



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Cytologia na podłożu płynnym
Ocena zasadności zakwalifikowania badania jako świadczenia
gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych
w części dotyczącej Programu profilaktyki raka szyjki macicy

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.420.11.2024

Data ukończenia: 13.08.2024 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: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

ACS	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. <i>American Cancer Society</i>)
AGC	atypowe komórki nabłonka gruczołowego szyjki (ang. <i>atypical glandular cells</i>)
AIS	gruczolakorak in situ (ang. <i>adenocarcinoma in situ</i>)
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
GGPO	German Guideline Program in Oncology
GUS	Główny Urząd Statystyczny
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	wysoko onkogeny wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>high-risk human papillomavirus</i>)
HSIL	zmiana wewnątrz nabłonkowa dużego stopnia (ang. <i>high-grade squamous intraepithelial lesion</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
ITT	analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LBC	cytologia na podłożu płynnym (ang. <i>Liquid-Based Cytology</i>)
LSIL	zmiana śród nabłonkowa małego stopnia (ang. <i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
mRNA	informacyjny RNA (ang. <i>messenger RNA</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NILM	prawidłowe komórki nabłonka płaskiego i gruczołowego, brak zmian śród nabłonkowych 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
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PLN	złoty polski
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPRSzM	Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTKiPSM	Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
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
SIMP	System Informatyczny Monitorowania Profilaktyki
TBS	System Bethesda (ang. <i>The Bethesda System</i>)
UE	Unia Europejska
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>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Streszczenie	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	12
4. Problem decyzyjny	13
4.1. Problem zdrowotny.....	13
4.2. Oceniana technologia medyczna	17
4.3. Aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce.....	17
4.3.1. Porównanie zakresu oraz warunków realizacji proponowanego oraz aktualnego PPRSzM	19
4.4. Algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat	21
4.5. Opinie ekspertów klinicznych	21
4.6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
4.7. Alternatywne technologie medyczne.....	24
5. Analiza kliniczna	25
5.1. Metodyka analizy klinicznej.....	25
5.2. Badania włączone do przeglądu	25
5.2.1. Ocena jakości badań i ich ograniczenia	25
5.3. Wyniki analizy klinicznej (HPV DNA w <i>triage</i> z LBC vs. LBC)	26
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).....	30
6.1. Informacje ogólne.....	30
6.2. Opis badania	30
6.3. Wyniki „Pilotażu badań HPV DNA”	32
6.4. Ograniczenia	33
7. Przegląd analiz ekonomicznych.....	35
7.1. Metodyka.....	35
7.2. Wyniki analiz ekonomicznych włączonych do opracowania	35
8. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	37
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	37
8.2. Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	37
8.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie AOTMiT	37
8.3.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy	37
8.3.2. Wielkość populacji docelowej	38
8.3.3. Koszt świadczenia	39
8.3.4. Wyniki analizy	41
8.3.5. Ograniczenia	41

8.4. Podsumowanie	42
9. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach	44
9.1. Zgłaszalność na badania profilaktyczne raka szyjki macicy w Europie i w Polsce	44
9.1.1. Zgłaszalność w Europie	44
9.1.2. Zgłaszalność w Polsce	45
10. Piśmiennictwo	46
11. Załączniki.....	49
11.1. Zakres oraz warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy- wariant aktualny i wariant proponowany	49
11.2. Opinie ekspertów klinicznych	52
11.3. Rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej.....	57
11.4. Analiza kliniczna	67
11.4.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	67
11.4.2. Diagram selekcji badań.....	69
11.4.3. Badania pierwotne	70
11.5. Analiza ekonomiczna	73
11.5.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	73
11.5.2. Diagram selekcji badań.....	74
11.5.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu analiz.....	74
11.6. Dane otrzymane z Narodowego Funduszu Zdrowia	77
11.7. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – oszacowania kosztów dla poszczególnych lat analizy	80
11.8. Podsumowanie stanu realizacji programów badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w wybranych krajach.....	81
Spis tabel	84
Spis rysunków.....	86

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:
zlecenie Ministra Zdrowia z 19.07.2024 r., znak: DLG.748.24.2024.DG

Przedmiot zlecenia (z pisma zlecającego):

Cytologia na podłożu płynnym jako świadczenie gwarantowane w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu profilaktyki raka szyjki macicy.

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego**, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 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

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności zakwalifikowania badania - cytologia na podłożu płynnym jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy (PPRSzM). Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej (dalej:KŚOZ) cytologia na podłożu płynnym (LBC) wykonana byłaby w przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku testu HPV DNA. Populację docelową stanowią kobiety w wieku 25-64 lata.

Przedmiotowe badanie stanowiło już przedmiot analiz w procesie oceny „Testu HPV-DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, jako jeden w wariantów stosowanych przy wykonywaniu przedmiotowego testu. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w rekomendacji nr 50/2024 z dnia 4 czerwca 2024 r., uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej pn.„Test HPV-DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, sugerując stosowanie tego testu w triage z cytologią na podłożu płynnym (LBC).

Mając na względzie, iż zastosowanie testu HPV-DNA w powyższym wariantcie wiąże się z koniecznością zakwalifikowania LBC jako świadczenia gwarantowanego, na zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące wydania rekomendacji w sprawie zasadności kwalifikacji cytologii na podłożu płynnym jako świadczenia gwarantowanego w zakresie Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystania testu HPV – DNA w *triale* z LBC.

W toku prac przeanalizowano:

- aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy,
- wytyczne praktyki klinicznej wykonania cytologii na podłożu płynnym w przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku testu HPV DNA w profilaktyce raka szyjki macicy,
- dowody skuteczności testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w *triale* z LBC (tzw. *reflex testing*) w porównaniu do cytologii klasycznej i/lub LBC,
- wyniki *Pilotażu badań HPV DNA*,
- opublikowane analizy kosztów/efektywności-kosztów testu molekularnego HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w *triale* z 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 *triale* z LBC w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w PPRSzM,
- programy profilaktyczne raka szyjki macicy realizowane w innych krajach.

W związku z rozbieżnością kryterium wieku dla kobiet kwalifikujących się do testu HPV DNA (od 30. r.ż. zgodnie z przekazanym wcześniej projektem PPRSzM na rok 2024, wytyczne kliniczne) i LBC w przedmiotowym zleceniu (od 25. r.ż., wytyczne PTGiP 2024, PTKiPSM 2022), należy zaznaczyć, że wiek kwalifikacji do obu badań powinien być zbieżny.

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 wywołanych 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 i technologie alternatywne

Technologią ocenianą jest cytologia na podłożu płynnym (ang. *liquid-based cytology*, **LBC**) zwana także cytologią cienkowarstwową stanowi modyfikację tradycyjnej metody badania cytologicznego. LBC może być

stosowana samodzielnie jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku RSzM lub w połączeniu z testem HPV DNA w *triage*. W LBC wymaz z szyjki macicy pobierany jest na specjalne podłoże płynne, co umożliwia wykonanie testu na obecność materiału genetycznego HPV z jednej próbki. W praktyce możliwe są różne strategie wykorzystujące LBC i test na obecność HPV:

- **LBC w *triage* po uzyskaniu dodatniego wyniku testu na obecność HPV (wnioskowane świadczenie),**
- LBC jako podstawowe badanie przesiewowe w *triage* z testem na obecność HPV,
- *co-testing* (test połączony, jednoczesowe pobranie i analiza wyników).

