



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Test „HPV DNA”

**Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia
gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych
w programie profilaktyki raka szyjki macicy**

Raport w sprawie oceny świadczenia z zakresu programów zdrowotnych

Nr: WS.420.5.2024

Data ukończenia: 28.05.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: brak

Wykaz wybranych skrótów

AC	Gruczolakorak (ang. <i>adenocarcinoma</i>)
ACS	Amerkańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. <i>American Cancer Society</i>)
ACTT	Accelerating Change Transformation Team
AGC	Atypowe komórki nabłonka gruczołowego szyjki (ang. <i>atypical glandular cells</i>)
AIS	gruczolakorak in situ (ang. <i>adenocarcinoma in situ</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASC-H	Nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w których przypadku nie można wykluczyć zmian śród nabłonkowych dużego stopnia (ang. <i>atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions</i>)
ASC-US	Atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
AUD	Dolar australijski
CAD	Dolar kanadyjski
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia (ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CC	cytologia konwencjonalna/klasyczna (ang. <i>conventional/classical cytology</i>)
CEA	Analiza efektywności kosztowej (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CIN	Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i>)
CIN1	Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy niskiego stopnia (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade I</i>)
CIN2	Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade II</i>)
CIN3	Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade III</i>)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EUR	Euro
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GGPO	German Guideline Program in Oncology
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HC2	Test hybrydyzacji kwasów nukleinowych in vitro ze wzmocnieniem sygnału i chemiluminescencją do jakościowego wykrywania HPV (ang. <i>Hybrid Capture 2</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papillomavirus</i>)
HPV DNA	Test umożliwiający wykrycie DNA wirusa HPV
hrHPV	Wysokoonkogenny wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>high-risk human papillomavirus</i>)
HSIL	Zmiana wewnątrz nabłonkowa dużego stopnia (ang. <i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
HTERP	Panel ekspertów ds. technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Expert Review Panel</i>)
IARC	Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICD-10	Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation

IUD	Wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna (ang. <i>intrauterine contraceptive device</i>)
ITT	Analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
KE	Komisja Europejska
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
LBC	Cytologia na podłożu płynnym (ang. <i>Liquid-Based Cytology</i>)
LSIL	zmiana śródnabłonkowa małego stopnia (ang. <i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
LYG	Uzyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
mRNA	rodzaj kwasu rybonukleinowego (RNA) (ang. <i>messenger RNA</i>),
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NILM	Prawidłowe komórki nabłonka płaskiego i gruczołowego, brak zmian śródnabłonkowych lub nowotworów złośliwych, (ang. <i>No intraepithelial lesion or malignancy</i>)
NIO-PIB	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
NSO	Narodowa Strategia Onkologiczna
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PLN	złoty polski
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPRSzM	Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTKiPSM	Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSzM	Rak szyjki macicy
SCC	Rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)
SIMP	System Informatyczny Monitorowania Profilaktyki
TBS	System Bethesda (ang. <i>The Bethesda System</i>)
UE	Unia Europejska
USD	Dolar amerykański
USPSTF	US Preventive Services Task Force
VIA	Ocena wzrokowa szyjki macicy przy użyciu kwasu octowego (ang. <i>Visual Inspection with Acetic Acid</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WOK	Wojewódzki Ośrodek Koordynujący

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Streszczenie	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	13
4. Problem decyzyjny	14
4.1. Problem zdrowotny	15
4.2. Oceniana technologia medyczna	19
4.3. Aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce	21
4.3.1. Porównanie zakresu oraz warunków realizacji proponowanego oraz aktualnego PPRSzM	23
4.4. Proponowany oraz rozważany algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat	25
4.5. Opinie ekspertów klinicznych	27
4.6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	27
4.7. Alternatywne technologie medyczne	31
5. Analiza kliniczna	32
5.1. Metodyka analizy klinicznej	32
5.2. Badania włączone do przeglądu	32
5.2.1. Ocena jakości badań	33
5.3. Wyniki analizy klinicznej	35
6. Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (hrHPV) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce (zwany dalej Pilotażem badań HPV DNA)	41
6.1. Informacje ogólne	41
6.2. Opis badania	41
6.3. Wyniki „Pilotażu badań HPV DNA”	43
6.4. Ograniczenia	44
7. Przegląd analiz ekonomicznych	46
7.1. Metodyka	46
7.2. Wyniki analiz ekonomicznych włączonych do opracowania	46
8. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	49
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	49
8.2. Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	49
8.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie AOTMiT	49
8.3.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy	49
8.3.2. Wielkość populacji docelowej	50
8.3.3. Koszt świadczenia	51
8.3.4. Wyniki analizy	53
8.3.5. Ograniczenia	54

8.4.	Podsumowanie	55
9.	Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach	56
9.1.	Zgłaszalność na badania profilaktyczne raka szyjki macicy w Europie i w Polsce	56
9.1.1.	Zgłaszalność w Europie	56
9.1.2.	Zgłaszalność w Polsce	57
9.2.	Podsumowanie	57
10.	Piśmiennictwo	59
11.	Załączniki.....	62
11.1.	Analiza kliniczna	62
11.1.1.	Strategie wyszukiwania publikacji.....	62
11.1.2.	Diagram selekcji badań.....	64
11.1.3.	Publikacje wykluczone	64
11.1.4.	Badania pierwotne	65
11.2.	Analiza ekonomiczna	68
11.2.1.	Strategia wyszukiwania publikacji.....	68
11.2.2.	Diagram selekcji badań.....	69
11.2.3.	Publikacje wykluczone	69
11.2.4.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu analiz.....	69
11.3.	Zakres oraz warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy- wariant aktualny i wariant proponowany	73
11.4.	Rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej.....	76
11.5.	Podsumowanie stanu realizacji programów badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w wybranych krajach.....	91
11.6.	Dane otrzymane z Narodowego Funduszu Zdrowia	96
11.7.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – oszacowania kosztów dla poszczególnych lat analizy	99
	Spis tabel	102
	Spis rysunków.....	103

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:
zlecenie Ministra Zdrowia z 22.04.2024 r., znak: DLG.4020.11.2023.EM

Przedmiot zlecenia (z pisma zlecającego):

„Test HPV DNA” jako świadczenie gwarantowane z zakresu programów zdrowotnych w PPRSzM z analizą kosztową dla zaproponowanych wariantów realizacji świadczenia. Analizie poddano dwa warianty wskazane w zleceniu MZ:

- **Wariant 1** – zakłada wykonanie testu HPV DNA oraz cytologii klasycznej u kobiet z pozytywnym wynikiem testu HPV DNA – podczas jednej wizyty zostanie pobrany materiał do wykonania testu HPV DNA oraz cytologii klasycznej, mikroskopowa ocena pobranych komórek zostanie wykonana u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV DNA
- **Wariant 3** – zakłada wykonanie testu HPV DNA oraz cytologii LBC u kobiet z pozytywnym wynikiem testu HPV DNA

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego**, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e–f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji (...)
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent / wytwórca / podmiot odpowiedzialny w kontekście przedmiotu zlecenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Przedmiotem opracowania była ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia „testu HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy z analizą kosztową dla zaproponowanych wariantów realizacji świadczenia wskazanych w zleceniu MZ:

- **Wariant 1** – zakłada wykonanie testu HPV DNA oraz cytologii klasycznej u kobiet z pozytywnym wynikiem testu HPV DNA (dwie oddzielne próbki pobrane podczas jednej wizyty)
- **Wariant 3** – zakłada wykonanie testu HPV DNA oraz cytologii LBC u kobiet z pozytywnym wynikiem testu HPV DNA (jedna próbka materiału do dwóch oznaczeń).

W toku prac przeanalizowano:

- aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy (PPRSzM),
- wytyczne praktyki klinicznej stosowania testów HPV DNA w profilaktyce raka szyjki macicy,
- dowody skuteczności testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w *triage* z cytologią klasyczną lub LBC w porównaniu do cytologii klasycznej (tzw. *reflex testing*),
- opublikowane analizy kosztów/efektywności-kosztów testu molekularnego HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w *triage* z cytologią klasyczną lub z cytologią na podłożu płynnym (LBC) w porównaniu z cytologią klasyczną,
- dane z realizacji PPRSzM za lata 2013-2023 przekazane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ),
- wydatki płatnika publicznego w przypadku zakwalifikowania testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy,
- programy profilaktyczne raka szyjki macicy realizowane w innych krajach.

Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (ICD10: C53 – Nowotwór złośliwy szyjki macicy, RSzM) jest nowotworem, którego głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jest przetrwałe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus*, HPV) o wysokim potencjale onkogennym (hrHPV). Zakażenia HPV należą do najczęstszych infekcji narządów płciowych u ludzi, w większości przebiegają bezobjawowo i ulegają samoistnej regresji. Około 70% nowotworów szyjki macicy na świecie jest wywoływanych przez HPV 16 i 18. Leczenie RSzM jest zróżnicowane i zależne od stopnia nowotworu. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w okresie od 2010 do 2020 roku, RSzM był w Polsce ósmym co do ilości zgonów i dziewiątym co do częstości zachorowań nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet. Aktualnie jedną z najskuteczniejszych form profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy są szczepienia przeciwko HPV. Największe znaczenie w profilaktyce wtórnej RSzM mają populacyjne badania przesiewowe.

Oceniana technologia medyczna

Test HPV DNA jest badaniem molekularnym stosowanym w diagnostyce *in vitro* do jakościowego wykrywania HPV w wymazie pobranym z szyjki macicy. Test HPV DNA może być wykonywany następowo po nieprawidłowym wyniku cytologii (ang. *reflex testing* – przedmiot zlecenia) lub jednocześnie z cytologią (ang. *co-testing*).

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie finansowaną ze środków publicznych technologią alternatywną dla testu HPV DNA jest cytologia klasyczna. Technologiami alternatywnymi, które nie są finansowane ze środków publicznych, są: LBC, VIA, testy immunocytochemiczne z wykorzystaniem przeciwciał białek Ki67 i p16, testy wykrywające hrHPV E6/E7 mRNA, testy metylacyjne oraz testy antygenowe.

Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności testu HPV DNA w *triage* z cytologią klasyczną (wariant 1.) lub LBC (wariant 3.) w porównaniu do cytologii klasycznej. Do przeglądu systematycznego włączono sześć publikacji (Kotaniemi- Talonen 2008, Leinonen 2009, Anttila 2010, Leinonen 2012, Vahteristo 2024), opisujących

wyniki jednego RCT (SRCTN23885553), w którym porównywano test HPV DNA w *triage* z cytologią klasyczną vs. cytologia klasyczna. Nie zidentyfikowano badań, w których test HPV DNA w *triage* z LBC porównano do cytologii klasycznej. Z tego względu do analizy dodatkowej włączono podsumowanie wyników dla porównania test HPV DNA + LBC vs. LBC, uwzględnionych w poprzednim raporcie Agencji (WS.422.33.2023).

Wyniki RCT wskazują, że skumulowana częstość występowania raka szyjki macicy była porównywalna w obu ramionach badania przez cały okres obserwacji. Skumulowana śmiertelność w ramieniu HPV DNA + cytologia klasyczna była nieznacznie niższa niż w ramieniu cytologii klasycznej. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 15 lat nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania dla współczynnika zapadalności na raka szyjki macicy [IRR 1,08 (95% CI 0,85–1,37)] i współczynnika umieralności [MRR 1,01 (95% CI 0,62–1,65)] (Vahteristo 2024).

Wykorzystanie testu HPV DNA w *triage* z cytologią w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy było związane z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w porównaniu do cytologii klasycznej w wykrywaniu: CIN1 (ang. *cervical intraepithelial neoplasia grade I*) - ponad 1,5-krotnie (Kotaniemi-Talonen 2008, Leinonen 2012), CIN2 – od prawie 1,5-krotnie do ponad 3-krotnie (Kotaniemi-Talonen 2008, Leinonen 2009, Leinonen 2012), CIN3 – ponad 2-krotnie (Anttila 2010), jakiegokolwiek CIN lub raka - prawie 1,5-krotnie (Leinonen 2009), CIN3 lub raka przedinwazyjnego – około 2-krotnie (Leinonen 2012), CIN2, CIN3 lub raka przedinwazyjnego – prawie 3-krotnie (Leinonen 2012). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi metodami diagnostycznymi w wykrywaniu zmian CIN3 (Kotaniemi-Talonen 2008), raka przedinwazyjnego (Kotaniemi-Talonen 2008, Anttila 2010), inwazyjnego raka szyjki macicy (Leinonen 2012, Anttila 2010, Malila 2013) oraz zmian CIN3+ (Leinonen 2009). W przypadku porównania testu HPV DNA z cytologią w *triage* względem cytologii klasycznej wyniki swoistości diagnostycznej CIN1+ CIN2+ oraz CIN3+ były zbliżone (Kotaniemi-Talonen 2008, Leinonen 2009). W publikacji Leinonen 2009 wykazano istotnie statystycznie wyższe PPV w ramieniu HPV DNA w porównaniu do cytologii klasycznej w wykrywaniu zmian CIN2+ i CIN1+, ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wykrywaniu zmian CIN3+. W zakresie odsetka wyników fałszywie dodatnich w wykrywaniu zmian CIN1+ dla wszystkich grup wiekowych odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy ramionami badania na korzyść ramienia HPV DNA, gdzie stwierdzono niższy odsetek wyników fałszywie dodatnich. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie odsetka wyników fałszywie dodatnich w wykrywaniu zmian CIN3+ i CIN 2+ dla wszystkich grup wiekowych.

W związku z tym, że nie odnaleziono badań porównujących test HPV DNA z LBC w *triage* z cytologią klasyczną odniesiono się do podsumowania z raportu (Nr: WS.422.33.2023), które dotyczyło porównania testu HPV DNA w *triage* z LBC vs. LBC. Wykorzystanie testu HPV DNA+ LBC w porównaniu do LBC było związane z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w wykrywaniu zmian przednowotworowych / nowotworu: CIN2 (Elstrom 2021), CIN2+ (Nygard 2022; HPV FOCAL Ogilvie 2017), CIN3+ (Nygard 2022, HPV FOCAL Ogilvie 2017). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wykrywaniu zmian CIN2+, CIN3 (Elstrom 2021), raka szyjki macicy (Nygard 2022 i Elstrom 2021), PPV w wykrywaniu zmian CIN2+ i CIN3+ (Nygard 2022).

Pilotaż badań HPV DNA

Celem pilotażu badań HPV DNA była ocena skuteczności testów hrHPV względem cytologii klasycznej lub LBC. Protokół uwzględniał również ocenę wartości diagnostycznej testów: CINtec® Plus Cytology oraz testu metylacyjnego QIASURE, które zostały zastosowane u pacjentek z dodatnim wynikiem badania przesiewowego hrHPV oraz następowymi dwoma prawidłowymi wynikami cytologicznymi uzyskanymi w odstępach co najmniej sześciu miesięcy. Pilotaż badań HPV DNA był realizowany w okresie od 29.10.2019 do 31.12.2023 roku. W 2019 roku badania były realizowane w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie (NIO-PIB), natomiast w 2021 r. do projektu na drodze konkursu, włączono osiem ośrodków z innych regionów Polski.

Pilotaż badań HPV DNA (akronim HIPPO) to badanie z randomizacją, które zakładało losowy przydział pacjentek w wieku 30-59 lat (w stosunku 1:1, według stratyfikacji na trzy grupy wiekowe: 30-39, 40-49, 50-59 lat) do jednego z dwóch ramion: test hrHPV (nowa technologia), cytologia (aktualny standard diagnostyczny). Otrzymane wyniki zostały przedstawione w trzech analizach: ITT, ITT z wykluczeniem dodatkowych badań (mITT) oraz PP, przy czym najbliższa ocenianemu algorytmowi postępowania PPRSzM jest analiza mITT, w której interwencja pokrywa się z niniejszą analizą (tj. pomija badania dodatkowe CINtec® Plus Cytology oraz test metylacyjny QIASURE).

Zastosowanie testu hrHPV jako podstawowego testu przesiewowego w PPRSzM w Polsce wykazało ponad [] zwiększenie odsetka wykryć zmian śród nabłonkowych CIN1 i CIN2+ oraz [] zwiększenia odsetka wykryć zmian CIN3+ w stosunku do badania cytologicznego. Wyniki pilotażu wykazały, że odsetek pacjentek, u których wykryto nieprawidłowy wynik badania był [] wyższy w ramieniu testu HPV DNA niż w ramieniu cytologii. Wyniki analizy mITT, wskazują, że odsetek nieprawidłowych wyników badania przesiewowego oraz odsetek skierowań na kolposkopię był [] wyższy w ramieniu testu HPV DNA, niż w ramieniu cytologii.

Wytyczne kliniczne

Do opracowania włączono 10 wytycznych klinicznych, w tym osiem rekomendacji zagranicznych (BCC 2024, CCA 2022, GGPO 2022, CDC 2021, WHO 2021, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018) i dwie rekomendacje krajowe (PTGiP 2022 i PTKiPSM 2022).

Wytyczne PTGiP 2022 zalecają stosowanie testu hrHPV, co-testingu lub badania cytologicznego (cytologia klasyczna lub LBC) jako podstawowe badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy, natomiast wytyczne PTKiPSM 2022 wskazują wykonanie badania cytologicznego (cytologia klasyczna lub LBC) w przypadku braku możliwości wykonania testu hrHPV lub co-testingu.

Wytyczne zagraniczne zalecają stosowanie testu HPV jako podstawowego badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy (BCC 2024, WHO 2021, CCA 2022, GGPO 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018) lub co-testing (GGPO 2022, ACS 2020, USPSTF 2018), bądź dopuszczają kontynuowanie badań przesiewowych z wykorzystaniem badania cytologicznego (WHO 2021, ACS 2020, CADTH 2019). W ramach rekomendowanych metod postępowania weryfikującego (*triage*) w przypadku dodatniego wyniku podstawowego testu przesiewowego HPV zalecane jest częściowe genotypowanie HPV (PTKiPSM 2022, PTGiP 2022, WHO 2021, GGPO 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018) lub badanie cytologiczne (BCC 2024, PTKiPSM 2022, WHO 2021, GGPO 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018). Interwał pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi w kierunku RSzM w przypadku stosowania testu HPV lub co-testingu wynosi 5 lat (BCC 2024, CCA 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018), 5-10 lat (WHO 2021) lub co najmniej 3 lata (GGPO 2022). Krótsze interwały czasowe pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi zalecane są dla osób z grup ryzyka. W przypadku, gdy podstawowym badaniem przesiewowym jest test HPV lub co-testing zaleca się rozpoczęcie badań przesiewowych powyżej 25 roku życia (BCC 2024, PTKiPSM 2022, CCA 2022, ACS 2020, CADTH 2019). Pozostałe wytyczne (GGPO 2022, PTGiP 2022, CDC 2021, WHO 2021 i USPSTF 2018) zalecają rozpoczęcie ww. badań przesiewowych powyżej 30 roku życia.

Opinie ekspertów

Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano opinii od eksperta klinicznego. Poniżej podsumowano opinie ekspertów załączone do wcześniejszego opracowania Agencji wiążącego się merytorycznie z niniejszym raportem (WS.422.33.2023).

Opinie Ekspertów klinicznych zgodnie wskazują na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. Populację docelową dla badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy opartych na teście HPV DNA (hrHPV) powinny stanowić kobiety w wieku 30-64 lat (zdaniem Eksperta 1 objęcie kobiet w wieku 25-29 lat badaniami przesiewowymi opartymi na hrHPV w Polsce wymaga dalszych analiz) lub w wieku 25-64 lat (zgodnie z propozycją Eksperta 2). Eksperci zgodnie wskazali na 5-letni interwał czasu w odniesieniu do wykonywania testu HPV DNA w ogólnej populacji docelowej. W opinii Ekspertów laboratoria diagnostyczne w Polsce są przygotowane do wykonywania testów HPV DNA. W Polsce należy dążyć do pozostawienia max. 20 dużych laboratoriów, które będą realizować badania w ramach programu PPRSzM po wprowadzeniu diagnostyki molekularnej.

Analiza ekonomiczna

Do opracowania włączono cztery publikacje, trzy analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA; Diaz 2018 dla regionu Katalonii w Hiszpanii, Lew 2017 dla Australii, Petry 2017 dla Niemiec) oraz jedną analizę efektywności kosztów (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA; Popadiuk 2016 dla Kanady).

Wszystkie analizy wskazały niższe koszty profilaktyki raka szyjki macicy przy użyciu testu HPV w porównaniu z innymi interwencjami (m.in. cytologią klasyczną). Analiza australijska (Lew 2017) wykazała, że oszczędności były najwyższe w przypadku połączenia badań profilaktycznych ze szczepieniami przeciwko HPV. W kanadyjskiej analizie Popadiuk 2016 stwierdzono, że strategia, w której kobietom do 30 roku życia wykonywano cytologię, a kobietom od 30 do 65 roku życia wykonywano test HPV DNA jest dominująca względem samej cytologii klasycznej.

Analiza wpływu finansowania świadczenia na system ochrony zdrowia

Populację docelową stanowią kobiety z populacji ogólnej w wieku od 30 do 64 lat. Wielkość populacji oszacowano na podstawie danych NFZ i GUS na poziomie od 2,0 mln do 3,4 mln osób rocznie. Zgłaszalność założono na poziomie 11,04% (na podstawie danych rzeczywistych), 50%, 70% (założenie Agencji). Liczebność populacji zgłaszającej się na badanie przesiewowe oszacowano na poziomie do 0,4 mln osób (zgłaszalność 11,04%), do 1,7 mln osób (zgłaszalność 50%) i do 2,4 mln osób (zgłaszalność 70%).

W przypadku wprowadzenia testu HPV DNA do profilaktyki raka szyjki macicy prognozowane 5-letnie

- wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą:
 - **w przypadku wariantu 1 od 188 mln do 1,2 mld zł** (test DNA hrHPV oraz cytologia klasyczna w *triage*; dwie próbki podczas jednej wizyty, mikroskopowa ocena pobranych komórek wykonywana u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV DNA),
 - **w przypadku wariantu 3 od 146 do 927 mln zł** (test DNA hrHPV oraz cytologia LBC w *triage*; z jednej próbki test HPV DNA a następnie cytologia LBC u kobiet z pozytywnym wynikiem testu HPV DNA).
- inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) wyniosą:
 - **w wariantcie 1 od 76 do 486 mln zł,**
 - **w wariantcie 3 od 34 do 216 mln zł.**

Analiza kosztów wskazuje na niższe koszty inkrementalne badań przesiewowych w wariantcie 3., które wynikają głównie z oszczędności generowanych w IV i V roku prognozy we wszystkich analizowanych scenariuszach wariantu 3. Równoczesne pobieranie materiału do badania molekularnego i cytologii klasycznej, a następnie przeprowadzanie oceny rozmazu cytologicznego u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV generuje dodatkowe koszty dla systemu. Analiza Agencji nie obejmuje etapu diagnostyki pogłębionej oraz leczenia wykrytych zmian nowotworowych szyjki macicy, co w długiej perspektywie stanowi główne źródło potencjalnych oszczędności płatnika.

Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

Test hrHPV jest podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy w Turcji, Finlandii, Holandii, Szwecji, Norwegii, Wielkiej Brytanii, natomiast w dwóch krajach wykonuje się cytologię klasyczną (Czechy) lub LBC (Belgia). W Danii rodzaj badania przesiewowego zależy od wieku kobiety oraz jej daty urodzenia (nieparzysta lub parzysta data urodzenia), gdzie wykonywane są zarówno cytologia, jak i test HPV. W Niemczech kobiety między 20 a 34 r.ż. poddawane są badaniom cytologicznym, natomiast u kobiet powyżej 35 r.ż. przeprowadza się *co-testing*. W dwóch krajach (Włochy - w zależności od regionu i Hiszpanii - w zależności od grupy wiekowej) jako podstawowe badanie wykorzystuje się test HPV lub cytologię. Interwał czasowy między badaniami przesiewowymi waha się od 1 roku do 7 lat, a różnica ta wynika z rodzaju podstawowego badania przesiewowego, wieku kobiet czy regionu zamieszkania w danym kraju. 5-letni interwał czasowy w przypadku testu HPV DNA stosowany jest w Turcji, Finlandii, Holandii, Norwegii, Walii, Szkocji, Hiszpanii i we Włoszech. W Danii, Anglii i Irlandii Północnej interwał czasowy wynosi od 3 do 5 lat, natomiast w Szwecji od 5 do 7. W Niemczech wykonuje się *co-testing* co 3 lata. W Czechach badanie cytologiczne oferowane jest kobietom > 15 roku życia raz w roku, a test HPV wykonuje się dodatkowo u kobiet w wieku 35, 45 i 55 lat w przypadku prawidłowego wyniku cytologii. Dodatkowo w ramach programu test HPV może być wykorzystany jako *triage* (u kobiet w wieku zbliżonym do 35, 45 i 55 lat +364 dni) w przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego.

Wnioski

- Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie testu HPV jako podstawowe badanie przesiewowe w profilaktyce raka szyjki macicy w *triage (reflex testing)* z cytologią klasyczną lub LBC lub jako *co-testing*. Większość wytycznych wskazuje na zastosowanie testu HPV (ogółem) u kobiet powyżej 30 r.ż. Test HPV (ogółem) jest podstawowym badaniem przesiewowym w większości uwzględnionych w analizie krajów.
- Dowody naukowe wskazują, że wykorzystanie testu HPV DNA w *triage* z cytologią klasyczną było związane z wyższą czułością/wzrostem wykrywalności zmian śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) w porównaniu do cytologii klasycznej (Kotaniemi-Talonen 2008, Leinonen 2009, Anttila 2010,

Leinonen 2012). Wykazano istotnie statystycznie wyższą dodatnią wartość predykcyjną (PPV) w ramieniu HPV DNA w porównaniu do cytologii klasycznej w wykrywaniu zmian CIN2+ i CIN1+ (Leinonen 2009). Odsetek wyników fałszywie dodatnich w wykrywaniu zmian CIN1+ dla wszystkich grup wiekowych był istotnie statystycznie niższy w ramieniu testu HPV DNA w porównaniu do cytologii klasycznej. (Leinonen 2009)

- Wszystkie opublikowane analizy ekonomiczne wskazały na niższe koszty profilaktyki raka szyjki macicy przy użyciu testu HPV DNA w porównaniu z innymi interwencjami.
- Zależnie od przyjętego scenariusza w horyzoncie pięcioletnim inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) wyniosą w zależności od zgłaszalności od 76 do 486 mln zł w wariantcie 1. oraz od 34 do 216 mln zł w wariantcie 3.

Komentarz Agencji

Cytologia na podłożu płynnym (LBC) aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych. Pozytywne zaopiniowanie wariantu 3. powinno uwzględniać kwestię kwalifikacji LBC jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Podstawa prawna i historia zlecenia: pismem znak DLG.4020.11.2023.EM z 22 kwietnia 2024 r., Minister Zdrowia, na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zlecił Prezesowi Agencji przygotowanie rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „testu HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy z analizą kosztową dla zaproponowanych wariantów realizacji świadczenia-(wariant 1 i wariant 3), wskazanych w Opinii Prezesa AOTMiT z 20 lutego 2024 r. (znak: BP.422.2.2024.AZ) oraz w Raporcie w sprawie oceny świadczenia z zakresu programów zdrowotnych (Nr: WS.422.33.2023).

3.1. Historia korespondencji

Prezes NFZ. Agencja, działając na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pismem znak WS.420.5.2024.ZZCh.KGr.2 z 25 kwietnia 2024r. wystąpiła do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie opinii w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku zakwalifikowania świadczenia „testu HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy. Odpowiedź otrzymano 30 kwietnia 2024 r. (znak NFZ-DSOZ-SPZ.0140. 40.2024 2024.145931.CIZM).

Eksperci kliniczni. W toku prac analitycznych wystąpiono w dniu 26 kwietnia 2024 r. do 1 eksperta klinicznego - prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej z prośbą o przekazanie opinii eksperckiej w przedmiotowej sprawie. Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano odpowiedzi od eksperta.

4. Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia „testu HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy z analizą kosztową dla zaproponowanych wariantów realizacji świadczenia.

Zwrócono się o rekomendację dla dwóch wariantów wskazanych w Opinii Prezesa AOTMiT z 20 lutego 2024r. (znak: BP.422.2.2024.AZ) oraz w Raporcie w sprawie oceny świadczenia z zakresu programów zdrowotnych (WS.422.33.2023) jako wariant 1 i wariant 3:

- o **Wariant 1** – zakłada wykonanie testu HPV DNA u kobiet w wieku 30-64 lat co 5 lat. Podczas jednej wizyty pobierany jest materiał (2 próbki) do wykonania testu HPV DNA oraz cytologii klasycznej (triage; zwany też jako reflex-testing). Mikroskopowa ocena cytologiczna wymazu zostanie wykonana u kobiet z pozytywnym wynikiem testu na obecność HPV. Wariant zakłada wykonanie powtórnego badania cytologicznego po 6 miesiącach (po uzyskaniu wyniku NILM w triage) oraz wykonanie testu HPV DNA w trzy lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórny badaniu cytologicznym.
- o **Wariant 3** – zakłada wykonanie testu HPV DNA u kobiet w wieku 30-64 lat co 5 lat. W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku na obecność HPV, ta sama próbka materiału wykorzystana jest do wykonania cytologii na podłożu płynnym – LBC (triage; zwany też jako reflex-testing). Wariant zakłada wykonanie powtórnej cytologii LBC po 6 miesiącach (po uzyskaniu wyniku NILM w triage) oraz wykonanie testu HPV DNA w trzy lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórny badaniu cytologicznym. Należy zaznaczyć, że LBC aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.

20 lutego 2024 roku została wydana Opinia Prezesa AOTMiT (znak BP.422.2.2024.AZ) dla zakwalifikowania świadczenia „testu HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy jako podstawowego badania przesiewowego na podstawie Raportu w sprawie oceny świadczenia z zakresu programów zdrowotnych (Nr: WS.422.33.2023)¹. Wraz z pismem przewodnim MZ przekazał PPRSzM_projekt_2024, analizę interim 2023 oraz opis wyników analizy interim Pilotażu HPV DNA.

W toku realizacji prac przeanalizowano:

- aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy (PPRSzM),
- aktualne rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zastosowania testów HPV DNA w profilaktyce raka szyjki,
- dowody naukowe dotyczące skuteczności testu molekularnego HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w triage z cytologią klasyczną w porównaniu do cytologii klasycznej,
- analizy ekonomiczne dotyczące porównania testu molekularnego HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w triage z cytologią klasyczną do cytologii klasycznej oraz porównania testu molekularnego HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w triage z cytologią na podłożu płynnym do cytologii klasycznej,
- dane przekazane przez Narodowy Fundusz Zdrowia dotyczące realizacji PPRSzM za lata 2013-2023,
- wydatki płatnika publicznego w przypadku zakwalifikowania świadczenia „test HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy jako podstawowego badania przesiewowego,
- programy profilaktyczne raka szyjki macicy realizowane w innych krajach.

¹ Zlecenia z dnia 19 maja 2023 r. znak DLG.4020.11.2023.MN Minister Zdrowia, działając na mocy art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.).

4.1. Problem zdrowotny

Tabela 1. Klasyfikacja ICD 10 Rak szyjki macicy.

C 53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy	
C53.0	Błona śluzowa szyjki macicy
C53.1	Błona zewnętrzna szyjki macicy
C53.8	Zmiana przekraczająca granicę szyjki macicy
C53.9	Szyjka macicy, nie określona

Zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus*, HPV) należą do najczęstszych infekcji narządów płciowych u ludzi. W większości przebiegają bezobjawowo i ulegają samoistnej regresji. Jednak u kilku do kilkunastu procent zakażonych dochodzi do rozwoju zmian chorobowych w różnych lokalizacjach anatomicznych. Ocenia się, iż HPV odpowiada za rozwój blisko 100% stanów przedrakowych i raków szyjki macicy, 64-100% stanów przedrakowych i nowotworów pochwy, 90% nowotworów odbytu, 30% nowotworów pęcherza, 15-30% nowotworów sromu. Dotychczas sklasyfikowano ok. 200 genotypów HPV, spośród których aktualnie 14 (oznaczonych jako: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) uznaje się za genotypy wysokiego ryzyka rozwoju zmian nowotworowych. Około 70% nowotworów szyjki macicy na świecie jest wywoływanych przez HPV 16 i 18, a genotyp 16 dominuje we wszystkich HPV-zależnych nowotworach (Nowakowski 2022).

Etiologia i patogeneza

Przetrwale zakażenie HPV jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy (RSzM). Występowanie RSzM wiąże się z powszechnością występowania HPV w danej populacji. W krajach, w których odnotowuje się dużą liczbę zachorowań na ten nowotwór, około 10-20% mieszkańców jest przetrwale zakażonych HPV, podczas gdy w krajach o mniejszej zachorowalności współczynnik ten wynosi 5-10%. Innymi czynnikami ryzyka zwiększającymi prawdopodobieństwo zachorowania są: palenie papierosów, liczne porody siłami natury, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety palące równocześnie papierosy, wczesne rozpoczęcie współżycia, duża liczba partnerów seksualnych, dodatni wywiad w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, niektóre schorzenia autoimmunologiczne oraz przewlekła immunosupresja (Jach 2017).

Objawy

Rak szyjki macicy we wczesnym stadium może przebiegać bezobjawowo. Najczęstszymi objawami są nieregularne lub obfite krwawienia z pochwy, szczególnie po stosunku płciowym, między miesiączkami lub po menopauzie. Niektóre kobiety mogą zgłaszać się z wydzieliną z pochwy, która może być wodnista, cuchnąca i ropna. W przypadku zaawansowanej choroby pacjentki mogą zgłaszać się z dolegliwościami miednicy lub bólem okolicy lędźwiowej, który może promieniować wzdłuż tylnej strony kończyn dolnych. Objawy ze strony jelit i/lub pęcherza moczowego m.in. parcie na mocz, krwiomocz, zaleganie moczu w pęcherzu moczowym, trudne lub bolesne wypróżnienia lub krwawienie z odbytnicy podczas wypróżnień mogą sugerować zaawansowaną chorobę (Johnson 2019, InformedHealth 2024).

Diagnostyka

Większość zakażeń HPV ma charakter przejściowy i nie zostaje wykryta w ciągu 12-24 miesięcy. Jednak u niektórych kobiet, u których infekcja HPV utrzymuje się, ryzyko rozwoju stanów przedrakowych jest znaczące. Długotrwałe zakażenie onkogennym typem wirusa HPV jest głównym czynnikiem ryzyka powstania śródnaślennkowej neoplazji szyjki macicy (CIN), która w zależności od nasilenia zmian może zostać określona od CIN1 do CIN3 i raka.

CIN1 to płaskonabłonkowa zmiana śródnaślennkowa niskiego stopnia (LSIL). Ponad 70-80% zmian CIN1 samoistnie ustępuje bez leczenia lub staje się niewykrywalna. Zatem CIN1 odzwierciedla raczej stan infekcji niż etap rozwoju choroby. CIN2 obejmuje dysplazję średniego stopnia, a CIN3 dysplazję wysokiego stopnia (HSIL) oraz raka *in situ*. CIN2 jest zmianą, która rzadziej ewoluuje w raka. Roczny wskaźnik regresji CIN2 u dorosłych kobiet wynosi od 15 do 23%, przy czym do 55% ulega regresji w ciągu 4-6 lat. Tylko około 2% zmian CIN2 przekształca się w CIN3 w tym samym okresie. CIN3 jest to stan przedrakowy z potencjałem progresji do raka inwazyjnego w tempie od 0,2% do 4% w ciągu 12 miesięcy. Nieleczony CIN3 ma 30% prawdopodobieństwo przekształcenia się w raka inwazyjnego w okresie 30 lat, jednakże tylko około 1% prawidłowo leczonych CIN3 stanie się rakiem inwazyjnym. Czas od zakażenia wirusem HPV do rozwoju raka szyjki macicy wynosi zazwyczaj 20 lat, dlatego też rzadko dochodzi do szybkiej progresji raka szyjki macicy (Chan 2019).

Podstawą profilaktyki inwazyjnego raka szyjki macicy jest wykrywanie choroby na etapie stanu przedrakowego. Cytologia eksfoliacyjna, czyli poszukiwanie komórek nowotworowych wśród komórek znajdujących się w wydzielinie gruczołów, wysiękach, przesiekach lub zeskrabinach z powierzchni różnych narządów, umożliwia wczesne wykrycie zmian nowotworowych (Kozakiewicz 2003).

Ocenę cytologii szyjki macicy dokonuje się w systemie Bethesda. Według tego systemu wynik badania powinien zawierać m.in. ocenę jakości ocenianego rozmazu tzn. zawartość elementów komórkowych świadczących o pobraniu materiału z odpowiedniego miejsca. Sposób przekazania informacji polega na opisowym charakterze rozpoznania. Stosowanie określeń pozwala na jak najpełniejszą korelację obrazu cytologicznego z rozpoznaniem i terminologią histopatologiczną (Szczeklik 2023).

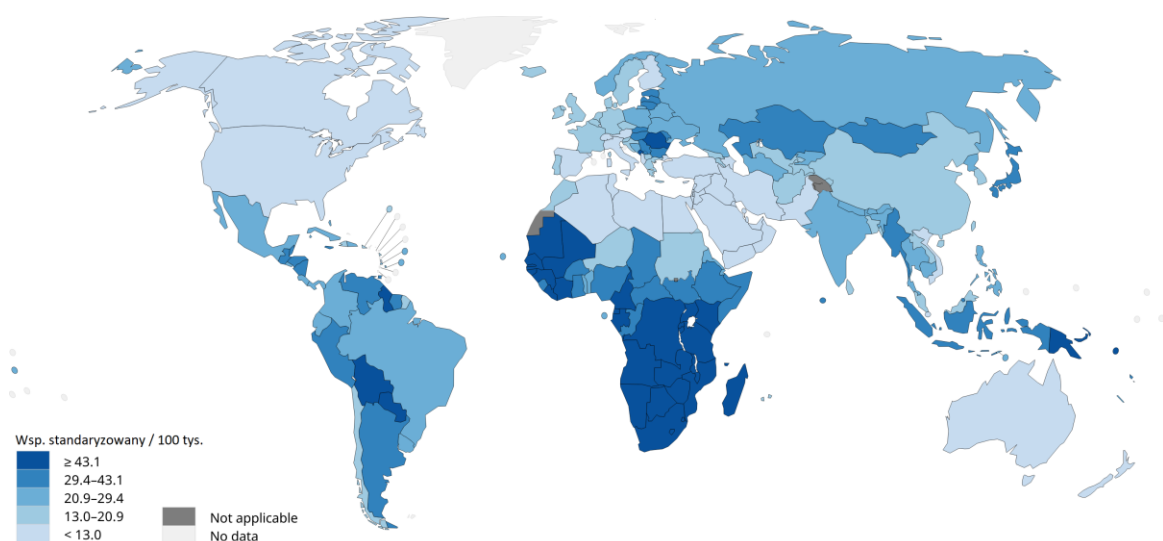
Leczenie

Leczenie RSzM jest zróżnicowane i zależne od stopnia nowotworu. Wykorzystywane są zabiegi chirurgiczne, chemioterapia oraz radioterapia, której udział procentowy w leczeniu jest największy (58%). Jedynie w bardzo wczesnym stadium zastosowanie znajduje terapia oszczędzająca w postaci szerokiej konizacji lub amputacji szyjki. W I stadium z wyboru stosowane jest leczenie chirurgiczne w postaci radykalnej histerektomii, tzn. wycięcie szyjki oraz trzonu macicy wraz z przydatkami i przymaciczami, a także operacyjne usunięcie węzłów zlokalizowanych w miednicy mniejszej. Innym możliwym leczeniem do zastosowania na tym etapie jest radioterapia. W stadium II i III główną metodą terapeutyczną jest zastosowanie radiochemioterapii. W stopniu IV największą rolę odgrywa leczenie paliatywne (Wilczek 2020).

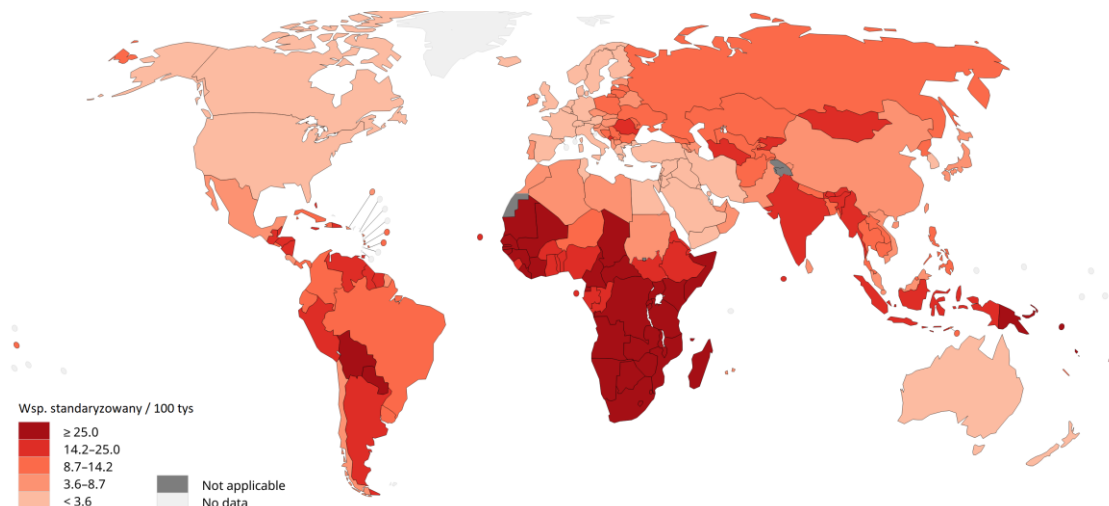
Epidemiologia

Rak szyjki macicy, obejmujący dwa główne typy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (SCC) i gruczolakorak (AC), jest czwartym pod względem częstości występowania nowotworem u kobiet na świecie. W 2018 r. odnotowano ok. 570 tys. nowych przypadków zachorowań (13,1/100 000 kobiet) wśród osób w wieku poniżej 50 lat. Prawie wszystkie raki płaskonabłonkowe niektóre gruczolakoraki szyjki macicy są powiązane z HPV, a gruczolakorak występuje rzadko w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym. Na całym świecie wirusy HPV 16 i 18 łącznie odpowiadają za 71% przypadków zachorowań na raka szyjki macicy, a odsetek ten wzrasta do 90% w przypadku wirusa HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58. HPV 16 jest typem bardziej dominującym w płaskonabłonkowym RSzM, podczas gdy HPV 18 jest bardziej rozpowszechniony w gruczolakoraku. W 2018 r. RSzM był odpowiedzialny za 3,3% zgonów z powodu nowotworów powodując ponad 300 000 zgonów, z czego ponad 85% miało miejsce w krajach o niskich i średnich dochodach. Około 98% zgonów z powodu RSzM przypisuje się wirusom HR-HPV. Szacuje się, że najwyższy odsetek zgonów przypisywanych HR-HPV występuje w Afryce (31,5/100 000 kobiet rocznie), szczególnie w Afryce Subsaharyjskiej (75,3/100 000 kobiet rocznie), natomiast najniższy odsetek zgonów odnotowano w Azji (10,2/100 000 kobiet rocznie). Wirusy HR-HPV są bardziej rozpowszechnione w krajach rozwijających się, głównie ze względu na niedobory i/lub brak dostępu do opieki zdrowotnej, większą częstość występowania pacjentów z obniżoną odpornością, niedostatek programów badań przesiewowych oraz niski wskaźnik szczepień (Williams 2022).

Rysunek 1. Szacowany standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy wśród kobiet w wieku 25-64 lat w 2020 r. (IARC WHO).

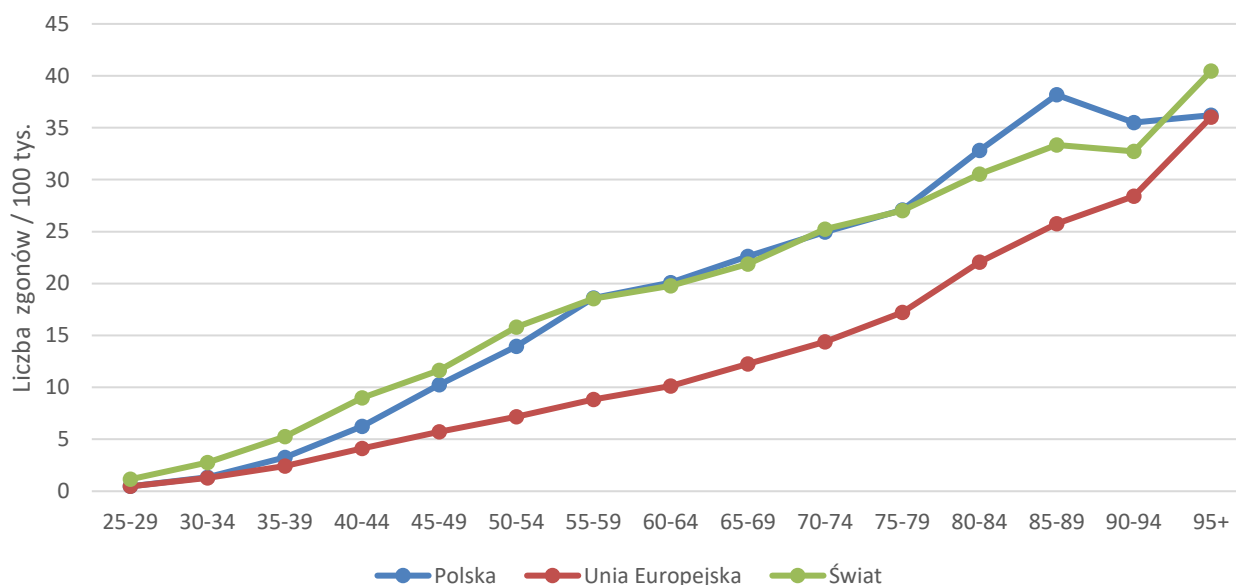


Rysunek 2. Szacowany standaryzowany względem wieku współczynnik umieralności na raka szyjki macicy wśród kobiet w wieku 25-64 lat w 2020 r. (IARC WHO).



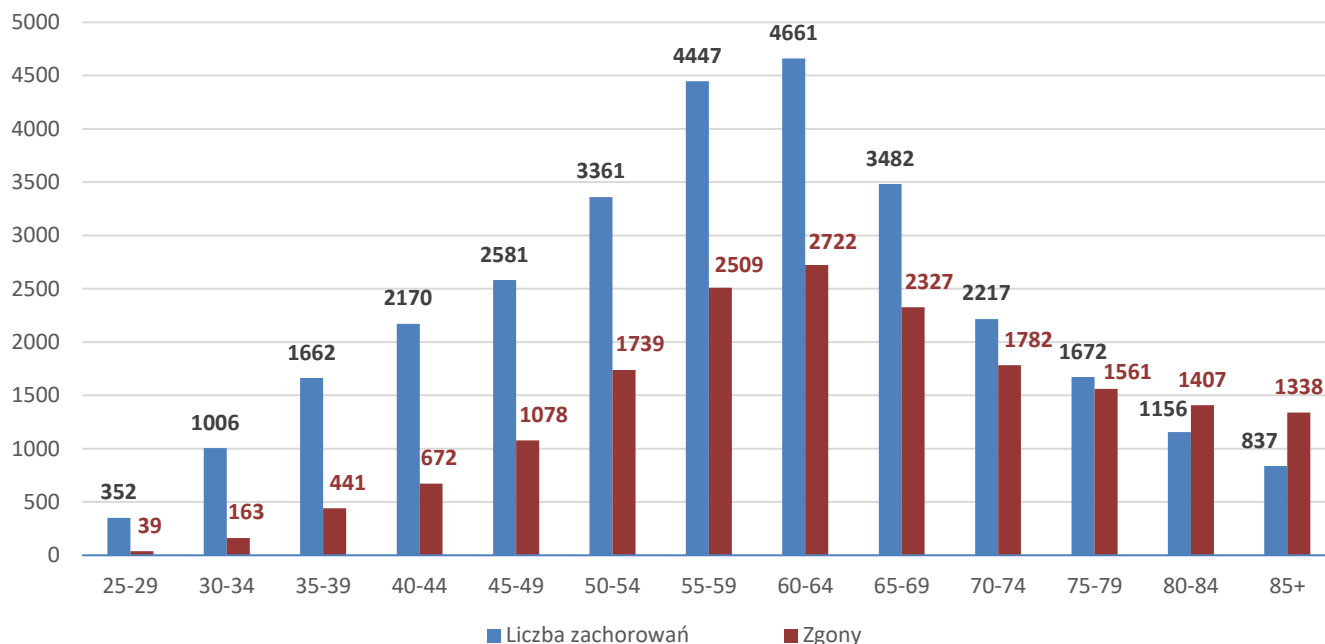
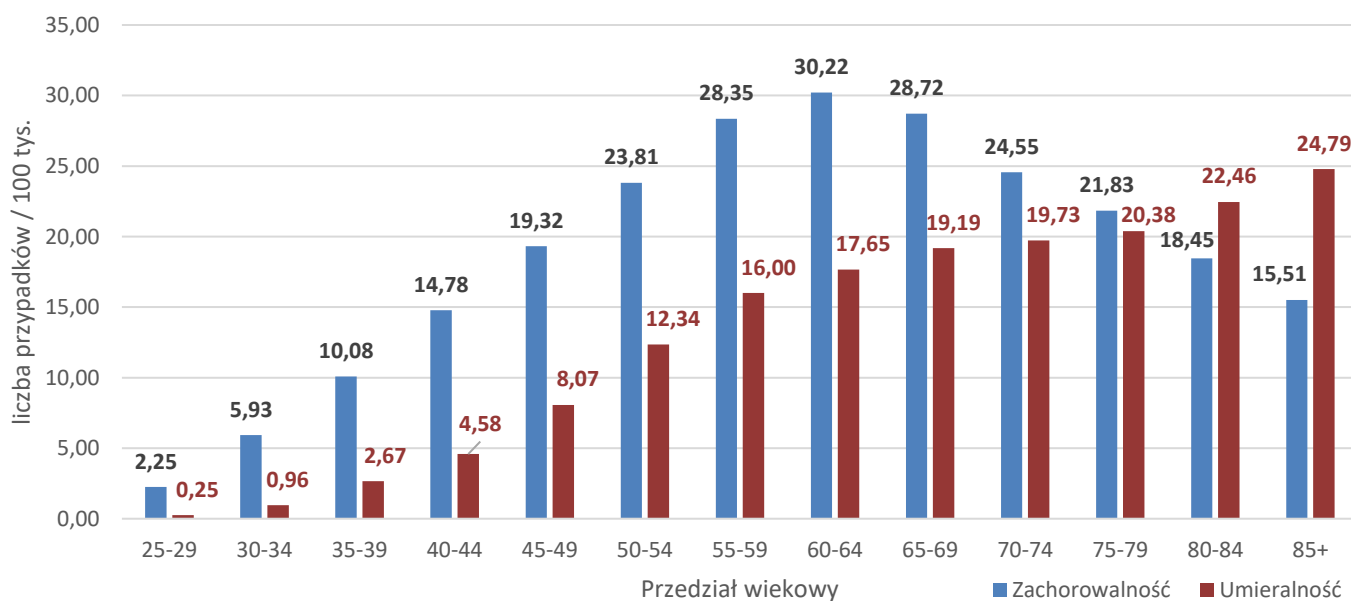
Dane gromadzone w ramach badania GBD 2019 wskazują na znacznie wyższą umieralność z powodu zachorowania na raka szyjki macicy w Polsce w stosunku do średniej umieralności dla krajów Unii Europejskiej (Rysunek 3). Współczynnik umieralności w Polsce jest natomiast zbliżony do globalnego w każdym przedziale wiekowym (IHME).

