Gardasil® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD Polska sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **6**

1 Cel analizy **9**

2 Problem zdrowotny **11**

2.1 Wirus brodawczaka ludzkiego 11

2.1.1 Definicja problemu zdrowotnego 11

2.1.2 Etiologia i patogeneza 11

2.1.3 Rozpoznanie 13

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 13

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 14

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne 19

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne 20

2.2 Rak szyjki macicy 30

2.2.1 Definicja problemu zdrowotnego 30

2.2.2 Etiologia i patogeneza 30

2.2.3 Rozpoznanie 31

2.2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 33

2.2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 34

2.2.6 Aktualne postępowanie medyczne 37

2.3 Rak sromu 39

2.3.1 Definicja problemu zdrowotnego 39

2.3.2 Etiologia i patogeneza 40

2.3.3 Rozpoznanie 41

2.3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 43

2.3.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 44

2.3.6 Aktualne postępowanie medyczne 46

2.4 Rak pochwy 46

2.4.1 Definicja problemu zdrowotnego 46

2.4.2 Etiologia i patogeneza 47

2.4.3 Rozpoznanie 47

2.4.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 48

2.4.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 49

2.4.6 Aktualne postępowanie medyczne 50

2.5 Rak odbytu 51

2.5.1 Definicja problemu zdrowotnego 51

2.5.2 Etiologia i patogeneza 52
2.5.3 Rozpoznanie 53
2.5.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 54
2.5.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 55
2.5.6 Aktualne postępowanie medyczne 56
2.6 Brodawki narządów płciowych 57
2.6.1 Definicja problemu zdrowotnego 57
2.6.2 Etiologia i patogeneza 57
2.6.3 Rozpoznanie 57
2.6.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 58
2.6.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 58
2.6.6 Aktualne postępowanie medyczne 59
3 Schemat PICOS 61
3.1 Określenie liczebności populacji docelowej 61
3.2 Interwencja 62
3.2.1 Charakterystyka interwencji 62
3.2.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach 67
3.3 Komparatory 79
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 79
3.3.2 Charakterystyka komparatorów 80
3.4 Efekty zdrowotne 83
3.5 Rodzaj i jakość dowodów 85
4 Potrzeba medyczna związana z finansowaniem szczepień przeciwko HPV 87
5 Podsumowanie 91
6 Aneks 1. Klasyfikacja TNM — rak pochwy 93
Spis tabel 94
Bibliografia 96

Wykaz skrótów i akronimów

2vHPV	2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (ang. *bivalent HPV vaccine*)
4vHPV/qHPV	4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (ang. *quadrivalent HPV vaccine*)
9vHPV	9-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (ang. *ninevalent HPV vaccine*)
ACIP	*Advisory Committee on Immunization Practices*
ACOG	*The American College of Obstetricians and Gynecologists*
ACS	*American Cancer Society*
AIS	nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy w postaci *in situ* (ang. *adenocarcinoma in situ*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWMSG	*All Wales Medicines Strategy Group*
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CDC	Centra Kontroli i Zapobiegania Chorób (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*)
CHPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIN 1	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia
CIN 2	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia
CIN 3	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy dużego stopnia
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
FIGO	*International Federation of Gynecology and Obstetrics*
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	*Haute Autorité de Santé*
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papillomavirus*)
HSV	wirusy opryszczki pospolitej (ang. *herpes simplex virus*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IQWIG	*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*
KT	tomografia komputerowa
MR	rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*)
MZ	Minister Zdrowia / Ministerstwo Zdrowia
NCPE	*National Centre for Pharmacoeconomics*
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PCR	*Metoda łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. Polymerase chain reaction)*

PHARMAC	*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. *population, intervention, comparator, outcome, study type*)
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
RCT	kontrolna próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*)
RTH	radioterapia
SBU	*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*
SCC	rak płaskonabłonkowy sromu (ang. *squamous cell carcinoma*)
SMC	*Scottish Medicines Consortium*
TNM	klasyfikacja kliniczna nowotworów (ang. *tumor, nodes, metastases*)
UICC	*Union for International Cancer Control*
USG	ultrasonografia
VAERS	system zgłaszania zdarzeń niepożądanych wywołanych przez szczepionki (ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*)
VaIN	śródnabłonkowa neoplazja pochwy (ang. *vaginal intraepithelial neoplasia*)
VE	skuteczność szczepień
VIN	śródnabłonkowa neoplazja sromu (ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*)
VRC	karta szczepień
QALY	wspólna miara efektu terapeutycznego *(ang. quality-adjusted life year)*
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization)*
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych 4-walentnej szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) Gardasil® w czynnym uodparnianiu dziewcząt w wieku powyżej 9 lat, przeciw chorobom wywołanym przez wirusa HPV, takim jak:

- zmiany przednowotworowe narządów płciowych (szyjki macicy, sromu, pochwy), zmiany przednowotworowe odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami HPV,
- brodawki narządów płciowych (kłykciny kończyste) wywoływane przez określone typy wirusa HPV.

Zakażenia HPV (ICD-10: B97.7) są najbardziej powszechną infekcją przenoszoną drogą płciową i stanowią istotny problem epidemiologiczny na świecie. W ciągu swojego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych HPV. Połowę osób zakażonych stanowią kobiety i mężczyźni w wieku 15-25 lat. Wirus brodawczaka ludzkiego należy do rodziny *Papillomaviridae*, która obejmuje ponad 100 typów wirusa. Wyróżniamy wysokoonkogenne i niskoonkogenne typy HPV. Poszczególne typy HPV wykazują zróżnicowane powinowactwo narządowe. W praktyce ginekologicznej istotne znaczenie mają wirusy wysokoonkogenne, które występują z różną częstością i są oznaczone jako HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, -35, -59, -56, -39, -51, -73, -68 i -66. Wirusy wysokoonkogenne są związane z powstawaniem zmian przednowotworowych i nowotworów narządów płciowych, odbytu, a także pozagenitalnych — głowy i szyi. Do najczęściej występujących niskoonkogennych HPV zaliczamy m.in. typy 6 i 11, odpowiedzialne za powstawanie około 90% przypadków brodawek narządów płciowych oraz 10% przypadków śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1) i nawrotowej brodawczakowatości dróg oddechowych. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem HPV typem 16 i 18. Zmiany przedrakowe CIN 1; CIN 2 i CIN 3 są związane z zakażeniem HPV 16 i 18 w około 50-60%.

Szczepionki przeciwko zakażeniu HPV uważane są obecnie za pierwsze szczepionki onkologiczne. Szczepienia profilaktyczne przeciwko HPV stanowią jedyną, dostępną obecnie metodę profilaktyki pierwotnej wielu schorzeń zależnych od zakażenia HPV, zwłaszcza raka szyjki macicy, która stanowi uzupełnienie profilaktyki wtórnej opartej o przesiewowe badania cytologiczne. W wielu krajach (takich jak USA, Australia, Wielka Brytania, Szkocja czy Dania), w których wdrożono programy zdrowia publicznego oparte na szczepieniach HPV, już teraz widoczne jest zmniejszenie infekcji HPV typu szczepionkowego, brodawek narządów płciowych (w Australii do 92% w grupie wiekowej poniżej 21 roku życia) i stanów przedrakowych szyjki macicy z potencjalną redukcją stanów przednowotworowych sromu, pochwy i odbytu.

[redacted]

Obecnie w Polsce od niedawna finansowana jest jedna szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego — szczepionka dwuwalentna Cervarix.

Na podstawie powyższych przesłanek jako komparator podstawowy dla czterowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi HPV przyjęto brak interwencji w zakresie profilaktyki pierwotnej oraz szczepionkę dwuwalentną — Cervarix®. Jako komparator wykluczono z niniejszej analizy szczepionkę Gardasil 9, która nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, a także nie stanowi przedmiotu oceny AOTMiT.

Gardasil® nie tylko zapewnia potwierdzoną badaniami ochronę przed rozwojem zakażenia wysokoonkogennymi i niskoonkogennymi typami wirusa HPV, ale również obniża zachorowania na

choroby zależne od tych zakażeń i wpływa na redukcję przyszłych kosztów leczenia. Kwoty zaoszczędzone w ten sposób na przestrzeni lat mogą pozwolić na dofinansowanie przyszłych badań naukowych i lepszy rozwój sektora medycznego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w celu zapobiegania wystąpieniu zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami HPV oraz brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

Liczebność populacji oszacowano w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) na temat liczby mieszkańców Polski w podziale na grupy wiekowe i płeć. Dane dotyczące przewidywanej stopy wyszczepienia przeciwko grypie przyjęto na podstawie danych Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy [BIA Gardasil 2021].

Mając na uwadze wytyczne klinicznej oceny szczepionek oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ustalono, że w ramach oceny skuteczności, należy uwzględnić skuteczność szczepionki pod kątem ograniczenia:

- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy: małego, średniego i dużego stopnia,
- nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy,
- zmian przednowotworowych,
- raka szyjki macicy,
- kłykcin kończystych (brodawki narządów płciowych),
- zmian dysplastycznych sromu, wszystkich stopni,
- raka sromu,
- zmian dysplastycznych pochwy, wszystkich stopni,
- raka pochwy,
- raka odbytu,
- zakażeń narządów płciowych HPV.
- Wszelkie punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.

Ponadto, uwzględniono możliwość braku danych dotyczących skuteczności szczepień ze względu na konieczność prowadzenia długoletnich obserwacji i badań klinicznych — według WHO istotnych efektów można oczekiwać po upływie 30 lat od szczepienia. W związku z tym w analizie klinicznej postanowiono uwzględnić dodatkowo punkty końcowe odnoszące się do immunogenności szczepionki i odzwierciedlające jej potencjalną skuteczność ochronną. Są to wskaźniki takie jak:

- średnia geometryczna miana przeciwciał,
- stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu,
- odsetek serokonwersji,
- odsetek seroprotekcji.

Uwzględniając charakter interwencji (szczepienie czynnie uodparnia przeciw schorzeniom związanym z zakażeniem HPV, zaś efekty szczepień formują się w długim horyzoncie czasowym), analiza ekonomiczna powinna być przeprowadzona w długoletnim horyzoncie czasu oraz uwzględniać zapobieganie ponoszeniu kosztów związanych z leczeniem chorób, przed którymi chroni wnioskowana szczepionka oraz pozytywny wpływ szczepienia na jakość życia. Z uwagi na zakaźność choroby, analiza ekonomiczna musi również uwzględniać wpływ na zachorowania wśród osób nieszczepionych. Tym samym konieczne jest przeprowadzenie analizy na poziomie całej populacji (a nie pojedynczego pacjenta), z uwzględnieniem dynamiki zakażeń, interakcji wewnątrz społeczeństwa i innych parametrów z tym związanych. Właściwym wydaje się zastosowanie modelu innego typu niż

standardowo wykorzystywane w analizach HTA. Kwestia wspomnianych kosztów, istotna w analizie ekonomicznej jest mniej znacząca w zakresie analizy wpływu na budżet, gdzie analizuje się krótki horyzont czasowy wynikający z okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych 4-walentnej szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *Human Papillomavirus*) Gardasil® w czynnym uodparnianiu dziewcząt w wieku powyżej 9 lat, przeciw chorobom wywołanym przez wirusa HPV, takim jak:

- zmiany przednowotworowe narządów płciowych (szyjki macicy, sromu, pochwy), zmiany przednowotworowe odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami HPV,
- brodawki narządów płciowych (kłykciny kończyste) wywoływane przez określone typy wirusa HPV.

Określenie problemu decyzyjnego obejmuje przedstawienie kontekstu klinicznego stosowania 4-walentnej szczepionki przeciw HPV w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego wirusa brodawczaka ludzkiego oraz chorób wywoływanych przez ten wirus;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;

- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS;
- doświadczenie innych państw płynące z wdrożenia profilaktycznych szczepień przeciwko HPV.

2 Problem zdrowotny

Wnioskowanym produktem leczniczym jest 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego. W niniejszym rozdziale omówiono problem zdrowotny jakim jest zakażenie HPV. Jednak ze względu na specyfikę działania wnioskowanego produktu leczniczego — czynne uodparnianie przeciw schorzeniom związanym z zakażeniem HPV — w niniejszym rozdziale postanowiono również zawrzeć informacje na temat chorób wywoływanych zakażeniem HPV (raka szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu oraz brodawek narządów płciowych).

2.1 Wirus brodawczaka ludzkiego

2.1.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zakażenia HPV (ICD-10: B97.7) są najbardziej powszechną infekcją przenoszoną drogą płciową i stanowią istotny problem epidemiologiczny na świecie [PTG 2011]. Większość zakażeń ustępuje samoistnie, jednak niektóre trwają dłużej i mogą być przyczyną raka (szyjki macicy, pochwy, sromu, prącia, odbytu, odbytu, gardła) lub innych problemów zdrowotnych, takich jak brodawki narządów płciowych [HHS 2018].

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Obecny stan wiedzy nie pozwala na zidentyfikowanie wszystkich czynników, które wpływają na przetrwanie infekcji oraz jej progresję do raka szyjki macicy. Badania epidemiologiczne doprowadziły jednakże do zidentyfikowania niektórych czynników, które sprzyjają wystąpieniu infekcji HPV oraz zwiększają ryzyko infekcji przetrwałej. Są to: palenie papierosów, wysoka rodność, stosowanie doustnej antykoncepcji oraz współistnienie innych infekcji przenoszonych drogą płciową. Przewlekłe zakażenie wysokoonkogennymi typami HPV jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy [PTG 2011].

Wirus brodawczaka ludzkiego należy do rodziny *Papillomaviridae*, która obejmuje ponad 100 typów wirusa. Genom wirusa jest kolistą cząsteczką dwuniciowego DNA (ang. *deoxyribonucleic acid*) składającego się z 7800 par zasad. Wyróżnia się w nim region niekodujący białek wirusowych, region kodujący białka wczesne (E), które są odpowiedzialne za procesy transkrypcyjne i regulacyjne, oraz region kodujący białka strukturalne kapsydu wirusa (L). W transformacji nowotworowej biorą udział białka E6 i E7, które są protoonkogenami. Białko E2 jest represorem ekspresji tych protoonkogenów. Utrata funkcji białka E2 powoduje wzrost ekspresji białek E6 i E7, które stają się onkogenami zdolnymi do degradacji produktów genów supresorowych RB i p53 [PTG 2011].

HPV zakaża komórki podstawowe naskórka i nabłonka płaskiego. Przy niewielkim nasileniu replikacji zakażenie jest latentne. W trakcie dojrzewania i różnicowania się zakażonych komórek replikacja się nasila, komórki ulegają transformacji i powstają egzofityczne zmiany będące manifestacją kliniczną zakażenia HPV. Niedobory odporności komórkowej sprzyjają namnażaniu się HPV, utrudniają samoistną eradykcję zakażenia oraz są przyczyną oporności na leczenie oraz nawrotów zmian chorobowych. Poszczególne typy HPV wykazują predylekcję do określonych okolic ciała i w związku z tym zmiany wywołane przez HPV podzielono na [Leszczyszyn-Pynka 2019]:

- skórne — występujące poza okolicą zewnętrznych narządów płciowych,
- lokalizujące się w okolicy zewnętrznych narządów płciowych i odbytu lub w obrębie innych błon śluzowych (jamy ustnej i gardła, krtani).

Niektóre typy HPV mają zdolność integracji z DNA człowieka i te odpowiadają za przemianę nowotworową zakażonych komórek. Wykazano związek zakażenia HPV z rozwojem nowotworów prącia, sromu, pochwy, odbytu, szyjki macicy oraz głowy i szyi (raki płaskonabłonkowe jamy ustnej, gardła, krtani, zatok przynosowych). Podejrzewa się, że HPV ma także udział w etiopatogenezie raka płaskonabłonkowego przełyku i płuc [Leszczyszyn-Pynka 2019].

Wyróżniamy wysokoonkogenne i niskoonkogenne typy HPV. Poszczególne typy HPV wykazują zróżnicowane powinowactwo narządowe. W praktyce ginekologicznej istotne znaczenie mają wirusy wysokoonkogenne, które występują z różną częstością i są oznaczone jako HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, -35, -59, -56, -39, -51, -73, -68 i - 66. Najczęściej rozpoznaje się zakażenie typami 16, 18, 45, 31 wirusa, a najrzadziej — typem 66. Wirusy wysokoonkogenne są związane z powstawaniem zmian przednowotworowych i nowotworów narządów płciowych, odbytu, a także pozagenitalnych — głowy i szyi. Do najczęściej występujących niskoonkogenncyh HPV zaliczamy m.in. typy 6 i 11, odpowiedzialne za powstawanie około 90% przypadków brodawek narządów płciowych oraz 10% przypadków śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1), nawrotowej brodawczakowatości dróg oddechowych [PTG 2011].

Naturalna immunogenność białek HPV jest niska. Spowodowane jest to specyficznym cyklem rozwojowym wirusa, który zachodzi głównie w jądrze komórki, oraz produkowaniem białek wirusowych w niewielkiej ilości. HPV kodują również białka, które mogą osłabić reakcję immunologiczną gospodarza. Wysokoonkogenne typy HPV wykazują powinowactwo do warstwy podstawnej i przypodstawnej nabłonka szyjki macicy. Infekcji ulegają także macierzyste komórki nabłonka. W cyklu replikacyjnym wirusa można wyróżnić dwie fazy. W fazie pierwszej genom wirusa integruje się z DNA komórki i replikuje się do około 100 kopii. W drugiej fazie komórka podstawna przesuwa się do warstwy przypodstawnej, przestaje się dzielić i rozpoczyna proces jej różnicowania. Tylko w warstwie pośredniej i powierzchownej dochodzi do syntezy białek kapsydu [PTG 2011].

Ekspresja białek wczesnych E1 i E2 zachodzi w jądrach komórek podstawnych nabłonka. Poziom ekspresji jest niski i komórki układu immunologicznego nie rozpoznają tych białek. W jądrach komórkowych, w warstwie przypodstawnej nabłonka ekspresji ulegają białka E6 i E7. One również nie są rozpoznawane przez komórki układu immunologicznego i przeciwciała przeciwko białkom niestrukturalnym są spotykane w zakażonym organizmie bardzo rzadko. Ekspresja białek kapsydu (L) zachodzi w jądrach komórkowych i w cytoplazmie w pełni dojrzałych keratynocytów, które ulegają złuszczeniu w ciągu dwóch dni. Poziom ekspresji jest zwykle wysoki, ale czas ekspozycji białek wirusa jest bardzo krótki, a komórki zdolne zaprezentować antygen wirusowy układowi immunologicznemu występują w powierzchownej warstwie nabłonka w znikomych ilościach. Jednak w większości przypadków infekcji HPV w organizmie powstają w niewielkim stężeniu naturalne przeciwciała skierowane przeciwko białkom strukturalnym kapsydu — białkom późnym L. Przeciwciała te nie chronią przed wtórną infekcją [PTG 2011].

Rezerwuarem jest zakażony człowiek, a o zakażenia dochodzi wskutek kontaktu seksualnego, poprzez kontakt bezpośredni ze zmianami skórnymi lub na błonie śluzowej oraz drogą wertykalną w czasie porodu (ryzyko zakażenia niewielkie). Okres wylęgania wynosi od kilku tygodniu do 6 —8 miesięcy [Leszczyszyn-Pynka 2019].

2.1.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego. W razie podejrzenia przemiany nowotworowej wykonuje się badania cytologiczne i histologiczne. HPV nie można hodować ani zakażać nim zwierząt [Leszczyszyn-Pynka 2019].

Konieczne są okresowe badania cytologiczne kobiet oraz kolposkopia w przypadku stwierdzenia nieprawidłowego obrazu mikroskopowego (śródbłonkowej dysplazji małego lub dużego stopnia) oraz anoskopia u mężczyzn z kłykcinami okolicy odbytu. U chorych z zakażeniem HPV wskazane jest wykonanie badań w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, takich jak: kiła, zakażenia HIV, HBV i HCV oraz chlamydioza i rzeżączka [Leszczyszyn-Pynka 2019].

Rozpoznanie różnicowe dzielimy na [Leszczyszyn-Pynka 2019]:

- zakażenia: mięczak zakaźny, kiła, opryszczka genitalna, wrzód miękki (szankier), łupież pstry;
- choroby niezakaźne: rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy, liszaj płaski, guzki krwawnicze.

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Transmisja zakażenia HPV odbywa się głównie drogą płciową. Możliwe, choć bardzo rzadko spotykane, jest zakażenie nabyte inną drogą. Połowę osób zakażonych stanowią kobiety i mężczyźni w wieku 15-25 lat. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem HPV typem 16 i 18. Zmiany przedrakowe CIN 1; CIN 2 i CIN 3 są związane z zakażeniem HPV 16 i 18 w około 50-60%. CIN 1 współistnieje z zakażeniem HPV 16 i 18 w 25%, z HPV 6 i 11 w około 10%, w pozostałych przypadkach rozpoznajemy inne typy wirusa [PTG 2011].

Zakażenie HPV jest najczęściej przemijające, jednak zakażenie przetrwałe typem dużego ryzyka onkogennego wiąże się ściśle z rozwojem zmian CIN, VIN, VaIN a także raka szyjki macicy, pochwy, sromu, prącia i odbytu [PTG 2011].

Infekcja HPV występuje lokalnie i przebiega bez fazy wiremii. Powinowactwo do nabłonka narządu płciowego kobiety wykazuje ok. 40 typów HPV [PTG 2011]. Zakażenie HPV może być bezobjawowe, skąpoobjawowe lub jawne klinicznie. Zmiany chorobowe z zakażonej okolicy z reguły rosną powoli (szybciej u osób z niedoborem odporności). Blisko w 90% przypadków dochodzi do samoistnego wyleczenia [Leszczyszyn-Pynka 2019]. Na każdym z powyższych etapów zakażenie może ulec progresji, samoistnej regresji lub stać się procesem przewlekłym. Utrzymywanie się zakażenia powyżej 24 miesięcy jest związane z przetrwałym zakażeniem wirusami wysokoonkogennymi. Liczba nowych zakażeń maleje wraz z wiekiem,

ale ryzyko przejścia zakażenia w formę przetrwałą wzrasta wraz z wiekiem osoby zakażonej [PTG 2011].

Objawy podmiotowe mogą obejmować świąd, a w zależności od lokalizacji zmian — trudności w oddawaniu moczu lub stolca, ból w trakcie stosunku seksualnego i chrypkę [Leszczyszyn-Pynka 2019].

Objawy przedmiotowe odnoszą się do brodawek, zwykle zlokalizowanych na dłoniach lub podeszwach, są one egzofitycznymi guzkami o nierównej powierzchni, wielkości od kilku milimetrów, z reguły niebolesnymi. Jeśli się zlewają (zwłaszcza na stopach) mogą sprawiać ból przy chodzeniu [Leszczyszyn-Pynka 2019].

Kłykciny kończyste lokalizują się najczęściej w okolicach zewnętrznych narządów płciowych (srom, prącie, okolica okołoodbytnicza) i przyjmują postać różowych, kalafiorowatych niewielkich guzków, wyniosłych lub płaskich. Ich powierzchnia może być gładka lub zrogowaciała. Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej mogą być drobne, o morfologii kłykcin, niekiedy płaskie, białawe. Zmiany dysplastyczne w obrębie szyjki macicy stwierdza się podczas badania ginekologicznego lub cytologii przesiewowej, Niekiedy są bardzo dyskretne, płaskie i trudne do odróżnienia od zdrowej błony śluzowej. Zmiany nowotworowe z reguły rosną szybko i ekspansywnie, łatwiej krwawią. Jednym z charakterystycznych nowotworów związanych z HPV jest rak brodawkujący przyjmujący postać kłykcin kończystych olbrzymich (guz Buschkego i Loewensteina), zwykle umiejscowiony w obrębie zewnętrznych narządów płciowych. Szczególną postacią rozległego, przewlekłego zakażenia HPV jest uwarunkowana genetycznie dysplazja Lewandowskyego i Lutza [Leszczyszyn-Pynka 2019].

Do powikłań związanych z zakażeniem wirusem HPV należą [Leszczyszyn-Pynka 2019]:

- przemiany nowotworowe,
- nadkażenia bakteryjne,
- krwawienia przy uszkodzeniu zmian egzofitycznych,
- trudności w oddawaniu moczu lub stolca wskutek mechanicznej przeszkody (np. kłykciny wrastającej do cewki moczowej lub zlokalizowanej w okolicy odbytu),
- trudności w połykaniu i oddychaniu przy zajęciu gardła lub krtani.

W przypadku zmian nienowotworowych u osób z prawidłową odpornością rokowanie jest dobre, natomiast w nowotworach złośliwych, w których etiopatogenezie uczestniczy HPV, zależy od stopnia zaawansowania w chwili rozpoznania i możliwości leczenia [Leszczyszyn-Pynka 2019].

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

W ciągu swojego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych HPV [PTG 2011]. W Stanach Zjednoczonych 25% społeczeństwa jest zakażonych wirusem HPV. W związku z tym infekcja HPV jest bardzo powszechna, a każdego roku w Stanach Zjednoczonych jest przyczyną zachorowań na raka u około 17 500 kobiet i 9 300 mężczyzn [HHS 2018].

Należy przypuszczać, że w Polsce, mimo braku badań specyficznych dla kraju, zakażenia HPV są równie powszechne [PTG 2011].

Według danych z 2017 roku, częstość występowania zakażenia HPV na świecie szacuje się na 11,7%, chociaż istnieją różnice regionalne i istotne różnice w zależności od badania. Szczególnie wysoka częstość występowania zakażeń HPV obserwowana jest w Afryce i Oceanii. Jednak zdecydowana większość zakażeń HPV (70-90%) jest bezobjawowa i przemijająca (ustępuje samoistnie w ciągu 1-2 lat). W skali globalnej największą częstość występowania HPV obserwuje się u osób w młodym wieku. W związku z tym we wszystkich regionach świata HPV osiąga szczyt u kobiet poniżej 25 roku życia. W skali globalnej najczęstszym typem onkogennym jest HPV16 wykrywany u 3,2% kobiet z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego [Serrano 2017].

Zakażenie onkogennymi typami HPV, a szczególnie HPV-45, HPV-31, HPV-33, HPV-33, HPV-56, HPV-58 oraz typami HPV-16 i HPV-18, są głównym czynnikiem rozwoju raka szyjki macicy i odpowiadają za około 73% przypadków zachorowań [Niewada 2013] (por. rozdz. 2.2.3).

Zgodnie z wytycznymi, szczepienia przeciwko HPV są jednym z komponentów profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy (por. rozdz. 2.2.6). Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników oraz *American Cancer Society* zalecają wprowadzenie szczepień przeciwko HPV wśród dziewcząt pomiędzy 11. a 12. rokiem życia, jednakże akceptowalne są też tzw. szczepienia uzupełniające, prowadzone między 13. a 18. rokiem życia.

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii dodają wymóg szczepienia u dziewcząt przed inicjacją seksualną. WHO do podstawowych elementów profilaktyki pierwotnej zalicza prowadzenie regularnych szczepień wśród dziewcząt, które nie rozpoczęły aktywności seksualnej oraz regularne kształcenie w zakresie związanym z zakażeniem HPV i raka szyjki macicy. Nieodłącznym elementem towarzyszącym programom szczepień powinno być rzetelne informowanie społeczeństwa na temat raka szyjki macicy i HPV.

Warto podkreślić, że wdrożenie powszechnych szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV wpisuje się w priorytety zdrowotne ustanowione przez Ministra Zdrowia w zakresie zmniejszenia zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych oraz w zakresie zwiększenia skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom. Roczna liczba zachorowań na wszystkie nowotwory HPV-zależne w Polsce szacowana jest na około 10 000, z czego około 3400 stanowią dane potwierdzone literaturowo. Szczegółowe dane dotyczące zachorowań na nowotwory HPV-zależne znajdują się w Tab.1 (por. Tab.1) [MSD 2021].

Dane EBM wskazują, że skuteczność eliminacji zakażeń HPV jest w głównej mierze determinowana przez poziom zaszczepienia. Wysoki poziom zaszczepienia p-HPV (40% - 90%) uzyskują kraje, w których finansowane są bezpłatne, wielokierunkowe programy narodowe zapewniają dostępność szczepień w gabinecie lekarza, szkole lub w wielu miejscach równocześnie.

Ostatnie rekomendacje AOTMiT i GIS wskazują, że wysoki poziom zaszczepienia 50-80% jest kluczowym elementem programów szczepień przeciwko HPV i rekomendowane jest jego osiąganie poprzez realizację programów profilaktyki zdrowotnej [rekomendacja AOTMiT].

Ustawa z dnia 26 kwietnia 2019 r. o Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO) wprowadziła tryb finansowania ze środków publicznych szczepień przeciwko zakażeniom HPV, nie wskazując przy tym szczegółowego rozwiązania w zakresie sposobu finansowania tej szczepionki. Równocześnie, Narodowa Strategia Onkologiczna precyzuje cel: „Do końca 2028

r. zaszczepimy przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania" [NSO 2019].

Potwierdzenie intencji dążenia do skutecznej realizacji tego celu znalazło odzwierciedlenie w opublikowanym ostatnio rządowym dokumencie strategicznym „Polski Ład", w którym wskazano: „Wirus HPV jest najczęstszą przyczyną występowania raka szyjki macicy. W Polsce w ciągu roku diagnozuje się ten nowotwór u ok. 3,5 tys. kobiet, z których niestety około połowa umiera. W takiej sytuacji państwo nie może być bezczynne, dlatego zagwarantujemy darmową szczepionkę przeciwko HPV.".

W świetle powyższych, refundacja szczepień przeciwko HPV w kategorii dostępności w aptece na receptę powinna stanowić rozwiązanie uzupełniające funkcjonowanie powszechnego programu zdrowotnego obejmującego sczepienia kohortowe w populacji zdefiniowanej zaleceniami klinicznymi jako optymalna. Nie stanowi jednak samodzielnego rozwiązania dającego szansę na eliminacje zakażeń HPV i związanych z nim chorób nowotworowych [Polski Ład].

Dostępne szczepionki charakteryzują się wysoką skutecznością w profilaktyce zakażeń typami wirusów, których antygeny zawierają. Według analizy efektywności przeprowadzonej na podstawie przeglądu systematycznego skuteczność szczepionki Cervarix® w profilaktyce przetrwałych zakażeń wirusami HPV-16/HPV-18 wynosi około 80%, z kolei szczepionka Gardasil® chroni przed zakażeniami wywołanymi HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18 w 99%. Stwierdzono, że w zapobieganiu zmianom CIN2+ (dysplazja średniego i dużego stopnia), którym towarzyszyła potwierdzona obecność HPV-16 lub HPV-18, szczepionka Silgard® (obecnie Gardasil®) była skuteczna w 100% w grupie osób po pełnym cyklu szczepienia, a szczepionka Cervarix® w 91% w populacji, której podano przynajmniej jedną dawkę. Dodatkowo w przypadku szczepionki Silgard® (obecnie Gardasil®) wykazano 99% skuteczności w zapobieganiu kłykcinom kończystym oraz śródnabłonkowej neoplazji sromu (VIN+) i śródnabłonkowej neoplazji pochwy (VaIN+) występującym w przebiegu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego typu 6., 11., 16. lub 18. po przyjęciu pełnego cyklu szczepień. W przypadku szczepionki Cervarix® nie wykazano skuteczności w zakresie zapobiegania kłykcinom kończystym [Niewada 2013].