Aktualnie finansowaną ze środków publicznych **technologią alternatywną** dla testu HPV DNA w *triage* z LBC **jest cytologia klasyczna.**

Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności testu HPV DNA w *triage* z LBC w porównaniu do cytologii klasycznej. Nie zidentyfikowano żadnych badań porównujących test molekularny HPV DNA w *triage* z LBC do cytologii klasycznej. Brak badań porównujących do cytologii klasycznej może wynikać z faktu, że w większości krajów badania przesiewowe przejście z cytologii klasycznej na LBC, a następnie dodanie do ścieżki testów hrHPV. Z tego względu do analizy klinicznej włączono trzy badania RCT dotyczące porównania testu HPV DNA w *triage* z LBC vs. LBC (Nygard 2022, Elfstrom 2021 i Ogilvie 2017). Do badań klinicznych włączano pacjentki w wieku 25-65 r.ż. (Ogilvie 2017), 34-69 r.ż. (Nygard 2022), 30-64 r.ż. (Elfstrom 2021).

Wykorzystanie testu HPV DNA w *triage* z LBC w badaniach przesiewowych w kierunku RSzM było związane z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w porównaniu do LBC w wykrywaniu: CIN2 (Elfstrom 2021), CIN2+ (Nygard 2022; Ogilvie 2017), CIN3+ (Nygard 2022, Ogilvie 2017). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wykrywaniu zmian CIN2+, CIN3 (Elfstrom 2021), raka szyjki macicy (Nygard 2022 i Elfstrom 2021), a także w zakresie 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. Zgodnie z protokołem badania u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV DNA wykonywano *reflex* LBC. 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 *triage* z LBC 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 pięć wytycznych klinicznych, w tym dwie krajowe (PTGiP 2024 i PTKiPSM 2022) i trzy zagraniczne (GGPO 2022, CDC 2021, WHO 2021).

Polskie wytyczne zalecają skrining oparty o hrHPV w *triage* z LBC (PTGiP 2024; PTKiPSM 2022). W przypadku braku możliwości prowadzenia przesiewu w oparciu o hrHPV w *triage* z LBC rozważane mogą być inne metody, np.: *co-testing*, tylko LBC, tylko cytologia klasyczna (PTKiPSM 2022). **Polskie wytyczne zalecają rozpoczęcie przesiewu w kierunku RSzM z wykorzystaniem testu hrHPV w *triage* z LBC u kobiet w wieku od 25 r.ż.**

Test hrHPV jest wymieniony we wszystkich rekomendacjach zagranicznych jako preferowane podstawowe badanie przesiewowe w kierunku RSzM. W większości rekomendacji postępowanie weryfikacyjne do testu hrHPV stanowiło LBC (test hrHPV w *triage* z LBC). Zalecenia międzynarodowe dotyczące wieku kobiet, kwalifikujących się do badania przesiewowego wahały się od 20.-25. r.ż. do 64.-69. r.ż. Zastosowanie testu hrHPV w *triage* z LBC rekomendowano od 30. r.ż. (GGPO 2022; WHO 2021; CDC 2021). Wytyczne wskazywały, że wykonywanie

przesiewu testem hrHPV u kobiet poniżej 30 r.ż. może prowadzić do nadrozpoznowalności (zmiany CIN2+) i nadmiarowego leczenia, które może być ograniczone zastosowaniem testów selekcyjnych (np. test hrHPV w *triage* z LBC).

W niektórych krajach (Kanada, Australia) stosuje się już obecnie przesiew testem hrHPV w *triage* z LBC u kobiet od 25. r.ż. (BCC 2024; CCA 2024; CADTH 2019).

Opinie ekspertów

Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia odstąpiono od ponownego występowania o opinię ekspertów klinicznych. Poniżej podsumowano opinie dwóch ekspertów, które pozyskano w trakcie prac analitycznych dotyczących oceny zasadności zakwalifikowania testu HPV DNA jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w PPRSzM (opracowanie analityczne WS.422.33.2023).

W opinii **ekspertów test HPV DNA powinien być stosowany w *triage* z cytologią na podłożu płynnym (LBC)**, która wykonywana by była u kobiet w przypadku otrzymania dodatniego wyniku testu HPV DNA. Dzięki możliwości wykonania testu HPV DNA i LBC z tej samej próbki nie ma konieczności ponownego wzywania pacjentki.

Analiza ekonomiczna

Nie odnaleziono nowo opublikowanych analiz ekonomicznych. Do opracowania włączono dwie analizy uwzględnione w poprzednim opracowaniu Agencji (WS.420.5.2024): analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA; Lew 2017 dla Australii) oraz analizę efektywności kosztów (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA; Popadiuk 2016 dla Kanady).

Włączone analizy wskazały niższe koszty profilaktyki raka szyjki macicy przy użyciu testu HPV (z cytologią w *triage*) w porównaniu z cytologią. 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. r.ż. wykonywano cytologię, a kobietom od 30. do 65. r.ż. wykonywano test HPV DNA z cytologią w *triage* jest dominująca względem samej cytologii.

Analiza wpływu finansowania świadczenia na system ochrony zdrowia

Oszacowanie kosztów przeprowadzono dla kobiet z populacji ogólnej w wieku od 30 do 64 lat oraz w wieku od 25 do 64 lat.

W przypadku kobiet 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 w *triage* z LBC do profilaktyki raka szyjki macicy prognozowane 5-letnie:

- wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą od 146 do 927 mln zł,
- inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą od 34 do 216 mln zł.

W przypadku oszacowań dla **populacji kobiet w wieku od 25 do 64 lat**, tj. w przypadku rozszerzenia kryterium wieku o kobiety od 25. do 30. r.ż. można spodziewać się proporcjonalnego wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. 14% w stosunku do populacji od 30. do 64. r.ż. W tym wariantcie **prognozowane 5-letnie**:

- wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą **od 0,2 do 1,1 mld zł**,
- inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą **od 39 do 246 mln zł**.

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. W Danii rodzaj badania przesiewowego zależy od wieku kobiety oraz jej daty urodzenia, gdzie wykonywane są zarówno LBC, jak i test HPV. W dwóch krajach (Włochy – w zależności od regionu i Hiszpanii – w zależności od grupy wiekowej) jako podstawowe badanie wykorzystuje się test HPV lub cytologię (LBC lub klasyczna). W Niemczech kobiety między 20. a 34. r.ż. poddawane są

badaniom cytologicznym (CC lub LBC), natomiast u kobiet powyżej 35 r.ż. przeprowadza się *co-testing* (cytologia + test HPV). Cytologia klasyczna jest podstawowym badaniem w Czechach, natomiast LBC – w Belgii.

W większości państw po otrzymaniu dodatniego wyniku testu hrHPV wykonuje się LBC (Holandia, Włochy, Szwecja, Finlandia, Hiszpania, Norwegia, Dania, Anglia, Walia oraz Szkocja), natomiast cytologia klasyczna wykonywana jest w Turcji.