Rysunek 3. Umieralność z powodu raka szyjki macicy (ICD-10: B.1.15) wyrażona w liczbie zgonów / 100 tys. os. dla Polski, Unii Europejskiej i świata w roku 2019 w podziale na poszczególne kategorie wiekowe (IHME).

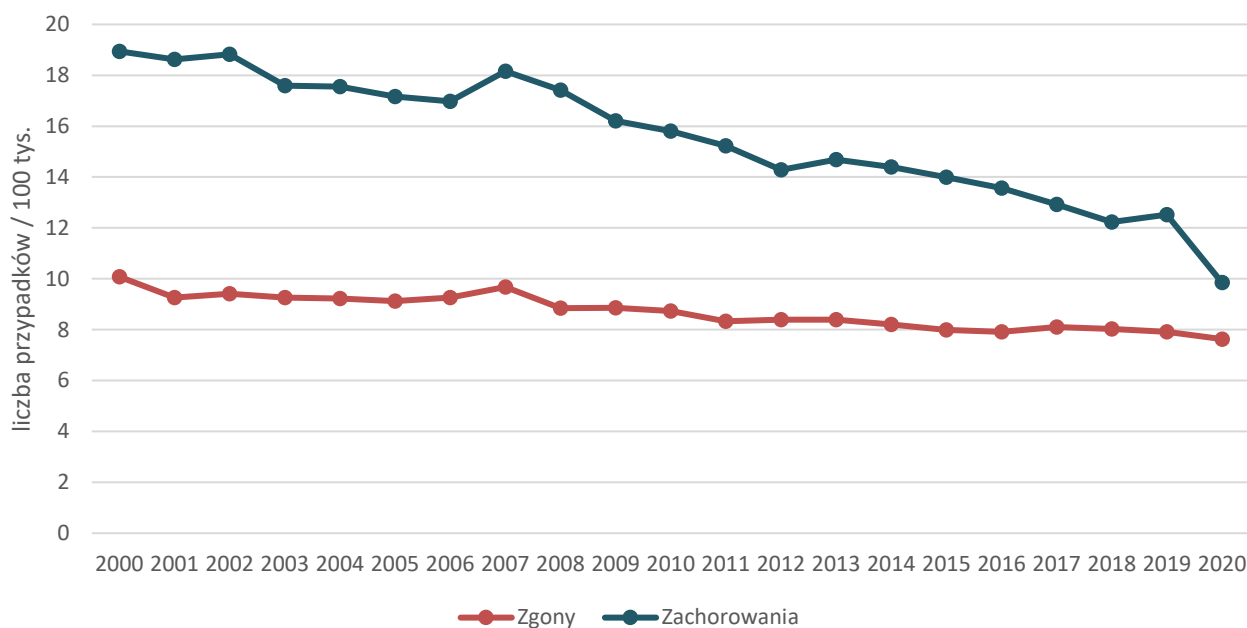


Polska

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w latach 2010-2020, RSzM był w Polsce ósmym co do ilości zgonów (łącznie 17 793 zgony) i dziewiątym co do częstości zachorowań nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet (29 668 przypadków). RSzM odpowiadał w badanym okresie za 3,33% zachorowań oraz 3,7 % zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet ogółem (KRN). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów największy wskaźnik zachorowań i zgonów odnotowano w przedziale wiekowym 55-59 (odpowiednio 4 447 i 2 509) i 60-64 lat (4 66 i 2 722).

Rysunek 4. Liczba zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem szyjki macicy w Polsce w latach 2010 – 2020 w poszczególnych przedziałach wiekowych (KRN).**Rysunek 5. Zachorowalność i umieralność spowodowana rakiem szyjki macicy w Polsce w latach 2010-2020 w poszczególnych przedziałach wiekowych (KRN).**

W Polsce w latach 2000-2020 liczba zachorowań na raka szyjki macicy wykazuje trend malejący (Rysunek 6), gdzie następuje zmniejszenie o połowę wartości z 18,94 do 9,85 przypadków/100 tys. Nagły spadek liczby zarejestrowanych zachorowań występuje pomiędzy rokiem 2019, a 2020, co może się wiązać z ogłoszeniem stanu epidemii COVID-19. Współczynnik zgonów maleje przy tym nieznacznie z wartości 10,08 do 7,63 utrzymując mniejszą dynamikę zmian w porównaniu do wskaźnika zachorowań.

Rysunek 6. Wskaźnik zachorowalności i umieralności dla raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000-2020 (KRN).

Profilaktyka

Profilaktyka pierwotna

Aktualnie jedną z najskuteczniejszych form profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy są szczepienia przeciwko czynnikowi etiologicznemu choroby wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) (Nowakowski 2023). Szczepionki zastosowane przed kontaktem z wirusem mają wysoką skuteczność w profilaktyce zaawansowanych stanów przedrakowych i raka wywołanych przez genotypy HPV 16 i 18 oraz częściową skuteczność wobec zakażeń innymi typami (tzw. ochrona krzyżowa). Szczepienia umożliwiają redukcję ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy o ok. 70% w ciągu całego życia zaszczepionych dziewcząt. Istotną rolę w profilaktyce raka szyjki macicy odgrywa również edukacja i promocja zdrowia. Szerokie rozpowszechnienie wiedzy na temat istniejących rozwiązań służących ochronie przed zakażeniem wirusem HPV oraz o czynnikach, które mogą przyczynić się do zakażenia nim może mieć wpływ min. na zwiększenie zainteresowania szczepieniami przeciwko HPV oraz w populacyjnych badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy (Nowakowski 2013).

Profilaktyka wtórna

Rak szyjki macicy to choroba, w której profilaktyka wtórna, czyli działania mające na celu wczesne rozpoznanie choroby w stadium przedklinicznym i wdrożenie leczenia, odgrywa bardzo duże znaczenie. Realizacji tego celu służą m. in. profilaktyczne, populacyjne programy badań przesiewowych (Nowakowski 2013).

4.2. Oceniana technologia medyczna

Test HPV DNA jest badaniem molekularnym stosowanym w diagnostyce *in vitro* do jakościowego wykrywania wirusa brodawczaka ludzkiego w wymazie pobranym z szyjki macicy. Najlepiej opisanymi metodami służącymi wykryciu obecności materiału genetycznego wirusa HPV w komórkach są metoda hybrydyzacji (HC2) oraz PCR (Młynarczyk-Bonikowska 2024).

Test HPV DNA może być wykonywany jednocześnie z cytologią (ang. *co-testing*) lub następowo po nieprawidłowym wyniku cytologii (ang. *reflex testing*) (Zhu 2023).

Obecnie FDA (*Food and Drug Administration*) dopuszcza stosowanie sześciu testów HPV DNA: Alinity mhrHPV, Hybrid Capture 2, Cervista hrHPV i Cervista HPV 16/18, Cobas i Onclarity. Wszystkie z nich z wyjątkiem testu Cervista HPV 16/18 wykrywają co najmniej trzynaście typów wirusa o największym potencjale onkogennym (Remjasz 2022).

Tabela 2. Zestawienie i charakterystyka testów HPV DNA zatwierdzonych przez FDA (FDA.GOV, Zhu 2023).

Test	Data i zakres dopuszczenia do obrotu	Charakterystyka	Liczba wykrywanych typów wirusa HPV
Digene Hybrid Capture 2 (HC2) High-Risk HPV DNA Test (Qiagen)	Zatwierdzony przez FDA w 2001 <ul style="list-style-type: none"> testowanie następowe (ang. <i>reflex testing</i>) badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>) 	Test jakościowy Brak wbudowanej kontroli wewnętrznej Test oparty na amplifikacji w fazie ciekłej oraz hybrydacji DNA wirusa na mikroplótkach	Test wykrywa 13 typów wirusa HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68
Alinity mhrHPV	Zatwierdzony przez FDA w 2023 <ul style="list-style-type: none"> test <i>triage</i> (w przypadku wyniku ASC-US w badaniu cytologicznym), badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>) samodzielny test w podstawowym badaniu przesiewowym (ang. <i>primary screening</i>) 	Test jakościowy Wbudowana kontrola (gen kodujący beta-globinę) Test amplifikacji sygnału DNA metodą PCR ukierunkowany na gen L1	Test wykrywa 14 typów wirusa HPV: <ul style="list-style-type: none"> indywidualne genotypowanie trzech typów HPV: 16, 18 i 45, pozostałe 11 typów wykrywane w 2 pulach genotypów: 31/33/52/58 i 35/39/51/56/59/66/68
Cervista hrHPV oraz Cervista HPV 16/18 (Hologic)	Zatwierdzony przez FDA w 2009 <ul style="list-style-type: none"> testowanie następowe (ang. <i>reflex testing</i>) badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>) 	Test jakościowy Wbudowana kontrola (Gen HIST2H2BE) Test amplifikacji sygnału DNA (non-PCR; wykorzystuje dwa rodzaje reakcji izotermicznych) ukierunkowany na geny L1, E6 i E7	Test Cervista hrHPV wykrywa 14 typów wirusa HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 (nie określa konkretnego typu HPV) Test Cervista HPV 16/18 wykrywa wyłącznie obecność typów 16 i 18
Cobas 4800 HPV Test (Roche)	Zatwierdzony przez FDA w 2011 <ul style="list-style-type: none"> testowanie następowe (ang. <i>reflex testing</i>) w 2014 badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>) w połączeniu z Hologic ThinPrepTM samodzielny test w podstawowym badaniu przesiewowym (ang. <i>primary screening</i>) 	Test jakościowy Wbudowana kontrola wewnętrzna (gen kodujący beta-globinę) Test DNA oparty na qPCR w czasie rzeczywistym jest ukierunkowany na gen L1 wirusa HPV.	Test wykrywa 14 typów wirusa HPV: <ul style="list-style-type: none"> genotypowanie typów 16 i 18, pozostałe 12 typów (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68) wykrywane w jednej puli
Cobas 6800/8800 HPV Test (Roche)	Zatwierdzony przez FDA w 2011 <ul style="list-style-type: none"> samodzielny test w podstawowym badaniu przesiewowym (ang. <i>primary screening</i>) w 2020 badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>), test <i>triage</i> (w przypadku wyniku ASC-US w badaniu cytologicznym), 		
BD Onclarity HPV Assay (Becton, Dickinson and Company)	Zatwierdzony przez FDA w 2018 <ul style="list-style-type: none"> testowanie następowe (ang. <i>reflex testing</i>) badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>) w połączeniu z SurePath SpecimensTM jako samodzielny test w podstawowym badaniu przesiewowym (ang. <i>primary screening</i>) 	Test jakościowy Wbudowana kontrola wewnętrzna (gen kodujący beta-globinę) Test DNA oparty na reakcji PCR ukierunkowany na onkogeny E6/E7.	Test wykrywa 14 typów wirusa HPV: <ul style="list-style-type: none"> indywidualne genotypowanie 6 typów HPV: 16, 18, 45, 31, 51 i 52, pozostałe 8 typów HPV wykrywane w 3 pulach genotypów: 33/58, 35/39/68 i 56/59/66

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy z 2022 roku zalecają następujące testy HPV DNA jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy, które są w pełni zwalidowane dla skринingu RSzM:

- Alinity mhrHPV Assay (Abbott, Wiesbaden, Niemcy),
- Anyplex II hrHPV Detection (Seegene, Seul, Korea Południowa),
- Cobas 4800 HPV Test (Roche Molecular System, Pleasanton, CF, USA),
- Cobas 6800 HPV Test (Roche Molecular System, Pleasanton, CF, USA),
- HPV-Risk Assay (Self-Screen BV, Amsterdam, Holandia),
- Onclarity HPV Assay (BD Diagnostics, Sparks, MD, USA),
- PapilloCheck HPV-Screening Test (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Niemcy),
- RealTime High Risk HPV Test (Abbott, Wiesbaden, Niemcy),
- Xpert HPV (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA). (PTKiPSM 2022)

W proponowanym programie „Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce_ projekt 2024” wymieniono aktualnie zwalidowane testy wykrywające HPV DNA:

- Alinity mhrHPV Assay (Abbott, Wiesbaden, Niemcy),
- Anyplex II hrHPV Detection (Seegene, Seul, Korea Południowa),
- The CLART HPV4S assay (CLART4S, Genomica, Madrid, Spain),
- Cobas 4800 HPV Test (Roche Molecular System, Pleasanton, CA, USA),
- Cobas 6800 HPV Test (Roche Molecular System, Pleasanton, CA, USA),
- HPV-Risk Assay (Self-Screen BV, Amsterdam, Holandia),
- NeuMoDx HPV assay (Ann Arbor, MI, USA),
- Onclarity HPV Assay (BD Diagnostics, Sparks, MD, USA),
- OncoPredict HPV® SCR assay (Hiantis),
- PapilloCheck HPV-Screening Test (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Niemcy),
- RealTime High Risk HPV Test (Abbott, Wiesbaden, Niemcy),
- Xpert HPV (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)

Zlecenie MZ ogranicza się do oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia testu HPV DNA jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w PPRSzM, nie uwzględnia testów hrHPV które uwzględniono w proponowanym programie profilaktyki, tj. Alinity mRNA HPV Assay (Abbott, Wiesbaden, Niemcy) i Aptima HPV assay (Hologic Gen-Probe, San Diego, CA).

4.3. Aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce

Celem programu profilaktyki raka szyjki macicy jest zmniejszenie wskaźnika umieralności kobiet na raka szyjki macicy do poziomu osiągniętego w krajach Unii Europejskiej oraz zwiększenie wiedzy kobiet na temat profilaktyki raka szyjki macicy i wprowadzenie na terenie całego kraju jednolitego modelu postępowania diagnostycznego. (PRSzM 2023)

Od 1 listopada 2023 roku program adresowany jest do kobiet w wieku **25-64 lata**:

- które nie miały wykonanej cytologii w ciągu ostatnich 3 lat;
- obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV – typem wysokiego ryzyka), które nie miały wykonanej cytologii w ciągu ostatnich 12 miesięcy (Profilaktyka NFZ).

Do udziału w programie nie jest wymagane skierowanie. Akcję informacyjną o programie prowadzą świadczeniodawcy realizujący program.

Warunki finansowania świadczeń w poszczególnych etapach realizacji programu

Świadczeniodawca obowiązany jest posiadać dostęp do Internetu umożliwiający prowadzenie elektronicznej sprawozdawczości realizacji Programu w oparciu o narzędzie informatyczne udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia (Zarz.111/2022/DSOZ).

Etap podstawowy

Pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego (etap podstawowy programu profilaktyki raka szyjki macicy) jest realizowane w ramach:

- 1) ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w zakresie położnictwa i ginekologii, jako porada z katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych,
- 2) podstawowej opieki zdrowotnej przez położną POZ.

Świadczeniodawca obowiązany jest do zarejestrowania świadczeniobiorcy w systemie informatycznym udostępnionym przez Narodowy Fundusz Zdrowia nie później niż w dniu badania. (Profilaktyka NFZ 2024)

Etap diagnostyczny

1) wykonanie oceny mikroskopowej materiału cytologicznego przesłanego przez realizatora etapu podstawowego programu i jego opisanie w systemie informatycznym udostępnionym przez Narodowy Fundusz Zdrowia w celu prowadzenia elektronicznej sprawozdawczości, w module przypisanym danej pacjentce;

- 2) przesłanie wyniku do poradni, która pobrała materiał do badania;
- 3) prowadzenie elektronicznej sprawozdawczości w zakresie badanych kobiet oraz wyników badań cytologicznych w systemie informatycznym udostępnionym przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Etap pogłębionej diagnostyki

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

W celu realizacji programu świadczeniodawca może uzyskać udokumentowaną zgodę od świadczeniobiorcy, która zapewni możliwość przekazywania w uzasadnionych przypadkach informacji (np. wezwania po odbiór wyników badań).

Wskazanie dalszych procedur diagnostycznych i leczniczych

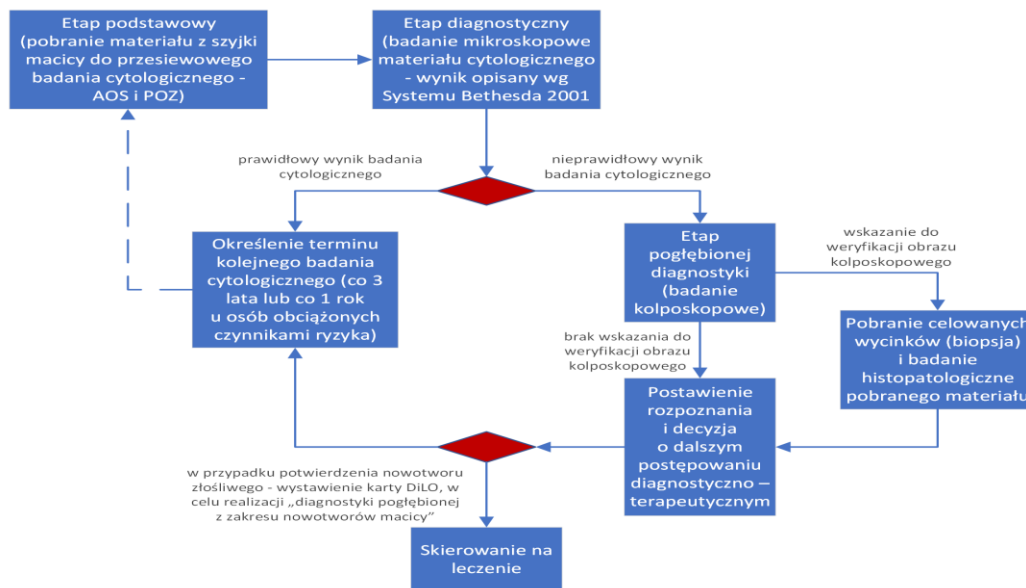
Kobiety, u których rozpoznano raka szyjki macicy lub inne schorzenia wymagające leczenia specjalistycznego, zostają skierowane (poza programem) na dalsze badania diagnostyczne lub leczenie do świadczeniodawców posiadających z Narodowym Funduszem Zdrowia umowy w odpowiednich rodzajach świadczeń.

Wskaźniki monitorowania oczekiwanych efektów

- 1) zgłaszalność na badania:
 - a) liczba kobiet w populacji określonej programem,
 - b) liczba kobiet, do których wysłano imienne zaproszenia,
 - c) liczba kobiet, które zgłosiły się do programu po otrzymaniu zaproszenia,
 - d) liczba kobiet, które zostały poinformowane przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej o konieczności wykonania badania cytologicznego;
- 2) efekty badań:
 - a) liczba kobiet, u których wykonano badanie cytologiczne,
 - b) liczba kobiet z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego,
 - c) liczba kobiet skierowanych do etapu pogłębionej diagnostyki,
 - d) liczba kobiet, którym zalecono ponowne badanie po 12 miesiącach,
 - e) liczba kobiet z rozpoznaniem stanu przedrakowego,
 - f) liczba kobiet z rozpoznaniem raka inwazyjnego szyjki macicy;
- 3) jakość badań - odsetek rozmazów nienadających się do oceny (dopuszcza się nie więcej, niż 3%).

Procentowe zestawienie jakości rozmazów określonych w pkt 3 przedstawione jest w raporcie „Analiza wyników badań cytologicznych” w SIMP. Oddział Funduszu monitoruje ten parametr nie rzadziej niż co 6 miesięcy (Zarz.111/2022/DSO).

Rysunek 7. Schemat postępowania diagnostycznego w ramach Programu Profilaktyki RSzM.



4.3.1. Porównanie zakresu oraz warunków realizacji proponowanego oraz aktualnego PPRSzM

Poniżej przedstawiono zakres oraz warunki realizacji Programu profilaktyki raka szyjki macicy na etapie podstawowym i diagnostycznym oraz proponowanego Projektu PPRSzM przygotowanego w ramach realizacji zapisów Narodowej Strategii Onkologicznej.

Różnice w zakresie oraz warunkach realizacji programu występują zarówno na etapie podstawowym, jak i etapie diagnostycznym. Porównując oba PPRSzM wskazuje się na następujące różnice:

Etap podstawowy

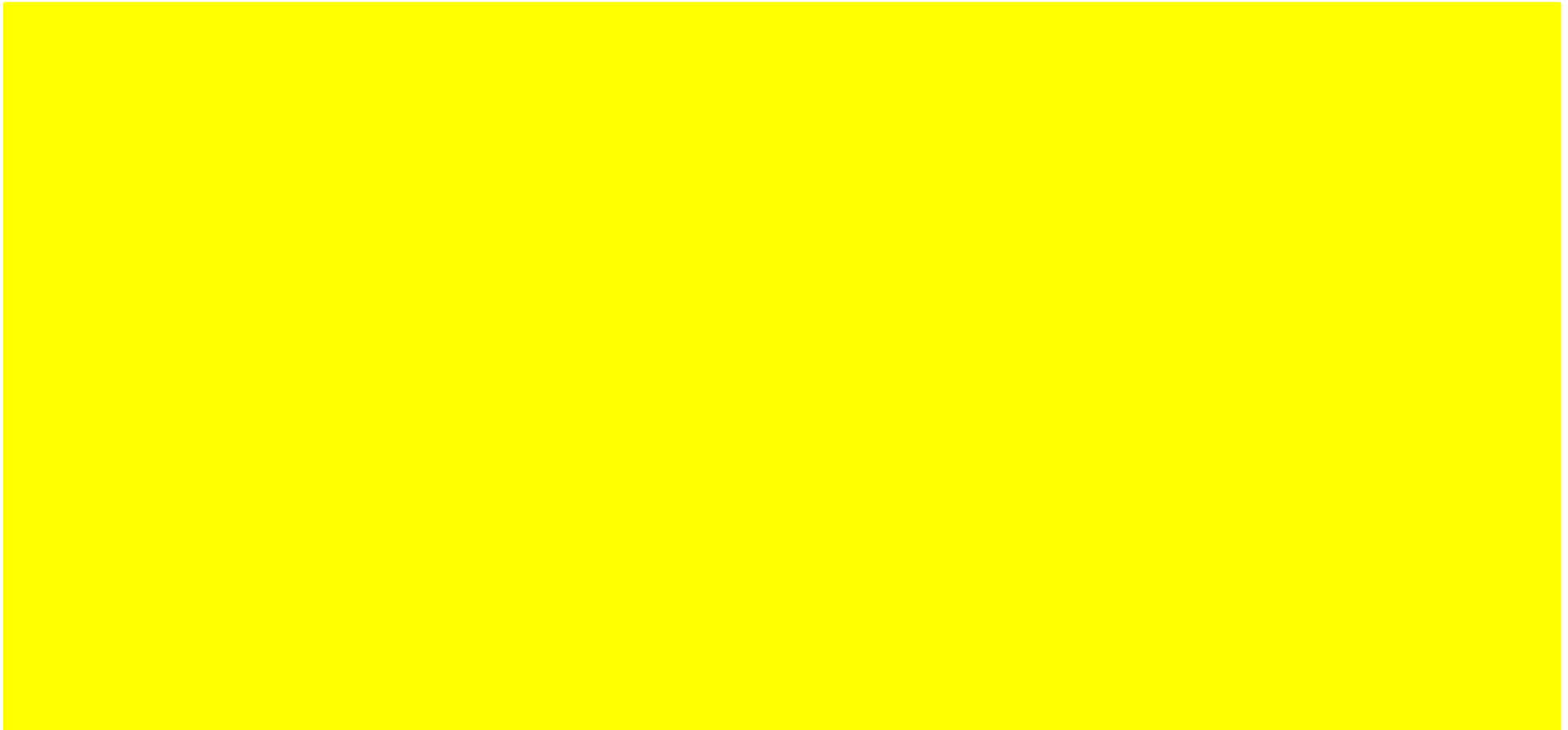
[Redacted content]

[Redacted text block]

4.4. Proponowany oraz rozważany algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat

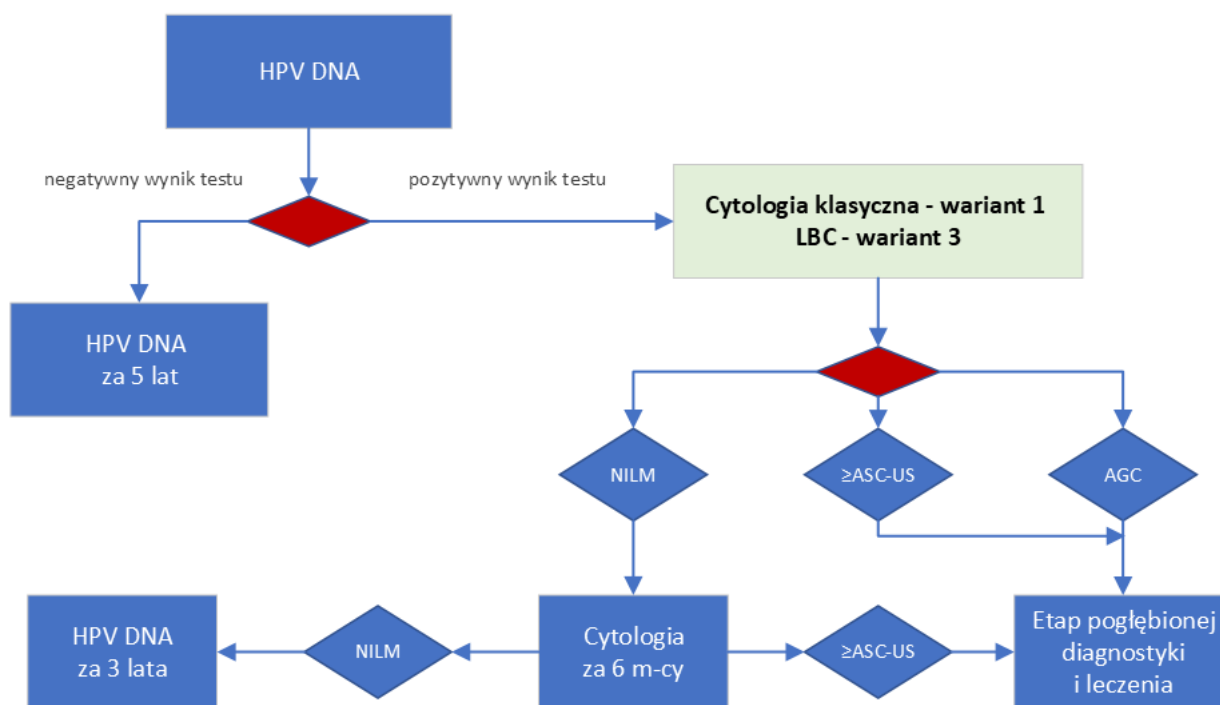
Poniżej przedstawiono proponowany oraz rozważany algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat w skryningu opartym o testy hrHPV (Rysunek 8, Rysunek 9).

Rysunek 8. Proponowany algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat w skryningu opartym o testy hrHPV.





Rysunek 9. Rozważany algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat w skriningu opartym o testy hrHPV.



4.5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano opinii od eksperta klinicznego. Poniżej przedstawiono podsumowanie opinii ekspertów z opracowania nr WS.422.33.2023 z 15.02.2024 r., które dotyczyło przygotowania opinii przez Prezesa Agencji dla zakwalifikowania świadczenia „testu HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy jako podstawowego badania przesiewowego.

Opinie Ekspertów klinicznych zgodnie wskazują na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce.

Populację docelową dla badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy opartych na teście HPV DNA (hrHPV) powinny stanowić kobiety w wieku 30-64 lat. Jeden ekspert wskazał, że objęcie kobiet w wieku 25-29 lat badaniami przesiewowymi opartymi na hrHPV w Polsce wymaga dalszych analiz.

Eksperci zgodnie wskazali na 5-letni interwał czasu w odniesieniu do wykonywania testu HPV DNA w ogólnej populacji docelowej.

W opinii Ekspertów laboratoria diagnostyczne w Polsce są przygotowane do wykonywania testów HPV DNA. W Polsce należy dążyć do pozostawienia max. 20 dużych laboratoriów, które będą realizować badania w ramach programu PPRSzM po wprowadzeniu diagnostyki molekularnej.

4.6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 8 maja 2024 r. przeprowadzono przegląd baz informacji medycznych (PubMed, Embase, Cochrane), stron internetowych polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji zajmujących się programami profilaktycznymi raka szyjki macicy oraz wybranych organizacji EBM/HTA. Wyszukiwaniem objęto okres 2018-2024 r.:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance>
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
- Alberta Health Services, <https://www.albertahealthservices.ca/>
- Guidelines International Network (GIN), <https://g-i-n.net/>
- Belgian Healthcare Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/en>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines>
- Australia and New Zealand Guidelines, <https://anz-guideline-network.webnode.page/anz-guidelines/>
- Therapeutic Goods Administration (TGA), <https://www.tga.gov.au/>
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), <https://www.ahrq.gov/>
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>
- The Registered Nurses Association of Ontario, <https://rnao.ca/>
- Institute for Clinical Systems Improvement, <https://www.icsi.org/>
- American Society of Clinical Oncology, <https://www.asco.org/>

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania testów HPV DNA w profilaktyce raka szyjki macicy przeprowadzono przeszukanie wolnotekstowe powyższych stron. Podczas wyszukiwania użyto m.in. następujących słów kluczowych: *Human Papillomavirus DNA Tests*, *hrHPV*, *high risk HPV*, *Cervical Intraepithelial Neoplasia*, *Uterine Cervical Neoplasms*.

Do niniejszego opracowania włączono osiem rekomendacji zagranicznych opublikowanych w latach 2018-2024 r.: BCC 2024, CCA 2022, CDC 2021, GGPO 2022, WHO 2021, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018 oraz 2 rekomendacje krajowe: PTGiP 2022 i PTKiPSM 2022.

Wytyczne uwzględniają metody i schematy badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy oparte na podstawowym badaniu przesiewowym z zastosowaniem testu HPV, testu HPV z cytologią (*co-testing*) lub cytologii.

Wytyczne PTGiP 2022 zalecają stosowanie testu hrHPV, *co-testing* lub badania cytologicznego (cytologia klasyczna lub LBC) jako podstawowego badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy, natomiast wytyczne PTKiPSM 2022 zalecają wykonanie badania cytologicznego (cytologia klasyczna lub LBC) w przypadku braku możliwości wykonania testu hrHPV lub *co-testingu*.

Odnalezione zagraniczne wytyczne zalecają stosowanie testu HPV jako podstawowego badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy (BCC 2024, WHO 2021, CCA 2022, GGPO 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018) lub *co-testing* (GGPO 2022, ACS 2020, USPSTF 2018), bądź dopuszczają kontynuowanie badań przesiewowych z wykorzystaniem badania cytologicznego (WHO 2021, BCC 2024, ACS 2020, CADTH 2019).

W ramach rekomendowanych metod postępowania weryfikującego (*triage*) w przypadku dodatniego wyniku podstawowego testu przesiewowego HPV zalecane jest częściowe genotypowanie HPV (PTKiPSM 2022, PTGiP 2022, WHO 2021, GGPO 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018) lub badanie cytologiczne (BCC 2024, PTKiPSM 2022, WHO 2021, GGPO 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018).

Interwał pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi w kierunku raka szyjki macicy w przypadku stosowania testu HPV lub *co-testingu* wynosi 5 lat (BCC 2024, CCA 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018), 5-10 lat (WHO 2021) lub co najmniej 3 lata (GGPO 2022). Krótsze interwały czasowe pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi zalecane są dla osób z grup szczególnego ryzyka np. z niedoborami odporności, narażonych na działanie DES w życiu płodowym, po leczeniu chirurgicznym zmian 2 (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia, ang. *cervical intraepithelial neoplasia grade II*), CIN3 (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia, ang. *cervical intraepithelial neoplasia grade III*) lub raka.

W przypadku, gdy podstawowym badaniem przesiewowym jest test HPV lub *co-testing* zaleca się rozpoczęcie badań przesiewowych powyżej 25 roku życia (BCC 2024, PTKiPSM 2022, CCA 2022, ACS 2020, CADTH 2019). Pozostałe wytyczne (WHO 2021, GGPO 2022, PTGiP 2022 i USPSTF 2018) zalecają rozpoczęcie badań przesiewowych powyżej 30 roku życia.

Poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej w zakresie ocenianego problemu zdrowotnego. Szczegółowe zestawienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania testów HPV DNA w profilaktyce raka szyjki macicy przedstawiono w załączniku 11.4

Tabela 3. Zestawienie kluczowych zaleceń wytycznych postępowania klinicznego w zakresie testów HPV DNA.

Źródło	Populacja docelowa	Podstawowe badania przesiewowe	Interwał	Postępowanie weryfikujące (<i>triage</i>)*	Dodatkowe informacje (grupy ryzyka, zalecane interwały między testami)
Rekomendacje krajowe					
PTGiP 2022	Kobiety >30 r. ż. (u kobiet <30 r.ż. - screening cytologiczny)	test hrHPV – preferowane test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>) - opcjonalne cytologia - opcjonalne	3-5 lat	test HPV test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>) cytologia	W grupie osób z zaburzeniami immunologicznymi zalecane interwały czasowe wykonywania badań cytologicznych, testów hrHPV oraz testów połączonych (test HPV + badanie cytologiczne) wynoszą 12 miesięcy.
PTKiPSM 2022	kobiety >25 r.ż.	test hrHPV z następową cytologią dla wyników hrHPV dodatnich - preferowane test HPV + cytologia LBC (<i>co-testing</i>) - opcjonalne W przypadku braku możliwości wykonania testu hrHPV lub <i>co-testingu</i> : <u>cytologia LBC</u> (zalecana) lub <u>cytologia klasyczna</u> (akceptowalna, gdy niedostępna jest LBC).	3-5 lat	cytologia test HPV test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>)	W grupie osób z deficytem odporności badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy powinny być przeprowadzane obligatoryjnie co 12 miesięcy.
Rekomendacje zagraniczne					
BCC 2024	Kobiety w wieku 25-69 lat	test HPV z częściowym genotypowaniem, LBC	3 lata – cytologia LBC 5 lat – test HPV	cytologia LBC	<u>Osoby z obniżoną odpornością</u> z negatywnym wynikiem testu HPV – test HPV co 3 lata, zakończenie badań w wieku 74 lat, pod warunkiem, że w wieku od 69 do 74 lat uzyskali ujemny wynik testu przesiewowego w kierunku HPV i nie są aktywnie monitorowani pod kątem nieprawidłowości prekursorowych; pacjentów z hrHPV + należy kierować bezpośrednio na kolposkopię. <u>Osoby narażone na DES</u> do 69 roku życia coroczne badanie kolposkopowe wraz z co-testem (badanie HPV i cytologia).
GGPO 2022	Kobiety >30 r.ż.	test HPV - preferowane test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>) - opcjonalne cytologia - opcjonalne	3-5 lat	test HPV cytologia test p16/Ki-67	-
CCA 2022	Kobiety w wieku 25-69	test HPV z częściowym genotypowaniem	Co 5 lat	Cytologia LBC	<u>Kobiety z niedoborem odporności</u> , u których nie wykryto onkogennych typów wirusa HPV, powinny być badane przesiewowo co 3 lata. <u>Kobiet z diagnozą HIV</u> w wieku od 25 do 74 lat powinny uczestniczyć w badaniach co 3 lata. Badanie przesiewowe co 3 lata zgodnie z zaleceniami dla kobiet zakażonych wirusem HIV i biorców przeszczepów narządów litych: <ul style="list-style-type: none"> kobiety z wrodzonym (pierwotnym) niedoborem odporności kobiety leczone immunosupresyjnie z powodu choroby autoimmunologicznej (np. nieswoistego zapalenia jelit, toczenia rumieniowatego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia nerwu wzrokowego, sarkoidozy) biocyzy allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego leczeni z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. <u>U kobiet w wieku 20-24 lat z długotrwałym niedoborem odporności >5 lat</u> , można rozważyć wykonanie testu HPV (niezależnie od statusu zaszczepienia przeciwko HPV).

Źródło	Populacja docelowa	Podstawowe badania przesiewowe	Interwał	Postępowanie weryfikujące (<i>triage</i>)*	Dodatkowe informacje (grupy ryzyka, zalecane interwały między testami)
CDC 2021	Kobiety >30 r. ż. (u kobiet <30 r.ż. - screening cytologiczny)	cytologia – opcjonalnie test HPV – opcjonalnie test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>) - opcjonalne	3-5 lat	cytologia test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>)	Osoby z obniżoną odpornością (np. zakażenie wirusem HIV) Wiek 21–65 lat – cytologia co roku (po 3 prawidłowych wynikach badań cytologicznych badania przesiewowe mogą odbywać się co 3 lata), wiek 21–29 lat – cytologia co roku, wiek 30–65 lat – cytologia + test HPV co 3 lata.
WHO 2021	Kobiety >30 r. ż.	test HPV – preferowane cytologia – opcjonalne	5-10 lat	test HPV (16/18) cytologia (klasyczna lub LBC) VIA	W przypadku kobiet zakażonych wirusem HIV sugeruje się rozpoczęcie badań przesiewowych w wieku 25 lat z wykorzystaniem: - testu HPV DNA co 3-5 lat - VIA lub badania cytologicznego co 3 lata (w przypadku braku dostępu do testu HPV DNA) Sugeruje się, by w populacji kobiet zakażonych wirusem HIV, które uzyskały dodatni wynik pierwotnego, przesiewowego testu HPV DNA, a następnie negatywny wynik w <i>triage</i> , przeprowadzić kolejny test HPV DNA po 12 miesiącach. W przypadku gdy wynik testu będzie negatywny wrócić do regularnego interwału wykonywania badań przesiewowych.
ACS 2020	Kobiety >25 r.ż.	test hrHPV - preferowane test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>) - opcjonalne cytologia - opcjonalne	3-5 lat	test HPV test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>) cytologia	Zalecenia nie dotyczą osób, u których ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy jest zwiększone w związku z przeszczepieniem narządu łitego lub komórek macierzystych, zakażeniem wirusem HIV lub immunosupresją z innych przyczyn lub narażeniem w życiu płodowym na działanie dietylostilbestrolu.
CADTH 2019	Kobiety >25 r.ż.	test HPV - preferowane cytologia - opcjonalne	5 lat	test HPV 16/18 cytologia (klasyczna lub LBC)	-
USPSTF 2018	Kobiety >30 r. ż. (21-29 r.ż. – screening cytologiczny)	test hrHPV test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>) cytologia	3 lata (cytologia) / 5 lat (test hrHPV i <i>co-testing</i>)	cytologia test hrHPV test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>)	Nie zaleca się prowadzenia badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy u kobiet, które przeszły zabieg histerektomii z usunięciem szyjki macicy ze wskazań innych, niż zmiana przednowotworowa wysokiego stopnia (tj. CIN2 lub CIN3) lub rak szyjki macicy

* Pod pojęciem *triage* rozumie się liczne algorytmy postępowania weryfikującego z uwzględnieniem wyników takich badań dodatkowych jako testów selekcji

4.7. Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przeglądu badań, rekomendacji klinicznych a także opinii eksperckich technologią alternatywną dla testu HPV DNA, aktualnie finansowaną ze środków publicznych jest cytologia klasyczna.

Cytologia klasyczna (test Papanicolaou, Pap test) w ginekologii to badanie mające na celu wykrycie zmian w komórkach szyjki macicy, które mogą być prekursorami stanu nowotworowego lub komórek rakowych. Wymazy pobiera się za pomocą szpatałki lub specjalnej szczoteczki z miejsca przejścia nabłonka gruczołowego wyścielającego kanał szyjki macicy w nabłonek wielowarstwowy płaski pokrywający tarczę części pochwowej szyjki macicy (tzw. strefa przejściowa). Zebrany materiał rozprowadza się następnie na szkiełku. Rozmaz jest utrwalany oraz wybarwiany i następnie poddawany ocenie mikroskopowej (Interna Szczeklika 2023).

Technologie, które nie są finansowane ze środków publicznych to: cytologia cienkowarstwowa, zwaną także cytologią płynną (LBC), VIA (ang. *Visual Inspection with Acetic Acid*) – ocena wzrokowa przy użyciu kwasu octowego, białko p16/Ki67 barwienie immunohistochemiczne, testy wykrywające hrHPV E6/E7 mRNA, testy metylacji DNA, genotypowanie oraz testy antygenowe.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodyka analizy klinicznej

Wyszukiwanie systematyczne dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności:

- testu molekularnego HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w *triage* z cytologią klasyczną w porównaniu do cytologii klasycznej,
- testu molekularnego HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w *triage* z cytologią na podłożu płynnym w porównaniu do cytologii klasycznej,

dokonano systematycznego wyszukiwania w bazie Medline, Cochrane i Embase. Wyszukiwanie przeprowadzono 06.05.2024 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 11.1. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch analityków. W przypadku niezgodności między analitykami, decyzja została podjęta na drodze konsensusu.

Selekcja została przeprowadzona w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia. Selekcję badań/publikacji prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski. Charakterystykę oraz wyniki poszczególnych badań włączonych do niniejszego opracowania analitycznego przedstawiono w rozdziale poniżej.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dorośle kobiety kwalifikujące się do programu profilaktycznego raka szyjki macicy.	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Test molekularny HPV DNA jako podstawowe badanie przesiewowe w <i>triage</i> z cytologią klasyczną (tzw. <i>reflex-testing</i>) Test molekularny HPV DNA jako podstawowe badanie przesiewowe w <i>triage</i> z cytologią na podłożu płynnym (LBC)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia, np. • <i>co-testing</i> jako podstawowe badanie przesiewowe, • genotypowanie, test metylacyjny, metody immunohistochemiczne jako testy selekcji kobiet HPV-dodatnich do diagnostyki pogłębionej.
Komparator (C)	cytologia klasyczna	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia, np.: • <i>co-testing</i> jako podstawowe badanie przesiewowe, • test molekularny hrHPV jako test selekcji kobiet z nieprawidłowym wynikiem cytologii, • wyniki dla CC i LBC przedstawione łącznie.
Punkty końcowe (O)	dotyczące trafności diagnostycznej oraz skuteczności badań przesiewowych	Wyniki dotyczące innych punktów końcowych
Rodzaj badania (S)	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) RCT	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Inne	Publikacje dostępne w formie pełnego tekstu Publikacje w języku angielskim lub polskim Publikacje z ostatnich 15 lat (od 2008) tj.	Publikacje w postaci abstraktu, Publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

5.2. Badania włączone do przeglądu

Do analizy klinicznej włączono badanie RCT ISRCTN23885553, którego wyniki zostały opisane w sześciu publikacjach (Malila 2013, Leinonen 2012, Anttila 2010, Leinonen 2009, Kotaniemi-Talonen 2008, Vahteristo 2024). Publikacje Malila 2013, Leinonen 2012, Anttila 2010, Leinonen 2009, Kotaniemi-Talonen 2008 zostały szczegółowo opisane w raporcie WS.422.33.2023.

Nie zidentyfikowano żadnych badań porównujących test molekularny HPV DNA w *triage* z cytologią na podłożu płynnym do cytologii klasycznej.

Interwencję stanowił test molekularny HPV DNA w *triage* z cytologią klasyczną. W badaniu wykorzystano test Hybrid Capture 2 (HC2), który był ukierunkowany na 13 wysoce onkogennych typów wirusa HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68). W ramieniu kontrolnym wykonywano cytologię klasyczną.

Parametry trafności diagnostycznej testów obejmowały: czułość (lub wskaźnik wykrywalności), swoistość, dodatnią wartość predykcyjną oraz odsetek wyników fałszywie dodatnich dla wykrywania: śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy – CIN (różnego stopnia), raka przedinwazyjnego, raka inwazyjnego lub kombinacji ww. punktów końcowych. W publikacji Vahteristo 2024 przeanalizowano dane z 18-letniego okresu obserwacji dotyczące zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy w celu określenia długoterminowej skuteczności pierwotnych badań przesiewowych.

Definicje czułości i swoistości różniły się w kolejnych publikacjach z badania. W publikacjach, w których prezentowano względną czułość, oszacowania oparto najczęściej o wskaźniki wykrywalności (np. zmian przednowotworowych) w ramionach badań (test HPV + cytologia w *triage* vs cytologia). W jednej publikacji (Malila 2013) do obliczenia czułości wykorzystano natomiast częstość występowania raka w odstępach czasu u osób z negatywnym wynikiem testu oraz oczekiwaną częstość występowania raka szyjki macicy, w sytuacji nieprzeprowadzenia badań przesiewowych. Zestawienie definicji zaprezentowanych w poszczególnych publikacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowy opis metodyki badania ISRCTN23885553 włączonego do analizy klinicznej przedstawiono w załączniku 11.1.4


Tabela 5. Definicje dot. czułości i swoistości.

Badanie	Czułość	Swoistość
Malila 2013	Czułość została zdefiniowana wg. wzoru (S): $S = 1 - P1/P0$, gdzie P1 to częstość występowania raka w odstępach czasu u osób z negatywnym wynikiem testu (obserwowana między dwoma kolejnymi badaniami przesiewowymi w odstępie 5 lat, ale żadne badanie nie zostało uwzględnione), a P0 to oczekiwana częstość występowania raka szyjki macicy, gdyby nie przeprowadzono badań przesiewowych	Nie oceniano
Leinonen 2012	Zastosowano regresję Poissona do oceny wskaźnika zagrożenia (lub wykrywania) zmian szyjki macicy za pomocą badań przesiewowych HPV, wykorzystując badania cytologiczne jako odniesienie	Nie oceniano
Anttila 2010	Oszacowano względne ryzyko (wskaźnik względny) dla ramienia przesiewowego HPV, używając konwencjonalnego ramienia przesiewowego jako odniesienia.	Nie oceniano
Leinonen 2009	Nie oceniano	Swoistość testu przesiewowego obliczono jako liczbę kobiet z ujemnym wynikiem testu przesiewowego podzieloną przez liczbę pacjentek wolnych od choroby (tj. całkowitą liczbę kobiet poddanych badaniom przesiewowym minus liczba kobiet, u których histologicznie potwierdzono zmianę szyjki macicy).
Kotaniemi-Talonen 2008	Względna czułość (ang. <i>relative sensitivity</i>) została oszacowana w oparciu o wskaźniki wykrywalności (ang. <i>detection rates</i>).	Względną swoistość (ang. <i>relative specificity</i>) zdefiniowano jako odsetek kobiet z negatywnym wynikiem testu przesiewowego wśród osób bez histologicznie potwierdzonych zmian (łącznie wyniki ujemne i fałszywie dodatnie). W ramieniu HPV swoistość obliczono przy użyciu dwóch definicji negatywnego testu: 1) prawidłowy wynik cytologii (tj. brak skierowania na kolposkopię) i 2) ujemny wynik pierwotnego testu przesiewowego.
Vahteristo 2024	Nie oceniano	Nie oceniano

5.2.1. Ocena jakości badań

Wiarygodność badania włączonego do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0. Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania ISRCTN23885553 uwzględnionego w przeglądzie.

Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2.

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako pewne zastrzeżenia	
ISRCTN23885553		
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia	<u>D1</u> <u>D2</u> <u>D3</u> <u>D4</u> <u>D5</u> <u>Overall</u> 
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Wysokie ryzyko	
Brakujące dane o wynikach	Niskie	
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Wysokie ryzyko	
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólne ryzyko błędu	Wysokie ryzyko	

Malila 2013

- Duża utrata kobiet z badania (ok. 35-36 tys. kobiet w każdej z grup; utrata na poziomie 35% w obu ramionach badania), co mogło wpłynąć na utratę efektu randomizacji;
- Czulość testu diagnostycznego była obliczana według wzoru: $1 - P1/P0$ (gdzie P0 oznacza spodziewaną zachorowalność na raka szyjki macicy w przypadku braku badań przesiewowych, wynoszącą 20/100 000 pacjentek/rok, P1 oznacza częstość występowania raka szyjki macicy u pacjentek z negatywnym wynikiem testu).

Leinonen 2012

- Nie wykonano kolposkopii u kobiet: z ujemnym/prawidłowym wynikiem badania pierwszego wyboru (test HPV DNA / cytologia), jak również u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV DNA i prawidłowym wynikiem cytologii w *triage*, co uniemożliwiło weryfikację faktycznie występujących zmian histopatologicznych.
- Badanie przeprowadzono w ramach fińskiego systemu opieki zdrowotnej z dużą liczbą oportunistycznych badań cytologicznych. W badaniu oceniano skumulowane wskaźniki zachorowań. Oprócz przypadków wykrytych w badaniach przesiewowych, wskaźniki oparto również na danych z intensywnego testowania i testów oportunistycznych (przeprowadzonych poza programem).
- Brak zaślepienia – podczas pierwszej wizyty pacjenta była informowana o metodzie badań przesiewowych.

Anttila 2010

- Duża utrata kobiet z badania (na poziomie 33% w grupie badanej i 34% w grupie) – wpływ na utratę efektu randomizacji.
- 8,5% (1 654 / 19 449) kobiet w ramieniu z testem HPV miało wykonaną klasyczną cytologię jako pierwotne badanie przesiewowe, 0,02% (3 kobiety) w ramieniu z cytologią klasyczną miało wykonany test HPV jako pierwotne badanie przesiewowe.
- W południowej Finlandii, gdzie przeprowadzono badanie, zgłaszalność do programu badań przesiewowych raka szyjki macicy jest niższa (na poziomie 66%) niż dla całego kraju (zgłaszalność na poziomie 72%).
- Analiza przeprowadzona poprzez powiązanie rekordów z rejestru badań przesiewowych i krajowego rejestru nowotworów, w którym mogły być również zarejestrowane przypadki nowotworów wśród kobiet, korzystających z dodatkowych, indywidualnie podejmowanych ścieżek diagnostycznych (poza narodowym programem badań przesiewowych). Taka aktywność uczestniczek opisywanego RCT w zakresie korzystania z dodatkowych badań poza badaniem klinicznym mogła wynikać z faktu, iż komunikowano im przyporządkowanie do danego ramienia badania, w momencie randomizacji (podczas pierwszej wizyty), co nie wyklucza, iż część kobiet pierwotnie przyporządkowanych do grupy w testem HPV poddało się kolposkopii umożliwiającej detekcję zaburzeń ujętych w rejestrze niezależnie od wyniku testu.