W większości analiz kosztów ekonomicznych, dotyczących kosztów szczepień przeciwko HPV na świecie brano pod uwagę wprowadzenie rutynowych szczepień tylko wśród dziewczynek powyżej 12. roku życia. W belgijskiej publikacji Annemansa i wsp. z 2009 roku oceniono czterowalentną szczepionkę w kontekście badań przesiewowych wśród dziewczynek w wieku 12 lat i oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (*quality-adjusted life year*, QALY — wspólna miara efektu terapeutycznego) na 10 546 EUR, jest to istotnie poniżej progu opłacalności procedur medycznych. W analizie Olsena i wsp. z 2010 roku oceniającej szczepionkę czterowalentną w takiej samej populacji w Danii otrzymano analogiczną wartość kosztu QALY — na poziomie 1917 EUR, a dodatkowe całkowite wydatki finansowe niezbędne do pokrycia kosztów zakupu szczepionki oszacowano na 9,5 mln EUR rocznie. We Francji Bergeron i wsp. w 2008 roku oceniali strategię terapeutyczną obejmującą badania przesiewowe oraz stosowanie szczepionki czterowalentnej wśród 14-letnich dziewcząt. Z perspektywy kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego koszt dodatkowego QALY oszacowano na 8408 EUR. Publikacja Westry i wsp. z 2013 dotyczyła cztero- oraz dwuwalentnej szczepionki u dziewcząt w wieku 12 lat oraz badań przesiewowych w kierunku

raka szyjki macicy. W przypadku szczepionki czterowalentnej otrzymano koszt QALY równy 16 300 EUR, a w przypadku dwuwalentnej 17 600 EUR. Szczepionkę cztero- i dwuwalentną stosowaną w populacji 12-latek oceniali także Dee i Howell w analizie przeprowadzonej w 2010 roku w Irlandii, szacując koszt QALY na 30 460 EUR dla szczepionki dwuwalentnej oraz 25 349 EUR dla szczepionki czterowalentnej. Meksykańska analiza Insingi i wsp. z 2007 roku obejmowała szczepienia czterowalentną szczepionką w połączeniu z badaniami przesiewowymi wśród obydwu płci między 12. a 24. rokiem życia. Autorzy wykazali, że w zależności od scenariusza otrzymany koszt dodatkowego roku życia zawsze kształtował się poniżej progu efektywności kosztowej i zawierał się w przedziale od 2719 USD (objęcie szczepieniami jedynie 12-letnich dziewcząt) do 16 663 USD (szczepienie obu płci w wieku 12 lat oraz między 12. a 24. rokiem życia). W kolejnej analizie Kawai i wsp. w 2012 roku oceniali koszty szczepień w populacji dziewcząt i kobiet w wieku 12–26 lat szczepionych czterowalentną szczepionką, które poddawane były badaniom przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy. Wykazano, że taka połączona terapia jest postępowaniem bardzo efektywnym kosztowo (koszt QALY poniżej jednokrotności produktu krajowego brutto — 10 710 USD); zakładając szczepienia wśród dziewcząt 12-letnich, otrzymano QALY na poziomie 219 USD, natomiast biorąc dodatkowo pod uwagę szczepienia uzupełniające — 450 USD.

Opisane analizy wskazują na istotną przewagę efektywności kosztowej strategii opartej na szczepieniach przeciwko zakażeniom HPV prowadzonym łącznie z programem badań skriningowych nad strategią bazującą jedynie na badaniach przesiewowych w kierunku wykrycia raka szyjki macicy. W większości analiz wartość kosztu QALY kształtowała się istotnie poniżej powszechnie przyjętych progów opłacalności, tym samym dowiodły one opłacalności strategii obejmującej prowadzenie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV [Niewada 2013].

Z danych udostępnionych w publikacji Niewada 2013 dotyczących analizy ekonomicznej [Niewada 2013] wynika, że wprowadzenie szczepień przeciwko HPV typu 6., 11., 16. I 18. W populacji dziewcząt w wieku 14 lat w Polsce za pomocą szczepionki Gardasil® może wpłynąć na spadek zapadalności, śmiertelności oraz kosztów związanych z chorobami zależnymi od zakażenia HPV: RSM, zmianami przedrakowymi oraz kłykcinami kończystymi. Ogółem w najszerszej przyjętej perspektywie dożywotniej (~100 lat) dzięki wprowadzeniu powszechnych szczepień ochronnych przeciwko HPV typu 6., 11., 16. i 18. będzie można uniknąć: około 104 tys. przypadków raka szyjki macicy, około 58 tys. zgonów, około 881 tys. zmian typu CIN1, około 1,4 mln zmian typu CIN2/3, około 2,2 mln i 1,8 mln kłykcin kończystych - odpowiednio u kobiet i mężczyzn. Analiza ekonomiczna przeprowadzona w Polsce wykazała, że efekt zdrowotny wyrażony liczbą zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) wyniósł 24,50354 QALY/osobę w przypadku scenariusza bez programu szczepień oraz 25,51168 QALY/osobę w przypadku szczepień prowadzonych wśród populacji dziewcząt 14-letnich; zatem dodatkową liczbę QALY oszacowano na 0,00814. Koszt całkowity w horyzoncie dożywotnim (~100-letnim) wyniósł średnio 530 PLN w przeliczeniu na osobę w scenariuszu zakładającym brak szczepień oraz 633 PLN w scenariuszu uwzględniającym rutynowe szczepienia dziewcząt w wieku 14 lat (różnica na jedną pacjentkę średnio 103 PLN). Nieuwzględnianie efektów szczepionki Silgard (obecnie Gardasil®) przeciw HPV-11/HPV-16 (a zatem potraktowanie jej teoretycznie jak szczepionki dwuwalentnej) doprowadziło do wzrostu kosztów w scenariuszu z finansowaniem szczepienia wśród

dziewczynek i spadku efektu zdrowotnego w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. W wyniku tego wartość współczynnika efektywności kosztowej wzrosła do 17 437 PLN/QALY. Przeprowadzona analiza wrażliwości w 2013 roku wykazała wysoką opłacalność kosztową szczepienia dziewcząt w Polsce — niezależnie od zmiany przyjętych parametrów modelu koszt QALY był zawsze niższy niż obowiązujący wtedy w Polsce próg opłacalności.

Analiza wyników dotyczących opłacalności szczepień przeciwko zakażeniom HPV stanowi podstawę stwierdzenia opłacalności stosowania szczepionki czterowalentnej Silgard (obecnie Gardasil®) w warunkach polskich. Koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w 2013 roku, dzięki wprowadzeniu szczepień tą szczepionką jako uzupełnienie funkcjonującego programu skriningowego oszacowany na 12 704 PLN jest blisko 9-krotnie niższy niż przyjęta ustawowo w Polsce granica opłacalności procedur medycznych wynosząca w tamtym momencie 105 801 PLN/QALY [Niewada 2013]. W Tab. 2 przedstawiono dane kosztowe dla HPV z podziałem na region (por. Tab. 2).

Tab.11. Dane dotyczące zachorowań na nowotwory HPV-zależne [MSD 2021].

Przyczyna		Odsetek zachorowań
Szacunkowy odsetek zachorowań na nowotwory HPV — zależne według miejsca ich lokalizacji (Świat)	Rak szyjki macicy	100%
	Rak odbytu	87,1%
	Rak pochwy	70,2%
	Rak sromu	15,9%
	Nowotwory głowy i szyi	7,6%
Szacunkowa, roczna liczba zachorowań na nowotwory HPV-zależne w Polsce na podstawie KRN w Polsce	Rak szyjki macicy	2502
	Nowotwory odbytu, sromu i pochwy	409
	Nowotwory głowy i szyi	497
Szacunkowy odsetek nowych przypadków nowotworów zależnych od zakażenia HPV powodowanych przez 9 genotypów wirusa (6, 11, 16, 18, 31, 35, 45, 52, 58) w Polsce	Rak szyjki macicy	89%
	Rak odbytu	94%
	Rak pochwy	87%
	Rak sromu	94%
	Nowotwory głowy i szyi	92%

Tab. 2. Dane dotyczące efektywności kosztowej szczepień przeciwko HPV.

Region	Szczepionka, walentność	QALY	Całkowite wydatki finansowe niezbędne do pokrycia kosztów szczepienia	Źródło
Koszty				
Belgia	4-walentna	10 546 EUR	-	Annemans 2009
Dania	4-walentna	1917 EUR	9,5 mln EUR rocznie	Olsen 2010
Fracja	4-walentna	8408 EUR	-	Bergeron 2008
Holandia	2-walentna	17 600 EUR	-	Westra 2013
	4-walentna	16 300 EUR		

Region	Szczepionka, walentność	QALY	Całkowite wydatki finansowe niezbędne do pokrycia kosztów szczepienia	Źródło
Irlandia	2-walentna	30 460 EUR	-	Dee i Howell 2010
	4-walentna	25 349 EUR		
Meksyk	4-walentna	Od 2719 USD* do 16 663 USD[#]	-	Insinga i wsp. z 2007
Brazylia	4-walentna	Od 219 USD* do 450 USD[&]	-	Kawai 2012
Polska	-	24,50354 QALY/osobę[$]; 25,51168 QALY/osobę[@] (ICER = 17 437 PLN/QALY)	530 PLN/osobę^[$] 633 PLN/osobę^[@]	Niewada 2013

* objęcie szczepieniami jedynie 12-letnich dziewcząt

[#] szczepienie obu płci w wieku 12 lat oraz między 12. a 24. rokiem życia).

[&] biorąc dodatkowo pod uwagę szczepienia uzupełniające

[$] bez programu szczepień

[@] w przypadku szczepień prowadzonych wśród populacji dziewcząt 14-letnich

^ Koszt całkowity w horyzoncie dożywotnim (~100-letnim)

EUR — euro; ICER — dodatkowy koszt interwencji medycznej (ang. *incremental cost-eddectiveness ratio*); PLN — polski złoty; USD — dolar amerykański; QALY — koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ang. *quality-adjusted life year*).

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Zapobieganie zakażeniom wirusem HPV odbywa się przy zastosowaniu metod swoistych - szczepienia ochronne, oraz nieswoistych - edukacja dotycząca zmniejszenia ryzyka zakażeń przenoszonych drogą płciową. Chorych zakażonych HPV trzeba poinformować o ryzyku zakażenia partnerów seksualnych, a także o możliwości rozwoju nowotworu złośliwego i ewentualnej potrzebie odpowiednich okresowych badań (cytologia, kolposkopia, anoskopia) [Leszczyszyn-Pynka 2019].

Nie ma leku aktywnego wobec HPV. Stosuje się leczenie miejscowe zmian chorobowych [Leszczyszyn-Pynka 2019]:

- inwazyjne – wycięcie chirurgiczne, krioterapia, elektrokoagulacja, laseroterapia,
- zachowawcze - polegające na miejscowym stosowaniu:
    - immunomodulatorów (interferon, imikwimod),
    - leków antyproliferacyjnych (podofilotoksyna, 5-fluorouracyl),
    - leków keratolitycznych (kwas salicylowy, kwas trichlorooctowy, kwas dwuchlorooctowy),
    - sinekatechiny (lek o złożonym mechanizmie działania).

Leki działające miejscowo są przeciwwskazane w zmianach dysplastycznych i nowotworowych. U kobiet ciężarnych nie należy stosować podofilotoksyny, 5-fluorouracylu i interferonu [Leszczyszyn-Pynka 2019].

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 13.05.2021 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom HPV przygotowane przez:

- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne [PTG 2011],
- *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) [ACIP 2019],
- *American Cancer Society* (ACS) [ACS 2020],
- *World Health Organization* (WHO) [WHO 2018],
- *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) [ACOG 2020],
- *American society of clinical oncology* (ASCO) [ASCO 2017],
- *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) [ECDC 2020],
- *European Federation for Colposcopy* (EFC) *and European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO) *[*EFC-ESGO 2019-2020],
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [ESMO 2017],
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej [PTGO 2017],
- Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSZM) [PTKiPSZM 2018].

2.1.7.1 PTG 2011

Wytyczne PTG 2011 stanowią uzupełnienie stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom HPV w oparciu o wyniki badań opublikowanych w okresie ostatnich miesięcy roku 2010.

W wytycznych PTG odnosi się również do szczepionki Gardasil® 4. Przytaczane są badania kliniczne, które wykazały 100% skuteczność w zapobieganiu przed gruczołowym rakiem szyjki macicy zależnym od zakażenia HPV, 98,9% skuteczność w protekcji rozwoju zmian przednowotworowych typu CIN2/3 oraz 98,1% ochronę przed rozwojem CIN 3. Wykazano również wysoką skuteczność szczepionki w zapobieganiu powstania zmian przednowotworowych sromu i pochwy, typu VIN 2/3 i VaIN 2/3 oraz powstawaniu brodawek płciowych. Skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV u kobiet seronegatywnych i przed rozpoczęciem cyklu szczepień w wieku 15 do 26 lat, wynosi 100% w ciągu 5 lat obserwacji. Badania oceniające wieloletnią skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki są nadal kontynuowane.

W wytycznych zwrócono uwagę, że szczepienia przeciwko wirusom HPV są jedną ze składowych programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Według WHO istotnych efektów można oczekiwać po będą upływie 30 lat.

Pierwotna profilaktyka raka szyjki macicy, nowotworu powstającego w wyniku przetrwałego zakażenia onkogennymi typami wirusa HPV, jest nadrzędnym celem szczepień. Szczepienia mają również doprowadzić do zmniejszenia częstości występowania chorób genitalnych

zależnych od infekcji HPV. Ponadto w systemie opieki zdrowotnej szczepienia mogą przynieść dodatkowe korzyści ekonomiczne w postaci zmniejszenia liczby biopsji i innych procedur inwazyjnych związanych z weryfikacją rzadziej formułowanych nieprawidłowych wyników badań cytologicznych.

Preferowany przez PTG model programu profilaktyki, który powinien mieć zastosowanie w Polsce, bazuje na schemacie: matka — skrining cytologiczny, córka — szczepienie przeciwko HPV. Szczepienia populacyjne są rekomendowane u dziewcząt przed inicjacją seksualną. Każda aktywna seksualnie kobieta przed rozpoczęciem szczepienia musi mieć wykonany wymaz cytologiczny. Należy w ten sposób wykluczyć istniejące zmiany CIN lub raka szyjki macicy.

Ze względu na naturalnie długi okres powstawania CIN wyników można by oczekiwać dopiero za kilka lat. Szczepienie nie zmienia jednak przebiegu infekcji już nabytej. Z tego powodu nie można tą szczepionką leczyć już istniejących zmian CIN lub VIN. Jednak ważny jest aspekt profilaktycznego działania poekspozycyjnego u osób aktywnych seksualnie, u których zakażenie może mieć postać latentną lub subkliniczną.

U wszystkich zaszczepionych kobiet musi być nadal prowadzony skrining cytologiczny. Szczepionki nie chronią przed wszystkimi typami HPV, które mogą być przyczyną raka szyjki macicy.

Warunkiem prawidłowego wykonania szczepienia jest przeprowadzenie u pacjenta prawidłowej kwalifikacji. Kwalifikacje do szczepienia powinny być wykonane u dziewczynek przez lekarzy pediatrów i przez lekarzy ginekologów i położników u nastolatek i kobiet. Zasadniczą rolę w prawidłowej kwalifikacji odgrywa dobrze zebrany wywiad lekarski, który powinien dotyczyć przede wszystkim:

- aktualnego stanu zdrowia, chorób ostrych (w tym gorączkowych) oraz przewlekłych, na które cierpi pacjent,
- uczuleń na leki, pokarmy, składniki szczepionki,
- objawów niepożądanych po wcześniej podawanych szczepionkach,
- uzyskania odpowiedzi, czy pacjent choruje na padaczkę,
- wyjaśnienia, czy pacjent choruje na choroby upośledzające funkcję układu odpornościowego,
- sprawdzenia, czy pacjenta w ciągu minionych 3 miesięcy leczono kortyzonem, prednizonem lub innymi kortykosteroidami, cytostatykami lub poddawano radioterapii,
- uzyskania informacji, czy kobieta kwalifikowana do szczepienia jest w ciąży lub karmi piersią.

Odpowiedzi na powyższe pytania pozwalają zwiększyć bezpieczeństwo wykonywanego szczepienia. Warto pamiętać, że:

- u osób chorujących na ostre choroby gorączkowe odracza się szczepienie do czasu ustąpienia objawów choroby,

- w przypadku szczepionki przeciwko HPV uczulenia na leki i pokarmy nie stanowią istotnego przeciwwskazania, natomiast każdy przypadek objawów niepożądanych po poprzednich szczepionkach powinien być dokładnie przeanalizowany pod kątem ich przyczyny i możliwości ponownego wystąpienia takich objawów po szczepionce HPV; szczególną uwagę należy poświęcić poważnym objawom niepożądanym, czyli zagrażającym życiu lub wymagającym hospitalizacji pacjenta,
- w przypadku padaczki na ogół wymaga się, aby pacjent był wolny od napadów przynajmniej 1 rok przed szczepieniem (np. w wyniku prawidłowej terapii); często konieczne jest zasięgnięcie opinii neurologa,
- choroby upośledzające odporność chorego, a także leczenie immunosupresyjne mogą zaburzać powstawanie odporności poszczepiennej, dlatego w takich sytuacjach należy się odwołać do rekomendacji producenta; jeśli nie wymienia się tych stanów jako przeciwwskazania, można szczepienie wykonać, chociaż skuteczność nie jest pewna,
- zasadą w przypadku większości szczepień jest odraczanie ich u kobiet w ciąży, jeśli nie ma odpowiednich badań bezpieczeństwa; także w przypadku szczepionki przeciwko HPV nie zaleca się szczepienia ciężarnych (Cervarix może być stosowany w okresie karmienia piersią, wyłącznie gdy potencjalne korzyści z jego stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem).

Przeprowadzenie kwalifikacji do szczepienia powinno zostać odnotowane w dokumentacji pacjenta. Gabinet, w którym wykonuje się szczepienia, powinien być odpowiednio przystosowany do tego celu.

Tab. 3. Profile szczepionek.

	Cervarix	**Gardasil®/Silgard®**	**Uwagi**
Skład antygenowy	rekombinowane białko zewnętrznej warstwy kapsydu HPV-16, -18 (20, 20 µg) w postaci cząsteczek wirusopodobnych (VLP)	rekombinowane białko zewnętrznej warstwy kapsydu HPV-16, -18, -6, -11 (40, 20, 20, 40 µg) w postaci VLP	nie zawierają DNA HPV — nie stwarzają ryzyka zakażenia
Adiuwant	system adiuwantowy AS04: • monofosforylolipid A 50 µg • wodorotlenek glinu 500 µg	amorficzny siarczan wodorofosforanu glinu 225 µg	Sole glinu — adiuwant, nieswoiście stymuluje odpowiedź immunologiczną na podane antygeny. AS04 — adiuwant nowej generacji, swoiście wzmacnia odpowiedź immunologiczną poprzez stymulację receptorów TLR-4
Konserwanty	brak	brak	nie zawiera tiomersalu
Wskazania (wg ChPL)	Profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych	Profilaktyka zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu	

	Cervarix	Gardasil®/Silgard®	Uwagi
	przyczynowo z określonymi typami HPV	i pochwy) i raka szyjki macicy oraz brodawek zewnętrznych narządów płciowych, związanych przyczynowo z określonymi typami HPV	
Grupa docelowa	dziewczęta i kobiety od 10 do 25 lat	Dziewczęta i kobiety w wieku od 9 lat oraz osoby płci męskiej	
Schemat szczepienia	domięśniowo (m. naramienny) szczepienie podstawowe (3 dawki): 0, 1, 6 miesiąc dawki przypominające: aktualnie brak zaleceń	domięśniowo (m. naramienny) szczepienie podstawowe (3 dawki): 0, 2, 6 miesiąc dawki przypominające: aktualnie brak zaleceń	Wszystkie 3 dawki należy podać w ciągu 12 miesięcy. Jeżeli cykl szczepienia został przerwany po 2 dawkach, trzecią należy podać jak najszybciej (nie ma konieczności rozpoczynania od początku)

ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego; DNA — kwas deoksyrybonukleinowy; HPV — wirus brodawczaka ludzkiego; VLP — cząsteczka wirusopodobna.

Źródło: PTG 2011

2.1.7.2 ACIP 2019

ACIP zaleca rutynowe szczepienia przeciwko HPV w wieku 11 lub 12 lat. Szczepienie może rozpocząć się w wieku 9 lat. ACIP zaleca również szczepienia dla kobiet w wieku do 26 lat i dla mężczyzn do 21 lat, którzy nie byli zaszczepieni wcześniej. Mężczyźni w wieku od 22 do 26 lat mogą być szczepieni w ramach programów uzupełniających szczepienia.

Jeśli dorośli w wieku od 27 do 45 lat nie zostali zaszczepieni, gdy byli młodsi, mogą zdecydować się na szczepienie przeciwko wirusowi HPV na podstawie konsultacji z lekarzem. Nie zaleca się jednak szczepień uzupełniających dla tego przedziału wiekowego, chyba, że miałoby ono przynieść korzyści dla pacjenta. Szczepienie osób z tego zakresu przeciwko wirusowi HPV daje gorsze rezultaty z kilku powodów, między innymi dlatego, że więcej osób w tym przedziale wiekowym zostało już narażonych na zakażenie HPV. W przypadku osób rozpoczynających szczepienie po 26. r.ż., będących w grupie aktywnych seksualnie, szczepienie może być mniej efektywne, co spowodowane jest przebytymi infekcjami. Wcześniej narażeni dorośli zdążyli wykształcić naturalną odporność organizmu. Ryzyko zakażenia wirusem HPV zwiększa się wraz z wiekiem. Szczepienie dla osób w wieku 26-45 jest bezpieczne i może ograniczać zachorowania, co jest dużą zaletą.

W przypadku osób rozpoczynających szczepienie przed 15 r.ż. zalecany schemat szczepień to dwie dawki szczepionki przeciwko HPV. Drugą dawkę należy podać 6-12 miesięcy po pierwszej dawce (schemat 0, 6-12 miesięcy). Zalecany schemat szczepień dla osób rozpoczynających szczepienie w wieku 15 lat lub późniejszym to trzy dawki szczepionki przeciw HPV. Drugą dawkę należy podać 1-2 miesiące po pierwszej dawce, a trzecią dawkę 6 miesięcy po pierwszej dawce (schemat 0, 1-2, 6 miesięcy).

Osoby, które rozpoczęły szczepienie szczepionką 2vHPV, 4vHPV lub 9vHPV przed 15 r.ż. i otrzymały 2 dawki szczepionki przeciw HPV w zalecanym schemacie dawkowania (0, 6-12 miesięcy) lub 3 dawki szczepionki przeciw HPV w zalecanym schemacie dawkowania (0, 1-2, 6 miesięcy), uważa się za odpowiednio zaszczepione. Osoby, które rozpoczęły szczepienie 2vHPV, 4vHPV lub 9vHPV w 15 r.ż. lub później i otrzymały 3 dawki szczepionki przeciw HPV w zalecanym schemacie dawkowania, są uważane za właściwie zaszczepione. 9vHPV może być stosowany do kontynuowania lub ukończenia serii szczepień rozpoczętych za pomocą 4vHPV lub 2vHPV.

W przypadku przerwania harmonogramu szczepień seria nie musi być ponownie uruchamiana. Liczba zalecanych dawek zależy od wieku osoby przy podaniu pierwszej dawki szczepionki.

W przypadku dzieci z historią wykorzystywania seksualnego lub napaści, ACIP zaleca rutynowe szczepienia przeciwko HPV od 9 roku życia. W przypadku mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami, ACIP zaleca szczepienie przeciwko HPV jak dla wszystkich mężczyzn i szczepienie do 26. r.ż. dla osób, które wcześniej nie były odpowiednio zaszczepione. W przypadku osób transseksualnych ACIP zaleca rutynowe szczepienia przeciwko wirusowi HPV, podobnie jak w przypadku wszystkich nastolatków, a także szczepienia do 26. r.ż. dla osób, które wcześniej nie były odpowiednio zaszczepione.

ACIP zaleca szczepienie trzema dawkami szczepionki przeciw HPV (0, 1-2, 6 miesięcy) u kobiet i mężczyzn w wieku od 9 do 26 lat z pierwotnymi lub wtórnymi stanami obniżającymi odporność, które mogą zmniejszać odporność komórkową lub humoralną (takimi jak niedobory przeciwciał limfocytowych B, całkowite lub częściowe defekty limfocytów T, zakażenie HIV, nowotwory złośliwe, transplantacje, choroby autoimmunologiczne lub leczenie immunosupresyjne), ponieważ odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być osłabiona.

Przeciwwskazania i środki ostrożności, w tym dotyczące ciąży, pozostają niezmienione w stosunku do wcześniejszych zaleceń. Szczepionki przeciw HPV są przeciwwskazane dla osób z nadwrażliwością na jakikolwiek składnik szczepionki w wywiadzie. 4vHPV i 9vHPV są przeciwwskazane dla osób z nadwrażliwością na drożdże w wywiadzie. 2vHPV nie powinien być stosowany u osób z alergią na lateks. Szczepionki przeciw HPV nie są zalecane do stosowania u kobiet w ciąży. Jeśli u kobiety stwierdzono zajście w ciążę po rozpoczęciu serii szczepień, pozostałe dawki 3-dawkowego schematu szczepienia należy odłożyć do czasu zakończenia ciąży. Wykonywanie testów ciążowych przed szczepieniem nie jest wymagane. Jeśli podczas ciąży podawano dawkę szczepionki, nie jest konieczna interwencja [ACIP 2019].

Zdarzenia niepożądane występujące po podaniu dowolnej szczepionki przeciw HPV należy zgłaszać do systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych wywołanych przez szczepionki (VAERS, ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*).

2.1.7.3 ACS 2020

American Cancer Society w znacznym stopniu popiera zalecenia *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) dotyczące szczepień przeciwko HPV przedstawiając następujące zalecenia i wytyczne na temat tychże szczepień:

- rutynowe szczepienia przeciwko HPV należy rozpocząć w wieku 9 lub 10 lat. Cykl szczepień można rozpocząć od wieku 9 lat do 12, aby otrzymać najwyższe wskaźniki skuteczności szczepień w terminie;
- szczepienie kobiet za pomocą 2vHPV, 4vHPV lub 9vHPV. Mężczyźni powinni być szczepieni przy wykorzystaniu lub 9vHPV;
- szczepienie zalecane jest także kobietom w wieku 13-26 lat i mężczyznom w wieku 13-21 lat, którzy nie byli wcześniej szczepieni lub którzy nie ukończyli przyjmowania schematu trzech dawek;
- również mężczyźni w wieku 22-26 lat mogą zostać zaszczepieni;
- personel medyczny powinien informować osoby w wieku 22-26 lat, które nie były wcześniej szczepione lub które nie ukończyły serii szczepień, że szczepienia w starszym wieku są mniej skuteczne w obniżaniu ryzyka zachorowania na raka;
- zalecane są również szczepienia w wieku do 26 lat dla mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami oraz dla osób z obniżoną odpornością (w tym z zakażeniem wirusem HIV), jeśli wcześniej nie byli oni szczepieni;
- szczepienia uzupełniające dla osób powyżej 26 roku życia nie są rekomendowane;
- ACS nie popiera zalecenia *Advisory Committee on Immunization Practices* z 2019 roku dotyczącego wspólnego podejmowania decyzji klinicznych w odniesieniu do niektórych osób dorosłych w wieku 27-45 lat, które nie są odpowiednio zaszczepione, ze względu na małą skuteczność i niski potencjał zapobiegania nowotworom w tej grupie wiekowej, obciążenie pacjentów i lekarzy związane z podejmowaniem decyzji oraz brak wystarczających wytycznych dotyczących wyboru osób, które mogą odnieść korzyść [ASC 2020].

2.1.7.4 WHO 2018

WHO uznaje raka szyjki macicy i inne choroby związane z wirusem brodawczaka ludzkiego za globalny problem zdrowia publicznego oraz ponawia zalecenie, aby szczepionki przeciwko HPV były uwzględniane w krajowych programach szczepień. Zaznacza, że rak szyjki macicy obejmujący 84% wszystkich nowotworów zawiązanych z HPV powinien pozostać priorytetem w przypadku immunizacji HPV. Zapobieganie rakowi szyjki macicy według WHO najlepiej osiągnąć poprzez immunizację dziewcząt, przed inicjacją seksualną. WHO podkreśla, że wszystkie trzy licencjonowane szczepionki przeciwko HPV - dwu-, cztero- oraz dziewięciowalentna — posiadają doskonałe profile bezpieczeństwa, skuteczności oraz profile efektywności.