Wnioski

- Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie testu HPV jako podstawowe badanie przesiewowe w profilaktyce raka szyjki macicy w *triage* (*reflex testing*) z LBC. **Zależnie od wytycznych zalecany wiek rozpoczęcia przesiewu testem hrHPV w *triage* z LBC waha się między 25. r.ż. a 30. r.ż. Polskie wytyczne zalecają rozpoczęcie przesiewu z wykorzystaniem testu hrHPV w *triage* z LBC u kobiet w wieku od 25 r.ż.** (PTGiP 2024 i PTKiPSM 2022). Test HPV (ogółem) jest podstawowym badaniem przesiewowym w większości uwzględnionych w analizie krajów, a we wszystkich z nich, poza Turcją, w *triage* – po uzyskaniu dodatniego wyniku testu HPV wykonuje się LBC.
- Dowody naukowe wskazują, że test HPV DNA w *triage* z LBC charakteryzował się z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w porównaniu do LBC w wykrywaniu: CIN2 (Elstrom 2021), CIN2+ (Nygard 2022; Ogilvie 2017), CIN3+ (Nygard 2022, Ogilvie 2017). Zastosowanie testu hrHPV jako podstawowego testu przesiewowego w *triage* z LBC w PPRSzM w Polsce wykazało ponad dwukrotne zwiększenie odsetka wykryć zmian śród nabłonkowych CIN1 i CIN2+ oraz ponad 1,5-krotnie zwiększenia odsetka wykryć zmian CIN3+ w stosunku do badania cytologicznego.
- W opinii ekspertów test HPV powinien być stosowany w *triage* z LBC, która wykonywana by była u kobiet w przypadku otrzymania dodatniego wyniku testu HPV DNA.
- Zależnie od przyjętego scenariusza **w horyzoncie pięcioletnim inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) dla populacji kobiet w wieku 30-64 lat wyniosą od 34 do 216 mln zł, natomiast dla populacji kobiet w wieku 25-64 lata od 39 do 246 mln zł** (w zależności od zgłaszalności).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Podstawa prawna i historia zlecenia: pismem znak DLG.748.24.2024.DG z 19 lipca 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 cytologii na podłożu płynnym jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu profilaktyki raka szyjki macicy.

Wraz ze zleceniem Ministerstwo Zdrowia przekazało Kartę Świadczenia Opieki Zdrowotnej, w której zostało doprecyzowane, że cytologia na podłożu płynnym wykonywana by była u kobiet w wieku 25-64 lata w przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku testu HPV DNA.

Niniejsze zlecenie wiąże się merytorycznie z wcześniejszymi ocenami Agencji dotyczącymi:

- zasadności zakwalifikowania testu HPV DNA jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy (opracowanie analityczne WS.422.33.2023). Opinia Prezesa została wydana 20 lutego 2024 r. (BP.422.2.2024.AZ);
- 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. (opracowanie analityczne WS.420.5.2024); 4 czerwca 2024 r. została wydana pozytywna rekomendacja nr 50/2024 sugerująca stosowanie ocenianej technologii w triage z cytologią na podłożu płynnym (LBC), jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w PPRSzM.

3.1. Historia korespondencji

Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia, a także ze względu na fakt, iż Wariant 3 ze zlecenie MZ pismo znak: DLG.4020.11.2023.EM, pokrywa się zakresowo z przedmiotowym zleceniem, odstąpiono od występowania o opinię ekspertów klinicznych oraz Prezesa NFZ.

4. Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena zasadności zakwalifikowania cytologii na podłożu płynnym jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu profilaktyki raka szyjki macicy.

Zgodnie z KŚOZ do badania LBC byłyby kwalifikowane kobiety w wieku 25-64 lata. Materiał z szyjki macicy zostanie pobrany na podłoże płynne jako element badania przesiewowego w Programie profilaktyki raka szyjki macicy. Ocena mikroskopowa pobranego materiału zostanie wykonana w przypadku dodatniego wyniku testu HPV DNA.

W toku prac przeanalizowano:

- aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy (PPRSzM),
- wytyczne praktyki klinicznej wykonania LBC w przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku testu HPV DNA w profilaktyce raka szyjki macicy,
- dowody skuteczności testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w *triage* z LBC (tzw. *reflex testing*) w porównaniu do cytologii klasycznej,
- wyniki *Pilotażu badań HPV DNA*,
- opublikowane analizy kosztów/efektywności-kosztów testu molekularnego HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w *triage* z 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 *triage* z LBC w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w PPRSzM,
- programy profilaktyczne raka szyjki macicy realizowane w innych krajach.

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,

suchnąca 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 śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN), która w zależności od nasilenia zmian może zostać określona od CIN1 do CIN3 i raka.

CIN1 to płaskonabłonkowa zmiana śródnamionkowa 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).

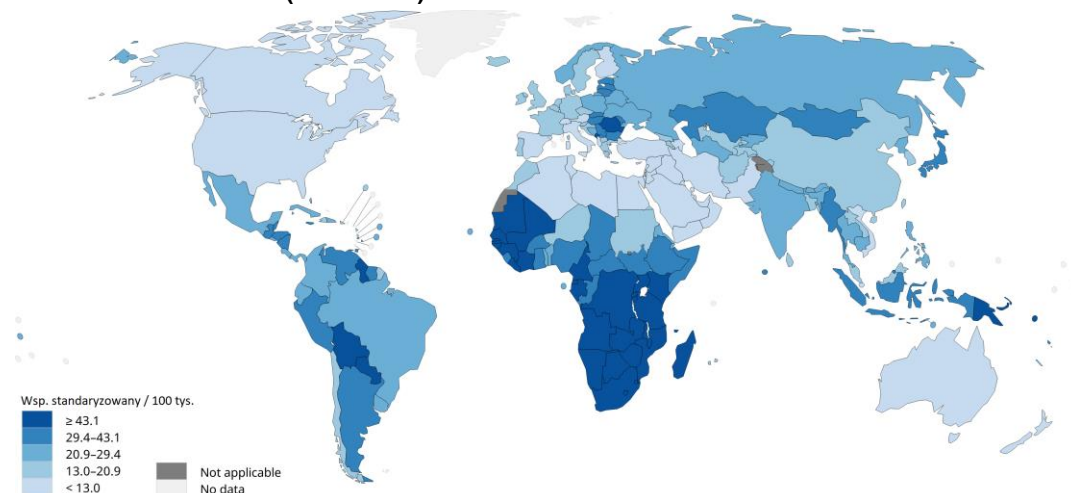
Leczenie

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).