Leinonen 2009

- Nie wykonano kolposkopii u kobiet: z ujemnym/prawidłowym wynikiem badania pierwszego wyboru (test HPV DNA / cytologia), jak również u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV DNA i prawidłowym wynikiem cytologii w *triage*, co uniemożliwiło weryfikację faktycznie występujących zmian histopatologicznych. (ang. verification bias).
- Pracownicy wykonujący badanie kolposkopowe (kolposkopiści, cytopatolodzy) byli świadomi wyników uprzednio wykonywanych badań przesiewowych. Świadomość negatywnego lub pozytywnego wyniku testu HPV DNA mogło mieć wpływ na kryteria definiowania nieprawidłowości w badaniu kolposkopowym i histopatologicznym.

- Znaczna liczba uczestniczek (n=2 737) włączonych do grupy testu HPV z cytologią w triagu (n=35 837) miała wykonaną cytologię jako badanie pierwotne, co mogło zaburzyć analizę wyników w tym ramieniu badania. W drugim ramieniu badania nie stwierdzono podobnego zaburzenia (na 35 500 uczestniczek jedynie 25 kobiet miało wykonany test HPV DNA).
- W ocenianej publikacji brak charakterystyk wyjściowych pacjentek włączonych do badań, co uniemożliwia weryfikację poprawności procesu randomizacji.
- Znaczna liczba kobiet mimo zaproszenia (rekrutacji) finalnie nie wzięła udziału w badaniach, co mogło wpłynąć na utratę efektu randomizacji. W grupie testu HPV, na 54 207 uczestniczek zrandomizowanych do tego ramienia badania w momencie wysyłania zaproszeń, 18 370 finalnie nie zgłosiło się do badania (co stanowi 33,9% wstępnie określonej populacji). W grupie z klasyczną cytologią (planowana liczebność n = 54 218), odsetek kobiet, które pomimo zaproszenia nie poddały się badaniu był bardzo zbliżony i wynosił 34,5% (18 718 przypadków).

Kotaniemi-Talonen 2008

- Nie wykonano kolposkopii u kobiet: z ujemnym/prawidłowym wynikiem badania pierwszego wyboru (test HPV DNA / cytologia), jak również u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV DNA i prawidłowym wynikiem cytologii w *triage*, co uniemożliwiło weryfikację faktycznie występujących zmian histopatologicznych.
- Względna czułość (ang. relative sensitivity) była wyliczana w oparciu o wskaźniki wykrywalności (detection rates). Względna swoistość (ang. relative specificity) zdefiniowano jako odsetek kobiet z negatywnym wynikiem testu przesiewowego wśród osób bez histologicznie potwierdzonych zmian (łącznie wyniki ujemne i fałszywie dodatnie). W ramieniu HPV swoistość obliczono przy użyciu dwóch definicji negatywnego testu: 1) prawidłowy wynik cytologii (tj. brak skierowania na kolposkopię) i 2) ujemny wynik pierwotnego testu przesiewowego. Podobnie PPV w ramieniu HPV obliczono przy użyciu 2 różnych definicji (ang. two different cut-offs for test positivity): 1) nieprawidłowy wynik badania cytologicznego (tj. skierowanie na kolposkopię, 2) dodatni wynik pierwotnego testu przesiewowego (HPV).
- Duża utrata kobiet z badania (ponad 10 tys. kobiet w każdej z grup; utrata na poziomie 34% w grupie badanej i 35% w grupie kontrolnej), co mogło wpłynąć na utratę efektu randomizacji.
- U części kobiet przypisanych do ramienia HPV DNA wykonywano badanie cytologiczne jako pierwotne badanie przesiewowe (u 1 648 kobiet), natomiast w ramieniu kobiet z klasyczną cytologią wykonano test HPV (u 21 kobiet).

Vahteristo 2024

- Dane z badania RCT uzupełniono o dane dotyczące badań szyjki macicy wykonanymi poza zorganizowanymi badaniami przesiewowymi.
- Tylko 43% kobiet uczestniczących w badaniu zaproszono do drugiej tury/rundy badań przesiewowych. Helsinki postanowiły nie kontynuować protokołu badania po pierwszej rundzie badań przesiewowych. Kobiety z ramienia HPV zostały poddane badaniom cytologicznym w drugiej rundzie badań przesiewowych.
- W badaniu korzystano z testu Hybrid Capture 2 (HC2), który nie jest już preferowanym testem do wykonywania badań przesiewowych. Jest on nadal stosowany jako test porównawczy przy ocenie czułości i swoistości nowych testów.
- Odmienna sytuacja epidemiologiczna, dotycząca występowania raka szyjki macicy w Polsce i Finlandii. Program badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy rozpoczął się w Finlandii w 1963r. Powszechne są także badania poza zorganizowanymi badaniami przesiewowymi. Z tego powodu Finlandia ma jeden z najniższych wskaźników zachorowalności na raka szyjki macicy na świecie.

5.3. Wyniki analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono badanie RCT ISRCTN23885553, którego wyniki zostały opisane w sześciu publikacjach (Kotaniemi- Talonen 2008, Leinonen 2009, Anttila 2010, Leinonen 2012, Vahteristo 2024). Badanie zostało przeprowadzone w Finlandii i opierało się na wynikach narodowego programu badań przesiewowych raka szyjki macicy, w związku z czym obejmowało dużą populację kobiet.

Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 15 lat odnotowano 139 przypadków raka szyjki macicy i 32 zgony z powodu raka szyjki macicy w ramieniu HPV DNA i 129 nowotworów raka szyjki macicy i 32 zgony z powodu raka szyjki macicy w ramieniu cytologii. Skumulowana częstość występowania raka szyjki macicy była podobna w obu ramionach badań przesiewowych przez cały okres obserwacji. Skumulowana śmiertelność w ramieniu cytologii była nieznacznie wyższa niż w ramieniu HPV w trakcie badania (Rysunek 10). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w przypadku współczynnika zapadalności na raka szyjki macicy [IRR 1,08 (95% CI 0,85–1,37)] i współczynnika umieralności [MRR 1,01 (95% CI 0,62–1,65)] (Vahteristo 2024).

Wykorzystanie testu HPV DNA w *triage* z cytologią w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy było związane z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w porównaniu do cytologii klasycznej w wykrywaniu:

- CIN1- ponad 1,5 krotnie (Kotaniemi-Talonen 2008, Leinonen 2012),
- CIN2 – od prawie 1,5-krotnie do ponad 3-krotnie (Kotaniemi-Talonen 2008, Leinonen 2009, Leinonen 2012),
- CIN3 – ponad 2-krotnie (Anttila 2010),
- jakiegokolwiek CIN lub raka - prawie 1,5-krotnie (Leinonen 2009),
- CIN3 lub raka przedinwazyjnego – około 2-krotnie (Leinonen 2012),
- CIN2, CIN3 lub raka przedinwazyjnego - prawie 3-krotnie (Leinonen 2012).

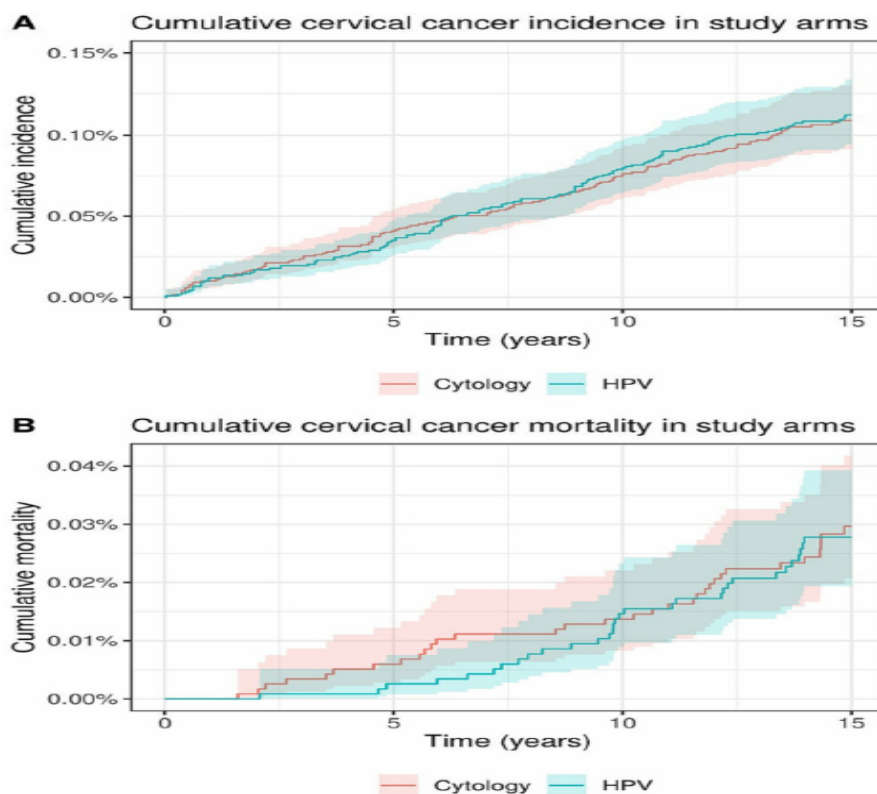
Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi metodami diagnostycznymi w wykrywaniu zmian CIN3 (Kotaniemi-Talonen 2008), raka przedinwazyjnego (Kotaniemi-Talonen 2008, Anttila 2010), inwazyjnego raka szyjki macicy (Leinonen 2012, Anttila 2010, Malila 2013) oraz zmian CIN3+ (Leinonen 2009).

W przypadku porównania testu HPV DNA z cytologią w *triage* względem cytologii klasycznej różnice w zakresie swoistości diagnostycznej CIN1+ CIN2+ oraz CIN3+ były zbliżone (Kotaniemi-Talonen 2008, Leinonen 2009).

W publikacji Leinonen 2009 wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie PPV na korzyść ramienia HPV w porównaniu do cytologii klasycznej w wykrywaniu zmian CIN2+ i CIN1+, ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wykrywaniu zmian CIN3+.

W zakresie odsetka wyników fałszywie dodatnich w wykrywaniu zmian CIN1+ dla wszystkich grup wiekowych odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy ramionami badania na korzyść ramienia HPV, gdzie stwierdzono niższy odsetek wyników fałszywie dodatnich. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie odsetka wyników fałszywie dodatnich w wykrywaniu zmian CIN3+ i CIN 2+ dla wszystkich grup wiekowych.

Rysunek 10. Skumulowana zapadalność (wykres A) i skumulowana śmiertelność (wykres B) zwizualizowane dla pierwszych 15 lat od zaproszenia do badania w obu ramionach badania. Niebieska krzywa przedstawia ramię HPV, a czerwona ramię cytologiczne. Przedziały ufności przedstawiono jako jasnoniebieskie i czerwone obszary (Vahteristo 2024).



W tabelach poniżej zastosowano oznaczenie graficzne wybranych wyników punktów końcowych według następującego schematu:

- Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji
- Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.
- Istotne statystycznie różnice na korzyść komparatora

Tabela 7. Wyniki badań z randomizacją – trafność diagnostyczna testu HPV DNA w porównaniu do cytologii klasycznej.

Publikacja	N	Przedział wiekowy	Punkt odcięcia	Czułość/względny współczynnik wykrywalności (95% CI)		Swoistość		PPV (95% CI)		% wyników fałszywie „+” (95% CI)	
				HPV	CC	HPV	CC	HPV	CC	HPV	CC
Wykrywanie CIN3+											
Kotaniemi-Talonen 2008	61 149 (randomizacja) 39 884 (uczestnictwo)	30-60	<u>Ramię badane:</u> w przypadku HPV+ à cytologia w <i>triage</i> : zmiany ≥LSIL à kolposkopia <u>Ramię kontrolne:</u> ≥LSIL à kolposkopia	-	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 98,8% (98,7; 99,0)	99,1% (99,0; 99,2)	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 8,9% (5,7; 13,2)	10,1% (6,2; 15,1)	-	-	-
Leinonen 2009	108 425 (randomizacja) 71 337 (uczestnictwo)	25-65+	<u>Ramię badane:</u> w przypadku HPV+ à cytologia w <i>triage</i> ; gr. II wg Papanicolaou (co odpowiada ASCUS) à re-screening po 12 miesiącach; gr. III-V wg Papanicolaou (co odpowiada LSIL) à kolposkopia <u>Ramię kontrolne:</u> Gr. II wg Papanicolaou (co odpowiada ASCUS) à re-screening po 12 miesiącach; Gr. III-V wg Papanicolaou (co odpowiada LSIL) à kolposkopia	Względny współczynnik wykrywalności: RR=1,22 (0,78; 1,92) (dla wszystkich analizowanych grup wiekowych)	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 98,9% (98,8; 99,0) HPV i cytologia w <i>triage</i> vs CC: p=0,79	98,9% (98,8; 99,0)	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 9,9% (7,2; 13,2) Względna PPV: 1,22 (0,78; 1,92)	8,1% (5,7; 11,1)	HPV i cytologia w <i>triage</i> (wszystkie grupy wiekowe): RR=0,98 (0,85; 1,13) 25-34 lata: RR= 1,31 (1,03; 1,66) 45-54 lata: RR=0,57 (0,40; 0,82)	-	-
Wykrywanie CIN2+											
Kotaniemi-Talonen 2008	61 149 (randomizacja) 39 884 (uczestnictwo)	30-60	(patrz opis do wcześniejszego punktu końcowego w badaniu)	-	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 99,1% (99,0; 99,2)	99,3% (99,1; 99,4)	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 32,4% (26,6; 38,6)	27,6% (21,5; 34,4)	-	-	-
Leinonen 2009	108 425 (randomizacja) 71 337 (uczestnictwo)	25-65+	(patrz opis do wcześniejszego punktu końcowego w badaniu)	-	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 99,2% (99,1; 99,3) HPV i cytologia w <i>triage</i> vs CC: p=0,13	99,1% (99,0; 99,2)	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 34,4% (29,9; 39,2) Względna PPV: 1,34 (1,04; 1,72)	25,7% (21,6; 30,2)	HPV i cytologia w <i>triage</i> (wszystkie grupy wiekowe): RR=0,88 (0,75; 1,04) 45-54 lat: RR=0,56 (0,38; 0,83)	-	-
Wykrywanie CIN1+											
Kotaniemi-Talonen 2008	61 149 (randomizacja) 39 884 (uczestnictwo)	30-60	(patrz opis do wcześniejszego punktu końcowego w badaniu)	-	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 99,4% (99,2; 99,5)	99,4% (99,3; 99,5)	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 51% (44,6; 57,4)	39,7% (32,8; 46,9)	-	-	-
Leinonen 2009	108 425 (randomizacja) 71 337 (uczestnictwo)	25-65+	(patrz opis do wcześniejszego punktu końcowego w badaniu)	-	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 99,4% (99,3; 99,5)	99,2% (99,2; 99,3)	HPV i cytologia w <i>triage</i> : 50,1% (45,5; 55,3) Względna PPV (wszystkie grupy wiekowe): 1,37 (1,11; 1,69) 35-44 lata: 1,64 (1,15; 2,32)	36,7% (32,0; 41,5)	HPV i cytologia w <i>triage</i> (wszystkie grupy wiekowe): RR=0,79 (0,66; 0,94) 35-44 lata: RR=0,66 (0,47; 0,93) 45-54 lata: RR=0,57 (0,38; 0,88)	-	-

Publikacja	N	Przedział wiekowy	Punkt odcięcia	Czułość/względny współczynnik wykrywalności (95% CI)		Swoistość		PPV (95% CI)		% wyników fałszywie „+” (95% CI)	
				HPV	CC	HPV	CC	HPV	CC	HPV	CC
						HPV i cytologia w triage vs CC: p=0,009		≥55 lat: 2,07 (1,03; 4,19)			

Tabela 8. Wyniki badań z randomizacją – trafność diagnostyczna testu HPV DNA w porównaniu do cytologii klasycznej.

Publikacja	N	Przedział wiekowy	Punkt odcięcia	Czułość/względny współczynnik wykrywalności (95% CI)							
				Wykrywanie CIN1		Wykrywanie CIN2		Wykrywanie CIN3			
				HPV	CC	HPV	CC	HPV	CC		
Kotaniemi-Talonen 2008	61 149 (randomizacja) 39 884 (uczestnictwo)	30-60	(patrz opis do wcześniejszego punktu końcowego w badaniu)	n (%) 46 (0,23)	n (%) 24 (0,12)	n (%) 58 (0,29)	n (%) 35 (0,18)	n (%) 19 (0,10)	n (%) 17 (0,09)		
				Względny współczynnik wykrywalności: RR=1,89 (1,16; 3,10)		Względny współczynnik wykrywalności: RR=1,64 (1,08; 2,49)		Względny współczynnik wykrywalności: RR=1,10 (0,57; 2,12)			
Leinonen 2009	108 425 (randomizacja) 71 337 (uczestnictwo)	25-65+	(patrz opis do wcześniejszego punktu końcowego w badaniu)	Względny współczynnik wykrywalności: RR=1,44 (0,99; 2,10) (dla wszystkich analizowanych grup wiekowych) 35-44 lat: RR=1,93 (1,05; 3,53)		Względny współczynnik wykrywalności: RR=1,39 (1,03; 1,88) (dla wszystkich analizowanych grup wiekowych)					
Leinonen 2012	203 788 (randomizacja) 132 194 (uczestnictwo)	25-65	Ramię badane: w przypadku HPV+ à cytologia w triage; HPV+ i prawidłowy wynik cytologii à re-screening po 12-24 mies. Ramię kontrolne: gr. III-V wg Papanicolaou lub ≥LSIL à kolposkopia	Łącznie: HR=1,72 (1,29; 2,29)		Łącznie: HR=1,52 (1,22; 1,89)					
				25-34 lat; liczba wykrytych zmian: 47	25-34 lat; liczba wykrytych zmian: 26	25-34 lat; liczba wykrytych zmian: 85	25-34 lat; liczba wykrytych zmian: 59				
				25-34 lat: HR=1,46 (0,91; 2,36)		25-34 lat: HR=1,17 (0,84; 1,62)					
				≥35 lat; liczba wykrytych zmian: 70	≥35 lat; liczba wykrytych zmian: 52	≥35 lat; liczba wykrytych zmian: 106	≥35 lat; liczba wykrytych zmian: 85				
				≥35 lat: HR=1,79 (1,25; 2,56)		≥35 lat: HR=1,66 (1,25; 2,20)					
						Względna wykrywalność (ang. <i>relative detection</i>) RD=1,58 (1,02; 2,44)					
						25-34 lata: 76 (1,10%)	25-34 lata: 22 (0,32%)				
						Względna wykrywalność RD=3,38 (2,11; 5,43)					
Anttila 2010	58 282 (randomizacja) 38 670 (uczestnictwo)	30-60	Ramię badane: w przypadku HPV+ à cytologia w triage: graniczny wynik cytologii tj. gr. II wg Papanicolaou (odpowiadające ASC-US) lub HPV+ i prawidłowy wynik cytologii à zintensyfikowane badania przesiewowe; Powtarzający się graniczny wynik cytologii lub kolejne „+” wyniki testu HPV (nawet w przypadku prawidłowego wyniku cytologii) a kolposkopia Ramię kontrolne: Gr. III – V wg Papanicolaou (co odpowiada LSIL+) a kolposkopia; Graniczny wynik cytologii –zintensyfikowane badania przesiewowe (ponowne badanie po 12-24 mies.); Powtarzający się 2-3-krotnie graniczny wynik cytologii a kolposkopia					n= 47	n=: 21		
								RR=2,22 (1,34; 3,78)			

Tabela 9. Wyniki badań z randomizacją – trafność diagnostyczna testu HPV DNA w porównaniu do cytologii klasycznej.

Publikacja	N	Przedział wiekowy	Punkt odcięcia	Czułość/względny współczynnik wykrywalności (95% CI)									
				Wykrywanie jakiegokolwiek CIN lub raka		Wykrywanie CIN3 lub raka przedinwazyjnego (AIS)		Wykrywanie CIN2, CIN3 lub raka przedinwazyjnego (AIS)		Wykrywanie raka przedinwazyjnego (AIS)		Wykrywanie inwazyjnego raka (ICC)	
				HPV	CC	HPV	CC	HPV	CC	HPV	CC	HPV	CC
Leinonen 2009	108 425 (randomizacja) 71337 (uczestnictwo)	25-65+	(patrz opis do wcześniejszego punktu końcowego w badaniu)	Względny współczynnik wykrywalności: RR=1,37 (1,11; 1,69) (dla wszystkich analizowanych grup wiekowych) Grupa wiekowa 35-44 lata: RR=1,71 (1,21; 2,43)		-		-		-		-	
Leinonen 2012	203 788 (randomizacja) 132 194 (uczestnictwo)	25-65	(patrz opis do wcześniejszego punktu końcowego w badaniu)	-		Łącznie: HR=1,81 (1,35; 2,43) 25-34 lat; n= 37 25-34 lat; n= 20 25-34 lat: HR=1,50 (0,87; 2,58) ≥35 lat; n= 80 ≥35 lat; n= 54 ≥35 lat: HR=1,97 (1,39; 2,78) Względna wykrywalność RD=2,14 (1,28; 3,59)		-		-		Łącznie: HR=1,21 (0,45; 3,24) 25-34 lat; n= 1 25-34 lat; n= 1 25-34 lat: HR=0,72 (0,05; 11,5) ≥35 lat; n= 8 ≥35 lat; n= 6 ≥35 lat: HR=1,43 (0,50; 4,12)	
Kotaniemi-Talonen 2008	61 149 (randomizacja) 39 884 (uczestnictwo)	30-60	(patrz opis do wcześniejszego punktu końcowego w badaniu)	-		-		-		n (%) 3 (0,02) n (%) 3 (0,02) RR=0,99 (0,20; 4,89)		-	
Anttila 2010	58 282 (randomizacja) 38 670 (uczestnictwo)	30-60	(patrz opis do wcześniejszego punktu końcowego w badaniu)	-		-		-		n= 5 n= 2 RR=2,48 (0,53; 17,3)		n= 5 n= 3 RR=1,65 (0,40; 8,04)	
Malila 2013	203 788 (randomizacja) 132 298 (uczestnictwo)	30-60 (25-65)	<u>Ramię badane:</u> w przypadku HPV+ à cytologia w triage: wynik w klasie III-V wg Papanicolaou à kolposkopia; HPV+ i wynik cytologii w klasie I-II wg Papanicolaou à ponowne badanie po 1-2 latach <u>Ramię kontrolne:</u> wynik w klasie II wg Papanicolaou à ponowne badanie po 1-2 latach; wynik w klasie III-V wg Papanicolaou à kolposkopia	-		-		-		-		87% 93% Względna czułość: 0,94 Dla raka płaskonabłonkowego 98% Dla raka płaskonabłonkowego 96% Względna czułość w wykrywaniu raka płaskonabłonkowego: 1,02	

CIN (ang. cervical intraepithelial neoplasia) – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy; AIS (ang. adenocarcinoma in situ) gruczolakorak in situ; ICC (ang. invasive cervical cancer) – rak inwazyjny szyjki macicy

Nie zidentyfikowano badań, w których test molekularny HPV DNA w *triage* z cytologią na podłożu płynnym porównano do cytologii klasycznej, z tego względu odniesiono się do podsumowania z poprzedniego raportu (nr WS.422.33.2023) dotyczącego porównania testu molekularnego HPV DNA w *triage* z LBC vs. LBC. We wszystkich badaniach wśród kobiet zrandomizowanych do ramienia LBC, u kobiet z wynikiem LSIL lub ASC-US wykonywano test HPV w *triage*, jednak fakt wykonania testu HPV u pacjentek ze zmianami niższego stopnia (LSIL lub ASC-US) pozostaje bez wpływu na wyniki prezentowane w publikacji (dla CIN2, CIN2+, CIN3, CIN3+ i inwazyjnego raka szyjki macicy). Wykorzystanie testu HPV DNA w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy było związane z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w porównaniu do cytologii na podłożu płynnym (LBC) w wykrywaniu zmian przednowotworowych / nowotworu: CIN2 (Elstrom 2021), CIN2+ (Nygard 2022; HPV FOCAL Ogilvie 2017), CIN3+ (Nygard 2022, HPV FOCAL Ogilvie 2017). W badaniu Elstrom 2021 nie wykazano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w wykrywaniu zmian CIN2+, CIN3. Zarówno w badaniach Nygard 2022 i Elstrom 2021 nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wykrywaniu raka szyjki macicy. W wyselekcjonowanych badaniach RCT nie oceniano swoistości testu HPV w porównaniu do LBC. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie PPV pomiędzy grupami w wykrywaniu zmian CIN2+ i CIN3+ (Nygard 2022).

6. Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (hrHPV) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce (zwany dalej Pilotażem badań HPV DNA)

6.1. Informacje ogólne

Według *Europejskich rekomendacji* (Arbyn 2008) zmiana testu przesiewowego w programie profilaktyki RSzM powinna zostać poprzedzona badaniem pilotażowym, pozwalającym na oszacowanie efektywności wprowadzonego testu oraz skali zmian systemowych koniecznych do przeprowadzenia dla skutecznej działalności Programu. W związku ze wspomnianą rekomendacją Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie (NIO-PIB) przeprowadził w latach 2019-2023 pilotażowe badanie z randomizacją pn. *Pilotaż badań HPV DNA*, którego celem była weryfikacja efektywności zmiany testu przesiewowego w Polsce z cytologii na test hrHPV. Celem pilotażu było porównanie skuteczności dwóch badań: cytologii oraz badania molekularnego w kierunku onkogennych typów wirusa brodawczaka ludzkiego (hrHPV).

W celu uzyskania reprezentatywnych wyników dla całego kraju, do realizacji badania na podstawie konkursu, przystąpiło 8 ośrodków współpracujących z różnych regionów Polski. Informacje zawarte w poniższym rozdziale zostały szczegółowo opisane w raporcie WS 422.33.2023.

6.2. Opis badania

Celem projektu była ocena skuteczności testów molekularnych hrHPV względem cytologii klasycznej lub cienkowarstwowej. Ponadto, protokół został uzupełniony o ocenę wartości diagnostycznej dwóch dodatkowych testów: CINtec® Plus Cytology oraz testu metylacyjnego QIASURE, które zostały zastosowane u pacjentek z dodatnim wynikiem badania przesiewowego hrHPV oraz następowymi dwoma prawidłowymi wynikami cytologicznymi uzyskanymi w odstępach co najmniej sześciu miesięcy (Nowakowski 2024).

Pilotaż badań HPV DNA był realizowany w okresie od 29.10.2019 do 31.12.2023 roku. W 2019 roku badania były realizowane w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie (NIO-PIB), natomiast w 2021 r. do projektu na drodze konkursu, włączono ośrodki z innych regionów Polski, które rozpoczęły realizację świadczeń na przełomie marca i kwietnia (I postępowanie konkursowe) oraz października (II postępowanie konkursowe) (Nowakowski 2024). W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania HIPPO.

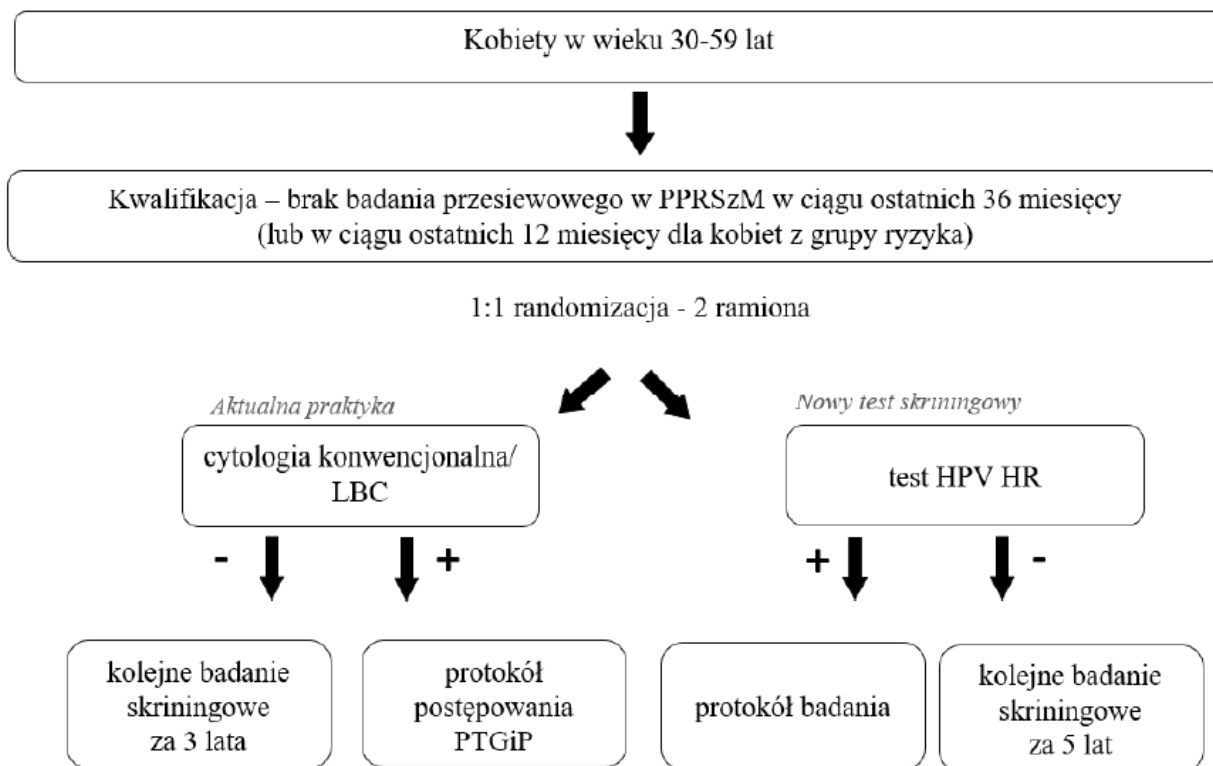
Tabela 10. Charakterystyka badania HIPPO.

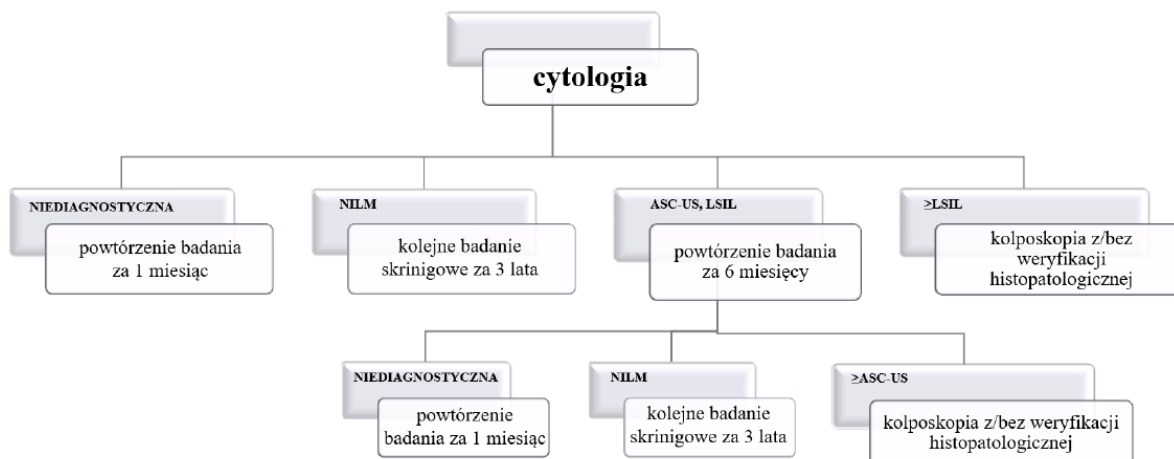
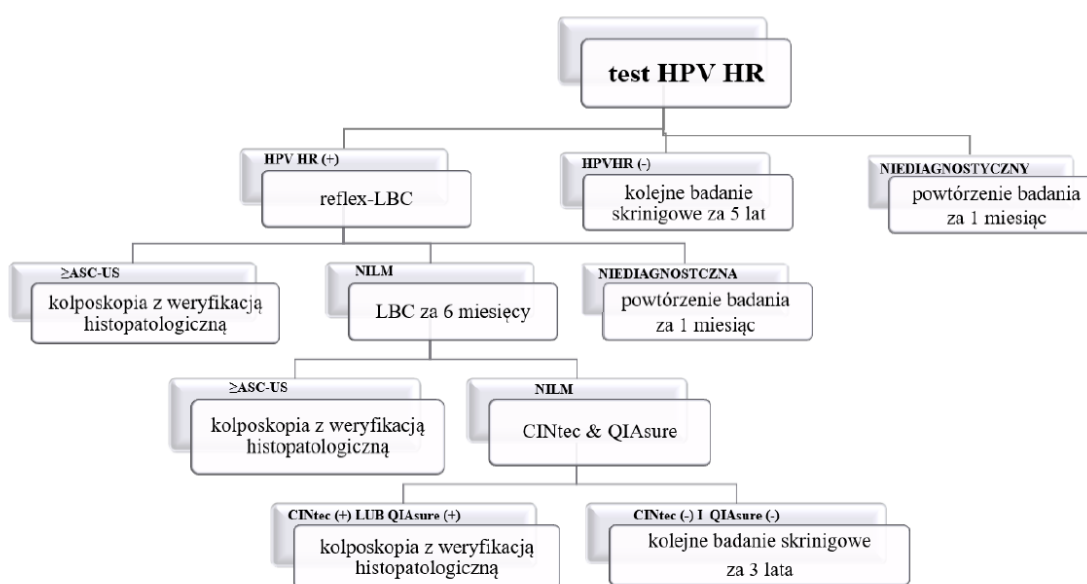
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HIPPO</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badania w ramieniu aktualnego standardu diagnostycznego – badania cytologiczne finansowane były przez NFZ, natomiast badania w ramieniu nowej technologii - badania hrHPV, finansowane są ze środków Ministra Zdrowia na podstawie umowy nr 1/2-3/1/2020/97/220.</p> <p><u>Kraj:</u> Polska</p> <p>W projekcie wzięło udział 9 ośrodków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIO PIB - lider 	<p><u>Typ badania:</u> RCT, randomizacja 1:1 po stratyfikacji na 3 grupy wiekowe: 30-39, 40-49 i 50-59 lat; badanie typu <i>open-label</i></p> <p><u>Interwencja:</u> testy HPV DNA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BD Onclarity HPV Assay, - Cobas 4800 HPV Test, - Atila AmpFire® Multiplex HPV Assay (AmpFire), - INNO-LiPA HPV Genotyping Extra assay, - Liferiver Harmonia HPV: High-risk Human Papillomavirus (HPV) and Genotyping 16&18 Real Time PCR Kit, 	<p><u>Cel:</u> ocena i porównanie skuteczności testu molekularnego w kierunku hrHPV oraz cytologii klasycznej (lub na podłożu płynnym) w wykrywaniu zmian przedrakowych i/lub RSzM.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć żeńska, • wiek 30-59 lat, • ostatnie badanie w PPRSzM >36 miesięcy (lub >12 miesięcy w przypadku występowania u pacjentki czynników ryzyka rozwoju RSzM) – na podstawie danych w SIMP, • świadoma zgoda pacjentki na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany nowotwór złośliwy szyjki macicy, 	<p><u>Pierwszorzędowe p.k.:</u> wskaźnik wykrywalności potwierdzonego histologicznie CIN2 lub bardziej zaawansowanych (CIN2+) w analizie ITT</p> <p><u>Drugorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek wykrywalności CIN1+ (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade 1</i>, śródnaślankowa neoplazja szyjki macicy niskiego stopnia lub gorsze) CIN3+ (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade 3</i>, śródnaślankowa neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia lub gorsze) w tym gruczolakoraka in situ) oraz RSzM (ITT), - odsetek wykrywalności CIN2+, CIN1+, CIN3+ i CC w analizie per-protocol (PP, z ograniczeniem do kobiet, u których diagnostykę przeprowadzono zgodnie z protokołem), - rozkład kobiet pod względem wyników poszczególnych testów przesiewowych,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> 8 ośrodków współpracujących (OW) 	<p>Komparator: badanie cytologiczne (LBC/cytologia klasyczna)</p> <p>System badania cytologicznego na podłożu płynnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BD Totalys™ SlidePrep, - BD Tripathi, - BD PrepStain™ <p><u>Czas trwania badania:</u> 2019-2022</p>	<ul style="list-style-type: none"> stan po wycięciu macicy z powodów innych niż RSzM lub stan przedrakowy szyjki macicy, <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wycofanie zgody z trakcie udziału w Pilotażu <p><u>Liczba pacjentów:</u> 33 689</p> <p><u>ITT</u> HPV: 16 799 Cytologia: 16 890</p> <p><u>PP</u> HPV: 15 973 Cytologia: 16 269</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek skierowań na kolposkopię, - zgłaszalność na kolposkopię po wydanym skierowaniu, - pozytywna wartość predykcyjna skierowania na kolposkopię dla każdego z testów przesiewowych, - odsetek wykrywalności zmian CIN2+ dla testu CINtec® PLUS Cytology i testu metylacyjnego QIASURE u kobiet z dodatnim wynikiem testu hrHPV i dwoma ujemnymi wynikami LBC w odstępach 6 miesięcy;

Poniżej przedstawiono algorytm rekrutacji kobiet do badania HIPPO oraz algorytm badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu cytologii i w ramieniu HPV (**Rysunek 11**, **Rysunek 12**, **Rysunek 13**).

Rysunek 11. Algorytm randomizacji kobiet rekrutowanych do projektu (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO).



Rysunek 12. Algorytm badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu cytologii (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO).**Rysunek 13. Algorytm badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu HPV (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO).**

6.3. Wyniki „Pilotażu badań HPV DNA”

Pilotaż badań HPV DNA (akronim HIPPO) to badanie z randomizacją, które zakładało losowy przydział pacjentek w wieku 30-59 lat, które w ciągu ostatnich 36 miesięcy (lub 12 miesięcy w przypadku występowania u pacjentki czynników ryzyka rozwoju RSzM) nie miały wykonanego badania cytologicznego w ramach PPRSzM, w stosunku 1:1 według stratyfikacji na 3 grupy wiekowe: 30-39, 40-49, 50-59 lat, do jednego z dwóch ramion projektu: test hrHPV (nowa technologia), cytologia (aktualny standard diagnostyczny).

Otrzymane wyniki zostały przedstawione w 3 analizach: ITT, ITT z wykluczeniem dodatkowych badań (mITT) oraz PP, przy czym najbliższa ocenianemu algorytmowi postępowania PPRSzM jest analiza mITT, w której nie uwzględnia się dodatkowych badań (CINtec® Plus Cytology oraz test metylacyjny QIASURE).

W ramieniu HPV uzyskano [] nieprawidłowych wyników testu przesiewowego, a w ramieniu cytologii [] Odsetek nieprawidłowych wyników badania przesiewowego był [] wyższy w ramieniu HPV niż w ramieniu cytologii. []

Wyniki analizy mITT, wskazują, że odsetek nieprawidłowych wyników badania przesiewowego oraz odsetek skierowań na kolposkopię był [redacted] w ramieniu HPV, niż w ramieniu cytologii. Odsetek kobiet, które zgłosiły się na zleconą kolposkopię był [redacted] w ramieniu HPV, niż w ramieniu kontrolnym.

We wszystkich wykonanych analizach odsetek zmian CIN1, CIN2+ i CIN3+ był [redacted] w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego. W analizie mITT, w której nie uwzględniono dodatkowych badań odsetek zmian CIN1, CIN2+ i CIN3+ był [redacted] w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego (CIN1, CIN2+ p<0,001; CIN 3+).

Analiza mITT, w której nie uwzględniono dodatkowych badań wskazuje, że dodatnia wartość predykcyjna skierowania na kolposkopię i wykonania tego badania, była [redacted] w ramieniu HPV, niż w ramieniu kontrolnym.

Zastosowanie testu hrHPV jako podstawowego testu przesiewowego w PPRSzM w Polsce umożliwia [redacted] odsetka wykryć zmian śród nabłonkowych CIN1 i CIN2+ oraz [redacted] odsetka wykryć zmian CIN3+ w stosunku do badania cytologicznego. [redacted]

Interpretując wyniki pilotażu należy zwrócić uwagę na ograniczenia przeprowadzonego badania (przedstawione szczegółowo w rozdziale 6.5), w tym brak zaślepienia, wdrożenie poprawki do protokołu badania, różnice w charakterystyce kobiet w ramionach badania oraz utratę danych w zakresie wyników badania histopatologicznego dla 27 kobiet w ramieniu cytologii oraz 3 kobiet w ramieniu HPV.

6.4. Ograniczenia

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia programu pilotażowego:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Przegląd analiz ekonomicznych

7.1. Metodyka

W celu odszukania analiz ekonomicznych dotyczących porównania:

- testu molekularnego HPV DNA jako podstawowe badanie przesiewowe w *triage* z cytologią klasyczną do cytologii klasycznej
- testu molekularnego HPV DNA jako podstawowe badanie przesiewowe w *triage* z cytologią na podłożu płynnym do cytologii klasycznej

przeszukano bazę publikacji medycznej MEDLINE *via* PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono 30.04.2024r. W ramach wyszukiwania, słowa kluczowe dotyczące populacji i interwencji połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą zamieszczono w Załącznikach.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg. schematu PICOS z uwzględnieniem kryteriów włączenia/wykluczenia przedstawione w tabeli poniżej. Selekcję badań/publikacji prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie 2 analityków. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski, jak również publikacje starsze niż 10 lat. Do przeglądu kwalifikowano wyłącznie publikacje pochodzące z krajów o wysokich dochodach.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dorose kobiety kwalifikujące się do programu profilaktycznego raka szyjki macicy	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Test molekularny HPV DNA jako podstawowe badanie przesiewowe w <i>triage</i> z cytologią klasyczną Test molekularny HPV DNA jako podstawowe badanie przesiewowe w <i>triage</i> z cytologią na podłożu płynnym (LBC)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia <i>Co-testing</i> jako podstawowe badanie przesiewowe genotypowanie, test metylacyjny, metody immunohistochemiczne jako testy selekcji kobiet HPV-dodatnich do diagnostyki pogłębionej test molekularny hrHPV jako test selekcji kobiet z nieprawidłowym wynikiem cytologii
Komparator (C)	cytologia klasyczna	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia <i>Co-testing</i> jako podstawowe badanie przesiewowe test molekularny hrHPV jako test selekcji kobiet z nieprawidłowym wynikiem cytologii wyniki dla CC i LBC przedstawione łącznie
Punkty końcowe (O)	QALY, LYG ICER, ICUR Koszty	Inne uniemożliwiające wyciągnięcie wniosków na temat opłacalności ocenianych technologii
Rodzaj badania (S)	Analizy ekonomiczne: • analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost utility analysis</i> , CUA), • analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost effectiveness analysis</i> , CEA), • analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i> , CMA),	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Inne	Publikacje z ostatnich 10 lat (od 2013 roku) Publikacje dostępne w formie pełnego tekstu Publikacje w języku angielskim lub polskim Badania pochodzące z państw o wysokich dochodach Badania pochodzące z Europy	Publikacje w postaci abstraktu, Badania pochodzące z innych regionów geograficznych (państwa o niskich i średnich dochodach)

7.2. Wyniki analiz ekonomicznych włączonych do opracowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 431 publikacji. W wyniku procesu selekcji (schemat PRISMA – w Załącznikach) ostatecznie do niniejszego opracowania włączono 4 publikacje (Diaz 2018 dla regionu Katalonii w Hiszpanii, Lew 2017 dla Australii, Petry 2017 dla Niemiec i Popadiuk 2016 dla Kanady). Publikacje

Diaz 2018, Lew 2017, Petry 2017 są analizami minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA), natomiast publikacja Popadiuk 2016 to analiza efektywności kosztów (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA).

Wszystkie analizy wskazały niższe koszty profilaktyki raka szyjki macicy przy użyciu testu HPV w porównaniu z cytologią klasyczną. Analiza australijska (Lew 2017) wykazała, że oszczędności były najwyższe w przypadku połączenia badań profilaktycznych ze szczepieniami przeciwko HPV. W kanadyjskiej analizie Popadiuk 2016 stwierdzono, że strategia, w której kobietom do 30 roku życia wykonywano cytologię, a kobietom od 30 do 65 roku życia wykonywano test HPV DNA jest dominująca względem samej cytologii. Szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy ekonomicznej przedstawiono w załączniku 11.2.4.

Tabela 12. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych włączonych do opracowania.

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	Perspektywa analizy	Horyzont czasowy	Wyniki	
						Test HPV	komparator
Diaz 2018 Hiszpania CMA	kobiety w wieku 25-64 lat (40% populacji)	Test HPV i cytologia klasyczna (<i>triage</i>)	cytologia klasyczna	społeczna	1 rok	<u>Koszty:</u> 10 270 938 EUR* (26 EUR/kobietę [^]) 44 141 410 PLN (112 PLN/kobietę [^])	<u>Koszty:</u> 13 331 540 EUR* (34 EUR/ kobietę [^]) 57 294 959 PLN (146 PLN/kobietę [^])
	kobiety w wieku 25-64 lat (70% populacji)					<u>Koszty:</u> 13 553 638 EUR* (20 EUR/kobietę [^]) 58 249 470 PLN (86 PLN/kobietę [^])	<u>Koszty:</u> 18 813 612 EUR* (27 EUR/ kobietę [^]) 80 855 260 PLN (116 PLN/kobietę [^])
Lew 2017 Australia CMA	kobiety w wieku 25-69 lat	Test HPV i cytologia LBC (<i>triage</i>) u wszystkich kobiet z dodatnim wynikiem onkogenego HPV co 5 lat	cytologia klasyczna u kobiet w wieku 18-69 lat co 2 lata	płatnika publicznego	dożywotni	<u>Koszty:</u> <i>Brak szczepień:</i> 182 mln AUD (304 AUD/kobietę) 479 297 000 PLN (800 PLN/kobietę [^]) <i>Szczepienie w wieku 12 lat:</i> 142 mln AUD (227 AUD/kobietę) 373 957 000 PLN (598 PLN/kobietę [^])	<u>Koszty:</u> <i>Brak szczepień:</i> 223 mln AUD (383 AUD/kobietę) 587 270 500 PLN (1009 PLN/kobietę [^]) <i>Szczepienie w wieku 12 lat:</i> 192 mln AUD (325 AUD/kobietę) 505 632 000 PLN (856 PLN/kobietę [^])
Petry 2017 Niemcy CMA	kobiety w wieku 30-65 lat	test HPV + badanie cytologiczne (<i>triage</i>) co 5 lat	coroczna cytologia klasyczna	płatnika publicznego	10 lat	<u>Koszty:</u> 117 mln EUR (102 EUR/kobietę [^]) 502 830 900 PLN (438 PLN/kobietę [^])	<u>Koszty:</u> 176,9 mln EUR (154 EUR/kobietę [^]) 760 263 130 PLN (662 PLN/kobietę [^])
Popadiuk 2016 Kanada CEA	kobiety w wieku 25-65 lat	Cytologia (od 25 -29 lat) co 3 lata HPV od 30-65 roku życia co 5 lat	badanie cytologiczne co 3 lata	płatnika publicznego	30 lat	<u>Koszty:</u> 3,455 mld CAD (108 CAD/kobietę [^]) 10,071 mld PLN (315 PLN/kobietę [^]) <u>QALY:</u> 43 800	<u>Koszty:</u> 4,966 mld CAD (155 CAD/kobietę [^]) 14,476 mld PLN (452 PLN/kobietę [^]) <u>QALY:</u> 42 100
						ICER: -888 824 CAD/ QALY [^]	

* koszty dotyczą jednego z regionów Hiszpanii (Katalonii) a nie całego kraju

[^] obliczenia własne Agencji

1 EUR= 4,2977 PLN; 1 AUD=2,6335 PLN; 1 CAD=2,9150 PLN; średni kurs NBP na 13.05.2024 r.

Ograniczenia:

- w publikacji Diaz 2018 model nie uwzględniał kosztów podstawowej opieki zdrowotnej, wizyt specjalistycznych, opieki ambulatoryjnej i leczenia oraz szacunkowych kosztów zapobiegania i leczenia chorób związanych z HPV innych niż rak szyjki macicy. Czynniki te pomogłyby w ilościowym określeniu rzeczywistego obciążenia ekonomicznego zakażeniami HPV i korzyści ze szczepień przeciwko HPV, a wyniki mogłyby przemawiać na korzyść wdrożenia zorganizowanego programu opartego na testach HPV na zaszczepionych populacjach;
- w publikacji Diaz 2018 koszty badań przesiewowych oraz koszt na 1 kobietę dotyczą wyłącznie jednego z regionów Hiszpanii (Katalonii)
- dwie publikacje (Diaz 2018, Lew 2017) przedstawiają dane kosztowe przeliczone na 1 pacjenta, natomiast pozostałe prezentują koszty ogólne programów screeningowych obliczone dla danego regionu /kraju, uniemożliwiając bezpośrednie porównanie kosztów;

- w publikacji Popadiuk 2016 nie wskazano rodzaju cytologii wykonywanej w analizowanych scenariuszach, ponieważ założono, że koszt jest taki sam zarówno w przypadku cytologii klasycznej, jak i LBC;
- w publikacji Petry 2017 w scenariuszu obejmującym test HPV z cytologią nie wskazano jaki rodzaj cytologii miały być wykonywany w *triage*;
- dyskontowanie w przypadku Australii (Lew 2017) wynosiło 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych (w pozostałych publikacjach przyjęto dyskontowanie na poziomie 3%);
- analizy w poszczególnych państwach obejmują kobiety biorące udział w badaniach przesiewowych w różnych przedziałach wiekowych tj. w Hiszpanii 25-64 lat, w Australii 25-69 lat, w Niemczech 30-65 lat oraz w Kanadzie 25-65 lat;
- populacje ujęte w analizach prezentują różny poziom zgłaszalności pacjentów do programu screeningowego w zależności od czynników demograficznych w danym kraju co może wpłynąć na koszty ogólne programów badań przesiewowych;
- dane wejściowe wykorzystane w analizach uwzględniają inne przedziały czasowe i analizowane są w różnych horyzontach czasowych;
- w publikacjach Popadiuk 2016 i Diaz 2018 analiza obejmowała populację objętą szczepieniem co mogło się przekładać na koszty ogólne programów badań przesiewowych.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie oceniane świadczenie – „test HPV DNA” nie znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych jako badanie przesiewowe w programie profilaktyki raka szyjki macicy.

