	1 024	36	3,5		Kuwejt
Siebers 2008	46 064	153	0,3		Holandia
Williams 2006	78 064	1493	1,9		Szkocja
Taylor 2006	3 184	70	2,2		Południowa Afryka
Tuncer 2005	4 322	72	1,7		Turcja
Kitchener 2011	23 436	456	1,9		Wielka Brytania
Narine and Young (brak daty;	58 973	1250	2,1		Wielka Brytania
Alsharif 2009	5 419	124	2,3		USA
Nance 2007	88 575	567	0,6		USA
Bentz 2002	23 790	209	0,9		USA
Bentz 2002	15 154	197	1,3		USA
Bolick and Hellman 1998	10 694	31	0,3		USA
Wachtel 2009	2 890	77	2,7		USA
Harkness 2003	3 000	80	2,7		USA
Duby and DiFurio 2009	55 438	1027	1,8		USA
Duby and DiFurio 2009	53 209	783	1,5		USA
Zhao and Austin 2009	222 242	3230	1,4		USA
Łącznie:	1 148 755	15 593	1,3		

Tabela 3. Wyniki badań włączonych do metaanalizy

Autor, rok	Podłoże	Łączna liczba rozmazów cytologicznych	Liczba niesatysfakcjonujących rozmazów	Odssetek nieprawidłowych rozmazów	Lokalizacja badania
Zhao 2011	ThinPrep	972	2	1,5	Chiny
Zhao 2011	SurePa h	1033	15	0,2	Chiny
Kitchener 2011	ThinPrep	23 436	456	2,0	Wielka Brytania
Kitchener 2011	SurePa h	22 145	354	1,6	Wielka Brytania
Narine and Young (brak daty)	ThinPrep	58 973	1 250	2,1	Wielka Brytania
Narine and Young (brak daty)	SurePa h	27 738	327	1,2	Wielka Brytania
Nance	ThinPrep	88 575	567	0,6	USA
Nance	SurePa h	92 875	158	0,2	USA

Badanie	Wyniki																																																																																																	
MSAC 2009	<p>Przedstawiono tu ko wyniki dla punktów końcowych będących przedmiotem niniejszego raportu.</p> <p>Cytologia na podłożu płynnym</p> <p><u>Czułość</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu czułości LBC w porównaniu z CC w zakresie wykrywania zmian CIN 2+ (czułość LBC:CC dla poziomów diagnostycznych: HSIL+: 1,05, 95% CI 0,95–1,16; LSIL+: 1,03 95% CI 0,96–1,11; pLSIL+: 1,03, 95% CI 0,97–1,09) (Arbyn 2008). <p><u>Swoistość</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w swoistości między LBC a CC w zakresie wykrywania zmian CIN 2+ dla poziomów diagnostycznych: HSIL+ lub LSIL+ (swoistość LBC:CC dla poziomów diagnostycznych: HSIL+ 0,99, 95% CI 0,98–1,01; LSIL+ 0,97 95% CI 0,94–1,01) (Arbyn 2008). Niższa swoistość LBC w wykrywaniu zmian CIN 2+ dla poziomu diagnostycznego pLSIL (ASCUS+ LBC:CC swoistość 0,91, 0,84–0,98) (Arbyn 2008). <p><u>Trafność diagnostyczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Istotny wzrost wykrywalności zmian dysplastycznych wysokiego stopnia w porównaniu z cytologią konwencjonalną (poziom diagnostyczny pHSIL, 2,8 dodatkowych przypadków na 1 000 kobiet poddanych badaniom przesiewowym) (Roberts 2007). <p><u>Odsetek preparatów nienadających się do oceny</u> (wysoka heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dla metody LBC opartej na filtracji – 2,24% (95% CI 1,2%–3,29%) i 3,04% (95% CI 1,92%–4,16%) dla cytologii konwencjonalnej z różnicą -0,81% (95% CI -1,87% – 0,24%) w 44 badaniach (Krahn 2008). Dla metody LBC opartej na centrifugacji – 0,82% (95% CI 0,14% - 1,51%) i 3,31% (95% CI 0,97% - 5,67%) dla cytologii konwencjonalnej z różnicą -2,49% (95% CI -4,43% – -0,55%) w 15 badaniach (Krahn 2008). Dla metody LBC opartej na filtracji – 2,6%; dla cytologii konwencjonalnej – 4,1% w 1 RCT (Krahn 2008). <p>Analiza w podgrupach sugeruje występowanie różnic w zakresie trafności diagnostycznej i odsetka preparatów nienadających się do oceny pomiędzy poszczególnymi producentami.</p> <p>Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach.</p> <p>Tabela 1. Metaanaliza Arbyn 2008 – zbiorcza bezwzględna i względna czułość, swoistość oraz diagnostyczny iloraz szans dla zmian CIN2+</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Poziom diagnostyczny</th> <th colspan="3">LBC Dokładność bezwzględna</th> <th colspan="3">Cytologia konwencjonalna Dokładność bezwzględna</th> <th colspan="2">Dokładność względna LBC : CC</th> </tr> <tr> <th>Czułość % (95% CI)</th> <th>Swoistość % (95% CI)</th> <th>Diagnostyczny iloraz szans (95% CI)</th> <th>Czułość % (95% CI)</th> <th>Swoistość % (95% CI)</th> <th>Diagnostyczny iloraz szans (95% CI)</th> <th>Czułość % (95% CI)</th> <th>Swoistość % (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSIL+</td> <td>57,1 (46,3–67,2)</td> <td>97 (93,8–98,6)</td> <td>42,9 (20,6–89,2)</td> <td>55,2 (45,5–64,7)</td> <td>96,7 (95,6–97,5)</td> <td>36,2 (21,2–61,9)</td> <td>1,05 (0,95–1,16) p=0,109</td> <td>0,99 (0,98–1,01) p=0,001</td> </tr> <tr> <td>LSIL+</td> <td>79,1 (70,1–86,0)</td> <td>78,8 (69,8–85,7)</td> <td>14,1 (7,7–25,7)</td> <td>75,6 (66,5–83,0)</td> <td>81,2 (71,9–88,0)</td> <td>13,4 (7,1–25,4))</td> <td>1,03 (0,96–1,11) p=0,027</td> <td>0,97 (0,94–1,01) p<0,001</td> </tr> <tr> <td>ASC-US+</td> <td>90,4 (82,5–95,0)</td> <td>64,6 (50,1–76,8)</td> <td>17,3 (8,9–33,5)</td> <td>88,2 (80,2–93,2)</td> <td>71,3 (58,3–81,6)</td> <td>18,5 (9,8–35,0)</td> <td>1,03 (0,97–1,09) p=0,002</td> <td>0,91 (0,84–0,98) p<0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabela 2. Metaanaliza Arbyn 2008 – zbiorcza bezwzględna i względna czułość, swoistość oraz diagnostyczny iloraz szans dla zmian CIN2+</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Podgrupa</th> <th>Względna czułość (95% CI)</th> <th>Liczba badań</th> <th>p</th> <th>Względna swoistość (95% CI)</th> <th>Liczba badań</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Populacja</td> <td>Badania przesiewowe</td> <td>1,03 (0,76–1,40)</td> <td>2</td> <td>0,821</td> <td>1,00 (0,99–1,00)</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Grupa podwyższonego ryzyka, follow-up</td> <td>1,05 (0,94–1,17)</td> <td>8</td> <td>0,063</td> <td>0,99 (0,97–1,01)</td> <td>8</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rodzaj badania</td> <td>Równoczesne badania (concomitant testing)</td> <td>1,07 (0,95–1,20)</td> <td>7</td> <td>0,053</td> <td>0,99 (0,97–1,00)</td> <td>7</td> <td>0,052</td> </tr> <tr> <td>Kohortowe/RCT</td> <td>0,94 (0,71–1,26)</td> <td>2</td> <td>0,421</td> <td>1,01 (1,00–1,02)</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Split-sample/direct-to-vial</td> <td>Split-sample</td> <td>1,06 (0,92–1,22)</td> <td>4</td> <td>0,065</td> <td>1,00 (0,98–1,01)</td> <td>3</td> <td>0,190</td> </tr> <tr> <td>direct-to-vial</td> <td>1,05 (0,87–1,27)</td> <td>5</td> <td>0,195</td> <td>0,98 (0,96–1,01)</td> <td>5</td> <td><0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom diagnostyczny	LBC Dokładność bezwzględna			Cytologia konwencjonalna Dokładność bezwzględna			Dokładność względna LBC : CC		Czułość % (95% CI)	Swoistość % (95% CI)	Diagnostyczny iloraz szans (95% CI)	Czułość % (95% CI)	Swoistość % (95% CI)	Diagnostyczny iloraz szans (95% CI)	Czułość % (95% CI)	Swoistość % (95% CI)	HSIL+	57,1 (46,3–67,2)	97 (93,8–98,6)	42,9 (20,6–89,2)	55,2 (45,5–64,7)	96,7 (95,6–97,5)	36,2 (21,2–61,9)	1,05 (0,95–1,16) p=0,109	0,99 (0,98–1,01) p=0,001	LSIL+	79,1 (70,1–86,0)	78,8 (69,8–85,7)	14,1 (7,7–25,7)	75,6 (66,5–83,0)	81,2 (71,9–88,0)	13,4 (7,1–25,4))	1,03 (0,96–1,11) p=0,027	0,97 (0,94–1,01) p<0,001	ASC-US+	90,4 (82,5–95,0)	64,6 (50,1–76,8)	17,3 (8,9–33,5)	88,2 (80,2–93,2)	71,3 (58,3–81,6)	18,5 (9,8–35,0)	1,03 (0,97–1,09) p=0,002	0,91 (0,84–0,98) p<0,001	Parametr	Podgrupa	Względna czułość (95% CI)	Liczba badań	p	Względna swoistość (95% CI)	Liczba badań	p	Populacja	Badania przesiewowe	1,03 (0,76–1,40)	2	0,821	1,00 (0,99–1,00)	1	-	Grupa podwyższonego ryzyka, follow-up	1,05 (0,94–1,17)	8	0,063	0,99 (0,97–1,01)	8	0,001	Rodzaj badania	Równoczesne badania (concomitant testing)	1,07 (0,95–1,20)	7	0,053	0,99 (0,97–1,00)	7	0,052	Kohortowe/RCT	0,94 (0,71–1,26)	2	0,421	1,01 (1,00–1,02)	1	-	Split-sample/direct-to-vial	Split-sample	1,06 (0,92–1,22)	4	0,065	1,00 (0,98–1,01)	3	0,190	direct-to-vial	1,05 (0,87–1,27)	5	0,195	0,98 (0,96–1,01)	5	<0,001
Poziom diagnostyczny	LBC Dokładność bezwzględna			Cytologia konwencjonalna Dokładność bezwzględna			Dokładność względna LBC : CC																																																																																											
	Czułość % (95% CI)	Swoistość % (95% CI)	Diagnostyczny iloraz szans (95% CI)	Czułość % (95% CI)	Swoistość % (95% CI)	Diagnostyczny iloraz szans (95% CI)	Czułość % (95% CI)	Swoistość % (95% CI)																																																																																										
HSIL+	57,1 (46,3–67,2)	97 (93,8–98,6)	42,9 (20,6–89,2)	55,2 (45,5–64,7)	96,7 (95,6–97,5)	36,2 (21,2–61,9)	1,05 (0,95–1,16) p=0,109	0,99 (0,98–1,01) p=0,001																																																																																										
LSIL+	79,1 (70,1–86,0)	78,8 (69,8–85,7)	14,1 (7,7–25,7)	75,6 (66,5–83,0)	81,2 (71,9–88,0)	13,4 (7,1–25,4))	1,03 (0,96–1,11) p=0,027	0,97 (0,94–1,01) p<0,001																																																																																										
ASC-US+	90,4 (82,5–95,0)	64,6 (50,1–76,8)	17,3 (8,9–33,5)	88,2 (80,2–93,2)	71,3 (58,3–81,6)	18,5 (9,8–35,0)	1,03 (0,97–1,09) p=0,002	0,91 (0,84–0,98) p<0,001																																																																																										
Parametr	Podgrupa	Względna czułość (95% CI)	Liczba badań	p	Względna swoistość (95% CI)	Liczba badań	p																																																																																											
Populacja	Badania przesiewowe	1,03 (0,76–1,40)	2	0,821	1,00 (0,99–1,00)	1	-																																																																																											
	Grupa podwyższonego ryzyka, follow-up	1,05 (0,94–1,17)	8	0,063	0,99 (0,97–1,01)	8	0,001																																																																																											
Rodzaj badania	Równoczesne badania (concomitant testing)	1,07 (0,95–1,20)	7	0,053	0,99 (0,97–1,00)	7	0,052																																																																																											
	Kohortowe/RCT	0,94 (0,71–1,26)	2	0,421	1,01 (1,00–1,02)	1	-																																																																																											
Split-sample/direct-to-vial	Split-sample	1,06 (0,92–1,22)	4	0,065	1,00 (0,98–1,01)	3	0,190																																																																																											
	direct-to-vial	1,05 (0,87–1,27)	5	0,195	0,98 (0,96–1,01)	5	<0,001																																																																																											

Badanie	Wyniki							
Złoty standard	Kolposkopia z badaniem histopatologicznym, jeśli wskazane	1,07 (0,60–1,64)	1	-	-	0	-	
	Pełna (complete) kolposkopia z badaniem histopatologicznym, jeśli wskazane	1,10 (0,94–1,28)	6	0,027	0,99 (0,98–1,01)	6	0,001	
	Pełne (complete) badanie histopatologiczne	0,96 (0,84–1,11)	2	0,601	0,98 (0,89–1,08)	2	0,021	
System LBC	ThinPrep	1,07 (0,92–1,23)	6	0,047	1,00 (0,99–1,01)	5	0,053	
	AutoCyte	0,95 (0,81–1,11)	1	-	0,94 (0,87–1,01)	1	-	
	CellSlide	1,27 (0,75–2,15)	1	-	1,00 (0,95–1,05)	1	-	
	DNA-Citoliq	1,14 (0,85–0,51)	1	-	0,97 (0,95–0,99)	1	-	

Tabela 3. Krahn 2008. Bezpośrednie porównanie LBC i CC – metaanaliza

	Liczba grup badawczych/liczba pacjentek	Czułość – mediana (rozpiętość)	Oszacowana czułość (95% CI)	Swoistość – mediana (rozpiętość)	Oszacowana swoistość (95% CI)
Główna analiza					
Cytologia na podłożu płynnym	20 / 28 736	0,8111 (0,5259, 1,00)	0,8049 (0,7201, 0,8711)	0,7962 (0,1667, 1,00)	0,8260 (0,6939, 0,9085)
Cytologia konwencjonalna	20 / 39 377	0,6889 (0,5686, 0,9412)	0,7400 (0,6327, 0,8386)	0,8459 (0,3636, 1,00)	0,8675 (0,7421, 0,9454)
Różnica (LBC – CC)			0,0643 (-0,0650, 0,1879)		-0,0402 (-0,1986, 0,1057)
Analiza badań wysokiej jakości					
Cytologia na podłożu płynnym	6 / 6 898	0,795 (0,67, 1)	0,773 (0,662, 0,856)	0,855 (0,73, 0,98)	0,861 (0,541, 0,97)
Cytologia konwencjonalna	6 / 16 097	0,695 (0,64, 0,86)	0,694 (0,554, 0,91)	0,88 (0,75, 0,94)	0,90 (0,68, 0,99)
Różnica (LBC – CC)			0,077 (-0,172, 0,235)		-0,044 (-0,193, 0,4339)
Analiza badań z weryfikacją badaniem histopatologicznym					
Cytologia na podłożu płynnym	13 / 17,534	0,81 (0,53, 1,00)	0,802 (0,68, 0,88)	0,83 (0,46, 1,00)	0,8621 (0,73, 0,93)
Cytologia konwencjonalna	13 / 28,151	0,6878 (0,57, 0,90)	0,79 (0,65, 0,92)	0,87 (0,66, 1,00)	0,8584 (0,6881, 0,9571)
Różnica (LBC – CC)			0,0114 (-0,1657, 0,1644)		-0,0057 (-0,1884, 0,1729)
Analiza badań z testem ThinPrep jako interwencją					
Cytologia na podłożu płynnym	17 / 27,759	0,81 (0,53, 0,95)	0,809 (0,7521, 0,8576)	0,79 (0,1667, 1,00)	0,82 (0,631, 0,9162)
Cytologia konwencjonalna	17 / 28,547	0,69 (0,57, 0,94)	0,757 (0,661, 0,8541)	0,76 (0,31, 1,00)	0,858 (0,6881, 0,9553)
Różnica (LBC – CC)			0,051 (-0,061, 0,157)		-0,036 (-0,153, 0,244)

Tabela 4. Czułość i swoistość w 20 badaniach włączonych do przeglądu Krahn 2008

Autor, rok	Zastosowany system LBC	Poziom diagnostyczny	LBC		CC	
			czułość	swoistość	czułość	swoistość
Sheets <i>et al.</i> , 1995	TP	LSIL+/hist-pat+	0,74	0,76	0,67	0,76
Ferenczy <i>et al.</i> , 1996	TP	LSIL+/histopatologicznie zweryfikowany LSIL+	0,78	0,74	0,70	0,75
Sherman <i>et al.</i> , 1998	TP	LSIL+/niezależnie oceniony LSIL	0,81	0,97	0,68	0,94

Badanie	Wyniki						
Bolick and Hellman, 1998	TP	LSIL/biopsja+	0,95	0,58	0,85	0,36	
Hutchinson <i>et al.</i> , 1999	TP	ASCUS+/LSIL	0,88	0,90	0,69	0,96	
Ferris <i>et al.</i> , 2000	TP	LSIL+/CIN 1+	0,53	1,00	0,63	1,00	
Park <i>et al.</i> , 2001	TP	ASCUS+/CIN 1+	0,83	0,83	0,90	0,70	
Bergeron <i>et al.</i> , 2001	SP	LSIL+/CIN 1+	0,67	0,73	0,69	0,83	
Monsonogo <i>et al.</i> , 2001	TP	LSIL+/LSIL+ ustalony w drodze konsensusu niezależnych oceniających	0,81	0,48	0,69	0,64	
Baker, 2002	TP	LSIL+/CIN 1+	0,81	0,73	0,82	0,74	
Armstrong <i>et al.</i> , 2002	TP	LSIL+/ histopatologicznie zweryfikowany LSIL+	0,88	0,17	0,94	0,31	
Coste <i>et al.</i> , 2003	TP	LSIL+/CIN 1+	0,83	0,85	0,86	0,89	
Coste <i>et al.</i> , 2003	TP	LSIL+/CIN 1+	0,61	0,95	0,57	0,96	
Harkness <i>et al.</i> , 2003	TP	LSIL+/CIN 1+	0,76	0,46	0,62	0,66	
Ferreccio <i>et al.</i> , 2003	TP	ASCUS+/CIN3+	0,86	0,88	0,63	0,94	
Hussein <i>et al.</i> , 2005	TP	Mild D+/CIN2+	0,92	0,76	0,80	0,97	
Longatto-Filho <i>et al.</i> , 2005	SP	LSIL+/CIN3+	1,00	0,98	0,64	0,92	
Taylor <i>et al.</i> , 2006	TP	ASCUS+/CIN1+	0,73	0,86	0,79	0,87	
Cengel <i>et al.</i> , 2003	SP	LSIL+/LSIL	0,93	0,29	0,84	0,91	
Confortini <i>et al.</i> , 2004	TP	LSIL+/CIN2+	0,82	0,75	0,61	0,76	

Tabela 5. Krahn 2008. Czulość i swoistość metody ThinPrep dla różnych poziomów diagnostycznych