Światowa Organizacja Zdrowia przedstawia następujące zalecenia odnośnie szczepionek przeciwko HPV:

- szczepionki powinny być wprowadzone w ramach skoordynowanej i kompleksowej strategii zapobiegania rakowi szyjki macicy i innym chorobom wywoływanym przez HPV. Profilaktyczne szczepienia przeciwko HPV nie eliminuje całkowicie potrzeby badań przesiewowych w późniejszym okresie życia;
- szczepienia powinny być wprowadzane ogólnokrajowo;

- w profilaktyce raka szyjki macicy pierwotną grupę docelową stanowią dziewczynki w wieku 9-14 lat przed inicjacją seksualną;
- szczepienie drugorzędowej populacji docelowej (kobiety w wieku 15 lat i starsze, mężczyźni) zaleca się tylko wtedy, gdy jest to wykonalne, tanie, opłacalne i nie ogranicza zasobów szczepień pierwotnej populacji docelowej lub skutecznych programów badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy;
- zaleca się stosowanie schematu 2-dawkowego z 6-miesięczną przerwą pomiędzy dawkami u osób otrzymujących pierwszą dawkę w wieku 9-14 lat;
- nie określono maksymalnego zalecanego odstępu między dawkami. Sugeruje się jednak, aby okres ten nie był dłuższy niż 12-15 miesięcy, celem szybkiego ukończenia szczepienia przed rozpoczęciem aktywności seksualnej przez pacjentów. Jeśli druga dawka została podana w okresie krótszym niż 5 miesięcy po pierwszej zaleca się podanie trzeciej dawki co najmniej 6 miesięcy po pierwszej dawce;
- pacjentom w wieku 15 lat i starszym należy podawać szczepionkę według schematu 3-dawkowego (0, 1-2, 6 miesięcy). Również osoby młodsze z obniżoną odpornością i/lub zakażone wirusem HIV powinny stosować schemat 3-dawkowy (niezależnie od tego, czy otrzymują terapię przeciwretrowirusową). Badanie przesiewowe pod kątem infekcji HPV lub zakażenia wirusem HIV nie jest wymagane przed szczepieniem przeciwko HPV;
- szczepionki można podawać jednocześnie z innymi żywymi i nieżywymi szczepionkami, używając oddzielnych strzykawek oraz różnych miejsc wstrzyknięć. Należy rozważyć jednoczesne podanie szczepionki przeciwko HPV z dawką przypominającą szczepionki przeciw tężcowi i błonicy z powodów programowych;
- należy dołożyć wszelkich starań, aby we wszystkich dawkach podawać tę samą szczepionkę. Jeśli jednak szczepionka zastosowana we wcześniejszych dawkach (dawce) jest nieznana lub niedostępna, można podać dowolną szczepionkę przeciwko wirusowi HPV w celu wykonania zalecanego schematu;
- szczepionki można stosować u osób z obniżoną odpornością i/lub zakażonych wirusem HIV. Należy unikać szczepień przeciwko HPV u kobiet w ciąży. Jeśli kobieta zaszła w ciążę po rozpoczęciu serii szczepień, pozostałe dawki należy odłożyć do czasu zakończenia ciąży. Zakończenie ciąży nie jest wskazane, jeżeli szczepienie zostało przeprowadzone przypadkowo podczas ciąży. Karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko HPV;
- szczepionek przeciwko wirusowi HPV nie należy podawać osobom, które doświadczyły poważnej reakcji alergicznej po wcześniejszej dawce szczepionki przeciwko HPV lub składnikowi szczepionki;
- należy wprowadzić nadzór w celu monitorowania bezpieczeństwa szczepionek;
- konieczne są dalsze badania w celu uzyskania danych na temat długoterminowej skuteczności klinicznej i czasu trwania ochrony.

2.1.7.5 ACOG 2020

The American College of Obstetricians przedstawia następujące zalecenia i wnioski:

- ważne jest, aby ginekolodzy-położnicy oraz inni pracownicy służby zdrowia edukowali rodziców i pacjentów o korzyściach i bezpieczeństwie szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego oraz oferowali szczepionki przeciwko HPV w swoich gabinetach. Rekomendacja usługodawcy medycznego dotycząca szczepienia ma duży wpływ na proces decyzyjny rodziców;
- ginekolodzy-położnicy odgrywają kluczową rolę w opiece nad kobietami w związku z tym powinni oceniać i szczepić dorastające dziewczęta oraz młode kobiety za pomocą szczepionki przeciw HPV w okresie szczepień uzupełniających (ang. *catch-up period*) (w wieku 13-26 lat). Szczepienie należy przeprowadzić niezależnie od aktywności seksualnej, wcześniejszych infekcji HPV czy orientacji seksualnej, jeżeli nie zostały zaszczepione w docelowym dla szczepionki wieku 11-12 lat;
- ginekolodzy-położnicy i inni pracownicy służby zdrowia odgrywają istotną rolę i powinni edukować rodziców w podejmowaniu przez nich decyzji dotyczących szczepień dzieci płci męskiej i żeńskiej. Powinni oni podkreślać korzyści i bezpieczeństwo stosowania szczepionki przeciwko HPV;
- centra Kontroli i Zapobiegania Chorób (CDC, ang. *Centers for Disease Control and Prevention*) oraz Kolegium zalecają rutynowe szczepienia przeciwko HPV dla kobiet i mężczyzn w wieku 9-26 lat;
- docelowy wiek dla szczepień przeciwko HPV wynosi 11-12 lat dla dziewcząt i chłopców, ale szczepionkę przeciw HPV można podawać obu płciom do 26. roku życia;
- w przypadku niektórych kobiet w wieku 27-45 lat, które wcześniej nie były szczepione, ginekolodzy-położnicy oraz inni pracownicy służby zdrowia mogą podjąć wspólną decyzję kliniczną dotyczącą szczepienia przeciwko HPV, biorąc pod uwagę ryzyko nabycia nowego zakażenia HPV przez pacjentkę oraz potencjalne korzyści, które może przynieść szczepionka przeciwko HPV;
- dwudawkowy schemat stosowania szczepionki przeciwko HPV zalecany jest w przypadku dziewcząt i chłopców, którzy pierwszą dawkę szczepionki otrzymali przed 15. rokiem życia. Druga dawkę należy podać między 6 a 12 miesiącem po pierwszej dawce. Jeśli druga dawka szczepionki zostanie podana wcześniej niż 5 miesięcy po pierwszej dawce, zaleca się podanie trzeciej dawki. Kobietom i mężczyznom przyjmującym pierwszą dawkę szczepionki w wieku 15 lat lub późniejszym należy ją podawać w schemacie 3-dawkowym (0, 1-2, 6 miesięcy);
- wykonywanie testów molekularnych identyfikujących DNA HPV nie jest zalecane przed szczepieniem. Szczepienie jest zalecane nawet w przypadku pozytywnych wyników testów DNA HPV;
- wykonanie szczepień jest zalecane nawet jeśli pacjent miał wcześniej nieprawidłowy wynik cytologiczny lub historię brodawek narządów płciowych;

- ginekolodzy-położnicy i inni pracownicy służby zdrowia powinni oceniać pacjentów pod kątem ciężkich alergii, w tym, ale nie wyłącznie, alergii na drożdże lub dawkę szczepionki przeciwko HPV. Osoba z umiarkowaną lub ciężką chorobą z gorączką powinna poczekać na poprawę stanu zdrowia przed przyjęciem szczepionki;
- chociaż nie zaleca się szczepienia przeciwko HPV w ciąży, to wykonywanie testów ciążowych nie jest rutynową procedurą przed szczepieniem. Jeśli seria szczepionek przeciwko HPV została przerwana na ciążę należy ją wznowić po porodzie;
- szczepionki przeciwko wirusowi HPV można i należy podawać karmiącym piersią kobietom w wieku 26 lat i młodszym, które nie były wcześniej szczepione;
- *The American College of Obstetrician-Gynecologists* nie zaleca, aby osoby, które otrzymały czterowalentną szczepionkę przeciwko HPV, były ponownie szczepione dziewięciowalentną szczepionką przeciwko HPV, w tym osoby w wieku 27-45 lat, które w młodości otrzymały część, ale nie całą serię szczepionek;
- ginekolodzy-położnicy i inni pracownicy służby zdrowia powinni uprzedzić pacjentów o możliwości łagodnego miejscowego dyskomfortu po szczepieniu oraz poinformować, że taki dyskomfort nie jest powodem do niepokoju. Młodzież powinna być obserwowana przez co najmniej 15 minut po szczepieniu, ze względu na zwiększone ryzyko omdlenia.

2.1.7.6 ASCO 2017

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej należy prowadzić profilaktykę pierwotną dotyczącą raka szyjki macicy poprzez redukcję zakażeń wirusem HPV. Infekcje HPV powodują poważne skutki zdrowotne, z których najpoważniejszym jest rak szyjki macicy. Istnieją trzy profilaktyczne szczepionki przeciwko HPV — 2vHPV, 4vHPV oraz 9vHPV. Zapobiegają (w przypadku osób, które nie miały nigdy kontaktu z wirusem) i zmniejszają one ryzyko infekcji ty-pami HPV zawartymi w szczepionkach. Rutynowo powinno szczepić się dziewczęta, które osiągnęły 9 rok życia. Zaleca się szczepienie dwu-dawkowe, gdzie odstęp pomiędzy dwoma dawkami powinien wynosić co najmniej 6 miesięcy. Szczepienie chłopców nie jest zalecane.

2.1.7.7 ECDC 2020

Celem niniejszej rekomendacji jest przedstawienie planu eliminacji nowotworów i chorób HPV w Europie. Cel ten można osiągnąć poprzez oparte na dowodach działania w czterech kluczowych obszarach: szcze-pienia, badania przesiewowe, leczenie i świadomość społeczna. Zapo-bieganie HPV poprzez neutralne pod względem płci programy szczepień są najskuteczniejszym sposobem eliminacji HPV. Należy przeprowadzać je przed okresem dojrzewania, jeszcze przed ekspozycją na wirusa. Wpływ szczepień przeciwko HPV na zachorowalność na raka jest wyraź-ny i znaczący. 100% skuteczność szczepionki wykazano w ciągu 12 lat w czterech krajach skandynawskich — w dużej próbie zaszczepionych kobiet nie stwierdzono poważnych przypadków dysplazji szyjki macicy związanych z typami 16 lub 18 HPV. Częstość występowania brodawek narządów płciowych również została znacznie zmniejszona.

2.1.7.8 EFC-ESGO 2019-2020

Profilaktyka i wczesne diagnozowanie nowotworów mają szczególne znaczenie, mimo, że podczas pandemii może wystąpić potrzeba ich odroczenia lub zawieszenia ze względu na zmiany w strukturach pla-cówek medycznych. Po ustabilizowaniu sytuacji z zachorowaniami na COVID-19, należy utrzymać szczepienia i badania przesiewowe w kie-runku raka szyjki macicy, aby osiągnąć cel WHO dotyczący wyelimino-wania chorób spowodowanych przez wirusa HPV.

2.1.7.9 ESMO 2017

Najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka wśród kobiet w krajach słabiej rozwiniętych. Szacuje się, że w 2012 roku na całym świecie było 527 600 nowych przypadków raka szyjki macicy i 265 700 zgonów. Prawie 90% zgonów z powodu raka szyjki macicy miało miejsce w rozwijających się częściach świata. Duże zróżnicowanie geograficzne częstości występowania raka szyjki macicy odzwierciedla różnice w dostępności badań przesiewowych (które pozwalają na wykrycie i usunięcie zmian przedrakowych) oraz w częstości występowania infekcji HPV. Najważniejszą przyczyną raka szyjki macicy jest uporczywe zakażenie wirusem brodawczaka. HPV jest wykrywany w 99% guzów szyjki macicy, zwłaszcza podtypów onkogennych, takich jak HPV 16 i 18. Do chwili obecnej dostępne są trzy szczepionki przeciwko HPV: 2vHPV, 4vHPV i 9vHPV. Wszystkie trzy szczepionki zapewniają ochronę przez HPV 16 i 18, natomiast 4vHPV obejmuje również HPV 6 i 11, które powodują 90% przypadków występowania brodawek narządów płciowych. Profilaktyczne zaszczepienie przeciwko HPV może skutecznie zapobiegać zakażeniom i chorobom związanym z wirusem. Wpływ szczepienia na obciążenie nowotworami pozostaje do ustalenia, jednakże oczekuje się, że zapobiegnie ono >70% przypadków raka szyjki macicy.

2.1.7.10 PTGO 2017

Przetrwałe zakażenie HPV jest najistotniejszym czynnikiem rozwoju raka szyjki macicy (RSM). Występowanie RSM wiąże się z powszechnością występowania HPV w dużej populacji. W krajach, w których odnotowuje się dużą liczbę zachorowań na ten nowotwór, oko-ło 10-20% mieszkańców jest przetrwale zakażonych HPV, podczas gdy w krajach o mniejszej zachorowalności współczynnik ten wynosi 5-10%. Szczepienie przeciwko HPV zapobiega zakażeniu konkretnymi typami wirusa, a w konsekwencji rozwojowi raka na podłożu zakażenia danym typem.

2.1.7.11 PTKiPSZM 2018

Stanowisko zarządu Polskiego Towarzystwa kolposkopia i Patofizjologii Szyjki Macicy dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV, podkreśla, że stanowią one element profilaktyki pierwotnej m.in. raka szyjki macicy. Szczepienie należy proponować i prowadzić zgodnie z kalendarzem szczepień zalecanych. Bezpieczeństwo szczepionek zostało udowodnione w badaniach klinicznych i obserwacyjnych milionów za-szczepionych osób. Dodatkowo należy pamiętać, że szczepienia profi-laktyczne nie zwalniają z badań profilaktyki drugorzędowej (skrining).

2.1.7.12 Podsumowanie wytycznych

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przeciwko zakażeniom HPV rutynowe szczepienia zalecane są w wieku 11 lub 12 lat, a można je rozpocząć już w wieku 9 lat. WHO wskazuje, że pierwotną grupę docelową stanowią dziewczynki w wieku 9-14 lat przed inicjacją seksualną. Pozostałe wytyczne jako grupę docelową wskazują zarówno dziewczęta, jak i chłopców w wieku od 9 do 26 lat. Wszystkie wytyczne dopuszczają szczepienia szerszej (starszej) populacji w ramach programów uzupełniających dla osób nie szczepionych wcześniej.

Wszystkie zagraniczne wytyczne wskazują na stosowanie jednej z trzech dostępnych szczepionek — 2vHPV, 4vHPV lub 9vHPV. Nie jest zalecane, aby osoby, które otrzymały czterowalentną szczepionkę przeciwko HPV, były ponownie szczepione dziewięciowalentną szczepionką przeciwko HPV, w tym osoby w wieku 27-45 lat, które w młodości otrzymały część, ale nie całą serię szczepionek. Jeśli dorośli w wieku od 27 do 45 lat nie zostali zaszczepieni, gdy byli młodsi, mogą zdecydować się na szczepienie przeciwko wirusowi HPV na podstawie konsultacji z lekarzem. Nie zaleca się jednak szczepień uzupełniających dla tego przedziału wiekowego, chyba, że miałoby ono przynieść korzyści dla pacjenta.

W przypadku osób w wieku od 9 do 13 lat włącznie, Gardasil może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 6 miesiącu). W przypadku osób w wieku 14 lat i starszych, Gardasil należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu) [CHPL Gardasil].

2.2 Rak szyjki macicy

2.2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak szyjki macicy (ICD-10: C53) jest czwartym najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet. Dotyczy dolnej, wolnej częściej macicy i do jego rozwoju dochodzi w sytuacji, gdy zdrowe komórki macicy zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany. Nowotwór rozwija się na powierzchni komórek macicy, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki. Rak szyjki macicy rozwija się powoli, jest poprzedzony najczęściej wieloletnim rozwojem stanów przedrakowych zwanych dysplazją i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego [NHS 2015, NCI, Onkologia].

2.2.2 Etiologia i patogeneza

Rak szyjki macicy jest pierwszym spośród nowotworów występujących u ludzi, którego czynniki ryzyka zidentyfikowano jako konieczne do jego rozwoju. Są nimi wirusy brodawczaka ludzkiego o wysokim potencjale rakotwórczym, przenoszone drogą płciową i wywołujące przewlekłe zakażenie. Istnieje ponad 100 różnych rodzajów HPV, z których wiele jest nieszkodliwych. Jednak niektóre rodzaje HPV mogą powodować zmiany w komórkach szyjki macicy, co może ostatecznie prowadzić do raka szyjki macicy. Szczepy wirusa HPV wysokiego ryzyka (onkogenne) przyczyniają się do powstawania nowotworów (należą do nich m.in. HPV typu 16 i 18, które odpowiadają za 70% wszystkich przypadków

raka szyjki macicy), natomiast HPV niskiego ryzyka mogą odpowiadać za powstanie brodawek skórnych w okolicach narządów płciowych (np. HPV typu 6 oraz 11) [KRN 2017, NHS 2015, NCI].

Pozostałymi czynnikami wpływającymi na rozwój raka szyjki macicy są [Onkologia, Nowakowski 2013]:

- obniżona odporność immunologiczna,
- palenie papierosów (nikotyna jest potwierdzonym karcynogenem podnoszącym ryzyko zachorowania także na raka szyjki macicy),
- kontakty seksualne z wieloma partnerami,
- wczesny wiek rozpoczęcia współżycia seksualnego.

Ryzyko raka szyjki macicy można zmniejszyć poprzez regularne badania cytologiczne, które pozwalają na wczesne wykrycie zmian w komórkach szyjki macicy. Innym sposobem na zmniejszenie ryzyka raka szyjki macicy jest szczepienie przeciw HPV przed rozpoczęciem życia seksualnego, natomiast w tym przypadku także należy wykonywać regularnie badania przesiewowe [Onkologia].

2.2.3 Rozpoznanie

Rak szyjki macicy na żadnym z etapów swojego rozwoju nie daje charakterystycznych objawów klinicznych. Zależą one od stopnia zaawansowania nowotworu i umiejscowienia przerzutów. Upławy 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. Wykrycie stanów przedrakowych umożliwia wdrożenie skutecznego blisko w 100% leczenia i zapobiega rozwojowi raka. Stany przedrakowe i wczesne stadia zaawansowania przebiegają bezobjawowo. Stąd badania przesiewowe raka szyjki macicy dotyczą kobiet bezobjawowych. Podstawą rozpoznania jest wynik badania mikroskopowego [NCI, KRN 2017].

Określeniu stopnia zaawansowania raka służą [KRN 2017]:

- badanie ginekologiczne przez pochwę i odbytnicę,
- badanie radiologiczne klatki piersiowej,
- badanie USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej,
- badanie podstawowe: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, mocznik, kreatynina, enzymy wątrobowe;
- cystoskopia (oglądanie pęcherza moczowego za pomocą giętkiego wziernika z kamerą) z ewentualną biopsją (pobraniem szczypczykami wycinka guza) w przypadku zajęcia przez rak przedniej ściany pochwy i sklepienia lub odchyleń w badaniach obrazowych pęcherza moczowego,

- rektoskopia (oglądanie za pomocą wziernika odbytnicy) z ewentualną biopsją (pobraniem wycinka z guza) w przypadku zajęcia przez raka tylnego sklepienia i przegrody odbytniczo-pochwowej,
- badanie radiologiczne kości, pobranie igłą komórek lub tkanek z dostępnych zmian w sytuacji uzasadnionego podejrzenia przerzutów odległych,
- wyłyżeczkowanie jamy macicy lub ewentualnie histeroskopia (obejrzenie wnętrza macicy), jeżeli w badaniu mikroskopowym rozpoznano gruczolakoraka lub raka litego,
- wyłyżeczkowanie kanału szyjki wraz z pobraniem rozmazów komórkowych ze sklepień pochwy w przypadku rozpoznania mikroskopowego raka przedinwazyjnego,
- konizacja (wycięcie stożka tkanki z części pochwowej szyjki macicy) w przypadku rozpoznania mikronacieku raka.

Test cytologiczny

Podstawowym i obecnie powszechnie stosowanym narzędziem umożliwiającym wstępne rozpoznanie raka szyjki macicy jest badanie cytologiczne. Test przesiewowy raka opiera się na ocenie mikroskopowej komórek złuszczonych 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. Klasyfikacja określana jako system Bethesda służy do oceny rozmazu komórek [KRN 2017].

Zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi regularnym badaniom cytologicznym (w odstępach około trzyletnich) powinny poddawać się kobiety powyżej 21.-25. roku życia. WHO wprowadziła trzy podstawowe rodzaje profilaktyki raka szyjki macicy: profilaktykę pierwotną, wtórną i trzeciorzędową. Celem profilaktyki pierwotnej jest zminimalizowanie liczby nowych zachorowań oraz zredukowanie czynników ryzyka poprzez edukowanie oraz wdrożenie szczepień przeciwko zakażeniom HPV. Profilaktyka wtórna dotyczy wprowadzenia regularnych badań cytologicznych, co umożliwi wczesne wykrywanie zmian w obrębie szyjki macicy. Strategie edukacyjne powinny uwzględniać informowanie społeczeństwa w zakresie czynników ryzyka i prognostycznych wirusa HPV i raka szyjki macicy. Profilaktyka trzeciorzędowa polega na leczeniu zdiagnozowanego raka szyjki macicy [Niewada 2013].

Badanie kolposkopowe

Badanie kolposkopowe jest metodą starszą niż badanie cytologiczne. Polega ono na oglądaniu przy użyciu urządzenia optycznego powierzchni szyjki macicy, dolnej części jej kanału, sromu oraz pochwy. Jest obecnie niezastąpioną metodą do celowanej biopsji (nakłucia igłą) potwierdzającej podejrzenie zmian nabłonkowych stwierdzonych w teście cytologicznym [KRN 2017].

Weryfikacja mikroskopowa (biopsja diagnostyczna)

Podstawą podjęcia leczenia w stanach przedrakowych i raku szyjki macicy jest rozpoznanie mikroskopowe. Nawet jednoznaczne rozpoznanie komórek rakowych w rozmazie cytologicznym (komórek) z szyjki macicy wymaga potwierdzenia badaniem mikroskopowym.

Tylko widoczna zmiana w obrębie szyjki macicy upoważnia do pobrania wycinka bez wstępnej oceny kolposkopowej. W pozostałych przypadkach przy nieprawidłowym wyniku badania cytologicznego zasadą jest pobieranie wycinków celowanych, wskazanych w obrazie kolposkopowym.

Biopsja kanału szyjki jest niezbędnym elementem przed wyborem właściwego sposobu leczenia. Konieczne jest wykluczenie zmian wewnątrzkanałowych przed zastosowaniem metod destrukcyjnych oraz do wyboru metod oszczędzających narząd rodny.

Wynik mikroskopowy biopsji diagnostycznej, rozległość zmian na powierzchni szyjki macicy i poza nią określona badaniem kolposkopowym, badanie ginekologiczne, ultrasonografia ewentualnie inne badania obrazowe stanowią podstawę wyboru metody leczenia. Dokonuje się go po uwzględnieniu stanu ogólnego chorej, chorób współistniejących i ewentualnych planów macierzyńskich. Ostatecznie proponowaną metodę leczenia należy przedstawić chorej i uzyskać jej akceptację [KRN 2017].

2.2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Stany przedrakowe są to zmiany, w których proces nowotworzenia już się rozpoczął i jest uchwytny w badaniu mikroskopowym, ale w odróżnieniu od raka są to zmiany odwracalne. Toczą się one wewnątrz nabłonka, nie przekraczając jego granicy (błony podstawnej). Są to zmiany komórek nabłonka, z których potencjalnie może rozwinąć się rak inwazyjny, mogący dawać przerzuty lub naciekać pobliskie organy.

Obecnie stany przedrakowe w szyjce macicy określamy jako śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy — w skrócie od angielskich słów: CIN. Może ulegać regresji, progresji lub utrzymywać się w niezmienionej postaci.

Wyróżniamy 3 stopnie CIN w zależności od nasilenia zmian komórek oraz ryzyka przemiany w raka inwazyjnego:

- CIN 1 — neoplazja wewnątrznabłonkowa szyjki macicy I stopnia (najłagodniejsze zmiany komórek),
- CIN 2 — neoplazja wewnątrznabłonkowa szyjki macicy II stopnia (średnie przemiany komórek),
- CIN 3 — neoplazja wewnątrznabłonkowa szyjki macicy III stopnia (największe przemiany komórek — najbardziej złośliwe).

Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wyróżnia IV stopnie zaawansowania raka, gdzie przykładowo stopień I to nowotwór ograniczony wyłącznie do szyjki macicy, a już stopień IV oznacza bardzo zaawansowaną chorobę i zajęcie narządów sąsiednich, takich jak pęcherz moczowy czy odbytnica, lub odległe przerzuty [KRN 2017].

U kobiet poddających się regularnie badaniom profilaktycznych dość rzadko dochodzi do rozwoju raka inwazyjnego — regularne badania ginekologiczne i cytologiczne pozwalają na ogół rozpoznać chorobę w stadium przedrakowym. Jeśli dochodzi do inwazji nowotworowej, zazwyczaj nie przekracza ona w tej grupie pacjentek 1. stopnia zaawansowania; daje to ponad 90% szans na wyleczenie. Chorobę można wyleczyć radioterapią nawet w 3. stopniu

zaawansowania — 5 lat przeżywa wówczas około 30–40% chorych. Pojedyncze wyleczenia obserwuje się nawet w 4. stopniu choroby.

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest obecność przerzutów raka do odległych węzłów chłonnych lub innych narządów; wtedy szanse na wyleczenie znacznie maleją. Niezwykle ważne jest, by leczenie rozpoznanego raka szyjki macicy prowadzone było w specjalistycznym ośrodku onkologicznym. Zwiększa to znacznie szanse chorych na wyleczenie, zwłaszcza dzięki ustaleniu właściwego rozpoznania i dostosowaniu do niego leczenia [Blecharz 2017].

2.2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak szyjki macicy jest obecnie czwartym pod względem częstości zachorowań nowotworem u kobiet na świecie. Aktualne szacunki wskazują, że każdego roku u 526 624 kobiet diagnozuje się raka szyjki macicy, a 265 672 umiera z powodu tej choroby. Zgodnie z danymi zebranymi przez Światową Organizację Zdrowia, około 85% przypadków nowych zachorowań odnotowuje się w krajach rozwijających się. W 2017 roku standaryzowany współczynnik zapadalności wyniósł w skali świata 14,0 przypadków na 100 000 kobiet rocznie, przy czym dla regionów rozwijających się oraz rozwiniętych wskaźniki te wyniosły odpowiednio 15,7 oraz 9,9 [WHO 2017b]. Zgodnie z danymi zebranymi przez Narodowy Instytut Zdrowia w latach 2010-2016 5-letnia przeżywalność pacjentek z rakiem macicy wyniosła 66,1. Opierając się na danych Instytutu z lat 2015-2017, około 0,6% kobiet zostanie zdiagnozowanych w pewnym momencie ich życia na raka szyjki macicy [NIH 2020].

W Polsce rak szyjki macicy należy do najczęstszych (siódme miejsce pod względem zapadalności) wśród nowotworów raportowanych w populacji kobiet, w 2017 r. stanowił 3% wszystkich nowo zarejestrowanych przypadków nowotworów złośliwych. Jednocześnie w 2020, tak jak w 2017 oraz 2019 roku, stanowił on ósmą przyczynę zgonów nowotworowych kobiet w Polsce [GLOBOCAN 2020, Didkowska 2019, PTGO 2017, KRN 2017]. Zachorowalność oraz liczba zgonów na raka szyjki macicy od paru lat utrzymują się na stałym poziomie. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na ten nowotwór. Ma jednak jeden z najwyższych wskaźników zachorowalności i umieralności w Europie.

Współczynnik śmiertelności w Polsce w latach 1999-2010 był na stałym poziomie 0,56/rok w ciągu trwania całego rejestru. Wskaźnik śmiertelności w Polsce wynosił w 2010 roku 6,2 na 100 000 kobiet rocznie, a najwięcej zgonów (ponad 800) odnotowano wśród kobiet powyżej 65. roku życia. W 2010 roku łączna liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy wyniosła 1735. Około 50% Polek z rakiem szyjki macicy umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania, a liczba nowych zachorowań i zgonów w ciągu ostatnich 30 lat zmniejszyła się jedynie nieznacznie. Sytuację tę mogą zmienić szczepienia przeciwko HPV, wykonywane w ramach profilaktyki pierwotnej, a także badania przesiewowe będące elementem profilaktyki wtórnej [Niewada 2013].

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe szyjki macicy wyniosła w 2017 roku nieco ponad 4800, z czego 8% dotyczyło zgonów młodych kobiet (pomiędzy 20 a 44 rokiem życia). Częstość zachorowania była o 15% procent wyższa niż średnia w krajach Unii Europejskiej. Szczyt zachorowalności na tego raka w Polsce przypada na 6. dekadę życia. Ostatnie lata wskazują na wzrost liczby zachorowań u kobiet młodszych (od 30. do 44. r.ż.) Ponad 3000 kobiet

umarło z powodu tej choroby, z czego 11% dotyczyło młodych kobiet. Umieralność na nowotwory szyjki macicy w Polsce była o około 70% wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej [KRN 2017, PTGO 2017]. W Tab. 4 przedstawiono dane epidemiologiczne dla raka szyjki macicy.

W Polsce notujemy również jeden z najniższych w Europie odsetek przeżyć 5-letnich, będący miarą 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].

Choroba ta wpływa negatywnie na wszystkie aspekty życia kobiety oraz całego jej otoczenia. W związku z tym stanowi problem zarówno ekonomiczny, społeczny jak i psychologiczny. Zachorowania i zgony osób młodych wiążą się z relatywnie wysokimi stratami gospodarczymi. Śmierć kobiety młodej, mającej przed sobą wiele lat aktywności zawodowej oznacza potencjalnie wysokie straty związane z niewytworzoną produkcją, która mogłaby zostać zrealizowana w sytuacji braku choroby i zgonu. Konsekwencją jest zmniejszenie liczby pracujących kobiet, co nabiera szczególnego znaczenia w obliczu starzenia się społeczeństwa w Polsce. Dynamiczne spadek bezrobocia oraz trudności pracodawców ze znalezieniem pracowników sprawiają, że znaczenia nabiera potrzeba troski o zdrowie osób w wieku produkcyjnym i podejmowanie działań ograniczających ryzyko braku aktywności zawodowej związanej z chorobą. W raporcie prof. dr hab. Eweliny Nojszewskiej wysnuto wnioski, że działania mające na celu zwiększenie skuteczności profilaktyki i leczenia kobiecych chorób nowotworowych przyniesie wymierne skutki ekonomiczne [Nojszewska 2016]. Koszty pośrednie wiążą się ze stratami gospodarczymi związanymi z niewytworzoną w wyniku choroby produkcją i znacznie przewyższają koszty bezpośrednie, czyli wydatki na ich leczenie. Łączne wydatki na leczenie nowotworów kobiecych w latach 2010-2014 wyniosły 3,29 mld PLN, a potencjalne straty gospodarcze związane z nimi sięgnęły 20,92 mld PLN. Zwiększenie bieżących wydatków na leczenie prowadziłoby do ograniczenia kosztów pośrednich w przyszłości. Większe wydatki na leczenie należałoby traktować jako inwestycję niż koszty, ponieważ zminimalizowałyby przyszłe straty gospodarcze [Nojszewska 2016].