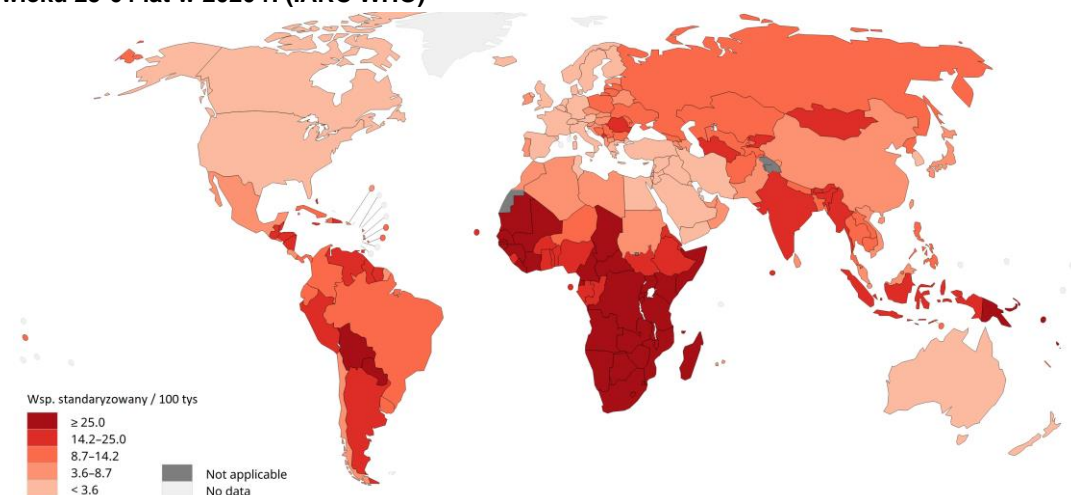
Epidemiologia

Rak szyjki macicy, obejmujący dwa główne typy histologiczne: rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak, 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)

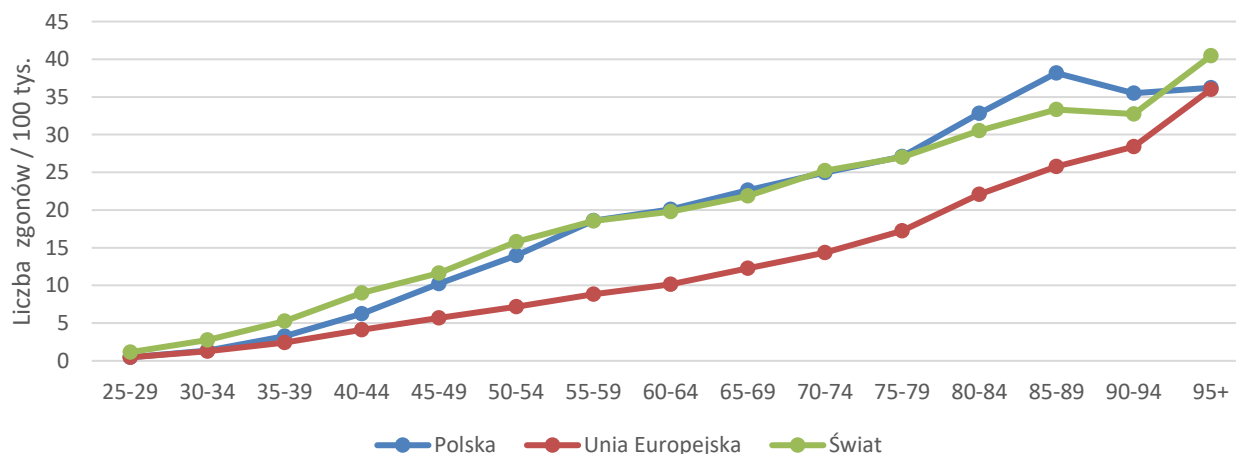


Rysunek 2. Szacowany standaryzowany względem wieku współczynnik umieralności na raka szyjki macicy wśród kobiet w wieku 25-64 lat w 2020 r. (IARC WHO)



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).

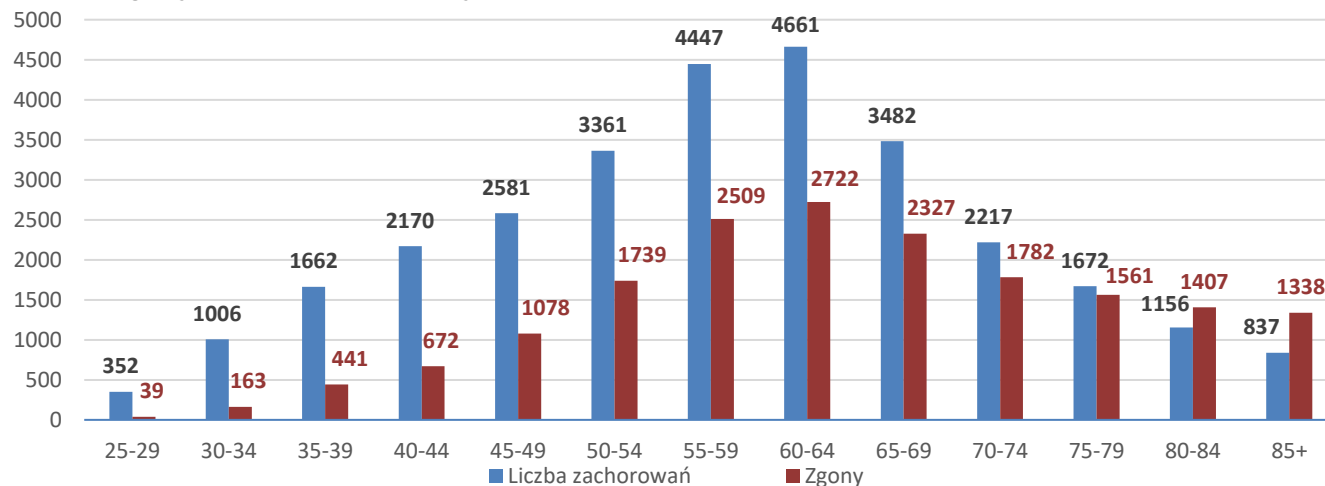
Rysunek 3. Umieralność z powodu raka szyjki macicy (ICD-10: B.1.15) wyrażona w liczbie zgonów / 100 tys. os. dla Polski, Unii Europejskiej i świata w roku 2019 w podziale na poszczególne kategorie wiekowe (IHME)



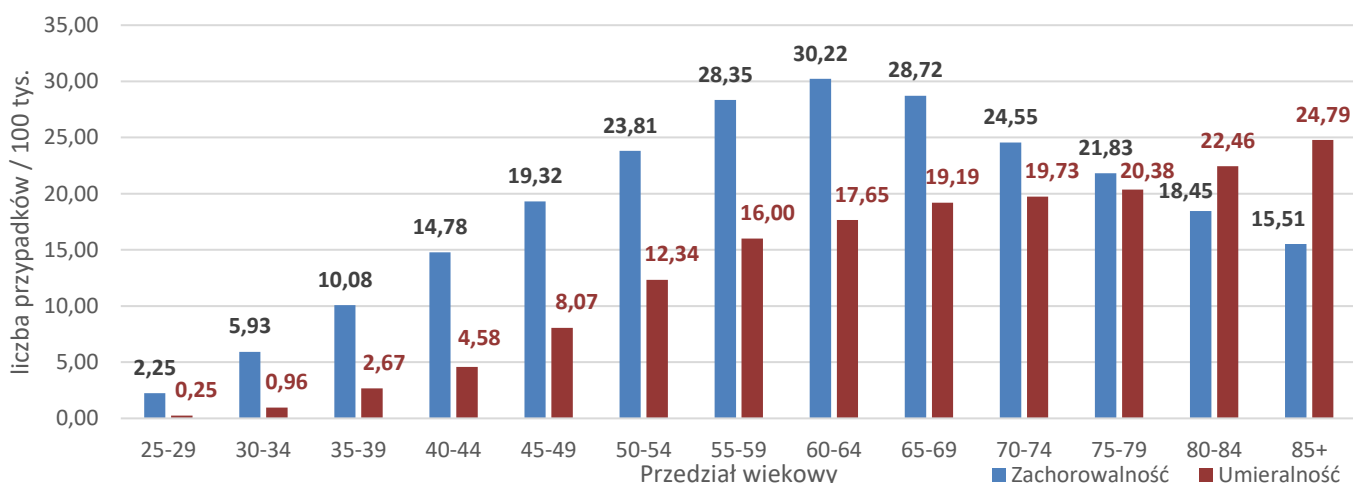
Polska

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 (4 661 i 2 722).