8.2. Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

Agencja 25.04.2024 r. wystąpiła z prośbą do Prezesa NFZ o przekazania opinii w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku zakwalifikowania świadczenia „testu HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy.

W dniu 30.04.2024 otrzymano odpowiedź Prezesa NFZ zawierającego raporty (Sprawozdanie do MZ 2013-2023 wykonanie cytologia, Cytologia 2013-2023 wyniki, Bieżące objęcie cytologia 2013-2023) w zakresie przedmiotowego zlecenia (pismo znak NFZ-DSOZ-SPZ.0140.40.2024 2024.145931.CIZM).

Szczegółowe zestawienie tabelaryczne danych otrzymanych z NFZ przedstawiono w załączniku 11.6.

8.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie AOTMiT

8.3.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy

Cel analizy: oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku zakwalifikowania świadczenia „test HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy jako podstawowego badania przesiewowego.

Populacja docelowa: kobiety w wieku 30 – 64 lat kwalifikujące się do wykonania testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w programie profilaktyki raka szyjki macicy

Horyzont czasowy analizy: 5 lat

Perspektywa: płatnika publicznego

Poniżej przedstawiono główne założenia przyjęte na rzecz przeprowadzenia analizy:

- Oszacowania przeprowadzono dla stanu obecnego oraz dla 3 proponowanych wariantów realizacji świadczenia:
 - **Wariant aktualny** – zakłada wykonanie cytologii klasycznej u kobiet w wieku 25-64 lat co 36 miesięcy (w związku z brakiem wystarczających danych w analizie dla aktualnego wariantu nie uwzględniono, że w przypadku kobiet obciążonych czynnikami ryzyka tj. zakażonych HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV – typem wysokiego ryzyka, cytologię wykonuje się co 12 miesięcy – powyższe wpływa na możliwe niedoszacowanie kosztów, stanowiąc tym samym podejście konserwatywne).
 - **Wariant 1** – zakłada wykonanie testu HPV DNA u kobiet w wieku 30-64 lat co 5 lat. Podczas jednej wizyty pobierany jest materiał (2 próbki) zarówno do wykonania testu HPV DNA oraz cytologii klasycznej (triage). Mikroskopowa ocena cytologiczna wymazu zostanie wykonana u kobiet z pozytywnym wynikiem testu na obecność HPV. Wariant zakłada wykonanie powtórnego badania cytologicznego po 6 miesiącach (po uzyskaniu wyniku NILM w *triage*) oraz wykonanie testu HPV DNA 3 lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórnym badaniu cytologicznym.
 - **Wariant 3** – zakłada wykonanie testu HPV DNA u kobiet w wieku 30-64 lat co 5 lat. W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku na obecność HPV, ta sama próbka materiału wykorzystana jest

do wykonania cytologii na podłożu płynnym – LBC (*triage*). Wariant zakłada wykonanie powtórnej cytologii LBC po 6 miesiącach (po uzyskaniu wyniku NILM w *triage*) oraz wykonanie testu HPV DNA 3 lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórny badaniu cytologicznym. Należy zaznaczyć, że cytologia LBC aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.

- Przeanalizowano 3 scenariusze uwzględniające różny poziom zgłaszalności kobiet kwalifikujących się do programu:
 - o **Scenariusz 1** – utrzymanie zgłaszalności do programu na poziomie z 2023 roku (tj. 11,04%);
 - o **Scenariusz 2** – wzrost zgłaszalności do poziomu 50% w skali roku przyjmując za wyjściowy stan z roku 2023 (arbitralne założenie analityków Agencji wynikające z braku danych umożliwiających oszacowanie realnego wpływu wprowadzenia nowej technologii na zgłaszalność do programu);
 - o **Scenariusz 3** – wzrost zgłaszalności do poziomu 70% w skali roku przyjmując za wyjściowy stan z roku 2023 (założenie analityków Agencji przyjęte na podstawie informacji z projektu programu (PPRSzM 2024) wskazującej, że 70% respondentek uprawnionych do wykonania badań profilaktycznych w ramach PPRSzM zadeklarowało wykonywanie cytologii w ostatnich 3 latach).
- Do obliczenia poziomu zgłaszalności w roku 2023 wykorzystano dane NFZ (dostępne dla zakresu wiekowego 25-59 lat). Z uwagi na znacznie zwiększoną zgłaszalność do udziału w PPRSzM wśród kobiet w wieku 25-29 lat, które nie kwalifikują się do korzystania z ocenianego świadczenia, w obliczeniach wykorzystano dane dla zakresu wiekowego 30-59 lat.
- Prognozowana liczba uczestników programu uwzględnia trzyletni (wariant aktualny) oraz pięcioletni (wariant 1 i 3) interwał pomiędzy badaniami.
- W analizie uwzględniono etap podstawowy i diagnostyczny Programu – analiza nie obejmuje etapu diagnostyki pogłębionej oraz leczenia wykrytych zmian szyjki macicy.
- Za I rok analizy dla uproszczenia przyjęto rok 2024.
- Szczegółowe założenia dotyczące szacowania populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 8.3.2. natomiast założenia dotyczące kosztów przedstawiono w rozdziale 8.3.38.3.3.

8.3.2. Wielkość populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych dot. realizacji programów profilaktycznych udostępnionych przez NFZ drogą elektroniczną oraz danych dotyczących struktury ludności udostępnionej przez GUS (STAT.GOV.PL). Populację docelową stanowią kobiety w przedziale wiekowym 30-64 lat. Dane przekazane przez NFZ dotyczą populacji w wieku maksymalnym 59 lat (od 1 listopada 2023 r. górna granica wieku osób kwalifikujących się do programu została zwiększona do 64 lat (ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z 5.10.2023r.), dlatego też liczba osób w przedziale wiekowym 60-64 lat została oszacowana na podstawie danych GUS, a także zgłaszalności kobiet w wieku 30-59 lat na badania przesiewowe w 2023 roku na podstawie danych NFZ.

Tabela 13. Populacja docelowa objęta programem profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023 – oszacowanie dla kobiet w wieku 30-64 lat.

Rok	Populacja docelowa
2013	3 253 708
2014	3 272 025
2015	3 287 286
2016	3 292 274
2017	3 295 127
2018	3 294 034
2019	3 295 044
2020	3 309 937
2021	3 315 339
2022	3 325 067
2023	3 391 319

Wariant aktualny

Liczba uczestników obecnego wariantu programu dla wszystkich lat prognozy uwzględnia trzyletni interwał pomiędzy badaniami przesiewowymi (Tabela 14). Z uwagi na brak wystarczających danych szacowanie prognozowanej liczby uczestników nie uwzględnia populacji obciążonej czynnikami ryzyka wśród której cytologię wykonuje się co 12 miesięcy.

Liczebność populacji kobiet do wzięcia udziału w Programie w kolejnych latach została oszacowana poprzez ekstrapolację danych NFZ i GUS z lat 2013 – 2023 przy użyciu programu MS Excel (Tabela 14).

Tabela 14. Prognoza zgłaszalności w kolejnych latach realizacji PPRSzM dla wariantu aktualnego.

Rok	Prognozowana populacja w skali roku*	Prognozowana liczba uczestników programu		
		Scenariusz 1 (zgłaszalność 11,04%)	Scenariusz 2 (zgłaszalność 50%)	Scenariusz 3 (zgłaszalność 70%)
I rok	3 355 907	370 492	1 677 953	2 349 135
II rok	3 365 205	371 519	1 682 603	2 355 644
III rok	3 374 504	372 545	1 687 252	2 362 153
IV rok	3 383 802	373 572	1 691 901	2 368 662
V rok	3 393 101	374 598	1 696 550	2 375 171

Wariant 1 i 3

Prognozowana liczba uczestników PPRSzM w kolejnych latach została oszacowana z uwzględnieniem odpowiedniego interwału. Założono, że w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu zmian w programie do wykonania testów przesiewowych zgłoszą się osoby uczestniczące w aktualnym wariantcie programu, zatem należy przyjąć zgłaszalność dla programu w interwale trzyletnim. Liczba kobiet biorących udział w programie w kolejnych latach (tj. od IV roku analizy) została przeliczona zgodnie z interwałem pięcioletnim (Tabela 15). Prognoza zgłaszalności w kolejnych latach realizacji PPRSzM dla wariantów 1 i 3.) i została oszacowana przy uwzględnieniu takiej samej liczby nowych uczestników programu i opuszczających program po przekroczeniu określonego wieku.

Zgodnie z zaprezentowanymi w rozdziale 8.3.1 założeniami, przyjęto trzy scenariusze realizacji programu, różniące poziom zgłaszalności osób uprawnionych do skorzystania z programu (scenariusz 1: 11,04%; scenariusz 2: 50%; scenariusz 3: 70%).

Tabela 15. Prognoza zgłaszalności w kolejnych latach realizacji PPRSzM dla wariantów 1 i 3.

Populacja	Zgłaszalność (%)	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV	Rok V
Prognozowana populacja w skali roku*	-	3 355 907	3 365 205	3 374 504	2 030 281	2 035 861
Prognozowana liczba uczestników programu	11,04	370 492	371 519	372 545	224 143	224 759
	50	1 677 953	1 682 603	1 687 252	1 015 141	1 017 930
	70	2 349 135	2 355 644	2 362 153	1 421 197	1 425 102

* oszacowana wielkość populacji w skali roku uwzględnia uczestnictwo zgodnie odpowiednim interwałem trzy lub pięcioletnim

Zgodnie z oszacowaniem Agencji dla każdego z analizowanych scenariuszy od czwartego roku po wprowadzeniu zmian do programu następuje zmniejszenie liczby osób korzystających z badań przesiewowych. Jest to spowodowane zakończeniem pełnego cyklu dotychczasowego programu w interwale trzyletnim i przejściem do interwału pięcioletniego dla całej populacji. W scenariuszu 1 prognozowana liczba uczestników programu zmniejsza się z ok. 370 tys. osób w roku I, II i III, do ok 224 tys. osób w IV i V roku. Znacznie większą liczbę osób prognozuje się dla scenariusza nr 2 i 3, które uczestnictwo w I roku zakładają odpowiednio na poziomie ok. 1,68 mln oraz 2,35 mln osób, która utrzymuje się przez pierwsze 3 lata prognozy. W czwartym i piątym roku prognozy następuje znaczny spadek liczby uczestników do ok. 1 mln oraz 1,42 mln odpowiednio dla scenariusza 2 i 3 (Tabela 15).

8.3.3. Koszt świadczenia

Do analizy skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia związanych z wprowadzeniem świadczenia „test HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy uwzględniono procedury etapu podstawowego oraz etapu diagnostycznego. Koszty procedur oparto na wycenie zaproponowanej przez autorów „Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce – projekt - 2024 po wprowadzeniu diagnostyki molekularnej hrHPV” oraz na wyliczeniach Agencji na podstawie danych

udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia za rok 2022. Koszty procedur zawierają dostarczenie niezbędnych materiałów w tym podłoża do etapu podstawowego. Zestawienie kosztów procedur przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zestawienie kosztów świadczeń przyjętych do analizy.

Etap programu	Procedura	Wycena
Etap podstawowy	Pobranie materiału z szyjki macicy w celu wykonania przesiewowego testu molekularnego w kierunku hrHPV i przesiewowej LBC	40 zł**
	Pobranie materiału z szyjki macicy w celu przesiewowej cytologii klasycznej	30,46 zł*
Etap diagnostyczny	Ocena mikroskopowa pobranego wymazu cytologicznego wg. Systemu Bethesda – TBS – cytologia klasyczna	29,72 zł*
	Test molekularny w kierunku hrHPV bez genotypowania HPV 16/18	45 zł**
	Badanie mikroskopowe materiału biologicznego – LBC i ocena mikroskopowa*	55 zł**

* oszacowanie własne Agencji na podstawie danych NFZ za rok 2022

** oszacowanie ekspertów w przygotowanym projekcie zmian w PPRSzM

Do przeprowadzenia szacowania kosztów związanych z wprowadzeniem świadczenia zostały wykorzystane wskaźniki (odsetek) populacji zakwalifikowanej do wykonania badania cytologicznego (*triage*) po uzyskaniu pozytywnego wyniku testu HPV DNA, powtórnego badania cytologicznego po 6 miesiącach (po uzyskaniu wyniku NILM w *triage*) oraz wykonania testu HPV 3 lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórnym badaniu cytologicznym. Wskaźniki te zostały zaprezentowane w poniższej tabeli, a ich wartość bazuje na wynikach przeprowadzonego w latach 2019-2022 *Pilotażu badań HPV – DNA*.

Tabela 17. Zestawienie wskaźników (%) populacji na poszczególnych etapach diagnostyki w realizowanym programie.

Wskaźnik	% wśród uczestników programu
Osoby kwalifikujące się do badania cytologicznego (<i>triage</i>) po uzyskaniu pozytywnego wyniku testu hrHPV	■
Osoby kwalifikujące się do powtórnego badania cytologicznego po 6 miesiącach (po uzyskaniu wyniku NILM w <i>triage</i>)	■
Osoby kwalifikujące się do wykonania testu HPV 3 lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórnym badaniu cytologicznym	■

Źródło: opracowanie własne Agencji na podstawie danych z raportu końcowego: „Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (hrHPV) jako nowego testu przesiewowego w Programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce”

Metodyka szacowania kosztów dla poszczególnych wariantów programu

Koszty składowe dla poszczególnych wariantów realizacji świadczenia zostały przedstawione poniżej.

Wariant aktualny:

- pobranie materiału do badania cytologicznego (cytologia klasyczna);
- ocena materiału cytologicznego (cytologia klasyczna).

Wariant 1:

- pobranie materiału do wykonania testu HPV DNA oraz pobranie materiału do badania cytologicznego (cytologia klasyczna) wykonane w trakcie jednej wizyty;
- wykonanie testu HPV DNA dla prognozowanej liczby uczestników programu w kolejnych latach;
- ocena mikroskopowa pobranego wymazu cytologicznego wg. systemu Bethesda – TBS (*triage*) po otrzymaniu pozytywnego wyniku testu HPV DNA (■% kobiet z populacji docelowej);
- pobranie oraz ocena materiału cytologicznego (cyt. klasyczna) do powtórnego badania po 6 miesiącach (po uzyskaniu wyniku NILM w *triage*) dla ■% populacji docelowej;
- od 4. roku prognozy – koszt pobrania oraz wykonania testu HPV DNA 3 lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórnym badaniu cytologicznym u ■% populacji docelowej.

Wariant 3

- pobranie materiału do wykonania testu HPV DNA i cytologii LBC (jedna próbka) oraz wykonanie testu HPV DNA dla prognozowanej liczby uczestników programu w kolejnych latach;
- ocena mikroskopowa pobranego wymazu cytologicznego (LBC) wg. systemu Bethesda – TBS (*triage*) po otrzymaniu pozytywnego wyniku testu HPV DNA (■% kobiet z populacji docelowej);

- pobranie oraz ocena materiału cytologicznego (LBC) do powtórnego badania po 6 miesiącach (po uzyskaniu wyniku NILM w *triage*) dla 50% populacji docelowej;
- od 4. roku prognozy - koszt pobrania oraz wykonania testu HPV DNA 3 lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórnym badaniu cytologicznym u 50% populacji docelowej.

Tabela 18. Zestawienie poszczególnych procedur wykorzystanych do szacowania kosztów w analizowanych wariantach.

Wariant	Pierwsza wizyta				Triage (HPV +)			Wizyta za 6 mies. (przy HPV+, NILM w cytologii)				Test HPV za 3 lata (przy HPV+, NILM w powtarzanej cytologii)	
	Pobranie		Diagnostyka		Pobranie	Diagnostyka		Pobranie		Diagnostyka		Pobranie	Diagnostyka
	HPV DNA / LBC	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	HPV DNA	HPV DNA
Aktualny		X		X									
1	X	X	X			X		X		X		X	X
3	X		X				X		X		X	X	X

8.3.4. Wyniki analizy

Zestawienie wyników analizy w zakresie prognozowanych wydatków płatnika publicznego dla stanu obecnego oraz rozważanych wariantów realizacji programu w 5-letnim horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Wyniki przeprowadzonych oszacowań wskazują, że najwyższe prognozowane wydatki płatnika dotyczą wariantu 1, zakładającego jednoczesne wykonanie testu HPV DNA oraz pobranie materiału do cytologii klasycznej – ocena mikroskopowa wyłącznie w przypadku HPV+ (w zależności od scenariusza dla zgłaszalności: od ok. 188 mln zł do 1,197 mld zł). **Prognozowane wydatki dla wariantu 3 wynoszą w zależności od scenariusza od 146 mln zł (scenariusz 1) do 927 mln zł (scenariusz 2).**

W przypadku wariantu 1 i 3 obserwuje się wzrost prognozowanych wydatków w 3 pierwszych latach analizy, po czym w roku IV i V prognozuje się ich wyraźny spadek. Należy zauważyć, że prognozowany spadek kosztów w IV i V roku analizy spowodowany jest przejściem z 3-letniego na 5-letni interwał badań przesiewowych.

W wariantcie aktualnym obserwuje się tendencję wzrostową w całym horyzoncie czasowym analizy (interwał 3-letni – brak zmian w częstotliwości wykonywania badań przesiewowych).

Szczegółowe oszacowania kosztów dla poszczególnych lat analizy przedstawiono w Załącznikach (rozdział 11.7).

Tabela 19. Zestawienie prognozowanych wydatków płatnika publicznego w podziale na warianty, scenariusze zgłaszalności i lata.

Wariant	Zgłaszalność (%)	I rok prognozy [mln zł]	II rok prognozy [mln zł]	III rok prognozy [mln zł]	IV rok prognozy [mln zł]	V rok prognozy [mln zł]	Suma [mln zł]
Aktualny	11,04	22,30	22,36	22,42	22,48	22,54	112,10
	50	100,98	101,26	101,54	101,82	102,10	507,69
	70	141,37	141,76	142,15	142,55	142,94	710,77
1	11,04	44,48	44,60	44,72	27,49	27,56	188,85
	50	201,43	201,99	202,55	124,49	124,83	855,29
	70	282,00	282,79	283,57	174,29	174,77	1 197,41
3	11,04	34,39	34,49	34,58	21,39	21,45	146,30
	50	155,77	156,20	156,63	96,86	97,13	662,59
	70	218,07	218,68	219,28	135,61	135,98	927,63

Zestawienie wyników analizy w zakresie prognozowanych wydatków inkrementalnych płatnika publicznego dla stanu obecnego oraz rozważanych wariantów realizacji programu w 5-letnim horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Wszystkie zaproponowane w analizie warianty wiążą się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego względem prognozowanych wydatków w wariantcie aktualnym. Zaznaczenia jednak wymaga, iż analiza uwzględni wyłącznie koszty etapu podstawowego i diagnostycznego Programu, nie obejmuje etapu diagnostyki pogłębionej oraz leczenia wykrytych zmian szyjki macicy.

Należy również zaznaczyć, że przyjęte na rzecz analizy założenia należy uznać za konserwatywne, co wpływa tym samym na niedoszacowanie prognozowanych kosztów programu w wariantcie aktualnym.

Poziom prognozowanych wydatków w największym stopniu uzależniony jest od przyjętego progu zgłaszalności kobiet kwalifikujących się do programu. Najniższy poziom wydatków inkrementalnych wobec wariantu obecnego zaobserwowano w przypadku wariantu 3 (od 34 mln zł do 216 mln zł) tj. pobrania jednej próbki wymazu do testu HPV oraz cytologii LBC i wykonanie badania cytologicznego w przypadku dodatniego wyniku testu HPV.

Wyższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie 1 (od 76 mln zł do 486 mln zł) tj. pobierania wymazu cytologicznego podczas kolejnej wizyty w przypadku dodatniego wyniku testu HPV. Wyniki analizy należy interpretować mając na uwadze ograniczenia wynikające z metodyki oszacowań własnych Agencji, które przedstawiono w kolejnym rozdziale.

Tabela 20. Zestawienie kosztów inkrementalnych wobec wariantu obecnego w podziale na warianty, scenariusze i lata prognozy.

Wariant	Zgłaszalność (%)	I rok prognozy [mln zł]	II rok prognozy [mln zł]	III rok prognozy [mln zł]	IV rok prognozy [mln zł]	V rok prognozy [mln zł]	Suma [mln zł]
1	11,04	22,18	22,24	22,30	5,01	5,02	76,75
	50	100,45	100,73	101,01	22,67	22,73	347,60
	70	140,63	141,02	141,41	31,74	31,83	486,63
3	11,04	12,10	12,13	12,16	-1,10	-1,10	34,20
	50	54,79	54,94	55,09	-4,96	-4,97	154,90
	70	76,70	76,92	77,13	-6,94	-6,96	216,85

8.3.5. Ograniczenia

- Liczba uczestników programu została oszacowana przy uwzględnieniu takiej samej liczby nowych osób wchodzących do programu i opuszczających program po przekroczeniu określonego wieku.
- Poziom zgłaszalności w roku 2023 stosowany dla oszacowania liczby uczestników programu w grupie wiekowej 30-64 lat w kolejnych latach został obliczony na podstawie danych NFZ dla przedziału wiekowego 30-59 lat.
- Dane wykorzystane przy szacowaniu populacji docelowej pochodzą z dwóch różnych źródeł (NFZ i GUS).
- W analizie nie uwzględniono wyższej częstotliwości badań cytologicznych u kobiet obciążonych czynnikami ryzyka (tj. zakażonych HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV – typem wysokiego ryzyka), co powoduje możliwe niedoszacowanie prognozowanych wydatków płatnika.
- Dla wariantu obecnego, scenariusze 2 i 3, zakładające znaczny wzrost zgłaszalności do Programu, są mało prawdopodobne w kontekście występującej w ostatnich latach tendencji spadkowej uczestnictwa kobiet w Programie.
- Wartości wskaźników dot. poziomu zgłaszalności w scenariuszu 2 i 3 stanowią arbitralne założenia analityków Agencji wynikające z braku danych umożliwiających oszacowanie realnego wpływu wprowadzenia nowej technologii na zgłaszalność do programu.
- W oszacowaniach nie uwzględniono konieczności powtórnego wykonania badania (za 1 miesiąc) u osób z niediagnostycznym wynikiem cytologii / testu HPV.
- Koszty poszczególnych procedur związanych z wykonaniem testu w kierunku wykrycia HPV oraz cytologii na podłożu płynnym (LBC) wykorzystane przy szacowaniu kosztów łącznych świadczenia opierają się na wycenie preferowanej przez autorów „Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce - projekt - 2024 po wprowadzeniu diagnostyki molekularnej hrHPV”, natomiast koszty związane z wykonaniem cytologii klasycznej oparte są na średnich kosztach procedur w roku 2022 (oszacowana wartość nie obejmuje aktualizacji wyceny punktowej świadczenia w kolejnych latach). Należy zaznaczyć, że zdaniem autorów

projektu Programu, koszty cytologii klasycznej funkcjonujące w obecnym Programie nie są atrakcyjne dla świadczeniodawców.

- W analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.
- W analizie uwzględniono wyłącznie etap podstawowy i diagnostyczny Programu – analiza nie obejmuje kosztów etapu diagnostyki pogłębionej oraz leczenia wykrytych zmian nowotworowych szyjki macicy, co w długiej perspektywie stanowi główne źródło potencjalnych oszczędności płatnika w Wariantach 1 i 3.

8.4. Podsumowanie

Otrzymane wyniki oszacowań, przedstawione w analizie wpływu na budżet do niniejszego raportu, należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze ograniczenia wynikające z metodyki oszacowań własnych Agencji.

Wnioski wynikające z analizy wpływu na budżet – oszacowanie własne Agencji

W przypadku wprowadzenia wnioskowanego świadczenia oraz objęcia populacji docelowej opisaną procedurą prognozowane 5-letnie

- wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą:
 - **od 188 mln do 1,2 mld zł** w wariantach 1,
 - **od 146 do 927 mln zł** w wariantach 3.
- inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) wyniosą:
 - **od 76 do 486 mln zł** w wariantach 1,
 - **od 34 do 216 mln zł** w wariantach 3.

Analizując zaprezentowane powyżej wyniki należy zwrócić uwagę, że przyjęte przez Agencję na rzecz oszacowań założenia należy uznać za konserwatywne, co powoduje możliwe niedoszacowanie prognozowanych wydatków płatnika w przypadku analizowanych wariantów (m.in. z uwagi na przyjęte koszty procedur; brak uwzględnienia wyższej częstotliwości badań przesiewowych u kobiet obciążonych czynnikami ryzyka tj. zakażonych HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV – typem wysokiego ryzyka). Należy również pamiętać, że analiza nie obejmuje etapu diagnostyki pogłębionej oraz leczenia wykrytych zmian nowotworowych szyjki macicy, co w długiej perspektywie stanowi główne źródło potencjalnych oszczędności płatnika w Wariantach nr 1 i 3 zakładających wprowadzenie testu HPV DNA do koszyka świadczeń gwarantowanych.

9. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach

W celu identyfikacji szczegółowych informacji w zakresie programów profilaktycznych raka szyjki macicy realizowanych w innych krajach, dokonano przeszukania stron rządowych, instytucji, towarzystw, które zajmują się profilaktyką nowotworów szyjki macicy w wybranych krajach (Holandia, Turcja, Włochy, Szwecja, Finlandia, Hiszpania, Norwegia, Dania, Wielka Brytania, Belgia, Niemcy, Czechy). Informacje zawarte w poniższym rozdziale zostały szczegółowo opisane w raporcie WS 422.33.2023.

W

Tabela 21 przedstawiono podsumowanie stanu realizacji badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w oparciu o test HPV w wybranych krajach europejskich oraz główne cechy programów badań przesiewowych. Szczegółowe informacje dotyczące programów profilaktycznych raka szyjki macicy w zakresie m.in. miejsca realizacji badań, sposobu finansowania, wskaźników efektywności i skuteczności programu oraz sposobu zapraszania na badania przesiewowe scharakteryzowano w tabelach w załączniku 11.5.

9.1. Zgłaszalność na badania profilaktyczne raka szyjki macicy w Europie i w Polsce

9.1.1. Zgłaszalność w Europie

Zgodnie z danymi o realizacji programów przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy udostępnionymi przez Europejski Urząd Statystyczny (Eurostat) na rok 2021, najwyższy poziom objęcia populacji badaniami skринingowymi w Unii Europejskiej (w populacji kobiet w wieku 20–69 lat poddanych badaniom przesiewowym w kierunku RSzM w ciągu ostatnich trzech lat, lub zgodnie z określoną częstotliwością badań w danym kraju) osiągnięto w Szwecji (78,5%), Czechach (74,5%) i Finlandii (72,3%). Nieco niższe wskaźniki zgłaszalności w programach przesiewowych odnotowano w Danii (59,4%), Holandii (54,8%), Belgii (45,7%) i Włoszech (39,2%). Wśród państw europejskich, niezrzeszonych w Unii Europejskiej, najwyższy wskaźnik uczestnictwa w programie profilaktyki raka szyjki macicy został osiągnięty w Norwegii (78%), natomiast w Turcji wyniósł 32,5% (EC.EUROPA.EU).

Spśród wybranych krajów europejskich wykorzystujących testy HPV w programach skринingowych (W Belgii testy HPV stosowane są na etapie *triage* po wykryciu nieprawidłowości w badaniu cytologicznym) w latach 2013 – 2021 najwyższy średni odsetek zgłaszalności na badania (powyżej 70%) osiągnęły Szwecja, Norwegia, Czechy, Finlandia, Anglia, Walia, Szkocja. Poziom 72% uczestnictwa osiągnęła Hiszpania, jednak jest on oparty na oszacowaniach (HPVCENTER.NET) i dane dostępne są jedynie dla roku 2019. Pozostałe przedstawione kraje prezentują niższy średni poziom zgłaszalności do programów profilaktyki w latach 2013-2021 – Dania 63,22%, Holandia 58,95%, Belgia 51,87%, Niemcy 45%, Turcja 43,23%, Włochy 39,41%. Należy przy tym zaznaczyć, że dane przedstawione dla poszczególnych krajów dotyczą różnych przedziałów czasowych, szczególnie w przypadku Niemiec, gdzie dane dostępne są tylko za rok 2021 (

Tabela 21). Dane w tabeli poniżej pochodzą z zasobów Eurostatu, z wyjątkiem danych przedstawionych dla Hiszpanii (HPVCENTER.NET), Anglii (DIGITAL.NHS.UK), Walii (PHW.NHS.WALES) oraz Szkocji (PUBLICHEALTHSCOTLAND.SCOT).

Tabela 21. Wskaźnik uczestnictwa w programach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w wybranych krajach europejskich w latach 2013-2021 r. (EC.EUROPA.EU).

Kraj	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Belgia	59,20	52,90	50,60	53,10	53,20	50,80	49,50	45,70	-
Czechy	73,80	74,80	75,30	75,40	75,40	75,30	75,40	75,00	74,50
Dania	66,20	66,00	64,80	63,50	62,00	62,50	61,40	59,40	-
Finlandia	70,90	70,10	69,50	70,50	70,60	70,90	71,10	70,60	72,30
Niemcy	-	-	-	-	-	-	-	-	45,00
Holandia	66,20	64,60	64,40	60,30	57,00	57,60	56,00	49,70	54,80
Norwegia	74,10	73,50	74,10	74,40	70,00	76,30	78,00	-	-

Kraj	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Szwecja	80,50	81,40	81,70	72,50	73,60	74,80	76,80	76,00	78,50
Turcja	41,19	42,29	46,51	47,79	47,79	46,96	45,99	38,06	32,53
Włochy	41,50	40,50	39,80	40,90	40,50	39,60	38,50	34,20	39,20
Hiszpania							72,0		
Anglia	73,9	74,2	73,5	72,7	72,0	71,4	71,9	72,2	70,2
Walia					73,2	72,5	73,2	73,2	
Szkocja							71,2	69,3	68,7

9.1.2. Zgłaszalność w Polsce

Ogólnopolski program badań przesiewowych został wprowadzony w latach 2006/2007 i był koordynowany przez 16 regionalnych i centralnych ośrodków koordynacyjnych. Populacja objęta programem profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów szyjki macicy to kobiety w wieku od 25 do 59 roku życia. Badania przesiewowe wykonywane były raz na 3 lata. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z realizacji programu w latach 2012-2023 przedstawione zostały w Tabeli poniżej. Najwyższy poziom zgłaszalności odnotowano w 2012 roku - 23,75%, a najniższy w 2023 roku - 11,36% (NFZ.Dla Pacjenta).

Zorganizowany Program Badań Przesiewowych w kierunku Raka Szyjki Macicy w Polsce realizowany był za pomocą osobistych zaproszeń. Do końca 2015 roku kobiety objęte Programem otrzymywały listowne zaproszenia do wzięcia w nim udziału z uwzględnieniem sugerowanej daty i miejsca pobrania. Decyzją Ministerstwa Zdrowia związaną z wysokimi kosztami, niepewną skutecznością i problemami z dostępem do danych osobowych, w 2016 r. wstrzymano wysyłkę imiennych zaproszeń na cytologię. Obecnie PPRSzM funkcjonuje w formie oportunistycznej tzn. kobiety samodzielnie, bez zaproszenia, zgłaszają się na badanie, a skryning jest realizowany przy okazji wizyt w poradniach ginekologiczno-położniczych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) refundowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) lub poradniach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Kobiety są informowane przez przeszkolony personel za pomocą broszur informacyjnych zawierających szczegółowe informacje o badaniu, jego celach, czasie trwania, procedurach, potencjalnym ryzyku i korzyściach (Glinska 2023).

Tabela 22. Dane o realizacji programu profilaktyki w kierunku wykrywania raka szyjki macicy w Polsce latach 2012-2023 (NFZ dla Pacjenta).

Rok	Procent objęcia populacji [%]
2012	23,75
2013	22,91
2014	22,34
2015	21,72
2016	20,50
2017	18,73
2018	17,11
2019	16,22
2020	13,84
2021	12,60
2022	11,24
2023	11,36

9.2. Podsumowanie

Test hrHPV jest podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy w Turcji, Finlandii, Holandii, Szwecji, Norwegii, Wielkiej Brytanii, natomiast w 2 krajach wykonuje się cytologię klasyczną (Czechy) lub LBC (Belgia). W Danii rodzaj badania przesiewowego zależy od wieku kobiety oraz jej daty urodzenia (nieparzysta lub parzysta data urodzenia), gdzie wykonywane są zarówno cytologia, jak i test HPV. W Niemczech kobiety między 20 a 34 r.ż. poddawane są badaniom cytologicznym, natomiast u kobiet powyżej 35 r.ż.

przeprowadzana się co-testing (cytologia + test HPV). W 2 krajach (Włochy - w zależności od regionu i Hiszpanii - w zależności od grupy wiekowej) jako podstawowe badanie wykorzystuje się test HPV lub cytologię.

Cytologia LBC jako podstawowe badanie przesiewowe wykonywane jest w Hiszpanii, Danii, Belgii (Flandrii) oraz Niemczech, natomiast jako *triage* w Holandii, Włoszech, Szwecji, Finlandii, Hiszpanii, Norwegii, Danii, Anglii, Walii oraz Szkocji, natomiast **cytologia klasyczna tylko** w Turcji i Czechach. Według odnalezionych informacji w Niemczech, Hiszpanii i Włoszech stosowana jest zarówno cytologia klasyczna, jak i LBC.

Interwał czasowy między badaniami przesiewowymi waha się od 1 roku do 7 lat, a różnica ta wynika z rodzaju podstawowego badania przesiewowego, wieku kobiet czy regionu zamieszkania w danym kraju. 5-letni interwał czasowy w przypadku testu HPV DNA stosowany jest w Turcji, Finlandii, Holandii, Norwegii, Walii, Szkocji, we Włoszech i Hiszpanii. W Danii, Anglii i Irlandii Północnej interwał czasowy wynosi od 3 do 5 lat, natomiast w Szwecji od 5 do 7. W Niemczech wykonuje się co-testing (cytologia + test HPV) co 3 lata. W Czechach badanie cytologiczne oferowane jest kobietom > 15 roku życia raz w roku, a test HPV wykonuje się dodatkowo u kobiet w wieku 35, 45 i 55 lat w przypadku prawidłowego wyniku cytologii. Dodatkowo w ramach programu test HPV może być wykorzystany jako *triage* (u kobiet w wieku zbliżonym do 35, 45 i 55 lat +364 dni) w przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego.

W 7 krajach (Hiszpania, Dania, Norwegia, Włochy, Turcja, Wielka Brytania i Holandia) miejscem realizacji badań przesiewowych jest przychodnia lekarza rodzinnego. W Czechach, Szwecji i Niemczech badania przesiewowe są wykonywane w poradniach ginekologicznych, natomiast w Belgii badanie przesiewowe może zostać przeprowadzone zarówno w POZ, jak i w poradni ginekologicznej. W każdym regionie Finlandii próbki do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy pobierane są w wyznaczonych punktach Fimlab (organizatora i koordynatora badań przesiewowych). Zgodnie z danymi o realizacji programów przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy udostępnionymi przez Europejski Urząd Statystyczny (Eurostat) na rok 2021, najwyższy poziom objęcia populacji badaniami skринingowymi w Unii Europejskiej (w populacji kobiet w wieku 20–69 lat poddanych badaniom przesiewowym w kierunku RSzM w ciągu ostatnich trzech lat lub zgodnie z określoną częstotliwością badań w danym kraju) osiągnięto w Szwecji (78,5%), Czechach (74,5%), Finlandii (72,3%) i Norwegii (78%).

W krajach o największej zgłaszalności kobiet na badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy (Anglia, Szwecja, Czechy, Finlandia, Szkocja - $\geq 70\%$) zaproszenia na badania przesiewowe wysyłane są pocztą tradycyjną. Dodatkowo w Czechach w przypadku braku odpowiedzi na zaproszenie, zakład ubezpieczeń zdrowotnych kontaktuje się z kobietą telefonicznie. Jeżeli mimo to pacjentka nie weźmie udziału w badaniach przesiewowych, zaproszenie pocztą tradycyjną zostanie ponowione po upływie 1 roku.

Nieco niższe odsetki zgłaszalności w programach przesiewowych odnotowano w Danii (59,4%), Holandii (54,8%), Belgii (45,7%) i Włoszech (39,2%). W Danii zaproszenie wysyłane zarówno pocztą tradycyjną, jak i elektronicznie. Po otrzymaniu zaproszenia kobieta umawia się na wizytę, podczas której zostanie wykonane badanie przesiewowe. W Danii przypomnienie wysyłane jest po 3 i 6 miesiącach, a po 6 miesiącach do zaproszenia dołączany jest zestaw do samodzielnego pobrania.

W Holandii i Włoszech zaproszenia na badania profilaktyczne wysyłane są pocztą tradycyjną. W Holandii w przypadku braku odpowiedzi na zaproszenie kobiety otrzymują list przypominający po 12 tygodniach oraz zestaw do samodzielnego wykonania testu HPV, a we Włoszech w zaproszeniu wskazana jest data, godzina i miejsce wizyty, którą można przełożyć telefonicznie. W Belgii zaproszenia wysyłane są tylko do kobiet, które nie miały wykonanego badania cytologicznego przez ponad 3 lata.

W Turcji, gdzie wskaźnik zgłaszalności w 2021 roku utrzymywał się na poziomie 32,53%, kobiety zapraszane były telefonicznie lub osobiście podczas wizyty u lekarza.

W Hiszpanii nie odnotowano wskaźnika zgłaszalności na badania przesiewowe za 2021 - jedyne dane, które są dostępne, dotyczą 2019 roku, gdzie wskaźnik wyniósł 72%. Osoby kwalifikujące się do badań przesiewowych otrzymywały zaproszenie za pośrednictwem wiadomości SMS. Po otrzymaniu zaproszenia kobiety mogły umówić się na wizytę u położnej w wybranym przez siebie terminie osobiście, telefonicznie lub przez Internet.

W Polsce najwyższy poziom zgłaszalności odnotowano w 2012 roku (23,75%), a najniższy w 2023 roku (11,36%). Aktualnie program przesiewowy raka szyjki macicy funkcjonuje w formie oportunistycznej (samodzielne zgłaszanie się kobiet na badania bez systemu indywidualnych zaproszeń). Skринing realizowany jest w trakcie wizyt w poradniach ginekologiczno-położniczych w ramach AOS lub POZ refundowanej przez NFZ.

10. Piśmiennictwo

Tabela 23. Źródła

Źródła badań pierwotnych	
Anttila 2010	Anttila, A., Kotaniemi-Talonen, L., Leinonen, M., Hakama, M., Laurila, P., Tarkkanen, J., Malila, N., & Nieminen, P. (2010). Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology <i>triage</i> : randomised study within organised screening programme. <i>BMJ (Clinical research ed.)</i> , 340, c1804. https://doi.org/10.1136/bmj.c1804
Kotaniemi-Talonen 2008	Kotaniemi-Talonen, L., Anttila, A., Malila, N., Tarkkanen, J., Laurila, P., Hakama, M., & Nieminen, P. (2008). Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. <i>European journal of cancer (Oxford, England: 1990)</i> , 44(4), 565–571. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.12.002
Leinonen 2009	Leinonen, M., Nieminen, P., Kotaniemi-Talonen, L., Malila, N., Tarkkanen, J., Laurila, P., & Anttila, A. (2009). Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> , 101(23), 1612–1623. https://doi.org/10.1093/jnci/djp367
Leinonen 2012	Leinonen, M. K., Nieminen, P., Lönnberg, S., Malila, N., Hakama, M., Pokhrel, A., Laurila, P., Tarkkanen, J., & Anttila, A. (2012). Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. <i>BMJ (Clinical research ed.)</i> , 345, e7789. https://doi.org/10.1136/bmj.e7789
Malila 2013	Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test--a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. <i>Int J Cancer</i> . 2013 May 1;132(9):2141-7. doi: 10.1002/ijc.27850. Epub 2012 Oct 12. PMID: 22987601.
Vahteristo 2024	Vahteristo M, Leinonen MK, Sarkeala T, Anttila A, Heinävaara S. Similar effectiveness with primary HPV and cytology screening - Long-term follow-up of randomized cervical cancer screening trial. <i>Gynecol Oncol</i> . 2024;180:146-151. doi:10.1016/j.ygyno.2023.11.036
Wytuczne kliniczne	
ACS 2020	Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, Guerra CE, Oeffinger KC, Shih YT, Walter LC, Kim JJ, Andrews KS, DeSantis CE, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Wender RC, Smith RA. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2020 Sep;70(5):321-346. doi: 10.3322/caac.21628. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32729638.
BCC 2024	Proctor L., Ogilvie G., Smith L., Gentile L. Cervix Screening Program Overview. <i>BC Cancer</i> , 2023 http://www.bccancer.bc.ca/screening/Documents/cervix-program-overview_DRAFT.pdf
CADTH 2019	HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: Recommendations Report [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Mar. (CADTH Optimal Use Report, No. 7.1c.) Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543306/
CCA 2022	Cancer Council Australia. Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. National cervical screening program. 2022. https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer/cervical-cancer-screening
CDC 2021	Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/hpv.htm
GGPO 2022	German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF): Diagnosis, Treatment, and Follow-Up in Patients with Cervical Carcinoma Long version 2.2, 2022, AWMF Registration Number: 032/033OL, źródło internetowe: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/ ; dostęp z dnia 21.11.2023 r.
PTGiP 2022	Schemat postępowania w skryningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) — czerwiec 2022 roku, źródło internetowe: https://www.ptgin.pl/sites/scm/files/2023-02/90917-348485-1-SM.pdf , data dostępu: 02.02.2024 r.
PTKiPSM 2022	Stanowisko dotyczące Schematu postępowania w skryningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku; stanowisko Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy – sierpień 2022 roku, źródło internetowe: https://kolposkopia.info/wp-content/uploads/2023/06/069_WYTYCZNE_Stanowisko-Polskiego-Towarzystwa-Kolposkopii-i-Patofizjologii-Szyjki-Macicy.pdf
USPSTF 2018	US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. <i>JAMA</i> . 2018 Aug 21;320(7):674-686. doi: 10.1001/jama.2018.10897. PMID: 30140884.
WHO 2021	WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, źródło internetowe: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824 , dostęp z dnia 21.11.2023 r.
Przegląd analiz ekonomicznych	
Diaz 2018	Diaz M, Moriña D, Rodríguez-Salés V, Ibáñez R, Espinás JA, de Sanjosé S. Moving towards an organized cervical cancer screening: costs and impact. <i>Eur J Public Health</i> . 2018 Dec 1;28(6):1132-1138. doi: 10.1093/eurpub/cky061. PMID: 29684144; PMCID: PMC6241209.
Lew 2017	Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, Caruana M, Velentzis LS, Bessell T, Saville M, Hammond I, Canfell K. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. <i>Lancet Public Health</i> . 2017 Feb;2(2):e96-e107. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30007-5. Epub 2017 Feb 7. PMID: 29253402.

Petry 2017	Petry KU, Barth C, Wasem J, Neumann A. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2017 May;212:132-139. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.029. Epub 2017 Mar 19. PMID: 28363186.
Popadiuk 2016	Popadiuk C, Gauvreau CL, Bhavsar M, Nadeau C, Asakawa K, Flanagan WM, Wolfson MC, Coldman AJ, Memon S, Fitzgerald N, Lacombe J, Miller AB. Using the Cancer Risk Management Model to evaluate the health and economic impacts of cytology compared with human papillomavirus DNA testing for primary cervical cancer screening in Canada. <i>Curr Oncol.</i> 2016 Feb;23(Suppl 1):S56-63. doi: 10.3747/co.23.2991. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26985148; PMCID: PMC4780581.
Pozostałe publikacje	
Arslian 2022	Arslian, H.N., Oruc, M. Results from a cervical cancer screening program in Samsun, Turkey. <i>BMC Women's Health</i> 22, 331 (2022). https://doi.org/10.1186/s12905-022-01916-6
BD.COM	https://www.bd.com/en-us/products-and-solutions/products/product-families/bd-onclarity-hpv-assay [data dostępu: 20.05.2024 r.]
CDC.GOV	https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/table-1.htm dostęp z dnia 08-05-2024 r.
Chan 2019	Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. <i>J Oncol.</i> 2019 Oct 10;2019:3257939. doi: 10.1155/2019/3257939. PMID: 31687023; PMCID: PMC6811952.
DIAGNOSTICS. ROCHE.COM	https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-hpv.html [data dostępu: 20.05.2024 r.]
DIGITAL.NHS.UK	https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cervical-screening-annual/england-2021-2022 , dostęp z dnia 23.01.2024r.
EC.EUROPA.EU	https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthcare_activities_statistics_-_preventive_services&oldid=581617#Cervical_cancer_screening , dostęp z dnia 23.01.2024 r. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/hlth_ps_prev/default/table?lang=en , dostęp z dnia 23.01.2024 r. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/hlth_ps_prev__custom_9468575/default/table?lang=en , dostęp z dnia 23.01.2024 r.
FDA.GOV	https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/nucleic-acid-based-tests [data dostępu: 15.05.2024 r.]
Glinska 2023	Glinska, P., Komerska, K., Janik, B. et al. HPV testing in Polish population-based cervical cancer screening programme (HIPPO project) study protocol of a randomised healthcare policy trial. <i>BMC Cancer</i> 23, 1118 (2023). https://doi.org/10.1186/s12885-023-11597-5
Gultekin 2017	Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, Hacikamiloglu E, Murtuza K, Keskinilic B, Sencan I. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. <i>Int J Cancer.</i> 2018 May 1;142(9):1952-1958. doi: 10.1002/ijc.31212. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29235108; PMCID: PMC5888190
HOLOGIC.COM	https://www.hologic.com/sites/default/files/package-insert/15-3100_105_01.pdf [data dostępu: 20.05.2024 r.]
HPVCENTER.NET	https://hpvcentre.net/statistics/reports/ESP_FS.pdf?t=1706096501417
IHME	https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/
Jach 2017	Jach R i wsp., 2017. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. <i>Curr Gynecol Oncol</i> 2017, 15 (1), p. 24–33 DOI: 10.15557/CGO.2017.0002
Johnson 2019	Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. <i>Semin Oncol Nurs.</i> 2019;35(2):166-174. doi:10.1016/j.soncn.2019.02.003
Kozakiewicz 2003	Kozakiewicz B., Podstawowe badania podmiotowe i przedmiotowe wykorzystywane w onkologii – nowotworach złośliwych narządu rodowego i raka piersi, <i>Borgis - Nowa Medycyna</i> 3/2003.
Meijer 2009	Meijer, C.J., J. Berkhof, P.E. Castle, et al., Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. <i>Int J Cancer</i> , 2009. 124(3): p. 516-20
Młynarczyk-Bonikowska 2024	Młynarczyk-Bonikowska. B. et al. Metody oparte na amplifikacji kwasów nukleinowych w diagnostyce wybranych chorób przenoszonych drogą płciową. <i>Post. Mikrobiol.</i> 2015; 4(54): 407–414 [http://www.pm.microbiology.pl, dostęp z dnia 16.01.2024 r.]
MOLECULAR.ABBOT	https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/alinity-m-hr-hpv-assay [data dostępu: 20.05.2024 r.]
NFZ.Dla Pacjenta	https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/programy-profilaktyczne/dane-o-realizacji-programow/ , dostęp z dnia 15.01.2024 r.
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?, <i>Pediatrica Polska</i> , 2013;88(4):340-346. https://doi.org/10.1016/j.pepo.2013.05.005 .
Nowakowski 2022	Nowakowski A., Jach R., Szenborn L., Bidziński M., Jackowska T., Kotarski J., Mastalerz-Migas A., Nitsch-Osuch A., Pinkas J., Sawicki W., Sieroszewski P., Stukan M., Wysocki J., Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy w zakresie szczepliń profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce, <i>Ginekologia i Perinatologia Praktyczna</i> 2022;7(2):81-91.
Nowakowski 2023	Nowakowski A. Cervical cancer - a preventable (?) disease in Poland. <i>Ginekol Pol.</i> 2023;94(12):947-949. doi: 10.5603/gpl.98540. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38099662.
Nowakowski 2024	Nowakowski A i wsp. RAPORT KOŃCOWY przygotowany w oparciu o wytyczne „ICH Topic E3 Structure and Content of Clinical Study Report” opublikowane przez Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) w

	zakresie przygotowania raportów końcowych z badań klinicznych (ang. CSR – Clinical Study Report) NIO-PIB Warszawa 2024
Olesen 2023	Olesen TB, Jensen H, Møller H, Jensen JW, Waldstrøm M, Andersen B. Participation in the nationwide cervical cancer screening programme in Denmark during the COVID-19 pandemic: An observational study. <i>Elife</i> . 2023 Jan 20;12:e81522. doi: 10.7554/eLife.81522. PMID: 36661213; PMCID: PMC9904756.
PHW.NHS.WALES	https://phw.nhs.wales/services-and-teams/cervical-screening-wales/information-resources/programme-reports/annual-statistical-reports/ , dostęp z dnia 23.01.2024 r.
PPRSzM 2024	Dane na podstawie Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce, projekt 2024 po wprowadzeniu diagnostyki molekularnej HPVHR
Profilaktyka NFZ	https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/programy-profilaktyczne/
PRSzM 2023	https://pacjent.gov.pl/program-profilaktyczny/profilaktyka-raka-szyjki-macicy
PUBLICHEALTH HSCOTLAND.SCOT	https://publichealthscotland.scot/publications/show-all-releases?id=20464 , data dostępu: 23.01.2024 r.
REGISTER.AWMF.ORG	S3 Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms Langversion 1.1 – März 2020 AWMF-Registernummer 015/027OL, źródło internetowe: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-027OLI_Praevention_Zervixkarzinom_2020-03-verlaengert.pdf , dostęp z dnia 20.11.2023 r.
Remjasz 2022	Remjasz, K., Kosz, K., Kuchnicka, A., Kuchnicka, J., Aleksandrowicz, J., Zielińska, M., Zarankiewicz, N., Siedlecki, W., Sapuła, K. Comparison of HPV testing and cervical cytology in prevention of cervical cancer. <i>Journal of Education, Health and Sport</i> . 2022; 12(8): 945-953. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.077
ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z 5-10-2023r.	ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 5 października 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2023 poz. 2167)
ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z 6-11-2023r.	Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 6 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U. 2023 poz. 2167) 5 październik 2023 https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.283.0002167_rozporzadzenie-ministra-zdrowia-zmieniajace-rozporzadzenie-w-sprawie-swiadczen-gwarantowanych-z-zakresu-programow-zdrowotnych.html
STAT.GOV.PL	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/
Stoler 2007	Stoler, M.H., P.E. Castle, D. Solomon, et al., The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. <i>American Journal of Clinical Pathology</i> , 2007. 127(3): p. 335-337.
Szczeklik 2023	Interna Szczeklika 2023, red. prow. P. Gajewski, R. Jaeschke, Warszawa, Wyd. Medycyna Praktyczna 2023, s. 2355
Wilczek 2020	Wilczek, A., Matyszewska, A., Tokarczyk, M.: Profilaktyka zakażeń HPV. W: Zachowania prozdrowotne jako element aktywności życiowej człowieka. Pr. zb. pod red. G. Bejda, Białystok 2020 s.180-202
Williams 2022	Williams J, Kostiuik M, Biron VL. Molecular Detection Methods in HPV-Related Cancers. <i>Front Oncol</i> . April 2022;12:864820. doi: 10.3389/fonc.2022.864820. PMID: 35574396; PMCID: PMC9092940.
Zarz. 111/2022/DSOZ	Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne z dnia 2 września 2022 r.
Zarz.111/2022/DSO	ZARZĄDZENIE NR 111/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne z dnia 2 września 2022 r.
Zhu 2023	Zhu Y, Feldman S, Leung SOA, Creer MH, Warrick J, Williams N, Mastorides S. AACC Guidance Document on Cervical Cancer Detection: Screening, Surveillance, and Diagnosis. <i>J Appl Lab Med</i> . 2023 Mar 6;8(2):382-406. doi: 10.1093/jalm/jfac142. PMID: 36881764.
Zlecenia z dnia 19 maja 2023 r. znak DLG.4020.11.20 23.MN	Zlecenia z dnia 19 maja 2023 r. znak DLG.4020.11.2023.MN Minister Zdrowia, działając na mocy art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.).
Arbyn 2008	European Commission, Directorate-General for Health and Consumers, Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, Arbyn, M.(editor), Anttila, A.(editor), Jordan, J.(editor), Publications Office of the European Union, 2008, https://data.europa.eu/doi/10.2772/44215

11. Załączniki

11.1. Analiza kliniczna

11.1.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1.	"Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Cervical"[Title/Abstract] OR "Cervix"[Title/Abstract])) OR "CIN"[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract]	139 813
2.	Human Papillomavirus Virus[MeSH Terms] OR ((hvp[Title/Abstract] OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) AND (test[Title/Abstract] OR test*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract] OR screening[Title/Abstract]))	35 029
3.	"cell biology"[MeSH Terms] OR "cytology"[MeSH Terms] OR "cytological techniques"[MeSH Terms] OR "cell biology"[MeSH Terms] OR "cytolog"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[MeSH Terms] OR "cytopatholog"[Title/Abstract] OR "Pap Test"[Title/Abstract] OR "Pap Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[Title/Abstract]	1 661 335
4.	((("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Cervical"[Title/Abstract] OR "Cervix"[Title/Abstract])) OR "CIN"[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract]) AND (Human Papillomavirus Virus[MeSH Terms] OR ((hvp[Title/Abstract] OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) AND (test[Title/Abstract] OR test*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract] OR screening[Title/Abstract]))) AND ("cell biology"[MeSH Terms] OR "cytolog"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[MeSH Terms] OR "cytopatholog"[Title/Abstract] OR "Pap Test"[Title/Abstract] OR "Pap Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[Title/Abstract]))	9 965
5.	self-samp*[Title/Abstract] OR self-collec*[Title/Abstract]	3 175
6.	("systematic"[Title/Abstract] AND ("review"[Title/Abstract] OR "search"[Title/Abstract])) OR random*[Title/Abstract] OR rct[Title/Abstract]	1 816 308
7.	((("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Cervical"[Title/Abstract] OR "Cervix"[Title/Abstract])) OR "CIN"[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract]) AND (Human Papillomavirus Virus[MeSH Terms] OR ((hvp[Title/Abstract] OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) AND (test[Title/Abstract] OR test*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract] OR screening[Title/Abstract]))) AND ("cell biology"[MeSH Terms] OR "cytolog"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[MeSH Terms] OR "cytopatholog"[Title/Abstract] OR "Pap Test"[Title/Abstract] OR "Pap Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[Title/Abstract])) NOT (self-samp*[Title/Abstract] OR self-collec*[Title/Abstract]))	9 270
8.	((("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Cervical"[Title/Abstract] OR "Cervix"[Title/Abstract])) OR "CIN"[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract]) AND (Human Papillomavirus Virus[MeSH Terms] OR ((hvp[Title/Abstract] OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) AND (test[Title/Abstract] OR test*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract] OR screening[Title/Abstract]))) AND ("cell biology"[MeSH Terms] OR "cytolog"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[MeSH Terms] OR "cytopatholog"[Title/Abstract] OR "Pap Test"[Title/Abstract] OR "Pap Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[Title/Abstract])) NOT (self-samp*[Title/Abstract] OR self-collec*[Title/Abstract])) AND (("systematic"[Title/Abstract] AND ("review"[Title/Abstract] OR "search"[Title/Abstract])) OR random*[Title/Abstract] OR rct[Title/Abstract]))	767

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2024 r.