Z punktu widzenia ekonomiki zdrowia leczenie raka szyjki macicy jest dość drogim procesem. Zgodnie z raportami Ministerstwa Zdrowia z 2009 roku dotyczącymi Programów Profilaktyki Raka Szyjki Macicy koszty wykrycia stanu przedrakowego oszacowano na około 600 PLN, natomiast diagnoza raka szyjki macicy wyniosła 15 043 PLN. W badaniu oszacowano również koszty leczenia raka szyjki macicy. W poddawanych analizie procedurach wyodrębniono: eczenie operacyjne, brachyterapię, teleterapię oraz chemioterapię. Całkowity koszt jaki poniosło państwo, więc również podatnicy, oszacowano na 42 482 537,00 PLN. Koszty te w odniesieniu do dużej śmiertelności pacjentek z późno wykrytym zaawansowanym nowotworem są dużym obciążeniem finansowym budżetu państwa. Analiza ta podkreśla istotność prowadzenia intensywnej profilaktyki wczesnego rozpoznania raka szyjki macicy w stadium przedrakowym. Do kosztów leczenia bezpośrednio odnoszących się do tej jednostki chorobowej należy również doliczyć dodatkowe koszty medyczne. Możemy do nich zaliczyć dodatkową opiekę specjalistyczną nad pacjentką ze stronny innych lekarzy. Bardzo często pacjentki te z powodu przewlekłego stanu chorobowego doznają różnego rodzaju powikłań, między innymi wymiotów przy podawaniu chemioterapii czy oparzeń występujących przy radioterapii. Kolejny aspekt stanowi zdrowie psychiczne pacjentek,

które może ulec pogorszeniu w trakcie leczenia. Zmiany nastroju, podwyższony poziom stresu czy zmiany apetytu i snu oraz zmęczenie psychiczne mogą powodować szereg reakcji emocjonalnych, które znajdują odzwierciedlenie w funkcjonowaniu społecznym oraz znacząco wpływają na koszty pośrednie związane z występowaniem choroby. Konsekwencją tych zmian ze strony medycznej i dla podatnika może być rozwój stanów depresyjnych, które generują dodatkowe koszty, ale również, co należy podkreślić, zmniejszają efektywność już zastosowanego schematu leczenia. Osoba przewlekle chora, u której zastosowane leczenie nie przynosi oczekiwanych efektów przez długi okres czasu jest niezdolna do pracy i staje się „obciążeniem finansowym" dla społeczeństwa. Wiążą się z tym również dodatkowe obciążenia finansowe ponoszone przez płatnika, między innymi renty chorobowe, dodatkowa opieka nad chorym itp. Dodatkowo choroba nowotworowa, wpływa w sposób bezpośredni na członków rodziny, często powodując pogorszenie ich kondycji psychicznej, a tym samym zmniejszając również ich produktywność. Generuje to dodatkowe koszty pośrednie [Zaręba 2015].W Tab. 5 przedstawiono dane kosztowe dla raka szyjki macicy.

Zgodnie z najnowszymi danymi WHO, rak szyjki macicy jest chorobą, której da się zapobiec. Wcześnie wykryty i odpowiednio leczony jest możliwy do wyleczenia. Zgodnie z przewidywaniami, w ciągu najbliższych 12 lat (2018-2030) nastąpi wzrost rocznej liczby przypadków z 570 tys. do 700. tys. Roczna liczba zgonów wzrośnie z 311 tys. do 400 tys.. Przewiduje się, że problem w 85% dotyczyć będzie młodych, niezamożnych, niewykształconych kobiet z najbiedniejszych krajów. Niewiele chorób odzwierciedla globalne nierówności w takim stopniu jak rak szyjki macicy. W krajach o niskich i średnich dochodach zachorowalność jest prawie dwukrotnie wyższa, a umieralność trzykrotnie wyższa w porównaniu z krajami o wysokich dochodach. WHO wzywa do pilnych i odważnych działań w celu zwiększenia skali i podtrzymania wdrażania opartych na dowodach interwencji (szczepienia przeciwko HPV, badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy, odpowiednie leczenie wykrytej choroby) w celu wyeliminowania raka szyjki macicy jako problemu zdrowia publicznego. Propozycja globalnej strategii obejmuje [WHO 2020]:

- Wyeliminowanie raka szyjki macicy jako problemu zdrowia publicznego.
- Cele 90-70-90, które mają być osiągnięte do roku 2030. Oznaczają kolejno:
    - 90% dziewcząt zaszczepionych pełnym schematem szczepień przeciw HPV do 15 roku życia,
    - 70% kobiet poddawanych badaniom przesiewowym przy użyciu wydajnych testów,
    - 90% kobiet, u których wykryto chorobę szyjki macicy, otrzyma odpowiednie leczenie.
- Model matematyczny, który ilustruje korzyści z osiągnięcia celów 90-70-90. Przewiduje on, że średni wskaźnik zachorowalności na raka szyjki macicy spadnie o 10% do 2030 roku, o 70% do 2045r oraz 90% do 2120 r, co pozwoli na uniknięcie ponad 70 milionów nowych przypadków raka szyjki macicy.
- Do 2040 roku uda się uniknąć około 2 mln zgonów, do roku 2050 około 4,5 mln, do roku 2100 około 39 mln, a do roku 2120 około 62 mln.

Tab. 4. Dane epidemiologiczne — rak szyjki macicy.

Region	Roczna zachorowalność	Roczna śmiertelność	Standaryzowany współczynnik zapadalności/śmiertelności	Źródło
Dane epidemiologiczne dla świata				
Świat	526 624	265 672	14/100 000 przypadków*	*WHO 2017b*
Regiony rozwijające się	-	-	15,7/100 000 przypadków*	*WHO 2017b*
Regiony rozwinięte	-	-	9,9/100 000 przypadków*	*WHO 2017b*
Dane epidemiologiczne dla Polski				
Polska 2010r	3078	1735	6,2/100 000 przypadków$	*Niewada 2013*
Polska 2017	4800	3000	7,68/100 000 przypadków$	*KRN 2017, PTGO 2017*

HPV — wirus brodawczaka ludzkiego
* — standaryzowany współczynnik zapadalności
$ — standaryzowany współczynnik śmiertelności

Tab. 5. Dane kosztowe — rak szyjki macicy.

Zagadnienie	Koszty	Źródło
Łączne wydatki na leczenie nowotoworów kobiecych **w latach 2010-2014**	3,29 mld PLN	*Nojszewska **2016***
Potencjalne straty gospodarcze związane z nowotworami kobiecymi	20,92 mld PLN	*Nojszewska 2016*
Koszty wykrycia stanu **przedrakowego**	600 PLN	*Zaręba 2015*
Koszty diagnozy raka szyjki macicy	15 043 PLN	*Zaręba 2015*
Całkowity koszt leczenie raka szyjki macicy	42 482 537,00 PLN	*Zaręba 2015*

PLN — polski złoty

2.2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Prewencja raka szyjki macicy

Prewencja raka szyjki macicy obejmuje profilaktykę pierwotną i wtórną [Spaczyński 2007]:

- prewencja pierwotna — szczepionki profilaktyczne, unikanie narażenia na zakażenie HPV,
- prewencja wtórna — skrining cytologiczny, test na obecność HPV lub kombinacja obu technik.

Szczepionki przeciwko zakażeniu HPV uważane są obecnie za pierwsze szczepionki onkologiczne. Od 2007 w wielu rozwiniętych krajach istnieją programy szczepień oraz rekomendacje dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV. Szczepionki przeciwko

HPV mają przede wszystkim zapobiegać rozwojowi raka szyjki macicy i innych raków narządów płciowych. Dlatego ich skuteczność może być mierzona wyłącznie w długiej perspektywie czasowej, w której odpowiednio duża kohorta zaszczepionych nastolatek osiągnie wiek największej zachorowalności na te nowotwory. Należy jednak pamiętać o zachowaniu dużej ostrożności w ocenie rezultatów szczepienia, z uwagi na możliwość niewłaściwej interpretacji oraz możliwych błędnych danych. Stosowanie szczepionek przeciwko HPV może obniżyć zapadalność zarówno na raka płaskonabłonkowego, jak i gruczołowego [PTGO 2017].

W 2010 roku opracowano zalecenia dotyczące pierwotnej profilaktyki raka szyjki macicy u młodych dziewcząt, z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Szczepienie przeciwko HPV jest zalecane przez Ministra Zdrowia w Polskim Programie Szczepień Ochronnych od marca 2008 roku. Obowiązkiem lekarza jest informowanie rodziców o szczepieniach obowiązkowych i zalecanych [Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego 2009].

Większość badanych rodziców zgłasza chęć szczepienia swoich dzieci [Ganczak 2018]. Widoczna jest potrzeba prowadzenia kampanii społecznych w zakresie szczepień przeciwko wirusowi HPV.

Stany przedrakowe — postępowanie

Metody lecznicze stosowane w zmianach śródnabłonkowych można podzielić na niszczące i chirurgiczne. W ostatnich latach coraz rzadziej stosowane są takie metody, jak krioterapia, niszczenie laserem, elektrokoagulacja (niszczenie prądem). Wadą tych metod jest brak materiału do ostatecznego rozpoznania, jaki uzyskujemy dzięki metodom chirurgicznym.

- Celem metod chirurgicznych jest wycięcie zmiany w granicach zdrowych tkanek. Metodami chirurgicznymi stosowanymi w przypadkach rozpoznania stanów przedrakowych są:zabieg wycięcia stożka z szyjki macicy za pomocą specjalistycznej pętli,
- elektrokonizacja (usunięcie chorych części szyjki macicy za pomocą prądu),
- konizacja (usunięcie chorych części szyjki) nożem chirurgicznym,
- konizacja promieniem lasera,
- amputacja chirurgiczna szyjki macicy.

Należy dążyć do wykonywania zabiegów o najmniejszym zasięgu i jednocześnie wystarczających do usunięcia zmiany w całości. Stany przedrakowe w obrębie szyjki macicy dotyczą coraz młodszych kobiet i jednocześnie wzrasta wiek ciężarnych. Celowe jest planowanie zabiegów oszczędzających narząd i tym samym nieograniczających funkcji rozrodczych. Niepotrzebnie wykonane zabiegi zmniejszające masę szyjki macicy lub zabiegi zbyt rozległe są przyczyną poronień i problemów z donoszeniem ciąży.

Wybór metody leczniczej w stanie przedrakowym nie zależy od wieku chorej. Metody oszczędzające są bardziej zasadne u chorych starszych, u których często współistnieją inne choroby, a zabieg oszczędzający jest mniej obciążający niż dawniej powszechnie zalecane proste wycięcie macicy w stopniu CIN 3.

Czasami nadal konieczne jest wykonanie prostego wycięcia macicy z powodu zmian śródnabłonkowych dużego stopnia.

Przy zmianach śródnabłonkowych pochodzenia gruczołowego zmiana zlokalizowana jest zwykle w kanale szyjki macicy, częściej bywa wieloogniskowa (5–15%) i częściej zajmuje gruczoły wewnątrzszyjkowe. Są to czynniki skłaniające do planowania rozleglejszego zabiegu oszczędzającego. Również bardziej zasadny jest wybór metody cięcia chirurgicznego niż cięcie pętlą elektryczną w celu uniknięcia zniszczenia granic ważnych przy określeniu doszczętnego wycięcia zmiany [KRN 2017].

Leczenie raka szyjki macicy

Leczenie raka szyjki macicy obejmuje chirurgię, radioterapię, radiochemioterapię oraz chemioterapię [PTGO 2017]. Wybór metody leczenia podejmuje się po uwzględnieniu stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorej, wieku, chorób współistniejących oraz innych czynników rokowniczych. Brana jest również pod uwagę obecność innych chorób w obrębie narządu rodnego, które mogłyby wikłać przebieg leczenia. Decyzję o wyborze metody powinien podjąć zespół złożony z lekarzy: ginekologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego. We wczesnych postaciach raka stosuje się chirurgię, radioterapię lub skojarzenie tych dwóch metod.

Chirurgia stosowana jest jako leczenie pierwotne raka, leczenie współistniejących chorób narządu rodnego przed planowaną radiochemioterapią, leczenie chirurgiczne nawrotów lub chirurgia o założeniu jedynie łagodzącym objawy [KRN 2017].

Leczenie skojarzone stało się w ostatnich latach podstawą terapii raka szyjki, zwłaszcza w wyższych stopniach zaawansowania. Zgodnie z tym standardem u chorych z niewielkim zaawansowaniem choroby postępowaniem standardowym jest leczenie chirurgiczne, a w stopniach wyższego zaawansowania stosuje się leczenie operacyjne, radiochemioterapię lub połączenie tych metod w różnej kolejności, natomiast w jeszcze większym stopniu zaawansowania zastosowanie znajduje radiochemioterapia. W stopniu choroby rozsianej, zależnie od stanu miejscowego, lokalizacji przerzutów i stanu ogólnego chorej, stosuje się radiochemioterapię, samą radioterapię lub leczenie jedynie łagodzące objawy [KRN 2017].

2.3 Rak sromu

2.3.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak sromu (ICD-10: C51) to rzadki nowotwór złośliwy zewnętrznych narządów rodnych kobiety (warg sromowych i łechtaczki). Choroba rozwija się zwykle w postaci drobnego owrzodzenia lub guzka, który można wyczuć w trakcie zwykłych czynności higienicznych. Większość przypadków występuje u kobiet starszych i ma związek z paleniem tytoniu oraz z infekcją wirusem HPV (którą stwierdza się w około 50-60% przypadków raka sromu u młodszych kobiet). Rozwój raka sromu poprzedzają zwykle zmiany w nabłonku powierzchniowym skóry sromu, określane jako śródnabłonkowa neoplazja sromu (VIN, ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*). [PTGO, Blecharz 2018]. Współczynnik zachorowalności na tę chorobę waha się między 0,1 a 2,6 przypadków na 100 tys. kobiet w skali roku i jest ściśle uzależniony od regionu geograficznego świata. U około 40% pacjentek z tą chorobą

rozpoznaje się ją w znacznym stopniu klinicznego zaawansowania. W Polsce występuje średnie ryzyko zachorowania na raka sromu [KRN 2017].

2.3.2 Etiologia i patogeneza

W badaniach wyodrębniono wiele czynników zwiększonego ryzyka zachorowania na raka sromu, które w mniejszym lub większym stopniu mogą przyczynić się zarówno do powstania samego procesu chorobowego, jak i szybkości jego przebiegu. Do czynników tych zalicza się [KRN 2017, Sznurkowski]:

- wiek — ryzyko zachorowania na raka sromu zwiększa się wraz z wiekiem. Uważa się, że największa liczba zachorowań na raka sromu występuje w przedziale wiekowym 70-80 lat;
- immunosupresja — cukrzyca, ciąża, choroba autoimmunologiczna, przeszczep nerki;
- choroby infekcyjne — szczególne znaczenie przypisuje się przebytym zakażeniom wirusowym: wirusem opryszczki (HSV) typu 2, a zwłaszcza wirusem HPV typu 16 i 18. Potwierdzono związek zakażenia HPV z rozwojem raka sromu, występującym znacznie częściej u pacjentek młodych, z dużą liczbą partnerów seksualnych, palących papierosy;
- czynniki genetyczne — zmiana lub zahamowanie ekspresji genu p53 wytwarzającego białko p53, co może prowadzić do niekontrolowanego mnożenia komórek nieprawidłowych i w konsekwencji do rozwoju raka;
- nienowotworowe nabłonkowe zmiany sromu — jest to grupa zmian chorobowych skóry sromu charakteryzująca się nadmiernym rozrostem lub ścieńczeniem nabłonka. Zalicza się do niej rozrost płaskonabłonkowy oraz liszaj twardzinowy;
- palenie papierosów — 4-krotnie większe ryzyko zachorowani u osób palących.

Współcześnie wyróżnia się dwie główne grupy raka płaskonabłonkowego sromu (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*), różniące się zasadniczo: etiologią, modelem epidemiologicznym, patogenezą i obrazem morfologiczno-klinicznym rak sromu związany oraz nie związany z infekcją HPV.

Rak sromu związany z infekcją HPV to rzadsza postać, występująca w około 30% przypadków u względnie młodych kobiet. Jest to postać raka sromu poprzedzona infekcją dolnego odcinka narządu płciowego — głównie HPV typu 16 i 18. Histologicznie ma postać bowenoidalna lub basaloidalna. Czynniki ryzyka obejmują:

- zakażenie dolnego odcinka narządu rodnego przenoszone drogą płciową, a w szczególności HPV o dużym potencjale onkogennym (16, 18, 45, 56, 66, 69),
- wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego i współżycie z wieloma partnerami,
- nałogowe palenie tytoniu,
- niski status socjalno-ekonomiczny.

Rak sromu związany z infekcją HPV powstaje w wyniku progresji VIN niezróżnicowanego. Potencjalna progresja niezróżnicowanego VIN do inwazyjnego raka sromu SCC wynosi 3-4 %.

Wyraźny wzrost częstości przypadków niezróżnicowanego VIN w ostatnich dekadach przyczynił się do umiarkowanego wzrostu częstości zachorowań na SCC sromu.

Rak sromu niezwiązany z infekcją HPV jest częstszą postacią występującą w około 70% przypadków. Rozwija się u starszych kobiet głównie na podłożu VIN zróżnicowanego z towarzyszącą hyperplazją płaskonabłonkową i/lub liszajem twardzinowym. Wykazuje mutacje p53 i/lub zwiększenie ekspresji p53 oraz ekspresję genu cytokiny TGF 2-alfa. Histologicznie przybiera postać rogowaciejącego raka płaskonabłonkowego — model epidemiologiczny zróżnicowanego VIN 2 i VIN 3. Czynniki ryzyka obejmują [PTOK 2013a, Sznurkowski]:

- przewlekłe procesy zapalne w obrębie nabłonka i tkanki podnabłonkowej skóry i błony śluzowej sromu, a szczególnie rozrostu płaskonabłonkowego,
- zaburzenia endokrynologiczne (hypoestrogenizm),
- późne menarche, tj. powyżej 17 roku życia i wczesna menopauza tj. poniżej 45 roku życia,
- niski status socjoekonomiczny,
- zmniejszenie stężenia witaminy A w surowicy krwi,
- stany związane z immunosupresją.

2.3.3 Rozpoznanie

Badanie zmierzające w kierunku rozpoznania raka sromu musi być poprzedzone zebraniem szczegółowego wywiadu z pacjentem, ze szczególnym uwzględnieniem czynników ryzyka rozwoju choroby, a także rutynowym badaniem ginekologicznym, złożonym z dokładnych oględzin zewnętrznych narządów płciowych, badania za pomocą wzierników oraz badania dwuręcznego zestawionego. Rak sromu jest schorzeniem widocznym, badanym ręcznie, dlatego powinien być rozpoznawany we wczesnym okresie rozwoju. Trudności diagnostyczne mogą pojawić się we wczesnych postaciach raka, rozwijającego się na podłożu przerostowych zmian nabłonka sromu, a zwłaszcza przy wieloogniskowym sposobie jego wzrostu. Rozpoznanie w takich przypadkach jest trudne i możliwe wyłącznie za pomocą badania mikroskopowego pobranego wycinka. Do elementów badania należy także ocena okolicznych węzłów chłonnych, dostępnych w badaniu palpacyjnym. Ocenia się ich wyczuwalność, wielkość, spoistość, bolesność, przesuwalność względem skóry i podłoża oraz zdolność do tworzenia pakietów. Istnienie przerzutu w węźle chłonnym potwierdza się za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.

Badanie cytologiczne i kolposkopowe (oglądanie za pomocą wziernika pochwy, sromu oraz szyjki macicy) są to elementy dokładnej, pozwalającej na określenie zasięgu nowotworu diagnostyki przed rozpoczęciem leczenia, a tym samym odgrywają rolę w ustaleniu taktyki postępowania diagnostyczno-leczniczego we wczesnych stadiach zaawansowania schorzenia. Ocena cytologiczno-kolposkopowa (w przypadku sromu nazywana wulwoskopią) wczesnych postaci raka sromu, chociaż trudniejsza niż ocena takich samych zmian w obrębie szyjki macicy, pozwala na wybór właściwego miejsca do pobrania wycinka do badania mikroskopowego.

Metoda fotodynamiczna jest stosunkowo nową techniką, służącą do analiz optycznych tkanek w diagnostyce i leczeniu stanów przednowotworowych i nowotworowych. Miejscowe oddziaływanie na komórki nowotworowe fotouczulacza w połączeniu ze światłem laserowym pozwoliło na zastosowanie tej metody w diagnostyce wczesnych stadiów zaawansowania nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych, w tym także raka sromu.

Metody obrazowe znajdują zastosowanie do oceny stopnia zajęcia narządów sąsiadujących bądź do wykrywania przerzutów odległych przede wszystkim w zaawansowanych postaciach raka sromu. U tych chorych należy wykonać zdjęcie klatki piersiowej, ultrasonografię jamy brzusznej, a w miarę możliwości tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny, szczególnie przydatny w identyfikacji zmienionych węzłów chłonnych pachwinowych.

Badania endoskopowe (badania długimi giętkimi wziernikami) służą ocenie zaawansowania procesu chorobowego, gdy podejrzewa się naciekanie narządów sąsiadujących. Spośród metod endoskopowych w przypadkach zaawansowanego raka sromu zastosowanie znajduje cytoskopia (badanie pęcherza moczowego) i rektoskopia (badanie odbytnicy) [KRN 2013].

Do oceny stopnia zaawansowania używa się klasyfikacji chirurgicznej *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) w powiązaniu z klasyfikacją kliniczną nowotworów (TNM, ang. *tumor, nodes, metastases*) (por. rozdz. 6) opracowywanym przez *Union for International Cancer Control* (UICC) [PTOK 2013a]. Klasyfikacja stopni zaawansowania raka sromu wg przedstawicieli Komitetu FIGO do spraw Ginekologii Onkologicznej opiera się o kryteria chirurgiczne oraz w istotny sposób uwzględnia rozkład czynników rokowniczych. Klasyfikacje te przedstawiono w Tab. 6 i Tab. 7 [FIGO 2015].

Tab. 6. Rak sromu — klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (2015 r.).

Klasyfikacja FIGO	Opis
Stopień I	Nowotwór ograniczony do sromu
IA	Zmiana ≤2cm średnicy na sromie lub kroczu i naciekająca podścielisko ≤1,0mm*, bez przerzutów w węzłach chłonnych
IB	Zmiana >2cm średnicy na sromie lub kroczu i naciekająca podścielisko >1,0mm*, bez przerzutów w węzłach chłonnych
Stopień II	Guz jakiejkolwiek wielkości z naciekaniem przylegających struktur (1/3 dolnego odcinek cewki moczowej, 1/3 dolnej części pochwy, odbyt), bez przerzutów w węzłach chłonnych
Stopień III	Guz jakiejkolwiek wielkości z/bez przejścia na przylegające struktury (1/3 dolnego odcinak cewki moczowej, 1/3 dolnej części pochwy, odbyt), zajęte węzły chłonne pachwinowo-udowe
IIIA	Z przerzutami do 1 węzła chłonnego (≥5mm) , lub przerzutami do 1-2 węzłów chłonnych (<5mm)
IIIB	Z przerzutami do ≥2 węzłów chłonnych (≥5mm) , lub przerzutami do ≥3 węzłów chłonnych (<5mm)
IIIC	Z zajętymi węzłami chłonnymi i naciekaniem poza torebkę węzła chłonnego
Stopień IV	Guz nacieka lokalnie pozostałe struktury (2/3 górnego odcinka cewki moczowej, 2.3 górnej części pochwy) lub dający przerzuty odległe
IVA	Guz naciekający którąkolwiek ze struktur:

Klasyfikacja FIGO	Opis
	• bliższy odcinek cewki moczowej i/lub błona śluzowa górnej części pochwy, błonę śluzową pęcherza moczowego, błonę śluzową odbytu, lub przechodzący na kości miednicy; • nieruchome lub owrzodzone węzły chłonne pachwinowo-udowe
IVB	Guz z odległymi przerzutami włączając węzły chłonne miednicy

* głębokość naciekania oceniana jako odległość od błony podstawowej nabłonka lezącego na najbliższej powierzchni skóry brodawki do najgłębszego punktu naciekania przez komórki nowotworowe
FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetrics*.

Tab. 7. Rak sromu — stopień zaawansowania FIGO w porównaniu z klasyfikacją TNM.

FIGO	UICC		
	cecha T	cecha N	cecha M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2/T3	N0	M0
IIIA	T1, T2, T3	N1a, N1b	M0
IIIB	T1, T2, T3	N2a, N2b	M0
IIIC	T1, T2, T3	N2c	M0
IVA	T4	N0-N2	M0
IVB	dowolne T	N3	M0

FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; M — przerzuty odległe; N — przerzuty w węzłach chłonnych; T — wielkość guza pierwotnego; UICC — *Union for International Cancer Control*.

2.3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy kliniczne wszystkich typów histologicznych nowotworów sromu są podobne. U większości chorych w obrębie sromu stwierdza się zmianę jednoogniskową, zwykle w postaci zgrubienia lub wrzodu zlokalizowanego (najczęściej na wargach sromowych mniejszych i większych lub kroczu, rzadziej w obrębie łechtaczki lub wzgórka łonowego) [PTOK 2013a]. We wczesnym okresie przebieg raka sromu może być bezobjawowy. Pojawiające się pierwsze objawy — świąd i pieczenie, a także zmiana na sromie sugerują, że pacjentki powinny wcześnie zgłaszać się do lekarza. Świąd jest najwcześniejszym, a zarazem najczęściej pojawiającym się objawem raka sromu. Objaw ten utrzymuje się zazwyczaj kilka lat przed zgłoszeniem się po pomoc. Nie zawsze jednak musi dotyczyć choroby nowotworowej, ponieważ jest częstym objawem różnych innych schorzeń ginekologicznych i dermatologicznych (w stanach zapalnych sromu i pochwy, zwłaszcza grzybiczych i rzęsistkowych, w różnego rodzaju schorzeniach skóry, w niektórych chorobach ogólnoustrojowych, jak cukrzyca, choroby nerek czy wątroby), a także występuje u kobiet w okresie menopauzalnym związanym z niedoborem estrogenów (hormonów płciowych

żeńskich). Ból pojawia się zazwyczaj w stanach znacznego zaawansowania choroby, co związane jest z budową anatomiczną tej okolicy ciała. Ból jest także objawem dominującym wówczas, gdy zmiana znajduje się w pobliżu łechtaczki. Zaburzenia oddawania moczu występują zazwyczaj w bardziej zaawansowanych postaciach nowotworu; objawy to bolesne lub trudne oddawanie moczu, niezupełne opróżnianie pęcherza moczowego i przewlekłe zaleganie moczu, co sprzyja występowaniu zakażeń dolnego odcinka układu moczowego. Zaburzenia oddawania stolca pojawiają się rzadko i dotyczą przypadków, w których rak nacieka okolice odbytu oraz krocze. Umiejscowienie nowotworu w pobliżu odbytu powoduje bóle w czasie oddawania stolca, a także utrudnia zabiegi higieniczne w tej okolicy, co staje się przyczyną niekiedy znacznych dolegliwości (np. pieczenia). Obfite krwawienia w przypadku raka sromu należą do rzadkości, bowiem powierzchnia guza jest słabo ukrwiona. Pojawiające się sporadycznie krwawienie towarzyszy zwykle rozpadowi guza i jest mieszaniną produktów jego rozpadu oraz wynaczynionej krwi. Odchody o bardzo nieprzyjemnym zapachu pojawiają się w zaawansowanym okresie choroby i są związane z rozpadem powierzchni guza oraz zakażeniem jej przez liczne bakterie. Ten objaw zmusza często chorą do izolowania się od otoczenia. Do niezwykle rzadko występujących objawów wczesnego raka sromu należy dyspareunia (bóle w czasie stosunku), a także bóle i przeczulica sromu, choć te ostatnie mogą pojawić się nieco częściej w zaawansowanych stadiach choroby. Należy jednak wspomnieć, że istnieją przypadki, w których rozwój raka, poza powiększeniem się masy guza, odbywa się bez wyraźniejszych objawów [KRN 2017].

Rokowanie w przypadku wczesnego rak sromu, czyli guzka mniejszego niż 2 cm, jest bardzo dobre i pozwala wyleczyć nawet 90% chorych. Rak sromu ma skłonność do nawrotów w obrębie blizny operacyjnej, dlatego należy kontrolować krocze nawet przez kilka lat po zabiegu. Rokowanie znacznie pogarszają przerzuty do węzłów chłonnych pachwin (stopień III choroby) oraz zbyt wąski margines operacyjny [Blecharz 2018].

2.3.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak sromu występuje stosunkowo rzadko i stanowi 0,7% wszystkich nowotworów złośliwych kobiet. Na całym świecie na tę chorobę zapada stosunkowo niewiele, bo około 27 tysięcy kobiet rocznie. Roczny światowy standaryzowany współczynnik zapadalności wynosi około 1/100 000 kobiet. Częstość występowania raka sromu waha się od 0,3/100 000 kobiet w Republice Korei do 4,1/100 000 w Kraju Saary w Niemczech. Zsumowana z lat 2008-2012 zapadalność na raka sromu w Niemczech wyniosła 3641 kobiety, a w Republice Korei 946 przypadków. Ogólnie rzecz biorąc, wskaźniki zachorowalności są stosunkowo wyższe w krajach rozwiniętych; najwyższe wskaźniki obserwuje się w populacjach Europy, Ameryki Północnej i Australii/Nowej Zelandii, a najniższe wskaźniki (<1/100,000 kobiet) obserwuje się w części Azji, Afryki, Bliskiego Wschodu i Ameryki Południowej [PTGO, Blecharz 2018, WHO 2017b]. ACS przewiduje, że w 2021 r. w USA zostanie zdiagnozowanych ponad 6000 przypadków raka sromu, a około 1500 kobiet umrze z jego powodu [ACS 2021]. Większość zachorowań (około 16 tysięcy) obserwowana jest w krajach wysoko rozwiniętych [PTGO, Blecharz 2018, WHO 2017b].

W Polsce to około 490 zachorowań w ciągu roku. Na raka sromu zapada 1 na 100 tysięcy Polek, najczęściej w zaawansowanym wieku (ok. 70-80 r.ż.) [PTGO, Blecharz 2018]. Odsetek pięcioletnich przeżyć jest w Polsce niski i wynosi we wszystkich stopniach klinicznego

zaawansowania nowotworu około 35% [KRN 2017]. W Tab. 8 przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące raka sromu.