Cytologiczny poziom diagnostyczny/histopatologiczny poziom diagnostyczny	Liczba grup/liczba pacjentek	Oszacowana czulość (95% CI)	Oszacowana swoistość (95% CI)
ASCUS+ / CIN 1+	4 / 4,210	0.84 (0.73, 0.95)	0.78 (0.63, 0.93)
ASCUS+ / CIN 2+	4 / 27,307	0.89 (0.78, 1.00)	0.76 (0.49, 1.00)
ASCUS+ / CIN 3+	3 / 26,595	0.88 (0.74, 1.00)	0.92 (0.90, 0.93)
LSIL+ / CIN 1+	9 / 10,186	0.71 (0.61, 0.82)	0.86 (0.73, 0.98)
LSIL+ / CIN 2+	2/ 8,519	0.79 (0.67, 0.89)	-
LSIL+ / CIN 3+	1/ 8,082	-	-
HSIL+ / CIN 3+	1 / 8,082	-	-

Tabela 6. Krahn 2008. Porównanie odsetka preparatów niediagnostycznych ThinPrep vs. SurePath

Metoda LBC	Liczba grup/liczba pacjentek	Odsetek badań nie diagnostycznych (95% CI)
ThinPrep		
Odsetek niediagnostycznych badań LBC	44 / 704 813	2,24 (1,199, 3,29)
Odsetek niediagnostycznych badań CC	43 / 1 316 318	3,04 (1,92, 4,16)
Różnica (LBC – CC)		-0,813 (-1,87, 0,24)
SurePath		
Odsetek niediagnostycznych badań LBC	15 / 597 565	0,824 (0,14, 1,509)
Odsetek niediagnostycznych badań CC	15 / 692 406	3,31 (0,97, 5,67)
Różnica (LBC - CC)		-2,49 (-4,43, -0,55)

Badanie	Wyniki
	<p>Odczyt wspomagany komputerowo:</p> <p>FocalPoint Nie odnaleziono satysfakcjonujących dowodów na trafność diagnostyczną systemu FocalPoint w odczycie LBC w porównaniu z manualnym odczytem cytologii konwencjonalnej. Nie odnaleziono dowodów na przewagę, brak przewagi lub równoważność w zakresie trafności diagnostycznej systemu AutoPap w porównaniu do manualnego odczytu cytologii konwencjonalnej lub LBC.</p> <p>ThinPrep Imager <u>Trafność diagnostyczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotny wzrost wykrywalności zmian CIN 2+ w porównaniu z manualnym odczytem cytologii konwencjonalnej (poziom diagnostyczny pHSIL; dodatkowe 0,82 przypadku na 1000 kobiet poddanych badaniu przesiewowemu) (Davey 2007a). • Nieistotny wzrost wykrywalności zmian dysplastycznych wysokiego stopnia (poziom diagnostyczny pHSIL, 1,49 dodatkowych przypadków na 1000 kobiet poddanych badaniu przesiewowemu) (Roberts 2007). • Istotnie mniejsza liczba wyników fałszywie dodatnich w wykrywaniu zmian wysokiego stopnia dla poziomów diagnostycznych pHSIL lub HSIL w dwóch z trzech włączonych badań, w jednym z włączonych badań zachodzi możliwość błędu weryfikacji (verification bias). <p><u>Odsetek preparatów nienadających się do oceny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotny spadek liczby preparatów nienadających się do oceny w porównaniu z cytologią konwencjonalną (1,8% vs 3,1%; $P < 0,001$) (Davey 2007b). <p><u>Wskaźniki procesu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótszy czas odczytu (średnia różnica 7,18 preparatu na godzinę (95% CI 6,17 – 8,2) $P < 0,001$) (Davey 2007b).

Podsumowanie:

Włączone do analizy przeglądy systematyczne dowodzą, że:

- między technologiami LBC oraz CC nie wykazano różnic w zakresie względnej czułości lub bezwzględnej czułości i swoistości. Wskaźnik wyników fałszywie pozytywnych różnił się między sobą w zależności od badania. W przypadku badań obserwacyjnych autorzy wskazują, że nie wystąpiła znacząca różnica między LBC a CC. W przypadku badań RCT, wskaźnik wyników fałszywie pozytywnych był wyższy w jednym badaniu (NTCC, 1,97 dla CIN2+, 1,93 dla CIN3+) oraz nieznacznie niższy w drugim (NETHCON, 0,90 dla CIN2+, 0,89 dla CIN3+); oba wyniki były na granicy istotności statystycznej. Badania NETHCON 2009 oraz NTCC 2007 wskazują natomiast, że dzięki technologii LBC ilość niesatysfakcjonujących próbek jest niższa niż w przypadku CC (Vesco 2016);
- cytologia na podłożu płynnym jest technologią o wysokiej wartości diagnostycznej w wykrywaniu zmian przedrakowych i rakowych szyjki macicy. Ze względu na wysokie koszty, istnieją ograniczenia w stosowaniu LBC w regionach o niskich dochodach. Konwencjonalna cytologia to technologia odznaczająca się wysoką swoistością, co pozwala na prawidłowe wykluczenie zmian rakowych i przedrakowych szyjki macicy. Wadą CC jest natomiast niska czułość (Chen 2012);
- technologia ThinPrep charakteryzuje się wyższym odsetkiem nieprawidłowych rozmazów (1,3%) w porównaniu do technologii SurePath (0,3%) (Fontaine 2012);
- stwierdzono nieistotny statystycznie wzrost czułości LBC w porównaniu do CC w zakresie wykrywania zmian CIN 2+ dla progu diagnostycznego HSIL. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w swoistości między LBC a CC w zakresie wykrywania zmian CIN 2+ dla poziomów diagnostycznych: HSIL+ lub LSIL+. Stwierdzono niższą swoistość LBC w wykrywaniu zmian CIN 2+ dla poziomu diagnostycznego pLSIL. Ponadto stwierdzono istotny wzrost wykrywalności zmian dysplastycznych wysokiego stopnia w porównaniu z cytologią konwencjonalną. Odsetek preparatów nienadających się do oceny jest niższy dla LBC w porównaniu z CC, przy czym większa różnica występuje w wypadku metod LBC opartych na centrifugacji niż na filtracji. Analiza w podgrupach sugeruje występowanie różnic w zakresie trafności diagnostycznej i odsetka preparatów nienadających się do oceny pomiędzy technologiami oferowanymi przez poszczególnych producentów.

5.3.2. Ograniczenia:

1. W większości włączonych badań weryfikacja złotym standardem obejmowała jedynie pozytywne wyniki.
2. Z powodu dużej ilości odnalezionych na etapie wyszukiwania systematycznego badań przyjęto 10-letni próg odcięcia.

3. Część odnalezionych publikacji nie rozgranicza konkretnych technologii w ramach LBC. Wyniki przedstawione są ogólnie dla cytologii na podłożu płynnym.
4. W odnalezionych badaniach nie przedstawiono parametrów epidemiologicznych.
5. Odnalezione w wyniku wyszukiwania systematycznego badania nie odnoszą się do wszystkich dostępnych na rynku polskim technologii LBC.
6. Zdaniem analityków zgromadzony materiał sugeruje istnienie znaczących różnic pomiędzy poszczególnymi produktami wykorzystującymi technologię LBC w zakresie parametrów diagnostycznych. Z uwagi na fakt, iż określenie produktu o największej efektywności nie było przedmiotem niniejszego zlecenia, analitycy Agencji sugerują przeprowadzenie odrębnej analizy w tym zakresie.
7. W większości włączonych do analizy badań nie zawarto danych pierwotnych, w związku z tym niemożliwa była weryfikacja parametrów diagnostycznych podanych przez autorów.
8. Zlecenie nie uwzględnia metod alternatywnych innych niż cytologia konwencjonalna. Opinie ekspertów i odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na wysoką wartość diagnostyczną testów molekularnych w kierunku wirusa HPV. Analitycy Agencji sugerują poszerzenie spektrum ocenianych technologii, co prawdopodobnie wymagać będzie wprowadzenia istotnych zmian w programie przesiewowym.

5.3.3. Opis zastosowania produktu BD SurePath jako testu służącego do wykrywania stanów przedrakowych, komórek atypowych oraz wszystkich pozostałych kategorii cytologicznych zgodnie z klasyfikacją Bethesda w ramach programów przesiewowych i wykrycia raka szyjki macicy

Raport Instytutu Arcana, opisujący zastosowania produktu BD SurePath jako testu służącego do wykrywania stanów przedrakowych, komórek atypowych oraz wszystkich pozostałych kategorii cytologicznych zgodnie z klasyfikacją Bethesda w ramach skriningu i wykrycia raka szyjki macicy, porównuje technologię SurePath z cytologią konwencjonalną oraz technologią ThinPrep. Wykonanie przeglądu zlecone zostało przez firmę Becton Dickinson, producenta i dystrybutora technologii SurePath. Autorzy opracowania HTA porównując cytologię konwencjonalną z technologią SurePath, powołują się na 13 badań, pochodzących z lat 1997 – 2010, które odnaleziono w wyniku wyszukiwania systematycznego oraz 2 badania, w których porównuje się technologie SurePath i ThinPrep z lat 2011 i 2013. We wszystkich badaniach populację stanowiły kobiety kwalifikujące się do badania cytologicznego w ramach badania przesiewowego w zakresie RSM oraz kobiety należące do grupy podwyższonego ryzyka. Oceny jakości rozmazu dokonano na podstawie wyników 32 badań naukowych (porównanie SurePath i konwencjonalnej cytologii) oraz 6 badań naukowych (porównanie SurePath i ThinPrep), różniących się metodologią. Z przeglądu wykluczono badania, w których jako interwencję przyjęto technologię inną niż oceniana (SurePath), badania nieposiadające testu referencyjnego, badania, w których oceniano wartość diagnostyczną testu SurePath w ramach wstępnego skriningu preparatów oraz badania, które uwzględniają inne punkty końcowe niezwiązane z diagnostyką. Jako punkty końcowe przyjęto czułość, swoistość, wartość predykcyjną wyniku dodatniego, wartość predykcyjną wyniku ujemnego, jakość rozmazu, zapadalność i umieralność na raka szyjki macicy, jakość życia pacjenta. Do przeglądu włączono pełnotekstowe publikacje w języku polskim i angielskim. Autorzy publikacji nie zastosowali odcięcia czasowego.

Z raportu Arcana wynika, że:

- test SurePath charakteryzuje się wyższą czułością w porównaniu do cytologii konwencjonalnej – w zależności od przyjętego poziomu diagnostycznego czułość testu SurePath wynosi od 33% do 100%, natomiast czułość cytologii konwencjonalnej –26–93%.

- W przypadku testu SurePath istnieje duża rozbieżność pomiędzy wartością swoistości w poszczególnych badaniach. Ma to związek z dużą niejednorodnością w zakresie przyjętych w publikacjach poziomów diagnostycznych i w grupie kobiet niskiego ryzyka zachorowania na RSM wynosi od 83,7 do 100%. W przypadku cytologii konwencjonalnej, wartość swoistości wynosi od 91,9% do 98%.

- u pacjentek z niskim prawdopodobieństwem wystąpienia RSM, PPV dla prognozy diagnostycznej równego ASCUS+/CIN1+ dla SurePath i cytologii konwencjonalnej wynosi odpowiednio 28% i 27%. W przypadku cytologii konwencjonalnej wartości PPV rosną w miarę przesunięcia prognozy diagnostycznej w kierunku bardziej zaawansowanych zmian. W populacji kobiet, u których ryzyko wystąpienia RSM jest wyższe, wartość ta wynosi 74% do 92%, w zależności od poziomu diagnostycznego (dla SurePath), natomiast w przypadku cytologii konwencjonalnej wartość ta wynosi od 75% do 94%

- wartość NPV w populacji kobiet o niskim ryzyku zachorowania na RSM jest zbliżona w obu grupach i wynosi od 90% do 100%, w zależności od przyjętego poziomu diagnostycznego. W populacji kobiet należących do grupy wyższego ryzyka NPV dla testu SurePath w zależności od progu diagnostycznego wynosi od 33% do 87%. W przypadku cytologii konwencjonalnej NPV wynosi od 36% do 88%.

- odsetek preparatów nienadających się do oceny jest niższy w grupie kobiet kwalifikujących się do badania cytologicznego przy zastosowaniu testu SurePath w porównaniu z grupą kobiet, którym wykonano cytologię klasyczną. Stwierdza się również widoczny i spójny trend w zakresie niższego odsetka preparatów warunkowo nadających się do oceny wśród pacjentek, u których zastosowano test SurePath zamiast cytologii konwencjonalnej.

- Użycie szczoteczki Cervix (Rovers) w przypadku zastosowania testu SurePath wiąże się z niższą szansą na uzyskanie rozmazów warunkowo nadających się do oceny niż w przypadku konwencjonalnej cytologii

- Przeprowadzone na grupie kobiet o niskim ryzyku występowania RSM badania dowodzą, że technologia SurePath charakteryzuje się wyższą czułością (91,4%) w porównaniu do technologii ThinPrep (82,9%). W populacji pacjentek należących do grupy wysokiego ryzyka zachorowania na RSM czułość testu przy progu diagnostycznym równym ASCUS+ jest porównywalna i wynosi 83,7% dla SurePath i 81,9% dla ThinPrep. Czułość obu testów wzrosła wraz z przesunięciem progu diagnostycznego w kierunku zmian bardziej zaawansowanych; dla progu diagnostycznego równego LSIL+ oraz HSIL+ dla testu SurePath wynosi odpowiednio 70,0% oraz 54,7%, natomiast w przypadku ThinPrep – 61,4% oraz 20,5%.

- testy SurePath i ThinPrep charakteryzują się wysoką swoistością: dla SurePath wynosi ona 86,6%, podczas gdy dla testu ThinPrep – 87,0%. W populacji kobiet wysokiego ryzyka zachorowania na RSM swoistość testu SurePath w wykrywaniu zmian ASCUS+/CIN2+ wynosi 66,9%, podczas gdy dla testu ThinPrep – 61,6%.

- w populacji pacjentek z niskim prawdopodobieństwem występowania RSM, PPV dla testu SurePath wynosi 20,4% (95% CI: 14,8 – 27,4); dla ThinPrep wartość ta wynosi 21,1% (95% CI: 15,5 – 28,1). W populacji kobiet o wyższej wartości predykcyjnej wyniku dodatniego przy progu odcięcia ASCUS+/CIN2+ wynosi 47,1% (SurePath) i 43,3% (ThinPrep). Wraz z przesunięciem punktu odcięcia w stronę zmian bardziej zaawansowanych rośnie też PPV dla obydwu testów.

- w populacji kobiet o niskim ryzyku zachorowania na RSM wartość predykcyjna wyniku ujemnego przy progu ASCUS+/CIN2+ dla testu SurePath wynosi 99,6% (95% CI: 98,9% – 99,9%) i jest zbliżona do wartości obliczonej dla testu ThinPrep, która wynosi 99,2% (95% CI: 98,3 – 99,6). W populacji kobiet, wśród których ryzyko występowania zmian atypowych i raka szyjki macicy jest wyższe, NPV dla SurePath wynosi 92,1%, podczas gdy dla ThinPrep 90,5%.

- zastosowanie testu SurePath wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem liczby preparatów nienadających się do oceny w porównaniu z testem ThinPrep.

5.3.4. Dodatkowa analiza badań pierwotnych przedłożonych przez producentów i dystrybutorów sprzętu medycznego

W poniższych tabelach zestawiono badania pierwotne przedłożone przez firmy inMedicon oraz Becton Dickinson. Z przeglądu wykluczono 6 badań pierwotnych, które nie spełniały kryteriów włączenia opisanych w schemacie PICOS, nie uwzględniając typu badania oraz ograniczenia czasowego.

Tabela 23. Badania pierwotne otrzymane od firmy InMedicon, system Liqui-Prep (LPT).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski
<p>Roghaei 2010</p> <p><u>Cel:</u> porównanie metody Liquiprep (LP) z cytologią konwencjonalną (CC)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> IIIB</p>	<p>- badania bez randomizacji, cross-sectional</p> <p>- badanie jednośrodkowe, jednonarodowe (Al.-Zahra Hospital of Isfahan University, Iran)</p> <p>- czas trwania: sierpień 2008 – grudzień 2008</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Bezobjawowa (bez objawów, tj. świądu, pieczenia, suchości, upławów, krwawienia) populacja kobiet w wieku 20–67 lat, które przechodzą okresowe badania, w tym 97 kobiet przed menopauzą i 60 po menopauzie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci z historią: - histerektomii - chemioterapii - radioterapii - terapii hormonalnej - makroskopowych zmian patologicznych</p> <p><u>Liczba próbek:</u> Grupa A (CC): 153 Grupa B (LBC): 153</p>	<p><u>Pierwszorządowe:</u> - przydatność diagnostyczna, określana jako liczba: preparatów nadających się do oceny warunkowo, nienadających się do oceny - liczba komórek szyjki macicy i strefy przejściowej widocznych na szkiełku, które obejmują komórki dysplastyczne - liczba zdegenerowanych komórek, jaka widoczna jest na obszarze przy największym możliwym powiększeniu mikroskopu (HPF) - dla kobiet po menopauzie – liczba eozynofilowych komórek pyknotycznych i komórek wrzecionowatych, ziarnistości zasadochłonnych, filamentów zasadochłonnych</p>	<p>- średnia wieku pacjentek wynosiła 42,28 roku (zakres: 20–67 lat)</p> <p>- łącznie 153 pacjentki, w tym: 93 pacjentki przed menopauzą i 60 pacjentek po menopauzie</p> <p>- liczba preparatów nadających się do oceny: ~ U kobiet przed menopauzą: 31,9% (30) dla CC vs 62,4% (58) dla LBC; p = 0,0001 ~ U kobiet po menopauzie: 18,3% (11) dla CC vs 65% (39) dla LBC; p = 0,0001</p> <p>- liczba preparatów nienadających się do oceny: ~ U kobiet przed menopauzą: ~24,7% (23) dla CC vs 7,5% (7) dla LBC; p = 0,0001 ~ U kobiet po menopauzie: 25,0% (15) dla CC vs 5,0% (3) dla LBC; p = 0,0001</p> <p>Inne zmiany morfologiczne w grupie postmenopauzalnej wykazują istotną różnicę pomiędzy CC a LBC. W grupie pomenopauzalnej obecność filamentów zasadochłonnych określona jakościowo jako pozytywną lub negatywną. W badaniu CC stwierdzono 13 przypadków negatywnych (21,7%) oraz 47 przypadków pozytywnych (78,3%). Wszystkie 13 przypadków negatywnych potwierdzono jako negatywne w badaniu LBC. W badaniu LBC również stwierdzono: 13 przypadków pozytywnych (21,7%) oraz 47 przypadków pozytywnych (78,3%) (p=0,0001).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski
<p>Canda 2009</p> <p><u>Cel:</u> porównanie metody LiquiPrep (LP) z cytologią konwencjonalną (CC)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> IIIB</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie dwuramienne, jednoośrodkowe, jednonarodowe (Kent Hospital, Turcja) - czas trwania badania: styczeń 2005 – styczeń 2009 - interwencja: LiquiPrep; - komparator: cytologia konwencjonalna 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety w wieku 19-64 lat, które zgłosiły się na rutynowe badania do jednostki badawczej i są w grupie niskiego ryzyka narażenia na raka szyjki macicy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiany złośliwe lub dysplazja szyjki macicy - ciąża - histerektomia - leczenie zmian CIN - wkładka domaciczna <p><u>Liczba pacjentek/preparatów:</u> Grupa A (CC): 2000 Grupa B (LP): 4000</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - każdy wynik testu dotyczący anomalii komórek płaskokomórkowych 	<ul style="list-style-type: none"> - W porównaniu z cytologią konwencjonalną, Liquiprep charakteryzuje się znacznie mniejszą liczbą niesatysfakcjonujących próbek (0,1 dla LP i 0,8% dla CC; poziom ufności $p < 0,01$) -LBC w porównaniu do CC wykrywa znacznie więcej zmian typu ASC (odpowiednio 3,12% i 0,5%); dane istotne statystycznie ($p < 0,01$) - LBC w porównaniu do CC wykrywa więcej zmian typu LSIL (odpowiednio 2,25% i 1,4%); dane istotne statystycznie ($p < 0,05$) - poziom wykrywalności zmian HSIL był porównywalny (0,25% dla LP i 0,2% dla CC) - stosunek zmian ASC do LSIL dla LP wynosi 1,38%, dla CC – 0,35% - Metoda LiquiPrep pozwala na zwiększenie wykrywalności zmian typu ASC w porównaniu do konwencjonalnej cytologii, charakteryzuje się mniejszą liczbą niesatysfakcjonujących bądź satysfakcjonujących, ale z pewnymi ograniczeniami próbek.
<p>Deshou 2009</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności metody badań cytologicznych przy wykorzystaniu technologii LPT</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> IIIE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne, randomizowane badania przeprowadzone w jednym ośrodku (Jiangxi Province Women and Children Health Care Hospital) - 2 ramiona - standard referencyjny: przy dodatnim wyniku cytologii – dalsze badania (kolposkopia, biopsja z badaniem histopatologicznym) - typu hipotezy, - okresu obserwacji: styczeń 2004 do maja 2007 - interwencja: LBC (technologia LPT) - komparator: CC 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak opisanych kryteriów</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak opisanych kryteriów</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: n = 31 500 Grupa B: n = 31 500</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźniki wykrywalności zmian <p><u>Pozostałe:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> - istnieje znacząca różnica pomiędzy wykrywalnością zmian pomiędzy CC a LBC: LSIL: 95,4 % dla dla LBC i 78,9% dla CC; $p = 0,001$ HSIL: 90,2% dla LBC i 76,1% dla CC - różnice w wykrywalności AGC i GCC ACG: 61,5% dla LBC i 60% dla CC GCC: 83,3% dla LBC i 80% dla CC