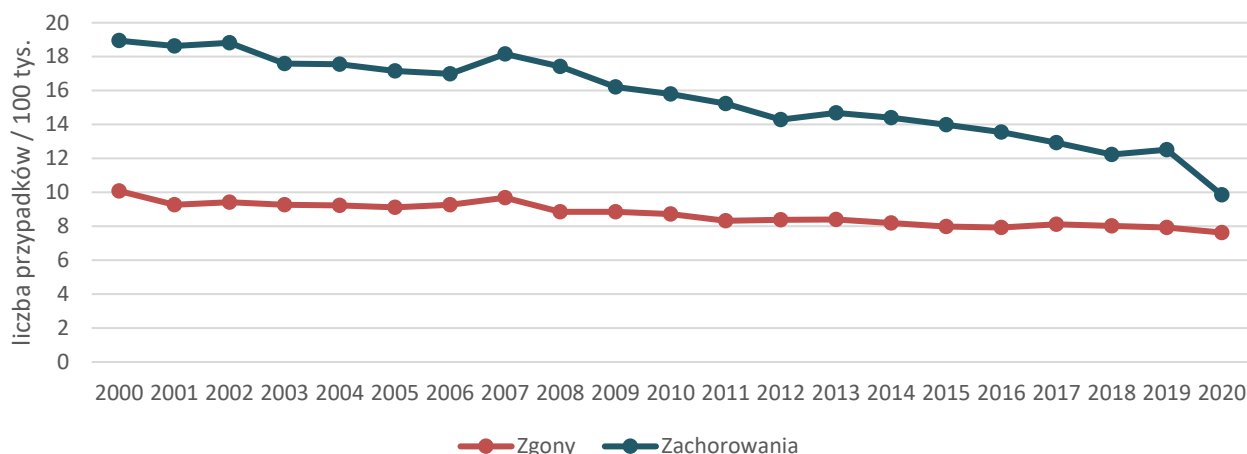
Rysunek 4. Liczba zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem szyjki macicy w Polsce w latach 2010–2020 w poszczególnych przedziałach wiekowych (KRN)



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 wywoływanych 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

Cytologia na podłożu płynnym (ang. *liquid-based cytology*, LBC) zwana także cytologią cienkobarstwową stanowi modyfikację tradycyjnej metody badania cytologicznego. Złuszczone komórki nabłonkowe uzyskane z tarczy i kanału szyjki macicy przenosi się do probówki z płynem utrwalającym (płynne medium transportowe). Podczas obróbki laboratoryjnej pobrany materiał jest filtrowany i w automatyczny sposób rozprowadzany na powierzchni szkiełka mikroskopowego, a następnie barwiony. Technika ta pozwala na przefiltrowanie i oddzielenie z zawiesiny większości zanieczyszczeń (krew, komórki zapalne), zmniejszając błąd pobrania materiału i odczytu (Wrześniewska 2013).

LBC może być stosowana samodzielnie jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku RSzM. W technice LBC wymaz z szyjki macicy pobierany jest na specjalne podłoże płynne, a nie jak ma to miejsce w cytologii klasycznej – na szkiełko mikroskopowe. Umożliwia to wykonanie testu na obecność materiału genetycznego HPV z jednej próbki. W praktyce możliwe są różne strategie wykorzystujące LBC i test na obecność HPV:

- LBC w *triage* po uzyskaniu dodatniego wyniku testu na obecność HPV (wnioskowane świadczanie),
- LBC jako podstawowe badanie przesiewowe w *triage* z testem na obecność HPV,
- *co-testing*.

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:

- liczba kobiet w populacji określonej programem,
- liczba kobiet, do których wysłano imienne zaproszenia,
- liczba kobiet, które zgłosiły się do programu po otrzymaniu zaproszenia,
- liczba kobiet, które zostały poinformowane przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej o konieczności wykonania badania cytologicznego;

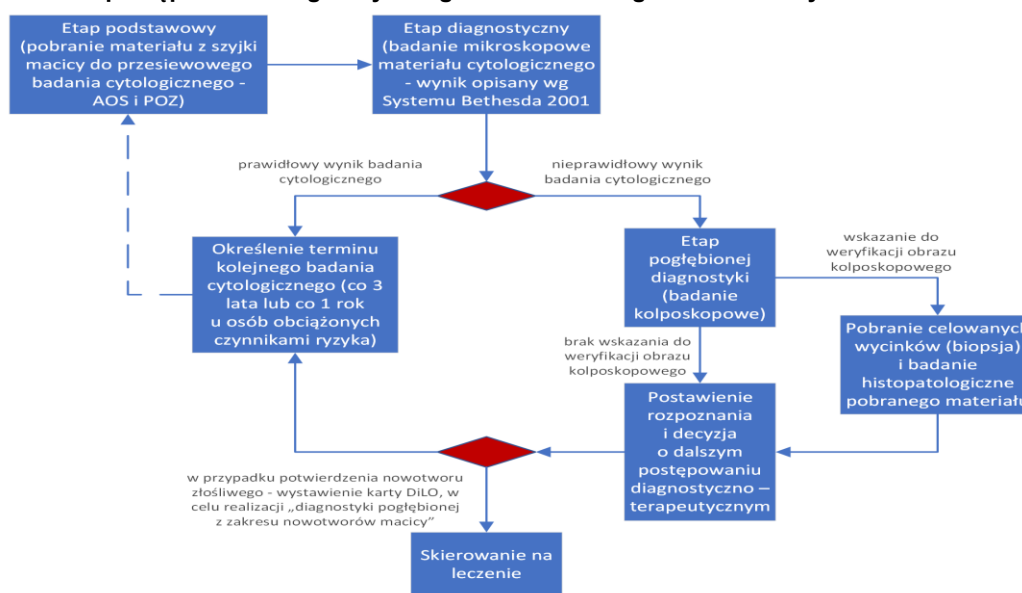
2) efekty badań:

- liczba kobiet, u których wykonano badanie cytologiczne,
- liczba kobiet z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego,
- liczba kobiet skierowanych do etapu pogłębionej diagnostyki,
- liczba kobiet, którym zalecono ponowne badanie po 12 miesiącach,
- liczba kobiet z rozpoznaniem stanu przedrakowego,
- 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:

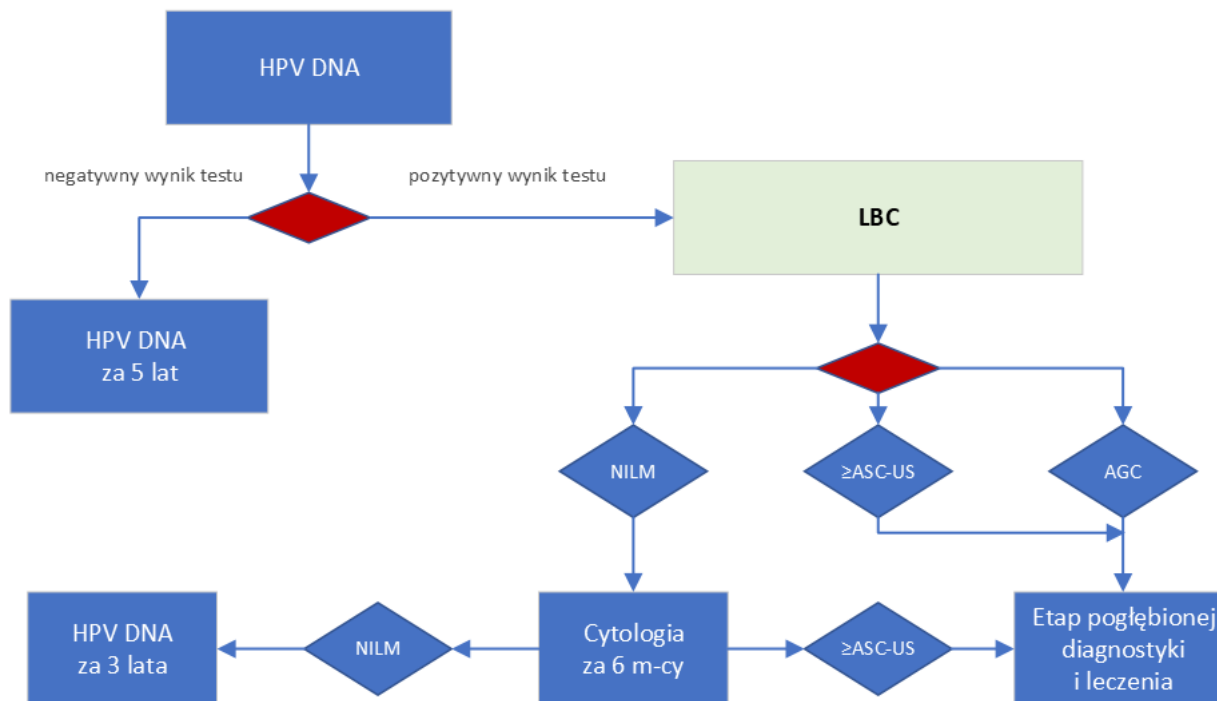
Etap podstawowy

[Redacted text block]

4.4. Algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat

Poniżej przedstawiono proponowany algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat w skriningu opartym o testy hrHPV (Rysunek 8).

Rysunek 8. Proponowany algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat w skriningu opartym o testy hrHPV w *triage* z LBC



4.5. Opinie ekspertów klinicznych

Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia, a także ze względu na fakt, iż Wariant 3 ze zlecenie MZ pismo znak: DLG.4020.11.2023.EM, pokrywa się zakresowo z przedmiotowym zleceniem, odstąpiono od występowania o opinię ekspertów klinicznych. Poniżej przedstawiono podsumowanie opinii dwóch ekspertów, które pozyskano w trakcie prac analitycznych dotyczących oceny zasadności zakwalifikowania testu HPV DNA jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy (opracowanie analityczne WS.422.33.2023).

W opinii ekspertów test HPV DNA powinien być stosowany w *triage* z cytologią na podłożu płynnym, która wykonywana by była u kobiet w przypadku otrzymania dodatniego wyniku testu HPV DNA. Dzięki możliwości wykonania testu HPV DNA i LBC z tej samej próbki nie ma konieczności wzywania pacjentki na ponowne pobranie wymazu. Ekspert 1 wskazuje, że najskuteczniejszą rekomendowaną technologią medyczną stosowaną w skriningu RSzZM jest cytologia płynna wraz z testem HPV DNA. Według ekspertów laboratoria w Polsce są przygotowane na przejście z wykonywania cytologii klasycznej na cytologię na podłożu płynnym.

W opinii Eksperta 2 aktualnie brak jest „złotego standardu” postępowania diagnostycznego po dodatnim teście hrHPV na świecie i zastosowanie mają liczne algorytmy postępowania weryfikującego (*triage*) z uwzględnieniem wyników następujących badań dodatkowych jako testów selekcji: cytologia na podłożu płynnym lub konwencjonalna, genotypowanie HPV 16/18, genotypowanie pozostałych genotypów hrHPV w panelach w zależności od ryzyka CIN3+, pełne genotypowanie 14 genotypów hrHPV, testy immunocytochemiczne p16 i Ki67, molekularne badania metylacyjne. Ekspert 2, wskazuje również, że LBC jest podstawowym testem selekcji (*triage*) stosowanym w ogromnej większości programów badań przesiewowych opartych na badaniach hrHPV a połączenie diagnostyki hrHPV z konwencjonalnym badaniem cytologicznym (ocenianym tylko w przypadku dodatniego wyniku hrHPV) było stosowane tylko w tureckim programie profilaktyki RSzZM.

Według Ekspertów 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 z ekspertów wskazał, że objęcie kobiet w wieku 25-29 lat badaniami przesiewowymi opartymi na hrHPV w Polsce wymaga dalszych analiz.

W załącznikach (Tabela 21) zestawiono pełne treści opinii otrzymanych od ekspertów.

4.6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 31.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie w celu aktualizacji informacji dot. rekomendacji w zakresie programów profilaktycznych raka szyjki macicy opisanych w opracowaniu AOTMiT WS.420.5.2024. 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:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM), <https://kolposkopia.info/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO); <https://www.asco.org/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance>
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>
- Guidelines International Network (GIN), <https://g-i-n.net/>
- 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/>
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>
- The Registered Nurses Association of Ontario, <https://rnao.ca/>
- Institute for Clinical Systems Improvement, <https://www.icsi.org/>
- Trip Data Base, <https://www.tripdatabase.com/>

Odnaleziono jedno nowo opublikowane rekomendacje PTGiP 2024 dotyczące algorytmu badań przesiewowych oraz postępowania w przypadku wyników nieprawidłowych w ramach PPRSzM po wprowadzeniu diagnostyki wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka. Do opracowania włączono także siedem wytycznych i zaleceń uwzględnionych w poprzednim raporcie Agencji: trzy wytyczne zagraniczne (GGPO 2022, WHO 2021, CDC 2021), jedno rekomendacje krajowe (PTKiPSM 2022) oraz trzy zalecenia zagraniczne dotyczące prowadzenia przesiewów (BCC 2024, CCA 2022, CADTH 2019).

Wytyczne i zalecenia 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.

Polskie wytyczne zalecają skrining oparty o hrHPV w *triage* z LBC (PTGiP 2024; PTKiPSM 2022). W przypadku braku możliwości prowadzenia przesiewu w oparciu o hrHPV w *triage* z LBC rozważane mogą być inne metody, np.: *co-testing*, tylko LBC, tylko cytologia klastyczna (PTKiPSM 2022). Polskie wytyczne zalecają rozpoczęcie przesiewu w kierunku RSzM z wykorzystaniem testu hrHPV w *triage* z LBC u kobiet od 25 r.ż.

Test HPV jest wymieniony we wszystkich rekomendacjach zagranicznych jako preferowane podstawowe badanie przesiewowe w kierunku RSzM.