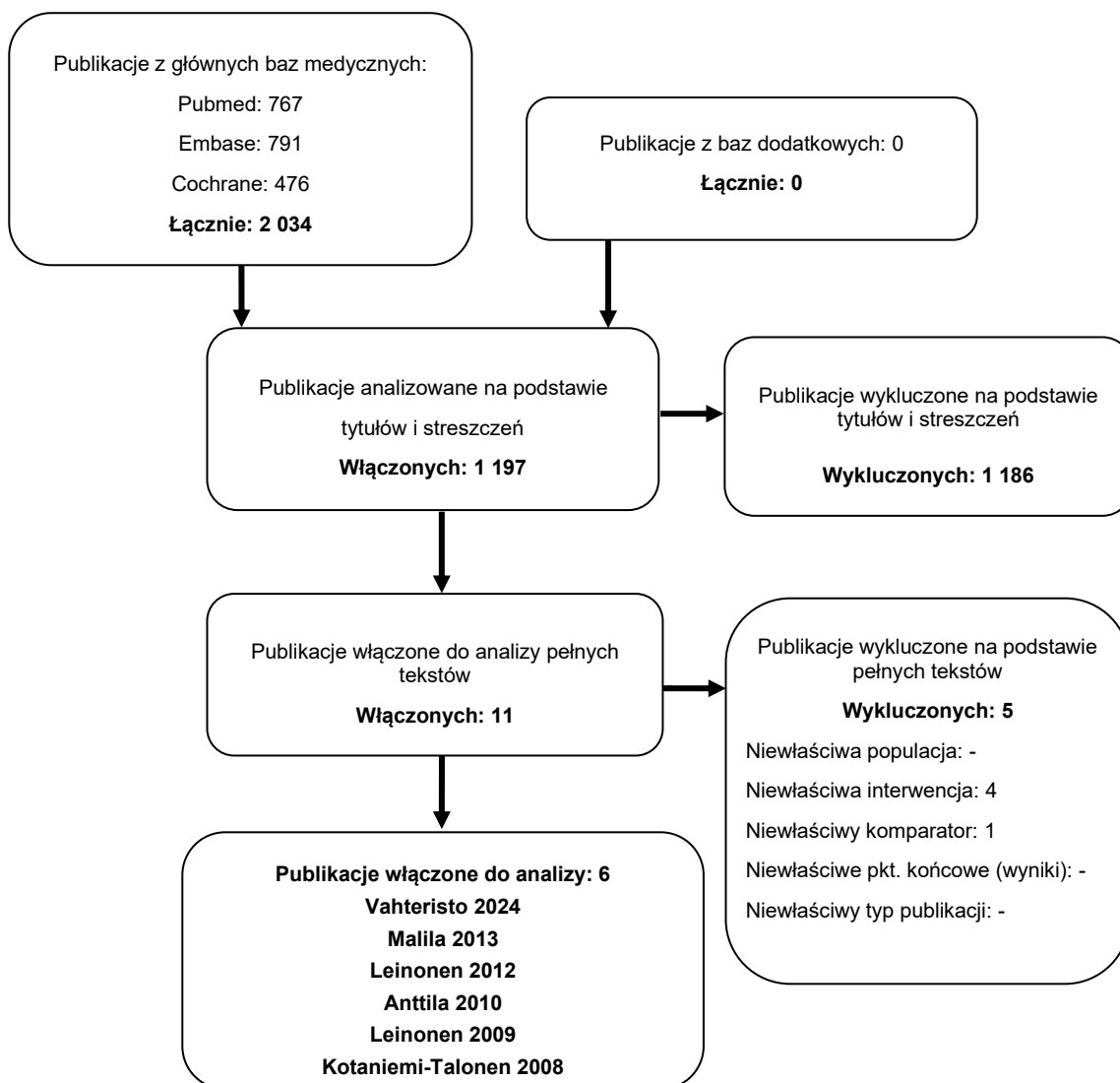
Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1.	exp Uterine Cervical Neoplasms/	142311
2.	(Cervical or Cervix).ab,kw,ti.	379057
3.	(cancer* or neoplasm*).ab,kw,ti.	3495845
4.	2 and 3	131213
5.	CIN.ab,kw,ti.	18537
6.	"Cervical Intraepithelial Neoplasia".ab,kw,ti.	12080
7.	1 or 4 or 5 or 6	192976
8.	exp Wart virus/	46495
9.	(hvp or "human papillomavirus").ab,kw,ti.	85530
10.	(test or test* or detect* or screening).ab,kw,ti.	8873728
11.	9 and 10	43181
12.	8 or 11	69405
13.	(cytolog* or "Papanicolaou Test" or "cytopatholog*" or "Pap Test" or "Pap Smear" or "Papanicolaou Smear").ab,kw,ti.	157156
14.	exp uterine cervix cytology/	14679
15.	13 or 14	162359
16.	7 and 12 and 15	12557
17.	(self-samp* or self-collec*).ab,kw,ti.	4288
18.	16 not 17	11904

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
19.	((systematic* and (review* or search*)) or random* or RCT).ab,kw,ti.	2438678
20.	18 and 19	1005
21.	20 and "Article".sa_pubt.	635
22.	20 and "Review".sa_pubt.	156
23.	21 or 22	791

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	3471
#2	(Cervical or Cervix):ti,ab,kw	29507
#3	(cancer* or neoplasm*):ti,ab,kw	236904
#4	#2 and #3	8255
#5	(CIN):ti,ab,kw	1601
#6	("Cervical Intraepithelial Neoplasia"):ti,ab,kw	897
#7	#1 or #4 or #5 or #6	9408
#8	MeSH descriptor: [Human Papillomavirus Viruses] explode all trees	386
#9	(hvp or "human papillomavirus"):ti,ab,kw	4343
#10	(test or test* or detect* or screening):ti,ab,kw	606506
#11	#9 and #10	2332
#12	#8 or #11	2508
#13	cytolog* or "Papanicolaou Test" or cytopatholog* or "Pap Test" or "Pap Smear" or "Papanicolaou Smear"	13963
#14	MeSH descriptor: [Cytology] explode all trees	0
#15	#7 and #12 and #13	829
#16	self-samp* or self-collec*	685
#17	#15 not #16	640
#18	((((systematic* and (review* or search*)) or random* or RCT)):ti,ab,kw	1342000
#19	#17 and #18	476

11.1.2. Diagram selekcji badań



11.1.3. Publikacje wykluczone

Tabela 27. Wykluczone badania.

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Terasawa 2022	Niewłaściwa interwencja (łącznie wyniki dla cytologii klasycznej i LBC)
2.	Ronco 2014	Niewłaściwa interwencja (we włączonych badaniach w ramieniu interwencji kwalifikowano <i>co-testing</i> lub test HPV)
3.	Zhang 2021	Niewłaściwy komparator (cyt. LBC)
4.	Isidean 2016	Niewłaściwa interwencja (brak cytologii klasycznej w <i>triage</i>)
5.	Naucler 2009	Niewłaściwa interwencja (w ramieniu interwencji ujęto również <i>co-testing</i>)

11.1.4. Badania pierwotne

Tabela 28. Metodyka badania ISRCTN23885553

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ISRCTN23885553</p> <p>Narodowy program badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy</p> <p><u>Kraj:</u> Finlandia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>Vahteristo 2024</u> – brak informacji <u>Malila 2013</u> - brak informacji <u>Leinonen 2012</u> - Badanie to zostało wsparte grantami badawczymi Akademii Finlandii, Unii Europejskiej poprzez program działań Europa Przeciwno Rakowi, Fińskie Organizacje ds. Walki z Rakiem i Finlandia Towarzystwo Lekarskie Duodecim</p> <p><u>Anttila 2010</u> - częściowo sfinansowane z grantów Unii Europejskiej -Europejskiego programu walki z rakiem (poprzez European Cervical Cancer Screening Network), Akademii Fińskiej oraz fińskich organizacji onkologicznych</p> <p>Leinonen 2009 - Program Komisji Europejskiej „Europa Przeciwno Rakowi” poprzez Europejska Sieć Badań Przesiewowych w kierunku Raka Szyjki Macicy, Akademia Fińska oraz Fińskie Organizacje Onkologiczne</p> <p>Kotaniemi-Talonen 2008 - częściowo sfinansowane z grantów Unii Europejskiej - europejski program walki z rakiem, Akademii Fińskiej oraz fińskich organizacji onkologicznych</p>	<p><u>Typ badania:</u> RCT</p> <p><u>Interwencja:</u> Test HPV DNA (Hybrid Capture 2) w kierunku 13 subwariantów HPV wysokiego ryzyka: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68). Jako dodatni wynik testu przyjmowano 1 pg/mL</p> <p>U kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV wykonywano cytologię klasyczną w ramach <i>triage</i>. Kobiety z dodatnim wynikiem HPV i prawidłowym wynikiem cytologii były poddawane ponownemu badaniu po 12-24 miesiącach</p> <p><u>Komparator:</u> cytologia klasyczna (klasyfikacja Papanicolaou)</p> <p>Kobiety z wynikiem gr. III do V wg Papanicolaou lub zmianami śródnamłonkowymi co najmniej niskiego stopnia były kierowane na kolposkopię.</p> <p>Wynik gr. II wg Papanicolaou lub zmiany typu ASC-US – ponowne badanie po 12-24 miesiącach</p> <p><u>Czas trwania badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Vahteristo 2024</u> – 2003-2013 (dwie 5-letnie rundy badań przesiewowych) • <u>Malila 2013</u> – 2003-2007 • <u>Leinonen 2012</u> – 2003-2007 • <u>Anttila 2010</u> -1 stycznia 2003 – 31 grudnia 2005 • Leinonen 2009 - 1 stycznia 2003 – 31 grudnia 2005 • Kotaniemi-Talonen 2008 - 2003-2004 <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Vahteristo 2024</u> – mediana follow-up: 15 lat • <u>Malila 2013</u> – follow-up do 31 grudnia 2010 r.; średni follow-up wynosił 4,5 roku • <u>Leinonen 2012</u> – średni follow-up: 3,6 lat • <u>Anttila 2010</u> -follow-up: 5 lat (2003-2007); <u>średni follow-up: 3,3 lat</u> • Leinonen 2009 - brak informacji • Kotaniemi-Talonen 2008 - brak informacji 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety w wieku 25 – 65 lat w ramach narodowego, fińskiego programu badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> <u>Vahteristo 2024</u> 236 727 – liczba kobiet poddanych randomizacji</p> <p>Pierwsza tura/runda badań przesiewowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 118 033 zaproszonych do ramienia HPV • 118 129 zaproszonych do ramienia cytologii klasycznej <p>Druża tura/runda badań przesiewowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 977 zaproszonych do ramienia HPV • 50 950 zaproszonych do ramienia cytologii klasycznej <p><u>Malila 2013</u> 203 788 kobiet poddanych randomizacji (101 797 w ramieniu HPV i 101 866 w ramieniu cytologii), 132 298 uczestniczących w badaniu (66 457 w ramieniu HPV i 65 841 w ramieniu cytologii)</p> <p><u>Leinonen 2012</u> - łączna liczba kobiet poddanych randomizacji: 203 788 Łączna liczba kobiet, które wzięły udział w badaniu: 132 194, w tym</p> <ul style="list-style-type: none"> • 66 410 przydzielonych do ramienia HPV • 65 784 przydzielonych do ramienia cytologii klasycznej <p><u>Anttila 2010</u> 58 282 – liczba kobiet poddanych randomizacji, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 29 144 w grupie z HPV • 29 138 w grupie z cytologią <p>38 670 – liczba kobiet, które wzięły udział w badaniu, w tym:</p>	<p><u>Vahteristo 2024</u> skumulowana zachorowalność i umieralność, współczynniki zapadalności (<i>incidence rate ratios</i>, IRR) i umieralności (<i>mortality rate ratios</i>, MRR) na raka szyjki macicy</p> <p><u>Malila 2013</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czułość w wykrywaniu raka szyjki macicy (w kontekście korzyści z unikniętych zachorowań) • wykrywalność zmian CIN3 • nadrozpoznanalność (overdiagnosis) w zakresie niepostępujących zmian przedinwazyjnych <p><u>Leinonen 2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wykrywalność śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN), raka in situ (AIS) i inwazyjnego raka szyjki macicy <p><u>Anttila 2010</u> Częstość występowania raka szyjki macicy, neoplazji śródnamłonkowej neoplazji (CIN) stopnia III oraz gruczolakoraka in situ (złożony punkt końcowy określany jako CIN3+) w latach 2003-2007 (analiza przeprowadzona poprzez powiązanie rekordów z rejestru badań przesiewowych i krajowego rejestru nowotworów)</p> <p>Leinonen 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> • Względna czułość (względny wskaźnik wykrywalności) • Dodatnia wartość predykcyjna, PPV • Swoistość (specyficzność) <p><u>Kotaniemi-Talonen 2008</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • względna czułość • względna swoistość • dodatnia wartość predykcyjna (PPV)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • 19 449 w grupie z HPV (przy czym u 17 795 kobiet wykonano test HPV a u 1654 kobiet cytologię klasyczną, jako pierwotne badanie przesiewowe) • 19 221 w grupie z cytologią (przy czym u 19 218 kobiet wykonano cytologię klasyczną a u 3 kobiet test HPV, jako pierwotne badanie przesiewowe) <p><u>Leinonen 2009</u> Łączna ilość zaproszonych kobiet: 108 425; w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 54 207 zaproszonych; a 35 837 uczestniczących, randomizowanych do grupy z testem HPV • 54 218 zaproszonych; a 35 500 uczestniczących, randomizowanych do grupy z cytologią <p><u>Kotaniemi-Talonen 2008</u> 61 149 kobiet poddanych randomizacji, tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie HPV: 30 564 kobiet, z czego 20 065 kobiet wzięło udział w badaniu (u 18 417 kobiet wykonano test HPV jako pierwotne badanie przesiewowe a u 1648 wykonano cytologię) • w grupie cytologii klasycznej: 30 585 kobiet, z czego 19 819 kobiet wzięło udział w badaniu (u 19 798 kobiet wykonano cytologię klasyczną jako pierwotne badanie przesiewowe a u 21 kobiet wykonano test HPV) <p><u>Utrata pacjentów z badania</u> <u>Vahteristo 2024 –</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 565 kobiet – po randomizacji, przed zaproszeniem; z powodu śmierci, emigracji, histerektomii lub diagnozy raka szyjki macicy • 67 036 – w ramieniu HPV • 67 179 – w ramieniu cytologii klasycznej <p><u>Malila 2013</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie HPV: 35 340 kobiet (w tym 119 kobiet, które zmarły) • w grupie cytologii klasycznej: 36 025 (w tym 138 kobiet, które zmarły) <p><u>Leinonen 2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie HPV: 35 268 • w grupie z cytologią: 35 963 <p><u>Anttila 2010</u> 206 kobiet wykluczono po randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 107 kobiet w grupie z HPV (zgon: n=31, zmiana miejsca zamieszkania: n=41, przeżyty rak szyjki macicy: n=35) • 99 kobiet w grupie z cytologią (zgon: n=37, zmiana miejsca zamieszkania: n=34, przeżyty rak szyjki macicy: n=28) <p>Spośród zaproszonych kobiet, w badaniu nie uczestniczyło:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 588 kobiet - w ramieniu HPV, • 9 818 kobiet - w ramieniu cytologii klasycznej. 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<u>Leinonen 2009</u> <ul style="list-style-type: none">• W grupie testu HPV: 18 370 kobiet pomimo zaproszenia nie uczestniczyło w badaniu• W grupie z pierwotnie wykonywaną cytologią: 18 718 kobiet pomimo zaproszenia nie uczestniczyło w badaniu <u>Kotaniemi-Talonen 2008</u> <ul style="list-style-type: none">• w grupie HPV: 10 499 kobiet• w grupie cytologii klasycznej: 10 766 kobiet	

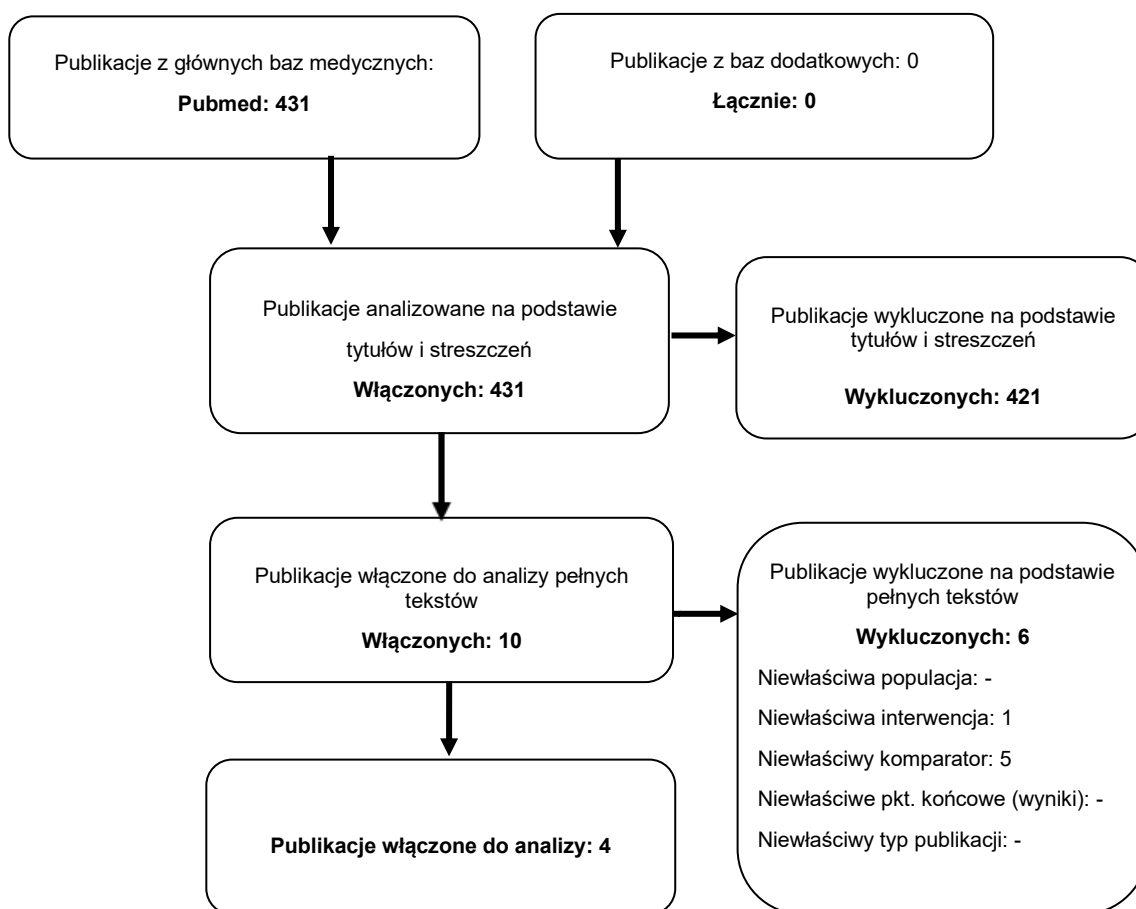
11.2. Analiza ekonomiczna

11.2.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 29 Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed. Data wyszukiwania: 29.04.2024 r.

Numer	Kwerenda	Wyniki
1	"Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND (Cervical[Title/Abstract] OR Cervix[Title/Abstract])) OR CIN[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract]	139 717
2	"cell biology"[MeSH Terms] OR cytology[MeSH Terms] OR cytolog*[Title/Abstract] OR "papanicolaou test"[MeSH Terms] OR Cytopatholog*[Title/Abstract] OR "Pap Test"[Title/Abstract] OR "Pap Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[Title/Abstract]	1 660 838
3	Human Papillomavirus Virus[MeSH Terms] OR ((hvp or "human papillomavirus") and (test OR test* OR detect* OR screening))	41 769
4	(cost[Title/Abstract] OR CEA[Title/Abstract] OR CUA[Title/Abstract] OR BIA[Title/Abstract] OR CMA[Title/Abstract] OR "budget impact"[Title/Abstract] OR "economic"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost-utility"[Title/Abstract] OR "cost-consequences"[Title/Abstract] OR "cost-minimisation"[Title/Abstract] OR "cost-minimization"[Title/Abstract])	971 972
5	((("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND (Cervical[Title/Abstract] OR Cervix[Title/Abstract])) OR CIN[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract]) AND ("cell biology"[MeSH Terms] OR cytology[MeSH Terms] OR cytolog*[Title/Abstract] OR "papanicolaou test"[MeSH Terms] OR Cytopatholog*[Title/Abstract] OR "Pap Test"[Title/Abstract] OR "Pap Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[Title/Abstract])) AND (Human Papillomavirus Virus[MeSH Terms] OR ((hvp or "human papillomavirus") and (test OR test* OR detect* OR screening)))) AND ((cost[Title/Abstract] OR CEA[Title/Abstract] OR CUA[Title/Abstract] OR BIA[Title/Abstract] OR CMA[Title/Abstract] OR "budget impact"[Title/Abstract] OR "economic"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost-utility"[Title/Abstract] OR "cost-consequences"[Title/Abstract] OR "cost-minimisation"[Title/Abstract] OR "cost-minimization"[Title/Abstract]))	875
6	((("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND (Cervical[Title/Abstract] OR Cervix[Title/Abstract])) OR CIN[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract]) AND ("cell biology"[MeSH Terms] OR cytology[MeSH Terms] OR cytolog*[Title/Abstract] OR "papanicolaou test"[MeSH Terms] OR Cytopatholog*[Title/Abstract] OR "Pap Test"[Title/Abstract] OR "Pap Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Smear"[Title/Abstract] OR "Papanicolaou Test"[Title/Abstract])) AND (Human Papillomavirus Virus[MeSH Terms] OR ((hvp or "human papillomavirus") and (test OR test* OR detect* OR screening)))) AND ((cost[Title/Abstract] OR CEA[Title/Abstract] OR CUA[Title/Abstract] OR BIA[Title/Abstract] OR CMA[Title/Abstract] OR "budget impact"[Title/Abstract] OR "economic"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost-utility"[Title/Abstract] OR "cost-consequences"[Title/Abstract] OR "cost-minimisation"[Title/Abstract] OR "cost-minimization"[Title/Abstract])) Filters: From 2013/1/1 to 3000/12/12	431

11.2.2. Diagram selekcji badań



11.2.3. Publikacje wykluczone

Tabela 30. Wykluczone badania na etapie analizy pełnotekstowej

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1	Fogelberg 2020	Niewłaściwy komparator (brak sprecyzowanego typu cytologii)
2	Sawaya 2019	Niewłaściwy komparator (brak sprecyzowanego typu cytologii)
3	Bains 2019	Niewłaściwa interwencja (co-testing)
4	Barre 2017	Niewłaściwy komparator (brak sprecyzowanego typu cytologii)
5	Georgalis 2016	Niewłaściwy komparator (brak sprecyzowanego typu cytologii)
6	Burger 2014	Niewłaściwy komparator (brak sprecyzowanego typu cytologii)

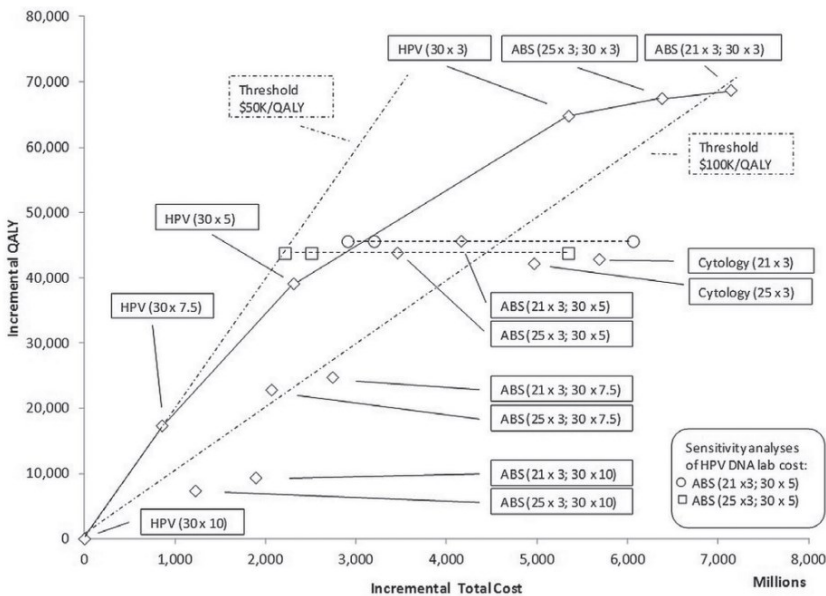
11.2.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu analiz

Tabela 31. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.

Publikacje, kraj	Opis	
Diaz 2018 Hiszpania	Cel	Przedstawienie analizy dowodów ekonomicznych przemawiających za przejściem na hipotetyczny zorganizowany program screeningowy w Katalonii oparty na pierwotnych badaniach przesiewowych w kierunku wykrywania wirusa HPV, w porównaniu z obecnie stosowaną polityką oportunistycznych badań przesiewowych w kierunku RSzM opartą na badaniach cytologicznych wykorzystując skalibrowany model symulacyjny.
	Metodyka	<p>Technika analityczna: CMA</p> <p>Horyzont: dożywni</p> <p>Perspektywa: społeczna</p> <p>Dyskontowanie: 3,0%</p> <p>Waluta: euro (EUR; €)</p> <p>Populacja: kobiety w wieku 25-64 lat (979 177 os.)</p> <p>Uwzględnione koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> koszty bezpośrednie (medyczne i niemedyczne), uzyskane ze skalibrowanego modelu Markowa dla historii zakażenia HPV i RSzM; koszty programowe, oszacowane na podstawie innych zorganizowanych programów badań przesiewowych;
<p><u>Źródła finansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - RecerCaixa (2015ACUP00129), - Instituto de Salud Carlos III-ISCIII (rząd hiszpański - współfinansowanie z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego), 		

Publikacje, kraj	Opis																																																																																																															
<p>- Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris de Recerca (Agència Zarządzania Grantami Uniwersyteckimi Badawczymi),</p> <p>- Siódmy Ramowy Program Komisji Europejskiej COHEAHR (Health-F3-2013-603019)</p>	<p>Wyniki analizy</p>	<ul style="list-style-type: none"> koszty pośrednie, ekstrapolowane na podstawie wcześniej opublikowanych danych. 																																																																																																														
	<p>Szacunkowe roczne zdyskontowane koszty wdrożenia programów przesiewowych opartych na badaniach cytologicznych i testach w kierunku wykrycia wirusa HPV dla określonych wskaźników pokrycia</p>																																																																																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat programu</th> <th colspan="2">Cytologia klasyczna</th> <th colspan="3">HPV +cytologia klasyczna (triage)</th> </tr> <tr> <th>Interwał pomiędzy badaniami</th> <th colspan="2">3 lata</th> <th colspan="3">5 lat</th> </tr> <tr> <th>Objęcie populacji docelowej (%)</th> <th>40</th> <th>70</th> <th>40</th> <th>70</th> <th>100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koszty bezpośrednie ogółem (EUR)</td> <td>9 911 396</td> <td>15 819 725</td> <td>6 478,753</td> <td>9 859 336</td> <td>13 282 524</td> </tr> <tr> <td>Koszty bezpośrednie medyczne (EUR)</td> <td>8 017 296</td> <td>12 540 614</td> <td>5 443 275</td> <td>8 073 315</td> <td>10 752 081</td> </tr> <tr> <td>Pozostałe koszty bezpośrednie (EUR)</td> <td>1 894 100</td> <td>3 279 110</td> <td>1 035 478</td> <td>1 786 022</td> <td>2 530 443</td> </tr> <tr> <td>Koszty programowe (EUR)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>388 106</td> <td>679 724</td> <td>971 850</td> </tr> <tr> <td>Koszty pośrednie (EUR)</td> <td>3 420 144</td> <td>2 993 888</td> <td>3 404 079</td> <td>3 014 577</td> <td>2 598 818</td> </tr> <tr> <td>Koszty ogółem (EUR)</td> <td>13 331 540</td> <td>18 813 612</td> <td>10 270 938</td> <td>13 553 638</td> <td>16 853 191</td> </tr> </tbody> </table> <p>Szacunkowe roczne zdyskontowane koszty wdrożenia programów przesiewowych opartych na badaniach cytologicznych i testach w kierunku wykrycia wirusa HPV dla określonych wskaźników pokrycia przeliczona na kobietę w wieku od 25 do 64 biorącą udział w programie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat programu</th> <th colspan="2">Cytologia klasyczna</th> <th colspan="3">HPV +cytologia klasyczna (triage)</th> </tr> <tr> <th>Interwał pomiędzy badaniami</th> <th colspan="2">3 lata</th> <th colspan="3">5 lat</th> </tr> <tr> <th>Objęcie populacji docelowej (%)</th> <th>40</th> <th>70</th> <th>40</th> <th>70</th> <th>100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koszty bezpośrednie ogółem (EUR)</td> <td>14,3</td> <td>13,0</td> <td>9,3</td> <td>8,1</td> <td>7,7</td> </tr> <tr> <td>Koszty bezpośrednie medyczne (EUR)</td> <td>11,5</td> <td>10,3</td> <td>7,8</td> <td>6,6</td> <td>6,2</td> </tr> <tr> <td>Pozostałe koszty bezpośrednie (EUR)</td> <td>2,7</td> <td>2,7</td> <td>1,5</td> <td>1,5</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>Koszty programowe (EUR)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1,5</td> <td>1,5</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>Koszty pośrednie (EUR)</td> <td>2,6</td> <td>1,3</td> <td>2,6</td> <td>1,3</td> <td>0,8</td> </tr> <tr> <td>Koszty ogółem (EUR)</td> <td>16,9</td> <td>14,3</td> <td>13,4</td> <td>10,9</td> <td>9,9</td> </tr> </tbody> </table>					Schemat programu	Cytologia klasyczna		HPV +cytologia klasyczna (triage)			Interwał pomiędzy badaniami	3 lata		5 lat			Objęcie populacji docelowej (%)	40	70	40	70	100	Koszty bezpośrednie ogółem (EUR)	9 911 396	15 819 725	6 478,753	9 859 336	13 282 524	Koszty bezpośrednie medyczne (EUR)	8 017 296	12 540 614	5 443 275	8 073 315	10 752 081	Pozostałe koszty bezpośrednie (EUR)	1 894 100	3 279 110	1 035 478	1 786 022	2 530 443	Koszty programowe (EUR)	0	0	388 106	679 724	971 850	Koszty pośrednie (EUR)	3 420 144	2 993 888	3 404 079	3 014 577	2 598 818	Koszty ogółem (EUR)	13 331 540	18 813 612	10 270 938	13 553 638	16 853 191	Schemat programu	Cytologia klasyczna		HPV +cytologia klasyczna (triage)			Interwał pomiędzy badaniami	3 lata		5 lat			Objęcie populacji docelowej (%)	40	70	40	70	100	Koszty bezpośrednie ogółem (EUR)	14,3	13,0	9,3	8,1	7,7	Koszty bezpośrednie medyczne (EUR)	11,5	10,3	7,8	6,6	6,2	Pozostałe koszty bezpośrednie (EUR)	2,7	2,7	1,5	1,5	1,5	Koszty programowe (EUR)	0	0	1,5	1,5	1,5	Koszty pośrednie (EUR)	2,6	1,3	2,6	1,3	0,8	Koszty ogółem (EUR)	16,9	14,3	13,4	10,9
Schemat programu	Cytologia klasyczna		HPV +cytologia klasyczna (triage)																																																																																																													
Interwał pomiędzy badaniami	3 lata		5 lat																																																																																																													
Objęcie populacji docelowej (%)	40	70	40	70	100																																																																																																											
Koszty bezpośrednie ogółem (EUR)	9 911 396	15 819 725	6 478,753	9 859 336	13 282 524																																																																																																											
Koszty bezpośrednie medyczne (EUR)	8 017 296	12 540 614	5 443 275	8 073 315	10 752 081																																																																																																											
Pozostałe koszty bezpośrednie (EUR)	1 894 100	3 279 110	1 035 478	1 786 022	2 530 443																																																																																																											
Koszty programowe (EUR)	0	0	388 106	679 724	971 850																																																																																																											
Koszty pośrednie (EUR)	3 420 144	2 993 888	3 404 079	3 014 577	2 598 818																																																																																																											
Koszty ogółem (EUR)	13 331 540	18 813 612	10 270 938	13 553 638	16 853 191																																																																																																											
Schemat programu	Cytologia klasyczna		HPV +cytologia klasyczna (triage)																																																																																																													
Interwał pomiędzy badaniami	3 lata		5 lat																																																																																																													
Objęcie populacji docelowej (%)	40	70	40	70	100																																																																																																											
Koszty bezpośrednie ogółem (EUR)	14,3	13,0	9,3	8,1	7,7																																																																																																											
Koszty bezpośrednie medyczne (EUR)	11,5	10,3	7,8	6,6	6,2																																																																																																											
Pozostałe koszty bezpośrednie (EUR)	2,7	2,7	1,5	1,5	1,5																																																																																																											
Koszty programowe (EUR)	0	0	1,5	1,5	1,5																																																																																																											
Koszty pośrednie (EUR)	2,6	1,3	2,6	1,3	0,8																																																																																																											
Koszty ogółem (EUR)	16,9	14,3	13,4	10,9	9,9																																																																																																											
<p>Wnioski autorów</p>	<p>Zasoby ekonomiczne przeznaczone obecnie na zapewnienie oportunistycznych badań przesiewowych opartych na cytologii dla populacji docelowej pokrytej w 40% w odstępach 3-letnich mogłyby być skuteczniej wykorzystane do badań przesiewowych dla 70% pokrycia populacji docelowej w odstępach 5-letnich poprzez przejście na zorganizowany program oparty na testach wykrywających zakażenie wirusem HPV.</p>																																																																																																															
<p>Lew 2017</p> <p>Australia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Department Zdrowia Australii</p>	<p>Cel</p>	<p>Porównanie obecnego programu badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z 132 strategiami. <u>Cytologia klasyczna</u> u kobiet w wieku 18-69 lat co 2 lata.</p> <p>vs</p> <p>Test HPV i cytologia LBC (triage) u wszystkich kobiet z dodatnim wynikiem onkogenego wirusa HPV co 5 lat.</p>																																																																																																														
	<p>Metodyka</p>	<p><u>Technika analityczna:</u> CMA</p> <p>Model Markova (uwzględnia specyficzne dla Australii czynniki demograficzne i zdrowotno-ekonomiczne, a także dokładność testów, przestrzeganie zasad badań przesiewowych, zasięg szczepień i badań przesiewowych oraz koszty związane z diagnostyką i leczeniem)</p> <p><u>Horyzont:</u> brak danych</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych</p> <p><u>Waluta:</u> dolar australijski (AUD; \$)</p> <p><u>Populacja:</u> kobiety w wieku 25-69 lat</p>																																																																																																														
<p>Wyniki analizy</p>	<p>Roczne i zdyskontowane koszty programów badań przesiewowych (obecna praktyka vs test HPV jako podstawowe badanie przesiewowe)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Cytologia co 2 lata</th> <th colspan="2">Test HPV co 5 lat *</th> </tr> <tr> <th>Brak szczepień</th> <th>Szczepienie w wieku 12 lat</th> <th>Brak szczepień</th> <th>Szczepienie w wieku 12 lat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Roczny koszt programu badań przesiewowych (AUD) †</td> <td>233 mln</td> <td>192 mln</td> <td>182 mln (-41 mln; -19%)</td> <td>142 mln (-50 mln, -26%)</td> </tr> <tr> <td>Średni zdyskontowany koszt na 1 kobietę (AUD) ‡</td> <td>383</td> <td>325</td> <td>304</td> <td>227</td> </tr> <tr> <td>Średni zdyskontowany rok życia na kobietę §</td> <td>21,6219</td> <td>21,6239</td> <td>21,6229</td> <td>21,6242</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Liczba przypadków została obliczona poprzez zastosowanie wskaźników stanu ustalonego do populacji z 2017 r., w związku z tym założono, że kobiety były objęte programem opartym na teście HPV przez całe życie. Po przejściu z cytologii co 2 lata na badania przesiewowe z wykorzystaniem testu HPV co 5 lat w 2017 r., wahania wyników będą prawdopodobnie występować przez kilka lat przed osiągnięciem stanu ustalonego. W związku z tym prognozy przedstawione dla roku 2017 mają jedynie charakter poglądowy i nie odzwierciedlają rzeczywistych prognoz na ten rok.</p> <p>† Wskaźnik standaryzowany pod względem wieku (0-84 lata), standaryzowany dla populacji Australii z 2001 r. i reprezentowany na 100 000 kobiet.</p> <p>‡ Zgodnie z populacją kobiet przewidywaną na 2017 r. w Australii.</p> <p>§ Dyskontowanie na poziomie 5%.</p> <p>Oszacowano, że w przypadku braku szczepień przeciwko HPV, nowa strategia badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy oparta na teście HPV doprowadzi do 19% redukcji kosztów, co odpowiada rocznym</p>					Cytologia co 2 lata		Test HPV co 5 lat *		Brak szczepień	Szczepienie w wieku 12 lat	Brak szczepień	Szczepienie w wieku 12 lat	Roczny koszt programu badań przesiewowych (AUD) †	233 mln	192 mln	182 mln (-41 mln; -19%)	142 mln (-50 mln, -26%)	Średni zdyskontowany koszt na 1 kobietę (AUD) ‡	383	325	304	227	Średni zdyskontowany rok życia na kobietę §	21,6219	21,6239	21,6229	21,6242																																																																																				
	Cytologia co 2 lata		Test HPV co 5 lat *																																																																																																													
	Brak szczepień	Szczepienie w wieku 12 lat	Brak szczepień	Szczepienie w wieku 12 lat																																																																																																												
Roczny koszt programu badań przesiewowych (AUD) †	233 mln	192 mln	182 mln (-41 mln; -19%)	142 mln (-50 mln, -26%)																																																																																																												
Średni zdyskontowany koszt na 1 kobietę (AUD) ‡	383	325	304	227																																																																																																												
Średni zdyskontowany rok życia na kobietę §	21,6219	21,6239	21,6229	21,6242																																																																																																												

Publikacje, kraj	Opis																																									
		oszczędnościom w wysokości 41 mln AUD. W przypadku kohort, którym zaoferowano szczepienia, oszczędności oszacowano na 50 mln AUD, co stanowi redukcję o 26% w porównaniu z obecnym programem.																																								
	Wnioski autorów	Test HPV z częściowym genotypowaniem jest jedną z najskuteczniejszych strategii i jest mniej kosztowny niż obecny program badań przesiewowych oparty na badaniu cytologicznym co 2 lata. Wstępne ustalenia wykazały, że wprowadzenie ww. strategii skutkowało by zmniejszeniem śmiertelności z powodu raka szyjki macicy o 13–22% w porównaniu z obecną praktyką.																																								
<p>Petry 2017</p> <p>Niemcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Walidacja modelu była wspierana przez nieograniczony grant od F. Hoffmann-La Roche, Bazylea. Pracownicy sponsora dokonali przeglądu i przekazali swojego uwagi nt. modelu.</p>	Cel	<p>Porównanie obecnego programu badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy (coroczna cytologia) z różnymi scenariuszami badań przesiewowych opartych na teście HPV (co 5 lat):</p> <p>1) dodatni wynik testu HPV, a następnie badanie cytologiczne (<i>triage</i>);</p> <p>2) dodatni wynik testu HPV, a następnie test p16/Ki-67;</p> <p>3) pozytywny wynik testu HPV, a następnie kolposkopia, jeśli wykryto typy wirusa HPV 16/18 lub test p16/Ki-67 w przypadku innych typów wirusa HPV;</p> <p>4) test HPV oraz badanie cytologiczne (<i>co-testing</i>)</p>																																								
	Metodyka	<p><u>Technika analityczna:</u> CMA</p> <p>Model Markova (dane epidemiologiczne dla Niemiec, wyniki dla testów HPV z badania ATHENA, dane dotyczące historii zachorowania na raka szyjki macicy z literatury, zgony z powodu raka szyjki macicy, oraz zgony z jakiegokolwiek innej przyczyny)</p> <p>Model nie uwzględnia kosztów przypadających na lata życia skorygowane o jakość oraz szczepień przeciwko HPV.</p> <p><u>Horyzont:</u> 10 lat</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3% dla kosztów</p> <p><u>Waluta:</u> euro (EUR; €)</p> <p><u>Populacja:</u> kobiety w wieku 30-65 lat</p> <p><u>Uwzględnione koszty:</u> koszty badań przesiewowych, diagnozy i późniejszego leczenia.</p>																																								
	Wyniki analizy	<p>Całkowite roczne koszty i różnica między scenariuszami.</p> <table border="1" data-bbox="512 898 1444 1081"> <thead> <tr> <th></th> <th>Coroczna cytologia</th> <th>Scenariusz 1</th> <th>Scenariusz 2</th> <th>Scenariusz 3</th> <th>Scenariusz 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowite koszty roczne (EUR)</td> <td>176,9 mln</td> <td>117 mln</td> <td>120,9 mln</td> <td>122,6 mln</td> <td>135,9 mln</td> </tr> <tr> <td>Różnica test HPV vs cytologia (%)</td> <td>-</td> <td>-34</td> <td>-32</td> <td>-31</td> <td>-23</td> </tr> </tbody> </table> <p>Całkowite roczne koszty były niższe w przypadku badań przesiewowych opartych na teście HPV niż w przypadku badania cytologicznego. Średni roczny koszt scenariuszy opartych na teście HPV jako podstawowego badania przesiewowego wahał się od 117 mln EUR (scenariusz 1) do 136 mln EUR (scenariusz 4) w porównaniu do 177 mln EUR w przypadku badań cytologicznych, co oznacza roczne oszczędności w wysokości od 41 do 60 mln EUR.</p>						Coroczna cytologia	Scenariusz 1	Scenariusz 2	Scenariusz 3	Scenariusz 4	Całkowite koszty roczne (EUR)	176,9 mln	117 mln	120,9 mln	122,6 mln	135,9 mln	Różnica test HPV vs cytologia (%)	-	-34	-32	-31	-23																		
	Coroczna cytologia	Scenariusz 1	Scenariusz 2	Scenariusz 3	Scenariusz 4																																					
Całkowite koszty roczne (EUR)	176,9 mln	117 mln	120,9 mln	122,6 mln	135,9 mln																																					
Różnica test HPV vs cytologia (%)	-	-34	-32	-31	-23																																					
	Wnioski autorów	Strategia badań przesiewowych oparta na teście HPV wykrywającym typy wirusa 16/18 jako podstawowego badania przesiewowego może poprawić wykrywanie raka szyjki macicy przy niższych całkowitych kosztach rocznych niż badania przesiewowe oparte na cytologii klasycznej. Zmiana odstępu czasu między badaniami przesiewowymi w kierunku HPV z 5 lat na 3 lata wiązała się z niższą roczną zapadalnością na raka szyjki macicy i niższą śmiertelnością z powodu niewykrytych nowotworów, ale wyższymi średnimi rocznymi kosztami.																																								
<p>Popadiuk 2016</p> <p>Kanada</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p>	Cel	Zbadanie możliwości wdrożenia strategii opartej na testach HPV DNA jako podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy w Kanadzie.																																								
	Metodyka	<p><u>Technika analityczna:</u> CEA</p> <p>Wykorzystano internetowe narzędzie mikrosymulacyjne: model zarządzania ryzykiem zachorowania na raka (ang. Cancer Risk Management Model – CRMM)</p> <p><u>Horyzont:</u> 30 lat</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3,0%</p> <p><u>Waluta:</u> dolar kanadyjski (CAD; \$)</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> od 50 000 do 100 000 CAD/QALY</p> <p><u>Populacja:</u> kobiety w wieku 21-65 / 25-65 lat. <u>Każdy z analizowanych scenariuszy zakłada populację zaszczepioną w 70%</u></p> <p><u>Uwzględnione koszty:</u> koszty związane z przeprowadzeniem szczepień przeciwko zakażeniu wirusem HPV, wykonaniem testów HPV DNA i cytologii (koszt konsultacji lekarskiej, materiałów laboratoryjnych, interpretacji wyników), kolposkopia, biopsja, zabiegi chirurgiczne.</p>																																								
	Wyniki analizy	<p>Inkrementalna efektywność kosztowa</p> <table border="1" data-bbox="512 1765 1444 1984"> <thead> <tr> <th>Scenariusz</th> <th>Interwał dla testów HPV</th> <th>Koszt inkrementalny (mln \$)</th> <th>QALY</th> <th colspan="2">ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HPV / Cytologia[#]</td> <td>10 lat</td> <td>1,225</td> <td>7,300</td> <td>166,700</td> <td>zdominowany</td> </tr> <tr> <td>HPV / Cytologia[#]</td> <td>7,5 roku</td> <td>2,066</td> <td>22,800</td> <td>90,600</td> <td>zdominowany*</td> </tr> <tr> <td>HPV / Cytologia[#]</td> <td>5 lat</td> <td>3,455</td> <td>43,800</td> <td>78,900</td> <td>zdominowany*</td> </tr> <tr> <td>Cytologia[§]</td> <td>-</td> <td>4,966</td> <td>42,100</td> <td>117,800</td> <td>Zdominowany</td> </tr> <tr> <td>HPV / Cytologia[#]</td> <td>3 lata</td> <td>6,377</td> <td>67,400</td> <td>94,600</td> <td>381,900</td> </tr> </tbody> </table> <p>* przez rozszerzoną dominację</p> <p>[#] wykonanie cytologii w przedziale wiekowym 25-29 lat i trzyletnim interwałem pomiędzy badaniami oraz testów HPV dla populacji w przedziale wiekowym 30-65 lat</p> <p>[§] wykonanie cytologii w przedziale wiekowym 25-65 lat i trzyletnim interwałem pomiędzy badaniami</p>					Scenariusz	Interwał dla testów HPV	Koszt inkrementalny (mln \$)	QALY	ICER		HPV / Cytologia [#]	10 lat	1,225	7,300	166,700	zdominowany	HPV / Cytologia [#]	7,5 roku	2,066	22,800	90,600	zdominowany*	HPV / Cytologia [#]	5 lat	3,455	43,800	78,900	zdominowany*	Cytologia [§]	-	4,966	42,100	117,800	Zdominowany	HPV / Cytologia [#]	3 lata	6,377	67,400	94,600	381,900
Scenariusz	Interwał dla testów HPV	Koszt inkrementalny (mln \$)	QALY	ICER																																						
HPV / Cytologia [#]	10 lat	1,225	7,300	166,700	zdominowany																																					
HPV / Cytologia [#]	7,5 roku	2,066	22,800	90,600	zdominowany*																																					
HPV / Cytologia [#]	5 lat	3,455	43,800	78,900	zdominowany*																																					
Cytologia [§]	-	4,966	42,100	117,800	Zdominowany																																					
HPV / Cytologia [#]	3 lata	6,377	67,400	94,600	381,900																																					

Publikacje, kraj	Opis																																																																																																													
	<p>Granica efektywności: wykres kosztów inkrementalnych i wskaźnika QALY w stosunku do scenariusza o najniższych kosztach</p>  <p>Legenda:</p> <table border="1" data-bbox="507 907 1444 1635"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Scenariusz</th> <th rowspan="2">Test pierwotny</th> <th colspan="2">Wiek (lata)</th> <th rowspan="2">Interwał (lata)</th> </tr> <tr> <th>Od</th> <th>Do</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cytology (21×3)</td> <td>Cytologia</td> <td>21</td> <td>65</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Cytology (25×3)</td> <td>Cytologia</td> <td>25</td> <td>65</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV (30×3)</td> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV (30×5)</td> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>HPV (30×7.5)</td> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>7,5</td> </tr> <tr> <td>HPV (30×10)</td> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ABS (21×3; 30×3)</td> <td>Cytologia</td> <td>21</td> <td>29</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ABS (21×3; 30×5)</td> <td>Cytologia</td> <td>21</td> <td>29</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ABS (21×3; 30×7,5)</td> <td>Cytologia</td> <td>21</td> <td>29</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>7,5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ABS (21×3; 30×10)</td> <td>Cytologia</td> <td>21</td> <td>29</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ABS (25×3; 30×3)</td> <td>Cytologia</td> <td>25</td> <td>29</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ABS (25×3; 30×3)</td> <td>Cytologia</td> <td>25</td> <td>29</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ABS (25×3; 30×3)</td> <td>Cytologia</td> <td>25</td> <td>29</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>7,5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ABS (25×3; 30×3)</td> <td>Cytologia</td> <td>25</td> <td>29</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p>ABS - sekwencyjne badania przesiewowe oparte na wieku (ang. <i>age-based sequential screening</i>)</p> <p>Wnioski autorów Przejęcie z cytologii na badanie HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy w Kanadzie byłoby możliwą do wdrożenia strategią w odniesieniu do zachorowalności, śmiertelności, liczby uczestników i wykonanych testów diagnostycznych.</p>	Scenariusz	Test pierwotny	Wiek (lata)		Interwał (lata)	Od	Do	Cytology (21×3)	Cytologia	21	65	3	Cytology (25×3)	Cytologia	25	65	3	HPV (30×3)	HPV DNA	30	65	3	HPV (30×5)	HPV DNA	30	65	5	HPV (30×7.5)	HPV DNA	30	65	7,5	HPV (30×10)	HPV DNA	30	65	10	ABS (21×3; 30×3)	Cytologia	21	29	3	HPV DNA	30	65	3	ABS (21×3; 30×5)	Cytologia	21	29	3	HPV DNA	30	65	5	ABS (21×3; 30×7,5)	Cytologia	21	29	3	HPV DNA	30	65	7,5	ABS (21×3; 30×10)	Cytologia	21	29	3	HPV DNA	30	65	10	ABS (25×3; 30×3)	Cytologia	25	29	3	HPV DNA	30	65	3	ABS (25×3; 30×3)	Cytologia	25	29	3	HPV DNA	30	65	5	ABS (25×3; 30×3)	Cytologia	25	29	3	HPV DNA	30	65	7,5	ABS (25×3; 30×3)	Cytologia	25	29	3	HPV DNA	30	65	10
Scenariusz	Test pierwotny			Wiek (lata)			Interwał (lata)																																																																																																							
		Od	Do																																																																																																											
Cytology (21×3)	Cytologia	21	65	3																																																																																																										
Cytology (25×3)	Cytologia	25	65	3																																																																																																										
HPV (30×3)	HPV DNA	30	65	3																																																																																																										
HPV (30×5)	HPV DNA	30	65	5																																																																																																										
HPV (30×7.5)	HPV DNA	30	65	7,5																																																																																																										
HPV (30×10)	HPV DNA	30	65	10																																																																																																										
ABS (21×3; 30×3)	Cytologia	21	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	3																																																																																																										
ABS (21×3; 30×5)	Cytologia	21	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	5																																																																																																										
ABS (21×3; 30×7,5)	Cytologia	21	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	7,5																																																																																																										
ABS (21×3; 30×10)	Cytologia	21	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	10																																																																																																										
ABS (25×3; 30×3)	Cytologia	25	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	3																																																																																																										
ABS (25×3; 30×3)	Cytologia	25	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	5																																																																																																										
ABS (25×3; 30×3)	Cytologia	25	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	7,5																																																																																																										
ABS (25×3; 30×3)	Cytologia	25	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	10																																																																																																										

Skróty: CEA - analiza efektywności kosztów; HPV; ICER - wskaźnik inkrementalnej efektywności kosztowej; ICUR - wskaźnik inkrementalnej użyteczności kosztowej; LY - lata życia; NBP, Narodowy Bank Polski; RSzM – rak szyjki macicy; QALY - rok życia skorygowany o jakość.