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski
Khaniki 2009 Cel: porównanie metody LiquriPrep (LP) z cytologią konwencjonalną (CC) Źródło finansowania: b.d. klasa dowodów*: IIIB	<ul style="list-style-type: none"> - porównanie metody LiquriPrep (LP) z cytologią konwencjonalną (CC) - złoty standard: kolposkopia z następczym badaniem histopatologicznym - badania przekrojowa, metoda split-sample - badanie jednośrodkowe (NGO, Teheran) - badanie obejmujące 1265 próbek z okresu 20 miesięcy 	<u>Kryteria włączenia:</u> Populacja kobiet w wieku 19-78 lat <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak <u>Liczba próbek:</u> Grupa A: 1265 Grupa B: 1265	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - czułość - swoistość - dodatnia wartość predykcyjna - ujemna wartość predykcyjna - całkowita dokładność 	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany typu ASCUS diagnozowane były częściej w przypadku CC niż LBC (odpowiednio 1,43 i 0,79%) - 50% zmian ASCUS wykrytych w badaniu LBC oraz 60% zmian ASCUS wykrytych w badaniu CC, po badaniu histopatologicznym okazało się być śródłonkowymi zmianami dysplastycznymi - LiquriPrep to technologia, która charakteryzuje się większą ilością satysfakcjonujących próbek (95,1%) w porównaniu do cytologii konwencjonalnej (91,9%); różnica nieistotna statystycznie - wg badań technologia LBC (LiquriPrep) charakteryzuje się wyższą czułością (83%) i swoistością (98%) w porównaniu do klasycznej cytologii (odpowiednio 66% i 86%) - wartość PPV dla LBC i CC wynoszą odpowiednio 83% i 33% - wartość NPV dla LBC i CC wynoszą odpowiednio 96% i 96%
Behdash 2008 Cel: porównanie metody LiquriPrep z cytologią konwencjonalną Źródło finansowania: b.d. klasa dowodów*: IIIB	<ul style="list-style-type: none"> - badania prospektywne, typu „split-sample”, z randomizacją - złoty standard: kolposkopia z następczym badaniem histopatologicznym - badania jednośrodkowe (Vali Asr University Hospital gynecology clinic) - zaślepienia (both specimens were sent blindly) - czas trwania badania: luty 2005-marzec 2006 - interwencja: LiquriPrep; konwencjonalna cytologia 	<u>Kryteria włączenia:</u> Populacja znajdująca się w grupie niskiego ryzyka, wiek pacjentek: 19-79 lat <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak <u>Liczba próbek:</u> Grupa A: 506 Grupa B: 506	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - czułość - swoistość - dodatnia wartość predykcyjna - ujemna wartość predykcyjna - całkowita dokładność <u>Pozostałe:</u> brak	<ul style="list-style-type: none"> - wyniki badań sugerują, że technologia LBC (LiquriPrep) charakteryzuje się wyższą czułością (83%) i swoistością (98%) w porównaniu do klasycznej cytologii (odpowiednio 66% i 86%) - LiquriPrep to technologia, która charakteryzuje się większą ilością satysfakcjonujących próbek (94,7%) w porównaniu do cytologii konwencjonalnej (92,1%) - zmiany ASCUS diagnozowane były częściej przy użyciu CC niż LBC (1,56 i 0,79%) - 50% zmian ASCUS wykrytych w badaniu LBC oraz 12,5% zmian ASCUS wykrytych w badaniu CC, po badaniu histopatologicznym okazało się być zmianami dysplastycznymi
Uwagi: *klasa dowodów wg wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT				

Tabela 24. Badania pierwotne otrzymane od firmy BD, system SurePath

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wyniki
Jeong 2017 Cel: Porównanie odsetka	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne badanie wielośrodkowe 	<u>Kryteria włączenia:</u> Preparaty przekazane przez szpitale lub	<u>Pierwszorzędowe:</u>	Łącznie otrzymano 38 956 próbek z ośmiu szpitali oraz trzech komercyjnych laboratoriów. Średni odsetek

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wyniki
<p>niesatysfakcjonujących rozmazów między cytologią konwencjonalną a LBC.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> inne</p>	<p>- przedział czasowy: lipiec 2014 do stycznia 2015</p> <p>- interwencja: preparaty przygotowane metodą LBC</p> <p>- komparator: preparaty przygotowane za pomocą cytologii konwencjonalnej</p>	<p>laboratoria, minimalna ilość: 500</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba preparatów:</u></p> <p>LBC: n=23 084 (szpitale n=19 591; laboratoria komercyjne, n=3 493)</p> <p>Cytologia konwencjonalna: n=15 872 (szpitale, n=13 299; laboratoria komercyjne n=2573)</p> <p>Łącznie: 38 956</p>	<p>odsetek niesatysfakcjonujących rozmazów</p>	<p>niesatysfakcjonujących rozmazów dla technologii LBC był znacząco niższy niż w przypadku CC (1,26% LBC, 3,31% CC, p=0,018). W zakresie próbek LBC, próbki ze szpitali wykazywały mniejszy odsetek niż w laboratoriach (0,65% szpitale, 2,89% laboratoria).</p>
<p>Rozemeijer 2017</p> <p><u>Cel:</u> porównanie częstości występowania raka szyjki macicy, zdiagnozowanego w ciągu 72 miesięcy po badaniu cytologicznym metodą konwencjonalną oraz płynną (SurePath i ThinPrep)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> IIID</p>	<p>- badania kohortowe retrospektywne</p> <p>- wieloośrodkowe (Holandia)</p> <p>- okres badania: od stycznia 2000 do marca 2013</p> <p>- interwencja: LBC (SurePath lub ThinPrep) i konwencjonalna cytologia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- kobiety z normalnym rozmazem cytologicznym</p>	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <p>- skumulowana po 72 miesiącach od badania cytologicznego częstość występowania raka szyjki macicy</p>	<p>Łączna częstość zachorowań w przeciągu 72 miesięcy wynosiła 58,5 (95% CI, 54,6 do 62,7) na 100 000 dla konwencjonalnych próbek cytologicznych, w porównaniu z 66,8 (56,7 do 78,7) dla ThinPrep i 44,6 (37,8 do 52,6) dla SurePath. W porównaniu z konwencjonalną cytologią ryzyko było o 19% niższe o 19% (współczynnik ryzyka 0,81, 95% CI 0,66 do 0,99) dla SurePath. W przypadku ThinPrep zagrożenie było średnio o 15% większe (współczynnik ryzyka 1,15, 95 CI, 0,95 do 1,38)</p>
<p>Rebolj 2015</p> <p><u>Cel:</u> Porównanie cytologii LBC, odczytu wspomagane komputerowo oraz cytologii konwencjonalnej</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> IIID</p>	<p>- badanie retrospektywne wieloośrodkowe</p> <p>- przedział czasowy: 1 stycznia 1998 do 31 grudnia 2007</p> <p>- interwencja: cytologia wykonana za pomocą preparatów LBC (ThinPrep, SurePath), cytologia konwencjonalna oraz odczyty wspomagane</p> <p>- komparator: brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Próbki w określonym przedziale czasowym, wśród populacji w wieku 23–59 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> dane z ośrodków Hillerod oraz Rocksilde z roku 2007, z powodu reorganizacji ośrodków</p> <p><u>Liczba preparatów:</u></p> <p>Rockilde (CC) n=283 310,</p> <p>Hvidovre/Copenhagen (CC, SurePath) n=283 310,</p>	<p><u>Pierwszorządowy:</u></p> <p>Wskaźniki diagnostyczne testów w zakresie zdolności wykrywania zmian CIN</p>	<p>W grupie wiekowej 23–29 lat, SurePath/FocalPoint (urządzenie do odczytu automatycznego preparatów SurePath) wykazują statystycznie istotny wzrost wykrywalności zmian CIN3+ o 85% w porównaniu z manualnym odczytem cytologii. W przypadku ThinPrep, wykrywalność wzrosła 11%. W przedziale wiekowym 30–44 lata, wzrost wykrywalności zmian przy wykorzystaniu technologii SurePath/FocalPoint wyniósł 58%, dla ThinPrep wzrost o 16%. W wieku 45–59 lat wśród obu technologii nie występowały znaczące</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wyniki
		Hvidovre/Frederiksberg (CC, SurePath) n=38 831, Hillerod (CC, SurePath) n=71 915, Odense (CC, ThinPrep) n=129 057		zmiany w wykrywaniu zmian CIN3+.
Rozemeijer 2015 <u>Cel:</u> Porównanie SurePath, ThinPrep oraz konwencjonalnej cytologii jako pierwotnego testu przesiewowego. <u>Źródła finansowania:</u> b.d. <u>klasa dowodów*:</u> IIID	- badanie retrospektywne - przedział czasowy: 2000-2013 - interwencja: Cytologia LBC wykonana metodą SurePath, ThinPrep - komparator: cytologia konwencjonalna	<u>Kryteria włączenia:</u> Dane umieszczone w rejestrze histo- i cytopatologicznym „PALGA” <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak <u>Liczba preparatów:</u> CC, n=3 118 685, SurePath, n=1 313 731, ThinPrep, n=1 584 587	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek preparatów zawierających graniczną/łagodną dyskariozę komórkową (ang. borderline/mildly dyskaryotic, BMD), rozmazów >BMD, rozmazów sklasyfikowanych jako CIN oraz odsetek wykrycia raka szyjki macicy.	Użycie technologii SurePath skutkowało zwiększeniem odsetka pierwotnych preparatów klasyfikowanych jako >BMD (OR=1,12 [95% CI 1,09-1,16]). Odsetek wykrycia zmian CIN I oraz CIN2+ wzrósł o 14% (OR =1,14 [95% CI 1,08-1,20]) oraz 8% (OR=1,08 [95% CI 1,05-1,12]). Wskaźnik wykrycia zmian nowotworowych nie uległ zmianie. Użycie technologii ThinPrep nie wpłynęło na zmiany w zakresie klasyfikacji rozmazu, natomiast wykrycie zmian nowotworowych było niższe (OR=0,87 [95%CI, 0,75-1,01])
Rask 2013 <u>Cel:</u> Wpływ nowych technologii w badaniach przesiewowych raka szyjki macicy. <u>Źródła finansowania:</u> Danish Cancer Society, Danish Strategic Research Council <u>klasa dowodów*:</u> IIID	- retrospektywne badanie wieloośrodkowe - przedział czasowy: 1998 - 2007 - interwencja: preparaty przygotowane metodą LBC (SurePath, ThinPrep) - komparator: preparaty przygotowane za pomocą cytologii konwencjonalnej	<u>Kryteria włączenia:</u> Populacja kobiet w wieku 23-59 lat, poddana rutynowemu badaniu przesiewowemu <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak <u>Liczba preparatów:</u> N= 489 960 Hillerod (SurePath) n=199 268 Odense (ThinPrep) n=132 864 Roskilde (cytologia konwencjonalna) n=157 828	<u>Pierwszorzędowy:</u> Różnice w wartościach diagnostycznych nowo wprowadzonych technologii (LBC)	Skutkiem wprowadzenia technologii SurePath było zwiększenie wykrywalności nieprawidłowych wyników wśród kobiet w wieku 23-29 lat z 4,6% do 6,1% (względny odsetek: 1,31 [95% CI, 1,08-1,61]), oraz spadek u kobiet w wieku 45-49 lat z 2,9% do 2,0% (względny odsetek: 0,71 [95% CI, 0,60-0,83]). Dla technologii ThinPrep wskaźnik wykrywalności nieprawidłowych wyników w obu grupach wiekowych spadł, 23-29 lat z 7,7% do 6,8% (względny odsetek: 0,89 [95% CI, 0,78-1,02]) oraz w grupie wiekowej 45-59 z poziomu 3,4% do 1,0% (względny odsetek: 0,30 [95% CI, 0,24-0,37]).
Kitchener 2011 <u>Cel:</u> Porównanie odczytu manualnego z odczytem wspomaganym komputerowo.	- randomizowane badanie kliniczne, - przedział czasowy: 1 marca 2006, 28 luty 2009 - interwencja: odczyt automatyczny (ThinPrep Imaging System,	<u>Kryteria włączenia:</u> Grupa wiekowa 25-64 lat, populacja ogólna <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak	<u>Pierwszorzędowy:</u> czułość odczytu wspomaganego komputerowo względem odczytu manualnego dla CIN2+	Odczyt automatyczny jest 8% mniej czuły od odczytu manualnego (względna czułość 0,92%, 95% CI, 0,89-0,95), co było równoznaczne z redukcją absolutną czułości 6,3%, zakładając, że wartość czułości odczytu manualnego wynosi 79%.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wyniki
<p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health research Health Technology Assessment</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> IIA</p>	<p>FocalPoint GS Imaging System) z dodatkowym odczytem manualnym</p> <p>- komparator: odczyt manualny</p>	<p><u>Liczba preparatów:</u></p> <p>N=73 266</p> <p>Odczyt manualny: n=24 688;</p> <p>Odczyt automatyczny: n=48 578</p>		<p>Swoistość odczytu automatycznego w porównaniu do odczytu manualnego wzrasta o 0,6% (1,006, 95% CI, 1,005-1,007)</p>
<p>Kenyan 2010</p> <p><u>Cel:</u> Porównanie zdolności technologii ThinPrep i SurePath w zakresie analizowania próbek z nadmierną ilością śluzu</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> inne</p>	<p>- badanie typu split-sample,</p> <p>- przedział czasowy: brak danych</p> <p>- interwencja: porównanie technologii LBC: ThinPrep i SurePath</p> <p>- komparator: brak</p> <p>- po 100 mikrolitrów zawiesiny komórkowej z zebranych podłoży zostało umieszczonych na płytkach ThinPrep oraz SurePath. Na każdej z 5 płytek danej technologii umieszczono następnie 250, 500, 1000 oraz 2000 mikrolitrów śluzu szyjkowego (jedna próbka bez dodatku śluzu)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Próbki zebrane poprzez połączenie resztek komórkowych z 15 podłoży SurePath pozostałych po rutynowym badaniu przesiewowym</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba preparatów:</u></p> <p>Wykonano 10 serii testów; w każdej wykorzystano 5 preparatów ThinPrep oraz 5 preparatów SurePath.</p> <p>Łącznie: 100 próbek</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> liczba komórek dysplastycznych w przygotowanym preparacie</p>	<p>W próbkach przygotowanych technologią SurePath nie występował spadek ilości komórek nadających się do oceny. W preparacie ThinPrep, zauważono istotny spadek ilości komórek.</p> <p>Dodanie zawiesiny komórkowej w preparacie SurePath nie skutkuje spadkiem ilości komórek dysplastycznych nadających się do oceny. Zawiesina nie wpływa tym samym na możliwości oceny przez cytodiagnostę.</p> <p>W preparacie ThinPrep po dodaniu zawiesiny komórkowej zauważa się zmniejszoną ilość widocznych komórek dysplastycznych, co za tym idzie ocena preparatu może być utrudniona.</p>
<p>Nance 2007</p> <p><u>Cel:</u> Badanie miało na celu ocenić zdolności diagnostyczne testów w 10 letniej perspektywie czasowej.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> IIID</p>	<p>- retrospektywne badanie jednośrodkowe,</p> <p>- przedział czasowy: 1 stycznia 1995 do 31 grudnia 2004, baza danych szpitala Rex Hospital Department of Pathology, Raleigh, Północna Karolina</p> <p>- interwencja: porównanie technologii konwencjonalnej, ThinPrep, SurePath</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Populacja ogólna</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Brak próbek z programów szkoleniowych oraz klinik wysokiego ryzyka</p> <p><u>Liczba preparatów:</u></p> <p>Suma preparatów włączonych w przeciągu 10 lat:</p> <p>Cytologia konwencjonalna: 128 630</p> <p>ThinPrep: 88 575</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> wykrywalność zmian HSIL oraz ilości niesatysfakcjonujących próbek</p>	<p>Wskaźniki wykrycia zmian HSIL był znacząco wyższy, dla obu testów w technologii LBC, niż w cytologii konwencjonalnej przy wspólnym ilorazie szans 1,53 (95% CI, 1,26 – 1,86, p<0,0001)</p> <p>Technologia SurePath w porównaniu z technologią ThinPrep, wykazała wyższą zdolność wykrycia zmian HSIL przy OR= 1,37 (95% CI, 1,10 – 1,71, p=0,005)</p> <p>Badanie za pomocą technologii SurePath wykazało najmniejszy wskaźnik niesatysfakcjonujących rozmazów.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wyniki
		SurePath: 92 875		
<p>Moriarty 2006</p> <p><u>Cel:</u> Ocena ilości niesatysfakcjonujących rozmazów i praktyk laboratoriów, na podstawie badania ankietowego College of American Pathologists</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> inne</p>	<p>- badanie retrospektywne</p> <p>- przedział czasowy: ankieta – 2007, dane z roku 2006</p> <p>- interwencja: porównanie technologii ThinPrep, SurePath oraz cytologii konwencjonalnej w zakresie odsetka niesatysfakcjonujących rozmazów i ich przyczyn</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Wypełnione ankiety laboratoryjne</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>brak</p> <p><u>Liczba preparatów:</u></p> <p>Ankiety wysłano do 1621 laboratoriów, odpowiedź uzyskano z 674.</p> <p>354 laboratoria zgłosiły pełne dane dotyczące wszystkich technologii.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>odsetek nieprawidłowych rozmazów, zgłaszanego powodu nieprawidłowego rozmazu</p>	<p>Technologia SurePath wykazała najmniejszy odsetek niesatysfakcjonujących rozmazów (50 percentyl, 0,3; 95 percentyl, 1,3), konwencjonalna cytologia wykazała najwyższy 95 percentyl (50 percentyl, 1,1; 95 percentyl, 3,4). Technologia ThinPrep wykazała najwyższy 50 percentyl (50 percentyl, 1,1; 95 percentyl, 3,4). Zbyt mała ilość komórek płaskonabłonkowych była zgłaszana jako główna przyczyna niesatysfakcjonujących rozmazów w przypadku cytologii konwencjonalnej. W przypadku LBC najrzadziej zgłaszanym powodem były artefakty w preparacie z powodu suszenia powietrzem.</p>
<p>Sweeney 2006</p> <p><u>Cel:</u> porównanie efektywności preparatów ThinPrep i SurePath w przypadku występujących niekorzystnych czynników.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>klasa dowodów*:</u> inne</p>	<p>- badanie eksperymentalne</p> <p>- przedział czasowy: brak</p> <p>- interwencja: preparaty ThinPrep i SurePath przygotowane na podłożu SurePath, poddane zanieczyszczeniu przygotowanym preparatem na bazie krwi w ilości od 50 do 3000 m krolietrów</p> <p>-komparator: brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- brak danych</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- brak danych</p> <p><u>Liczba preparatów:</u></p> <p>Włączono 120 przygotowanych do odczytu preparatów (60 SurePath, 60 ThinPrep), przygotowanych z 15 pobranych próbek SurePath</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Komórkowość (ang. Cellularity) preparatów w zależności od objętości dodanego preparatu na bazie krwi (średnia liczba komórek nabłonka na polu o powiększeniu 40x, wyliczona z 5 pól)</p>	<p>Dokonano 6 prób, w każdej 10 preparatów TP i SP zostało poddane działaniu odpowiednio: 0, 50, 100, 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000 mikrolitrów preparatu na bazie krwi.</p> <p>W przypadku technologii ThinPrep w próbcie niezanieczyszczonej komórkowość wynosiła odpowiednio: 62,4, 44,6, 64,8, 62,6, 64,2, 59,8. Wartości komórkowości w każdej próbie, po dodaniu 50 m krolietrów preparatu krwi wynosiła 0,0-1,0.</p> <p>W przypadku preparatu SurePath, w próbcie niezanieczyszczonej komórkowość wynosiła odpowiednio: 58,2, 26,4, 93,4, 91,4, 105,8, 66,6. Komórkowość spada do poziomu 0,0-1,0 w kolejnych próbkach po dodaniu następującej ilości preparatu krwi: 3000, 1000, 2000, 2000, 2000, 3000.</p>
<p>Islam 2003</p> <p><u>Cel:</u> Wpływ ponownego przetwarzania niesatysfakcjonującego rozmazu z powodu</p>	<p>- prospektywne badanie jednoosrodkowe</p> <p>- przedział czasowy: nie podano, 1 rok</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Próbki przekazane do laboratorium Uniwersytetu Texas Southwestern Medical Center oraz Parkland</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>odsetek niesatysfakcjonujących rozmazów</p>	<p>Wskaźnik ogólny niesatysfakcjonujących rozmazów w wyniku badania wyniósł 8,32% (4767/57296). Po zastosowaniu kwasu octowego na preparatach</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wyniki
obecności krwi przy pomocy lodowatego kwasu octowego na odsetek niesatysfakcjonujących rozmazów ThinPrep. <u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>klasa dowodów*</u> : inne	- interwencja: ponowne przetworzenie niesatysfakcjonującego rozmazu przy pomocy 99,5%-99,9% kwasu octowego.	Health and Hospital System in Dallas, Texas. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Próbki zawierające nieprawidłowe komórki nie były oznaczane jako nieprawidłowe <u>Liczba preparatów:</u> ThinPrep: n=57 296		zanieczyszczonych krwią (2593/4767), wskaźnik niesatysfakcjonujących rozmazów spadł do wartości 5,47% (3134/57296). Z 2593 próbek poddanych przetworzeniu 62,98% (1633 do 2593) było odpowiednich do oceny.
Uwagi: *klasa dowodów wg wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT				