Nowotwory sromu rozpoznawane są zwykle we wczesnym stadium zaawansowania ze stosunkowo dobrym rokowaniem i przeżyciem powyżej 5 lat dla blisko 80% przypadków. Rak endometrium jest najczęstszą patologią nowotworową u kobiet w USA, a głównymi czynnikami ryzyka są otyłość i podeszły wiek. Wirus brodawczaka ludzkiego jest czynnikiem etiologicznym raka szyjki macicy, ale ma również decydujący wpływ na występowanie nowotworów pochwy, sromu, odbytu i gardła. Rozpoczęcie życia seksualnego naraża kobietę na ryzyko zakażenia jednym lub kilkoma szczepami HPV. Zagrożenie zakażenia utrzymuje się przez całe życie, ale największe rozpowszechnienie występuje u kobiet poniżej 25. roku życia. Mimo, że nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka sromu, klinicyści powinni oceniać i wykonywać biopsję każdej podejrzanej zmiany na sromie. Obecnie podejmowane działania profilaktyczne ukierunkowane są na szczepienia przeciwko HPV, które wydają się być skuteczną profilaktyką pierwotną [Tataru 2019]. W większości krajów rozwiniętych w ciągu ostatnich 40 lub więcej lat nastąpiły niewielkie zmiany w ogólnej zachorowalności na raka sromu i pochwy. W Zjednoczonym Królestwie współczynnik zachorowalności na raka sromu i pochwy utrzymuje się na stałym poziomie około 3-4/100 000 kobiet. Jednak ostatnio w niektórych krajach zaobserwowano pewien wzrost zachorowań na raka sromu wśród młodych kobiet (wiek <50 lat), co wiąże się z rosnącą częstością występowania u młodych kobiet śródnabłonkowej neoplazji sromu (VIN) spowodowanej zakażeniem wirusem HPV. Obecnie uważa się, że przewlekłe zakażenie onkogennym typem wirusa HPV odgrywa główną rolę w inicjacji i rozwoju większości nowotworów sromu i pochwy. HPV jest silniej związany z nowotworami u młodszych kobiet, a około 70% VIN3 i 20-50% inwazyjnych raków sromu zawiera DNA HPV. Około 80% VaIN3 i 60% inwazyjnych raków płaskonabłonkowych pochwy zawiera DNA HPV. Występowanie w przeszłości śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) lub raka szyjki macicy jest uważane za silny czynnik ryzyka raka sromu i pochwy. Zwiększona świadomość społeczna na temat zakażeń przenoszonych drogą płciową, obserwacja zmian przedrakowych, samoświadomość, zaprzestanie palenia tytoniu, testy na obecność wirusa HPV oraz szczepienia przeciwko HPV sprawiają, że rak sromu i pochwy jest jedną z form raka, którym można najbardziej zapobiegać. Szacuje się, że około 40% nowotworów sromu i 63% nowotworów pochwy w Wielkiej Brytanii można zapobiec poprzez zmianę stylu życia i modyfikację czynników ryzyka [Memon 2018].

Rak sromu można podzielić na dwie odrębne jednostki chorobowe: pierwszy typ obejmuje zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), który powoduje śródnabłonkową neoplazję sromu (VIN), czynnik predysponujący do rozwoju raka sromu. We wczesnych badaniach analizowano próbki tkanek pobrane od 48 pacjentek z rakiem sromu. DNA HPV zidentyfikowano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w 48% badanych przypadków, z czego 96% stanowiły podtypy 16 i 18. Szacuje się, że u 80% nieleczonych kobiet cierpiących na VIN III rozwija się inwazyjny rak sromu. Ten rodzaj raka sromu, o którym mowa powyżej, często występuje u młodszych pacjentek (35-65 lat), a w jednym z ostatnich przeglądów zwrócono uwagę, że około 15% wszystkich nowotworów sromu rozwija się u kobiet poniżej 40. roku życia. Stwierdzono również występowanie innych czynników predysponujących, np. kłykcin kończystych lub chorób przenoszonych drogą płciową (STD) w przeszłości, niski status

ekonomiczny lub nadużywanie nikotyny. Drugi typ raka sromu obejmuje nienowotworowe zaburzenia nabłonka sromu. [Alkatout 2015].

Tab. 8. Dane epidemiologiczne – rak sromu

Region	Roczna zachorowalność	Standaryzowany współczynnik zapadalności	Źródło
Świat	27 000	1/100 000 przypadków	*WHO 2017b*
Republika Korei	946*	0,3/100 000 przypadków	*WHO 2017b*
Niemcy	3641*	4,1/100 000 przypadków	*WHO 2017b*
Zjednoczone Królestwo	10178*	3-4/100 000 przypadków	*WHO 2017b*
Polska	490	1/100 000 przypadków	*PTGO, Blecharz 2018, KRN 2010*

* dane zsumowane z lat 2008-2012

2.3.6 Aktualne postępowanie medyczne

Obecnie nie rekomenduje się zorganizowanych programów wczesnej diagnostyki w kierunku tego nowotworu (prewencja wtórna). Jako prewencję pierwotną podaje się eliminację czynników ryzyka poprzez edukację oraz szczepienia przeciwko onkogennym typom wirusa HPV [KRN 2017].

Przed decyzją o leczeniu należy wykonać badania dodatkowe — cytologię szyjki macicy, USG narządu rodnego, zdjęcie rentgenowskie płuc, badania krwi, a niekiedy także tomografię komputerową miednicy i jamy brzusznej. Leczenie raka sromu jest trudne i powinno być prowadzone przez ginekologów-onkologów [Blecharz 2018].

Leczeniem podstawowym w początkowych stadiach zaawansowania tego nowotworu jest leczenie chirurgiczne, czyli wycięcie miejscowe zmiany nowotworowej. W zależności od stopnia zaawansowania przeważnie rozważa się także usunięcie węzłów chłonnych pachwin i ud. Są także próby zastosowania techniki biopsji węzła wartowniczego (pierwszego węzła, w którym może pojawić się przerzut raka), aby ograniczyć minimalnie zabieg. U chorych, u których nie można przeprowadzić operacji, alternatywne jest napromienianie tej okolicy z zamiarem całkowitego wyleczenia raka. Radioterapię stosuje się także jako leczenie uzupełniające w bardziej zaawansowanej chorobie. Radioterapia może być także stosowana po leczeniu operacyjnym w profilaktyce nawrotów choroby u chorych z niedoszczętnie usuniętymi komórkami raka. Rak sromu jest mało wrażliwy na chemioterapię, jednak stosuje się ją w wybranych przypadkach. W uogólnionej chorobie stosuje się chemioterapię w celu łagodzenia objawów [KRN 2017, Blecharz 2018].

2.4 Rak pochwy

2.4.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak pochwy (ICD-10: C52) jest rzadko występującym nowotworem narządów płciowych kobiecych wywodzącym się z tkanki nabłonkowej. Rak pochwy w zdecydowanej większości jest nowotworem przerzutowym. Jego źródło w takim wypadku może znajdować się w szyjce lub trzonie macicy, jajnikach, nerkach, odbytnicy czy pęcherzu moczowym. Wyróżnia się

raka płaskonabłonkowego oraz rzadziej występującego gruczolakoraka [Lisiecki 2018]. Częstość jego występowania szacuje się na około 1-2% spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych. Szczyt zapadalności na raka pochwy notuje się w 6-7 dekadzie życia, chociaż zachorowalność na raka pochwy na podłożu infekcji HPV zauważa się w coraz młodszych grupach wiekowych, około 10% stanowią chore poniżej 50 roku życia. Zasadniczą metodą leczenia raka pochwy jest radioterapia, jednak w wybranych przypadkach stosuje się leczenie chirurgiczne [Jońska-Gmyrek 2007].

2.4.2 Etiologia i patogeneza

Do czynników związanych z występowaniem raka pochwy należą [PTOK 2013a, PDQ 2020]:

- choroby przenoszone drogą płciową w wywiadzie;
- przewlekłe stany zapalne i wypadanie narządów miednicy mniejszej;
- napromienianie w wywiadzie;
- przebyta histerektomia z powodu CIN i/lub raka szyjki macicy (aż 30% kobiet z rakiem pochwy podaje w wywiadzie raka szyjki macicy w ciągu ostatnich 5 lat);
- infekcja typem onkogennym HPV.

Rokowanie zależy w dużej mierze od stadium choroby, ale czynnikami zmniejszającymi szanse przeżycia u kobiet są następujące cechy [PDQ 2020]:

- wiek powyżej 60 lat;
- silne objawy w momencie rozpoznania;
- zmiany w środkowej i dolnej części pochwy;
- słabo zróżnicowane guzy.

Dodatkowo wykazano, że długość zajęcia ściany pochwy ma związek z przeżywalnością i stopniem zaawansowania choroby u chorych.

Najczęściej (85% przypadków) występuje rak płaskonabłonkowy o średnim zróżnicowaniu, rzadziej — gruczolakorak z odmianami (np. rak jasnokomórkowy). Bardzo rzadko w pochwie występują również czerniaki i mięsaki, nowotwory niezróżnicowane oraz (u dziewczynek) *endodermal sinus tumor* [PTOK 2013a].

2.4.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie raka pochwy ustala się, gdy guz stwierdzony w pochwie jest ograniczony wyłącznie do tej lokalizacji. Należy przeprowadzić dokładną diagnostykę w celu wykluczenia innego ogniska pierwotnego, gdyż około 80% nowotworów pochwy stanowią przerzuty [PTOK 2013a].

W celu ustalenia rozpoznania należy wykonać [PTOK 2013a]:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe);
- pełne badanie ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*, badanie cytologiczne);
- kolposkopię w przypadku nieprawidłowej cytologii;

- pobranie wycinka ze zmiany oraz — w przypadkach lokalizacji w 1/3 górnej pochwy z pochwowej części szyjki macicy w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w szyjce macicy;
- diagnostyczne wyłyżeczkowanie jamy macicy (gruczolakorak) w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w endometrium.

Tab. 9. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka pochwy wg FIGO (2009 r.).

Stopień	Charakterystyka
I	Zmiana ograniczona do ścian pochwy
II	Nowotwór nacieka przypochwie, naciek nie dochodzi do ścian miednicy
III	Naciek nowotworowy przypochwia łączy się ze ścianą miednicy*
IV	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę bądź przekracza obszar miednicy małej
IVA	Przejście na sąsiednie narządy
IVB	Przerzuty w odległych narządach

* *American Joint Committee on Cancer* (AJJC) do stopnia III zalicza zajęcie węzłów chłonnych pachwiny i spojenia łonowego
FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetrics*.

W przypadku występowania w przeszłości raka szyjki macicy należy odróżnić: wznowę procesu w pochwie, wyindukowany nowotwór popromienny, pierwotny guz pochwy.

Nowa zmiana w pochwie po 5-letnim lub dłuższym okresie od zakończenia radioterapii (RTH), przy braku innych ognisk przetrwałego nowotworu, może być uznana za pierwotny guz pochwy.

W celu ustalenia stopnia zaawansowania, oprócz badania klinicznego, należy wykonać badanie rentgenowskie klatki piersiowej, przezpochwowe badanie USG, cystoskopię i rektosigmoidoskopię. Obecnie często wykonuje się rezonans magnetyczny (MR) w celu określenia naciekania narządów sąsiednich, oceny stanu węzłów chłonnych i związku nacieku z szyjką macicy (co sugerowałoby zmianę rozpoznania). Badanie MR jest bardziej wartościowe od komputerowej tomografii (KT) w ocenie narządów miednicy mniejszej. Klasyfikację zaawansowania raka pochwy według FIGO z 2009 roku przedstawiono w Tab. 9 [PTOK 2013a].

2.4.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny choroby zależy od stopnia jej zaawansowania. Na ogół w chwili rozpoznania nowotwór ma postać guza „wyrastającego" z błony śluzowej pochwy. Nasilenie objawów raka pochwy zależy od wielu czynników takich jak wielkość guza czy ewentualne naciekanie sąsiednich tkanek i narządów [Lisiecki 2018]. Objawy raka pochwy są niecharakterystyczne, najczęściej podobne do objawów raka szyjki macicy, i obejmują [PTOK 2013a]:

- cuchnące ropne lub krwiste upławy;
- krwawienia po stosunkach płciowych;

- krwawienie pomenopauzalne;
- objawy dysuryczne związane z naciekaniem cewki moczowej;
- bolesne wypróżnienia;
- uczucie parcia na stolec.

W ujęciu całościowym, niezależnie od stopnia zaawansowania tego nowotworu złośliwego pochwy, uśrednione przeżycie pięciu lat od rozpoznania choroby obserwuje się u około 45% chorych [Lisiecki 2018].

2.4.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak pochwy jest rzadkim nowotworem z około 13 000 nowych zachorowań rocznie i stanowi 2% wszystkich nowotworów ginekologicznych. Większość zachorowań (około 68%) obserwowana jest w krajach słabiej rozwiniętych [WHO 2017b]

Nowotwory pochwy pierwotne występują bardzo rzadko — w Polsce ostatnio rejestruje się około 80–90 zachorowań rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 0,2/100 000), a liczba zgonów wynosi około 50 (standaryzowany współczynnik umieralności ok. 0,15/100 000). Wiek zachorowania przypada na okres od około 30. do 90. roku życia (szczyt zachorowalności — 70.–80. r.ż.) [PTOK 2013a].

W większości regionów świata ogólne wskaźniki zachorowalności na raka pochwy nie przekraczają 1/100 000 kobiet. W Wielkiej Brytanii w 2014 r. odnotowano około 250 nowych przypadków raka pochwy, co stanowiło około 0,1% wszystkich nowotworów u kobiet, przy skumulowanym ryzyku 0,05 (1 na 2000 kobiet) do 74. roku życia. Podobnie jak rak sromu, jest to choroba głównie starszych kobiet, ze skokowym wzrostem zachorowalności po 60-64 roku życia: z 1,4/100 000 do 3,4/100 000 kobiet do 85-89 roku życia, a około połowa przypadków (48%) rozpoznawana jest u kobiet w wieku powyżej 70 lat. W 2014 r. w Wielkiej Brytanii odnotowano 110 zgonów z powodu raka sromu. Wskaźniki przeżycia w przypadku nowotworów sromu i pochwy różnią się znacznie w zależności od stadium choroby i wieku w momencie rozpoznania; ogólnie około 53% kobiet, u których rozpoznano raka sromu lub pochwy, przeżywa 10 lub więcej lat. Obecne w społeczeństwie zakażenie onkogennym typem HPV odgrywa główną rolę w rozwoju większości nowotworów pochwy i związane jest silnie z nowotworami u młodszych kobiet. Zwiększona świadomość społeczna na temat infekcji przenoszonych drogą płciową, obserwacja zmian przedrakowych, testy i szczepienia przeciwko HPV sprawiają, że rak pochwy i sromu jest jedną z form raka, któremu łatwo zapobiec [Memon 2018]. Regularne badania miednicy i testy przesiewowe powinny pomóc w wykryciu nowotworu pochwy we wczesnym stadium. Obecnie podejmowane działania profilaktyczne ukierunkowane są na szczepienia przeciwko HPV, które wydają się być skuteczną profilaktyką pierwotną [Tataru 2019]. Istnieje ogromny problem z wykazaniem, że obciążenie rakiem pochwy u kobiet może być zmniejszone poprzez rozwój istniejących i dostępnych programów badań przesiewowych oraz poprzez przyjęcie metod szczepień. Przeszkoda ta wynika z faktu, że pozytywny wpływ wymienionych interwencji może być dostrzeżony dopiero po długim (co najmniej 10-letnim) okresie skutecznych działań i w warunkach, w których te metody kontroli muszą być wyjaśnione, a populacja musi się do nich zastosować [Tataru 2019]. W Tab. 10 przedstawiono dane epidemiologiczne dla raka pochwy.

Tab. 10. Dane epidemiologiczne — rak pochwy.

Region	Roczna zachorowalność	Roczna śmiertelność	Standaryzowany współczynnik zapadalności/śmiertelności	Źródło
Świat	13 000	-	1/100 000 przypadków	*WHO 2017b*
Wielka Brytania	250	110	-	*WHO 2017b*
Polska	80-90	50	0,2/100 000 przypadków[$] 0,15/100 000 przypadków[#]	*PTOK 2013a*

* — dane zsumowane z lat 2008-2012

[$] – standaryzowany współczynnik zapadalności

[#] — standardyzowany współczynnik śmiertelności

2.4.6 Aktualne postępowanie medyczne

Z uwagi na niewielką częstość występowania oraz złożoność postępowania leczenie raka pochwy powinno być prowadzone jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach. Podstawową metodą leczenia raka pochwy jest RTH. Zastosowanie leczenia chirurgicznego (samodzielnie lub w skojarzeniu z napromienianiem) ogranicza się do wybranych przypadków (dolna lokalizacja zmiany, mała zmiana w sklepieniu pochwy). Chemioterapia (samodzielnie lub łącznie z RTH) jest stosowana w leczeniu paliatywnym raka pochwy, a także w chemiowrażliwych nowotworach nie nabłonkowych (np. mięsaki).

Plan leczenia uwzględnia przede wszystkim stan węzłów chłonnych (przerzuty — 30%) i lokalizację zmiany (spływ chłonki z pochwy: 1/3 dystalna — węzły pachwinowe i biodrowe zewnętrzne, 1/3 środkowa — węzły biodrowe zewnętrzne i wewnętrzne oraz zasłonowe, 1/3 proksymalna — węzły biodrowe wspólne, przedkrzyżowe lub okołoaortalne). Bliskość pęcherza moczowego i odbytnicy ogranicza możliwości terapeutyczne i zwiększa ryzyko powikłań związanych z tymi narządami.

W przypadku zmian przedinwazyjnych możliwe jest szerokie wycięcie miejscowe z przeszczepieniem lub bez, zniszczenie zmiany (chemiczne 5-procentowym fluorouracylem, laserem dwutlenkowo-węglowym, krioterapią - w wybranych przypadkach wystarcza usunięcie lub zniszczenie jedynie błony śluzowej). W przypadku choroby wieloogniskowej możliwe jest częściowe lub całkowite usunięcie pochwy, ewentualnie brachyterapia — napromienianie śródpochwowe 60–70 Gy (z objęciem całej śluzówki).

W I stopniu według FIGO leczenie polega przede wszystkim na brachyterapii do dawki całkowitej 60–70 Gy z teleradioterapią lub bez (u chorych ze zmianami zlokalizowanymi w dolnej części pochwy oraz dodatkowo elektywne napromienianie pól miednicznych i pachwinowych do dawki całkowitej 45–50 Gy).

Chirurgiczne leczenie jest metodą z wyboru w przypadku zmian w stopniu I o głębokości naciekania mniejszej niż 5 mm i umiejscowieniu w górnej lub dolnej części pochwy. Postępowanie obejmuje szerokie miejscowe wycięcie lub szerokie wycięcie z radykalnym wycięciem macicy w przypadku umiejscowienia nowotworu w 1/3 górnej pochwy.

Przy nacieku większym niż 5 mm i umiejscowieniu zmiany w 1/3 górnej pochwy możliwe jest całkowite wycięcie pochwy z odpowiednią limfadenektomią wraz z radykalnym wycięciem macicy w przypadku gruczolakoraka. W przypadku zmiany w 1/3 dolnej pochwy konieczne

jest wycięcie węzłów pachwinowo-udowych. U chorych w młodym wieku możliwa jest rekonstrukcja pochwy. U chorych z wąskimi marginesami chirurgicznymi konieczna jest uzupełniająca RTH.

Dla chorych w stopniu II-IVA klinicznego zaawansowania choroby „złotym standardem" w leczeniu jest RTH. W postępowaniu uwzględnia się napromienianie z wykorzystaniem brachyterapii (70-80 Gy i teleterapii na pochwę i pola węzłowe 45-50 Gy):

- przy zachowanej macicy i zmianie w górnej części pochwy — sonda domaciczna z owoidami;
- przy wyciętej macicy — skojarzenie brachyterapii śródtkankowej i walca.

Przed napromienianiem należy rozważyć wycięcie zmienionych węzłów chłonnych pachwinowych o średnicy większej niż 2 cm.

W gruczolakoraku jasnokomórkowym zaleca się leczenie chirurgiczne (radykalna histerektomia z waginektomią i limfadenektomią biodrową oraz następową RTH — stopień I, wytrzewienie miednicy z następową RTH — stopnie II i III).

Ze względu na biologiczne podobieństwo raka pochwy i raka szyjki macicy oraz niekorzystne rokowanie po samodzielnej RTH u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem pochwy (st. III i IV, guzy >4 cm) można rozważać stosowanie radiochemioterapii (z cisplatyną i/lub fluorouracylem).

Rak pochwy najczęściej daje wznowy (nawroty miejscowe), które występują w ciągu pierwszych 2 lat od zakończenia leczenia. W przypadku wznów lub choroby przetrwałej należy rozważyć leczenie chirurgiczne (wytrzewienie miednicy), ale jego wyniki nie są zachęcające. Przerzuty występują dużo rzadziej i mogą być wskazaniem do RTH lub CTH.

W paliatywnym leczeniu choroby uogólnionej lub nawrotu miejscowego, niekwalifikujących się do leczenia miejscowego, stosuje się schematy oparte na cisplatynie (analogiczne do wykorzystywanych w raku szyjki macicy), a u chorych wcześniej nienapromienianych opcją postępowania jest radiochemioterapia.

2.5 Rak odbytu

2.5.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak odbytu (ICD-10: C21) jest to nowotwór występujący w obrębie kanału odbytu, który stanowi ostatni fragment jelita grubego. Określenie „rak odbytu" obejmuje nabłonkowe nowotwory złośliwe rozwijające się w okolicy odbytu (≤5 cm od bruzdy międzyzwieraczowej, czyli brzegu odbytu) lub w kanale odbytu (między bruzdą międzyzwieraczową a pierścieniem odbytowo-odbytniczym). Powstaje zazwyczaj (w 90%) na podłożu nabłonka płaskiego. Rak płaskonabłonkowy odbytu, podobnie jak rak szyjki macicy, jest przede wszystkim związany z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Rak odbytu stanowi około 2,5% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. W Polsce notuje się 200-280 nowych przypadków rocznie. Rak odbytu występuje głównie u osób powyżej 60 roku życia [Chirurgia-onkologia 2020, Wysocki 2020]. Rak odbytu jest siódmym najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn i szóstym u kobiet. Chorych przybywa z każdym rokiem [Barczykowska 2021].

2.5.2 Etiologia i patogeneza

Do czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego, w tym i odbytu zalicza się następujące czynniki środowiskowe (zewnętrzne) oraz wewnętrzne, w tym genetyczne [Jastrzębski 2020, NCI 2020]. Do czynników wewnętrznych należą:

- colitis ulcerosa (wrzodziejące zapalenie jelita grubego); ryzyko zachorowania wzrasta 6-krotnie,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- polipowatość rodzinna,
- gruczolaki (zwłaszcza kosmkowe oraz polipy o średnicy podstawy powyżej 2 cm),
- zespół Lynch,
- zespół Muir-Torre (Lynch II + współwystępowanie gruczolaków łojowych i nowotworów skóry),
- zespół Gardnera (polipy gruczolakowe powstałe w wyniku obecność genu APC); obecność genu APC powoduje wzrost prawdopodobieństwa zachorowania na raka jelita grubego do 100%,
- zespół Turcota (polipowatość z gruczolakowatością współistniejąca z nowotworami OUN), także związany z występowaniem genu APC,
- zapalenia jelita grubego typu Crohna,
- rasa/etniczność: Afroamerykańska – mężczyźni, białe kobiety.

Do czynników zewnętrznych (środowiskowych) należą:

- obecność czynników rakotwórczych w spożywanych pokarmach (nitrozoaminy, węglowodory aromatyczne, etanol), szczególnie w potrawach grillowanych,
- nadmierne spożywanie alkoholu,
- palenie papierosów,
- otyłość,
- zbyt mała ilość warzyw i owoców w diecie,
- zbyt duża ilość tłuszczów w diecie (powyżej 30% kalorii dostarczanych z pokarmem),
- duża ilość czerwonego mięsa w diecie,
- zbyt mała podaż witamin A, C, E oraz selenu,
- zbyt długi kontakt treści kałowej ze ścianą jelita (zaparcia nawykowe, spowodowane zbyt małą ilością błonnika w diecie, otyłością itp.) powodujący powstawanie mutagenów wytwarzanych przez florę bakteryjną.

Do innych czynników ryzyka należy zachorowanie krewnego I stopnia na raka jelita grubego (ryzyko zachorowania wzrasta 2 do 4 razy), wystąpienie raka jelita grubego w przeszłości

(wskazane jest wykonanie kontrolnego badania endoskopowego), napromienianie miednicy z powodu innych nowotworów [Jastrzębski 2020].

2.5.3 Rozpoznanie

Na początku rak nie daje żadnych szczególnych objawów, rozwój nowotworu jest powolny i przeważnie przez długi czas niezauważalny. Najczęstszymi objawami raka odbytu jest brak apetytu, guz wyczuwalny za pomocą badania palpacyjnego, odczuwalny ból w dole brzucha, stolec z domieszką śluzu, wyczuwalny guz, uczucie ciała obcego, utrata masy ciała, wysoka temperatura, wzdęcia, krwawienie utajone lub jawne (ponad 50% przypadków), niedrożność układu pokarmowego, powiększenie wątroby z powodu przerzutów, powiększenie obwodu brzucha czy zmiana rytmu wypróżnień. Wymienione objawy zwykle występują w zaawansowanym nowotworze. Bardzo często rak odbytu jest rozpoznawany i leczony przez długi czas jako zmiana łagodna (75%-90% przypadków) [Jastrzębski 2020, Onkolmed]

Najnowszą klasyfikację kliniczną nowotworów przedstawiono w Tab. 11 i Tab. 12.

Tab. 11. Klasyfikacja kliniczna nowotworów (TNM) — definicje.

Guz pierwotny (T)	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak obecności guza pierwotnego
Tis	Carcinoma *in situ*: rak wewnątrznabłonkowy lub zajęcie blaszki właściwej błony śluzowej
T1	Guz zajmuje błonę podśluzową, nie większy niż 2cm
T2	Guz zajmuje mięśniówkę właściwą, większy niż 2 cm, lecz mniejszy niż 5 cm
T3	Guz nacieka tkankę mezorektum poprzez mięśniówkę właściwą, guz większy niż 5cm
T4a	Guz zajmuje powierzchnię surowicówki, guz dowolnego rozmiaru
T4b	Guz zajmuje przez ciągłość inne narządy lub struktury, lub do nich przylega
Regionalne węzły chłonne	
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty do 1-3 węzłów chłonnych
N1a	Przerzut do 1 węzła chłonnego, krezki odbytnicy i/lub węzłów biodrowych wewnętrznych
N1b	Przerzuty do 2-3 węzłów chłonnych
N1c	Depozyty raka w błonie podsurowicówkowej, krezce, w pozaotrzewnowej tkance okołookrężniczej lub okołoodbytniczej bez przerzutów do węzłów chłonnych
N2	Przerzuty w ponad 3 węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty do 4-6 węzłów chłonnych
N2b	Przerzuty w ponad 6 węzłach chłonnych
Przerzuty odległe	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
M1a	Przerzuty ograniczone do 1 organu/okolicy
M1b	Przerzuty w więcej niż 1 organie/okolicy lub w otrzewnej

Źródło: Jastrzębski 2020

Tab. 12. Klasyfikacja kliniczna nowotworów (TNM) — stopień zaawansowania.

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
IVA	każde T	każde N	M1a
IVB	każde T	każde N	M1b

Źródło: Jastrzębski 2020

2.5.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy kliniczne raka odbytu zależą od umiejscowienia i stopnia zaawansowania nowotworu. Guzy umiejscowione w dolnej części mogą powodować uczucie niepełnego wypróżnienia, nietrzymania stolca i gazów, ból przy wypróżnianiu. Do najczęstszych, początkowych objawów raka odbytu należą: pieczenie, świąd i ból okolicy odbytu, obecność śluzu, świeżej krwi w stolcu, wyczuwalne stwardnienie w okolicy odbytu (rak może mieć również formę polipa przypominającego guzek krwawniczy). W miarę postępu choroby pojawiają się: ból w miednicy, parcie na stolec, zaburzenie czynności zwieraczy (stopniowa utrata zdolności dyskryminacji stolca i gazów, a następnie upośledzenie trzymania stolca) i niedrożność mechaniczna. Na powierzchni guza mogą występować owrzodzenia, a w jego okolicy przetoki ropno-kałowe.

Należy pamiętać, że wszystkie powyższe objawy występują zazwyczaj w już zaawansowanej chorobie nowotworowej. Dlatego niezmiernie ważne jest wczesne wykrycie raka odbytu, zmian przednowotworowych oraz ścisła kontrola lekarska u chorych z grup ryzyka [Jastrzębski 2020].

Zgodnie z danymi z 2021 roku, na rokowania przeżycia pacjenta z rakiem odbytu wpływa kilka czynników: wielkość i stan samego guza, ewentualne przerzuty do pachwinowych węzłów chłonnych i dalszych tkanek, np. wątroby. Przyjmuje się, że 80-90% pacjentów z guzem o wielkości do 5 cm zdiagnozowanych w mniej zaawansowanym stadium (T1 i T2) ma szansę przeżyć 5 lat. W zaawansowanym stadium (T4), gdy guz nacieka na narządy, tylko połowa chorych ma szansę na pozostanie przy życiu przez 5 lat. Gdy nowotwór zaatakuje węzły chłonne, szansa wynosi zaledwie 20-40% [Barczykowska 2021].

2.5.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zachorowalność na raka odbytu wzrasta w populacji ogólnej, a szczególnie w grupach wysokiego ryzyka. Przyczyną 90% raków odbytu jest zakażenie kanału odbytu wirusem HPV. Podobnie jak w przypadku raka szyjki macicy, rak odbytu przechodzi przez przewidywalną serię stadiów przednowotworowych, zanim dojdzie do powstania raka inwazyjnego, proces ten rozpoczyna się od utrzymującego się zakażenia. Wskaźniki pięcioletniego przeżycia przy zastosowaniu aktualnych metod leczenia raka odbytu są ogólnie korzystne w przypadku choroby zlokalizowanej i regionalnej. W przypadku choroby przerzutowej względny wskaźnik przeżycia jest niski, dlatego zapobieganie rakowi odbytu ma największy potencjał zmniejszenia obciążenia chorobą. Głównymi czynnikami przyczyniającymi się do wzrostu zachorowalności na raka odbytu są coraz częstsze odbywanie stosunków analnych (hetero- i homoseksualnych), wzrost zakażeń HPV oraz dłuższa oczekiwana długość życia leczonych osób seropozytywnych w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV). Ponieważ wyniki leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowaną chorobą są tak złe, profilaktyka może być najlepszym podejściem do zmniejszenia obciążenia chorobą. Powiązanie głównego czynnika sprawczego z rakiem odbytu stwarza doskonałą okazję do zapobiegania i leczenia. Pojawienie się szczepionki przeciwko HPV w profilaktyce i leczeniu raka odbytu jest kamieniem milowym i może w znacznym stopniu wpłynąć na rozwój tych nowotworów [Mensah 2016]. Rak odbytu pozostaje stosunkowo rzadki w populacji ogólnej, chociaż zachorowalność wzrasta o około 2% rocznie. Około 95% z nich rozpoznaje się u pacjentów w wieku 35 lat lub młodszych. Z danych opisujących czasy mniejszego rozpowszechnienia zakażeń wirusem HIV i we wczesnej erze wirusa współczynnik zachorowalności wynosił 0,8 na 100 000 osobolat, chociaż nowsze dane wskazują, że współczynnik zachorowalności wzrósł do 2 na 100 000 osobolat. Istnieją grupy ryzyka, dla których współczynnik zachorowalności jest znacznie wyższy, takie jak mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami (MSM), którzy nie są zakażeni HIV, pacjenci zakażeni HIV jako cała grupa oraz MSM zakażeni HIV, dla których współczynnik zachorowalności osiąga wartość około 75-137 na 100 000 osobolat. HIV w znacznym stopniu wpłynął na częstość występowania raka odbytu, prawdopodobnie poprzez wpływ na naturalną historię zakażenia HPV [Barroso 2013].