W ramach rekomendowanych metod postępowania weryfikującego (*triage*) w przypadku dodatniego wyniku podstawowego testu przesiewowego HPV zalecane jest badanie cytologiczne (PTGiP 2024, BCC 2024, CCA 2022, PTKiPSM 2022, CADTH 2019) lub częściowe genotypowanie HPV (CADTH 2019). WHO sugeruje wykonanie częściowego genotypowania, kolposkopii, VIA lub cytologii (wybór zależy od wykonalności, szkolenia, zapewnienia jakości programu i zasobów w poszczególnych krajach). Cytologia na podłożu płynnym jako postępowanie weryfikujące przy dodatnim wyniku testu HPV wskazana jest w polskich wytycznych (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022) oraz dwóch zaleceniach zagranicznych (BCC 2024, CCA 2022). Pozostałe wytyczne i zalecenia nie wymieniają konkretnego rodzaju cytologii lub wskazują na możliwość wykonywania zarówno LBC, jak i cytologii konwencjonalnej (WHO 2021, CADTH 2019).

Kryterium wieku do rozpoczęcia badania przesiewowego zalecane w wytycznych międzynarodowych obejmowało kobiety w wieku od 20.-25. r.ż. do 64.-69. r.ż. W przypadku, gdy podstawowym badaniem przesiewowym jest test HPV DNA z cytologią w *triage* zaleca się rozpoczęcie badań przesiewowych powyżej 25 r.ż. (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022, BCC 2024, CCA 2022, CADTH 2019) lub powyżej 30 r.ż. (GGPO 2022, WHO 2021, CDC 2021).

Poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej w zakresie ocenianego problemu zdrowotnego. Szczegółowe zestawienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących badań przesiewowych w profilaktyce raka szyjki macicy przedstawiono w załączniku 11.3.

Tabela 2. Zestawienie kluczowych zaleceń wytycznych postępowania klinicznego w zakresie programów profilaktyki RSzM

Źródło	Populacja docelowa	Podstawowe badania przesiewowe	Interwał	Postępowanie weryfikujące po HPV +	Dodatkowe informacje (grupy ryzyka, zalecane interwały między testami)
Rekomendacje krajowe					
PTGiP 2024	Kobiety w wieku od 25 do 64 lat	test hrHPV	5 lat	LBC	Algorytmy dotyczą ogólnej populacji kobiet — będących poza grupami ryzyka i szczególnymi kohortami, takimi jak osoby poddane immunosupresji, z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami odporności lub wchodzącymi do programu profilaktyki po leczeniu zmian śródnaślennych.
PTKiPSM 2022	kobiety >25 r.ż.	test hrHPV z następującą cytologią dla wyników hrHPV dodatnich - preferowane test HPV + LBC (<i>co-testing</i>) - opcjonalne W przypadku braku możliwości wykonania testu hrHPV lub <i>co-testingu</i> : LBC (zalecana) lub cytologia klasyczna (akceptowalna, gdy niedostępna jest LBC).	3-5 lat	LBC	W grupie osób z deficytem odporności badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy powinny być przeprowadzane obowiązkowo co 12 miesięcy.
Rekomendacje zagraniczne					
GGPO 2022	Kobiety >20 r.ż. (ogółem) >30 r.ż. (hrHPV)	test HPV test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>)	3-5 lat	brak danych	-
CDC 2021	Kobiety 21/25-30 r.ż (cytologia) - screening cytologiczny >30 r.ż. (hrHPV)	Preferowane w równym stopniu: cytologia test HPV test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>)	3-5 lat	cytologia	<u>Osoby z obniżoną odpornością (np. zakażenie wirusem HIV)</u> 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 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 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.
Zalecenia dotyczące prowadzenia przesiewów					
BCC 2024	Kobiety w wieku 25-69 lat	test HPV z częściowym genotypowaniem, LBC	3 lata – LBC 5 lat – test HPV	LBC	<u>Osoby z obniżoną odpornością z</u> 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).

Źródło	Populacja docelowa	Podstawowe badania przesiewowe	Interwał	Postępowanie weryfikujące po HPV +	Dodatkowe informacje (grupy ryzyka, zalecane interwały między testami)
Rekomendacje krajowe					
CCA 2022	Kobiety w wieku 25-69	test HPV z częściowym genotypowaniem	5 lat	LBC	<p><u>Kobiety z niedoborem odporności</u>, u których nie wykryto onkogennych typów HPV, powinny być badane przesiewowo co 3 lata.</p> <p><u>Kobiet z zakażeniem HIV</u> w wieku od 25 do 74 lat powinny uczestniczyć w badaniach co 3 lata.</p> <p>Badanie przesiewowe co 3 lata zgodnie z zaleceniami dla kobiet zakażonych wirusem HIV i biorców przeszczepów narządów litych:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety z wrodzonym (pierwotnym) niedoborem odporności kobiety leczone immunosupresyjnie z powodu choroby autoimmunologicznej (np. nieswoistego zapalenia jelit, tocznia rumieniowatego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia nerwu wzrokowego, sarkoidozy) biocyzy allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego leczeni z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. <p><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).</p>
CADTH 2019	Kobiety >25 r.ż.	test HPV - preferowane cytologia - opcjonalne	5 lat	test HPV 16/18 cytologia (klasyczna lub LBC)	-

* *triage* rozumie się jako algorytm postępowania weryfikującego z uwzględnieniem wyników 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 w *triage* z LBC, 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 szpatułki lub specjalnej szczoteczki z miejsca przejścia nabłonka gruczołowego wyściełającego kanał szyjki macicy w nabłonek wielowarstwowy płaski pokrywający tarczę części pochwowej szyjki macicy (tzw. strefa przejściowa). Zebrany materiał rozprawdza się następnie na szkiełku. Rozmaz jest utrwalany oraz wybarwiany i następnie poddawany ocenie mikroskopowej (Szczeklik 2023).

Alternatywne technologie, które nie są finansowane ze środków publicznych to: cytologia na podłożu płynnym, 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 LBC** w porównaniu do cytologii klasycznej, w dniu 29.07.2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację wcześniejszego przeglądu systematycznego Agencji (WS.420.5.2024) w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 11.4. 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 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 3. 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>triale</i> z cytologią na podłożu płynnym (LBC) (tzw. <i>reflex-testing</i>)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia, np. • <i>co-testing</i> jako podstawowe badanie przesiewowe
Komparator (C)	cytologia klasyczna	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia, np.: • <i>co-testing</i> jako podstawowe badanie przesiewowe
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)	Publikacje w postaci abstraktu, Publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

5.2. Badania włączone do przeglądu

Nie zidentyfikowano żadnych badań porównujących test molekularny HPV DNA w *triale* z cytologią na podłożu płynnym do cytologii klasycznej, z tego względu do analizy klinicznej włączono badania dotyczące porównania testu molekularnego HPV DNA w *triale* z LBC vs. LBC.

Brak badań porównujących test molekularny HPV DNA w *triale* z LBC do cytologii klasycznej może wynikać z faktu, że w większości krajów naturalną ścieżką ewolucji finansowania ze środków publicznych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy było przejście z cytologii klasycznej na LBC jako podstawowego badania przesiewowego, dopiero w późniejszym czasie dodawano do ścieżki diagnostycznej test HPV DNA. Stąd badania kliniczne porównujące skuteczność HPV DNA + LBC odnoszą się do LBC wykonywanej jako badanie samodzielne.

Do analizy klinicznej włączono trzy badania RCT: Nygard 2022, Elfstrom 2021 i Ogilvie 2017, które zostały opisane w raporcie WS.422.33.2023.