Podsumowanie:

Z przedłożonych przez producentów i włączonych do analizy badań wynika, że:

- liczba niesatysfakcjonujących wymazów uzyskanych przy zastosowaniu technologii LBC (Liqui-Prep) jest znacznie niższa lub niższa niż w przypadku wymazów uzyskanych metodą konwencjonalną (CC). Dotyczy to zarówno kobiet przed, jak i po menopauzie (Roghaei 2010, Canda 2009, Khaniki 2009). Ponadto metoda Liqui-Prep pozwala na zwiększenie wykrywalności zmian typu ASC, LSIL i HSIL w porównaniu do cytologii konwencjonalnej (Canda 2009, Deshou 2009). Zmiany typu ASCUS diagnozowane były częściej w przypadku CC niż LBC (Khaniki 2009, Behtash 2008), przy czym 50% zmian ASCUS wykrytych w badaniu LBC oraz 60% zmian ASCUS wykrytych w badaniu CC po badaniu histopatologicznym okazało się być śródblonkowymi zmianami dysplastycznymi (Khaniki 2009). Według badań, technologia Liquiprep charakteryzuje się wyższą czułością i swoistością w porównaniu do klasycznej cytologii (Khaniki 2009, Behtash 2008);

- średni odsetek niesatysfakcjonujących rozmazów dla technologii LBC był znacząco niższy niż w przypadku CC (Jeong 2017). Badanie za pomocą technologii SurePath wykazało najmniejszy (w porównaniu do CC i ThinPrep) wskaźnik niesatysfakcjonujących rozmazów (Nance 2007, Moriarty 2006). Automatyczny odczyt preparatów powoduje wzrost wykrywalności zmian CIN3+. Największy wzrost wykrywalności zmian CIN3+ zanotowano w przypadku grupy wiekowej 23-29 lat. Istnieje znacząca różnica pomiędzy wykrywalnością zmian CIN3+ pomiędzy preparatami otrzymanymi przy wykorzystaniu technologii SurePath (85% wzrost w grupie wiekowej 23 – 29 lat) a ThinPrep (wzrost o 11%) (Rebolj 2015). Zastosowanie technologii SurePath skutkuje wzrostem wykrywalności zmian CIN I i CIN II w stosunku do CC. W przypadku technologii ThinPrep wykrywalność zmian nowotworowych w porównaniu do cytologii konwencjonalnej spadła. (Rozemeijer 2015).

5.3.5. Analiza bezpieczeństwa

Ze względu na brak określonych w przeglądach systematycznych i badaniach pierwotnych dostarczonych przez wnioskodawcę punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, odstąpiono od analizy bezpieczeństwa.

5.4. Ograniczenia

Do przeglądu włączono jedynie publikacje w języku polskim i angielskim. Wyszukiwanie systematyczne ukierunkowano na odnalezienie opracowań wtórnych, w związku z tym do przeglądu włączono wyłącznie opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z i bez metaanalizy).

Wszystkie opisane badania pierwotne zostały przedłożone przez producentów i dystrybutorów technologii LBC.

6. Analiza ekonomiczna

W niniejszym opracowaniu przedstawiono publikacje zawierające analizy ekonomiczne odnalezione w wyniku wyszukiwania niesystematycznego oraz analizę ekonomiczną przeprowadzoną przez Instytut Arcana (dostarczone jako uzupełnienie załącznika przekazanego przez wnioskodawcę). Z uwagi na fakt, iż przeprowadzenie analizy ekonomicznej wymagałoby przyjęcia szeregu założeń dotyczących ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym, odstąpiono od jej przeprowadzenia. W opinii analityków Agencji, na chwilę obecną dostępnych jest zbyt mało danych klinicznych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej.

W wyniku wyszukiwania niesystematycznego przeprowadzonego w dniu 25.05.2018 odnaleziono 7 publikacji zawierających analizy ekonomiczne, których opis przedstawiono w poniższej tabeli. Ponadto opisano analizę ekonomiczną wykonaną przez Instytut Arcana na zlecenie firmy Becton Dickinson, stanowiącą załącznik do zlecenia MZ.

Tabela 27. Opis publikacji zawierających analizy ekonomiczne

Badanie	Opis
<p>Termrungruanglert 2017</p> <p>Kraj: Tajlandia</p> <p>Źródło finansowania: brak</p>	<p><u>Cel:</u> Wykonano porównanie 4 strategii badań przesiewowych: test HPV 16/18, test hrHPV, cytologia konwencjonalna oraz cytologia na podłożu płynnym.</p> <p><u>Metodyka:</u> Analizę ekonomiczną wykonano za pomocą modelu Markowa. W każdej strategii założono hipotetyczną kohortę 100 000 kobiet w wieku 30-65 lat. Zastosowano 5-letni interwał czasowy. Jako pierwszorzędowe punkty końcowe zastosowano liczbę kobiet z wykrytymi zmianami CIN2+ oraz koszt wykonania badań w grupie 100 000 kobiet w przeciągu 35 lat.</p> <p><u>Wyniki:</u> Liczba wykrytych przypadków przy zastosowaniu LBC wynosiła 1 013,94 przy kosztach 230 015 358 Baht (1 USD = 33,67 Baht), natomiast w przypadku cytologii konwencjonalnej: 138,48 przypadków przy kosztach 121 990 372 Baht. Cytologia konwencjonalna była mniej kosztowna, niż LBC, gdzie LBC jest bardziej efektywne według inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztów (ICER) wynoszącym 125 988 Baht (3 741,84 USD) dla wykrytego przypadku.</p>
<p>Instytut Arcana 2015</p> <p>Kraj: Polska</p> <p>Źródło finansowania: Becton Dickinson</p>	<p>Analiza kosztów-użyteczności wykonana na zlecenie firmy Becton Dickinson.</p> <p><u>Cel:</u> Analiza opłacalności stosowania produktu BD SurePath jako testu diagnostycznego w ramach skiriningu i wykrycia raka szyjki macicy.</p> <p><u>Metodyka:</u> Autorzy przeprowadzili analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu cytologii konwencjonalnej przez cytologię na podłożu płynnym. Autorzy przeprowadzili modelowanie przebiegu życia kobiety w uwzględnieniu stanów zdrowia związanych z infekcją wirusem HPV (w tym stany przednowotworowe oraz rak szyjki macicy). Modelowano przebieg życia 100 000 kobiet z uwzględnieniem stanów zdrowia związanych z zakażeniem wirusem HPV. Wyniki analizy ekonomicznej są uśrednieniem wyników dla przeprowadzonych 100 000 symulacji (przedstawiają wyniki w uśrednieniu na „jedną” kobietę). Opracowanie powstało na podstawie danych SIMP oraz na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ.</p> <p><u>Wyniki:</u> W przeliczeniu na jedną kobietę w horyzoncie dożywnym koszty całkowite (dyskontowane na poziomie 5% w skali roku) są wyższe przy zastosowaniu LBC (406 PLN przy LBC, 336 PLN przy CC). Wyższe koszty przy zastosowaniu LBC (178 PLN przy LBC oraz 134 PLN przy CC) wynikają z wyższej ceny jednostkowej cytologii na płynnym podłożu. Większa czułość i mniejsza swoistość LBC skutkują większymi wydatkami na etapie pogłębionej diagnostyki (71 PLN przy CC oraz 96 PLN przy LBC) oraz większymi kosztami leczenia zmian CIN (67 PLN przy CC oraz 70 PLN przy LBC). Większa czułość cytologii LBC skutkuje zmniejszeniem nakładów na leczenie raka szyjki macicy (64 PLN przy CC oraz 61 PLN przy LBC).</p> <p>Wyniki zdrowotne: Wydłużenie oczekiwanego przeżycia: 0,00014 lat życia na korzyść LBC. Liczba lat życia skorygowanych o jakość jest wyższa przy zastosowaniu LBC (wyższa o 0,00403 QALY). W przeliczeniu na 100 000 kobiet w skali ich całego życia zastosowanie LBC pozwala uniknąć 41 zachorowań na raka szyjki macicy, natomiast liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy ulegnie zmniejszeniu o 30. Koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia przy zastosowaniu LBC w miejsce cytologii klasycznej oszacowano na 17 370 PLN, co jest wartością niższą od przyjętego progu opłacalności (119 577 PLN/QALY)*</p> <p>* - wyliczone na podstawie danych 2015</p>
<p>Jager 2013</p> <p>Kraj: RPA</p> <p>Źródło finansowania: b.d.</p>	<p><u>Cel:</u> Porównane zostały koszty cytologii na podłożu płynnym oraz cytologii konwencjonalnej w Południowej Afryce.</p> <p><u>Metodyka:</u> Koszty oszacowano retrospektywnie na rok budżetowy 2010/2011. Aby wykonać analizę opłacalności połączono dane wtórne zebrane z zapisów wydatków NHLs, dane otrzymane od laboratoriów wykonujących cytologię oraz dane z literatury.</p> <p><u>Wyniki:</u> Całkowity średni koszt wykonania cytologii konwencjonalnej wyniósł 64 randy (95% CI, 59-69), a cytologii LBC 85 randów (95% CI, 77-92). W badaniu stwierdzono że cytologia</p>

Badanie	Opis
	konwencjonalna jest metodą bardziej opłacalną w wykrywaniu dysplazji średniego stopnia (CIN2) oraz dużego stopnia (CIN3), niż cytologia LBC.
<p>Bekker-Grob 2012</p> <p>Kraj: Holandia</p> <p>Źródło finansowania: National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), European Network for Cervical Cancer Screening, and European Cancer Network</p>	<p><u>Cel:</u> Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności porównującą technologię LBC ThinPrep z cytologią konwencjonalną.</p> <p><u>Metodyka:</u> Na podstawie modelu mikrosymulacji MISCAN-Cervix oraz danych z duńskiego badania NETHCON oszacowano koszty oraz QALY, dla stosowanych w EU strategii badań przesiewowych: EU-7 (co 5 lat, 30-60 lat) oraz EU-14 (co 3 lata, 25-65 lat). Ograniczeniem badania jest analiza danych uwzględniając badanie follow-up przy wykorzystaniu testu HPV.</p> <p><u>Wyniki:</u> Analiza wykazała, że badania przesiewowe korzystające z LBC jako pierwotna metoda mogą być kosztowo-efektywne, pod warunkiem, że LBC jest najwyżej 3,2 € droższe niż cytologia konwencjonalna, czułość LBC jest co najmniej 3-5 punkty procentowe wyższa niż cytologii konwencjonalnej, jeśli jakość życia dla kobiety w badaniu follow-up wynosi jedynie 0,39 lub jeśli wskaźnik nieprawidłowych rozmazów cytologii konwencjonalnej wynosi minimum 16,2%. Według autorów spełnienie powyższych warunków sprawi, że zmiana z cytologii konwencjonalnej na cytologię LBC będzie bardziej kosztowo-efektywna. Współczynnik kosztów efektywności dla EU-7 oraz EU-14, wynosi odpowiednio 58 346 € oraz 167 285 € za każde uzyskane QALY.</p>
<p>MSAC 2009</p> <p>Medical Services Advisory Committee</p> <p>Kraj: Australia</p> <p>Źródło finansowania: b.d.</p>	<p><u>Cel:</u> Raport HTA zawierający analizę kosztów-efektywności manualnej LBC i LBC wspomaganej komputerowo w porównaniu z cytologią konwencjonalną (odczyt manualny).</p> <p><u>Metodyka:</u> Zastosowano model uwzględniający symulację zachowań seksualnych i transmisji wirusa HPV w Australii, naturalną historię zmian CIN i inwazyjnego raka szyjki macicy oraz australijskie praktyki dotyczące badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia.</p> <p><u>Wynik:</u> Współczynnik kosztów-efektywności w porównaniu do praktyki stosowanej ówczesznie (cytologia konwencjonalna co 3 lata) wyniósł:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 194 835 AUD/LYS dla LBC wspomaganej komputerowo; • 126 315 AUD/LYS dla LBC z odczytem manualnym przy inkrementalnym koszcie jednostkowym LBC ponoszonym przez płatnika publicznego na poziomie 2,40 AUD (zgodnie z danymi wnioskodawcy); • 385 982 AUD/LYS dla LBC z odczytem manualnym przy inkrementalnym koszcie jednostkowym LBC ponoszonym przez płatnika publicznego na poziomie 10,90 AUD (zgodnie z danymi wnioskodawcy).
<p>Laiwejpithaya 2009</p> <p>Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University</p> <p>Kraj: Tajlandia</p> <p>Źródło finansowania: b.d.</p>	<p><u>Cel:</u> Badanie obserwacyjne z analizą kosztów stosowania metody Siriraj – LBC, przeprowadzone w latach 2004 i 2006 w szpitalu Siriraj, w porównaniu do konwencjonalnej cytologii.</p> <p><u>Metodyka:</u> Przeprowadzone badania obserwacyjne z porównaniem danych historycznych w szpitalu uniwersyteckim. Porównano ze sobą 23 676 preparatów LBC uzyskanych w 2006 roku z 25 510 preparatów CC uzyskanych w 2004 roku.</p> <p><u>Wynik:</u> Autorzy badania określają koszt zastosowania technologii Siriraj – LBC jako wyższy niż koszt badania metodą konwencjonalnej cytologii i niższy niż koszt innych dostępnych na rynku technologii LBC. Cena Siriraj stanowi odpowiednio 1,67, 0,5 i 0,3 część ceny cytologii konwencjonalnej, Liqui-Prep i ThinPrep. Nie przeprowadzono natomiast badań porównujących bezpośrednio dostępne na rynku tajlandzkim technologie LBC. Z tego względu nie można ocenić, która z wymienianych technologii jest najbardziej efektywna pod względem kosztowym dla opisywanej populacji. Niemniej jednak ze względu na niskie koszty i lepsze niż w wypadku zastosowania konwencjonalnej cytologii parametry diagnostyczne, technologia Siriraj – LBC jest opcją dostępną dla kobiet o niskim statusie socjoekonomicznym. W rezultacie technologia Siriraj – LBC zastąpiła w 2006 roku konwencjonalną cytologię w szpitalu Siriraj.</p>
<p>Krahn 2008</p> <p>CADTH,</p> <p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</p> <p>Kraj: Kanada</p> <p>Źródło finansowania: b.d</p>	<p><u>Cel:</u> Raport HTA zawierający analizę kosztów – efektywności LBC w porównaniu z cytologią konwencjonalną w populacji skriningowej kobiet w wieku 18-70 lat.</p> <p><u>Metodyka:</u> Zastosowany model zakładał wzrost czułości LBC w stosunku do CC o 6,4 pp oraz spadek swoistości o 4 pp. Odsetki badań nienadających się do oceny wynosiły 0,24 dla LBC i 0,58 dla CC. Dla badania wykonywanego w odstępie dwuletnim koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYS) wyniósł 31000 CAD. Koszt uzyskania 1 roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wyniósł 29000 CAD. Dla badania przesiewowego wykonywanego techniką LBC w rocznym interwale czasowym, porównaniu z LBC w interwale dwuletnim, koszt inkrementalny wyniósł 147000 CAD w przeliczeniu na LYS i 149000 CAD na QALY.</p> <p><u>Wynik:</u> Główna analiza wykazała, że LBC jest kosztowo efektywna w porównaniu do CC, jednakże analiza wrażliwości wskazuje, że wyniki cechują się znaczną zmiennością w zależności od przyjętych parametrów trafności diagnostycznej. Zdaniem autorów, LBC w badaniach przesiewowych cechuje się większą efektywnością kosztową dla dłuższych interwałów czasowych.</p>
<p>Maccallini 2008</p> <p>Kraj: Włochy</p>	<p><u>Cel:</u> Porównanie cytologii konwencjonalnej z cytologią na podłożu płynnym z uwzględnieniem analizy koszt - wynik.</p> <p><u>Metodyka:</u> Opisano analizę koszt-wynik (cost-outcome), przeprowadzoną na podstawie randomizowanych, prospektywnych badań porównujących cytologię konwencjonalną i cytologię na podłożu płynnym, przeprowadzonych w latach 2001 – 2002 u 10,000 kobiet w wieku 26 – 64 lat. Analiza koszt – wynik wykazuje ograniczony wzrost kosztów badania w przeliczeniu na jedną kobietę (w przybliżeniu 4%). Wynika to z relatywnie wysokich kosztów technologii ThinPrep, co nie</p>

Badanie	Opis
<p>Źródło finansowania: w publikacji zawarto deklaracje o braku powiązań autorów z producentami</p>	<p>jest kompensowane przez zmniejszoną ilość niesatysfakcjonujących wymazów (oszczędność kosztów przez zmniejszenie powtórnego wykonywania rozmazów), czas odczytu oraz wskaźn k ponownych wezwań na badanie (oszczędność kosztów ze względu na zmniejszenie ilości wykonywanych kolposkopii).</p> <p><u>Wynik:</u> Wskaźn k koszt – wynik różnił się w zależności od centrum badawczego. W przypadku centrów badawczych o wysokim wskaźn ku niesatysfakcjonujących próbek wskaźnik koszt – efektywność był bardziej korzystny dla LBC, podczas gdy w przypadku pozostałych dwóch centrach detekcja CIN2+ skutkowała 10% wzrostem kosztów. Sugeruje to, że wprowadzenie LBC może mieć pozytywne skutki w przypadku zastosowania go w centrach badawczych z wysokim odsetkiem preparatów nienadających się do oceny. Biorąc pod uwagę wysoki koszt LBC, który tylko częściowo kompensowany jest przez idące za zastosowaniem technologii korzyści, wprowadzenie LBC do programów przesiewowych będzie zależne od uwarunkowań lokalnych. Niewątpliwą zaletą LBC jest pozostający po pobraniu wymazu materiał zapasowy, który może być wykorzystany do badań molekularnych, np. testów na obecność wirusa HPV. Jeśli w przypadku wyniku ASCUS zastosowano by triage za pomocą testu HPV jako alternatywy dla powtórnej cytologii lub kolposkopii, wprowadzenie LBC byłoby szczególnie wygodne.</p>

Wyniki analiz ekonomicznych opisanych w powyższej tabeli sugerują, że LBC może być kosztowo efektywna, jednakże jest to uzależnione m. in. od przyjętej strategii programu badań przesiewowych i zakładanej skuteczności diagnostycznej.