ACS przewiduje, że w 2021 r. w USA zostanie zdiagnozowanych ponad 9 000 przypadków raka odbytu, a ponad 1 4000 zakończy się śmiercią [ACSro 2021]. Zachorowalność na raka odbytnicy w Polsce stale wzrasta. W roku 2017 zanotowano 209 nowych przypadków u mężczyzn oraz 373 u kobiet. Umieralność w tym okresie wynosiła 247 dla mężczyzn oraz 260 dla kobiet. [KRN 2017]. W Tab. 13 przedstawiono dane epidemiologiczne dla raka odbytu.

W przeciwieństwie do raka szyjki macicy, nie ma obecnie standardowych praktyk w zakresie rutynowych badań przesiewowych i leczenia raka odbytu. Brak badań przesiewowych sprawia, że potrzeba szczepionki profilaktycznej staje się jeszcze bardziej paląca. Biorąc pod uwagę, że przetrwałe zakażenie typami HPV wysokiego ryzyka wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju dysplazji lub raka, profilaktyka jest szczególnie ważna u pacjentek seropozytywnych w kierunku HIV, które są szczególnie podatne na przetrwałe zakażenie HPV. Ze względu na rosnący odsetek heteroseksualnych stosunków analnych i zwiększone ryzyko raka odbytu w przypadku receptywnych stosunków analnych, korzyści ze szczepionki można rozszerzyć na heteroseksualistów, jeśli zidentyfikuje się osoby z grup ryzyka. Pogląd, że receptywne stosunki analne ograniczają się do MSM jest już nieaktualny, ponieważ pojawiają

się dane o wzroście liczby heteroseksualnych stosunków analnych na świecie, co jest bardzo istotne z punktu widzenia zdrowia publicznego. Związek wirusa HPV z 91% przypadków raka odbytu stwarza doskonałą okazję do opracowania strategii zapobiegania i leczenia [Mensah 2016].

Tab. 13. Dane epidemiologiczne – rak odbytu

Region	Roczna zachorowalność	Roczna śmiertelność	Źródło
Polska	Kobiety: 373	Kobiety: 260	*KRN 2017*
	Mężczyźni: 209	Mężczyźni: 247	

2.5.6 Aktualne postępowanie medyczne

Nigro i wsp.[Nigro] wprowadzili przedoperacyjną chemio- i radioterapię, uzyskując u swoich pacjentów całkowitą remisję. Przeprowadzone badania potwierdziły, że rak odbytu jest nowotworem promienio- i chemioczułym. W efekcie, w latach 80. XX wieku radiochemioterapia stała się leczeniem z wyboru chorych na raka płaskonabłonkowego kanału odbytu. Amputacja odbytnicy znajduje obecnie zastosowanie w leczeniu niepowodzeń pod postacią nawrotu miejscowego lub przetrwałej choroby nowotworowej, zaś wycięcie miejscowe, w formie monoterapii, może mieć zastosowanie w przypadkach nowotworów dobrze zróżnicowanych o wymiarach poniżej 2 cm, bez przerzutów do węzłów chłonnych. Obecnie stosowany sposób prowadzenia leczenia obejmuje: napromienianie guza i węzłów chłonnych pachwinowych ze źródła zewnętrznego do łącznej dawki 3000 cGy, począwszy od 1. dnia z zastosowaniem 15 frakcji (200 cGy/d) i chemioterapię systemową, polegającą na podawaniu 5-fluorouracylu (5-FU), w dawce 1000 mg/m^2 przez 24 godziny w postaci ciągłego wlewu, podczas dwóch czterodniowych kursów oraz podawaniu pojedynczej dawki mitomycyny (w pierwszym dniu w dożylnym bolusie 15 mg/m^2). Próby odstąpienia od podawania mitomycyny powodowały wzrost odsetka niepowodzeń miejscowych, podobnie jak ograniczenie leczenia do samej radioterapii. Całkowita odpowiedź na leczenie skojarzone chemio- i radioterapią u chorych z rakiem kanału odbytu wynosi 80-90 proc. Badania kontrolne po zakończeniu radiochemioterapii prowadzi się co 2-3 miesiące przez dwa lata, przy czym nawroty choroby występują najczęściej w pierwszym roku obserwacji. Badania kontrolne obejmują: badanie *per rectum*, anoskopię i badanie palpacyjne węzłów chłonnych pachwinowych. W ocenie stanu miejscowego można wykorzystać endosonografię. Raz w roku powinno się wykonać badanie obrazowe jamy brzusznej i radiologiczne klatki piersiowej. Rozpoznanie wznowy miejscowej lub przetrwałej choroby nowotworowej wymaga potwierdzenia histopatologicznego i oceny stopnia zaawansowania klinicznego. W przypadku rozpoznania przetrwałej choroby nowotworowej lub wznowy miejscowej postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne, tj. amputacja brzuszno-kroczowa odbytnicy. Operacja amputacji odbytnicy wykonywana w obszarze tkanek poddanych uprzednio radiochemioterapii wiąże się z infekcjami rany kroczowej u 1/3 operowanych oraz opóźnionym jej gojeniem. Przetrwała choroba jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Pięcioletnie przeżycia wśród chorych poddanych ratunkowej amputacji odbytnicy z tego powodu zdarzają się dwukrotnie rzadziej od osiąganych u chorych z nawrotem miejscowym choroby. Przerzuty odległe występują rzadko (5-10 proc.). W leczeniu rozsianego płaskonabłonkowego raka odbytu stosuje się leczenie

skojarzone cisplatyną i 5-fluorouracylem. W przypadku pacjentów z upośledzoną odpornością leczenie skojarzone chemio- i radioterapią zazwyczaj jest dobrze tolerowane i skuteczne, ale może wykazywać większą toksyczność, co będzie wymagało modyfikacji dawek leków lub wydłużenia przerw pomiędzy poszczególnymi kursami leczenia. W leczeniu raka gruczołowego kanału odbytu obowiązują zalecenia podobne jak w raku dolnej części odbytnicy. Metodą z wyboru pozostaje amputacja odbytnicy z ewentualnym napromienianiem uzupełniającym obejmującym okolice pachwin [Onkologia 2013].

2.6 Brodawki narządów płciowych

2.6.1 Definicja problemu zdrowotnego

Brodawki wirusowe narządów płciowych, zwane inaczej kłykcinami kończystymi (ICD-10: A63), wywołuje wirus brodawczaka ludzkiego. Wyróżniono do tej pory ponad 120 typów HPV, z których część jest odpowiedzialna za zmiany w okolicach płciowych. Do zakażenia dochodzi w wyniku bezpośredniego kontaktu ze skórą zajętą przez wirus. Z tego względu, podobnie jak w przypadku wirusa HSV, do zakażenia może dojść nie tylko w wyniku kontaktów dopochwowych, ale również kontaktów analnych, orogenitalnych i oroanalnych. Zmiany zazwyczaj pojawiają się po upływie 3 tygodni do 8 miesięcy od kontaktu z wirusem [Cichewicz 2013, Tchórzewski 2019].

Zmiany stwierdza się u 50-70% partnerów seksualnych osób z kłykcinami, jednak nie każdy kontakt seksualny z osobą chorą musi prowadzić do zakażenia. Kłykciny kończyste powstają niemal zawsze (90-100%) w wyniku produktywnej infekcji HPV jedynie 2 typów małego ryzyka HPV: 6 i 11 [Maciejewska 2012].

2.6.2 Etiologia i patogeneza

Czynnikiem etiologicznym brodawek płciowych są wirusy HPV6, HPV11, HPV42, HPV43, HPV44, pozbawione właściwości onkogennych, odpowiedzialne ponadto za powstawanie brodawczaków krtani, kłykcin gigantycznych Buschke-Lowensteina oraz kłykcin płaskich szyjki macicy [Szponar 2007]. Tak jak w przypadku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, ryzyko zakażenia HPV zwiększa się wraz z liczbą partnerów seksualnych. Istotne znaczenie ma również to, z jaką liczbą innych osób dany partner utrzymuje kontakty seksualne [Maciejewska 2012].

2.6.3 Rozpoznanie

Brodawki w okolicach narządu płciowego nasuwają lekarzowi na myśl diagnozę kłykcin kończystych, infekcji wirusem HPV. Wywiad wskazujący na choroby przenoszone drogą płciową w przeszłości (szczególnie rzęsistkowicy) może wskazywać na zwiększone ryzyko występowania brodawek płciowych. Obecność upławów u kobiety sprzyja zakażeniu wirusem HPV i powstaniu kłykcin. Pierwszym objawem choroby może być występowanie kilku niewielkich grudek [Wilczyński 2018, Tchórzewski 2019].

Zmiany o charakterze kłykcin kończystych rozpoznać można gołym okiem, zaś wyraźne uwidocznienie wykwitów uzyskuje się, stosując 3-5% roztwór kwasu octowego, który rozjaśnia śluz i odwadnia komórki, przez co obszary dysplazji i nowotworzenia ulegają na krótki czas zbieleniu. Poza powyższymi metodami, wśród badań służących rozpoznawaniu

zmian związanych z HPV znajduje się badanie histopatologiczne oraz rektoskopia. Pozwala ona na stwierdzenie obecności zmian w odbytnicy, wyjątkowo częstych przy manifestacji wykwitów w okolicy okołoodbytniczej. Przy występowaniu zmian w okolicy ujścia cewki, obowiązkowym badaniem staje się uretroskopia [Szponar 2007].

W diagnostyce różnicowej lekarz powinien wziąć pod uwagę kłykciny płaskie, występujące w przebiegu kiły. W tym celu należy wykonać badanie bakteriologiczne. W razie podejrzenia raka, wykonuje się biopsję zmiany, którą następnie ocenia mikroskopowo histopatolog. Biorąc pod uwagę ryzyko zakażenia innymi typami wirusa HPV, w tym kancerogennymi, należy u chorej wykonać badanie cytologiczne szyjki macicy [Wilczyński 2018].

2.6.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny jest zróżnicowany i zależy od typu wirusa, stanu odporności chorego oraz miejsca występowania zmian.

U kobiet zmiany umiejscawiają się na wargach sromowych, w pochwie, szyjce macicy i w okolicy okołoodbytniczej. Natomiast u mężczyzn kłykciny mogą się pojawiać na trzonie prącia, napletku, żołędzi oraz okolicy okołoodbytniczej. W przypadku kontaktów analnych może dojść do zajęcia kanału odbytnicy. Stosunki oralne mogą prowadzić do wystąpienia kłykcin w obrębie jamy ustnej i gardła [Cichewicz 2013].

Tempo wzrostu brodawek płciowych jest zróżnicowane. Wpływ wywierają — ogólnoustrojowe upośledzenie odporności, maceracja skóry, ciąża, które mogą nasilać także rozprzestrzenienie zmian. Wykwity niewielkich rozmiarów często pozostają bezobjawowe, większe zazwyczaj powodują ból, krwawienie, świąd [Szponar 2007].

Zmiany mają charakter brodawek barwy skóry zdrowej lub czerwonawej. Wykwity mogą być płaskie o szerokiej podstawie lub przybierać postać kalafiorowatych tworów o postrzępionej powierzchni. Choroba o wieloletnim przebiegu, nieleczona charakteryzuje się występowaniem olbrzymich guzów zwanych kłykcinami Buschkego Löwensteina. Jest to postać bezpośrednio poprzedzająca transformację zmian w nowotwór złośliwy [Cichewicz 2013].

Stosowanie prezerwatyw nie zabezpiecza całkowicie przed zakażeniem wirusem HPV, ale redukuje ryzyko infekcji. Osoby z brodawkami wirusowymi powinny się powstrzymać od stosunków płciowych. Leczeniu kłykcin powinni poddać się oboje partnerzy seksualni, gdyż tylko w tym przypadku terapia będzie skuteczna [Cichewicz 2013, Tchórzewski 2019].

2.6.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Kłykciny kończyste cechuje bardzo wysoka zakaźność. Do zarażenia najczęściej dochodzi drogą kontaktów płciowych. Obecnie należą do najczęstszych chorób przenoszonych tą drogą — około 1% aktywnych seksualnie osób dorosłych do 49 roku życia miało lub obecnie ma brodawki narządów płciowych. Najwyższą częstość ich występowania zaobserwowano u kobiet i mężczyzn między 18 a 28 rokiem życia, przy czym ryzyko infekcji wzrasta wraz ze wzrostem liczby partnerów seksualnych oraz częstością odbywanych stosunków, zwłaszcza z partnerem już zakażonym. U ponad 75% osób, które miały kontakt seksualny z partnerem,

u którego występowały brodawki narządów płciowych, objawy rozwijają się w przeciągu 3 miesięcy [Szponar 2007, Tchórzewski 2019].

Wyniki przeglądu z 2013 r. wskazują na roczną częstość występowania na całym świecie wszystkich brodawek odbytowo-płciowych (w tym nowych i nawracających) w zakresie od 160 do 289 na 100 000, przy medianie 194,5 na 100 000 osób [Patel 2013]. W Polsce w 2011 r. zgłoszono 428 przypadków kłykcin kończystych, o 174 mniej niż w roku poprzednim. Wskaźnik zapadalności wyniósł 1,1 na 100 000 ludności [Majewski 2013]. W publikacji Hartwig [Hartwig 2015] na podstawie danych z Niemiec i Wielkiej Brytanii wyodrębniono szacunkową częstość występowania kłykcin kończystych w Europie, która wynosiła od 142,0 do 191,1 na 100 000 kobietolat. Szacunkowa roczna liczba nowych przypadków brodawek narządów płciowych w Europie wahała się od 753 608 do 935 318. Zakładając, że częstość występowania HPV6 i HPV11 w brodawkach płciowych wynosi 90%, oszacowano, że od 678 248 do 841 785 tych przypadków można przypisać HPV6/11. W Tab. 14 przedstawiono dane epidemiologiczne dla kłykcin kończystych.

Tab. 14. Dane epidemiologiczne — kłykciny kończyste.

Region	Roczna zachorowalność	Standaryzowany współczynnik zapadalności	Źródło
Świat	-	160/100 000 przypadków	*Patel 2013*
Europa	od 753 608 do 935 318	od 142,0/100 000 kobietolat	*Hartwig 2015*
Polska	428	1,1/100 000 przypadków	*Majewski 2013*

2.6.6 Aktualne postępowanie medyczne

Najlepszym sposobem jest zapobieganie występowaniu kłykcin kończystych, a nie ich leczenie, które potrafi być trudne i nie zawsze dające ostateczne efekty w postaci eliminacji brodawek płciowych. Częste bywają remisje choroby. Zalecane jest zatem użycie prezerwatyw podczas stosunków z partnerami, szczególnie w przypadku częstej ich zmiany. Prezerwatywa nie chroni jednak przed zakażeniem w 100%, a jedynie obniża ryzyko infekcji o ok 75%. Dostępne są również na rynku szczepionki przeciwko HPV, stosowane głównie w celu zmniejszenia zachorowalności na raka szyjki macicy. Działają one jednak protekcyjnie w stosunku do tych typów wirusa, które wywołują kłykciny kończyste [Wilczyński 2018, Tchórzewski 2019].

Niektóre z typów HPV mają tzw. potencjał onkogenny. Oznacza to, że mogą doprowadzić do wystąpienia zmian nowotworowych w obrębie skóry i błon śluzowych. Zakażenie wirusem HPV ma udowodniony związek z rakiem szyjki macicy, rakiem prącia i rakiem odbytu. Nie ma obecnie sposobu na całkowitą eliminację wirusa z organizmu [Maciejewska 2012, Cichewicz 2013].

Wszelkie próby leczenia kłykcin kończystych domowymi sposobami nie są skuteczne i niepotrzebnie oddalają w czasie skuteczną terapię prowadzoną przez lekarza. Leczenie kłykcin kończystych, zwłaszcza dużych, naciekających zmian polega na usunięciu ich chirurgicznie (elektroterapia, krioterapia), w warunkach bloku operacyjnego. W skrajnych przypadkach chirurdzy są zmuszeni wykonać zabieg zbliżony do wulwektomii, polegającej na częściowym wycięciu sromu. W razie mniejszych kłykcin odbytu i okolicznych tkanek

powszechnie stosowane jest leczenie zachowawcze farmakologiczne. Stosowany od wielu lat przez lekarzy jest lek na bazie alkoholu i podofilotoksyny, którym pędzluje się zmiany. Powoduje to powstanie miejscowego stanu zapalnego i zanikanie obumarłych kłykcin. Jest to dość nieprzyjemna terapia, dlatego też zalecane są w jej przebiegu okłady łagodzące świąd i pieczenie. Ponadto możliwe jest stosowanie leków hamujących wzrost komórek i ich podziały (cytostatyki) np. maści z fluorouracylem. Lekiem modulującym odpowiedź immunologiczną organizmu jest imikwimod, który nasila produkcję przez układ odpornościowy pacjenta różnych cytokin zapalnych, w tym interferonu alfa (substancji o charakterze wirusobójczym) [Wilczyński 2018].

Jednak nawet znaczący doraźny sukces terapeutyczny nie gwarantuje całkowitego wyleczenia. Częstość nawrotów brodawek płciowych standardowo oszacowana jest na ok. 40%, natomiast w przypadku stosowania metod farmakologicznych nawet do 60% [Maciejewska 2012, Cichewicz 2013].

3 Schemat PICOS

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Gardasil], szczepionka Gardasil® jest wskazana do czynnego uodporniania dziewcząt w wieku powyżej 9 lat, przeciw chorobom wywołanym przez wirusa HPV, takim jak::

- zmiany przednowotworowe narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmiany przednowotworowe odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami HPV,
- brodawki narządów płciowych (kłykciny kończyste) wywołane przez określone typy wirusa brodawczaka ludzkiego.

Liczbę osób w wieku 9+ lat przyjęto na podstawie danych GUS [GUS 2021] i zestawiono w rozbiciu wg płci i wieku w Tab. 1. Należy zaznaczyć, że obliczenia te mają charakter teoretyczny, gdyż populacja wykracza poza populację, której dotyczy wniosek (jedynie kobiety).

Tab. 15. Całkowita populacja osób, u których technologia może być stosowana.

Populacja	Wg danych z 30 czerwca 2021 r.
kobiety (dziewczęta) w wieku 9+	[redacted]
mężczyźni (chłopcy) w wieku 9+	[redacted]
ŁĄCZNIE	[redacted]

Wniosek refundacyjny zakłada refundację szczepienia substancją Gardasil® u kobiet (dziewcząt) w wieku 9+ lat. [redacted].

[redacted]

Liczbę te oszacowano na podstawie danych GUS i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 16. Liczba osób dołączająca do populacji zgodnej z wnioskiem w II roku analizy.

Populacja	Wg danych z 30 czerwca 2021 r.
kobiety (dziewczęta) [redacted]	[redacted]

Dane dotyczące przewidywanej stopy wyszczepienia przeciwko grypie przyjęto na podstawie danych pochodzących z Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy [OPZG 2021]. W tabeli poniżej przedstawiono informacje źródłowe. W wariancie podstawowym przyjęto stopę z ostatniego przedcovidowego sezonu 2019/2020, tj. 4,12%.

Tab. 17. Dane dotyczące poziomu wyszczepienia przeciwko grypie oraz przyjęte założenia dot. poziomu wyszczepienia w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet.

Sezon	Poziom wyszczepialności
2012/2013	3,66%
2013/2014	3,69%
2014/2015	3,70%
2015/2016	3,26%
2016/2017	3,26%
2017/2018	3,64%
2018/2019	3,90%
2019/2020	4,12%

W analizie przyjęto konserwatywnie, że założony poziom wyszczepienia zostanie osiągnięty w ciągu jednego roku. Ze względu na brak dokładnych informacji dotyczących wieku i liczby obecnie zaszczepionych kobiet (dziewcząt) w ramach programów samorządowych, nie dokonywano korekt oszacowań liczbowych, aby odzwierciedlić dostępność takich programów. Ostatecznie wielkość populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 18. Populacja, która zostanie zaszczepiona przy pozytywnej decyzji o refundacji (w scenariuszu nowym).

Wariant analizy	Poziom wyszczepienia	I rok analizy	II rok analizy
podstawowy	4,12%	[redacted]	[redacted]

Szczegółowe obliczenia dotyczące szacowania populacji docelowej oraz rozważane warianty zaprezentowano w analizie wpływu na budżet [BIA Gardasil 2021].

3.2 Interwencja

Rozważaną interwencją w niniejszym raporcie jest Gardasil — szczepionka czterowalentna przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typu 6, 11, 16 i 18).

Decyzję Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu szczepionki Gardasil® stosowanej u mężczyzn i kobiet w wieku dziewięciu lat i starszych w celu ochrony przed zmianami przednowotworowymi narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmianami przednowotworowymi odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) i brodawkami narządów płciowych (kłykcinami kończystymi) związanymi przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego spowodowanymi przez cztery typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV typu 6, 11, 16 i 18) wydano w dniu 20.09.2006 r (decyzja została przedłużona w roku 2011) [EMA 2010].

3.2.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 19 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące szczepionki przeciw wirusowi HPV typu 6, 11, 16 i 18. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (CHPL) [ChPL Gardasil].

Tab. 19. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN/nr EU	**Gardasil®** zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce - 1 dawka, ampułkostrzykawka po 0,5 ml z 2 igłami (nr pozwolenia EU/1/06/357/007), Kod EAN — 0191778016130
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionka przeciwwirusowa, kod ATC: J07BM01
Substancja czynna	Nieposiadające zdolności zakażania, wysoko oczyszczone białko L1[2, 3] dla każdego z typów (6, 11, 16 i 18) wirusa brodawczaka ludzkiego. 1 dawka (0,5 ml) zawiera około: • Białko L1[2, 3] wirusa brodawczaka ludzkiego typu 6 (20 mikrogramów); • Białko L1[2, 3] wirusa brodawczaka ludzkiego typu 11 (40 mikrogramów); • Białko L1[2, 3] wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16 (40 mikrogramów); • Białko L1[2, 3] wirusa brodawczaka ludzkiego typu 18 (20 mikrogramów);
Wnioskowane wskazanie	Czynne uodparnianie dziewcząt w wieku powyżej 9 roku życia, przeciw następującym chorobom wywoływanym przez wirusa HPV: • zmiany przednowotworowe narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) • brodawki narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.
Dawkowanie	Pacjenci w wieku od 9 do 13 lat włącznie w chwili podania pierwszej dawki: • Gardasil® można podawać według schematu 2-dawkowego. Drugą dawkę należy podać po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki. Jeśli druga dawka szczepionki zostanie podana wcześniej niż 6 miesięcy po pierwszej dawce, zawsze należy podać trzecią dawkę; • Gardasil® można podawać według schematu 3-dawkowego (0, 2, 6 miesięcy). Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 miesiące po drugiej dawce. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. Pacjenci w wieku 14 lat i starsi w chwili podania pierwszej dawki: • Gardasil® należy podać według schematu 3-dawkowego (0, 2, 6 miesięcy). Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. Zaleca się, aby pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę szczepionki Gardasil®, ukończyli cykl szczepień, stosując szczepionkę Gardasil®. Nie określono, czy istnieje potrzeba podania dawki przypominającej.

	Dla szczepionki Gardasil® nie przeprowadzono badań z wykorzystaniem schematu mieszanego (zamiennego stosowania) szczepionek przeciwko wirusowi HPV.
Droga podania	Wstrzyknięcie domięśniowe. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda. Szczepionki Gardasil® nie wolno wstrzykiwać do naczyń krwionośnych. Nie przeprowadzono badań dotyczących podania podskórnego ani śródskórnego. Te drogi podania nie są zalecane. Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi strzykawkami lub roztworami.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Gardasil® jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, 4-walentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek głównego białka L1 wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażania komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi, lecz badania na zwierzętach dotyczące analogicznych papillomawirusów sugerują, że skuteczność szczepionek opartych na L1VLP jest związana z rozwojem immunologicznej odpowiedzi humoralnej

* białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) w technologii rekombinowanego DNA
† absorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,255 mg Al)
ChPL — charakterystyka produkt leczniczego; HPV — wirus brodawczaka ludzkiego; qHPV — 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego.

Opracowano na podstawie ChPL Gardasil

3.2.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 20 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 20. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	**Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 08.06.2006 r.** **Europejska Agencja Leków: 20.09.2006 r.**
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	Czynne uodparnianie dziewcząt i chłopców w wieku od 9 lat przeciw następującym chorobom wywoływanym przez wirusa HPV: • zmiany przednowotworowe narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmiany przednowotworowe odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związane przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), • brodawki narządów płciowych (kłykciny kończyste) związane przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.
Status leku sierocego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Gardasil® jest dodatkowo monitorowany w celu umożliwienia szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

HPV — wirus brodawczaka ludzkiego.

Opracowano na podstawie ChPL Gardasil

3.2.1.2 Przeciwskazania

Poniżej przedstawiono wszystkie przeciwskazania stosowania 4-walentnej szczepionki przeciw HPV [ChPL Gardasil]:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- osoby, które mają być zaszczepione chorują z wysoką gorączką. Jednakże, niewysoka gorączka lub zakażenie górnych dróg oddechowych (na przykład przeziębienie) nie są same w sobie powodem do odłożenia terminu szczepienia,
- osoby, u których po wcześniejszym podaniu dawki szczepionki wystąpiła nadwrażliwość, nie powinny otrzymać szczepionki Gardasil® [ChPL Gardasil].

3.2.1.3 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o podaniu szczepionki Gardasilu w dawkach większych niż zalecane. Działania niepożądane w przypadku przedawkowania były porównywalne do tych zgłoszonych po podaniu zalecanych pojedynczych dawek szczepionki Gardasil (por. rozdział 3.2.1.5) [ChPL Gardasil].

3.2.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [ChPL Gardasil].

3.2.1.5 Działania niepożądane

W 7 badaniach klinicznych (6 kontrolowanych placebo) osobom badanym podawano Gardasil® lub placebo w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Bezpieczeństwo stosowania oceniano przy użyciu karty szczepień (VRC, ang. *vaccination report card*) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Gardasil®. W sumie 10 088 osób otrzymało szczepionkę Gardasil® (6995 osób płci żeńskiej w wieku 9 do 45 lat oraz 3093 osób płci męskiej w wieku 9 do 26 lat). 7995 osób otrzymało placebo. Niewielka liczba osób (0,2%) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem szczepionki Gardasil® należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (77,1% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu szczepionki) oraz ból głowy (16,6% zaszczepionych po podaniu szczepionki). Te działania niepożądane miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Poniżej zestawiono wykaz działań niepożądanych, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy, raportowanych dla produktu Gardasil® (por. Tab. 21).

Tab. 21. Działania niepożądane obserwowane po podaniu szczepionki Gardasil® 4 obserwowane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Idiopatyczna plamica małopłytkowa, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilektyczne/rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Nieznana	Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, zawroty głowy, zespół Guillaina-Barrego, omdlenia, którym czasem towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
	Nieznana	Wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	W miejscu wstrzyknięcia: ból, obrzęk, rumień
	Często	Gorączka, zmęczenie, w miejscu podania: świąd, zasinienie, krwiak
	Nieznana	Astenia, dreszcze, zmęczenie, złe samopoczucie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Często	Ból kończyn
	Nieznana	Ból stawów, ból mięśni

Częstość występowania są podane jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do 1<1 000), bardzo rzadko (<1/10 000).
W badaniach klinicznych działania niepożądane ocenione przez badacza jako powiązane ze szczepionką lub placebo obserwowano z częstotliwością <1%.

W badaniu klinicznym z udziałem 843 zdrowych osób z populacji młodzieży w wieku 11-17 lat jednoczesne podanie pierwszej dawki szczepionki Gardasil® z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi [komponent bezkomórkowy] oraz poliomyelitis [inaktywowanej] wykazało większą częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, rumień) i bólu głowy. Obserwowane różnice wynosiły <10% i u większości osób działania niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

3.2.1.6 Kompetencje personelu

Należy zachować następujące specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania [ChPL Gardasi]:

- Gardasil® zawiesina do wstrzykiwań:
    - przed wstrząśnięciem Gardasil® może być klarownym płynem z białym osadem;
    - dobrze wstrząsnąć przed użyciem w celu uzyskania zawiesiny. Po dokładnym wstrząśnięciu, szczepionka Gardasil® jest białym, mętnym płynem;

- przed podaniem należy obejrzeć zawiesinę, aby sprawdzić, czy nie zawiera cząstek stałych lub nie zmieniła barwy. W przypadku, gdy widoczne są cząstki stałe i (lub) wystąpiła zmiana barwy, szczepionkę należy wyrzucić;
- pobrać dawkę 0,5 ml szczepionki z fiolki jednodawkowej, używając jałowej igły i strzykawki;
- należy natychmiast podać szczepionkę domięśniowo, najlepiej w okolicę mięśnia naramiennego w górnej części ramienia lub górną, przednio-boczną część uda;
- szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci. Należy podać pełną zalecaną dawkę szczepionki.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

- Gardasil® zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce:
  - przed wstrząśnięciem Gardasil® może być klarownym płynem z białym osadem;
  - dobrze wstrząsnąć ampułkostrzykawkę przed użyciem w celu uzyskania zawiesiny. Po dokładnym wstrząśnięciu, szczepionka Gardasil® jest białym, mętnym płynem;
  - przed podaniem należy obejrzeć zawiesinę, aby sprawdzić, czy nie zawiera cząstek lub nie zmieniła barwy. W przypadku, gdy widoczne są cząstki i (lub) wystąpiła zmiana barwy, szczepionkę należy wyrzucić;
  - opakowanie zawiera 2 igły o różnych długościach; należy wybrać właściwą igłę, w zależności od rozmiaru i masy ciała pacjenta, aby zapewnić podanie domięśniowe;
  - przymocować igłę obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara, do momentu aż igła będzie właściwie przymocowana do strzykawki. Podać całą dawkę zgodnie ze standardowym protokołem;
  - należy natychmiast podać szczepionkę domięśniowo, najlepiej w okolicę mięśnia naramiennego w górnej części ramienia lub górną, przednio-boczną część uda;
  - szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci. Należy podać pełną zalecaną dawkę szczepionki.

  Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

3.2.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Obecnie szczepionka Gardasil® nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce.

Poniżej zamieszczono informację o statusie refundacyjnym szczepień przeciwko HPV w krajach UE/EFTA oraz Wielkiej Brytanii (por. Tab. 22).

Tab. 22 Informacje na temat finansowania szczepień przeciwko HPV w innych krajach.

Kraj	[redacted]	[redacted]	Poziom refundacji/ finansowania
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.2.1 Warunki refundacji dla Gardasil®

[redacted]

Tab. 23. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	**Gardasil®** zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce — 1 dawka, ampułkostrzykawka po 0,5 ml z 2 igłami (nr pozwolenia EU/1/06/357/007), Kod EAN - 0191778016130; [redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

CZN — cena zbytu netto; PLN — polski złoty.