Nazwa programu zdrowotnego: Program profilaktyki raka szyjki macicy			
Etap podstawowy			
			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nazwa programu zdrowotnego: Program profilaktyki raka szyjki macicy			
Etap podstawowy			

11.4. Rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej

Tabela 33. Szczegółowe zestawienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania testów HPV DNA w profilaktyce raka szyjki macicy.

Organizacja	Treść rekomendacji
	Rekomendacje polskie
PTGiP 2022 Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) prezentujące aktualny algorytm postępowania w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy	<p>Ze względu na wysoką czułość identyfikacji zmian CIN2+, czyli rzeczywistych stanów przedrakowych, szacowaną na ponad 90% walidowane klinicznie testy molekularne identyfikujące DNA hrHPV są rekomendowane jako element pierwotnego skriningu w powiązaniu z cytodiagnostyką.</p> <p>Eksperti PTGiP zaproponowali podział badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy na etap podstawowy oraz ekspercki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>etap podstawowy</u> przeznaczony jest dla lekarzy ginekologów zaangażowanych w badania przesiewowe mające na celu poszukiwanie kobiet z grupy podwyższonego ryzyka. Na tym etapie powinno się przeprowadzać powszechne badania przesiewowe dokonując podziału kobiet na następujące grupy ryzyka: kobiety zdrowe, kobiety z niskim lub wysokim ryzykiem występowania patologii szyjki macicy. Grupa wysokiego ryzyka wymaga przekierowania osoby do etapu eksperckiego • <u>na etapie eksperckim</u> powinny być przeprowadzane dalsze, specjalistyczne badania oraz powinien zostać sformułowany plan nadzoru nad kobietą z grupy wysokiego ryzyka <p>Zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi algorytm postępowania w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy zostały podzielone na 2 przedziały wiekowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie kobiet poniżej 30 roku życia (opcja bez dolnego limitu wieku) w ramach badań przesiewowych zaleca się wykonywanie badań cytologicznych, • w grupie kobiet powyżej 30 roku życia (opcja od 25 roku życia) do minimum 59 roku życia (opcja bez górnego limitu wieku) zaleca się wykonywanie testów w kierunku wykrycia typów wysokiego ryzyka HPV (hrHPV) <p>Cytologia w skriningu raka szyjki macicy w grupie kobiet <30 roku życia (opcja bez dolnego limitu wieku) (Rysunek 14)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>zalecane jest</u> oparcie modelu skriningowego na badaniach cytologicznych (preparatyka konwencjonalna lub na podłożu płynnym/LBC) • <u>nie zaleca się</u> stosowania testów DNA hrHPV jako samodzielnego narzędzia badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Analogiczne zalecenie dotyczy zastosowania w skriningu testu połączonego, czyli cytodiagnostyki wraz z testem DNA hrHPV. • <u>zalecane jest opcjonalne wykorzystanie testów DNA hrHPV do diagnostyki kobiet z rozpoznaniem cytologicznym ASC-US/LSIL jako narzędzia walidującego to rozpoznanie.</u> <p>W przypadku prawidłowego wyniku badania cytologicznego (NILM/A1B1) zalecane jest wykonanie kolejnego badania cytologicznego po 1-3 roku (po 1 roku w przypadku kobiet z zaburzeniami immunologicznymi).</p> <p>U kobiet z rozpoznaniem cytologicznym ASC-US/LSIL i dodatnim wynikiem testu DNA hrHPV powinno zostać wykonane kolejne badanie cytologiczne (po 1 roku) lub – <u>opcjonalnie – wykonać test hrHPV</u>. Jeśli wynik powtórnego badania cytologicznego jest prawidłowy (NILM/A1B1) należy zalecić przeprowadzenie badania cytologicznego po 1 roku. Jeśli wynik powtórnego badania cytologicznego wskazuje na rozpoznanie LBC>LSIL należy skierować taką pacjentkę do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następnym planem opieki. Jeśli wynik testu hrHPV jest ujemny powinno zostać wykonane badanie cytologiczne po 1-3 roku (po 1 roku w przypadku kobiet z zaburzeniami immunologicznymi). Jeśli wynik testu hrHPV jest dodatni należy wykonać powtórne badanie cytologiczne (po 1 roku).</p> <p>Jeśli wynik powtórnego badania cytologicznego wskazuje na rozpoznanie LBC>LSIL należy skierować taką kobietę do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następnym planem opieki. Jeśli wynik powtórnego badania cytologicznego wskazuje na rozpoznanie ASC-US/LSIL można opcjonalnie wykonać test hrHPV lub powtórzyć badanie cytologiczne po 1 roku. Jeśli wynik testu hrHPV jest dodatni należy taką kobietę skierować do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następnym planem opieki. Jeśli wynik testu hrHPV jest ujemny należy zalecić przeprowadzenie badania cytologicznego po 1 roku. Jeśli wynik powtórnego badania cytologicznego wskazuje na rozpoznanie LBC ≥ ASC-US należy taką kobietę skierować do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następnym planem opieki. Jeśli wynik powtórnego badania cytologicznego jest prawidłowy (NILM/A1B1) należy zalecić przeprowadzenie badania cytologicznego po 1 roku.</p> <p>Kobiety z rozpoznaniem cytologicznym >LSIL (ASC-H, HSIL, AGC, AIS, SCC) należy skierować do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następnym planem opieki.</p> <p>Testy DNA hrHPV w skriningu raka szyjki macicy dla populacji kobiet ≥ 30 roku życia (opcja od 25 roku życia) do minimum 59 roku życia (opcja bez górnego limitu wieku) (Rysunek 15):</p>

Organizacja	Treść rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>zalecane jest</u> oparcie modelu skringowego na wynikach testów hrHPV lub cytologii (preparatyka konwencjonalna lub na podłożu płynnym/LBC) lub testów połączonych (LBC + hrHPV, co-testing) <p>W przypadku prawidłowego wyniku badania cytologicznego (NILM/A1B1), ujemnego wyniku testu hrHPV i ujemnego wyniku testu połączonego (co-testing) zalecane jest wykonanie testu hrHPV lub testu połączonego za 3-5 lat (osoby z zaburzeniami immunologicznymi co 1 rok) oraz cytologii za 1-3 lata (osoby z zaburzeniami immunologicznymi co 1 rok)</p> <p>U kobiet z rozpoznaniem cytologicznym (LBC) ASC-US/LSIL oraz ujemnym wynikiem testu hrHPV należy wykonać test połączony po 6-12 miesiącach. Jeśli wynik takiego testu będzie dodatni należy skierować taką pacjentkę do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następowym planem opieki. Przy ujemnym wyniku powyższego testu zalecane jest wykonanie testu hrHPV lub testu połączonego za 3-5 lat (osoby z zaburzeniami immunologicznymi co 1 rok) oraz cytologii za 1-3 lata (osoby z zaburzeniami immunologicznymi co 1 rok).</p> <p><u>U kobiet z rozpoznaniem cytologicznym ASC-US/LSIL preferowane jest wykonanie testu hrHPV.</u> W przypadku dodatniego wyniku testu należy skierować taką pacjentkę do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następowym planem opieki. Przy ujemnym wyniku testu zalecane jest wykonanie testu hrHPV lub testu połączonego po 1 roku. W przypadku dodatniego wyniku testu należy skierować taką pacjentkę do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następowym planem opieki.</p> <p>U kobiet z rozpoznaniem cytologicznym LSIL (LBC -) i dodatnim wynikiem testu hrHPV 16/18 należy wykonać test połączony po 6-12 miesiącach. Jeśli wynik takiego testu będzie dodatni należy skierować taką pacjentkę do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następowym planem opieki. Przy ujemnym wyniku powyższego testu zalecane jest wykonanie testu hrHPV lub testu połączonego po 1 roku. W przypadku dodatniego wyniku testu należy skierować taką pacjentkę do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następowym planem opieki. U kobiet z rozpoznaniem cytologicznym LSIL opcjonalnie zalecane jest bezpośrednie skierowanie takiej pacjentki do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następowym planem opieki.</p> <p>U kobiet z rozpoznaniem cytologicznym LSIL i dodatnim wynikiem testu hrHPV 16/18 zaleca się wykonanie badania cytologicznego LBC. W przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego należy skierować taką pacjentkę do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następowym planem opieki. W przypadku prawidłowego wyniku badania cytologicznego zalecane jest wykonanie testu hrHPV lub testu połączonego po 1 roku. W przypadku dodatniego wyniku testu należy skierować taką pacjentkę do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następowym planem opieki.</p> <p>U kobiet z rozpoznaniem cytologicznym > LSIL (ASC-H, HSIL, AGC, AIS, SCC), dodatnim wynikiem testu hrHPV 16/18 (LBC -; hrHPV 16/18+ oraz LBC > LSIL (ASC-H, HSIL, AGC, AIS, SCC); niezależnie od wyniku hrHPV) zaleca się skierowanie do etapu eksperckiego (poradnia kolposkopowa) wykonując badanie kolposkopowe z biopsją i następowym planem opieki.</p> <div data-bbox="392 734 1288 1244"> <p>Schemat postępowania w skringu Raka Szyjki Macicy – Algorytm < 30 r.ż. Etap podstawowy</p> <p>Wynik cytologii (preparatyka konwencjonalna lub na podłożu płynnym/LBC)</p> <ul style="list-style-type: none"> Cytologia NILM/A1B1: za 1-3 lata* Cytologia ASC-US, Cytologia LSIL: <ul style="list-style-type: none"> OP* hrHPV: <ul style="list-style-type: none"> OP* (-): Cytologia po 12 mies. OP* (+): Skierowanie do etapu eksperckiego – poradnia kolposkopowa OP* (-): Cytologia po 12 mies. OP* (+): Skierowanie do etapu eksperckiego – poradnia kolposkopowa Cytologia > LSIL (ASC-H, HSIL, AGC, AIS, SCC): Skierowanie do etapu eksperckiego – poradnia kolposkopowa <p>Skierowanie do etapu eksperckiego – poradnia kolposkopowa Kolposkopia z biopsją z następowym planem opieki – wartość dla pacjentki i lekarza kierującego</p> <p>*tylko osoby z zaburzeniami immunologicznymi co 12 miesięcy OP* – opcja Model skringowy oparty na: cytologia</p> </div>

Organizacja	Treść rekomendacji
	<p>W publikacji wytycznych nie odnaleziono informacji na temat kategoryzacji poziomu dowodów oraz siły rekomendacji.</p>
<p>PTKiPSM 2022</p> <p>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM) dotyczące „Schematu postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku”</p>	<p>Celem przedmiotowego stanowiska Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy jest m.in. zwiększenie precyzyjności znaczeniowej i jednoznaczności zaleceń jako warunku bezpiecznego wdrożenia „Schematu postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku” (zwanego dalej „Schematem”) do polskich realiów badań przesiewowych.</p> <p>Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy rekomenduje stosowanie „Schematu” ze wskazanymi zmianami i rozszerzeniami (wszystkie zmiany/rozszerzenia oznaczone są na poniższych rysunkach kolorem czerwonym).</p> <p>W celu ułatwienia interpretacji oraz praktycznego zastosowania algorytmów przez uczestników etapu podstawowego, z jednoczesnym wskazaniem możliwości rozszerzenia o postępowanie opcjonalne wydzielono ze „Schematu” poniższe algorytmy postępowania dla wskazanych w nim modeli skriningowych, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotnego testu hrHPV – test skriningowy zalecany jako preferowany (algorytm 2), • pierwotnego testu połączonego (<i>co-testing</i>) – test skriningowy zalecany jako opcjonalny wobec preferowanego (algorytm 3), • pierwotnej cytologii w obu preparatykach – test akceptowalny, gdy nie ma warunków do wykonania testu hrHPV (algorytm 4). <p>W celu ułatwienia korzystania z algorytmów każdemu z 3 zaprezentowanych modeli skriningowych przyporządkowano inny kolor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotny test hrHPV – niebieski, • pierwotna cytologia – szaroniebieski, • pierwotny test połączonego (<i>co-testing</i>) – żółty. <p>We wszystkich algorytmach strzałki w kolorze czerwonym wskazują na konieczność skierowania pacjentki do etapu eksperckiego (Colpo Unit). Strzałki niebieskie rekomendują postępowanie zachowawcze (monitorowanie) we wskazanym interwale czasowym lub konieczność wykonania dodatkowego testu selekcji ryzyka HSIL.</p> <p>Zalecane algorytmy nie zmieniają postępowania w skriningu w kierunku raka szyjki macicy finansowanym ze środków publicznych, stanowią propozycję do analizy wyboru optymalnego algorytmu postępowania w krajowych warunkach skriningu publicznego, szczególnie w kontekście potwierdzonych wstępnie ograniczeń polskiej cytopatologii ginekologicznej w zakresie zdolności wykrywania HSIL (CIN2+).</p> <p>W przypadku braku możliwości wykonania testu hrHPV lub testu połączonego jako testów pierwotnych zaleca się wykonanie badania cytologicznego LBC (preparatyka zalecana) jako test samodzielny lub z następnym testem hrHPV dla wskazanych rozpoznań cytologicznych (ASC-US/LSIL, >LSIL (ASC-H, HSIL, AGC, AIS), kobiety w wieku od 25 roku życia bez górnego limitu wieku, minimum do 74 roku życia) lub badania cytologicznego konwencjonalnego (preparatyka akceptowalne, gdy niedostępna jest preparatyka na podłożu płynnym), jako test samodzielny lub z następnym testem hrHPV dla wskazanych rozpoznań cytologicznych (ASC-US/LSIL, >LSIL (ASC-H, HSIL, AGC, AIS), kobiety w wieku od 25 roku życia bez górnego limitu wieku, minimum do 74 roku życia).</p> <p>Algorytm 1 (PTGiP) uwzględnia wszystkie 3 modele skriningowe ze zmianami (oznaczonymi kolorem czerwonym) wprowadzonymi przez PTKiPSM. Wykaz wprowadzonych zmian obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25. rok życia jako wiek rozpoczęcia i 74. rok życia jako minimalny wiek zakończenia skriningu,

Organizacja	Treść rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> wprowadzenie dodatkowego interwału między testami skriningowymi (1 rok) dla powtórnego wyniku hrHPV-ujemny LBC ASC-US lub hrHPV-ujemny LBC LSIL (dotyczy także algorytmu 3), rezygnację z 6-miesięcznego interwału między testami skriningowymi, dodatkową możliwość monitorowania przez 12 miesięcy z cytologią jako testem kontrolnym dla cytologicznego rozpoznania ASC-US, zmianę zapisu z N16/N18 na nie-16/nie-18 jako formę bardziej jednoznaczną, wyodrębnienie w modelu opartym na pierwotnym teście połączonym (co-testing) rozpoznania hrHPV-dodatni LBC ASC-US lub LSIL (hrHPV-dodatni LBC ASC-US lub LSIL) w celu eliminacji potencjalnych nieścisłości interpretacyjnych. <div data-bbox="383 339 1323 799" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center; color: red; font-size: small;">skrining od 25. rz. bez górnego limitu wieku, minimum do 74. rz. etap podstawowy – algorytm PTGiP ze zmianami wprowadzonymi przez PTKiPSM</p> <p style="text-align: center; font-size: small;">preferowany wynik testu hrHPV, opcjonalny wynik testu połącznego (LBC + test hrHPV) akceptowalny wynik cytologii (zalecana LBC, akceptowalna konwencjonalna)</p> <p style="font-size: x-small;">* osoby z deficytem odporności obowiązkowo co rok OP – opcja, P – preferowane</p> <p style="font-size: x-small; text-align: right;">model skriningowy oparty na: testcie hrHPV, cytologii, testcie połączonym (co-testing)</p> </div> <p>Algorytm 2 przedstawia model oparty na pierwotnym teście hrHPV, który jest zalecany przez PTKiPSM jako preferowany (mający przewagę nad pozostałymi) model skriningu w kierunku raka szyjki macicy.</p> <div data-bbox="383 900 1283 1329" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center; color: red; font-size: small;">skrining od 25. rz. bez górnego limitu wieku, minimum do 74. rz. – test hrHPV, test pierwotny preferowany etap podstawowy – algorytm PTGiP ze zmianami wprowadzonymi przez PTKiPSM</p> <p style="text-align: center; font-size: small;">wynik testu hrHPV</p> <p style="font-size: x-small;">OP – opcja</p> <p style="font-size: x-small; text-align: right;">model skriningowy oparty na: testcie hrHPV</p> </div> <p>Algorytm 3 przedstawia model oparty na pierwotnym teście połączonym, który jest zalecany przez PTKiPSM jako model skriningu w kierunku raka szyjki macicy w Polsce opcjonalny (równie skuteczny klinicznie) wobec preferowanego algorytmu 2. Algorytm 3 przeznaczony jest szczególnie dla modelu oportunistycznego finansowanego ze środków prywatnych uwzględniając wartość diagnostyczną cytologii w teście połączonym oraz polską tradycję badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z uwzględnieniem przyzwyczajeń pacjentek.</p>

Organizacja	Treść rekomendacji
	<div data-bbox="383 177 1227 678"> <p>skrining od 25. rz. bez górnego limitu wieku, minimum do 74. rz. – test połączony (cotesting), test pierwotny opcjonalny etap podstawowy – algorytm PTGiP ze zmianami wprowadzonymi przez PTKiPSM</p> </div> <p>Algorytm 4 przedstawia model oparty na pierwotnej cytologii, który jest zalecany przez PTKiPSM jako akceptowalny (o niższej skuteczności klinicznej, ale dopuszczony) wobec pierwotnego testu hrHPV (algorytm 2) oraz testu połączonego (algorytm 3) model skriningu w kierunku raka szyjki macicy. Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy podtrzymało dopuszczenie cytologicznej preparatyki konwencjonalnej jako akceptowalnej z zaleceniem stosowania preparatyki na podłożu płynnym. Algorytm 4 jest zalecany w razie braku możliwości wykonania testu hrHPV.</p> <div data-bbox="383 799 1283 1214"> <p>skrining od 25. rz. bez górnego limitu wieku, minimum do 74. rz. – cytologia, test pierwotny akceptowalny (gdy test HRPV jest niedostępny) etap podstawowy – algorytm PTGiP ze zmianami wprowadzonymi przez PTKiPSM</p> </div> <p>W publikacji wytycznych nie odnaleziono informacji na temat kategoryzacji poziomu dowodów oraz siły rekomendacji.</p> <p style="text-align: center;">Rekomendacje zagraniczne</p>

Organizacja	Treść rekomendacji
<p>dowodów z przeglądu literatury, Canadian Preventative Services Taskforce, Society of Canadian Colposcopists, Cancer Care Ontario, zaleceń dotyczących badań przesiewowych i kolposkopii oraz opinii ekspertów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania przesiewowe należy rozpocząć w wieku 25 lat. Badania przesiewowe szyjki macicy nie są zalecane dla osób w wieku powyżej 25 lat, które nigdy nie były aktywne seksualnie. <p>Zakończenie badań przesiewowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby z grupy średniego ryzyka: zakończenie badań przesiewowych w wieku 69 lat, pod warunkiem, wynik badania przesiewowego w kierunku HPV między 65 a 69 rokiem życia był ujemny (HPV-) i osoby nie jest aktywnie monitorowana monitorowani pod kątem nieprawidłowości prekursorowych, • osoby z obniżoną odpornością: zakończenie badań przesiewowych w wieku 74 lat pod warunkiem uzyskania ujemnego wyniku testu przesiewowego HPV w wieku 65-69 lat i braku aktywnego nadzoru nad nieprawidłowościami prekursorowymi, <p>osoby, które zostały poddane kolposkopii, ale nie wykonały jeszcze 12-miesięcznego co-testu (badanie HPV i cytologiczne) przed ukończeniem 69 roku życia (średnie ryzyko) lub 74 roku życia (obniżona odporność), powinny kontynuować badania przesiewowe do czasu uzyskania ujemnego wyniku co-testu. Następnie można przerwać badania przesiewowe</p> <div data-bbox="376 384 1377 957" style="text-align: center;"> <p>Cervix Screening Algorithm</p> <p>The flowchart details the following steps:</p> <ul style="list-style-type: none"> Start: Due to screen (Ages 25 - 69) Path 1 (Provider collected LBC): <ul style="list-style-type: none"> Provider collected LBC Patient age meets criteria for HPV (determined at lab) Cytology screening Results: <ul style="list-style-type: none"> NILM: Re-screen in 3 years Low grade: Reflex HPV test High grade: Reflex HPV test and colposcopy recommended HPV Testing (if performed): <ul style="list-style-type: none"> HPV negative: Re-screen in 5 years HPV positive for high risk types 16/18: Colposcopy recommended HPV positive for other high risk types: Repeat HPV test in 12 months Path 2 (Cervix self-screening): <ul style="list-style-type: none"> Cervix self-screening HPV testing HPV negative: Re-screen in 5 years HPV positive for other high risk types: Return to Provider for recommended cytology (if provider collected, reflex cytology) HPV positive for high risk types 16/18: Colposcopy recommended (if provider collected, reflex cytology) <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Patient ■ Health Care Provider ■ Program/Lab □ Results </div> <p>Algorytm badania przesiewowego Źródło: http://www.bccancer.bc.ca/screening/Documents/Cervix-Program-Overview.pdf</p> <p>Postępowanie z osobami w wieku powyżej 69 lat z pozytywnymi wynikami HPV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie skierowanie na kolposkopię, • jeśli ocena kolposkopowa jest negatywna, należy powtórzyć test HPV za 12 miesięcy. Jeśli u pacjentki nadal występuje dodatni wynik testu HPV, należy ponownie skierować ją na kolposkopię i obserwować do momentu uzyskania ujemnego wyniku testu HPV lub do 79 roku życia, • w wieku 79 lat, gdy wynik badania kolposkopowego jest ujemny u pacjentki z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusa HPV można zakończyć badania przesiewowe. <p>Badania przesiewowe osób z obniżoną odpornością:</p> <ul style="list-style-type: none"> • test HPV od 25 roku życia, jeśli osoby są lub kiedykolwiek były aktywne seksualnie, • pacjenci z negatywnym wynikiem testu HPV: powinni być poddawani badaniom przesiewowym co 3 lata (test HPV), • pacjenci mogą przerwać badania przesiewowe w wieku 74 lat, pod warunkiem, że w wieku od 69 do 74 lat uzyskali ujemny wynik testu przesiewowego w kierunku HPV i nie są aktywnie monitorowani pod kątem nieprawidłowości prekursorowych, • pacjentów, u których stwierdzono obecność wirusa hrHPV, niezależnie od genotypu lub wyników cytologii, należy kierować bezpośrednio na kolposkopię. <p>Badania przesiewowe osób dwupłciowych, transpłciowych i zróżnicowanych płciowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby z szyjką macicy: należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi badań przesiewowych szyjki macicy,

Organizacja	Treść rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> osoby z usuniętą szyjką macicy: brak wcześniejszego CIN2, CIN3 lub AIS - badanie przesiewowe szyjki macicy nie jest zalecane. Osoby, które przeszły całkowitą histerektomię z historią CIN2, CIN3 lub AIS powinny wykonać co-test (HPV i badanie cytologiczne) po 12 miesiącach od histerektomii. Każdy pozytywny wynik testu HPV lub wynik cytologii ASC-H, HSIL lub AGC powinien skutkować skierowaniem pacjentki bezpośrednio na kolposkopię. Po uzyskaniu ujemnego wyniku testu można przerwać badania przesiewowe, osoby z neowagijną, bez szyjki macicy: u osób, u których wykonano waginoplastykę lub chirurgicznie utworzono pochwę - badanie przesiewowe nie jest zalecane. <p>Badania przesiewowe osób narażonych na DES:</p> <ul style="list-style-type: none"> do 69 roku życia zaleca się coroczne badanie kolposkopowe szyjki macicy i pochwy wraz z co-testem (badanie HPV i cytologia). <p>Badania przesiewowe w trakcie ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania przesiewowe nie są konieczne jako rutynowa część opieki prenatalnej dla osób, które regularnie w nich uczestniczą. Badanie przesiewowe można opóźnić do czasu zakończenia ciąży. badania przesiewowe (próbki pobrane przez lekarza) mogą być proponowane pacjentkom, którym nadszedł lub upłynął termin kolejnego badania przesiewowego, opiekę prenatalną należy wykorzystać jako okazję do zaproponowania badań przesiewowych pacjentkom, które nigdy w nich nie uczestniczyły lub są po terminie i mają ograniczony kontakt z systemem opieki zdrowotnej. <p>Wytyczne opisują również schematy badań przesiewowych zalecane dla osób po histerektomii, po leczeniu chirurgicznym zmian CIN2 lub CIN3 oraz po leczeniu chirurgicznym gruczolakoraka in situ (AIS).</p> <p>W publikacji wytycznych nie odnaleziono informacji na temat kategoryzacji poziomu dowodów oraz siły rekomendacji.</p>
<p>GGPO 2022</p> <p>Wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Ginekologii i Położnictwa (DGGG) i Grupy Roboczej Ginekologii Onkologicznej DGGG i DKG (AGO) oparte na dowodach w zakresie diagnostyki, leczenia i monitorowania pacjentów z rakiem szyjki macicy</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie systematycznego przeglądu baz danych (Medline/PubMed, Cochrane), baz wytycznych (AWMF, GIN, leitlinien.de, NGC, NCCN, SIGN) przeprowadzonego za okres 1 marca 2013 r. do 31 grudnia 2018 oraz konsensusu ekspertów</p>	<p>W ramach profilaktyki wtórnej HPV (tj. prowadzonych badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka szyjki macicy) należy stosować wyłącznie testy HPV, które spełniają wszystkie poniższe kryteria (wg. Meijera i wsp. oraz Stolera i wsp.) (Meijer 2009), (Stoler 2007):</p> <ul style="list-style-type: none"> wykrywanie typów HPV wysokiego ryzyka 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59 i 68 co najmniej 90% czułości ustalonego i zwalidowanego testu na HPV co najmniej 98% swoistości ustalonego i zwalidowanego testu HPV na CIN2+. Odsetek pozytywnych wyników testów u kobiet z ujemnym wynikiem cytologicznym w populacji objętej badaniami przesiewowymi nie powinien być większy niż odsetek zwalidowanych i ustalonych testów na HPV odtwarzalność międzylaboratoryjna i wewnątrzlaboratoryjna (wykonywana przez różne osoby i na różnych urządzeniach) powinna wynosić co najmniej 90% - <u>zalecenie oparte na konsensusie ekspertów, siła konsensusu: 87,5%</u> <p>Badania przesiewowe w kierunku HPV lub badania przesiewowe w oparciu o test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>) w odstępach 3 lub 5 lat prowadzą do wykrycia większej liczby CIN2+ w porównaniu do badań cytologicznych wykonywanych w odstępach 3 lub 5 lat. Taka sytuacja prowadzi do nadrozpoznowalności i nadmiarowego leczenia szczególnie w grupie kobiet poniżej 30. roku życia. Krótsze odstępy między badaniami przesiewowymi zwiększają ryzyko nadrozpoznowalności i nadmiarowego leczenia, które można ograniczyć za pomocą testów selekcyjnych (<i>triage</i>)</p> <p>- <u>zalecenie oparte na konsensusie ekspertów, siła konsensusu: 100%</u></p> <p>U kobiet w wieku <30 r.ż. nie należy przeprowadzać badań przesiewowych w kierunku HPV z wykorzystaniem testu HPV lub testu HPV + cytologii</p> <p>- <u>poziom rekomendacji: B, kategoria jakości dowodów GRADE: bardzo niska, siła konsensusu: 100%</u></p> <p>Badania przesiewowe w kierunku HPV u kobiet w wieku 30 lat i starszych co 3-5 lat prowadzą do niższego odsetka nowych przypadków raka szyjki macicy w porównaniu z badaniami przesiewowymi opartymi wyłącznie na cytologii w odstępach 3-letnich</p> <p>- <u>kategoria jakości dowodów GRADE: bardzo niska, siła konsensusu: 100%</u></p> <p>W przypadku kobiet w wieku powyżej 65 lat z kilkoma negatywnymi wynikami testów połączonych (<i>co-testingu</i>) można zakończyć badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy – <u>zalecenie oparte na konsensusie, siła konsensusu: 85,7%</u></p> <p>Jeśli u kobiet w wieku powyżej 30 roku życia przeprowadzane jest badanie dodatkowe w formie testu HPV i badania cytologicznego (<i>co-testing</i>) lub samego testu HPV, powinno być on wykonywane w ramach badań przesiewowych w odstępie czasowym co najmniej 3 lat</p> <p>- <u>zalecenie oparte na konsensusie, siła konsensusu: 100%</u></p> <p>Kobiety powyżej 65 roku życia należy motywować do dalszego udziału w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania nowotworów. U kobiet powyżej 65 roku życia, które posiadają wiele ujemnych wyników testów połączonych (test HPV + badanie cytologiczne), można zaprzestać badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy</p> <p>- <u>zalecenie oparte na konsensusie, siła konsensusu: 85,7%</u></p> <p>Kobiety zakażone wirusem HPV po zabiegu całkowitej histerektomii powinny w dalszym ciągu uczestniczyć w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy</p> <p>- <u>zalecenie oparte na konsensusie, siła konsensusu: 94%</u></p> <p>Kobiety z obniżoną odpornością są obciążone większym ryzykiem rozwoju zmian przednowotworowych szyjki macicy i inwazyjnego raka szyjki macicy. W przypadku uzyskania nieprawidłowych wyników badań przesiewowych kobiety z tej grupy należy skierować do certyfikowanej poradni/oddziału ds. dysplazji – <u>zalecenie oparte na konsensusie, siła konsensusu: 100%</u></p>

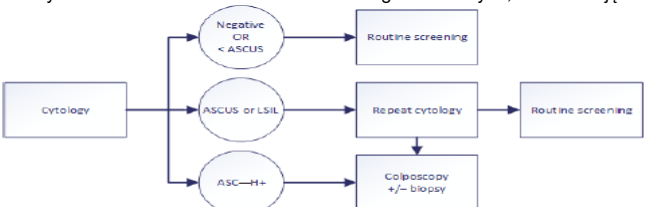
Organizacja	Treść rekomendacji																																		
	<p>W zakresie profilaktyki wtórnej HPV przedmiotowe wytyczne odsyłają do dokumentu uzupełniającego (REGISTER.AWMF.ORG), w którym zastosowano system klasyfikacji zaleceń GRADE wg. następujących kategorii jakości dowodów naukowych:</p> <table border="1" data-bbox="371 240 1848 395"> <thead> <tr> <th>Kategoria jakości</th> <th>Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wysoka</td> <td>Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana</td> <td>Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić</td> </tr> <tr> <td>Niska</td> <td>Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego</td> </tr> <tr> <td>Bardzo niska</td> <td>Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego</td> </tr> </tbody> </table> <p>W dokumencie uzupełniającym zastosowano następującą gradację siły konsensusu ekspertów:</p> <table border="1" data-bbox="371 443 1848 639"> <tbody> <tr> <td>Mocny konsensus</td> <td>zgoda > 95% uczestników</td> </tr> <tr> <td>Konsensus</td> <td>zgoda > 75 – 95% uczestników</td> </tr> <tr> <td>Akceptacja większości</td> <td>zgoda od > 50 - 75% uczestników</td> </tr> <tr> <td>Brak konsensusu</td> <td>zgoda od <50% uczestników</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przyjętą w dokumencie głównym kategoryzację poziomu dowodów oraz siły rekomendacji przedstawiono poniżej:</p> <table border="1" data-bbox="371 687 1848 991"> <thead> <tr> <th colspan="2">Poziom dowodów:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1++</td> <td>prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego</td> </tr> <tr> <td>1-</td> <td>metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>wysokiej jakości systematyczne przeglądy przypadków lub badań kohortowych bądź wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i>, błąd, przypadek) i wysokim prawdopodobieństwem przyczynowości związku</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i>, błąd, przypadek) i umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowości związku badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i>, błąd, przypadek) i znacznym ryzykiem braku przyczynowości związku</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>opinia eksperta</td> </tr> </tbody> </table> <p>Siła rekomendacji: A silne zalecenie („należy”) B zalecenie („powinno się”) C otwarte zalecenie („można”)</p>	Kategoria jakości	Znaczenie	Wysoka	Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań	Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić	Niska	Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego	Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego	Mocny konsensus	zgoda > 95% uczestników	Konsensus	zgoda > 75 – 95% uczestników	Akceptacja większości	zgoda od > 50 - 75% uczestników	Brak konsensusu	zgoda od <50% uczestników	Poziom dowodów:		1++	prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego	1+	prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego	1-	metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego	2++	wysokiej jakości systematyczne przeglądy przypadków lub badań kohortowych bądź wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i wysokim prawdopodobieństwem przyczynowości związku	2+	prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowości związku badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i znacznym ryzykiem braku przyczynowości związku	3	badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków	4	opinia eksperta
Kategoria jakości	Znaczenie																																		
Wysoka	Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań																																		
Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić																																		
Niska	Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego																																		
Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego																																		
Mocny konsensus	zgoda > 95% uczestników																																		
Konsensus	zgoda > 75 – 95% uczestników																																		
Akceptacja większości	zgoda od > 50 - 75% uczestników																																		
Brak konsensusu	zgoda od <50% uczestników																																		
Poziom dowodów:																																			
1++	prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego																																		
1+	prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego																																		
1-	metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego																																		
2++	wysokiej jakości systematyczne przeglądy przypadków lub badań kohortowych bądź wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i wysokim prawdopodobieństwem przyczynowości związku																																		
2+	prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowości związku badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i znacznym ryzykiem braku przyczynowości związku																																		
3	badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków																																		
4	opinia eksperta																																		
CCA 2022 Australia Wytyczne zostały zweryfikowane i zatwierdzone przez The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), The Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists	<p>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych szyjki macicy Od grudnia 2017 r. w Australii obowiązuje odnowiony Krajowy program badań przesiewowych szyjki macicy (NCSP) Krajowa polityka badań przesiewowych szyjki macicy zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania przesiewowe szyjki macicy należy wykonywać co 5 lat u kobiet bezobjawowych oraz u osób z szyjką macicy w wieku 25–74 lat, stosując pierwotny <u>test HPV z częściowym genotypowaniem oraz cytologią płynną (LBC) w triage</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Osoby, które kiedykolwiek miały kontakt seksualny, powinny rozpocząć badania przesiewowe szyjki macicy w wieku 25 lat. ○ Do NCSP włączone są zarówno osoby zaszczepione, jak i nieszczepione przeciwko HPV • Każda osoba kwalifikująca się do badania przesiewowego szyjki macicy w ramach NCSP ma możliwość wyboru wykonania testu HPV samodzielnie (ang. self sampling) lub pobranie próbek przez lekarza. • Osoby w wieku od 25 do 69 lat otrzymują zaproszenia do udziału w NCSP. • Osoby w wieku 75 lat lub starsze, które nigdy nie poddały się badaniu przesiewowemu szyjki macicy lub nie miały testu w ciągu ostatnich pięciu lat, mogą poddać się badaniu przesiewowemu w kierunku raka szyjki macicy. <p><u>Testy HPV</u></p>																																		

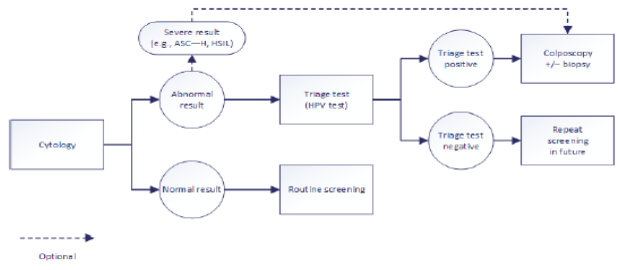
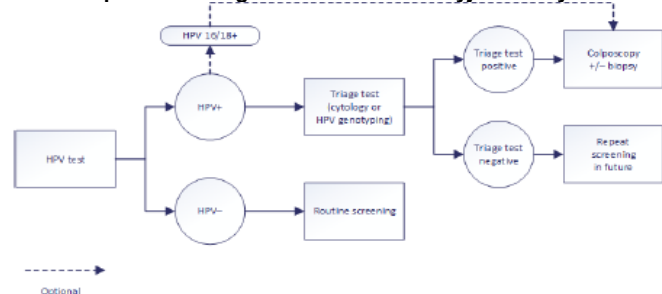
Organizacja	Treść rekomendacji
<p>(RANZCOG), The Australian Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) oraz The Australian Society of Gynaecologic Oncologists (ASGO). Wytyczne stanowią podsumowanie najnowszych badań i danych, zebranych przez czołowych ekspertów w tej dziedzinie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Osoby kwalifikujące się do badań przesiewowych szyjki macicy (osoby z szyjką macicy w wieku 25-74 lat, które kiedykolwiek były aktywne seksualnie), powinny mieć możliwość wyboru wykonania testu HPV samodzielnie lub pobranie próbki przez lekarza. - <u>Rekomendacja MSAC oparta na dowodach</u> Można rozważyć krótki cykl miejscowej terapii estrogenowej u kobiet po menopauzie, osób doświadczających suchości pochwy lub transpłciowych mężczyzn przed pobraniem próbki, na przykład codziennie przez okres co najmniej 2 tygodni, zaprzestając 1-2 dni przed wizytą. Należy wyjaśnić przyczynę takiego stanu rzeczy (w celu zmniejszenia dyskomfortu spowodowanego wziernikiem i poprawy dokładności diagnostycznej wszelkich powiązanych LBC) - <u>Wytyczne praktyki klinicznej</u> <p><u>Nie wykryto onkogennych typów HPV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Podczas rutynowych badań przesiewowych nie wykryto typy onkogenne wirusa HPV: ponowne badanie przesiewowe za 5 lat - <u>Rekomendacja MSAC oparta na dowodach</u> <p><u>Wykryto onkogenne typy HPV 16 i/lub 18</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety z dodatnim wynikiem testu na obecność onkogenne wirusa HPV (16/18) i nieprawidłową cytologią LBC powinny być kierowane na kolposkopię. - <u>Rekomendacja oparta na konsensusie</u> Kobiety z dodatnim wynikiem testu na obecność onkogenne wirusa HPV (16/18) z podejrzeniem raka inwazyjnego (płaskonabłonkowego, gruczolowego lub innego) w wyniku badania "reflex" LBC powinny zostać skierowane do ginekologa onkologa lub ginekologicznego ośrodka onkologicznego w celu pilnej oceny - najlepiej w ciągu 2 tygodni od uzyskania wyniku - <u>Rekomendacja oparta na konsensusie</u> Kobiety z dodatnim wynikiem testu na obecność onkogenne wirusa HPV (16/18) i wynikiem LBC wskazującym na pHSIL/HSIL powinny być kierowane na badanie kolposkopowe, najlepiej w ciągu 8 tygodni - <u>Wytyczne praktyki klinicznej</u> W przypadku wykrycia wirusa HPV 16/18 konieczne jest skierowanie na badanie kolposkopowe niezależnie od wyniku badania LBC, a badanie przesiewowe należy sklasyfikować jako "badanie podwyższonego ryzyka raka szyjki macicy lub jego prekursorów". Jeśli badanie referencyjne LBC jest niezadowolające lub próbka do badania przesiewowego została pobrana samodzielnie z szyjki macicy, badanie LBC należy wykonać podczas kolposkopii - <u>Wytyczne praktyki klinicznej</u> <p><u>Wykryto onkogenne typy HPV inne niż 16 i/lub 18</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety z dodatnim wynikiem testu na obecność onkogenne wirusa HPV (nie 16/18), z prawidłowym wynikiem badania LBC lub wynikiem pLSIL/LSIL, powinny powtórzyć test na obecność wirusa HPV po 12 miesiącach. Jeśli próbka została pobrana przez pracownika służby zdrowia, laboratorium wykona badanie LBC. Jeśli próbka została pobrana samodzielnie, kobieta powinna zgłosić się w celu pobrania wymazu z szyjki macicy do badania LBC przez świadczeniczkę opieki zdrowotnej - <u>Rekomendacje oparte na dowodach, siła zaleceń C</u> Kobiety z dodatnim wynikiem testu na obecność onkogenne wirusa HPV (nie 16/18 i podejrzeniem raka inwazyjnego (płaskonabłonkowego, gruczolowego lub innego) w badaniu cytologicznym powinny zostać skierowane do ginekologa onkologa lub ginekologicznego ośrodka onkologicznego w celu pilnej oceny w ciągu 2 tygodni - <u>Rekomendacja oparta na konsensusie</u> Kobiety z dodatnim wynikiem testu na obecność onkogenne wirusa HPV (nie 16/18), z rozpoznaniem pHSIL/HSIL lub nieprawidłowymi komórkami gruczolowymi w badaniu cytologicznym, powinny być kierowane na badanie kolposkopowe w ciągu 8 tygodni - <u>Wytyczne praktyki klinicznej</u> Postępowanie po badaniu kontrolnym HPV po 12 miesiącach od początkowego dodatniego wyniku badania przesiewowego w kierunku onkogenne HPV (nie 16/18). Podczas badania kontrolnego HPV 12 miesięcy po wykryciu wirusa HPV (nie 16/18) i wyniku LBC ujemnym lub pLSIL/LSIL: <ul style="list-style-type: none"> jeśli nie wykryto onkogenne wirusa HPV, kobiecie należy zalecić powrót do rutynowych 5-letnich badań przesiewowych, w przypadku wykrycia wirusa HPV (16/18) kobieta powinna zostać skierowana na badanie kolposkopowe. Jeśli próbka kontrolna została pobrana przez pracownika służby zdrowia, laboratorium wykona odruchową LBC. Jeśli próbka kontrolna została pobrana samodzielnie, próbka do badania LBC powinna zostać pobrana podczas kolposkopii - <u>Rekomendacje oparte na dowodach, siła zaleceń C</u> Postępowanie po wykonaniu kontrolnego testu HPV po 12 miesiącach od początkowego dodatniego wyniku testu na obecność wirusa HPV (nie 16/18) u kobiet, które: <ul style="list-style-type: none"> nie miały wykonanego kontrolnego badania HPV od co najmniej 2 lat w momencie uzyskania początkowego dodatniego wyniku testu na obecność onkogenne wirusa HPV (nie 16/18), identyfikują się jako Aborygenki i/lub mieszkanki wysp Cieśniny Torresa, są w wieku 50 lat lub starsze. W przypadku wykrycia onkogenne wirusa HPV (dowolnego typu) w kontrolnym teście HPV, kobieta powinna zostać skierowana na badanie kolposkopowe. Jeśli próbka kontrolna została pobrana przez pracownika służby zdrowia, laboratorium wykona „reflex” LBC. Jeśli próbka kontrolna została pobrana samodzielnie, próbka do badania LBC powinna zostać pobrana podczas kolposkopii - <u>Wytyczne praktyki klinicznej</u> Postępowanie po wykonaniu kontrolnego testu HPV po 12 miesiącach od początkowego dodatniego wyniku badania przesiewowego w kierunku onkogenne wirusa HPV (nie 16/18): HPV (nie 16/18) wykryty po 12 miesiącach. Jeśli HPV (nie 16/18) zostanie wykryty ponownie, a kobieta nie należy do żadnej z kategorii wymienionych powyżej, należy wykonać cytologię LBC. Jeśli próbka kontrolna została pobrana przez personel medyczny, laboratorium wykona „reflex” LBC. Jeśli próbka kontrolna została pobrana samodzielnie, kobieta powinna mieć pobrany wymaz kontrolny przez personel medyczny. <ul style="list-style-type: none"> jeśli wynik LBC wskazywałby na obecność raka inwazyjnego (płaskonabłonkowego, gruczolowego lub innego), kobieta powinna zostać skierowana do ginekologa onkologa lub ginekologicznego ośrodka onkologicznego w celu pilnej oceny, najlepiej w ciągu 2 tygodni, jeśli w badaniu cytologicznym LBC zostaną wykryte zmiany pHSIL/HSIL lub jakkolwiek nieprawidłowość gruczolowa, kobieta powinna zostać skierowana na badanie kolposkopowe przy najbliższej okazji, najlepiej w ciągu 8 tygodni - <u>Rekomendacja oparta na konsensusie</u>

Organizacja	Treść rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach kontrolnego testu HPV 12 miesięcy po wykryciu onkogenego typu wirusa HPV (nie 16/18) z wynikiem LBC ujemnym, pLSIL lub LSIL, jeśli kobieta uzyskała wynik testu HPV (nie 16/18) z wynikiem LBC ujemnym lub pLSIL/LSIL i nie jest Aborygenką ani mieszkanką wysp Cieśniny Torresa, powinna wykonać drugi kontrolny test HPV w ciągu kolejnych 12 miesięcy - <u>Rekomendacja oparta na konsensusie</u> • Podczas drugiego kontrolnego testu HPV, 12 miesięcy po pierwszym kontrolnym teście HPV z wykrytym HPV (nie 16/18) i LBC ujemnym lub pLSIL/LSIL: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku wykrycia wirusa HPV (dowolnego typu) kobieta powinna zostać skierowana na badanie kolposkopowe. Jeśli próbka kontrolna została pobrana przez personel medyczny, laboratorium wykona „reflex” LBC. Jeśli próbka kontrolna została pobrana samodzielnie, należy pobrać próbkę do badania LBC w czasie kolposkopii. ○ jeśli wirus HPV nie zostanie wykryty, należy zalecić powrót do rutynowych badań przesiewowych wykonywanych co 5 lat - <u>Rekomendacje oparte na konsensusie</u> <p>Testy kończące udział kobiet w programie przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku 70-74 lat, u których w badaniu przesiewowym nie wykryto onkogenego wirusa HPV, mogą zostać zakończyć swój udział w programie badań przesiewowych NCSP - <u>Rekomendacja MSAC oparta na dowodach</u> • Kobiety w wieku 70-74 lat z dodatnim wynikiem testu przesiewowego na obecność onkogenego wirusa HPV (dowolnego typu) powinny być kierowane bezpośrednio na badanie kolposkopowe, które powinno być poprzedzone wykonaniem badania LBC. Jeśli próbka została pobrana przez personel medyczny, laboratorium wykona odruchową LBC. Jeśli próbka została pobrana samodzielnie, próbkę szyjki macicy do badania LBC należy pobrać podczas kolposkopii. <p>Niniejsze wytyczne zawierają zalecenia oparte na dowodach naukowych (EBR), zalecenia oparte na konsensusie (CBR) i wytyczne praktyki klinicznej (ang. PP- practice point), które określono i zatwierdzono przez NHMRC. Należy pamiętać, że niektóre informacje nie mają powiązanych zaleceń.</p> <p>Uwagi: Poziom dowodów: I - dowody uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego badań II stopnia; II - dowody uzyskane z kontrolowanej próby klinicznej z randomizacją; III-1 - dowody uzyskane z kontrolowanej próby klinicznej z pseudorandomizacją; III-2 - dowody uzyskane na podstawie badania porównawczego z równoczesną kontrolą: badania nierandomizowanego eksperymentalnego, badania kohortowego; studium przypadku; III-3 - dowody uzyskane na podstawie badań bez jednoczesnej kontroli: historycznych badań, badań dwu- lub więcej ramiennych IV - Seria przypadków- badanie pretest/posttest.</p> <p>Stopień rekomendacji A - może być dowodem do wskazań praktycznych; B - w większości przypadków można zaufać dowodom; C - materiał może zapewnić wskazówki, należy zachować ostrożność przy stosowaniu rekomendacji; D - słaby materiał dowodowy, należy zachować ostrożność przy stosowaniu rekomendacji.</p>
CDC 2021	<p>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych</p> <p>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w Stanach Zjednoczonych są oparte na systematycznych przeglądach dowodów przez główne organizacje medyczne, takie jak USPSTF, ACS i ACOG. Z biegiem czasu pojawiła się ogólna zgodność co do momentu rozpoczęcia i zakończenia badań przesiewowych oraz ich okresowości.</p> <p>Badania przesiewowe dla osób o średnim ryzyku zachorowania na raka szyjki macicy mają określone podobne ramy czasowe i protokoły, choć istnieją pewne różnice w zaleceniach między grupami wytycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek rozpoczęcia badań przesiewowych waha się między 21 (USPSTF 2018, ACOG 2016) a 25 lat (ACS 2020), zależnie od grupy wytycznych. Natomiast wiek zakończenia badań przesiewowych jest spójny i wynosi 65 lat we wszystkich przypadkach. • Kryteria zakończenia badań są podobne, z wymogiem trzech kolejnych ujemnych wyników badań cytologicznych lub dwóch ujemnych wyników badań cytologicznych i/lub testów HPV, przy pewnych ograniczeniach czasowych 5 lat (USPSTF 2018, ACOG 2016) i 10 lat (ACS 2020). • Opcje badań przesiewowych obejmują cytologię co 3 lata (USPSTF 2018, ACOG 2016) lub test HPV co 5 lat (ACS 2020, lub kombinację obu, w zależności od wieku pacjenta). • Preferowane strategie różnią się nieznacznie między grupami wytycznych, ale ogólnie zaleca się interwał w przypadku cytologii co 3 lata, a test HPV co 5 lat. • W przypadku wcześniejszej histerektomii z usunięciem szyjki macicy, nie zaleca się rutynowych badań przesiewowych, jednak zaleca się monitorowanie celem wczesnego wykrycia stanów przedrakowych lub raka o wysokim stopniu złośliwości.