Ograniczenia:

Zdaniem analityków Agencji ze względu na różnice pomiędzy poszczególnymi systemami opieki zdrowotnej, sposobami i wysokością finansowania cytologii oraz inne występujące zmienne, przełożenie wyników przedstawionych analiz ekonomicznych na warunki polskie nie jest miarodajne.

7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Niniejszy rozdział stanowi część raportu Agencji WT.0710.32.2017. pn.: „Świadczenia gwarantowane obejmujące badanie cytologiczne w ramach programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Analiza popytu i podaży świadczenia, analiza kosztów oraz analiza wpływu na budżet płatnika”. Zaktualizowano w zakresie rozporządzeń.

7.1.1. Rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych [AOTMiT WT.0710.32.2017]

Świadczenia gwarantowane z zakresu programów zdrowotnych definiuje i określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U. 2018 poz. 188). W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze zasady związane z realizacją analizowanych świadczenia, określone we wspomnianym rozporządzeniu.

Tabela 25 Warunki realizacji świadczeń z zakresu programów zdrowotnych*

Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia
	Świadczeniobiorcy
Etap podstawowy - pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego.	1. Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się: 1) co 36 miesięcy u kobiet w wieku od 25 do 59 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia); 2) co 12 miesięcy u kobiet w wieku od 25 do 59 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia) obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV - typem wysokiego ryzyka). 2. Wyłączenie z programu: - rozpoznanie nowotworu złośliwego szyjki macicy; po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) kobiety spełniające kryteria kwalifikacji do programu ponownie zostają objęte programem.
Etap diagnostyczny - badanie mikroskopowe materiału z szyjki macicy - wynik badania cytologicznego wymazu z szyjki macicy jest sformułowany według Systemu Bethesda 2001.	1. Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się: 1) co 36 miesięcy dla kobiet w wieku od 25 do 59 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia); 2) co 12 miesięcy dla kobiet w wieku od 25 do 59 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia) obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV - typem wysokiego ryzyka). 2. Wyłączenie z programu: 1) rozpoznanie nowotworu złośliwego szyjki macicy; 2) skierowane (poza programem) do dalszej diagnostyki lub leczenia, w przypadku rozpoznania nowotworu szyjki macicy lub innego schorzenia wymagającego leczenia specjalistycznego w zakresie onkologii. Po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) kobiety spełniające kryteria kwalifikacji do programu ponownie zostają objęte programem.
Etap pogłębionej diagnostyki - kolposkopia lub kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym	1. Kryteria kwalifikacji: Skierowanie z etapu podstawowego programu. 2. Wyłączenie z programu: Skierowanie (poza programem) do dalszej diagnostyki lub leczenia, w przypadku rozpoznania nowotworu szyjki macicy lub innego schorzenia wymagającego leczenia specjalistycznego w zakresie onkologii.

*Szczegółowe warunki realizacji świadczeń dla świadczeniodawców dostępne są w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia dostępnym pod adresem <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180000188>

7.1.2. Zarządzenia Prezesa NFZ

Narodowy Fundusz Zdrowia zawiera umowy ze świadczeniodawcami na realizację programu, w ramach którego raz na 3 lata finansuje badania cytologiczne, skierowane do kobiet w wieku 25-59 lat. To właśnie w tej grupie wiekowej odnotowano najwyższe ryzyko umieralności i zachorowalności z powodu raka szyjki macicy.

Głównym celem Programu profilaktyki raka szyjki macicy jest zmniejszenie zachorowalności i umieralności kobiet na raka szyjki macicy do poziomu osiągniętego w przodujących w tym zakresie krajach, podniesienie świadomości kobiet na temat profilaktyki raka szyjki macicy, oraz wprowadzenie na terenie całego kraju ujednoczonego modelu postępowania diagnostycznego (COK).

Badania profilaktyczne w populacjach objętych skryningami znacznie obniżają ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej. Badania przesiewowe przeprowadzane są wśród osób zdrowych, żeby wykryć chorobę w jej wczesnym, bezobjawowym stadium.

Świadczenia udzielane w ramach programu przesiewowego raka szyjki macicy realizowane są zgodnie z: Zarządzeniem nr 67/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju programy zdrowotne - w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne (wersja od 30 czerwca 2016 r.), Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wersja od 1 października 2017) oraz w ramach Zarządzenia nr 122/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 grudnia 2017 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej (wersja z 18 sierpnia 2017 r.)

Program jest realizowany w 3 etapach:

- I. Etap podstawowy: Pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego jest realizowane w ramach następujących rodzajów świadczeń:
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w zakresie położnictwa i ginekologii, jako porada z katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych,
 - podstawowej opieki zdrowotnej przez położną POZ.
- II. Etap diagnostyczny: badanie mikroskopowe materiału z szyjki macicy - wynik badania cytologicznego wymazu z szyjki macicy jest sformułowany według Systemu Bethesda 2001 realizowane w zakresie:
 - profilaktycznych programów zdrowotnych.
- III. Etap pogłębionej diagnostyki kolposkopia lub kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym w zakresie realizowane w zakresie:
 - profilaktycznych programów zdrowotnych.

7.1.2.1. Etap podstawowy

Zakres finansowania oraz warunki realizacji etapu podstawowego programu określono w Zarządzeniu Nr 62/2016/DSOZ w katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych:

Tabela 26. Katalog specjalistycznych świadczeń odrębnych AOS

kod	nazwa świadczenia rozliczanego	Wartość punktowa/zł od 01.10 2017 r. (1 pkt = 1zł)	Uwagi, odnoszące się do zasad rozliczania i finansowania świadczeń
5.05.00.0000060	pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego	19 (19 zł)	* świadczenie wykonywane zgodnie z warunkami określonymi w rozporządzeniu: Programy; * szczegółowe warunki finansowania określone są poniżej

kod	nazwa świadczenia rozliczanego	Wartość punktowa/zł od 01.10 2017 r. (1 pkt = 1zł)	Uwagi, odnoszące się do zasad rozliczania i finansowania świadczeń
			tabeli ⁵ * w przypadku kiedy świadczenie spełnia wymogi badania przesiewowego i wykonywane jest dodatkowo - w trakcie porady z innych przyczyn - możliwość sumowania z innym typem porady, z wyłączeniem diagnostycznych pakietów onkologicznych

Źródło: na podstawie Załącznika nr 6 - Katalog Specjalistycznych Świadczeń Odrębnych do Zarządzenia nr 62/2017/DSOZ (załącznik nr 5b do Zarządzenia nr 62/2016/DSOZ)

Z dniem 26 lipca 2017 r. znowelizowano powyższe zarządzenie, zarządzeniem Prezesa NFZ nr 62/2017/DSOZ, w którym wprowadzono istotne zmiany w zakresie punktowej wyceny świadczeń:

- skorygowano wycenę punktową świadczeń w związku z ponoszonymi przez świadczeniodawców rosnącymi kosztami, będącymi pochodną wzrostu ogólnych kosztów udzielania świadczeń opieki zdrowotnej, których wyceny nie były kompleksowo podnoszone od 2011 r.
- ze względu na strukturę realizowanych świadczeń w ramach systemu zabezpieczenia, który ma zapewnić świadczeniobiorcom dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie: leczenia szpitalnego, świadczeń wysokospecjalistycznych, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej realizowanej w poradniach przyszpitalnych, rehabilitacji leczniczej, przy jednoczesnym zagwarantowaniu ciągłości i kompleksowości udzielanych świadczeń, konieczne jest ujednoczenie jednostek sprawozdawczych w tych zakresach świadczeń, które będą służyć do wyliczenia wartości ryczałtu systemu zabezpieczenia na dany okres rozliczeniowy. Konieczność wprowadzenia ujednoczonych wartości punktowych jednostek rozliczeniowych pomiędzy leczeniem szpitalnym a ambulatoryjną opieką specjalistyczną, wynika z przepisów projektowanego rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie określenia sposobu ustalania ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej oraz wykazu świadczeń opieki zdrowotnej wymagających ustalenia odrębnego sposobu finansowania.

W praktyce oznacza to, że od 1 lipca br. nastąpiło zwiększenie taryf o 2% wartości pkt w katalogu, a od 1 października 4% w stosunku do wartości obowiązujących do 1 lipca. Jednocześnie, od 1 października br., nastąpiła zmiana wartości 1 punktu tak, że 1 punkt = 1 zł.

W roku 2017, w okresie obowiązywania zarządzenia, skutek finansowy wynikający z wprowadzenia zmiany wyceny punktu wobec nowelizowanego zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ, szacowany jest, przy założeniu analogicznej struktury realizowanych świadczeń, na około 84,6 mln zł.

Dodatkowo etap podstawowy programu może być realizowany jako świadczenie położnej POZ – pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego określone w Zarządzeniu nr 122/2017/DSOZ (wersja od 18 sierpnia 2017). Świadczenia POZ finansowane są na podstawie stawek kapitacyjnych. W poniższej tabeli przedstawiono wartości porady udzielanej w ramach analizowanego świadczenia.

⁵Zakres finansowania etapu określono w załączniku nr 5b do Zarządzenia nr 62/2016/DSOZ. Produkt rozliczeniowy uwzględnia co najmniej:

1. zarejestrowanie, nie później niż w dniu badania, w Systemie Informatycznym Monitorowania Profilaktyki (SIMP) z jednoczesną weryfikacją kwalifikacji do objęcia skryningiem kobiety z populacji wskazanej w lp. 2 załącznika do rozporządzenia Programy, oraz wypełnienie ankiety w SIMP;
2. pobranie materiału do badania i przygotowanie preparatu (w przypadku, kiedy próbka nie nadaje się do oceny mikroskopowej, świadczeniodawca zobowiązany jest poinformować o tym pacjentkę i ponownie pobrać materiał do badania. Dopuszcza się odsetek rozmazów nie nadających się do oceny na poziomie 3%). Procentowe zestawienie jakości rozmazów przedstawione jest w raporcie „Analiza wyników badań cytologicznych” w SIMP. Parametr ten monitorowany jest przez oddział wojewódzki Funduszu nie rzadziej niż co 6 miesięcy;
3. przeprowadzenie edukacji w zakresie prewencji nowotworu szyjki macicy;
4. wysłanie preparatu do pracowni diagnostycznej wyłonionej przez Fundusz w drodze postępowania poprzedzającego zawarcie umów na realizację etapu diagnostycznego Programu profilaktyki raka szyjki macicy. Oddział wojewódzki NFZ właściwy terytorialnie dla siedziby świadczeniodawcy zobowiązany jest udostępnić listę pracowni realizujących etap diagnostyczny. Wysyłany preparat musi być opisany w sposób umożliwiający identyfikację pacjentki w SIMP, np. w oparciu o nr badania nadany przez SIMP lub nr PESEL;
5. w przypadku nieprawidłowego wyniku, konieczne jest poinformowanie pacjentki, wydanie wyniku wraz z decyzją, co do dalszego postępowania – objęcie leczeniem lub, jeżeli konieczna jest weryfikacja wstępnego rozpoznania, skierowanie do odpowiedniej placówki realizującej świadczenia zdrowotne w ramach Etapu pogłębionej diagnostyki Programu;
6. wpisanie zaleceń dla pacjentki odnośnie dalszego trybu postępowania w aplikacji SIMP.

Tabela 27. Wartości stawek kapitaacyjnych, porad i ryczałtów w POZ

Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Wartość rocznej stawki kapitaacyjnej, ceny jednostkowej jednostek rozliczeniowych	
		Od 01.01.2018 r. do 31.08.2018 r.	Od 01.09.2018 r.
Świadczenie położnej POZ – pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego	Porada	20,00 zł	

Źródło: na podstawie Załącznika nr 1 – Wartości stawek kapitaacyjnych, porad i ryczałtów w POZ obowiązujące od 1 stycznia 2018 roku, do Zarządzenia nr 122/2017/DSOZ.

W ramach tego etapu zakres finansowania określony jest w załączniku nr Załącznik nr 6a do zarządzenia nr 122/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 grudnia 2017 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej:

1. Rozmaz cytologiczny w ramach skryningu może pobierać położna POZ posiadająca kwalifikacje określone w przepisach dotyczących świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych, wydanych na podstawie art. 31d ustawy.
2. Świadczenie wykonywane jest u, zgłaszających się do badania w Programie, kobiet w wieku między 25 – 59 r.ż. (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia). Wykonanie badania przysługuje 1 raz na 3 lata.
3. W przypadku pacjentek leczonych z powodu nowotworu złośliwego szyjki macicy po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) ponownie zostają objęte skryningiem cytologicznym.

Świadczenie obejmuje:

1. Zarejestrowanie pacjentki w Systemie Informatycznym Monitorowania Profilaktyki (SIMP) z jednoczesną weryfikacją kwalifikacji do objęcia skryningiem, nie później niż w dniu wykonania badania, oraz wypełnienie ankiety w SIMP.
2. Pobranie materiału do badania przy użyciu jednorazowego wziernika i jednorazowej szczoteczki umożliwiającej pobranie wymazu jednocześnie z tarczy części pochwowej oraz z kanału szyjki macicy. W przypadku, kiedy próbka nie nadaje się do oceny mikroskopowej, świadczeniodawca zobowiązany jest poinformować o tym pacjentkę i ponownie pobrać materiał do badania. Dopuszcza się odsetek rozmazów nienadających się do oceny na poziomie 3%. W przypadku przekroczenia w/w parametru, oddział wojewódzki Funduszu zaleca usunięcie nieprawidłowości, a w razie niewykonania zaleceń w ciągu 3 miesięcy może rozwiązać umowę ze świadczeniodawcą w przedmiotowym zakresie świadczeń położnej POZ.
3. Rozprowadzenie pobranego materiału na całej powierzchni szkiełka podstawowego i jego utrwalenie (cytofix lub alkohol 96%).
4. Opisanie wykonanego rozmazu w sposób umożliwiający identyfikację kobiety w SIMP, np. w oparciu o nr badania nadany przez SIMP lub nr PESEL pacjentki, oraz wysłanie badania do pracowni diagnostycznej wyłonionej przez Fundusz.
5. Przeprowadzenie edukacji pacjentki w zakresie prewencji nowotworów szyjki macicy.
6. W przypadku nieprawidłowego wyniku badania, w sytuacji nie zgłoszenia się pacjentki po jego odbiór w ciągu 3 miesięcy – obowiązkowe jej wezwanie po odbiór wyniku badania i jego wydanie wraz z decyzją co do dalszego postępowania. W sytuacji konieczności weryfikacji wstępnego rozpoznania, skierowanie do odpowiedniej placówki realizującej świadczenia zdrowotne w ramach etapu pogłębionej diagnostyki Programu.
7. Zalecenie postępowania w przypadku prawidłowego wyniku badania, w tym:
 - 1) zalecenie ponownego zgłoszenia się na badanie po trzech latach w przypadku braku czynników ryzyka;
 - 2) zalecenie wcześniejszego badania cytologicznego (po 12 miesiącach) w ramach Programu w uzasadnionych przypadkach, w szczególności w przypadku kobiet zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne oraz zakażonych wirusem HPV – typem wysokiego ryzyka.
8. Wpisanie zaleceń dla kobiety odnośnie dalszego trybu postępowania w aplikacji SIMP.

Należy również wspomnieć o możliwości rozliczenia cytologii, która stanowi część porady specjalistycznej określonej w katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych a warunki realizacji tego świadczenia określone są Zarządzeniu Nr 62/2016/DSOZ. Zgodnie z charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (załącznik nr 7 do zarządzenia) istnieje możliwość rozliczenia procedury z katalogu grup świadczeń specjalistycznych W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu oraz W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu. Zgodnie z katalogiem świadczenia te obejmują wszystkie zakresy świadczeń w poradniach specjalistycznych oprócz świadczeń w zakresie ortopedii. W poniższej tabeli przedstawiono wartość punktową obowiązującą od 1 października 2017 r.

Tabela 28. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa/zł od 01.10.2017 r. (1 pkt = 1zł)	Uwagi
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	Dla każdej zrealizowanej procedury konieczne spełnienie warunków realizacji świadczenia określonych w Rozporządzeniu AOS Nie dopuszcza się łącznego rozliczania procedury 89.383 z procedurami: 89.386, 89.387
W15	5.30.00.0000015	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	47	Dla każdej zrealizowanej procedury konieczne spełnienie warunków realizacji świadczenia określonych w Rozporządzeniu AOS

Źródło: na podstawie Załącznika nr 4 – Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, do Zarządzenia nr 62/2017/DSOZ (załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 62/2016/DSOZ).

7.1.2.2. Etap diagnostyczny oraz etap pogłębionej diagnostyki

Finansowanie etapu diagnostycznego oraz etapu pogłębionej diagnostyki w ramach programu określone jest w Zarządzeniu nr 67/2016/DSOZ. Wartość poszczególnych wariantów świadczenia została określona w katalogu zakresów i świadczeń dla programów zdrowotnych stanowiącym załącznik nr 1 do Zarządzenia. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 29. Katalog świadczeń dla etapu diagnostycznego oraz etapu pogłębionej diagnostyki dla programu profilaktyki raka szyjki macicy

L.p.	Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia
1	10.7000.156.02	PROGRAM PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY - ETAP DIAGNOSTYCZNY	5.12.00.0000006	PROCEDURA DIAGNOSTYCZNA W PROGRAMIE PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY	2,5
2	10.0000.156.02	PROGRAM PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY - ETAP POGŁĘBIONEJ DIAGNOSTYKI	5.12.00.0000052	KOLPOSKOPIA	7
			5.12.00.0000053	KOLPOSKOPIA Z CELOWANYM POBRANIEM WYCINKÓW I BADANIEM HISTOPATOLOGICZNYM	23

Źródło: na podstawie załącznika nr 1 do w Zarządzenia nr 67/2016/DSOZ

Warunki finansowania programu profilaktyki raka szyjki macicy zostały określone w załączniku nr 3 do Zarządzenia Nr 67/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne (wersja od 30 czerwca 2016 r.).