Tab. 24. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Czynne uodparnianie dziewczynek w wieku powyżej 9 lat, przeciw następującym chorobom wywołanym przez wirusa HPV: • zmiany przednowotworowe narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmiany przednowotworowe odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związane przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), • brodawki narządów płciowych (kłykciny kończyste) związane przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

HPV — wirus brodawczaka ludzkiego.

3.2.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Gardasil®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania 4-walentnej szczepionki przeciw wirusowi HPV ze środków publicznych w czynnym uodparnianiu dziewcząt w wieku od 9 lat przeciw schorzeniom związanym z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego w ramach [redacted]

Szczepionka Gardasil® jest produktem leczniczym spełniającym wymagania określone w art. 10 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Ustawa refundacyjna 2011], które warunkują możliwość uzyskania refundacji jej ceny ze środków publicznych.

Szczepionka Gardasil® jest produktem leczniczym o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu zakażeniom HPV oraz czynnemu uodparnianiu przeciw schorzeniom związanym z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego [AKL Gardasil]. Zakażenie HPV (najistotniejszy czynnik etiologiczny występowania raka szyjki macicy), zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczącymi szczepienia przeciwko zakażeniom HPV [PTG 2011], stanowi istotny problem epidemiologiczny na

świecie. W związku z tym, [redacted]

[redacted]

Opublikowany w maju bieżącego roku strategiczny dokument rządowy „POLSKI ŁAD" wskazuje jednoznacznie: „Wirus HPV jest najczęstszą przyczyną występowania raka szyjki macicy. W Polsce w ciągu roku diagnozuje się ten nowotwór u ok. 3,5 tys. kobiet, z których niestety około połowa umiera. W takiej sytuacji państwo nie może być bezczynne, dlatego zagwarantujemy darmową szczepionkę przeciwko HPV." [Polski Ład].

Podejście takie potwierdza sytuacja w krajach, które od ponad dekady finansują powszechne szczepienia przeciwko HPV. Wszystkie kraje UE/EFTA oraz Wielka Brytania (łącznie 31 krajów), [redacted]

[redacted]

Wnioskowana technologia zapewnia szersze spektrum ochrony niż obecnie refundowana szczepionka Cervarix, tj. także zapobiega występowaniu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Z tego względu ma poszerzony zakres wskazań w stosunku do obecnie refundowanych opcji alternatywnych, co oznacza, że nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [Ustawa refundacyjna 2011]. Tym samym brak jest szczegółowych wymagań, co do ceny przedmiotowej technologii].

W związku z przyjętym mechanizmem finansowania wnioskowaną urzędową cenę zbytu jednej dawki szczepionki Gardasil® [redacted]

Tab. 25. Wnioskowana cena szczepionki Gardasil® 4.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN	[4] CD, PLN	[5] WLF, PLN	[6] Poziom odpłatności, %	[7] Dopłata NFZ, PLN	[8] WDŚ, PLN
[redacted]								
Gardasil zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce — 1 dawka, ampułkostrzykawka po 0,5 ml z 2 igłami (nr pozwolenia EU/1/06/357/007), Kod EAN — 0191778016130	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Objaśnienia wyliczeń:
[2] = [1] + VAT (8% * [1])
[3] = [2] + marża (5% z [2])
[4] = [3] + marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej leku, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)
[5] - na podstawie podstawy limitu w grupie
[6] - wg wniosku
CD — cena detaliczna; CHB — cena hurtowa brutto; CZN — cena zbytu netto; n.d. — nie dotyczy; PLN — polski złoty; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka; UCZ — urzędowa cena zbytu; WDŚ — wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF — wysokość limitu finansowania.

3.2.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 254/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r; Rekomendacja nr 171/2013z dnia 9 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard* (obecnie Gardasil®) we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, w ramach nowej, wspólnej grupy limitowej , do której należeć będą szczepionki przeciw HPV. Rada sugeruje 30% odpłatność ze strony pacjenta, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka dla tej odpłatności. **Uzasadnienie:** Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie wykazano w wielu badaniach klinicznych, ale odległych, kilkunastoletnich wyników pochodzących ze szczepienia tej właśnie dużej grupy dziewcząt jeszcze nie ma. W naszym kraju barierą hamującą upowszechnienie tego typu szczepień jest ich wysoka cena. Z tego względu większość szczepień przeciwko HPV finansowana jest z funduszy samorządowych lub prywatnych. Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce koszt leku zaproponowany do refundacji jest zbyt wysoki **Bezpieczeństwo stosowania** W porównaniu wykazano, iż zastosowanie szczepionki Silgard w porównaniu do szczepionki Cervarix istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard **Uzasadnienie rekomendacji:** Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard. Wnioskowana technologia powinna być dostępna za 50% odpłatnością, i wskazane jest by podmiot odpowiedzialny utrzymał proponowany instrument podziału ryzyka także dla tego poziomu odpłatności. Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie wykazano w wielu badaniach klinicznych, ale odległych, kilkunastoletnich wyników pochodzących ze szczepienia wnioskowanej populacji jeszcze nie ma. Barierą hamującą upowszechnienie tego typu szczepień w Polsce jest ich wysoka cena. Dostępność do szczepień przeciwko HPV zwiększona jest poprzez możliwość finansowana ich z funduszy samorządowych. Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce koszt leku zaproponowany do refundacji jest zbyt wysoki. **Skuteczność kliniczna:** W porównaniu wykazano, iż zastosowanie szczepionki Silgard w porównaniu do szczepionki Cervarix istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek niespodziewanego AE w okresie 30 dni od dawki, w tym o stopniu nasilenia 3; bólu stawów, w tym o stopniu nasilenia 3; dolegliwości żołądkowo-jelitowych; bólu mięśni; jakiegokolwiek spodziewanego; bólu w miejscu iniekcji, w tym o stopniu nasilenia 3; oraz umiarkowany/ciężki. Na podstawie ChPL Silgard, odnalezionych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów literatury przedstawionych przez wnioskodawcę do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: bóle głowy oraz działania niepożądane w miejscy wstrzyknięcia (rumień, ból, obrzęk),

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	niespodziewanego AE w okresie 30 dni od dawki szczepionki; zmęczenia , w tym o stopniu nasilenia 3; bólu, w tym o stopniu nasilenia 3; dolegliwości żołądkowo-jelitowych; bólu mięśni; jakiegokolwiek spodziewanego AE; bólu w miejscu iniekcji, w tym o stopniu nasilenia 3; oraz umiarkowany Na podstawie ChPL Silgard*, odnalezionych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów literatury przedstawionych przez wnioskodawcę do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: bóle głowy oraz działania niepożądane w miejscy wstrzyknięcia (rumień, ból, obrzęk), nudności, bóle kończyn, gorączka, działania w miejscu wstrzyknięcia (krwiak, świąd).	nudności, bóle kończyn, gorączka, działania w miejscu wstrzyknięcia (krwiak, świąd).

*Silgard — Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18]

Z analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na temat wniosku o objęcie refundacją leku Cervarix wynika, że z punktu widzenia klinicznego, szczepienia przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego należą do grupy szczepień zalecanych i rekomenduje się wprowadzenie ich w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej oraz w ramach programów profilaktyki zdrowotnej. Jednym z oczekiwanych rezultatów NSO jest zaszczepienie przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania. Szczepienie zalecane jest nastoletnim dziewczętom i kobietom do 26. roku życia, optymalnie przed podjęciem aktywności seksualnej — w celu profilaktyki zmian przedrakowych szyjki macicy i raka tego narządu związanych z zakażeniem HPV (głównie HPV-16 i HPV-18, a także HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 i HPV-58) [AWA Cervarix 2021].

3.2.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu Gardasil®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), http://www.health.gov.au oraz http://www.pbs.gov.au
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), http://www.has-sante.fr/
- Holandia, *Zorginstitut Nederland*, http://www.zorginstituutnederland.nl/

- Irlandia, NCPE Ireland oraz HIQA (*National Centre for Pharmacoeconomics* oraz *Health Information and Quality Authority*), http://www.ncpe.ie/ oraz https://www.hiqa.ie/
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), http://www.cadth.ca
- Niemcy, IQWIG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Norwegia, FHI (the Norwegian Institute of Public Health), https://www.fhi.no/
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), http://www.pharmac.health.nz
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), http://www.scottishmedicines.org.uk
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*), http://www.sbu.se/en/
- Walia, AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), http://www.awmsg.org/
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), http://www.nice.org.uk/

Tab. 26. Rekomendacje refundacyjne dla 4-walentnej szczepionki przeciw HPV.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC, 2006, 2011	brak	brak	PBAC (2006) rekomenduje realizację programu szkolnego dla dziewcząt w wieku 12-18 lat szczepionką Gardasil® przeciwko HPV w ramach Naro-dowego Programu Szczepień Ochronnych, na podstawie wysokiego, ale akceptowalnego wskaźnika efektywności kosztowej wynikającego z obniżenia ceny. Zauważają również potrzebę: • Edukacji osób kwalifikujących się do przyjęcia szczepionki, po-nieważ szczepienie jest skuteczne tylko wobec pewnego odsetka zachorowań na raka szyjki macicy. Nowotwór ten wywołany przez szczepy HPV inne niż 16 i 18 można wykryć i leczyć jedy-nie w ramach programu przesiewowych badań cytologicznych; • Utworzenia i prowadzenia rejestru osób zaszczepionych, aby ułatwić zarządzanie szczepieniami uzupełniającymi; • Ustanowienie i prowadzenie nadzoru nad typami HPV w celu wykrycia wszelkich zmian w genotypach wirusa powodujących chorobą szyjki macicy; • Zapewnienia skutecznego wdrożenia pełnego programu szczepienia, najlepiej podczas każdego roku szkolnego. PBAC (2011) rekomenduje rozszerzenie programu szczepień przeciwko HPV szczepionką Gardasil® na chłopców w wieku 12-13 lat. Kohorta musi być spójna z obecnym programem szczepień szkolnych dla dziewcząt, aby zapewnić udane przeprowadzenie programu szczepień. Należy również: • Edukować osoby kwalifikujące się do przyjęcia szczepienia poprzez szkolenia i materiały edukacyjne;

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			• Kontynuować rejestr osób zaszczepionych, aby odpowiednio zarządzać szczepieniami uzupełniającymi; • Ustanowienie i prowadzenie nadzoru nad typami HPV w celu wykrycia wszelkich zmian w genotypach wirusa powodujących raka odbytu, jamy ustno-gardłowej, prącia i krocza.
Francja, HAS, 2013	Aktywna immunizacja przeciwko chorobom związanym z HPV (typu 6, 11, 16 i 18): brodawki narządów płciowych oraz zmiany przedrakowe i nowotworowe szyjki macicy, sromu i pochwy.	Opinia Rady Przejrzystości	Wykazano znaczące korzyści kliniczne w zapobieganiu przednowotworowym i rakowatym zmianom odbytowo-płciowym, jednak nie wykazano ochrony krzyżowej w przypadku każdego z onkogennych typów HPV, nieznany jest czas trwania ochrony poszczepiennej, wpływu szczepienia na rozmieszczenie i ekologię wirusów HPV oraz wpływu szczepienia na praktyki w zakresie badań przesiewowych, co wzbudza wątpliwości.
Holandia, *Zorginstitut Nederland, 2019*	Szczepionka przeciw HPV (typy 6, 11, 16 i 18) przeciwko dysplazji szyjki macicy dużego stopnia, rakowi szyjki macicy, zmianom dysplastycznym sromu o dużym stopniu złośliwości i brodawkom narządów płciowych zewnętrznych	Rada Zdrowia i Instytut Opieki Zdrowotnej	Rada Zdrowia zaleca utrzymanie szczepień przeciwko HPV u dziewcząt w Narodowym Programie Szczepień i dodanie ich u chłopców. Badania pokazują, że dostępne szczepionki są bezpieczne, zapewniają ochronę grupową, działają dobrze i mają długotrwały efekt: wywołują silną odpowiedź i zmniejszają ryzyko występowania infekcji HPV i raka szyjki macicy o 80 do 100%. Rada Zdrowia zaleca, aby szczepienie było wykonywane w wieku możliwie najbliższym 9 lat, aby dzieci były chronione na jak najwcześniejszym etapie, a skuteczność była jak największa.
Irlandia, HIQA, 2008	Szczepionka przeciwko HPV	Urząd ds. informacji i jakości w służbie zdrowia	Wyniki analizy kosztów i korzyści wskazują, że powszechne szczepienia przeciwko HPV 12-letnich kobiet byłyby w Irlandii opłacalne. W raporcie zaleca się również jednorazowy program szczepień dla kobiet w wieku od 13 do 15 lat. W starszym wieku szczepionka staje się mniej skuteczna ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo narażenia kobiet na kontakt z wirusem przed szczepieniem.
Kanada, CADTH, 2007	Szczepionka przeciwko HPV	Kanadyjski Komitet ds. Szczepień	Zarówno Gardasil, jak i Cervarix podaje się domięśniowow schemacie trzech dawek w ciągu sześciu miesięcy. Nie wiadomo, czy istnieje potrzeba podawania kolejnych dawek

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			przypominających. W kosztach programu należy uwzględnić informowanie i edukację pacjentów, rodzin i świadczeniodawców, a także personel i realizację programu. Aby obniżyć zachorowalność na raka szyjki macicy, konieczne było objęcie szczepieniami ≥60% kobiet. Aby zaobserwować znaczące zmniejszenie zachorowalności na raka szyjki macicy, należało poczekać 60 lat. W przeprowadzonej analizie stwierdzono, że w porównaniu z brakiem szczepień łączony program szczepień dziewcząt w klasach 6 i 9 przeciwko HPV typu 16 i 18 byłby opłacalny, pod warunkiem, że ochrona trwałaby przez całe życie. Szczepienie chłopców nie było opłacalne.
Niemcy, IQWIG	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Norwegia, *FHI, 2016*	Szczepionka przeciwko HPV	Norweski Instytut Zdrowia Publicznego	Badania wykazały wysoką skuteczność szczepionki przeciwko typowi HPV przeciwko incydentalnym/utrwalonym zakażeniom, a także cytologicznym i histologicznym punktom końcowym w badanym przedziale czasowym. Zarówno w grupie szczepionek, jak i w grupie kontrolnej nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Czas obserwacji jest jednak zbyt krótki (<4 lata), aby można było wnioskować o czasie trwania efektu szczepienia. Nadal nie są znane wymagania dotyczące dawek przypominających.
Nowa Zelandia, PHARMAC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szkocja, SMC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szwecja, SBU	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Walia, AWMSG	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Wielka Brytania, NICE	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji

4vHPV — 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 9vHPV — 9-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; AWMSG — *All Wales Medicines Strategy Group*; CADTH — *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; FHI — *the Norwegian Institute of Public Health*; HAS — *Haute Autorité de Santé*; HPV — wirus brodawczaka ludzkiego; IQWIG — *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NCPE — *National Centre for*

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie

Pharmacoeconomics; NICE — *National Institute for Health and Care Excellence*; NIP — Narodowy Program Szczepień (ang. *National Immunisation Program*); PBAC — *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; PHARMAC — *Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*; PTAC — *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*; r.ż. — rok życia; SBU — *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social* Service; SMC — *Scottish Medicines Consortium*.

3.2.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r., obecnie w Polsce jest finansowana jedna szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego — szczepionka dwuwalentna Cervarix [Obwieszczenie MZ].

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych — z innymi technologiami opcjonalnymi, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnych — z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016].

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Szczepionki przeciwko zakażeniu HPV uważane są obecnie za pierwsze szczepionki onkologiczne [PTGO 2017]. Szczepienia profilaktyczne przeciwko HPV stanowią jedyną, dostępną obecnie metodę profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy, która stanowi uzupełnienie profilaktyki wtórnej opartej o przesiewowe badania cytologiczne.

Obecnie, oprócz szczepionki 4-walentnej Gardasil®, zarejestrowane są jeszcze dwie szczepionki przeciwko zakażeniom HPV — 2 -walentna szczepionka Cervarix® oraz 9-walentna szczepionka Gardasil 9®.

Wybór komparatorów w niniejszym raporcie podyktowany był niedawną decyzją refundacyjną dla produktu Cervarix. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. [Obwieszczenie MZ] jest ona obecnie jedyną w Polsce refundowaną szczepionką przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego.

Na podstawie powyższych przesłanek jako komparator dla czterowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi HPV przyjęto:

- brak interwencji w zakresie profilaktyki pierwotnej (ze względu na niedawne objęcie refundacją produktu Cervarix oraz fakt, iż dotychczasowe standardowe postepowanie obejmuje skrinning cytologiczny),
- szczepionkę dwuwalentną — Cervarix®. Należy jednak wskazać, że jest to szczepionka o innym składzie, nie posiadająca udowodnionego wpływu w zakresie ochrony przed chorobami będącymi następstwem zakażenia niektórymi typami wirusa (HPV 6,11)

obecnymi w szczepionce Gardasil, tym samym Cervarix nie jest szczepionką, która może być stosowana wymiennie do Gardasil.

Jako komparator wykluczono z niniejszej analizy szczepionkę Gardasil 9. Nie jest to szczepionka, która może być stosowana zamiennie ze czterowalentną Gardasil. Szczepionka ta nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, a także nie stanowi przedmiotu oceny AOTMiT.

3.3.2 Charakterystyka komparatorów

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 27) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 28) szczepionki przeciw wirusowi HPV typu 16 i 18. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Cervarix].

Tab. 27. Charakterystyka Cervarix

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Cervarix, awiesina do wstrzykiwań, 20+20 µg, 1 amp.-strz. kod EAN 5909990064748
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, kod ATC: J07BM02.
Substancja czynna	Białko L1[2, 3, 4] wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16 i 18 1 dawka (0,5 ml) zawiera około: • Białko L1[2, 3, 4] wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16 (20 mikrogramów); • Białko L1[2, 3, 4] wirusa brodawczaka ludzkiego typu 18 (20 mikrogramów).
Dawkowanie	Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej. Pacjenci w wieku od 9 do 13 lat włącznie — dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki. Pacjenci w wieku 14 lat i starsi — trzy dawki każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu. Jeśli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona. Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Cervarix, ukończyli cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix.
Droga podania	Cervarix jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych w okolicę mięśnia naramiennego. Szczepionka Cervarix w żadnym wypadku nie może być podawana donaczyniowo ani śródskórnie. Brak danych dotyczących podawania szczepionki Cervarix podskórnie. W przypadku gdy szczepionka Cervarix ma być podana w tym samym czasie co inna szczepionka podawana we wstrzyknięciu, obie szczepionki należy podać w różne miejsca

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką z adiuwantem, sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles — VLP) głównego białka L1 kapsydu onkogennych typów 16 i 18 wirusa HPV. Ponieważ cząstki VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, namnażać się ani wywoływać choroby. W badaniach na zwierzętach wykazano, że skuteczność szczepionek opartych na cząstkach VLP białka L1 w znacznej mierze związana jest z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej.

* z adiuwantem AS04 zawierającym 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL)† (50 mikrogramów)
† absorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym ($Al.(OH)_3$) (ogółem 0,5 miligrama Al^{3+}).
‡ białko L1 w postaci niezakaźnych cząsteczek wirusopodnobnych (*virus-like particles* - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.
DNA — kwas deoksyrybonukleinowy; HPV — wirus brodawczaka ludzkiego; VLP — cząsteczki wirusopodobne.

Opracowano na podstawie ChPL Cervarix

Tab. 28. Status rejestracyjny Cervarixu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	**Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 16.10.2009 r. Europejska Agencja Leków: 20.09.2007 r.**
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	Szczepionka stosowana u osób od ukończenia 9 roku życia przeznaczona do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.
Status leku sierocego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	—

Opracowano na podstawie ChPL Cervarix

Przeciwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Cervarix].

Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania [ChPL Cervarix].

Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Cervarix].

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, które objęły dziewczęta i kobiety w wieku od 10 do 72 lat (w tej grupie 79,2% było w wieku 10-25 lat w momencie włączenia do badania), szczepionkę Cervarix podano 16 142 kobietom, a 13 811 kobiet stanowiło grupę kontrolną. Uczestniczki

badania były objęte obserwacją pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały czas trwania badania. We wcześniej zdefiniowanej podgrupie osób (8 130 otrzymujących Cervarix i 5 786 z grupy kontrolnej) obserwacja pod kątem zdarzeń niepożądanych była prowadzona przez 30 dni po każdym wstrzyknięciu. W dwóch badaniach klinicznych, które objęły chłopców w wieku od 10 do 18 lat, szczepionkę Cervarix podano 2 617 mężczyznom a następnie przeprowadzono aktywną ocenę bezpieczeństwa stosowania.

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu szczepionki był ból w miejscu wstrzyknięcia, który wystąpił po podaniu 78% wszystkich dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie utrzymywała się długo.

Poniżej zestawiono wykaz działań niepożądanych, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy, raportowanych dla produktu Cervarix® (por. Tab. 29).

Tab. 29. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Cervarixu®.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Badania kliniczne		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowe
	Często	Bóle stawowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje w miejscu podania, w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk, zmęczenie
	Często	Gorączka (≥38°C)
	Niezbyt często	Inne reakcje w miejscu podania, takie jak: stwardnienie, miejscowe parestezje
Dane po wprowadzeniu do obrotu		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana*	Limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana*	Reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana*	Utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne

Częstość występowania określono następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (od ≥1/1 000 do < 1/100).
* ponieważ te działania niepożądane zgłaszano w ramach raportów spontanicznych, nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania częstości ich występowania.

W badaniach klinicznych zaobserwowano podobny profil bezpieczeństwa u osób z przebytą lub obecną infekcją HPV, jak również u uczestników, u których nie stwierdzono obecności DNA onkogennych typów wirusa HPV lub u uczestników seronegatywnych pod względem obecności przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18. [ChPL Cervarix].

Kompetencje personelu

W trakcie przechowywania fiolki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Jest to zjawisko prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki. Przed podaniem, zawartość fiolki należy obejrzeć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu. W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy zniszczyć. Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. [ChPL Cervarix].

3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych do uwzględnienia w analizie skuteczności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [Wytyczne AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie należy poddać efekty zdrowotne stanowiące istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotne jest również, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny:

- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu,
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodne z wytycznymi EMA, dotyczącymi klinicznej oceny nowych szczepionek, ocena skuteczności ochronnej w większości przypadków skupia się na zdolności szczepionki do zapobiegania klinicznie widocznym zakażeniom [EMA 2006]. W przypadku szczepionek przeciwko HPV o skuteczności nie decyduje zapobieganie przejściowej czy trwałej infekcji, a zapobieganie inwazyjnemu rakowi szyjki macicy oraz jego prekursorowej, śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy o wysokim stopniu złośliwości [Turner 2016].

Skuteczności szczepień przedstawia jaka część ryzyka zachorowań została wyeliminowana w wyniku zastosowania szczepień i oblicza się ją na podstawie równania (Greenwooda i Youlea):

$$VE(\%) = \frac{I_u - I_v}{I_u}$$

gdzie VE oznacza skuteczność szczepień, I_u zachorowalność nieszczepionych, a I_v zachorowalność szczepionych. Wynik skuteczności szczepień przedstawia się w procentach. Łatwe przekształcenie tego równania daje formułę [Zieliński 2001]:

$$VE(\%) = \left(1 - \frac{I_v}{I_u}\right)$$

Badania kliniczne szczepionek przeprowadzane przed ich zarejestrowaniem jako dopuszczonych do legalnego stosowania u ludzi mają na celu ocenę ich bezpieczeństwa i skuteczności. Badania takie nie tylko określają kliniczną ochronę, ale często pozwalają skorelować stwierdzoną odporność z poziomami przeciwciał dając podstawę do późniejszego stosowania mian przeciwciał (lub innych wyników badań laboratoryjnych) jako zastępczych wskaźników uzyskanej odporności [Zieliński 2001].

Określanie poziomów przeciwciał i porównywanie ich w grupach osób szczepionych i nieszczepionych, z uwzględnieniem progu przyjętego jako najniższe miano wystarczające do zapobieżenia zachorowaniu, stanowi prostą i precyzyjną metodę oceny efektywności szczepień. Wyróżnia się dwa typy badań serologicznych efektywności szczepień: badania serokonwersji oraz seroprewalencji, które stanowią analogie badań zachorowalności i chorobowości (w sensie epidemiologicznym, bo zmienna jest poziomem przeciwciał, a nie chorobą). Badania epidemiologiczne polegają na wyliczaniu względnego ryzyka choroby wśród szczepionych w porównaniu z nie szczepionymi. Główną ich zaletą jest to, że badają istotę zjawiska w postaci choroby, a nie jej zastępczy odpowiednik (surogat). Badania serologiczne mogą stanowić cenne uzupełnienie badań epidemiologicznych pozwalając na ocenę korelacji między odpornością a poziomem przeciwciał uzyskanym w wyniku szczepienia [Zieliński 2001].

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- skuteczność szczepionki pod kątem ograniczenia:
    - śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy: małego (CIN 1), średniego (CIN 2) i dużego stopnia (CIN 3),
    - nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy (AIS),
    - zmian przednowotworowych,
    - raka szyjki macicy,
    - kłykcin kończystych (brodawki narządów płciowych),
    - zmian dysplastycznych sromu (VIN), wszystkich stopni,
    - raka sromu,
    - zmian dysplastycznych pochwy (VaIN), wszystkich stopni,
    - raka pochwy,
    - raka odbytu,

    - zakażeń narządów płciowych HPV.
- Wszelkie punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.

Ponadto, uwzględniono możliwość braku danych dotyczących skuteczności szczepień ze względu na konieczność prowadzenia długoletnich badań klinicznych — według WHO istotnych efektów można oczekiwać po upływie 30 lat od szczepienia. W związku z tym w analizie klinicznej postanowiono uwzględnić dodatkowo punkty końcowe odnoszące się do immunogenności szczepionki i odzwierciedlające jej potencjalną skuteczność ochronną. Są to wskaźniki takie jak:

- średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*),
- stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR),
- odsetek serokonwersji,
- odsetek seroprotekcji.

Choć minimalny poziom przeciwciał anty HPV zapewniający ochronę przed zakażeniem HPV nie jest znany, to analiza immunogenności będzie stanowić dodatkową wiedzę w zakresie uzyskanej odpowiedzi szczepionki, nabytej odporności oraz umożliwi odniesienie otrzymanych wyników dotyczących skuteczności na populację szerszą niż uczestnicząca w dostępnych badaniach klinicznych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Wstępne wyniki przeglądu wskazują na konieczność przeprowadzenia analizy klinicznej w oparciu o porównanie pośrednie (przez wspólny komparator — placebo).

Do analizy klinicznej zostaną włączone opracowania:

- wtórne:
    - niezależne raporty oceny technologii medycznych,
    - kompletne, dostępne opracowania spełniające kryteria wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury,
- pierwotne:
    - do eksperymentalnej analizy skuteczności zostaną wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
    - w ramach analizy skuteczności praktycznej zostaną uwzględnione również badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,

- do analizy bezpieczeństwa oraz immunogenności zostaną włączone kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe.

Uwzględniając charakter interwencji (szczepienie czynnie uodparnia przeciw schorzeniom związanym z zakażeniem HPV, zaś efekty szczepień formują się w długim horyzoncie czasowym), analiza ekonomiczna powinna być przeprowadzona w długoletnim horyzoncie czasu oraz uwzględniać zapobieganie ponoszeniu kosztów związanych z leczeniem chorób, przed którymi chroni wnioskowana szczepionka oraz pozytywny wpływ szczepienia na jakość życia. Z uwagi na zakaźność choroby, analiza ekonomiczna musi również uwzględniać wpływ na zachorowania wśród osób nieszczepionych. Tym samym konieczne jest przeprowadzenie analizy na poziomie całej populacji (a nie pojedynczego pacjenta), z uwzględnieniem dynamiki zakażeń, interakcji wewnątrz społeczeństwa i innych parametrów z tym związanych. Właściwym wydaje się zastosowanie modelu innego typu niż standardowo wykorzystywane w analizach HTA. Kwestia wspomnianych kosztów, istotna w analizie ekonomicznej jest mniej znacząca w zakresie analizy wpływu na budżet, gdzie analizuje się krótki horyzont czasowy wynikający z okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

4 Potrzeba medyczna związana z finansowaniem szczepień przeciwko HPV

Rak szyjki macicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w populacji kobiet na świecie, przyczyniając się do największej liczby zgonów wywołanych chorobami nowotworowymi wśród kobiet. Polska należy do krajów o największej zachorowalności, która rocznie wynosi około 4800 przypadków. Kluczowym czynnikiem prowadzącym do rozwoju raka szyjki macicy jest zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), zwłaszcza typami HPV-16 i HPV-18, które odpowiadają za ponad 70% przypadków zakażeń. Szczepienia przeciwko HPV są jednym z komponentów profilaktyki pierwotnej, mają za zadanie ograniczyć rozprzestrzenianie się wirusa i finalnie odciążyć system zdrowotny.

Polska jest jednym z zaledwie pięciu europejskich krajów, i jedynym w obrębie krajów UE/EFTA, które przez lata nie zdecydowały się na powszechne szczepienie młodzieży przeciwko HPV.

Tymczasem pierwsza szczepionka chroniąca przed wirusem brodawczaka ludzkiego trafiła na rynek już w 2006 r. Rok później obowiązkowo i bezpłatnie szczepić nią dziewczęta zaczęła Australia. Kraj ten nie bez powodu wymieniany jest jako wzór w kontekście walki z zakażeniami HPV i ograniczenia zachorowań na raka szyjki macicy. Był nie tylko pierwszym, który zdecydował się na wprowadzenie rutynowych szczepień u dziewczynek, ale także tym, który szybko — bo już w 2013 r. — włączył do tego programu chłopców oraz pierwszym, i jak do tej pory jedynym na taką skale, który może ogłosić w kontekście wspomnianej walki sukces [Wójtowicz 2021].

Dowodem na to są wyniki badań udostępnione w publikacji Hall 2019, które prezentują statystyki zachorowań na raka szyjki macicy. Na ten moment w Australii roczna standaryzowana względem wieku zapadalność na raka szyjki macicy wynosi zaledwie dwa zachorowania na 100 tys. kobiet. Do 2066 roku roczna zapadalność na raka szyjki macicy zmniejszy się i pozostanie na poziomie mniejszym niż 1 przypadek na 100 tys. kobiet, o ile kontynuowane będą badania przesiewowe w kierunku HPV co 5 lat dla osób, które zostały zaszczepione, lub do 3 przypadków na 100 tys. kobiet, jeżeli nie będą kontynuowane badania przesiewowe [Hall 2019]. Jest to zasługą szeroko zakrojonej akcji szczepień oraz badań przesiewowych. Australijska wizja eradykacji raka szyjki macicy spowodowanego wirusem HPV, rozszerzyła się na inne kraje. Konkretne i skuteczne działania spowodowały przekonanie większości niezdecydowanych krajów do wprowadzenia podobnych rozwiązań. Do 2015 r. podobne działania podjęto na terenie całej Unii Europejskiej. Wyjątek stanowi jedynie Polska.