Organizacja	Treść rekomendacji				
	Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku wykrywania raka szyjki macicy wg. CDC (CDC.GOV)				
	Populacja	Specyfika badań przesiewowych	Grupa wytycznych, rok wydania rekomendacji		
			USPSTF, 2018	ACOG, 2016	ACS, 2020
	Osoby o średnim ryzyku Zdefiniowane jako osoby bez wcześniejszego raka szyjki macicy lub stanu przednowotworowego o wysokim potencjale złośliwości, nieobjęte obecnie ścisłą obserwacją z powodu nieprawidłowego wyniku, osoby bez obniżonej odporności, oraz kobiety, które nie były narażone na działanie dietystilbestrolu w życiu płodowym.	Wiek rozpoczęcia badań przesiewowych	21 lat	21 lat	25 lat
		Wiek zakończenia badań przesiewowych	65 lat	65 lat	65 lat
		Opcje badań przesiewowych oraz odstępy czasowe	W przypadku trzech kolejnych ujemnych wyników badań cytologicznych lub dwóch ujemnych wyników badań cytologicznych i HPV lub dwóch ujemnych wyników badań HPV (ACS), przy czym ostatni wynik uzyskano w ciągu ostatnich 5 lat, a w ciągu ostatnich 10 lat (ACS) nie uzyskano nieprawidłowych wyników badań i w ciągu ostatnich 25 lat nie stwierdzono CIN2 lub CIN3.		test HPV co 5 lat lub cytologia plus test HPV co 5 lat Lub cytologia co 3 lata
		Preferowane strategie	wiek 21-65 lat: cytologia co 3 lata lub wiek 21-29 lat: cytologia co 3 lata wiek 30-65 lat: cytologia plus test HPV co 5 lat lub wiek 21-29 lat: cytologia co 3 lata; Wiek 30-65 lat: test HPV co 5 lat*	Cytologia i test HPV co 5 lat	test HPV co 5 lat
		Wcześniejsza histerektomia z usunięciem szyjki macicy	Nie zaleca się badań przesiewowych po histerektomii w przypadku łagodnych wskazań Zalecane są badania obserwacyjne w celu wcześniejszego rozpoznania stanu przednowotworowego o wysokim potencjale złośliwości, AIS lub raka		
	Osoby z zaburzeniami odporności ** (np. zakażone wirusem HIV lub po przeszczepieniu narządu miąższowego)	Wiek rozpoczęcia badań przesiewowych	Brak konkretnych zaleceń	W ciągu 1 roku od rozpoczęcia aktywności seksualnej lub, jeśli aktywność seksualna została rozpoczęta w ciągu pierwszego roku od zdiagnozowania wirusa HIV lub innego schorzenia powodującego obniżoną odporność, ale nie później niż w wieku 21 lat	
		Wiek zakończenia badań przesiewowych		Brak, zalecane badania przesiewowe przez całe życie	
Opcje badań przesiewowych oraz odstępy czasowe		Wiek 21–65 lat: Cytologia co roku; po trzech kolejnych corocznych wynikach prawidłowego badania cytologicznego badanie przesiewowe można przeprowadzać co 3 lata Lub Wiek 21–29 lat: Cytologia co roku; Wiek 30–65 lat: Cytologia i badanie HPV co 3 lata			
Wcześniejsza histerektomia z usunięciem szyjki macicy		Nie określono			
Osoby, które otrzymały szczepionkę przeciwko HPV	Brak zmian w powyższych podejściach do badań przesiewowych				
* Uznana przez ACOG za alternatywną strategię badań przesiewowych. ** Panel ds. zakażeń oportunistycznych, ACOG, 2016 r.					
W publikacji wytycznych nie odnaleziono informacji na temat kategoryzacji poziomu dowodów oraz siły rekomendacji					
<p>WHO 2021</p> <p>Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>, WHO) dotyczące badań przesiewowych i leczenia zmian przednowotworowych szyjki macicy w profilaktyce raka szyjki macicy</p>	<p>Zaleca się stosowanie testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego zamiast oceny wzrokowej za pomocą kwasu octowego (VIA) lub cytologii w badaniach przesiewowych w populacji ogólnej kobiet oraz w populacji kobiet zakażonych HIV - dowody o umiarkowanej pewności, zalecenie silne</p> <p><u>Uwaga:</u> Dotychczasowe programy profilaktyczne, w których podstawowym badaniem przesiewowym jest cytologia, powinny być kontynuowane do czasu wdrożenia badań przesiewowych opartych na testach HPV DNA. Natomiast w przypadku funkcjonujących programów profilaktycznych wykorzystujących VIA jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy powinno się dążyć do szybkiego zastąpienia tej metody testem HPV DNA.</p> <p>Sugeruje się stosowanie pierwotnego testu przesiewowego HPV DNA z uwzględnieniem selekcji (triage) lub bez nich w celu zapobiegania rakowi szyjki macicy w populacji ogólnej kobiet - dowody o umiarkowanej pewności, zalecenie warunkowe</p> <p>Wytyczne przewidują dwa możliwe podejścia dotyczące ustalania strategii terapeutycznej.</p>				

Organizacja	Treść rekomendacji																						
<p>Wytyczne postępowania klinicznego opracowane z wykorzystaniem wyników przeszukania baz danych (m.in. Medline, Embase, Cochrane Library) oraz przeprowadzonych przeglądów systematycznych w zakresie aktualnych dowodów naukowych; zastosowano również metody syntezy dowodów oraz modelowania matematycznego</p>	<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z pierwszym z nich (ang. „<i>screen-and-treat approach</i>”, „leczenie inicjowane wynikiem badania przesiewowego wykorzystującego test HPV DNA”) sugeruje się podjęcie leczenia kobiet w populacji ogólnej, u których wynik testu HPV DNA na obecność wirusa HPV jest dodatni. drugie podejście opierające się na modelu (ang. „<i>screen, triage and treat approach</i>”, „leczenie inicjowane wynikami badania przesiewowego wykorzystującego test HPV DNA oraz badań wykonywanych w ramach <i>trriage</i>”) sugeruje się wdrożenie leczenia na podstawie wyników testów selekcyjnych (<i>trriage</i>), m.in.genotypowania hrHPV, VIA lub cytologii – przeprowadzanych w grupie kobiet populacji ogólnej ze stwierdzonym dodatnim wynikiem testu HPV DNA. W celu przeprowadzenia testowania HPV DNA sugeruje się wykorzystanie próbek pobranych przez pracownika opieki zdrowotnej lub próbek pobranych samodzielnie zarówno w populacji ogólnej kobiet, jak również w populacji kobiet zakażonych wirusem HIV <u>- dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u> <p>Zaleca się rozpoczęcie regularnych badań przesiewowych w kierunku RSzM w populacji ogólnej kobiet w wieku 30 lat <u>- dowody o umiarkowanej pewności, zalecenie silne</u></p> <p>Sugeruje się przerwanie badań przesiewowych po ukończeniu 50 roku życia po dwóch kolejnych, negatywnych wynikach badań przesiewowych przeprowadzonych zgodnie z zalecanymi interwałami czasu w populacji ogólnej kobiet oraz w populacji kobiet zakażonych wirusem HIV <u>- dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>Sugeruje się regularne przeprowadzanie badań przesiewowych co 5 do 10 lat w przypadku stosowania testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w populacji ogólnej kobiet <u>- dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>W sytuacji braku powszechnego wdrożenia testów HPV DNA sugeruje się prowadzenie regularnych badań przesiewowych co 3 lata w przypadku stosowania VIA lub cytologii jako podstawowego badania przesiewowego w populacji ogólnej kobiet oraz w populacji kobiet zakażonych wirusem HIV <u>- dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>Sugeruje się, aby kobiety z populacji ogólnej, które uzyskały wynik pozytywny w podstawowym teście przesiewowym HPV DNA, a następnie wynik negatywny w <i>trriage</i>, zostały ponownie przebadane za pomocą testu HPV DNA po 24 miesiącach. Jeśli wynik testu HPV DNA jest negatywny sugeruje się powrót do zalecanych, regularnych interwałów czasowych między badaniami przesiewowymi <u>- dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>Sugeruje się, aby kobiety z populacji ogólnej oraz kobiety zakażone wirusem HIV, które w podstawowym, cytologicznym badaniu przesiewowym uzyskały wynik dodatni, a następnie uzyskały prawidłowy wynik kolposkopii, zostały ponownie przebadane za pomocą testu HPV DNA po 12 miesiącach. Jeśli wynik testu HPV DNA jest negatywny sugeruje się powrót do zalecanych, regularnych interwałów czasowych między badaniami przesiewowymi <u>- dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>Sugeruje się, aby kobiety z populacji ogólnej, które były leczone z powodu histologicznie potwierdzonego CIN2, CIN3+ lub gruczolakoraka <i>in situ</i> (AIS) lub były leczone po uzyskaniu dodatniego wyniku testu HPV DNA, zostały ponownie przebadane po 12 miesiącach za pomocą testu HPV DNA (jeśli jest dostępny). W takim przypadku test HPV DNA jest preferowany względem cytologii, VIA lub testu połączonego HPV z badaniem cytologicznym (<i>co-testing</i>). Jeśli wynik testu HPV DNA jest negatywny sugeruje się powrót do zalecanych, regularnych interwałów czasowych między badaniami przesiewowymi <u>- dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>W wytycznych zastosowano kategoryzację jakości dowodów naukowych oraz siły zaleceń wg. GRADE</p> <table border="1" data-bbox="371 954 2016 1104"> <thead> <tr> <th>Kategoria jakości</th> <th>Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wysoka</td> <td>Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana</td> <td>Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić</td> </tr> <tr> <td>Niska</td> <td>Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego</td> </tr> <tr> <td>Bardzo niska</td> <td>Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="371 1158 2016 1362"> <thead> <tr> <th>Implikacje</th> <th>Silne zalecenie (WHO zaleca...)</th> <th>Warunkowe zalecenie (WHO sugeruje...)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dla osób indywidualnych</td> <td>Większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu działania, a tylko niewielka część nie</td> <td>Większość osób w tej sytuacji będzie chciała sugerowanego sposobu działania, niektórzy jednak mogą go nie chcieć.</td> </tr> <tr> <td>Dla świadczeniodawców</td> <td>Większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania</td> <td>Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z konieczności pomocy każdej osobie w podjęciu decyzji dotyczącej wyboru postępowania zgodnego z indywidualnymi wartościami i preferencjami</td> </tr> <tr> <td>Dla decydentów</td> <td>W większości sytuacji zalecenia można uznać za zalecaną politykę prowadzenia postępowania</td> <td>Kształtowanie polityki będzie wymagało dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria jakości	Znaczenie	Wysoka	Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań	Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić	Niska	Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego	Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego	Implikacje	Silne zalecenie (WHO zaleca...)	Warunkowe zalecenie (WHO sugeruje...)	Dla osób indywidualnych	Większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu działania, a tylko niewielka część nie	Większość osób w tej sytuacji będzie chciała sugerowanego sposobu działania, niektórzy jednak mogą go nie chcieć.	Dla świadczeniodawców	Większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania	Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z konieczności pomocy każdej osobie w podjęciu decyzji dotyczącej wyboru postępowania zgodnego z indywidualnymi wartościami i preferencjami	Dla decydentów	W większości sytuacji zalecenia można uznać za zalecaną politykę prowadzenia postępowania	Kształtowanie polityki będzie wymagało dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron.
Kategoria jakości	Znaczenie																						
Wysoka	Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań																						
Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić																						
Niska	Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego																						
Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego																						
Implikacje	Silne zalecenie (WHO zaleca...)	Warunkowe zalecenie (WHO sugeruje...)																					
Dla osób indywidualnych	Większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu działania, a tylko niewielka część nie	Większość osób w tej sytuacji będzie chciała sugerowanego sposobu działania, niektórzy jednak mogą go nie chcieć.																					
Dla świadczeniodawców	Większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania	Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z konieczności pomocy każdej osobie w podjęciu decyzji dotyczącej wyboru postępowania zgodnego z indywidualnymi wartościami i preferencjami																					
Dla decydentów	W większości sytuacji zalecenia można uznać za zalecaną politykę prowadzenia postępowania	Kształtowanie polityki będzie wymagało dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron.																					
<p>ACS 2020 Aktualizacja wytycznych American</p>	<p>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ACS) dotyczą osób rozpoczynających badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy, osób z prawidłowymi wynikami dotychczasowych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy lub osób, które powróciły do rutynowych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Zalecenia nie dotyczą osób, u których ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy jest zwiększone w związku z przeszczepieniem narządu litégo lub komórek macierzystych, zakażeniem wirusem HIV lub immunosupresją z innych przyczyn lub osób narażonych na działanie dietylostilbestrolu (DES) w życiu płodowym.</p>																						

Organizacja	Treść rekomendacji
<p>Cancer Society dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy u osób w średnim ryzyku</p> <p>Wytyczne postępowania klinicznego opracowane z wykorzystaniem wyników przeprowadzonych przeglądów systematycznych w zakresie aktualnych dowodów naukowych oraz konsensusu eksperckiej grupy doradczej</p>	<p>Zaleca się, aby badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy rozpoczynały się u osób w wieku 25 lat z wykorzystaniem testów HPV co 5 lat do 65 roku życia (preferowane). W sytuacji braku dostępności testów HPV badania przesiewowe w grupie osób w wieku 25-65 lat powinny być prowadzone z wykorzystaniem <i>co-testingu</i> (test HPV w połączeniu z cytologią) co 5 lat lub samej cytologii co 3 lata (dopuszczalne)</p> <p><u>- zalecenie silne</u></p> <p>Zaleca się, aby u osób w wieku powyżej 65 lat, u których w wywiadzie nie stwierdzono zmian typu CIN2 lub zmian bardziej zaawansowanego stopnia (CIN2+) w ciągu ostatnich 25 lat i które posiadają 2 kolejne negatywne wyniki testów na HPV lub 2 kolejne negatywne wyniki testu typu <i>co-testing</i> na obecność wirusa HPV lub 3 kolejne negatywne wyniki badań cytologicznych w ciągu ostatnich 10 lat (przy czym najnowsze badanie miało miejsce w zalecanym odstępie czasu dla zastosowanego testu; kryteria te nie dotyczą osób znajdujących się obecnie pod obserwacją w kierunku nieprawidłowych wyników badań przesiewowych) w okresie 10 lat przed ukończeniem 65 lat zaprzestały wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy dowolną metodą</p> <p><u>- zalecenie kwalifikowane</u></p> <ul style="list-style-type: none"> osoby w wieku powyżej 65 lat bez schorzeń ograniczających oczekiwaną długość życia bez udokumentowanej historii wcześniejszych wyników badań przesiewowych powinny zostać poddane badaniom przesiewowym do czasu spełnienia kryteriów ich zaprzestania. badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy można przerwać u osób w każdym wieku z ograniczoną oczekiwaną długością życia. <p>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w odniesieniu do wieku populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek <25 lat – brak badań przesiewowych wiek 25-65 lat - od 25 roku życia podstawowy test HPV przeprowadzany co 5 lat (preferowane) lub test połączony (<i>co-testing</i>) co 5 lat lub cytologia co 3 lata, jeśli testy w kierunku HPV są niedostępne (dopuszczalne) wiek >65 lat – zakończenie badań przesiewowych, jeśli w ciągu ostatnich 25 lat nie stwierdzono obecności CIN ≥ 2. stopnia lub w ciągu ostatnich 10 lat wyniki odpowiednich badań przesiewowych były prawidłowe. Osoby w wieku powyżej 65 lat bez dokumentacji wcześniejszych badań przesiewowych powinny kontynuować badania przesiewowe do czasu spełnienia kryteriów ich zaprzestania. <p>W wytycznych przyjęto następującą kategoryzację siły zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>silne zalecenie</u> oznacza konsensus co do tego, że korzyści wynikające z przestrzegania tej interwencji przewyższają niepożądane skutki mogące wynikać z badań przesiewowych. <u>kwalifikowane zalecenie</u> wskazują zarówno na wyraźne dowody przemawiające na korzyść badań przesiewowych, ale również na mniejszą pewność co do bilansu korzyści i zagrożeń lub wartości i preferencji pacjentów, co może prowadzić do podejmowania różnych decyzji dotyczących badań przesiewowych <p><u>W wytycznych nie odnaleziono informacji o kategoryzacji poziomu dowodów naukowych.</u></p>
<p>CADTH 2019</p> <p>Testy HPV w podstawowych badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy: rekomendacje</p> <p>Wytyczne postępowania klinicznego Kanadyjskiej Agencji Leków i Technologii w Zdrowiu (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH</i>)</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie systematycznego</p>	<p>Panel ekspertów (ang. <i>Health Technology Expert Review Panel, HTERP</i>) zaleca, aby wszystkie jurysdykcje (provincje) kanadyjskie przyjęły lub kontynuowały programowe populacyjne badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy bez zalecania konkretnego typu testu.</p> <p>W ramach badań przesiewowych w kierunku raka szyjki zaleca się, aby w razie decyzji o zastąpieniu badań cytologicznych podstawowymi, przesiewowymi testami HPV przyjąć 5-letnie interwały czasowe dla populacji w wieku od 25 do 69 lat.</p> <p>W sytuacji wyboru testów HPV jako podstawowej metody badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy zalecana jest ich ponowna ocena uwzględniająca potencjalne zmiany w ich charakterystyce, aktualne wyniki kliniczne z badań długoterminowych, ewolucję testów selekcyjnych (<i>triage</i>) oraz populacyjne wskaźniki wyszczepienia przeciw HPV.</p>  <p>ASC-H = atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; ASCUS = atypical squamous cells of undetermined significance.</p> <p>Schemat badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy z zastosowaniem badania cytologicznego wg. CADTH 2019</p>

Organizacja	Treść rekomendacji									
<p>przeglądu baz danych (Medline/PubMed, Cochrane) oraz konsensusu eksperckiej grupy doradczej</p>	 <p>AGC = atypical glandular cells; ASC-H = atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; ASCUS = atypical squamous cells of undetermined significance; HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesions.</p> <p>Schemat badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy z zastosowaniem badania cytologicznego z uwzględnieniem testów selekcji (trriage) wg. CADTH 2019</p>  <p>Schemat badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy z zastosowaniem testu HPV z uwzględnieniem testów selekcji (trriage) wg. CADTH 2019 W wytycznych nie odnaleziono informacji o kategoryzacji poziomu dowodów naukowych oraz siły zaleceń.</p>									
<p>USPSTF 2018</p> <p>Aktualizacja zaleceń Amerykańskiej Grupy Zadaniowej ds. Usług Prewencyjnych (<i>US Preventive Services Task Force</i>; USPSTF) dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy</p> <p>Rekomendacje opracowane z wykorzystaniem wyników przeprowadzonych przeglądów systematycznych w</p>	<p>Oświadczenie rekomendacyjne na podstawie przeglądu dowodów naukowych dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z wykorzystaniem testowania w kierunku hrHPV lub testu połączonego (test w kierunku HPV + cytologia, <i>co-testing</i>) w porównaniu do badaniem cytologicznym szyjki macicy.</p> <p>USPSTF zaleca wykonywanie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy co 3 lata z wykorzystaniem badania cytologicznego szyjki macicy u kobiet w wieku od 21 do 29 lat. W przypadku kobiet w wieku 30 do 65 lat USPSTF zaleca prowadzenie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy co 3 lata (badanie cytologiczne), co 5 lat (badanie w kierunku hrHPV) lub co 5 lat (badanie w kierunku hrHPV + cytologia, <i>co-testing</i>) – siła zaleceń: wysoka, poziom dowodów: A</p> <p>USPSTF nie zaleca prowadzenia badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy u kobiet w wieku powyżej 65 lat, które uczestniczyły we wcześniejszych badaniach przesiewowych i nie należą do grupy wysokiego ryzyka raka szyjki macicy – siła zaleceń: umiarkowana, poziom dowodów: D</p> <p>USPSTF nie zaleca prowadzenia badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy u kobiet w wieku poniżej 21 lat – siła zaleceń: umiarkowana, poziom dowodów: D</p> <p>USPSTF nie zaleca prowadzenia badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy u kobiet, które przeszły zabieg histerektomii z usunięciem szyjki macicy ze wskazań innych, niż zmiana przednowotworowa wysokiego stopnia (tj. śródnaślankowa neoplazja szyjki macicy [CIN] stopnia 2 lub 3) lub rak szyjki macicy – siła zaleceń: wysoka, poziom dowodów: D</p> <p>Poziomy dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="369 1340 2027 1428"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestie dotyczące praktyki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>USPSTF zaleca tę usługę. Istnieje duża pewność, że korzyść netto będzie znacząca.</td> <td>Zaoferuj lub zapewnij tę usługę.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>USPSTF zaleca tę usługę. Istnieje duża pewność, że korzyść netto będzie umiarkowana lub istnieje umiarkowana pewność, że korzyść netto będzie umiarkowana lub znaczna.</td> <td>Zaoferuj lub zapewnij tę usługę.</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Definicja	Sugestie dotyczące praktyki	A	USPSTF zaleca tę usługę. Istnieje duża pewność, że korzyść netto będzie znacząca.	Zaoferuj lub zapewnij tę usługę.	B	USPSTF zaleca tę usługę. Istnieje duża pewność, że korzyść netto będzie umiarkowana lub istnieje umiarkowana pewność, że korzyść netto będzie umiarkowana lub znaczna.	Zaoferuj lub zapewnij tę usługę.
Stopień	Definicja	Sugestie dotyczące praktyki								
A	USPSTF zaleca tę usługę. Istnieje duża pewność, że korzyść netto będzie znacząca.	Zaoferuj lub zapewnij tę usługę.								
B	USPSTF zaleca tę usługę. Istnieje duża pewność, że korzyść netto będzie umiarkowana lub istnieje umiarkowana pewność, że korzyść netto będzie umiarkowana lub znaczna.	Zaoferuj lub zapewnij tę usługę.								

Organizacja	Treść rekomendacji										
zakresie aktualnych dowodów naukowych oraz opracowanego modelu analizy decyzji w zakresie realizacji badań przesiewowych	C	USPSTF zaleca selektywne oferowanie lub świadczenie tej usługi indywidualnym pacjentom w oparciu o profesjonalną ocenę i preferencje pacjenta. Istnieje co najmniej umiarkowana pewność, że korzyść netto będzie niewielka.	Zaoferuj lub zapewnij tę usługę wybranym pacjentów w zależności od indywidualnych okoliczności.								
	D	USPSTF odradza korzystanie z tej usługi. Istnieje umiarkowana lub duża pewność, że usługa nie przynosi żadnych korzyści netto lub że szkody przewyższają korzyści.	Zniechęć do korzystania z tej usługi.								
	Oświadczenie	USPSTF stwierdza, że obecne dowody są niewystarczające, aby ocenić bilans korzyści i szkód związanych z usługą. Brakuje dowodów, są one niskiej jakości lub są sprzeczne i nie można określić korzyści i szkód.	Jeśli usługa jest oferowana, pacjenci powinni zrozumieć niepewność co do bilansu korzyści i szkód								
Siła zaleceń:											
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="360 397 533 416">Poziom pewności</th> <th data-bbox="539 397 2036 416">Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="360 421 533 459">Wysoki</td> <td data-bbox="539 421 2036 459">Dostępne dowody obejmują zazwyczaj spójne wyniki dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań w reprezentatywnych populacjach podstawowej opieki zdrowotnej. Badania te oceniają wpływ usług profilaktycznych na wyniki zdrowotne. Jest zatem mało prawdopodobne, aby na ten wniosek miały duży wpływ wyniki przyszłych badań.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 464 533 619">Umiarkowany</td> <td data-bbox="539 464 2036 619">Dostępne dowody są wystarczające, aby określić wpływ usługi profilaktycznej na wyniki zdrowotne, ale pewność szacunków są ograniczone przez takie czynniki, jak: <ul style="list-style-type: none"> • liczbę, wielkość lub jakość poszczególnych badań. • niespójność wyników poszczególnych badań. • ograniczona możliwość uogólnienia wyników na rutynową praktykę podstawowej opieki zdrowotnej. • brak spójności w łańcuchu dowodowym. <p>W miarę udostępniania większej ilości informacji wielkość lub kierunek obserwowanego efektu może się zmienić, a zmiana ta może być na tyle duża, aby zmienić wniosek.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 624 533 807">Niski</td> <td data-bbox="539 624 2036 807">Dostępne dowody są niewystarczające, aby ocenić wpływ na wyniki zdrowotne. Dowody są niewystarczające z powodu: <ul style="list-style-type: none"> • ograniczonej liczby lub wielkości badań. • istotnych błędów w projekcie lub metodach badań • niespójności wyników poszczególnych badań • luk w łańcuchu dowodowym • braku możliwości uogólnienia wyników na rutynową praktykę podstawowej opieki zdrowotnej • braku informacji na temat ważnych skutków zdrowotnych. <p>Więcej informacji może pozwolić na oszacowanie wpływu na wyniki zdrowotne.</p> </td> </tr> </tbody> </table>				Poziom pewności	Opis	Wysoki	Dostępne dowody obejmują zazwyczaj spójne wyniki dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań w reprezentatywnych populacjach podstawowej opieki zdrowotnej. Badania te oceniają wpływ usług profilaktycznych na wyniki zdrowotne. Jest zatem mało prawdopodobne, aby na ten wniosek miały duży wpływ wyniki przyszłych badań.	Umiarkowany	Dostępne dowody są wystarczające, aby określić wpływ usługi profilaktycznej na wyniki zdrowotne, ale pewność szacunków są ograniczone przez takie czynniki, jak: <ul style="list-style-type: none"> • liczbę, wielkość lub jakość poszczególnych badań. • niespójność wyników poszczególnych badań. • ograniczona możliwość uogólnienia wyników na rutynową praktykę podstawowej opieki zdrowotnej. • brak spójności w łańcuchu dowodowym. <p>W miarę udostępniania większej ilości informacji wielkość lub kierunek obserwowanego efektu może się zmienić, a zmiana ta może być na tyle duża, aby zmienić wniosek.</p>	Niski	Dostępne dowody są niewystarczające, aby ocenić wpływ na wyniki zdrowotne. Dowody są niewystarczające z powodu: <ul style="list-style-type: none"> • ograniczonej liczby lub wielkości badań. • istotnych błędów w projekcie lub metodach badań • niespójności wyników poszczególnych badań • luk w łańcuchu dowodowym • braku możliwości uogólnienia wyników na rutynową praktykę podstawowej opieki zdrowotnej • braku informacji na temat ważnych skutków zdrowotnych. <p>Więcej informacji może pozwolić na oszacowanie wpływu na wyniki zdrowotne.</p>
Poziom pewności	Opis										
Wysoki	Dostępne dowody obejmują zazwyczaj spójne wyniki dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań w reprezentatywnych populacjach podstawowej opieki zdrowotnej. Badania te oceniają wpływ usług profilaktycznych na wyniki zdrowotne. Jest zatem mało prawdopodobne, aby na ten wniosek miały duży wpływ wyniki przyszłych badań.										
Umiarkowany	Dostępne dowody są wystarczające, aby określić wpływ usługi profilaktycznej na wyniki zdrowotne, ale pewność szacunków są ograniczone przez takie czynniki, jak: <ul style="list-style-type: none"> • liczbę, wielkość lub jakość poszczególnych badań. • niespójność wyników poszczególnych badań. • ograniczona możliwość uogólnienia wyników na rutynową praktykę podstawowej opieki zdrowotnej. • brak spójności w łańcuchu dowodowym. <p>W miarę udostępniania większej ilości informacji wielkość lub kierunek obserwowanego efektu może się zmienić, a zmiana ta może być na tyle duża, aby zmienić wniosek.</p>										
Niski	Dostępne dowody są niewystarczające, aby ocenić wpływ na wyniki zdrowotne. Dowody są niewystarczające z powodu: <ul style="list-style-type: none"> • ograniczonej liczby lub wielkości badań. • istotnych błędów w projekcie lub metodach badań • niespójności wyników poszczególnych badań • luk w łańcuchu dowodowym • braku możliwości uogólnienia wyników na rutynową praktykę podstawowej opieki zdrowotnej • braku informacji na temat ważnych skutków zdrowotnych. <p>Więcej informacji może pozwolić na oszacowanie wpływu na wyniki zdrowotne.</p>										
USPSTF definiuje pewność jako „prawdopodobieństwo, że ocena USPSTF dotycząca korzyści netto z usługi zapobiegawczej jest prawidłowa”. Korzyść netto definiuje się jako korzyść pomniejszona o szkody wynikające z usługi profilaktycznej wdrożonej w populacji ogólnej objętej podstawową opieką zdrowotną. USPSTF przypisuje poziom pewności w oparciu o charakter ogólnie dostępnych dowodów w celu oceny korzyści netto wynikających z usługi profilaktycznej.											

Skróty: ACS – Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. American Cancer Society), AGC – atypowe komórki nabłonka gruczołowego szyjki (ang. atypical glandular cells), AIS – gruczolakorak in situ (ang. adenocarcinoma in situ), ASC-H – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w których przypadku nie można wykluczyć zmian śród nabłonkowych dużego stopnia (ang. atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions), ASC-US – atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ang. atypical squamous cells of undetermined significance), CADTH – Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia (ang. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), CCA Cancel Council AuCIN – śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia), CIN I – śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy niskiego stopnia (ang. cervical intraepithelial neoplasia grade I), CIN II – śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia (ang. cervical intraepithelial neoplasia grade II), CIN III – śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia (ang. cervical intraepithelial neoplasia grade III), DES – dietylostilbestrol DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid), GGPO - German Guideline Program in Oncology, HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papillomavirus), HPV DNA – test umożliwiający wykrycie DNA wirusa HPV, hrHPV – wysoko onkogeny wirus brodawczaka ludzkiego (ang. high-risk human papillomavirus), HSIL – zmiana wewnątrz nabłonkowa dużego stopnia (ang. high-grade squamous intraepithelial lesion), HTERP – panel ekspertów ds. technologii medycznych (ang. Health Technology Expert Review Panel), LBC – cytologia na podłożu płynnym (ang. Liquid-Based Cytology), LSIL – zmiana śród nabłonkowa małego stopnia (ang. low-grade squamous intraepithelial lesion), NILM – prawidłowe komórki nabłonka płaskiego i gruczołowego, brak zmian śród nabłonkowych lub nowotworów złośliwych, (ang. no intraepithelial lesion or malignancy), PTGiP – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, PTKiPSM – Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, RSZM – rak szyjki macicy, SCC – rak

plaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma), USPSTF – US Preventive Services Task Force, VIA – ocena wzrokowa szyjki macicy przy użyciu kwasu octowego (ang. Visual Inspection with Acetic Acid), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization).

11.5. Podsumowanie stanu realizacji programów badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w wybranych krajach

Tabela 34. Podsumowanie stanu realizacji badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w oparciu o test HPV w wybranych krajach europejskich oraz główne cechy programów badań przesiewowych (dane opracowane w Raporcie Agencji nr WS.422.33.2023 z 15.02.2024 r.).

Kraj	Faza wdrażania	Organizacja programu	Rok wdrożenia	Przedział wiekowy kobiet [lata]	Interwał badań przesiewowych	Podstawowy test stosowany w programie badań przesiewowych	Test „triage” stosowany w programie badań przesiewowych
Holandia	Wdrożony	Krajowa	2017 Program oparty na badaniach przesiewowych w kierunku hrHPV	30 - 60 (65, jeśli HPV-dodatni podczas ostatniego badania przesiewowego)	30, 35 lat 40, 50, 60 lat 45, 55 lat - jeżeli nie uczestniczyły w badaniu 5 lat wcześniej, lub jeżeli uzyskały dodatni wynik testu HPV podczas poprzedniego badania 65 lat – jeżeli 5 lat wcześniej otrzymały dodatni wynik testu HPV i nie otrzymały wówczas skierowania do dalszej diagnostyki.	Test HPV (hrHPV)	Cytologia LBC
Turcja	Wdrożony	Krajowa (124 centra wczesnej diagnostyki, badań przesiewowych)	2014 (oparty na testach HPV DNA)	30-65	5 lat	Test HPV DNA	genotypowanie HPV16/18 i cytologia klasyczna
Włochy	W trakcie wdrażania	Regionalny – wdrożony; krajowy – w trakcie wdrażania	2013 2020-2025 wprowadzanie testu HPV	25-64	3 lata dla cytologii (25-64) lub 3 lata dla cytologii (25-30) 5 lat testu HPV DNA (>30)	Cytologia (25-30 lat) Test HPV DNA (> 30 lat; wszystkie regiony dążą do przyjęcia modelu opartego na teście HPV)	<u>W przypadku dodatniego wyniku testu HPV – cytologia LBC</u> <u>W przypadku cytologii z wynikiem ASC-US/LSIL - test HPV</u>
Szwecja	Wdrożony	Regionalna	2015 (aktualizacja dotychczasowego programu przez Szwedzką Krajową Radę Zdrowia i Opieki Społecznej) 2017 – kompleksowy program	23-70	5 lat 23-49 r.ż. 7 lat po 50-70 r.ż.	Test HPV	Cytologia LBC
Finlandia	W trakcie wdrażania	Regionalna	2017	30-65 (w niektórych gminach/regionach od 25 lat; wydłużenie wieku kobiet objętych screeningiem do 65 lat od 2022 r.)	5 lat Co 12-24 miesiące w grupach ryzyka (kobiety ze zmianami ASC-US, LSIL poniżej 30 r.ż. oraz kobiety z dodatnim wynikiem testu HPV)	Cytologia lub test HPV (niezależna decyzja regionów, które badanie stosują jako podstawowe); <u>w 2021 r. głównym badaniem przesiewowym (w większości regionów) był test HPV</u>	<u>W przypadku dodatniego wyniku hrHPV – cytologia LBC</u>
Hiszpania	W trakcie wdrażania	Krajowa	2019 (modyfikacja programu – stał się programem populacyjnym, wdrożono test HPV)	25-65	<u>3 lata - cytologia (25-34 lata); 5 lat - hrHPV (35-65 lat)</u>	<u>Cytologia</u> u kobiet w wieku 25-34 lata, <u>Test hrHPV</u> u kobiet w wieku 35-65 lat <u>Cytologia klasyczna i LBC</u>	<u>W przypadku dodatniego wyniku hrHPV – cytologia LBC</u> <u>W przypadku dodatniego wyniku hrHPV i prawidłowego wyniku cytologii – powtórzenie testu HPV po roku</u>
Norwegia	Wdrożony	Krajowa	2023 – wprowadzenie testu HPV jako podstawowego badania	25-69	3 lata dla cytologii (25-34 lata) 5 lat dla hrHPV (35-65 lat)	<u>Cytologia</u> u kobiet w wieku 25-34 lata,	Cytologia LBC

Kraj	Faza wdrażania	Organizacja programu	Rok wdrożenia	Przedział wiekowy kobiet [lata]	Interwał badań przesiewowych	Podstawowy test stosowany w programie badań przesiewowych	Test „triage” stosowany w programie badań przesiewowych
			przesiewowego w całej populacji docelowej			Test hrHPV u kobiet w wieku 35-65 lat	
Dania	Wdrożony	Krajowa	2006 2021 – wdrożenie testu HPV dla kobiet w wieku 30-59 lat	23-64	dla cytologii LBC: <u>3 lata</u> (kobiety w wieku 23-29 lat i kobiety w wieku 30-49 lat z parzystą datą urodzenia), <u>5 lat</u> (kobiety w wieku 50-59 lat urodzone w dni parzyste) dla testu HPV DNA: <u>5 lat</u> (kobiety w wieku 30-59 lat z nieparzystą datą urodzenia i kobiety w wieku 60-64 lata)	Cytologia LBC u kobiet w wieku 23-29 lat oraz u kobiet w wieku 30-59 lat z parzystą datą urodzenia Test HPV DNA u kobiet w wieku 30-59 lat z nieparzystą datą urodzenia oraz u kobiet w wieku 60-64 lata	W przypadku wyniku cytologii ASCUS – test HPV DNA, przy wyniku LSIL ponowna cytologia po 6 mcach W przypadku dodatniego wyniku testu HPV DNA – cytologia LBC (triage), w przypadku wyniku cytologii ASCUS/LSIL genotypowanie (2.triage)
Anglia	Wdrożony	Krajowa	2020	25-64	<u>3 lata</u> (25-49 lat), <u>5 lat</u> (50-64 lata)	Test HPV	Cytologia LBC u osób z dodatnim wynikiem hrHPV; przy prawidłowym wyniku cytologii – powtórzenie testu HPV po 12 miesiącach
Walia	Wdrożony	Krajowa	2020	25-64	<u>5 lat</u>	Test HPV	Cytologia LBC u osób z dodatnim wynikiem hrHPV; przy prawidłowym wyniku cytologii – powtórzenie testu HPV po 12 miesiącach
Szkocja	Wdrożony	Krajowa	2020	25-64	<u>5 lat</u>	Test HPV	Cytologia LBC u osób z dodatnim wynikiem hrHPV; przy prawidłowym wyniku cytologii – powtórzenie testu HPV po 12 miesiącach
Belgia (Flandria)	Wdrożony	Regionalna	2013	25-64	3 lata	Cytologia LBC	Przy zmianach śródnałnkowych matego stopnia zaleca się powtórzenie cytologii po 6 i 12 miesiącach (możliwość wykonania testu HPV DNA)
Niemcy	Wdrożony	Krajowa	2020	20-65 (populacja kobiet do której kierowany jest program badań przesiewowych, jednak kobiety starsze, w wieku powyżej 65 lat również mogą wziąć udział w programie)	<u>1 rok</u> - cytologia <u>3 lata</u> - „co-testing”	Cytologia u kobiet w wieku 20-34 lata „Co-testing” (cytologia + test HPV) u kobiet w wieku ≥ 35 lat Cytologia klasyczna i LBC	W przypadku cytologii - w zależności od wyniku i wieku kobiety, może zostać wykonana kolejna cytologia lub test HPV; W przypadku co-testingu - przy wykryciu nieprawidłowości komórkowych wykonywany jest kolejny co-test po roku lub kolposkopia.
Czechy	Wdrożony	Krajowa	2008 – wdrożenie programu badań przesiewowych; 2014 – upowszechnienie i standaryzacja programu, objęcie programem całej populacji docelowej; 2021 – wprowadzenie testu DNA HPV wyłącznie dla wąsko określonych grup wiekowych	Powyżej 15 lat	1 rok	Cytologia Test DNA HPV – wyłącznie u kobiet w wieku 35, 45 i 55 lat, u których wynik cytologii był prawidłowy	W przypadku niewielkich nieprawidłowości komórkowych powtórne badanie cytologiczne wykonuje się po kilku miesiącach. U kobiet w wieku zbliżonym do 35, 45 i 55 lat (364+) test DNA HPV w przypadku nieprawidłowego wyniku cytologii.

Tabela 35. Szczegółowe informacje w zakresie realizacji programów profilaktycznych raka szyjki macicy realizowanych w wybranych krajach (dane opracowane w Raporcie Agencji nr WS.422.33.2023 z 15.02.2024 r.).

Kraj	Miejsce realizacji	Finansowanie	Efekty / wskaźniki skuteczności programu	Zaproszenia na badania przesiewowe
Holandia	POZ - próbki pobierane są przez lekarzy rodzinnych lub asystentów lekarza. <u>Oferowane są również zestawy do samodzielnego wykonania testu.</u>	Program profilaktyczny realizowany przez RIVM-CvB jest finansowany przez Ministerstwo Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu. Pobranie próbek w POZ i zestaw do samodzielnego pobierania próbek są bezpłatne (finansowanie w ramach PPZ).	W ramach oceny populacyjnego badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy określonych jest szereg wskaźników dotyczących poszczególnych jego etapów. W procesie realizacji badań przesiewowych wskazuje się wskaźniki efektywności tj.: <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźniki wykrywalności • Czułość • Swoistość • PPV • Niekwalifikowane badania podstawowe • Niekwalifikowane wymazy HPV • Wymazy niekwalifikujące się do badania cytologicznego • Wymazy niekwalifikujące się z zestawu do samodzielnego pobierania • Wymazy niekwalifikujące się z badania kontrolnego (po 6 mies.) • Postępowanie po udzieleniu porady po badaniu wstępnym • Porady uzupełniające po stwierdzeniu nieprawidłowości w ramach samodzielnego pobrania wymazu • Porady uzupełniające po badaniu kontrolnym • Wyniki nowego rozmazu po pierwotnym badaniu rozmazu niepodlegającym ocenie • Terminowość wyników badania kontrolnego (po 6 mies.) • Ostatni wynik cytologii • hrHPV dodatnie • Kompletność badania przesiewowego. <u>Ocena wydajności:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt na uzyskany rok życia • Koszt w przeliczeniu na uzyskany QALY 	1 stycznia 2022 roku rozpoczęła się druga tura badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Wyniki otrzymane w pierwszej turze badań zostały uwzględnione z polityce zaproszeń w aktualnej turze badań. Kobiety, które brały udział w poprzednim etapie badań mogą zostać zaproszone na badanie lub nie, w zależności od poprzedniego wyniku testu HPV i wieku. Zgodnie ze zmodyfikowanym harmonogramem zaproszeń do udziału w badaniach przesiewowych kwalifikują się kobiety w wieku: <ul style="list-style-type: none"> • 30, 35, 40, 50 i 60 lat, • 45 i 55 lat, jeśli nie uczestniczyły w badaniu pięć lat wcześniej lub jeśli w poprzedniej turze badań przesiewowych wynik testu HPV był dodatni, • > 65. rok życia, jeśli pięć lat wcześniej otrzymały pozytywny wynik testu HPV i nie zostały wówczas skierowane do ginekologa. Regionalne organizacje zajmujące się badaniami przesiewowymi wysyłają pocztą tradycyjną zaproszenia na udział w badaniu. Po otrzymaniu zaproszenia, kobieta umawia się na wizytę u lekarza rodzinnego (na wizytę powinna zabrać zaproszenie). Kobiety w wieku 30 lat, które po raz pierwszy biorą udział w badaniach przesiewowych otrzymują zestaw do samodzielnego pobierania próbek razem z zaproszeniem. Osoby w wieku 35-60 lat, które nie odpowiedziały na zaproszenie, po 12 tygodniach otrzymują ponowne zaproszenie oraz zestaw do samodzielnego pobierania próbek.
Niemcy	Poradnia ginekologiczna	Program profilaktyczny wczesnego wykrywania raka szyjki macicy – finansowanie ze środków publicznych (Kasy chorych)	Q1: Uczestnictwo w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Q2: Liczba testów HPV i wymazów cytologicznych wykonanych podczas badań przesiewowych. Q3: Liczba powtórných badań cytologicznych wykonanych w ciągu 36 miesięcy od pierwszego badania przesiewowego Q4: Diagnostyka różnicowa po wyniku badania przesiewowego wymagającego wyjaśnienia (genotypowanie wirusa HPV, cytologia, kolposkopia, p16/Ki67) Q5: Terapia po nieprawidłowym wyniku testu diagnostyki różnicowej w badaniu przesiewowym Q6: Liczba wykonanych kolposkopii w przypadku nieprawidłowego wyniku cytologii Q7: Liczba wykonanych kolposkopii przed zabiegiem konizacji Q8: Liczba wykonanych konizacji Q9: Liczba wyników ze zmianami typu CIN3 Q10: Liczba wykonanych testów HPV i cytologii po leczeniu ze zmianami typu CIN3	Zaproszenia wysyłane są do kobiet w wieku 20-65 lat pocztą tradycyjną przez firmę, w której pacjentka jest ubezpieczona raz na pięć lat . Kobiety powyżej 65 r.z. mogą wziąć udział w programie niezależnie od wysyłanych zaproszeń przy zachowaniu określonych odstępów czasu.
Anglia	Większość badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy przeprowadzanych jest w przychodniach lekarza rodzinnego przez pielęgniarkę lub lekarza. W niektórych częściach Anglii istnieje możliwość wykonania badania w poradniach zdrowia seksualnego	Badania przesiewowe finansowane są przez NHS England	<ul style="list-style-type: none"> • CSP-S01: zasięg badań przesiewowych <50 lat - Dopuszczalny poziom: $\geq 80,0\%$ • CSP-S02: zasięg badań przesiewowych >50 lat - Dopuszczalny poziom: $\geq 80,0\%$, • CSP-S03: test: terminowe otrzymanie listu z wynikiem - Dopuszczalny poziom: $\geq 98,0\%$ • CSP-S04: test: minimalizacja fałszywie ujemnych wyników Czułość na wszystkie nieprawidłowości $\geq 90,0\%$ Wysoka ocena (umiarkowana i wyższa) $\geq 95,0\%$ • CSP-S05: test: nieodpowiednie próbki - Dopuszczalny poziom: od 5 do 95 percentyla we wszystkich laboratoriach • CSP-S06: test: cytologiczna dodatnia wartość predykcyjna (PPV) - Dopuszczalny poziom: od 5 do 95 percentyla pochodzącego ze zwrotu KC61 z poprzedniego roku • CSP-S07: test: nieprawidłowa cytologiczna wartość predykcyjna (APV) - Dopuszczalny poziom: od 5 do 95 percentyla pochodzącego z zeszlrocznego zwrotu KC61. • CSP-S08: test: kolposkopia – terminowy list z wynikiem biopsji wysłany -Dopuszczalny poziom: $\geq 90,0\%$ w ciągu 4 tygodni Osiagalny poziom: 100% w ciągu 8 tygodni • CSP-S09: interwencja/leczenie: kolposkopia – 12 mies. obserwacji po leczeniu -Dopuszczalny poziom: $\leq 5,0\%$ • CSP-S10: interwencja/leczenie: kolposkopia – nieodpowiednie skierowanie - Dopuszczalny poziom: $\geq 99,0\%$ • CSP-S11: interwencja/ leczenie: kolposkopia – 6 tygodniowa wizyta Dopuszczalny poziom: $\geq 99,0\%$ • CSP-S12: interwencja / leczenie: kolposkopia - skierowanie wysokiego stopnia 2-tygodniowa wizyta Dopuszczalny poziom: $\geq 93,0\%$ 	Zaproszenia na badania przesiewowe wysyłane są przez NHS pocztą tradycyjną do kobiet, które są zarejestrowane u lekarza rodzinnego (co 3 lata w grupie wiekowej 25-49 lat lub 5 lat w grupie wiekowej 50-64 lata). Po otrzymaniu zaproszenia, pacjentka rezerwuje termin wizyty na badanie przesiewowe, które zazwyczaj wykonuje pielęgniarka.