Etap diagnostyczny obejmuje:

- wykonanie oceny mikroskopowej materiału cytologicznego przesłanego przez realizatora etapu podstawowego programu i jego opisanie w systemie informatycznym udostępnionym przez Narodowy Fundusz Zdrowia w celu prowadzenia elektronicznej sprawozdawczości, w module przypisanym danej pacjentce;
- przesłanie wyniku do poradni, która pobrała materiał do badania;

3. prowadzenie elektronicznej sprawozdawczości w zakresie badanych kobiet oraz wyników badań cytologicznych w systemie informatycznym udostępnionym przez Narodowy Fundusz Zdrowia;

Etap pogłębionej diagnostyki obejmuje:

1. zarejestrowanie (wprowadzenie do bazy danych w systemie informatycznym udostępnionym przez Narodowy Fundusz Zdrowia) kobiety skierowanej do badania w ramach realizacji programu nie później niż w dniu badania,
2. wykonanie badania kolposkopowego,
3. w przypadku zaistnienia wskazań do weryfikacji uzyskanego obrazu kolposkopowego – pobranie celowanych wycinków do badania histopatologicznego,
4. badanie histopatologiczne pobranego w wyniku biopsji materiału,
5. postawienie rozpoznania na podstawie przeprowadzonych badań,
6. podjęcie decyzji dotyczącej dalszego postępowania diagnostyczno–lecniczego (skierowanie do leczenia lub określenie terminu kolejnego badania cytologicznego),
7. w przypadku potwierdzenia nowotworu złośliwego – wystawienie karty diagnostyki i leczenia onkologicznego, w celu realizacji „diagnostyki pogłębionej z zakresu nowotworów macicy,
8. prowadzenie elektronicznej sprawozdawczości w zakresie badanych kobiet i wyników badań w systemie informatycznym udostępnionym przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

7.1.3. Dane z realizacji świadczeń

Wg danych Systemu Informatycznego Monitorowania Profilaktyki, w 2017 roku świadczenia w ramach etapu diagnostycznego wykonywane były przez 77 świadczeniodawców. Pojedynczy świadczeniodawca wykonał średnio 6 723 cytologii rocznie.

Dnia 30.04.2018 r. wystosowano prośbę do Prezesa NFZ o udostępnienie danych dotyczących świadczeń wykonanych w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2016–2017.

W dniu 15.05.2018 r. otrzymano odpowiedź Prezesa NFZ zawierającą dane dotyczące realizacji świadczeń za lata 2016–2017 w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy, które przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 30. Program profilaktyki raka szyjki macicy – rok 2016

Nazwa zakresu świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń (zł)	Liczba przebadanych kobiet
Świadczenia położnej POZ w programie profilaktyki raka szyjki macicy	3 320	56 440,00	3 303
Pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego w AOS	545 304	9 495 418,32	539 248
Program profilaktyki raka szyjki macicy – etap diagnostyczny	564 729	12 318 117,61	558 395
Program profilaktyki raka szyjki macicy – etap pogłębionej diagnostyki	2 911	559 409,93	2 911

Tabela 31. Program profilaktyki raka szyjki macicy – rok 2017

Nazwa zakresu świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń (zł)	Liczba przebadanych kobiet
Świadczenia położnej POZ w programie profilaktyki raka szyjki macicy	3 069	55 486,00	3 042
Pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego w AOS	476 481	8 289 690,45	475 513
Program profilaktyki raka szyjki macicy – etap diagnostyczny	517 688	11 434 161,95	511 838
Program profilaktyki raka szyjki macicy – etap pogłębionej diagnostyki	2 424	462 485,10	2 424

Równocześnie, odnosząc się do finansowania w etapie diagnostycznym programu badania preparatu nienadającego się do oceny, uprzejmie informuje, iż badania te są rozliczane. Nawet jeśli preparat nie jest dobrej jakości, diagnosta musi obejrzeć go pod mikroskopem i opisać w systemie sprawozdawczym. Do elementów

opisu należy m. in. Określenie jakości preparatu, w tym przyczyny zlej jakości rozmazu (zbyt ubogokomórkowy lub wysuszony przed utwaleniem, lub źle utwalony, lub nieczytelny z powodu licznych komórek zapalnych, lub nieczytelny z powodu licznych erytrocytów, lub nieczytelny z innych powodów). Zatem diagnosta wykonuje prace oceny preparatu i nie ma podstaw, aby nie zapłacić za to świadczenie. W roku 2017 z przekazanych do etapu diagnostycznego preparatów nie nadawało się do oceny ok. 0,6%.”

7.2. Opinia Prezesa NFZ

Dnia 30.04.2018 r. wystosowano prośbę do Prezesa NFZ o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

W dniu 18.05.2018 r. otrzymano odpowiedź Prezesa NFZ zawierającą opinię w zakresie przedmiotowego zlecenia (pismo znak: DSOZ.401.869.2018 28461.AJA z dn. 18.05.2018). Poniżej przedstawiono treść otrzymanego pisma.

Zgodnie z opinią Prezesa NFZ, „oszacowanie skutków finansowych wdrożenia do realizacji cytologii pobieranej na podłożu płynne równoległe ze stosowaniem nadal metody konwencjonalnej praktycznie nie jest możliwe. Fundusz finansuje świadczenia w zakresie programu profilaktyki raka szyjki macicy zgodnie z rzeczywistym wykonaniem, czyli de facto „bezlimitowo”. Trudno oszacować ilu świadczeniodawców zastąpi cytologię konwencjonalną metodą płynną, a jeśli oba świadczenia będą wskazane jako równoważne w rozporządzeniu w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych, to Fundusz nie będzie miał możliwości regulowania liczby wykonywanych badań z zastosowaniem poszczególnych metod.

Poziom wymazów nienadających się do oceny oraz dopuszczonych warunkowo (ten parametr był uwzględniany w ocenie do końca roku 2013) przedstawiał się w ostatnich kilku latach następująco:

ROK	% rozmazów warunkowo nadających się do oceny	% rozmazów nienadających się do oceny
2012	16,83%	17,39%
2013	15,81%	16,29%
2014	Nie dotyczy	3,98%
2015	Nie dotyczy	0,54%
2016	Nie dotyczy	0,64%
2017	Nie dotyczy	0,63%

Odnosząc się do wyceny świadczeń przedstawionej w Karcie problemu zdrowotnego uprzejmie informuje, iż aktualne ceny określone w umowach ze świadczeniodawcami przedstawiają się następująco:

PROGRAM PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY – ceny świadczeń w roku 2018

Nazwa zakresu świadczeń	Wycena punktowa	Cena minimalna	Cena maksymalna	Cena średnia
Świadczenia położnej POZ w programie profilaktyki raka szyjki macicy	–	20,00 zł	20,00 zł	20,00 zł
Pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego w AOS	19	14,82 zł	20,52 zł	18,24 zł
Program profilaktyki raka szyjki macicy – etap diagnostyczny	2,5	19,10 zł	26,25 zł	22,73 zł
Łącznie badania cytologiczne z pobraniem materiału przez położną	–	39,10 zł	48,25 zł	42,73 zł
Łącznie badanie cytologiczne z pobraniem materiału w AOS	–	33,92 zł	46,77 zł	40,97 zł

Równocześnie, niezrozumiała jest tak duża proponowana różnica w cenie oceny mikroskopowej pomiędzy ww. metodami. Skoro preparat na podłożu płynnym jest znacznie lepszej jakości, to wydaje się, że jego ocena jest łatwiejsza. Różnica w cenie powinna uwzględniać jedynie fakt, że realizator etapu diagnostycznego musi przygotować preparat mikroskopowy z otrzymanego materiału.

Natomiast istotna różnica w cenie pojawi się w etapie podstawowym, ponieważ koszt zakupu podłoża płynnego jest znacznie wyższy niż zakup szkiełek mikroskopowych, szczoteczek i utrwalacza. Cena badania cytologicznego na podłożu płynnym w Warszawie w prywatnych gabinetach kształtują się na poziomie od 50 do 200 zł, zatem konieczne jest także dokonanie wyceny cytologii na podłożu płynnym dla potrzeb kontraktowania świadczeń z uwzględnieniem sposobu kontraktowania świadczeń tj. etapu podstawowego i diagnostycznego”.

7.3. Opis analizy wpływu na budżet przedłożonej jako załącznik do zlecenia MZ

W przedstawionym na zlecenie Becton Dickinson opracowaniu, Instytut Arcana oszacował skutki finansowe dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia związane z wprowadzeniem produktu BD SurePath jako testu diagnostycznego w badaniach przesiewowych RSM.

W opracowaniu założono dwa scenariusze:

- istniejący – zakładających kontynuację aktualnej praktyki diagnostycznej w ramach badań przesiewowych
- nowy – zakładający wprowadzenie finansowania przez płatnika publicznego stosowania produktu BD SurePath w ramach badań przesiewowych.

Jako wynik analizy wpływu został przedstawiony koszt inkrementalny dla każdego z lat horyzontu czasowego. Autorzy przeprowadzili analizę dla trzyletniego horyzontu czasowego, obejmujący lata 2015–2017. Jako pierwszy miesiąc finansowania przyjęto styczeń 2016 roku. W analizie założono, że cytologia LBC będzie stopniowo zyskiwać udziały w liczbie: 0% w 2015 roku, 10% w 2016 roku, 20% w roku 2017.

Oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o:

- dane Głównego Urzędu Statystycznego (liczba kobiet kwalifikujących się do badań),
- raporty Systemu Informatycznego Monitorowania Profilaktyki (liczba kobiet zgłaszających się na badania, wyniki badań),
- dane z polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowania cytologii na podłożu płynnym.

Schemat proces diagnostycznego został oparty o Zasady Realizacji Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy (załącznik 3 do zarządzenia nr 84/2014/DSOZ).

Autorzy oparli koszty o zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej oraz leczeniu szpitalnym. Uwzględniono koszty krótkoterminowe:

- koszty etapu diagnostycznego (pobranie materiału i badanie cytogenetyczne); autorzy przyjęli koszt cytologii na podłożu płynnym o 10 zł wyższy niż cytologia konwencjonalna,
- koszty etapu pogłębionej diagnostyki (koszty kolposkopii z oraz bez weryfikacji histopatologicznej);
- koszty leczenia zmian przednowotworowych (konizacja).

Wyniki analizy wpływu na budżet – wyniki dotyczące jakości badań:

Przeprowadzone przez autorów wyliczenia wskazują, że wprowadzenie finansowania stosowania cytologii na płynnym podłożu polepsza jakość badań:

- zwiększa liczbę badań odpowiednich do oceny o ponad 36 tys. w skali roku (wzrost z 974 109 badań do 1 010 309 badań);
- zmniejsza liczbę badań odpowiednich do oceny warunkowo o ponad 35 tys. w skali roku (spadek z 185 639 badań do 150 482);
- zmniejsza liczbę badań nie nadających się do oceny o ponad 1 tys. w skali roku (spadek z 5 594 badań do 4 551 badań);
- zmniejsza liczbę powtórzeń badania o ponad 6 tys. w skali roku (spadek z 84 610 badań do 78 289 badań).

Według wyliczeń autorów wprowadzenie finansowania stosowania cytologii na płynnym podłożu pozwala zwiększyć liczbę wykrytych potencjalnych zmian przednowotworowych:

- zwiększa liczbę wyników ASC-US o ponad 2 tys. w skali roku (wzrost z 13 595 wyników do 15 768 wyników);

- utrzymują liczbę wyników ASC-H na zbliżonym poziomie (niemal 2 500 wyników w skali roku);
- zwiększa liczbę wyników LSIL o ponad 3 tys. w skali roku (wzrost z 9 866 wyników do 12 937 wyników);
- zwiększa liczbę wyników HSIL o niemal 400 w skali roku (wzrost z 3 221 wyników do 3 610 wyników).

Wyniki analizy wpływu na budżet – koszty:

Zgodnie z przyjętym przez autorów przejmowaniem udziałów w liczbie przeprowadzanych cytologii w latach 2016–2017, zwiększenie wydatków płatnika publicznego (NFZ) na cały przebieg diagnostyki (etap podstawowy, etap diagnostyki pogłębionej, leczenie zmian przedrakowych) wyniesie odpowiednio 3,3 mln PLN oraz 6,6 mln PLN. W zakresie kosztów badań cytologicznych zwiększenie wydatków płatnika publicznego na etap diagnostyczny w latach 2016–2017 wyniesie odpowiednio 0,9 mln PLN oraz 1,9 mln PLN. Koszty w etapie pogłębionej diagnostyki wzrosną o 1,5 mln PLN oraz 2,9 mln PLN. Koszty leczenia zmian przednowotworowych wzrosną o 0,9 mln PLN oraz 1,9 mln PLN. Koszty finansowania LBC oszacowano na 2,2 mln PLN w pierwszym roku oraz 4,5 mln PLN w drugim. Autorzy nie uwzględnili kosztów w horyzoncie długoterminowym (koszty leczenia raka szyjki macicy) z powodu braku empirycznych danych dotyczących wpływu LBC na liczbę wykrywanych nowotworów. Autorzy twierdzą, że należy spodziewać się spadku zapadalności na raka szyjki macicy spowodowanym zwiększeniem wykrywalności zmian przednowotworowych.

7.4. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji

Cel: Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego przy uwzględnieniu zakwalifikowania świadczenia „cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych.

Populacja: Populację docelową stanowią kobiety kwalifikujące się do programu profilaktyki raka szyjki macicy.

Horyzont czasowy analizy: Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2019.

Perspektywa: Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego

Dane wejściowe:

Obecna wycena technologii konwencjonalnej:

W analizie uwzględniono średnią cenę świadczenia w ramach etapu diagnostycznego zgodnie z danymi dostarczonymi przez NFZ – 22,73 zł.

Tabela 32. Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy – ceny świadczeń w roku 2018 [dane NFZ przekazane pismem znak: DSOZ.401.869.2018 28461.AJA z dn. 18.05.2018]

Nazwa zakresu świadczeń	Wycena punktowa	Cena minimalna	Cena maksymalna	Cena średnia
Świadczenia położnej POZ w programie profilaktyki raka szyjki macicy		20,00 zł	20,00 zł	20,00 zł
Pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego w AOS	19	14,82 zł	20,52 zł	18,24 zł
Program profilaktyki raka szyjki macicy – etap diagnostyczny	2,5	19,10 zł	26,25 zł	22,73 zł
Łącznie badania cytologiczne z pobraniem materiału przez położną		39,10 zł	48,25 zł	42,73 zł
Łącznie badanie cytologiczne z pobraniem materiału w AOS		33,92 zł	46,77 zł	40,97 zł

Liczba wykonanych świadczeń:

Wielkość populacji oszacowano na podstawie danych SIMP. W ciągu ostatnich 10 lat wykonano następującą liczbę świadczeń w zakresie cytologii w etapie podstawowym:

Tabela 33. Zgłaszalność do etapu podstawowego programu profilaktyki raka szyjki macicy [dane wygenerowane w SIMP*, data dostępu: 23.05.2018]

Rok	Liczba wykonanych świadczeń
2008	792 027
2009	875 075
2010	796 423
2011	804 356
2012	764 736
2013	696 597
2014	724 064
2015	688 017
2016	568 926
2017	529 697

* - System Informatyczny Monitorowania Profilaktyki (SIMP), cytologia – wykonania, podział na statusy wg świadczeniodawcy etapu podstawowego

Tabela 34. Program profilaktyki raka szyjki macicy – rok 2017 [dane NFZ przekazane pismem znak: DSOZ.401.869.2018 27785.AJA z dn. 15.05.2018]

Nazwa zakresu świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń	Liczba przebadanych kobiet
Świadczenia położnej POZ w programie profilaktyki raka szyjki macicy	3 069	55 486,00	3 042
Pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego w AOS	476 481	8 289 690,45	475 513
Program profilaktyki raka szyjki macicy – etap diagnostyczny	517 688	11 434 161,95	511 838
Program profilaktyki raka szyjki macicy – etap pogłębionej diagnostyki	2 424	462 485,10	2 424

Założenia – uwzględnione koszty:

1. Koszty związane z wprowadzeniem nowej technologii ponoszą ośrodki diagnostyczne – wzrasta wycena etapu diagnostycznego [KPZ].
2. Nie uwzględniono potencjalnych kosztów na innych etapach programu wynikających ze zmian zgłaszalności do programu, różnic w skuteczności pomiędzy technologią na podłożu płynnym a konwencjonalną, a także wpływu proponowanej technologii na koszty leczenia raka szyjki macicy.
3. Przyjęto sposób wyceny technologii LBC zaproponowany w Karcie Problemu Zdrowotnego, tj. wzrost wyceny etapu diagnostycznego z 2,5 pkt na 4,5 pkt (różnica średnio 18,18 zł). Na podstawie danych dostarczonych przez producentów i dystrybutorów technologii LBC oraz analizy cenników komercyjnych analitycy Agencji oszacowali, że rzeczywista różnica w kosztach pomiędzy LBC a cytologią konwencjonalną może kształtować się na poziomie 10 zł.

Metodyka obliczeń:

Koszt inkrementalny został obliczony w następujący sposób:

$$\text{Koszt inkrementalny} = [\text{Koszt dla analizowanego scenariusza}] - [\text{koszt dla scenariusza istniejącego}]$$

Analizowane scenariusze zdarzeń➤ **w przypadku braku wprowadzenia LBC – stan obecny:**

- Scenariusz istniejący – brak wprowadzenia LBC, utrzymanie zgłaszalności do programu na poziomie z roku 2017 (wg danych z SIMP).

➤ **w przypadku wprowadzenia LBC:**

Przeanalizowano scenariusze dla następujących zmiennych:

- I. Liczba kobiet zgłaszających się do programu:
 - Scenariusz 1 – utrzymanie dotychczasowego trendu spadkowego zgłaszalności – wartości liczbowe oszacowano poprzez ekstrapolację danych z SIMP za lata 2008–2017 w programie MS Excel;
 - Scenariusz 2 – utrzymanie zgłaszalności do programu na poziomie z 2017 roku;
 - Scenariusz 3 – wzrost zgłaszalności na poziomie 10% w skali roku przyjmując za poziom wyjściowy stan z roku 2017 (arbitralne założenie analityków Agencji wynikające z braku danych umożliwiających oszacowanie realnego wpływu wprowadzenia nowej technologii na zgłaszalność do programu).
- II. Tempo przejmowania przez LBC udziałów w liczbie cytologii wykonywanych w ramach programu:
 - Wariant I – stopniowe zwiększanie udziałów LBC – 10% w roku 2019, 20% w roku 2020 i 30% w roku 2021 (na podstawie analizy wpływu na budżet dostarczonej przez firmę BD);
 - Wariant II – dynamiczny wzrost udziału LBC – 25% w roku 2019, 50% w roku 2020 i 100% w roku 2021 (oszacowanie analityków Agencji).

Wyniki

1. dla braku wprowadzenia LBC – stan obecny:

W wypadku braku wprowadzenia technologii LBC założono utrzymanie liczby wykonywanych świadczeń na etapie podstawowym i koszty etapu diagnostycznego na poziomie z roku 2017.

Tabela 35. Koszty etapu diagnostycznego przy założeniu braku wprowadzenia LBC

Rok	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt (zł)
2019	529 697	11 434 161,95
2020	529 697	11 434 161,95
2021	529 697	11 434 161,95

2. przy wprowadzeniu LBC – w podziale na scenariusze i warianty:

Koszty oszacowano mnożąc zakładaną w danym scenariuszu liczbę wykonanych świadczeń i koszt jednostkowy badania:

- Dla cytologii konwencjonalnej – 22,73 zł (obliczone na podstawie danych NFZ);
- Dla cytologii na podłożu płynnym – 40,91 zł (22,73 zł + 18,18 zł).

a. 100% CC vs 100% LBC

W poniższych tabelach przedstawiono oszacowanie kosztów dla poszczególnych scenariuszy, w przypadku utrzymania wykonywania cytologii konwencjonalnej (dla 100% populacji) w porównaniu do wykonywania cytologii na podłożu płynnym dla 100% populacji.