W Polsce zarejestrowane są trzy preparaty, chroniące przed najczęściej występującymi odmianami wirusa, od niedawna jedna z nich jest refundowana (Cervarix). Zmiany w tym zakresie mają zostać wprowadzone już w niedalekiej przyszłości. Przedstawiona niedawno Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030 postawiła za cel zaszczepić przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko HPV do końca 2028 roku. W 2021 roku ma rozpocząć się szczepienie dziewcząt w wieku dojrzewania, a od 2026 r. chłopców. W tym samym roku zaplanowane jest także wprowadzenie programów

edukacyjnych i kampanii społecznych dotyczących korzyści zdrowotnych wynikających ze szczepienia przeciwko HPV. Dodatkowo rozszerzony zostanie „Program profilaktyki raka szyjki macicy" na nowe ośrodki medyczne, w których wykonać będzie można badania HPV-DNA [NSO 2020].

Opublikowany w maju bieżącego roku strategiczny dokument rządowy „POLSKI ŁAD" wskazuje jednoznacznie: „Wirus HPV jest najczęstszą przyczyną występowania raka szyjki macicy. W Polsce w ciągu roku diagnozuje się ten nowotwór u ok. 3,5 tys. kobiet, z których niestety około połowa umiera. W takiej sytuacji państwo nie może być bezczynne, dlatego zagwarantujemy darmową szczepionkę przeciwko HPV.

Dążenie do wprowadzenie rozwiązań Narodowej Strategii Onkologicznej obejmujących szczepienie HPV i edukację zdrowotną w tym zakresie jest krokiem wspierającym odpowiedzialną politykę zdrowotną Państwa Polskiego, stanowiąc odzwierciedlenie postulowanych przez wiele lat przez środowisko medyczne i ekspertów w dziedzinie zdrowia publicznego zmian w zakresie finansowania szczepień przeciwko HPV.

Dane EBM wskazują, że skuteczność eliminacji zakażeń HPV jest w głównej mierze determinowana przez poziom zaszczepienia. Przewidywana względna redukcja ryzyka (%) zakażeń HPV w populacji kobiet po wprowadzeniu szczepień nastoletnich dziewcząt wyniesie osiągnie nieco ponad 50% przy 40% poziomie zaszczepienia, natomiast w przypadku zaszczepienia 80% populacji sięgnie ponad 90%, co pozwala mówić o dążeniu do eliminacji zakażeń HPV i tym samym ich konsekwencji [Brisson 2016].

Wysoki poziom zaszczepienia p-HPV (40% - 90%) uzyskują kraje, w których finansowane są bezpłatne, wielokierunkowe programy narodowe zapewniające dostępność szczepień w gabinecie lekarza, szkole lub w wielu miejscach równocześnie [Nguyen-Huu 2020].

Szczepienia mogą być prowadzane przy zastosowaniu preparatów 2-, 4- lub 9-walentnych. Zgodnie z opiniami ekspertów wyższa walentność zapewnia bezpośrednią ochronę przed większą liczbą typów wirusa, zwiększając zakres ochrony przed różnymi schorzeniami zależnymi od zakażenia HPV. Zgodnie z badaniami oraz opiniami ekspertów, w przypadku braku ograniczeń związanych z dostępnością i kosztami, zalecana jest 9-walentna szczepionka, która stanowi obecnie najskuteczniejszą technologię [AWA Cervarix].

Ochrona przed HPV to inwestycja o długofalowych korzyściach. Efekty szczepień będą widoczne dopiero po upływie wielu lat, ale z pewnością doprowadzą do zmniejszania zachorowalności i umieralności z powodu chorób zależnych od zakażenia HPV, co przełoży się również na solidne oszczędności. Najpierw w aspekcie zdrowotnym — nastąpi spadek zachorowań na schorzenia powodowane zakażeniem HPV (od brodawek po nowotwory), następnie w aspekcie finansowym, gdy nie będzie potrzeby wydawania miliardów złotych na leczenie onkologiczne pacjentów.

Szczepienia mają na celu zarówno prawidłowe przeprowadzenie indywidualnego szczepienia (skutkującego zapobieganiem choroby u szczepionego), jak również zabezpieczenie osób nieszczepionych dzięki zmniejszeniu ryzyka zarażenia się wirusem HPV. Objęcie szczepieniami kohorty (zróżnicowanej pod względem wieku oraz płci) zmniejsza ryzyko przeniesienia infekcji HPV na partnerów seksualnych, obniżając tym samym liczbę zakażonych HPV i ostatecznie chorób związanych z HPV w populacji ogólnej Tym samym w przypadku dużego poziomu zaszczepienia możliwe jest dzięki temu uzyskanie odporności

gromadnej. W związku z powyższym skuteczność szczepionek można rozpatrywać jako interwencję na poziomie całego kraju — nie tylko jako skuteczną ochronę pojedynczych, szczepionych pacjentów, ale również zapobieganie zachorowaniom poprzez wytworzenie odporności zbiorowiskowej.



W wielu krajach (takich jak USA, Australia, Wielka Brytania, Szkocja czy Dania), w których wdrożono programy zdrowia publicznego oparte na szczepieniach HPV, już teraz widoczne jest, w warunkach rzeczywistych, zmniejszenie infekcji HPV typu szczepionkowego, brodawek narządów płciowych i stanów przedrakowych szyjki macicy z potencjalną redukcją stanów przednowotworowych sromu, pochwy i odbytu. W celu zwiększenia skuteczności szczepionek przeciw HPV najlepiej stosować je przed inicjacją seksualną, zarówno w przypadku dziewcząt, jak i chłopców. Co więcej w krajach, które wdrożyły programy szczepień przeciwko HPV, zaobserwowano zmiany w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Programy badań przesiewowych oparte na HPV posiadają obecnie mocne dowody na poparcie ich stosowania jako bardziej czułych sposobów wykrywania podstawowych nieprawidłowości w porównaniu z konwencjonalną cytologią szyjki macicy. Biorąc pod uwagę dotychczasowe sukcesy i dostępność podstawowych narzędzi, zaczęto dążyć do zapewnienia każdej kobiecie dostępu do skutecznego badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy oraz aby każda dziewczyna miała możliwość prewencji pierwotnej poprzez szczepienia [Lee 2017].

Od momentu wdrożenia szczepień 4vHPV odnotowano znaczną redukcję doniesień na temat występowania brodawek narządów płciowych w krajach objętych programami szczepień przeciwko HPV. W belgijskim badaniu odnotowano spadek o 8,1% w odniesieniu do występowania brodawek narządów płciowych (okres przed vs okres po wprowadzeniu programu szczepień przeciwko HPV) w populacji ogólnej, a największy spadek dotyczyły populacji mężczyzn w wieku od 16 do 22 roku życia. Australia, ze swoimi wysokimi wskaźnikami zasięgu szczepień, odnotowała największy na świecie spadek, do 92% w grupie wiekowej poniżej 21 roku życia. W kilku badaniach podkreślano, że największa skuteczność szczepień przeciwko brodawczakom narządów płciowych odnotowuje się, gdy pierwsza dawka szczepionki podana jest w młodym wieku osób szczepionych (przed inicjacją seksualną) [Lee 2017].

Zatem zapewnienie dostępu do szczepienia przeciwko HPV prowadzi do znacznego spadku częstości zakażeń HPV, a także spadku zachorowań na choroby wywołane wirusem HPV. Objęcie szczepieniami szerszej grupy wiekowej oraz szczepienia wykonywane przed inicjacją seksualną dodatkowo zwiększa efektywność w całej populacji. Potrzeba jednak więcej czasu, aby określić dokładny wpływ szczepionek na wskaźniki zachorowalności na raka, ponieważ nowotwory rozwijają się wiele lat po przebyciu zakażenia. Obecnie największym wyzwaniem i priorytetem jest zapewnienie wszystkim młodym ludziom, bez

względu na ich status społeczny lub odpornościowy, kwalifikującym się do szczepień przeciwko HPV dostępu do tych szczepionek, dlatego tak ważne jest objęcie ich finansowaniem. Gardasil® nie tylko zapewnia potwierdzoną badaniami ochronę przed rozwojem onkogennych typów wirusa, ale również, wzorem Australii, obniża zachorowania i koszty przyszłych medycznych wydatków. Kwoty zaoszczędzone w ten sposób na przestrzeni lat pozwolą na dofinansowanie przyszłych badań naukowych i lepszy rozwój sektora medycznego.

5 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania 4-walentnej szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (Gardasil®) w czynnym uodparnianiu dziewcząt w wieku powyżej 9 lat, przeciw chorobom wywołanym przez wirusa HPV, takim jak:

- zmiany przednowotworowe narządów płciowych (szyjki macicy, sromu, pochwy), zmiany przednowotworowe odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami HPV,
- brodawki narządów płciowych (kłykciny kończyste) wywoływane przez określone typy wirusa HPV.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Kobiety w wieku powyżej 9 lat
Interwencja (I)	czterowalentna szczepionka przeciw HPV (Gardasil®)
Komparator (C)	• brak szczepienia • dwuwalentna szczepionka przeciwko HPV (Cervarix®)
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność szczepionki pod kątem ograniczenia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy: małego, średniego i dużego stopnia, nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy, zmian przednowotworowych, raka szyjki macicy, kłykcin kończystych (brodawki narządów półciowych), zmian dysplastycznych sromu , wszystkich stopni, raka sromu, zmian dysplastycznych pochwy, wszystkich stopni, raka pochwy, raka odbytu, zakażeń narządów płciowych HPV; bezpieczeństwo: zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego; immunogenność: średnia geometryczna miana przeciwciał, stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu, odsetek serokonwersji, odsetek seroprotekcji

Kryterium	Charakterystyka
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej — badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

HPV — wirus brodawczaka ludzkiego; PICOS — populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

6 Aneks 1. Klasyfikacja TNM — rak pochwy

Tab. 31. Guz pierwotny — cecha T.

Kategoria TNM	Stopień FIGO	
TX		Nie można ocenić guza pierwotnego.
T0		Nie stwierdza się guza pierwotnego.
Tis[a]		rak in situ (rak nienaciekający)
T1	I	Guz jest ograniczony do ściany pochwy.
T2	II	Guz nacieka tkanki otaczające pochwę, ale nie nacieka ściany miednicy.
T3	III	Guz nacieka ścianę miednicy.[b]
T4	IVA	Guz nacieka błonę śluzową pęcherza moczowego lub odbytnicy i/lub szerzy się poza miednicę (obrzęk groniasty pęcherza nie wystarcza, aby guz zaklasyfikować jako T4).

[a] Klasyfikacja FIGO nie uwzględnia obecnie stopnia 0 (Tis).
[b] Ścianę miednicy definiuje się jako mięśnie, powięź, pęczki nerwowo-naczyniowe lub części miednicy kostnej; w badaniu per rectum nie wyczuwa się niezajętej przez nowotwór przestrzeni pomiędzy guzem a ścianą miednicy.
FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetricsl*; TNM — klasyfikacja kliniczna nowotworów.

Źródło: Wysocka 2012

Tab. 32. Regionalne węzły chłonne — cecha N.

Kategoria TNM	Stopień FIGO	
NX		Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych.
N0		Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
N1	III	Stwierdza się przerzuty w pachwinowych węzłach chłonnych lub węzłach chłonnych miednicy.

FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetricsl*; TNM — klasyfikacja kliniczna nowotworów.

Źródło: Wysocka 2012

Tab. 33. Przerzuty odległe — cecha M.

Kategoria TNM	Stopień FIGO	
M0		Nie stwierdza się przerzutów odległych.
M1	IVB	Stwierdza się przerzuty odległe.

FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; TNM — klasyfikacja kliniczna nowotworów *l*.

Źródło: Wysocka 2012

Spis tabel

Tab.11. Dane dotyczące zachorowań na nowotwory HPV-zależne [MSD 2021]..... 18
Tab. 2. Dane dotyczące efektywności kosztowej szczepień przeciwko HPV..... 18
Tab. 3. Profile szczepionek..... 22
Tab. 4. Dane epidemiologiczne — rak szyjki macicy..... 37
Tab. 5. Dane kosztowe — rak szyjki macicy..... 37
Tab. 6. Rak sromu — klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (2015 r.)..... 42
Tab. 7. Rak sromu — stopień zaawansowania FIGO w porównaniu z klasyfikacją TNM..... 43
Tab. 8. Dane epidemiologiczne - rak sromu..... 46
Tab. 9. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka pochwy wg FIGO (2009 r.)..... 48
Tab. 10. Dane epidemiologiczne — rak pochwy..... 50
Tab. 11. Klasyfikacja kliniczna nowotworów (TNM) — definicje..... 53
Tab. 12. Klasyfikacja kliniczna nowotworów (TNM) — stopień zaawansowania..... 54
Tab. 13. Dane epidemiologiczne - rak odbytu..... 56
Tab. 14. Dane epidemiologiczne — kłykciny kończyste..... 59
Tab. 15. Całkowita populacja osób, u których technologia może być stosowana..... 61
Tab. 16. Liczba osób dołączająca do populacji zgodnej z wnioskiem w II roku analizy..... 61
Tab. 17. Dane dotyczące poziomu wyszczepienia przeciwko grypie oraz przyjęte założenia dot. poziomu wyszczepienia w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet..... 62
Tab. 18. Populacja, która zostanie zaszczepiona przy pozytywnej decyzji o refundacji (w scenariuszu nowym)..... 62
Tab. 19. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego..... 63
Tab. 20. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego..... 64
Tab. 21. Działania niepożądane obserwowane po podaniu szczepionki Gardasil® 4 obserwowane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu..... 66
Tab. 22 Informacje na temat finansowania szczepień przeciwko HPV w innych krajach..... 68
Tab. 23. Wnioskowany sposób finansowania..... 69
Tab. 24. Wnioskowane wskazanie..... 69
Tab. 25. Wnioskowana cena szczepionki Gardasil® 4..... 71
Tab. 26. Rekomendacje refundacyjne dla 4-walentnej szczepionki przeciw HPV..... 75
Tab. 27. Charakterystyka Cervarix..... 80
Tab. 28. Status rejestracyjny Cervarixu..... 81
Tab. 29. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Cervarixu®..... 82
Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS..... 91

Tab. 31. Guz pierwotny — cecha T. 93
Tab. 32. Regionalne węzły chłonne — cecha N. 93
Tab. 33. Przerzuty odległe — cecha M. 93

Bibliografia

ACIP 2019	Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68:698–702. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3external icon.
ACS 2020	Saslow, D, Andrews, KS, Manassaram-Baptiste, D, Smith, RA, Fontham, ETH; the American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. CA Cancer J Clin. 2020: 70: 274- 273. https://doi.org/10.3322/caac.21616
ACSro 2021	American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2021*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2021.[https://www.cancer.org/cancer/anal-cancer/about/what-is-key-statistics.html], ostatni dostęp: 05.03.2021 r.
ACS 2021	American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2021*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2021.
ACOG 2020	The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion, Vol 136, No2, 2020
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, sierpień 2016.
Alkatout 2015	Alkatout, I., Schubert, M., Garbrecht, N., Weigel, M. T., Jonat, W., Mundhenke, C., & Günther, V. (2015). Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *International journal of women's health*, *7*, 305.
Annemansa 2009	Annemans L., Rémy V., Oyee J., Largeron N.: Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. Pharmacoeconomics 2009; 27: 231–245.
AWA Cervarix	Analiza weryfikacjna, wniosek o objęcie refundacją leku Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18], Agencja Oceny Technologii Medycznych i taryfikacji, 2021.
Barroso 2013	Barroso, L. F. (2013). The role of Human Papilloma Virus (HPV) vaccination in the prevention of anal cancer in individuals with Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) infection. *Therapeutic advances in vaccines*, *1*(2), 81-92.
Barczykowska 2021	Barczykowska J. „Rak odbytu – objawy, przyczyny, leczenie i rokowania”, medme, 2021, https://www.medme.pl/artykuly/rak-odbytu-objawy-przyczyny-leczenie-i-rokowania,67491.html, [Ostatni dostęp: 20.05.2021]
Bergeron 2008	Bergeron C., Largeron N., McAllister R. i wsp.: Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. Int. J. Technol. Assess. Health Care 2008; 24: 10–19.
BIA Gardasil 2021	[redacted] Gardasil® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2021
Blecharz 2017	Blecharz P. Rak szyjki macicy. Medycyna Praktyczna. 2017. https://onkologia.mp.pl/chorobynowotworowe/99295,rak-szyjki-macicy, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
Blecharz 2018	Blecharz P. Medycyna Praktyczna. Onkologia. Rak sromu. https://onkologia.mp.pl/chorobynowotworowe/99338,rak-sromu, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
Brisson 2016	Brisson, M., Bénard, É., Drolet, M., Bogaards, J. A., Baussano, I., Vänskä, S.& Walsh, C. (2016). Population-level impact, herd immunity, and

elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *The Lancet Public Health*, *1*(1), e8-e17.

Bruni 2016 Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, de Sajosé, Castellsagué X. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. Lancet Glob Health 2016; 4: e453-63.

Chirurgia-onkologia 2020 Leczenie raka odbytu, https://chirurgia-onkologia.com.pl/leczenie-raka-odbytu/, ostatni dostęp 05.03.2021

ChPL Cervarix Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix.

CHPL Gardasil Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil 4

Dee i Howell 2010 Dee A., Howell F.: A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. Eur. J. Public Health 2010; 20: 213–219.

Cichewicz 2013 Cichewicz A. Brodawki wirusa narządów płciowych. Medycyna praktyczna. 2013. https://dermatologia.mp.pl/choroby/wenerologia/80489,brodawki-wirusowe-narzadow-plciowych, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.

Didkowska 2019 Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 r. Warszawa 2019.

EMA 2006 European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of new vaccines. EMEA/H/C/000703 . 2006 r.

EMA 2010 European Medicines Agency. Gardasil 4, 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowana, adsorbowana). EMA/429427/2010.

FIGO 2009 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Apr. 105 (1):3-4.

FIGO 2015 Hacker N.F., Eifel P.J., van der Velden J. FIGO CANCER REPORT 2015. Cancer of the vulva. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015;131:S76-S83.

Ganczak 2018 Ganczak M, Owsianka B, Korzeń M,:Factors that Predict Parental Willingness to Have Their Children Vaccinated against HPV in a Country with Low HPV Vaccination Coverage.International Journal of Environmental Researchand Pu-blic Health.2018;15(4):645

GLOBOCAN 2020 International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.

Hartwig 2015 Hartwig, S., Baldauf, J. J., Dominiak-Felden, G., Simondon, F., Alemany, L., de Sanjosé, S., & Castellsagué, X. (2015). Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. Papillomavirus Research, 1, 90-100.

HHS 2018 U.S. Department of Health & Human Services. HPV (Human Papillomavirus). 2018. https://www.vaccines.gov/diseases/hpv, ostatni dostep: 04.03.2021 r.

Insinga i wsp. z 2007 Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H. i wsp.: Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. Vaccine 2007; 26: 128-139.

Jastrzębski 2020	Jastrzębski T. Rak odbytu, https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakodbytu.php, ostatni dostęp: 05.03.2021 r.
Jońska-Gmyrek 2007	Jońska-Gmyrek J., Lindner B., Gmyrek L.J., Staniaszek J., Krynicki R., Piotrkowicz N., Bidziński M., Bujko K. Zasady postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku pochwy. Medycyna Rodzinna. 2007;2:50-53. http://www.czytelniamedyczna.pl/464,zasady-postepowania-diagnostycznego-i-terapeutycznego-w-raku-pochwy.html, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
Kawai 2012	Kawai K., de Araujo G.T., Fonseca M. i wsp.: Estimated health and economic impact of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccination in Brazil using a transmission dynamic model. BMC Infect. Dis. 2012; 12: 250.
Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego 2009	załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego Dz. Urz. MZ.09.10.47 z dnia 23 października 2009 r.
KRN 2017	Krajowy Rejestr Nowotworów. 2017. Szyjka macicy; Srom; Epidemiologia: Nowotwory szyjki macicy; Nowotwory sromu i pochwy; Nowotwory złośliwe odbytnicy. http://onkologia.org.pl/, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
Leszczyszyn-Pynka 2019	Leszczyszyn-Pynka M. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). W: Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika. 2018. https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/204631,zakazenie-wirusem-brodawczaka-ludzkiego
Lisiecki 2018	Lisiecki D. Rak pochwy. 2018. https://wylecz.to/pl/choroby/ginekologia/rak-pochwy.html, ostatni dostęp: 02.03.2021 r.
Maciejewska 2012	Maciejewska J. Kłykciny kończyste. Medycyna Praktyczna. 2012. https://dermatologia.mp.pl/lista/65265,klykciny-konczyste, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
Majewski 2013	Majewski S., Rudnicka I. Choroby przenoszone drogą płciową w Polsce w 2011 roku. Przegl Epidemiol. 2013; 67:379-381.
Mensah 2016	Mensah, F. A., Mehta, M. R., Lewis Jr, J. S., & Lockhart, A. C. (2016). The human papillomavirus vaccine: current perspective and future role in prevention and treatment of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *The oncologist*, *21*(4), 453.
Memon 2018	Memon, A., & El-Turki, A. (2018). Epidemiology of gynaecological cancers. *Gynaecological Oncology for the MRCOG*, 1.
MSD 2021	Szczepienia przeciwko HPV. Możliwości realizacji celów wyznaczonych w wieloletnim programie polityki zdrowotnej: “Narodowa strategia onkologiczna” 2021
NCI	National Cancer Institute. What you need to know about cervical cancer. Cervical Cancer Treatment,
NCI 2020	Rectal Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/rectal-treatment-pdq, ostatni dostęp: 01.03.2021 r. https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq, Ostatni dostęp: 05.03.2021 r
Nguyen-Huu 2020	Nguyen-Huu N, Thilly N, Derrough T, Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe, Vaccine 38 (2020) 1315–1331
NHS 2015	NHS. Cervical cancer. https://www.nhs.uk/conditions/cervical-cancer/, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.

Niewada 2013	Niewada, M., Jakubczyk, M., Macioch, T., Graczyk, K., Lasocka, J., Wierzba, W., & Radowicki, S. (2013). Kliniczne i ekonomiczne aspekty stosowania szczepień przeciwko HPV. *Current Gynecologic Oncology*, *11*(2).
Nigro i wsp	Nigro ND, Seydel HG, Considine B et al.: Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 1983;51: 1826-1829
NIH 2020	National Cancer Institute, Cancer Stat Facts: Cervical Cancer, 2020. Ostatni dostęp: 05.03.2021 r.
NSO 2020	Narodowa Strategia Onkologiczna, plan na lata 2020-2030, 2020, https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna, [Ostatni dostęp: 20.05.2021]
NSO 2019	Ustawa z dnia 26 kwietnia 2019 r. o Narodowej Strategii Onkologicznej.
Nojszewska 2016	Nojszewska, E., Bodnar, L., Łyszczarz, B., Sznurkowski, J., & Śliwczyński, A. (2016). *Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce*. Fundacja Instytut Innowacyjna Gospodarka.
Nowakowski 2013	Nowakowski A., Jackowska T., Oszukowski P.J., Radowicki S., Wysocki J., Zatoński W. Profilaktyka raka szyjki macicy — problem interdyscyplinarny. Czy i jak możemy poprawić sytuację w Polsce? Pediatria Polska. 2013;88:340-346.
Obwieszczenie MZ	Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. W sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r, ostatni dostęp: 26.10.2021 r.
OECD 2015	OECD (2015), "Childhood vaccination programme", in Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris.
Olsen 2010	Olsen J., Jepsen M.R.: Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. Int. J. Technol. Assess. Health Care 2010; 26: 183–191.
Onkologia	Onkologia Online Hematologia. Portal dla lekarzy i pacjentów. Rak szyjki macicy. http://onkologia-online.pl/, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
Onkologia 2013	Rak odbytu – epidemiologia, objawy kliniczne i metody leczenia, Onkologia po dyplomie, 2013, https://podyplomie.pl/onkologia/15941,rak-odbytu-epidemiologia-objawy-kliniczne-i-metody-leczenia, Ostatni dostęp: 05.03.2021 r.
Onkolmed	Bednarczyk M., Prószyński D., Sopyło R. rak odbytu – objawy, przyczyny I leczenie, Onkolmed, https://onkolmed.pl/rak-odbytu-objawy-przyczyny-i-leczenie Ostatni dostęp: 05.03.2021 r.
Patel 2013	Patel H., Wagner M., Singhal P., Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infectious Diseases. 2013;13:39.
PDQ 2020	PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Vaginal Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <08/07/2020>. Available at: https://www.cancer.gov/types/vaginal/hp/vaginal-treatment-pdq. Accessed <26/02/2021>. [PMID: 26389242]
PTG 2011	Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV. 2011.

PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej. Rak sromu. http://ptgo.pl/dla-pacjenta/abc-nowotworow-ginekologicznych-slownik/rak-sromu/, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
PTGO 2017	Jach R., Sznurkowski J.J., Bidziński M., Misiek M., Knapp P., Bodnar L., Bieńkiewicz A., Blecharz P., Kojs Z., Kotarski J., Markowska J., Mądry R., Sawicki W., Wicherek Ł., Basta A. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. 2017.
PTOK 2013a	Kornafel J., Mądry R. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory kobiecego układu płciowego. 2013.
PTOK 2013b	Potemski P., Polkowski W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego. 2013.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Serrano 2017	Serrano B, Brotons M, Bosch F. X., Bruni L – Epidemiology and burden of HPV-related disease, 2017
Spaczyński 2007	Spaczyński M., Nowak-Markwitz E., Kędzia W. Skrining raka szyjki macicy w kraju i na Świecie. Ginekolog Pol. 2007; 78:354-360.
Sznurkowski	Sznurkowski J. Rak sromu. http://www. onkonet.pl/dl_nnr_raksromu.php, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
Szponar 2007	Szponar A., Borzęcki A., Urbańska A., Bronikowska-Kolasa A. Brodawki płciowe — etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. Nowa Medycyna. 2007;3:42-46. http://www.czytelniamedyczna.pl/1121,brodawki-plciowe-etiopatogeneza-diagnostyka-i-leczenie.html, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
Tataru 2019	Tataru, A. L., Furau, G., Afilon, J., Ionescu, C., Dimitriu, M., Bratu, O. G & Furau, C. (2019). The situation of cervical cancers in the context of female genital cancer clustering and burden of disease in Arad County, Romania. *Journal of clinical medicine*, *8*(1), 96.
Tchórzewski 2019	M.Tchórzewski – Czym są kłykciny kończyste okolicy odbytu. 2019 http://pkk.org.pl/pacjent-01r.php, ostatni dostęp: 26.02.2021
Turner 2016	Turner T.B., Huh W.K. HPV vaccines: Translating immunogenicity into efficacy. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2016;12(6):1403-1405.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696]
Westra 2013	Westra T.A., Stirbu-Wagner I., Dorsman S. i wsp.: Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. BMC Infect. Dis. 2013; 13: 75.
WHO 2018	World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: Vaccine-Preventable Diseases. Surveillance Standards. 2018; https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-08-humanpapillomavirus-r2.pdf?sfvrsn=5d7bc4ca_5, Ostatni dostęp: 08.03.2021r.

WHO 2017b	World Health Organization, Institut Catala d'Oncologia. Human Papillomavirus and Diseases Report. 2017.
WHO 2020	World Health Organization "Global strategy towards eliminating cervical cancer as a public health problem" 2020
Wilczyński 2018	Wilczyński M. Kłykciny kończyste -przyczyny, objawy, leczenie. 2018. https://wylecz.to/pl/choroby/ginekologia/klykciny-konczyste.html, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
Wójtowicz 2021	Wójtowicz P. „HPV – szczepienie, którego nie ma", modonet, 2021. https://www.medonet.pl/narodowy-test-zdrowia-polakow/nowotwory,hpv--szczepienie--ktorego-nie-ma,artykul,04640834.html [Ostatni dostęp: 19.05.2021]
Wysocka 2012	Wysocka J., Blecharz P. Rak pochwy. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.). Medycyna Praktyczna. 2012. https://www.mp.pl/ginekologia/ginekologia-onkologiczna/66286,rak-pochwy-nowa-klasyfikacja-tnm-2010-r, ostatni dostęp: 04.03.2021 r.
Wysocki 2020	Wysocki W. M. Rak odbytu, Medycyna praktyczna, 2020. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.23.5, Ostatni dostęp: 05.03.2021
Zaręba 2015	Ilona Zaręba, Edyta Rysiak, Renata Zaręba, Joanna Stelmaszewska, Karolina Bagnowska, Alina Cywoniuk, Eryk Cekała, Izabela Prokop, Paweł Drągowski. Socjo-ekonomiczne konsekwencje raka szyjki macicy, 2015. Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu
Zieliński 2001	Zieliński A. Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny Kierownik: Magdzik W. Epidemiologiczne badanie efektywności szczepień. Przegl Epidemiol 2001;55:197-205.
Rekomendacja AOTMiT	Rekomendacja nr 2/2019 z dnia 11 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)
Polski Ład	https://www.gov.pl/web/polski-lad/rodzina-i-dom-w-centrum-zycia
ASCO 2017	Arrossi, S., Temin, S., Garland, S., Eckert, L. O. N., Bhatla, N., Castellsagué, X., ... & de Sanjosé, S. (2017). Primary prevention of cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified guideline. Journal of Global Oncology, 3(5), 611-634.
ECDC 2020	A Four Step Plan for Eliminating HPV Cancers in Europe, https://www.europeancancer.org/resources/159:viral-protection-achieving-the-possible-a-four-step-plan-for-eliminating-hpv-cancers-in-europe
EFC-ESGO 2019-2020	Ciavattini, A., Carpini, G. D., Giannella, L., Arbyn, M., Kyrgiou, M., Joura, E. A., ... & Gultekin, M. (2020). European Federation for Colposcopy (EFC) and European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) joint considerations about human papillomavirus (HPV) vaccination, screening programs, colposcopy, and surgery during and after the COVID-19 pandemic. International Journal of Gynecologic Cancer, 30(8).
ESMO 2017	Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., & Colombo, N. (2017). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 28, iv72-iv83.
PTGO 2017	Jach, R., Sznurkowski, J. J., Bidziński, M., Misiek, M., Knapp, P., Bodnar, L., ... & Basta, A. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. Current Gynecologic Oncology, 15(1).

PTKiPSZM 2018 Stanowisko Zarządu PTKiPSzM dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV, https://kolposkopia.info/rekomendacje/stanowisko-zarzadu-ptkipszm-dotyczace-szczepien-profilaktycznych-przeciwko-hpv/

OPZG 2021