Kraj	Miejsce realizacji	Finansowanie	Efekty / wskaźniki skuteczności programu	Zaproszenia na badania przesiewowe
Szkocja	Przychodnia lekarza rodzinnego	Badania przesiewowe finansowane są przez NHS Scottish	<ul style="list-style-type: none"> Zasięg badań przesiewowych (odsetek kobiet kwalifikujących się do badań przesiewowych w danym roku, które zostały odpowiednio przebadane w określonym czasie) Statystyki Szkockiego Programu Badań Przesiewowych Szyjki Macicy PHS są przeznaczone do monitorowania i oceny skuteczności Szkockiego Programu Badań Przesiewowych Szyjki Macicy 	Zaproszenia na badania przesiewowe wysyłane są przez NHS pocztą tradycyjną co 5 lat do kobiet w wieku 25-64 lata , które są zarejestrowane u lekarza rodzinnego. Po otrzymaniu zaproszenia, pacjentka rezerwuje termin wizyty na badanie przesiewowe.
Walia	W przychodni lekarza rodzinnego lub w niektórych poradniach zdrowia seksualnego	Badania przesiewowe finansowane są przez NHS Wales	<p>Wskaźniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> CSW-002C Objęcie badaniami przesiewowymi w kierunku raka szyjki macicy w odpowiednim wieku, CSW-003A Czas oczekiwania na wyniki badań przesiewowych w kierunku szyjki macicy w laboratoriach (3 tygodni), CSW-004A Czas oczekiwania na wyniki badań przesiewowych w kierunku szyjki macicy (4 tygodnie), CSW-004B Czas oczekiwania na wyniki badań przesiewowych w kierunku szyjki macicy (3 tygodnie), CSW-005A Czas oczekiwania na wizytę kolposkopową - wszystkie skierowania bezpośrednie CSW (8 tygodni), CSW-005B Czas oczekiwania na wizytę w celu wykonania kolposkopii - wszystkie osoby skierowane bezpośrednio przez CSW (8 tygodni), w przypadku dyskariozy wysokiego stopnia (umiarkowanej lub ciężkiej) (4 tygodnie), CSW-005C Czas oczekiwania na wizytę w celu wykonania kolposkopii - wszystkie skierowania bezpośrednio CSW, w przypadku inwazyjnego raka płaskonabłonkowego lub nowotworu gruczołowego (2 tygodnie), CSW-006A Dodatnia wartość predykcja cytologii szyjki macicy, CSW-006C1 Dodatnia wartość predykcja dla kolposkopisty - cytologia niskiego stopnia lub niższa, CSW-006C2 Dodatnia wartość predykcja kolposkopu - cytologia wysokiego stopnia, CSW-008A Wskaźnik wykrywalności cytologii wysokiego stopnia, CSW-011A Czas oczekiwania na wynik badania histologicznego w kolposkopii - 2 tygodni, CSW-011B Czas oczekiwania na wynik badania histologicznego w kolposkopii - 3 tygodnie. 	Cervical Screening Wales, który jest częścią NHS odpowiada za program badań przesiewowych szyjki macicy w Walii, w tym za wysyłanie zaproszeń. Dane kontaktowe kobiet w wieku 25-64 lat pozyskiwane są z przychodni lekarza rodzinnego. Zaproszenia wysyłane są co 5 lat pocztą tradycyjną . Po otrzymaniu zaproszenia uczestniczka umawia się na wizytę w przychodni, gdzie zostanie podczas badania zostanie pobrany wymaz. W przypadku gdy, pacjentka nie jest zarejestrowana u lekarza rodzinnego, powinna skontaktować się z Cervical Screening Wales, aby sprawdzić, czy możesz poddać się badaniu przesiewowemu. Kobieta może zostać zapraszana na badanie przesiewowe częściej niż co 5 lat w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> wykrycia zmian śród nabłonkowych dużego stopnia zakażenia HIV i otrzymania pozytywnego wyniku testu HPV - zaleca się coroczne badania przesiewowe do 65. roku życia.
Szwecja	Poradnie ginekologiczne. <u>Oferowane są również zestawy do samodzielnego wykonania testu.</u>	Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy są obecnie regulowane przepisami Krajowej Rady ds. Zdrowia i Opieki Społecznej oraz ogólnymi zaleceniami (HSLF-FS 2019:14) dotyczącymi warunków <u>bezpłatnych badań przesiewowych</u>	<p><u>Wskaźniki jakości programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba kobiet zaproszonych do udziału w badaniach przesiewowych Odsetek kobiet, które wzięły udział w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy po otrzymaniu zaproszenia Odsetek kobiet z nieprawidłowym wynikiem cytologii Zasięg badań przesiewowych Odsetek próbek niediagnostycznych, Odsetek kobiet z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego po dodatnim teście HPV, Odsetek rozmazów cytologicznych z prawidłowym wynikiem Odsetek kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego, które zostały poddane dalszym badaniom Odsetek kobiet HPV-dodatnich z prawidłową cytologią, które wykonują badanie cytologiczne w zalecanych odstępach czasu. Odsetek kobiet z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego, u których zdiagnozowano raka szyjki macicy w okresie pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi Czas oczekiwania od pobrania próbki do otrzymania wyników badania Zapadalność na raka szyjki macicy Śmiertelność z powodu raka szyjki macicy 	W każdym regionie Szwecji istnieje jednostka odpowiedzialna za wysyłanie zaproszeń oraz powiadamianie o wynikach badań i dalszych działaniach w programie badań przesiewowych. Jednostka ta zazwyczaj przynależy do pracowni patomorfologicznej. W ramach jednostki funkcjonuje centrum telefoniczne, które jest formalnie odpowiedzialne za kontakt telefoniczny ze wszystkimi kobietami z grupy docelowej oraz wysyłanie zaproszeń pocztą tradycyjną , przekładaniem terminów umówionych wizyt, wysyłaniem listów z wynikami badań oraz w przypadku nieprawidłowych wyników badań kierowania do Kliniki ginekologicznej.
Czechy	Poradnia ginekologiczna	Badania opłacane przez zakłady ubezpieczeń zdrowotnych	<ul style="list-style-type: none"> Zasięg badań przesiewowych – odsetek kobiet z populacji docelowej, które wzięły udział w badaniach przesiewowych w danym roku. Odsetek wyników nieprawidłowych wskazuje odsetek badań przesiewowych ocenionych jako nieprawidłowe. Odsetek badań przeprowadzonych za pomocą testu HPV oznacza liczbę kobiet, które w danym roku poddały się badaniom na obecność HR-HPV w przeliczeniu na 1 000 kobiet w populacji docelowej. Odsetek kobiet, które przeszły konizację szyjki macicy na 1 000 kobiet w populacji docelowej w danym roku. 	Od 2014 r. wprowadzono system spersonalizowanych zaproszeń do udziału w programie badań przesiewowych. Zakłady ubezpieczeń zdrowotnych wysyłają pocztą tradycyjną list z zaproszeniem kobietom do 70 r.ż. Po otrzymaniu zaproszenia kobieta umawia się na wizytę na badania profilaktyczne (na wizytę powinna zabrać ze sobą zaproszenie). Jeżeli kobieta nie umówi się na badanie po otrzymaniu pierwszego zaproszenia, ubezpieczyciel będzie próbował skontaktować się z uczestniczką telefonicznie. W przypadku braku odpowiedzi na zaproszenie, zostanie ono ponowione po upływie 1 roku.
Turcja	Podstawowa opieka zdrowotna oraz ośrodki badań przesiewowych	Finansowane przez państwo (wszystkie usługi, od badań przesiewowych po diagnozę i leczenie są świadczone bezpłatnie)	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek odpowiedzi na zaproszenie na badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy opartych na teście HPV DNA Wskaźnik wzrostu wykrywalności raka szyjki macicy po wprowadzeniu testu HPV DNA Odsetek dodatnich wyników testu HPV Odsetek nieprawidłowych wyników w badaniach cytologicznych Odsetek wymazów z dodatnim wynikiem HPV (typ 16 lub 18 lub inne onkogenne typy HPV) z nieprawidłowym wynikiem cytologii (>ASC-US) Odsetek skierowań na kolposkopię 	Zgodnie z krajowym programem badań przesiewowych, populacja docelowa w wieku od 30 do 65 lat zarejestrowana u lekarza rodzinnego, zapraszana jest do placówek podstawowej opieki zdrowotnej telefonicznie lub bezpośrednio podczas wizyty u lekarza . W przypadkach, gdy kobiety odmawiają poddania się badaniom przesiewowym pomimo uzyskania odpowiednich informacji na ten temat, personel odnotowuje rezygnację pacjentki w systemie a zaproszenie do programu badań przesiewowych zostaje ponowione po upływie roku.
Włochy	Placówka opieki zdrowotnej	Badania przesiewowe oraz diagnostyka pogłębiająca i leczenie finansowane są przez państwo	<ul style="list-style-type: none"> Liczba kobiet, które otrzymały zaproszenie na badania przesiewowe z całej kwalifikującej się populacji w danym okresie Liczba kobiet, które wzięły udział w badaniach przesiewowych w stosunku do ogólnej liczby zaproszonych kobiet Współczynnik wykrywalności (odsetek kobiet, u których zdiagnozowano nowotwór) 	Placówka opieki zdrowotnej wysyła pocztą tradycyjną list z zaproszeniem. W zaproszeniu lub liście przypominającym (generowanym w przypadku kobiet, które nie wzięły udziału w badaniu przesiewowym po otrzymaniu pierwszego zaproszenia) wskazany jest dzień, godzina i miejsce wizyty. Datę wizyty można przelożyć telefonicznie.

Kraj	Miejsce realizacji	Finansowanie	Efekty / wskaźniki skuteczności programu	Zaproszenia na badania przesiewowe
			<ul style="list-style-type: none"> • Liczba zdiagnozowanych nowotworów po przeprowadzeniu badania przesiewowego i otrzymaniu negatywnego wyniku badania, przed kolejnym zaproszeniem do programu lub w przypadku osób, którzy nie kwalifikują się z powodu osiągnięcia górnej granicy wieku, w okresie odpowiadającym odstępowi czasu na badania przesiewowe • Odsetek kobiet, które zostały skierowane na pogłębioną diagnostykę • Odsetek regionów, które przyjęły wytyczne krajowego programu badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy poprzez wprowadzenie testu HPV DNA • Odsetek regionów, gdzie test HPV DNA jest podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy • Odsetek regionów, przyjęły wytyczne krajowego programu badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy i planują wdrożenie testu HPV DNA • Śmiertelność z powodu raka szyjki macicy w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców • Zapadalność na raka szyjki macicy zdiagnozowana w ciągu jednego roku na 100 000 mieszkańców. 	
Finlandia	<p>Próbki do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy pobierane są w wyznaczonych punktach Fimlab w każdym regionie Finlandii. Fimlab jest organizatorem i koordynatorem badań przesiewowych.</p>	<p>Udział w badaniu przesiewowym jest bezpłatny i dobrowolny</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zaproszenia i badania przesiewowe</u> <ul style="list-style-type: none"> - Populacja docelowa - Zarejestrowana populacja docelowa - Liczba zaproszonych kobiet - Liczba przebadanych kobiet - Frekwencja • <u>Wyniki testu HPV</u> <ul style="list-style-type: none"> - Liczba wykonanych testów - Odsetek niediagnostycznych próbek - Odsetek dodatnich wyników testów - Odsetek negatywnych wyników testów - Odsetek skierowań do dalszej diagnostyki • <u>Wyniki badań cytologicznych i histopatologicznych</u> <ul style="list-style-type: none"> - Liczba pobranych wymazów - Odsetek wyników prawidłowych lub ASCUS - Odsetek wyników ze zmianami LSIL - Odsetek wyników ze zmianami AIS - Odsetek wyników ze zmianami HSIL - Odsetek wystawionych skierowań do pogłębionej diagnostyki - Odsetek wykonanych badań diagnostyki pogłębionej bez biopsji • - Odsetek zdiagnozowanych nowotworów 	<p>Fimlab, który jest organizatorem badań przesiewowych uzyskuje informacje o osobach kwalifikujących się do udziału w badaniach z rejestru badań przesiewowych Fińskiego Towarzystwa Walki z Rakiem i wysyła pocztą tradycyjną spersonalizowane zaproszenia. Na badanie przesiewowe kobieta powinna umówić się w ciągu miesiąca od otrzymania zaproszenia. W przypadku, gdy tego nie zrobi Fimlab wysyła kolejne zaproszenie. Zaproszenie na badania przesiewowe jest ważne wyłącznie w roku otrzymania zaproszenia, a pobranie próbek musi nastąpić nie później niż do końca stycznia roku następującego po roku, w którym otrzymano zaproszenie. List z zaproszeniem i formularz informacyjny służą jako skierowanie na badania przesiewowe. Po otrzymaniu zaproszenia kobieta powinna umówić się na wizytę, podczas której zostanie pobrany wymaz w wyznaczonej placówce Fimlab.</p>
Norwegia	<p>Podstawowa opieka zdrowotna. <u>Oferowane są również zestawy do samodzielnego wykonania testu.</u></p>	<p>Badania przesiewowe finansowane są z budżetu państwa</p>	<p>Wskaźniki efektywności badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy zostały podzielone na 4 kategorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zaproszenia, rezerwacje wizyt, frekwencja</u> <ul style="list-style-type: none"> - Liczba pobranych wymazów - Liczba wysłanych zaproszeń - Frekwencja po pierwszym zaproszeniu i drugim zaproszeniu przypominającym - Liczba umówionych wizyt - Zasięg badań przesiewowych - Zgłaszalność na ponowne badanie w przypadku próbek nieodpowiedniej co oceny - Zgłaszalność na badanie kontrolne po uzyskaniu wyniku ze zmianami śródnabłonkowymi małego stopnia - Zgłaszalność na badanie kontrolne po uzyskaniu wyniku ze zmianami śródnabłonkowymi dużego stopnia • <u>Diagnostyka i leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> - Liczba sformułowanych zaleceń w zależności od wyniku badania przesiewowego - Wyniki badań przesiewowych i kontrolnych - Liczba wyników badań CIN2+ spośród kobiet poddanych badaniu przesiewowemu - Liczba wykonanych zabiegów • <u>Skuteczność testu przesiewowego</u> <ul style="list-style-type: none"> - Zgodność między rozpoznaniem w badaniu przesiewowym a wynikiem badania histopatologicznego w ciągu 12 miesięcy - Zgodność między rozpoznaniem w badaniu kontrolnym a wynikiem badania histopatologicznego w ciągu 12 miesięcy - Wyniki wcześniejszych badań przesiewowych pacjentek z rakiem szyjki macicy • <u>Wyniki dla każdego laboratorium</u> <ul style="list-style-type: none"> - Wyniki badań cytologicznych - Liczba próbek cytologicznych nieodpowiednich do oceny - Wyniki testu HPV - Ocena laboratoriów co drugi rok • - Wyniki badań histopatologicznych 	<p>Zaproszenia na badanie przesiewowe wysyłane są pocztą tradycyjną. Następnie kobieta umawia się na wizytę do przychodni, podczas której lekarz pobiera wymaz.</p>

Kraj	Miejsce realizacji	Finansowanie	Efekty / wskaźniki skuteczności programu	Zaproszenia na badania przesiewowe
Dania	Podstawowa opieka zdrowotna. <u>Oferowane są również zestawy do samodzielnego wykonania testu.</u>	Dania posiada system opieki zdrowotnej finansowany z podatków, zapewniający wszystkim mieszkańcom powszechny dostęp do opieki zdrowotnej, w tym do krajowych programów badań przesiewowych w kierunku raka piersi, szyjki macicy i jelita grubego.	<ul style="list-style-type: none"> Liczba pobranych wymazów w ciągu roku Odsetek kobiet, które wykonały badanie przesiewowe w ciągu 365 dni od otrzymania zaproszenia Odsetek przebadanych kobiet w grupie wiekowej 23-64 lat Odsetek pobranych wymazów, w przypadku których wynik testu został wysłany < 10 dni roboczych <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pobranych wymazów poddanych badaniu cytologicznemu od kobiet w wieku 23-59 lat, w przypadku których wynik badania został wysłany <10 dni roboczych Odsetek pobranych wymazów poddanych testowi HPV u kobiet w wieku 30-64 lata, w przypadku których wynik badania został wysłany <10 dni roboczych Odsetek pozytywnych wyników badań przesiewowych w kierunku HPV u kobiet w wieku od 60 do 64 lat Odsetek kobiet w wieku 30-59 lat poddanych badaniom przesiewowym z wynikiem cytologii ASCUS, które miały wykonany również test HPV, niezależnie od tego, czy wynik testu HPV był pozytywny czy negatywny. Odsetek wyników badań cytologicznych z poważnymi zmianami komórkowymi, u kobiet, które nie były pod kontrolą lekarza przez 180 dni Liczba przypadków raka szyjki macicy rocznie na poziomie krajowym i regionalnym Współczynnik zapadalności standaryzowany wiekiem na 100 000 kobiet 	Kobiety w wieku od 23 do 64 lat otrzymują zaproszenie na badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy pocztą tradycyjną oraz elektroniczną , w regularnych odstępach czasu co 3 lub 5 lat (w zależności od wieku i daty urodzenia) . Po otrzymaniu zaproszenia, kobieta umawia się na wizytę w przychodni lekarza rodzinnego, podczas której zostanie pobrany wymaz. Osobom, które nie wezmą udziału w badaniu po otrzymaniu pierwszego zaproszenia, zostanie wysłane przypomnienie po 3 i 6 miesiącach. Po drugim przypomnieniu kobiety mają możliwość zamówienia zestawu do samodzielnego pobierania próbek w domu.
Belgia	Podstawowa opieka zdrowotna lub gabinet ginekologiczny	Badanie cytologiczne raz na trzy lata wykonywane jest bezpłatnie. Wizyta u lekarza rodzinnego lub ginekologa w celu pobrania wymazu lub omówienia wyników oraz dodatkowe badania (fizykalne i kolposkopia) są częściowo refundowane. Obecnie test HPV DNA jest refundowany wyłącznie jako badanie uzupełniające w przypadku, gdy wynik badania cytologicznego wskazuje na obecność atypowych komórek nabłonkowych (ACS-US, ASC-H, AGC). W innych przypadkach koszt musi w całości ponieść pacjentka.	<ul style="list-style-type: none"> Grupa docelowa kwalifikująca się do badań przesiewowych Uczestnictwo kobiet z grupy docelowej w danym roku Liczba wysłanych zaproszeń Odsetek odpowiedzi na zaproszenie na badania przesiewowe (<12 miesięcy od otrzymania zaproszenia) Zasięg badań przesiewowych Odsetek pobranych wymazów z nieprawidłowym wynikiem Odsetek próbek nie diagnostycznych/niewystarczającej jakości Odsetek wymazów pobranych przez ginekologa Odsetek wymazów pobranych przez lekarza pierwszego kontaktu Dodatnia wartość predykcyjna wymazu z rozpoznaniem HSIL w celu wykrycia zmian o wysokim stopniu złośliwości Odsetek wymazów z wynikiem prawidłowym lub łagodnymi zmianami Odsetek wizyt kontrolnych w ciągu jednego roku od otrzymania nieprawidłowego wyniku w badaniach przesiewowych Odsetek wizyt kontrolnych w ciągu jednego roku przy próbie niewystarczającej do oceny Liczba skarg/zażaleń Odsetek skarg rozwiązanych <2 dni od daty zgłoszenia 	Do udziału w badaniu nie jest wymagane skierowanie ani zaproszenie. Pacjentka umawia się na wizytę u lekarza i podczas badania ginekologicznego ma wykonywaną cytologię. Centrum Badań Przesiewowych w Kierunku Raka wysłała zaproszenia jedynie do kobiet, które nie miały wykonanego badania cytologicznego przez ponad trzy lata.
Hiszpania	Podstawowa opieka zdrowotna		<ul style="list-style-type: none"> Liczba wysłanych zaproszeń do kobiet z populacji docelowej na badania przesiewowe Zasięg badań przesiewowych – odsetek kobiet z populacji docelowej, które wzięły udział w badaniach przesiewowych w danym roku Odsetek kobiet, u których została wykonana cytologia Odsetek kobiet, u których został wykonany test HPV 	Za wdrożenie i rozwój programu badań przesiewowych odpowiedzialne jest Regionalne Biuro Koordynacji Onkologii. Osoby kwalifikujące się do badań przesiewowych otrzymują zaproszenie na swoje urządzenie mobilne za pośrednictwem wiadomości SMS . Po otrzymaniu zaproszenia kobiety mogą umówić się na wizytę u położnej w wybranym przez siebie terminie osobiście, telefonicznie, przez Internet lub za pośrednictwem Wirtualnej Karty Zdrowia. Opracowano również aplikację, która zawiera projekt zaproszenia dla osób kwalifikujących się do udziału w programie, który obejmuje przedziały wiekowe i ustalone kryteria kliniczne.

11.6. Dane otrzymane z Narodowego Funduszu Zdrowia

Tabela 36. Liczba osób objętych programem profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023.

Ip.	Nazwa i etap programu zdrowotnego	Liczba osób objętych programem										
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
1	POBRANIE MATERIAŁU Z SZYJKI MACICY DO PRZESIEWOWEGO BADANIA CYTOLOGICZNEGO - ZAKRES SKOJARZONY Z 02.1450.001.02	694 837	719 535	675 534	557 825	518 813	504 361	472 482	284 556	370 256	356 832	350 369
2	ŚWIADCZENIA POŁOŻNEJ POZ W PROGRAMIE PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY	nd	3 104	4 244	3 462	3 320	3 757	5 518	4 756	8 607	16 849	16 923
3	PROGRAM PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY - ETAP DIAGNOSTYCZNY	695 165	720 904	679 719	561 523	520 926	508 415	477 426	290 750	377 280	372 490	366 036
4	PROGRAM PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY - ETAP POGŁĘBIONEJ DIAGNOSTYKI	3 138	3 916	3 771	2 948	2 518	2 527	2 644	1 735	2 231	1 867	1 622

Tabela 37. Liczba świadczeniodawców realizujących program profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023.

Ip.	Nazwa i etap programu zdrowotnego	Liczba świadczeniodawców realizujących program										
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
1	POBRANIE MATERIAŁU Z SZYJKI MACICY DO PRZESIEWOWEGO BADANIA CYTOLOGICZNEGO - ZAKRES SKOJARZONY Z 02.1450.001.02	2 320	2 325	2 309	2 247	2 109	2 025	1 909	1 701	1 494	1 435	1 379
2	ŚWIADCZENIA POŁOŻNEJ POZ W PROGRAMIE PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY	nd	72	99	97	102	110	112	103	101	138	154
3	PROGRAM PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY - ETAP DIAGNOSTYCZNY	83	80	77	77	77	77	79	73	74	73	77
4	PROGRAM PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY - ETAP POGŁĘBIONEJ DIAGNOSTYKI	81	85	82	82	83	85	74	66	61	60	56

Tabela 38. Analiza wyników badań cytologicznych etapu podstawowego programu profilaktyki raka szyjki macicy w okresie od 2013-2023.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Całkowita liczba badań	695 165	720 904	686 094	567 905	526 935	514 351	483 497	294 308	382 031	377 045	370 867
Liczba badań odpowiednich do oceny	581 876	692 225	682 421	564 279	523 612	511 425	480 059	290 541	372 987	366 773	368 512
Liczba badań odpowiednich do oceny warunkowo	109 910	24 726	0	0	20	2	1	2	0	0	0
Liczba badań nie nadających się do oceny	3 379	3 953	3 673	3 626	3 303	2 924	3 328	2 439	2 718	2 378	2 348
Liczba badań, dla których nie stwierdzono zmian śródnamionkowych i procesu złośliwego	673 409	696 733	663 630	548 894	509 729	496 949	465 256	280 285	360 876	355 614	357 883
Liczba badań, dla których stwierdzono obecność nieprawidłowych komórek nabłonkowych	18 377	20 218	18 791	15 385	13 903	14 478	14 804	10 258	12 111	11 159	10 629
Liczba badań, dla których stwierdzono czynniki infekcyjne - mikroorganizmy	166 732	162 692	155 603	120 830	107 078	103 946	88 996	21 028	25 362	25 497	25 785
Liczba badań, dla których stwierdzono inne zmiany nienowotworowe - odczynowe i naprawcze	594	619	674	472	460	431	326	162	328	362	472
Liczba badań, dla których stwierdzono nieprawidłowe komórki nabłonka płaskiego	17 616	19 360	18 034	14 909	13 517	13 908	14 185	9 942	11 789	10 844	10 360
Liczba badań, dla których stwierdzono nieprawidłowe komórki nabłonka gruczołowego	991	1 035	941	588	509	694	774	405	444	472	408
Zalecenie powtórzenia badania	58 249	56 280	55 420	51 696	49 798	48 724	53 071	37 391	46 840	46 876	44 231
Zalecenie dalszej diagnostyki	8 311	9 335	8 522	6 853	6 289	6 202	6 638	4 375	5 443	4 800	4 302

Tabela 39. Roczna populacja do przebadania programem profilaktyki raka szyjki macicy w podziale na wiek w latach 2013-2023.

Wiek	Roczna populacja do przebadania										
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
30	112 348	108 765	105 646	100 751	96 997	97 125	92 627	92 945	91 658	88 077	88 113
31	108 613	112 474	108 977	105 806	100 887	101 049	96 051	93 930	93 686	92 722	91 282
32	104 451	108 728	112 662	109 129	106 016	106 200	97 929	97 388	94 680	94 737	95 928
33	106 534	104 555	108 899	112 795	109 307	109 476	101 891	99 204	98 129	95 732	98 156
34	105 354	106 639	104 735	109 021	112 986	113 139	106 975	103 182	99 983	99 181	99 278
35	102 366	105 456	106 818	104 852	109 168	109 303	110 231	108 232	103 948	101 014	102 981
36	101 256	102 478	105 625	106 922	104 968	105 099	113 892	111 542	108 963	105 059	105 011
37	101 574	101 354	102 639	105 746	107 061	107 149	109 993	115 219	112 286	110 065	109 243
38	97 857	101 703	101 516	102 762	105 882	105 984	105 766	111 210	116 009	113 396	114 117
39	93 873	97 966	101 874	101 664	102 930	103 036	107 834	107 028	111 981	117 187	117 384
40	90 202	94 015	98 173	102 040	101 879	101 962	106 641	109 116	107 808	113 078	121 215
41	86 649	90 341	94 234	98 354	102 277	102 352	103 708	107 974	109 907	108 907	116 736
42	83 436	86 762	90 587	94 452	98 627	98 705	102 643	105 057	108 781	111 019	112 355
43	80 574	83 553	87 005	90 830	94 755	94 816	103 050	104 033	105 852	109 949	114 428
44	77 848	80 691	83 796	87 279	91 165	91 227	99 354	104 476	104 863	106 957	113 182

Wiek	Roczna populacja do przebadania										
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
45	76 398	77 936	80 922	84 022	87 627	87 679	95 411	100 759	105 260	106 004	110 023
46	75 770	76 491	78 175	81 151	84 352	84 390	91 771	96 803	101 525	106 358	108 854
47	76 291	75 843	76 682	78 373	81 472	81 486	88 248	93 042	97 586	102 543	109 103
48	77 338	76 368	76 052	76 882	78 680	78 673	84 878	89 508	93 742	98 566	105 113
49	79 245	77 379	76 555	76 212	77 151	77 144	81 911	86 005	90 186	94 640	100 926
50	81 321	79 300	77 558	76 695	76 478	76 428	79 034	82 898	86 568	91 040	96 757
51	82 272	81 336	79 465	77 677	76 952	76 894	77 457	79 934	83 418	87 309	93 102
52	85 809	82 246	81 482	79 565	77 896	77 784	76 673	78 215	80 354	84 070	89 175
53	91 210	85 751	82 350	81 555	79 747	79 612	77 079	77 361	78 585	80 884	85 751
54	97 397	91 123	85 796	82 381	81 699	81 519	77 925	77 660	77 653	79 060	82 352
55	101 032	97 263	91 156	85 741	82 462	82 241	79 695	78 404	77 867	78 023	80 346
56	103 136	100 822	97 241	91 052	85 791	85 507	81 506	80 048	78 521	78 154	79 122
57	102 125	102 844	100 713	97 048	91 016	90 646	82 184	81 774	80 108	78 653	79 161
58	103 265	101 813	102 713	100 475	96 917	96 449	85 340	82 335	81 723	80 123	79 472
59	99 651	102 897	101 620	102 342	100 309	99 777	90 370	85 338	82 202	81 647	80 800
Dane oszacowane przez Agencję na podstawie danych GUS i danych NFZ*											
60	98 613	98 573	101 637	100 067	100 530	98 180	94 340	87 417	81 953	78 507	77 530
61	96 950	97 857	97 820	100 907	99 397	99 783	97 470	92 850	86 657	81 350	77 957
62	95 527	96 163	97 067	97 070	100 137	98 613	99 013	95 767	91 980	85 987	80 723
63	90 643	94 720	95 307	96 217	96 243	99 270	97 770	97 257	94 763	91 207	85 273
64	86 780	89 820	93 790	94 440	95 367	95 337	98 383	96 027	96 153	93 863	90 370
Razem	3 253 708	3 272 025	3 287 286	3 292 274	3 295 127	3 294 034	3 295 044	3 309 937	3 315 339	3 325 067	3 391 319

* Z uwagi na brak danych NFZ dla kobiet w wieku 60-64 lat wykorzystano dane GUS

Tabela 40. Liczba oraz odsetek wykonania programu profilaktyki raka szyjki macicy w podziale na wiek w latach 2013-2023.

Wiek	Wykonania																					
	2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%
30	23 060	20,53	22 260	20,47	20 809	19,7	16 839	16,71	15 097	15,56	14 172	14,59	13 030	14,07	8 315	8,95	9 476	10,34	8 862	10,06	8 210	9,32
31	21 583	19,87	22 557	20,06	20 399	18,72	17 482	16,52	15 251	15,12	13 964	13,82	12 860	13,39	8 026	8,54	9 603	10,25	9 225	9,95	8 428	9,23
32	21 104	20,2	21 754	20,01	22 014	19,54	18 495	16,95	16 520	15,58	14 999	14,12	13 380	13,66	8 513	8,74	10 357	10,94	9 959	10,51	9 341	9,74
33	21 224	19,92	21 138	20,22	21 286	19,55	18 730	16,61	16 859	15,42	15 740	14,38	13 939	13,68	8 368	8,44	10 460	10,66	9 876	10,32	9 369	9,55
34	20 890	19,83	21 746	20,39	20 279	19,36	17 715	16,25	17 317	15,33	15 845	14	14 513	13,57	8 629	8,36	10 545	10,55	10 240	10,32	9 635	9,71
35	20 703	20,22	21 892	20,76	20 981	19,64	17 440	16,63	16 776	15,37	16 740	15,32	15 376	13,95	9 188	8,49	11 277	10,85	10 733	10,63	10 221	9,93
36	20 684	20,43	21 422	20,9	20 568	19,47	17 591	16,45	15 950	15,2	16 120	15,34	15 809	13,88	9 375	8,4	11 733	10,77	10 816	10,3	10 530	10,03
37	21 036	20,71	21 893	21,6	20 598	20,07	17 577	16,62	16 357	15,28	15 758	14,71	15 496	14,09	9 393	8,15	11 996	10,68	11 846	10,76	11 033	10,1
38	20 218	20,66	22 091	21,72	20 619	20,31	17 213	16,75	16 607	15,68	16 061	15,15	14 816	14,01	9 381	8,44	12 760	11	12 370	10,91	11 802	10,34
39	19 791	21,08	21 246	21,69	20 872	20,49	17 470	17,18	16 219	15,76	16 035	15,56	15 305	14,19	8 963	8,37	12 260	10,95	12 964	11,06	12 077	10,29
40	19 266	21,36	20 910	22,24	20 690	21,08	17 863	17,51	16 576	16,27	16 095	15,79	15 473	14,51	9 445	8,66	12 309	11,42	13 058	11,55	12 951	10,68
41	18 861	21,77	19 965	22,1	20 039	21,27	17 162	17,45	16 699	16,33	16 463	16,08	15 284	14,74	9 497	8,8	12 821	11,67	12 220	11,22	12 741	10,91

Wiek	Wykonania																					
	2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%
42	18 170	21,78	19 591	22,58	19 513	21,54	16 989	17,99	16 190	16,42	16 535	16,75	15 477	15,08	9 306	8,86	12 687	11,66	12 814	11,54	12 069	10,74
43	17 751	22,03	19 169	22,94	18 864	21,68	16 417	18,07	15 933	16,81	15 931	16,8	16 141	15,66	9 322	8,96	12 552	11,86	12 919	11,75	12 691	11,09
44	17 296	22,22	18 969	23,51	18 564	22,15	16 123	18,47	15 550	17,06	15 759	17,27	15 627	15,73	9 734	9,32	12 997	12,39	13 037	12,19	12 824	11,33
45	17 023	22,28	18 404	23,61	18 317	22,64	15 853	18,87	15 218	17,37	15 753	17,97	15 501	16,25	9 625	9,55	13 211	12,55	13 084	12,34	12 637	11,49
46	16 783	22,15	18 082	23,64	17 788	22,75	15 186	18,71	14 729	17,46	15 192	18	14 758	16,08	9 370	9,68	12 986	12,79	13 500	12,69	12 805	11,76
47	17 070	22,37	17 757	23,41	17 244	22,49	14 791	18,87	14 516	17,82	14 675	18,01	14 344	16,25	9 108	9,79	12 649	12,96	13 073	12,75	12 808	11,74
48	16 946	21,91	18 266	23,92	17 314	22,77	14 346	18,66	13 970	17,76	14 387	18,29	13 986	16,48	9 045	10,11	12 208	13,02	12 811	13	12 648	12,03
49	17 086	21,56	17 803	23,01	17 146	22,4	14 079	18,47	13 601	17,63	13 638	17,68	13 679	16,7	8 569	9,96	11 786	13,07	12 412	13,11	12 243	12,13
50	17 851	21,95	18 643	23,51	17 711	22,84	14 739	19,22	13 922	18,2	13 935	18,23	13 624	17,24	8 576	10,35	11 890	13,73	12 406	13,63	12 217	12,63
51	17 175	20,88	18 344	22,55	17 395	21,89	13 831	17,81	13 221	17,18	13 190	17,15	12 799	16,52	7 840	9,81	11 197	13,42	11 363	13,01	11 328	12,17
52	17 990	20,97	18 700	22,74	17 773	21,81	14 113	17,74	13 055	16,76	13 190	16,96	12 586	16,42	7 387	9,44	10 617	13,21	11 047	13,14	11 273	12,64
53	18 844	20,66	19 224	22,42	17 560	21,32	13 777	16,89	12 832	16,09	13 100	16,45	12 398	16,08	7 102	9,18	10 348	13,17	10 395	12,85	10 675	12,45
54	19 659	20,18	19 930	21,87	17 816	20,77	13 728	16,66	12 904	15,79	13 183	16,17	12 295	15,78	7 097	9,14	9 964	12,83	10 030	12,69	10 036	12,19
55	19 924	19,72	20 514	21,09	18 638	20,45	13 661	15,93	12 666	15,36	13 132	15,97	12 375	15,53	6 829	8,71	9 725	12,49	9 599	12,3	9 622	11,98
56	20 299	19,68	21 497	21,32	19 836	20,4	14 382	15,8	12 894	15,03	12 771	14,94	12 367	15,17	6 768	8,45	9 643	12,28	9 597	12,28	9 361	11,83
57	19 794	19,38	21 678	21,08	19 806	19,67	14 543	14,99	13 338	14,65	13 191	14,55	12 109	14,73	6 626	8,1	9 485	11,84	9 258	11,77	9 104	11,5
58	20 086	19,45	21 578	21,19	20 226	19,69	14 769	14,7	13 542	13,97	13 675	14,18	12 575	14,74	6 660	8,09	9 604	11,75	9 332	11,65	9 138	11,5
59	18 175	18,24	20 740	20,16	19 559	19,25	14 269	13,94	13 362	13,32	13 177	13,21	12 714	14,07	6 396	7,49	9 476	11,53	9 012	11,04	9 008	11,15
Objęcie programem oszacowane przez Agencję na podstawie danych dla kobiet w przedziale wiekowym 30-59 lat																						
Razem 30-59	576342	20,69	607763	21,75	580224	20,71	477173	17,02	447671	15,97	442406	15,78	420636	14,98	252453	8,89	338622	11,82	337858	11,67	328825	11,04

11.7. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – oszacowania kosztów dla poszczególnych lat analizy

Tabela 41. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na warianty i scenariusze w I roku prognozy (w zł).

Wariant	Zgłaszalność (%)	Pierwsza wizyta				Triage (HPV +)			Wizyta za 6 mies. (dla NILM w cyt.)				Suma	
		Pobranie		Diagnostyka		Pobranie		Diagnostyka	Pobranie		Diagnostyka			
		HPV DNA / LBC	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC		
Aktualny	11,04		11,29 mln		11,01 mln									22,30 mln
	50		51,11 mln		49,87 mln									100,98 mln
	70		71,55 mln		69,82 mln									141,37 mln
1	11,04	14,82 mln	11,29 mln	16,67 mln			0,81 mln		0,45 mln			0,44 mln		44,48 mln
	50	67,12 mln	51,11 mln	75,51 mln			3,66 mln		2,04 mln			1,99 mln		201,43 mln
	70	93,97 mln	71,55 mln	105,71 mln			5,12 mln		2,86 mln			2,79 mln		282,00 mln
3	11,04	14,82 mln		16,67 mln					1,49 mln			0,59 mln		34,39 mln
	50	67,12 mln		75,51 mln					6,76 mln			2,68 mln		155,77 mln
	70	93,97 mln		105,71 mln					9,47 mln			3,76 mln		218,07 mln

Tabela 42. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na warianty i scenariusze w II roku prognozy (w zł).

Wariant	Zgłaszalność (%)	Pierwsza wizyta				Triage (HPV +)			Wizyta za 6 mies. (dla NILM w cytologii)				Suma
		Pobranie		Diagnostyka		Pobranie	Diagnostyka		Pobranie		Diagnostyka		
		HPV DNA / LBC	Cytologia klasyczna	HPV DNA HR	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	
Aktualny	11,04		11,32 mln		11,04 mln								22,36 mln
	50		51,25 mln		50,01 mln								101,26 mln
	70		71,75 mln		70,01 mln								141,76 mln
1	11,04	14,86 mln	11,32 mln	16,72 mln			0,81 mln		0,45 mln		0,44 mln		44,60 mln
	50	67,30 mln	51,25 mln	75,72 mln			3,67 mln		2,05 mln		2,00 mln		201,99 mln
	70	94,23 mln	71,75 mln	106,00 mln			5,13 mln		2,87 mln		2,80 mln		282,78 mln
3	11,04	14,86 mln		16,72 mln				1,50 mln		0,59 mln		0,82 mln	34,49 mln
	50	67,30 mln		75,72 mln				6,78 mln		2,69 mln		3,70 mln	156,20 mln
	70	94,23 mln		106,00 mln				9,50 mln		3,77 mln		5,18 mln	218,68 mln

Tabela 43. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na warianty i scenariusze w III roku prognozy (w zł).

Wariant	Zgłaszalność (%)	Pierwsza wizyta				Triage (HPV +)			Wizyta za 6 mies. (dla NILM w cytologii)				Suma
		Pobranie		Diagnostyka		Pobranie	Diagnostyka		Pobranie		Diagnostyka		
		HPV DNA / LBC	Cytologia klasyczna	HPV DNA HR	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	
Aktualny	11,04		11,35 mln		11,07 mln								22,42 mln
	50		51,39 mln		50,15 mln								101,54 mln
	70		71,95 mln		70,20 mln								142,15 mln
1	11,04	14,90 mln	11,35 mln	16,76 mln		0,81 mln			0,45 mln		0,44 mln		44,72 mln
	50	67,49 mln	51,39 mln	75,93 mln		3,68 mln			2,06 mln		2,01 mln		202,55 mln
	70	94,49 mln	71,95 mln	106,30 mln		5,15 mln			2,88 mln		2,81 mln		283,57 mln
3	11,04	14,90 mln		16,76 mln				1,50 mln		0,60 mln		0,82 mln	34,58 mln
	50	67,49 mln		75,93 mln				6,80 mln		2,70 mln		3,71 mln	156,63 mln
	70	94,49 mln		106,30 mln				9,52 mln		3,78 mln		5,20 mln	219,28 mln

Tabela 44. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na warianty i scenariusze w IV roku prognozy (w zł).

Wariant	Zgłaszalność (%)	Pierwsza wizyta				Triage (HPV +)			Wizyta za 6 mies. (dla NILM w cytologii)				Test HPV za 3 lata (dla NILM w powtórnej cytologii)		Suma
		Pobranie		Diagnostyka		Pobranie	Diagnostyka		Pobranie		Diagnostyka		Pobranie	Diagnostyka	
		HPV-DNA / LBC	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	HPV-DNA	HPV-DNA / LBC	
Aktualny	11,04		11,38 mln		11,10 mln									22,48 mln	
	50		51,54 mln		50,28 mln									101,82 mln	
	70		72,15 mln		70,40 mln									142,55 mln	
1	11,04	8,97 mln	6,83 mln	10,09 mln		0,49 mln			0,27 mln		0,27 mln		0,27 mln	0,31 mln	27,49 mln

6,5	Zgłaszalność (%)	Pierwsza wizyta				Triage (HPV +)			Wizyta za 6 mies. (dla NILM w cytologii)				Test HPV za 3 lata (dla NILM w powtórnej cytologii)		Suma
		Pobranie		Diagnostyka		Pobranie	Diagnostyka		Pobranie		Diagnostyka		Pobranie	Diagnostyka	
		HPV-DNA / LBC	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	HPV-DNA	HPV-DNA / LBC	
	50	40,61 mln	30,92 mln	45,68 mln		2,21 mln			1,24 mln		1,21 mln		1,24 mln	1,39 mln	124,49 mln
	70	56,85 mln	43,29 mln	63,95 mln		3,10 mln			1,73 mln		1,69 mln		1,73 mln	1,95 mln	174,29 mln
3	11,04	8,97 mln		10,09 mln				0,90 mln		0,36 mln		0,49 mln	0,27 mln	0,31 mln	21,39 mln
	50	40,61 mln		45,68 mln				4,09 mln		1,62 mln		2,23 mln	1,24 mln	1,39 mln	96,86 mln
	70	56,85 mln		63,95 mln				5,73 mln		2,27 mln		3,13 mln	1,73 mln	1,95 mln	135,61 mln

Tabela 45. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na warianty i scenariusze w V roku prognozy (w zł).

6	Zgłaszalność (%)	Pierwsza wizyta				Triage (HPV +)			Wizyta za 6 mies. (dla NILM w cytologii)				Test HPV za 3 lata (dla NILM w powtórnej cytologii)		Suma
		Pobranie		Diagnostyka		Pobranie	Diagnostyka		Pobranie		Diagnostyka		Pobranie	Diagnostyka	
		HPV DNA / LBC	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	Cytologia klasyczna	Cytologia LBC	HPV DNA	HPV-DNA / LBC	
Aktualny	11,04		11,41 mln		11,13 mln										22,54 mln
	50		51,68 mln		50,42 mln										102,10 mln
	70		72,35 mln		70,59 mln										142,94 mln
1	11,04	8,99 mln	6,85 mln	10,11 mln		0,49 mln			0,27 mln		0,27 mln		0,27 mln	0,31 mln	27,56 mln
	50	40,72 mln	31,01 mln	45,81 mln		2,22 mln			1,24 mln		1,21 mln		1,24 mln	1,39 mln	124,83 mln
	70	57,00 mln	43,41 mln	64,13 mln		3,10 mln			1,74 mln		1,69 mln		1,74 mln	1,95 mln	174,76 mln
3	11,04	8,99 mln		10,11 mln				0,91 mln		0,36 mln	0,00 mln	0,49 mln	0,27 mln	0,31 mln	21,45 mln
	50	40,72 mln		45,81 mln				4,10 mln		1,63 mln	0,00 mln	2,24 mln	1,24 mln	1,39 mln	97,13 mln
	70	57,00 mln		64,13 mln				5,75 mln		2,28 mln	0,00 mln	3,14 mln	1,74 mln	1,95 mln	135,98 mln

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD 10 Rak szyjki macicy.	15
Tabela 2. Zestawienie i charakterystyka testów HPV DNA zatwierdzonych przez FDA (FDA.GOV, Zhu 2023). 20	
Tabela 3. Zestawienie kluczowych zaleceń wytycznych postępowania klinicznego w zakresie testów HPV DNA.	29
Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu.	32
Tabela 5. Definicje dot. czułości i swoistości.	33
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2.	34
Tabela 7. Wyniki badań z randomizacją – trafność diagnostyczna testu HPV DNA w porównaniu do cytologii klasycznej.	37
Tabela 8. Wyniki badań z randomizacją – trafność diagnostyczna testu HPV DNA w porównaniu do cytologii klasycznej.	38
Tabela 9. Wyniki badań z randomizacją – trafność diagnostyczna testu HPV DNA w porównaniu do cytologii klasycznej.	39
Tabela 10. Charakterystyka badania HIPPO.	41
Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu.	46
Tabela 12. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych włączonych do opracowania.	47
Tabela 13. Populacja docelowa objęta programem profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023 – oszacowanie dla kobiet w wieku 30-64 lat.	50
Tabela 14. Prognoza zgłaszalności w kolejnych latach realizacji PPRSzM dla wariantu aktualnego.	51
Tabela 15. Prognoza zgłaszalności w kolejnych latach realizacji PPRSzM dla wariantów 1 i 3.	51
Tabela 16. Zestawienie kosztów świadczeń przyjętych do analizy.	52
Tabela 17. Zestawienie wskaźników (%) populacji na poszczególnych etapach diagnostyki w realizowanym programie.	52
Tabela 18. Zestawienie poszczególnych procedur wykorzystanych do szacowania kosztów w analizowanych wariantach.	53
Tabela 19. Zestawienie prognozowanych wydatków płatnika publicznego w podziale na warianty, scenariusze zgłaszalności i lata.	53
Tabela 20. Zestawienie kosztów inkrementalnych wobec wariantu obecnego w podziale na warianty, scenariusze i lata prognozy.	54
Tabela 21. Wskaźnik uczestnictwa w programach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w wybranych krajach europejskich w latach 2013-2021 r. (EC.EUROPA.EU).	56
Tabela 22. Dane o realizacji programu profilaktyki w kierunku wykrywania raka szyjki macicy w Polsce latach 2012-2023 (NFZ dla Pacjenta).	57
Tabela 23. Źródła	59
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2024 r.	62
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2024 r.	62
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2024 r.	63
Tabela 27. Wykluczone badania.	64
Tabela 28. Metodyka badania ISRCTN23885553	65
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed. Data wyszukiwania: 29.04.2024 r.	68
Tabela 30. Wykluczone badania na etapie analizy pełnotekstowej	69

Tabela 31. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.	69
Tabela 32. Zakres oraz warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy- wariant aktualny i wariant proponowany (ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z 6-11-2023r.) (PPRSzM 2024).	73
Tabela 33. Szczegółowe zestawienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania testów HPV DNA w profilaktyce raka szyjki macicy.	76
Tabela 34. Podsumowanie stanu realizacji badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w oparciu o test HPV w wybranych krajach europejskich oraz główne cechy programów badań przesiewowych (dane opracowane w Raporcie Agencji nr WS.422.33.2023 z 15.02.2024 r.).	91
Tabela 35. Szczegółowe informacje w zakresie realizacji programów profilaktycznych raka szyjki macicy realizowanych w wybranych krajach (dane opracowane w Raporcie Agencji nr WS.422.33.2023 z 15.02.2024 r.).	93
Tabela 36. Liczba osób objętych programem profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023.	96
Tabela 37. Liczba świadczeniodawców realizujących program profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023.	97
Tabela 38. Analiza wyników badań cytologicznych etapu podstawowego programu profilaktyki raka szyjki macicy w okresie od 2013-2023.	97
Tabela 39. Roczna populacja do przebadania programem profilaktyki raka szyjki macicy w podziale na wiek w latach 2013-2023.	97
Tabela 40. Liczba oraz odsetek wykonań programu profilaktyki raka szyjki macicy w podziale na wiek w latach 2013-2023.	98
Tabela 41. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na warianty i scenariusze w I roku prognozy (w zł).	99
Tabela 42. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na warianty i scenariusze w II roku prognozy (w zł).	100
Tabela 43. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na warianty i scenariusze w III roku prognozy (w zł).	100
Tabela 44. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na warianty i scenariusze w IV roku prognozy (w zł).	100
Tabela 45. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na warianty i scenariusze w V roku prognozy (w zł).	101

Spis rysunków

Rysunek 1. Szacowany standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy wśród kobiet w wieku 25-64 lat w 2020 r. (IARC WHO).	16
Rysunek 2. Szacowany standaryzowany względem wieku współczynnik umieralności na raka szyjki macicy wśród kobiet w wieku 25-64 lat w 2020 r. (IARC WHO).	17
Rysunek 3. Umieralność z powodu raka szyjki macicy (ICD-10: B.1.15) wyrażona w liczbie zgonów / 100 tys. os. dla Polski, Unii Europejskiej i świata w roku 2019 w podziale na poszczególne kategorie wiekowe (IHME).	17
Rysunek 4. Liczba zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem szyjki macicy w Polsce w latach 2010 – 2020 w poszczególnych przedziałach wiekowych (KRN).	18
Rysunek 5. Zachorowalność i umieralność spowodowana rakiem szyjki macicy w Polsce w latach 2010-2020 w poszczególnych przedziałach wiekowych (KRN).	18
Rysunek 6. Wskaźnik zachorowalności i umieralności dla raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000-2020 (KRN).	19
Rysunek 7. Schemat postępowania diagnostycznego w ramach Programu Profilaktyki RSzM.	23
Rysunek 8. Proponowany algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat w skriningu opartym o testy hrHPV.	25

Rysunek 9. Rozważany algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat w skryningu opartym o testy hrHPV.	26
Rysunek 10. Skumulowana zapadalność (wykres A) i skumulowana śmiertelność (wykres B) zwizualizowane dla pierwszych 15 lat od zaproszenia do badania w obu ramionach badania. Niebieska krzywa przedstawia ramię HPV, a czerwona ramię cytologiczne. Przedziały ufności przedstawiono jako jasnoniebieskie i czerwone obszary (Vahteristo 2024).	36
Rysunek 11. Algorytm randomizacji kobiet rekrutowanych do projektu (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO).	42
Rysunek 12. Algorytm badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu cytologii (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO).	43
Rysunek 13. Algorytm badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu HPV (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO).	43