Tabela 36. Koszt świadczeń etapu diagnostycznego wykonanych metodą konwencjonalną w podziale na analizowane scenariusze tendencji zmian liczby wykonywanych świadczeń

Rok	Scenariusz 1: spadek zgłaszalności		Scenariusz 2: utrzymanie zgłaszalności na poziomie z roku 2017		Scenariusz 3: wzrost zgłaszalności	
	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt (zł)	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt (zł)	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt (zł)
2019	513 035	11 661 285,55	529 697	12 040 012,81	582 667	13 244 020,91
2020	480 580	10 923 583,40	529 697	12 040 012,81	640 933	14 568 407,09
2021	448 125	10 185 881,25	529 697	12 040 012,81	705 027	16 025 263,71

W scenariuszu 1 koszt świadczeń wykonanych metodą konwencjonalną (100% populacji) będzie spadał i wyniesie w 2021 roku 10 185 881,25 zł. W scenariuszu 2 koszt będzie się utrzymywał na poziomie 12 040 012,81 zł. W scenariuszu 3 koszt będzie rósł i w roku 2021 wyniesie 16 025 263,71 zł.

Tabela 37. Koszt świadczeń etapu diagnostycznego wykonanych metodą LBC w podziale na analizowane scenariusze tendencji zmian liczby wykonywanych świadczeń

Rok	Scenariusz 1: spadek zgłaszalności		Scenariusz 2: utrzymanie zgłaszalności na poziomie z roku 2017		Scenariusz 3: wzrost zgłaszalności	
	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt (zł)	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt (zł)	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt (zł)
2019	513 035	20 988 261,85	529 697	21 669 904,27	582 667	23 836 906,97
2020	480 580	19 660 527,80	529 697	21 669 904,27	640 933	26 220 569,03
2021	448 125	18 332 793,75	529 697	21 669 904,27	705 027	28 842 654,57

W scenariuszu 1 koszt świadczeń wykonanych metodą LBC (100% populacji) będzie spadał i wyniesie w 2021 roku 18 332 793,75 zł. W scenariuszu 2 koszt będzie się utrzymywał na poziomie 21 669 904,27 zł. W scenariuszu 3 koszt będzie rósł i w roku 2021 wyniesie 28 842 654,57 zł.

b. Koszty inkrementalne dla scenariuszy w podziale na warianty tempa przejmowania przez LBC udziałów w liczbie cytologii wykonywanych w ramach programu

Scenariusz 1:

Założono utrzymanie dotychczasowego spadkowego trendu liczby wykonywanych świadczeń – brak wpływu wprowadzenia LBC na zgłaszalność do programu. Dla stopniowego wzrostu udziału technologii LBC w rynku (10% w roku 2019, 20% w roku 2020 i 30% w roku 2021) oraz dla dynamicznego wzrostu (25%, 50%, 100% w kolejnych latach) koszty inkrementalne obliczono poprzez odjęcie kosztów dla scenariusza istniejącego od bezwzględnych kosztów analizowanego scenariusza.

Tabela 38. Koszty inkrementalne dla wprowadzenia technologii LBC przy założeniu utrzymania aktualnego spadkowego trendu liczby wykonywanych świadczeń.

Rok	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt inkrementalny (zł)	
		Wariant I: Stopniowy wzrost udziału technologii LBC	Wariant II: Dynamiczny wzrost udziału technologii LBC
2019	513 035	1 159 821,23 zł	2 558 867,68 zł
2020	480 580	1 236 810,33 zł	3 857 893,65 zł
2021	448 125	1 195 793,05 zł	6 898 631,80 zł

Scenariusz 2:

Założono utrzymanie liczby wykonywanych świadczeń w kolejnych latach na poziomie z roku 2017 (wg danych z SIMP). Dla stopniowego wzrostu udziału technologii LBC w rynku (10% w roku 2019, 20% w roku 2020 i 30% w roku 2021) oraz dla dynamicznego wzrostu (25%, 50%, 100% w kolejnych latach) koszty inkrementalne

obliczono poprzez odjęcie kosztów dla scenariusza istniejącego od bezwzględnych kosztów analizowanego scenariusza.

Tabela 39. Koszty inkrementalne dla wprowadzenia technologii LBC przy założeniu utrzymania liczby wykonywanych świadczeń na poziomie z roku 2017 (wg danych z SIMP, data dostępu: 23.05.2018)

Rok	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt inkrementalny (zł)	
		Wariant I: Stopniowy wzrost udziału technologii LBC	Wariant II: Dynamiczny wzrost udziału technologii LBC
2019	529 697	1 568 840,01	3 013 323,73
2020	529 697	2 531 829,15	5 420 796,59
2021	529 697	3 494 818,30	10 235 742,32

Scenariusz 3:

Założono wzrost liczby wykonywanych świadczeń o 10% rocznie w kolejnych latach począwszy od roku 2019 przyjmując za punkt wyjścia stan z roku 2017. Dla stopniowego wzrostu udziału technologii LBC w rynku (10% w roku 2019, 20% w roku 2020 i 30% w roku 2021) oraz dla dynamicznego wzrostu (25%, 50%, 100% w kolejnych latach) koszty inkrementalne obliczono poprzez odjęcie kosztów dla scenariusza istniejącego od bezwzględnych kosztów analizowanego scenariusza.

Tabela 40. Koszty inkrementalne dla wprowadzenia technologii LBC przy założeniu wzrostu liczby wykonywanych świadczeń o 10% rocznie.

Rok	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt inkrementalny (zł)	
		Wariant I: Stopniowy wzrost udziału technologii LBC	Wariant II: Dynamiczny wzrost udziału technologii LBC
2019	582 667	2 869 147,57	4 458 080,48
2020	640 933	5 464 677,53	8 960 326,11
2021	705 027	8 436 319,02	17 408 492,62

Podsumowanie.

Przy przyjętych założeniach, wprowadzenie technologii LBC wiąże się ze wzrostem kosztów dla etapu diagnostycznego.

Według oszacowań analityków Agencji, przy utrzymaniu obecnego spadkowego trendu zgłaszalności do programu oraz całkowitym zastąpieniu cytologii konwencjonalnej przez LBC koszt etapu diagnostycznego wzrośnie z 11 434 161,95 zł (dane NFZ za rok 2017) do 18 332 793,75 zł w roku 2021.

Przy utrzymaniu zgłaszalności do programu na poziomie z roku 2017 i pełnym zastąpieniu cytologii konwencjonalnej przez LBC, koszt etapu diagnostycznego wzrośnie z 11 434 161,95 zł (dane NFZ za rok 2017) do 21 669 904,27 zł.

W wypadku wzrostu zgłaszalności o 10% w skali roku (spowodowanego wprowadzeniem LBC lub innymi czynnikami) i pełnym zastąpieniu cytologii konwencjonalnej przez LBC, koszt etapu diagnostycznego wzrośnie z 11 434 161,95 zł (dane NFZ za rok 2017) do 28 842 654,57 zł w roku 2021.

W zależności od przewidywanej zgłaszalności oraz dynamiki wprowadzania nowej technologii, inkrementalny koszt płatnika publicznego zawiera się w następujących przedziałach:

- 2019: 1 159 821,23 zł – 4 458 080,48 zł
- 2020: 1 236 810,33 zł – 8 960 326,11 zł
- 2021: 1 195 793,05 zł – 17 408 492,62 zł

Szeroki zakres kosztów wynika z ograniczeń analizy. Przy utrzymaniu tendencji spadkowej zgłaszalności zgodnie z obecnym trendem, po 3 latach w przypadku całkowitego zastąpienia cytologii konwencjonalnej nową technologią, koszt inkrementalny będzie wynosić 6 898 631,80 zł.

Przy utrzymaniu zgłaszalności na poziomie z roku 2017 oraz całkowitym zastąpieniu cytologii konwencjonalnej przez LBC koszt inkrementalny wyniesie 10 235 742,32 zł.

W przypadku wzrostu zgłaszalności o 10% rocznie, przy 100% wykorzystaniu cytologii LBC koszt inkrementalny w trzecim roku wyniesie 17 408 492,62 zł.

Podane koszty inkrementalne należy interpretować w odniesieniu do całkowitych kosztów świadczeń wykonanych w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy, które wyniosły w 2017 (według danych NFZ) 20 443 823,50 zł.

Ograniczenia:

1. Analitycy Agencji zauważyli rozbieżność w zakresie liczby wykonanych świadczeń pomiędzy danymi przedstawionymi przez NFZ a danymi w SIMP
2. W przeprowadzonej analizie zastosowano wycenę świadczenia zgodnie z KPZ. Zdaniem analityków przeprowadzone konsultacje z ekspertami, przedstawicielami producentów oraz przegląd cen komercyjnych sugerują, że wycena zaproponowana w KPZ może nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów. W związku z tym sugeruje się przeprowadzenie procesu taryfikacji przedmiotowego świadczenia. Taryfikacji należy dokonać z uwzględnieniem występujących różnic między technologiami LBC dostępnymi na rynku (różnice w zakresie wykorzystanego sprzętu, odczynników, podłoża oraz procesu przygotowania szkiełka do odczytu przez diagnostę)
3. Zdaniem analityków brak wystarczających danych pozwalających oszacować skutki wprowadzenia nowej technologii w zakresie zgłaszalności do programu. W związku z tym przeanalizowano trzy możliwe tendencje zgłaszalności do programu: spadkowa, stała, wzrostowa. Założenia dotyczące tendencji wzrostowej zostały przyjęte arbitralnie.
4. W analizie uwzględniono jedynie koszty materiałowe związane z zamianą technologii, bez uwzględnienia zmian kosztów wynikających z różnic w zakresach trafności diagnostycznej poszczególnych metod oraz ilości preparatów nienadających się do oceny.
5. Analiza uwzględnia jedynie zmianę kosztów etapu diagnostycznego, bez uwzględnienia pozostałych etapów oraz kosztów leczenia wykrytych zmian przednowotworowych i raka szyjki macicy.

8. Rozwiązania międzynarodowe

Zestawienie krajów opracowane przez National Cancer Institute, przedstawiające aktualny sposób organizacji i metody wykorzystywane przez członków International Cancer Screening Network. Wśród 18 przedstawionych krajów, w 10 programy przesiewowe raka szyjki macicy są organizowane oraz wdrażane na poziomie ogólnokrajowym. W 5 krajach, programy organizowane są na poziomie krajowym, natomiast ich implementacja następuje na poziomie regionalnym/stanowym. W Portugalii istnieje organizacja na poziomie regionalnym, z podziałem na dwa regiony – centralny oraz Alentejo. W dwóch krajach – Francja oraz USA nie zostało to w przeglądzie określone.

Cytologia konwencjonalna obowiązuje aktualnie w 5 prezentowanych krajach: Finlandia, Gruzja, Korea, Polska oraz region centralny Portugalii. Cytologia na podłożu płynnym, jako jedyna dopuszczalna metoda, występuje w 2 krajach: Wielka Brytania oraz region Alentejo w Portugalii. W 10 krajach obie metody, cytologia konwencjonalna oraz cytologia na podłożu płynnym, widnieją jako technologie stosowane. We Francji, Włoszech oraz Australii stosowany jest również test HPV. We Francji dozwolony razem z cytologią konwencjonalną, we Włoszech wszystkie trzy technologie są dostępne, natomiast w Australii jest to jedyna pierwotna metoda badania przesiewowego.

Interwały czasowe w badaniach przesiewowych oscylują między badaniem corocznym (Francja, grupa wiekowa 25–27 lat), aż do interwału 5 lat (Finlandia, grupa wiekowa 30–65; Holandia, grupa wiekowa 30–60; Wielka Brytania, grupa wiekowa 50–64; Australia, grupa wiekowa 25–70/74 lat). Najczęściej cytologia jest wykonywana co 3 lata (13 krajów).

Najniższa granica wieku wykonywania badania cytologicznego wynosi 20 lat (Nowa Zelandia), najwyższa granica wynosi 70+.

W tabelach poniżej zostały przedstawione informacje na temat programów badań przesiewowych raka szyjki macicy w 19 krajach należących do ICNS.

Tabela 41. Charakterystyka programu badań przesiewowych raka szyjki macicy w 19 krajach należących do ICNS: organizacja, zasady oraz zasięg programów. [NIH NCI ICNS 2017]

Kraj/region	Typ programu badań ¹	Rok rozpoczęcia	Aktualna technologia ²	Procedura follow-up ³	Grupa wiekowa objęta badaniem	Interwały czasowe dla grup średniego ryzyka	Liczba kobiet poddanych badaniu (dane 2010 rok)	Uczestnictwo (dane 2010 rok)
Australia*	NS	1991	HPV-P		25–70/74	5	1 896 259	57,4%
Kanada	NS	1960	CC, LBC ⁴	HPV-T	21–69	2, 3 ⁵	4 384 221	35,1–72,0% ⁶
Chiny	N	2009	CC, LBC, VILI/VIA		35–59	3	4 000 000	50,0%
Dania	NS	1962	CC, LBC	HPV-T	23–49 50–65	3 5	400 000	75,0%
Finlandia	N	1963	CC		30–65	5	180 000	70,0%
Francja	O	1990	CC, HPV-P	HPV-T	25–27 27–65	1 3	550 000	70,0%
Gruzja	N	2008	CC		25–60	3		
Islandia	N	1964	CC, LBC		20–39 40–69	2 4	25 525	67,0%
Włochy	ND	1996	CC, LBC, HPV-P	HPV-T	25–64	3	1 309 992	
Japonia	NS	1983	CC, LBC		20–70+	2	343 909	23,9%
Korea	N	1988	CC		30–70+	2	2 357 750	30,3%
Holandia	N	1989	CC, LBC	HPV-T	30–60	5	483 310	65,0%
Nowa Zelandia	N	1991	CC, LBC		20–69	3	426 033	75,2%
Norwegia	N	1995	CC, LBC	HPV-T	25–69	3	413 240	63,0%
Polska	N	2006	CC		25–59	3	3 290 000	24,0%

Kraj/region	Typ programu badań ¹	Rok rozpoczęcia	Aktualna technologia ²	Procedura follow-up ³	Grupa wiekowa objęta badaniem	Interwały czasowe dla grup średniego ryzyka	Liczba kobiet poddanych badaniu (dane 2010 rok)	Uczestnictwo (dane 2010 rok)
Portugalia (region Alentejo)	S	2008	LBC		25–64	3	78 063	84,6%
Portugalia (region Centralny)	S	1990	CC		25–54	3	56 000	55,0%
Wielka Brytania	N	1988	LBC	HPV-T	25–49 50–64	3 5	3 390 000	78,6%
USA	O	1991	CC, LBC	HPV-T	21–65	3	300 000 ⁷	

Legenda:

¹ – Typ programu: N – narodowy program badań przesiewowych z wdrożeniem na poziomie krajowym; NS – narodowy program badań przesiewowych z drożeniem na poziomie stanowym/prowincjonalnym/regionalnym; S – stanowy/prowincjonalny/regionalny program; O – inne

² – Użyta technologia: CC – Pap test, cytologia konwencjonalna; LBC – Cytologia na podłożu płynnym; HPV-T – Test HPV jako badanie pierwotne

³ – Procedura follow-up: HPV-T – Triage za pomocą testu HPV

⁴ – Metoda zależna od programu regionalnego

⁵ – Interwały zależne od programu regionalnego

⁶ – Prezentowane dane pochodzą z programów z regionu: Kolumbia Brytyjska, Manitoba, Nowy Brunswik, Nowa Fundlandia, Nowa Szkocja, Ontario, Saskatchewan

⁷ – Szacunkowa liczba kobiet poddanych badaniom przesiewowym na raka szyjki macicy, którzy kwalifikują się do narodowego programu wczesnego wykrycia raka piersi oraz raka szyjki macicy

* - analitycy Agencji zaktualizowali dane o najnowsze odnalezione dane: Źródło: RECGP 2017

Dane: Dane pochodzą z ankiety przekazanej przedstawicielom krajów ICSN, prowadzonej w 2012 roku.

Ostatnia aktualizacja: 11 stycznia 2017 roku

Tabela 42. Inna charakterystyka programów przesiewowych wśród krajów należących do ICSN [NIH NCI ICSN 2017]

Kraj/region	Droga przekazywania informacji (zaproszeń) ¹	Rodzaj jednostki przeprowadzającej badania ²	Źródło płatności za badania	Źródło finansowania programu	Wykorzystanie wytycznych w zakresie zapewnienia jakości?
Australia	PR, SM, MM	GP, GN, C	Rząd/pacjent	Rząd	Tak, według australijskich wytycznych
Kanada	PI, PR, SM, MM, O	GP, GN, C	Rząd	Rząd	Tak
Chiny	PI, SM, MM	SC, MS, C	Rząd	Rząd	Tak, wytyczne Chińskiego Ministerstwa Zdrowia
Dania	PI	GP	Rząd	Rząd	Tak, duńskie wytyczne
Finlandia	PI	C, O	Rząd	Rząd	Brak danych
Francja	PI, SM, MM	SC, GN, C	Ubezpieczenia	Rząd/prywatna fundacja	Tak, wytyczne europejskie
Gruzja	SM, MM	SC, MS, C	Rząd	Rząd	Nie
Islandia	PI, PR	SC, GP, GN, C	Rząd/pacjent	Rząd	Tak, wytyczne islandzkie
Włochy	PI	C	Rząd	Rząd	Tak, wytyczne Włoskiego Ministerstwa Zdrowia
Japonia	PI, PR, SM, O	SC, GN, MS, C	Rząd/pacjent	Rząd	Tak, wytyczne japońskie
Korea	PI	SC, GP, GN, MS, C	Rząd/ubezpieczenia	Rząd	Tak, wytyczne Koreańskiego Ministerstwa Zdrowia
Holandia	PI	GP	Rząd	Rząd	Tak, wytyczne holenderskie
Nowa Zelandia	PI, SM, MM	GP, GN, C	Pacjent	Rząd	Tak, wytyczne nowozelandzkie
Norwegia	PI, PR	GP, GN, C	Rząd/pacjent	Rząd	Tak, wytyczne norweskie bazujące na

Kraj/region	Droga przekazywania informacji (zaproszeń) ¹	Rodzaj jednostki przeprowadzającej badania ²	Źródło płatności za badania	Źródło finansowania programu	Wykorzystanie wytycznych w zakresie zapewnienia jakości?
					wytycznych WHO z 2004 roku
Polska	PI, SM, MM	MS	Ubezpieczenia	Rząd	Tak
Portugalia (region Alentejo)	PI, SM	C	Rząd	Rząd	Tak, europejskie wytyczne
Portugalia (region centralny)	PI	GP	Rząd	Rząd	Tak, europejskie wytyczne
Wielka Brytania	PI, PR	GP, C	Rząd	Rząd	Tak, dostępne testy porównawcze i standardy
USA	PR, SM, MM	GP, GN, C	Rząd/ubezpieczenia	Rząd	

Legenda:

¹ – Droga przekazywania informacji (zaproszeń): PI (Personal Invitation) – imienne zaproszenie; PR (Physician Referral) – skierowanie od lekarza; SM (Small Media Advertising) – media małego formatu (np.: ulotki, broszury); MM (Mass Media Advertising) – media masowe (np.: telewizja, radio); O - inne

² – Użyta technologia: SC (Screening Center) – dedykowane centra służące badaniom przesiewowym; GP – prywatne gabinety lekarskie/lekarz ogólny; GN – prywatne gabinety lekarskie/lekarz ginekolog; MS – mobilne punkty badań przesiewowych; C – kliniki, centra zdrowia publicznego, poradnie dla matek; O – inne

Dane: Dane pochodzą z ankiety przekazanej przedstawicielom krajów ICSN, prowadzoną w 2012 roku.

Ostatnia aktualizacja: 1 lipca 2017 roku

9. Ocena proponowanego modelu świadczenia

Uwagi analityków:

1. W KPZ nie uzasadniono podanej wyceny świadczenia cytologii na podłożu płynnym. Nie podano informacji, jakie elementy składowe świadczenia objęte są wyceną (koszty materiałowe, zakupu urządzeń, szkoleń etc.). Nie uzasadniono, dlaczego zmiana wyceny dotyczy tylko etapu diagnostycznego.
2. KPZ nie określa kryteriów decydujących o wykonaniu LBC lub CC u konkretnej pacjentki w przypadku równoległego finansowania obydwu technologii.
3. W przypadku równoczesnego finansowania dwóch technologii istnieje ryzyko, że jedynym kryterium wyboru technologii przez świadczeniodawców będą względy ekonomiczne (technologia mniej opłacalna z punktu widzenia świadczeniodawcy zostanie całkowicie wyparta).
4. Przy proponowanym modelu świadczenia istnieje ryzyko nierównego dostępu do nowszej technologii dla pacjentek – technologia LBC dostępna będzie tylko w ramach programu przesiewowego.
5. W karcie problemu zdrowotnego nie uwzględnia się działań mających na celu promocję nowej technologii. Wg zaleceń WHO minimalny odsetek populacji objęty badaniem przesiewowym powinien wynosić 70%. Samo wprowadzenie nowej technologii, bez wsparcia ze strony marketingowej, może nie wpłynąć znacząco na wzrost zgłaszalności kobiet na badania cytologiczne w ramach programu profilaktyki.⁶
6. KPZ uwzględnia jedynie zmianę technologii, natomiast nie uwzględnia propozycji zmiany programu przesiewowego. Pełne wykorzystanie ofert LBC dostępnych na rynku jest możliwe tylko w przypadku przemodelowania programu.
7. W KPZ nie określono precyzyjnie sposobu dokonywania oceny mikroskopowej preparatów cytologicznych otrzymanych metodą LBC (manualny, wspomagany komputerowo, automatyczny).

⁶ <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/screening/en/>

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Behtash 2008	Behtash N et al., 2008. Liquid Prep a New Liquid Based Cervical Cytology Method in Comparison with Conventional Pap Smear in Developing Countries, Research Journal of Biological Sciences, Vol. 3, No. 6.
Canda 2009	Canda M et al., 2009. Clinical Results of the Liquid-based Cervical Cytology Tool, Liqui-PREPTM, in Comparison with Conventional Smears for Detection of Squamous Cell Abnormalities, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol. 10.
Chen 2012	Chen C et al., 2012. Accuracy of Several Cervical Screening Strategies for Early Detection of Cervical Cancer A Meta-Analysis, International Journal of Gynecological Cancer, Vol. 22, No. 6.
Deshou 2009	Deshou H et al., 2009. Clinical utility of Liqui-PREP™ cytology system for primary cervical cancer screening in a large urban hospital setting in China, Journal of Cytology, Vol. 26, No.1.
Fontaine 2012	Fontaine D, Narine N, Naugler C, 2012. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis [źródło: http://bmjopen.bmj.com/ ; data dostępu: 12.04.18].
Fontaine 2012	Fontaine D, Narine N, Naugler C, 2012. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis.
Islam 2004	Islam S et al., 2004. Reprocessing Unsatisfactory ThinPrep Papanicolaou Test Specimens Increases Sample Adequacy and Detection of Significant Cervicovaginal Lesions, Cancer Cytopathology, Vol. 102, No. 2.
Jeong 2017	Jeong H et al., 2017. Comparison of Unsatisfactory Samples from Conventional Smear versus Liquid-Based Cytology in Uterine Cervical Cancer Screening Test, Journal of Pathology and Translational Medicine, Vol. 51, No. 3.
Kenyon 2010	Kenyon S et al., 2010. Comparison of BD Surepath and ThinPrep Pap Systems in the Processing of Mucus-Rich Specimens, Cancer Cytopathology Vol. 108, No. 5.
Khaniki 2009	Khaniki M et al., 2009. Cervicovaginal Cytopathology by Liquiprep™ a New Liquid Based Method in Comparison with Conventional Pap Smear, Iranian Journal of Pathology, Vol. 4, No. 2.
Kitchener 2011	Kitchener HC et al., 2011. MAVARIC – a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial, Health Technology Assessment, Vol.15, No. 3.
Moriarty 2009	Moriarty A et al., 2009. Unsatisfactory Reporting Rates 2006 Practices of Participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytology, Archives of Pathology & Laboratory Medicine, Vol.133.
MSAC 2009	Medical Services Advisory Committee, 2009. Automation-assisted and liquid-based cytology for cervical cancer screening. Commonwealth of Australia 2009.
Nance 2007	Nance K, 2007. Evolution of Pap Testing at a Community Hospital— A Ten Year Experience, Diagnostic Cytopathology, Vol. 35, No. 3.
Rask 2013	Rask J et al., 2013. Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of young and older women, International Journal of Cancer, vol. 134.
Rebolj 2015	Rebolj M et al., 2015. Cervical histology after routine ThinPrep or SurePath liquid-based cytology and computer-assisted reading in Denmark, British Journal of Cancer, Vol. 11.
Roghaei 2010	Roghaei M et al., 2010. Adequacy Criteria and Cytomorphological Changes in Liqui-Prep™ versus Conventional Cervical Cytology, Shiraz E Medical Journal, Vol. 11, No. 4.
Rozemeijer 2015	Rozemeijer K et al., 2015. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates, Cancer Causes Control, Vol. 27.
Rozemeijer 2017	Rozemeijer K et al., 2017. Cervical cancer incidence after normal cytological sample in routine screening using SurePath, ThinPrep, and conventional cytology: population based study [źródło: https://www.bmj.com/content/356/bmj.j504].
Sweeney 2006	Sweeney B et al., 2006. Comparison of the Effectiveness of Two Liquid-Based Papanicolaou Systems in the Handling of Adverse Limiting Factors, such as Excessive Blood, Cancer Cytopathology, Vol. 108, No. 1.
Vesco 2011	Vesco K, et al., 2011. Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACOG 2016	The American College of Obstetricians and Gynecologists, WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS, 2016. Cervical Cancer Screening and Prevention. Obstetrics and Gynecology, Vol.128, No. 4.
ACP 2015	American College of Physicians, 2015. Cervical Cancer Screening in Average-Risk Women: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Annals of Internal Medicine, Vol. 162, No.12.

ACS 2016 American Cancer Society, 2016. The American Cancer Society Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. [źródło: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/prevention-and-early-detection/cervical-cancer-screening-guidelines.html>; data dostępu: 22.05.18]

ACS ASCCP ASCP 2012 American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening, 2012. 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: A Cancer Journal for Clinicians Vol. 62, No. 3

CTFPHC 2013 Canadian Task Force on Preventive Health Care, 2013. Recommendations on screening for cervical cancer. CMAJ Vol. 185, No.1.

NICE 2003 National Institute for Health and Care Excellence, 2003. Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. [źródło: nice.org.uk/guidance/ta69; data dostępu: 07.05.18]

NSC 2016 National Screening Committee, 2016. The UK NSC recommends that the NHS Cervical Screening Programme should adopt the test for Human Papillomavirus (HPV) as a primary screening test.

NSU 2013 National Screening Unit Nowa Zelandia, 2013. Guidelines for Cervical Screening in New Zealand. [źródło: www.nsu.govt.nz; data dostępu: 07.05.18]

RACGP 2016 Royal Australian College of General Practitioners, 2016. Guidelines for preventive activities in general practice, 9th edition.

USPSTF 2012 U. S. Prevention Services Task Force, 2012. Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement.

WHO 2013 World Health Organization, 2013. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention.

Pozostałe publikacje

AOTMiT WT.0710.32.2017 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2017. Świadczenia gwarantowane obejmujące badanie cytologiczne w ramach programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Analiza popytu i podaży świadczenia, analiza kosztów oraz analiza wpływu na budżet płatnika.

Chinaka 2014 Chinaka CC, Abudullahi M and Mohammed OM, 2014. A Comparative Study on the Use of Liquid Based Cytology and Conventional Pap Smear in Cervical Screening. Journal of Medicine and Medical Research, Vol. 2 No. 4.

ESMO 2012 Bernheim J. Rak szyjki macicy: poradnik dla pacjentek - informacje oparte na wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej - wer. 2012.1. [źródło: <http://www.esmo.org/content/download/103057/1819224/file/P-L-Rak-Szyjki-Macicy-Poradnik-dla-Pacjentek.pdf>; data dostępu: 18.05.2018]

IA 2015 Mucha J i wsp., 2015. Analiza wpływu na budżet finansowania przez płatnika publicznego stosowania produktu BD SurePath jako testu diagnostycznego w ramach skriningu i wykrycia raka szyjki macicy. Instytut Arkana, Kraków 2015.

Jach 2017 Jach R, Sznurkowski JJ, Bidziński M, i in., 2017. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. Current Gynecologic Oncology, Vol. 15, No. 1.

Kornafel 2013 Kornafel J et al., 2013. Nowotwory kobiecego układu płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. [źródło: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_06_Nowotwory%20kobiecego%20ukladu%20plciowego.pdf; data dostępu: 18.05.18]

MP 2015 Medycyna praktyczna. Rak szyjki macicy. [dostęp: <https://onkologia.mp.pl/chorobynowotworowe/99295.rak-szyjki-macicy>; data dostępu: 04.06.2018]

KRN 2018 Krajowy Rejestr Nowotworów. Szyjka macicy. [dostęp: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-szyjki-macicy/>; data dostępu: 17.05.2018]

Nasierowska-Guttmejer 2016 Nasierowska-Guttmejer i wsp., 2016. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia płaskonabłonkowych zmian śródnowotworowych szyjki macicy na podstawie wytycznych CAP/ASCCP. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2016, Vol. 1, No. 3.

NIH NCI-ICSN 2017 National Institutes of Health, National Cancer Institute, International Cancer Screening Network, 2017. Cervical Cancer. [źródło: <https://healthcaredelivery.cancer.gov/icsn/sites.html>; data dostępu: 15.05.2018]

PUO 2013 PUO 2013. Nowotwory kobiecego układu płciowego. pod red. Kornafel J. Mądry R. [dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_06_Nowotwory%20kobiecego%20ukladu%20plciowego.pdf; data dostępu: 17.05.2018]

Sapczyński 2010 Sapczyński M i wsp., 2010. Podsumowanie realizacji populacyjnego programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy w ramach narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych lata 2007–2010 (wrzesień). [źródło: koalicjarsm.pl/download.php?rid=14; data dostępu: 16.05.18]

Spaczyński 2006 Spaczyński M i wsp., 2006. Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy - rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. [źródło: <http://www.gpsk.am.poznan.pl/ptg/rekomendacje/index.htm>; data dostępu: 15.05.18]

Zalewski 2010 Zalewski K i wsp., 2009. Zmiany klasyfikacji zaawansowania nowotworów narządu płciowego u kobiet – stan na 2009 rok. [źródło: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/download/46422/33209; data dostępu: 18.05.18]

Zieliński 2001 Zieliński J, 2001. Rak szyjki macicy (r.sz.m.). Cervical carcinoma. Borgis - Nowa Medycyna 5-6/2001 Array [źródło: http://www.czytelniamedyczna.pl/3252_rak-szyjki-macicy-rszm.html; data dostępu: 17.05.2018]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#43	Search ((((((cervix*[Title/Abstract] OR cervic*[Title/Abstract]) OR "Cervix Uteri"[Mesh])) AND ((bc[Title/Abstract] OR (((thin layer[Title/Abstract] OR liquid[Title/Abstract])) AND cytolog*[Title/Abstract]))) AND (((((((("prevention and control"[Subheading]))) OR PROPHYLAXIS[Title/Abstract]) OR "Diagnosis"[Mesh]) OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) OR "Mass Screening"[Mesh]) OR prevention[Title/Abstract]) Filters: published in the last 10 years	696
#42	Search ((((((cervix*[Title/Abstract] OR cervic*[Title/Abstract]) OR "Cervix Uteri"[Mesh])) AND ((lbc[Title/Abstract] OR (((thin layer[Title/Abstract] OR liquid[Title/Abstract])) AND cytolog*[Title/Abstract]))) AND (((((((("prevention and control"[Subheading]))) OR PROPHYLAXIS[Title/Abstract]) OR "Diagnosis"[Mesh]) OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) OR "Mass Screening"[Mesh]) OR prevention[Title/Abstract])	1166
#41	Search (((((((("prevention and control"[Subheading]))) OR PROPHYLAXIS[Title/Abstract]) OR "Diagnosis"[Mesh]) OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) OR "Mass Screening"[Mesh]) OR prevention[Title/Abstract]	8847449
#40	Search (lbc[Title/Abstract] OR (((thin layer[Title/Abstract] OR liquid[Title/Abstract])) AND cytolog*[Title/Abstract])	2818
#39	Search (((thin layer[Title/Abstract] OR liquid[Title/Abstract])) AND cytolog*[Title/Abstract]	2398
#38	Search (thin layer[Title/Abstract] OR liquid[Title/Abstract])	357497
#37	Search (((cervix*[Title/Abstract] OR cervic*[Title/Abstract]) OR "Cervix Uteri"[Mesh])	240872
#36	Search (cervix*[Title/Abstract] OR cervic*[Title/Abstract])	236332
	Search "Cervix Uteri"[Mesh]	26042

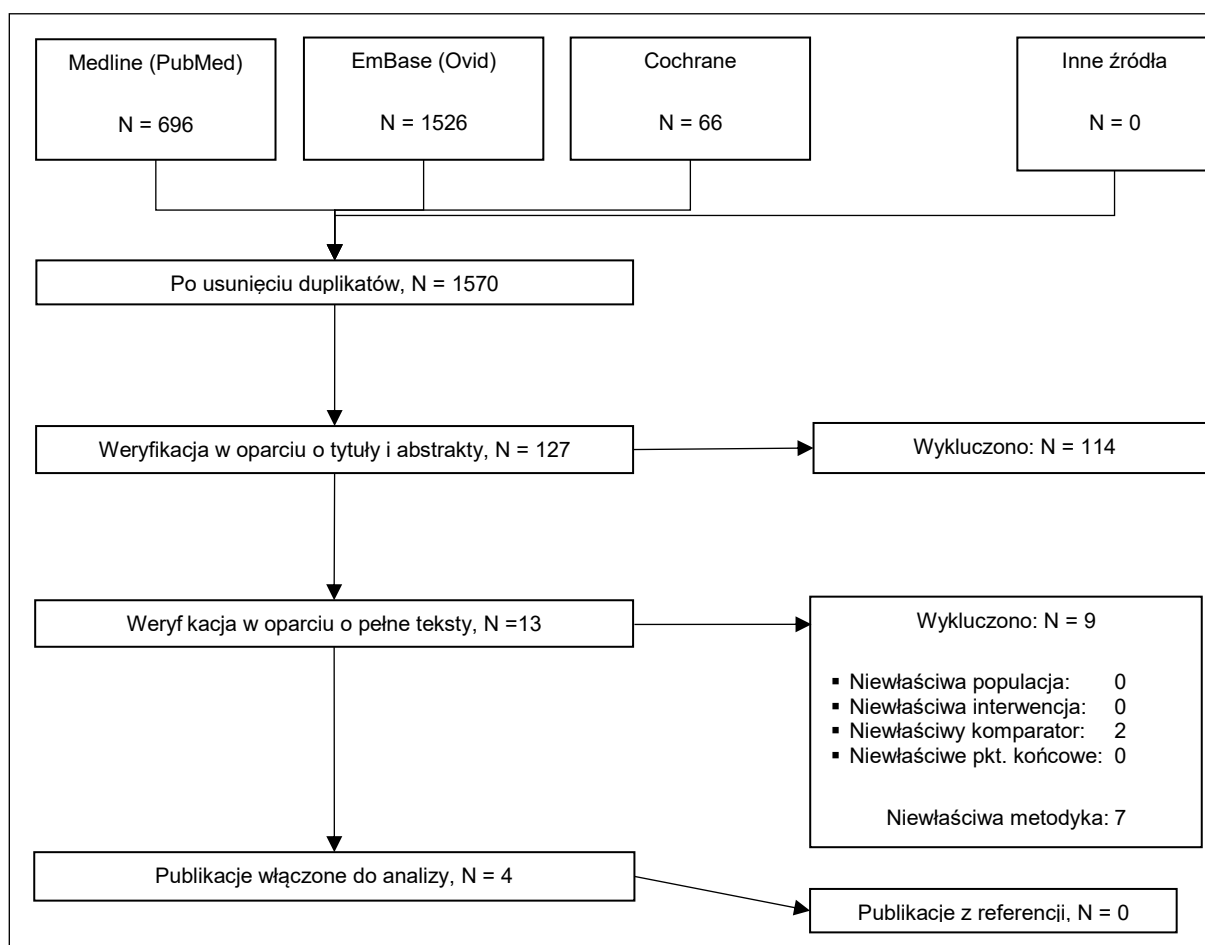
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp prevention/	1047439
2	exp "prevention and control"/	1554378
3	prevention.ti,ab,kw.	565826
4	prophylaxis.ti,ab,kw.	110854
5	exp diagnosis/	4739419
6	diagnosis.ti,ab,kw.	1659531
7	exp screening/	549063
8	exp mass screening/	193676
9	screening.ti,ab,kw.	579847
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	7290524
11	"cervix*".ab,kw,ti.	39503
12	"cervic*".ab,kw,ti.	228058
13	exp uterine cervix/	16071
14	11 or 12 or 13	248328
15	thin layer.ab,kw,ti.	23617
16	liquid.ab,kw,ti.	339159
17	15 or 16	358197
18	"cytolog*".ab,kw,ti.	91680
19	17 and 18	3764
20	lbc.ab,kw,ti.	1423
21	19 or 20	4409
22	10 and 14 and 21	2098
23	limit 22 to last 10 years	1526

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	prevention and control	113401
#2	"prophylaxis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18886
#3	MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees	321950
#4	MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees	1105
#5	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	5791
#6	prevention:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75573
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	421036
#8	cervix*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5191
#9	cervic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13324
#10	#8 or #9	14818
#11	MeSH descriptor: [Cervix Uteri] explode all trees	1072
#12	#10 or #11	14818
#13	thin layer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	594
#14	liquid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15815
#15	#13 or #14	16364
#16	cytolog*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3073
#17	#15 and #16	207
#18	lbc:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77
#19	#17 or #18	230
#20	#7 and #19 and #12	107
#21	Publication Year from 2007	66

11.2. Diagram selekcji badań



11.3. Publikacje wykluczone

Tabela 46 Wykluczone przeglądy systematyczne

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Kaliopoulus 2017	C	Przegląd dotyczy porównania cytologii konwencjonalnej lub płynnej z testami HPV
Peirson 2013	C	Przegląd porównuje dowolną metodę screeningu z brakiem screeningu
Ruiz-Aragon 2013	S	Publikacja w języku hiszpańskim
Dalla Palma 2012	S	Publikacja w języku włoskim
Abbotts 2011	S	Brak podanej metodologii. Artykuł opisujący skuteczność kliniczną i ekonomiczną LBC wspomaganej komputerowo w porównaniu do manualnej.
Whitlock 2011	S	Artykuł opisujący przegląd Vesco 2011, włączony do analizy.
Hamashima 2010	S	Wytyczne kliniczne
Arbyn 2008	S	Odnaleziono publikację wyższego rzędu – raport MSAC 2009
Krahn 2008	S	Odnaleziono publikację wyższego rzędu – raport MSAC 2009

Tabela 47 Wykluczone badania pierwotne

Badanie	Powód wykluczenia
Rozemeijer 2015	Nieprawidłowa interwencja, wyniki cytologii konwencjonalnej i płynnej zsumowane
Randolph 2014	Nieprawidłowa interwencja, porównanie modyfikowanej techniki SurePath w zastosowaniu w preparatach ThinPrep
Zhao 2014	Niewłaściwa populacja, badanie prowadzone na grupie kobiet skierowanych na kolposkopie
Zhao 2011	Duplikat, Rebolj 2015
Nygard 2004	Niewłaściwa interwencja, brak danych o cytologii na podłożu płynnym
Ransdell 1997	Nieprawidłowa interwencja, publikacja nie dotyczy cytologii na podłożu płynnym