5.2.1. Ocena jakości badań i ich ograniczenia

Analizę kliniczną oparto o badania RCT charakteryzujące się bardzo wysoką liczebnością analizowanej populacji, tj. od 25 tys. (Ogilvie 2017) do 220 tys. (Elfstrom 2021) kobiet. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg Wytucznych oceny technologii medycznych AOTMiT (2016), badania RCT są najwyższej jakości badaniami pierwotnymi stosowanym w ocenie technologii medycznych.

W toku analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia włączonych badań klinicznych:

Ogilvie 2017

- Przetawiono wyniki wyłącznie rundy I badania HPV FOCAL (12-miesięczny follow-up); zakładany follow-up w badaniu: 48 miesięcy.
- Nie podano danych umożliwiających weryfikację wnioskowania na temat istotności statystycznej uzyskanych różnic pomiędzy grupami w zakresie wskaźników wykrywalności zmian CIN2+, CIN3+.
- W grupie kobiet zrandomizowanych do ramienia LBC, u kobiet z wynikiem ASCUS wykonywano test HPV w *triage*, jednak fakt wykonania testu HPV u pacjentek ze zmianami niższego stopnia (ASCUS) pozostaje bez wpływu na wyniki prezentowane w publikacji (dla CIN2+ i CIN3+).

Elfstrom 2021

- W grupie „primary HPV policy” uczestniczyło 120 240 pacjentek (na 212 416 pierwotnie zrandomizowanych kobiet, co stanowi 56,61%), natomiast w grupie „primary cytology policy” uczestniczyło 99 340 pacjentek (na 183 309 zrandomizowanych kobiet, co stanowi 54,20%). Oznacza to, iż 43,39% kobiet w grupie „primary HPV policy” oraz 45,80% w grupie „primary cytology policy”, pomimo zaproszeń, nie uczestniczyło w badaniach.
- Krótki okres obserwacji.
- Wśród kobiet zrandomizowanych do ramienia LBC, u kobiet z ASCUS, CIN1/LSIL wykonywano test HPV w *triage*, jednak fakt wykonania testu HPV u pacjentek ze zmianami niższego stopnia (ASCUS, CIN1/LSIL) pozostaje bez wpływu na wyniki prezentowane w publikacji (dla CIN2, CIN2+, CIN3 i inwazyjnego raka szyjki macicy).
- W badaniu widoczna jest dysproporcja w ilości wysłanych zaproszeń dla obydwu ramion badania. W grupie, dla której test HPV DNA był podstawowym narzędziem przesiewowym, wysłano 212 416 zaproszeń, podczas gdy do grupy z pierwotnie wykonywaną cytologią zaproszono 183 309 uczestniczek. Może to wynikać z faktu, iż aktualizacja systemu wysyłającego zaproszenia spowodowała akumulację uczestniczek w tym ramieniu badania (randomizacja do badania klinicznego rozpoczęła się w 2014 roku, a w 2015 test HPV stał się zalecaną metodą przesiewową).
- Wykrywanie zmian CIN2+ było wyższe w ramieniu z testem HPV DNA jako podstawowym narzędziem przesiewowym. Zdaniem Autorów może wynikać to z faktu, iż w grupie z testem HPV jako podstawowym narzędziem przesiewowym („primary HPV policy”) wykonano jedynie 9 712 cytologii w *triage*, w porównaniu z 90 841 badaniami cytologicznymi wykonanymi w ramieniu „primary cytology policy”. Nie można zatem wykluczyć, iż ponadto biorąc pod uwagę fakt, iż randomizacja do ramion badania nie była zaślepią, do kolposkopii i badań histopatologicznych kierowano większą liczbą kobiet niż było to konieczne, aby uniknąć fałszywie negatywnych wyników.

Nygaard 2022

- Krótki okres obserwacji (18 miesięcy).
- Duża utrata kobiet z badania (na poziomie 47% w grupie badanej i 49% w grupie), co mogło mieć wpływ na utratę efektu randomizacji.
- 2% kobiet nie otrzymało przydzielonego testu przesiewowego (2 901 z 77 207 kobiet w grupie z testem HPV i 11 z 80 240 kobiet w grupie z LBC).
- Kobiety z taką samą kombinacją statusu HPV i diagnozą ASC-US lub LSIL były różnie traktowane w protokołach badań przesiewowych HPV i LBC. Również zalecenia kliniczne różniły się pod względem czasu i rodzaju badania kontrolnego. Odzwierciedla to typowe, rzeczywiste wyzwania, w których nowa technologia jest dokładniej monitorowana niż dotychczas stosowane procedury.
- Autorzy badania zaobserwowali nieoptymalne przestrzeganie protokołów zarządzania w odniesieniu do kolposkopii – dane dot. oceny kolposkopowej nie były systematycznie gromadzone, a założenie Autorów, że badanie kolposkopowe było zawsze przeprowadzane z pobraniem próbki tkanek (biopsja) mogło spowodować niedoszacowanie liczby wykonanych kolposkopii. Jednak, prawdopodobnie nie wpłynęło to na wnioskowanie, że w grupie kobiet przydzielonych do testu HPV wydano o 60% więcej skierowań na kolposkopię.
- 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+ i CIN3+ i inwazyjnego raka szyjki macicy).

5.3. Wyniki analizy klinicznej (HPV DNA w *triage* z LBC vs. LBC)

W ramieniu LBC wykonywano w *triage* test HPV (u kobiet z wynikiem LSIL lub ASC-US), co różni się od aktualnego algorytmu postępowania w PPRSzM, nie miał on jednak wpływu na wyniki prezentowane w publikacji (dla CIN2, CIN2+, CIN3, CIN3+ i inwazyjnego raka szyjki macicy). W związku z tym zdecydowano o włączeniu wyników do analizy klinicznej.

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

- CIN2: OR=1,15 (95% CI: 1,04; 1,28) (Elstrom 2021),
- CIN2+: RR=1,6 (95% CI: 1,5; 1,7) (Nygard 2022); wskaźnik wykrywalności 16,5 / 1 000 vs 10,1 / 1 000 (Ogilvie 2017),
- CIN3+: RR=1,4 (95% CI: 1,3; 1,6) (Nygard 2022); wskaźnik wykrywalności 7,5 / 1 000 vs 4,6 / 1 000 (Ogilvie 2017).

W badaniu Elstrom 2021 nie wykazano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w wykrywaniu zmian CIN2+ i CIN3. Zarówno w badaniach Nygard 2022 i Elstrom 2021 nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wykrywaniu raka szyjki macicy.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie PPV pomiędzy grupami w wykrywaniu zmian CIN2+ i CIN3+ (Nygard 2022).

W badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej nie oceniano swoistości testu HPV w porównaniu do LBC.

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 4. Wyniki badań z randomizacją – trafność diagnostyczna testu HPV DNA w *triage* z LBC w porównaniu do LBC

Publikacja N Wiek	Punkt odcięcia	Czułość/względny współczynnik wykrywalności (95% CI)		Dodatnia wartość predykcyjna, PPV (95% CI)*		Czułość/względny współczynnik wykrywalności (95% CI)		Dodatnia wartość predykcyjna, PPV (95% CI)*	
		Wykrywanie CIN 3+				Wykrywanie CIN 2+			
		HPV	LBC	HPV	LBC	HPV	LBC	HPV	LBC
HPV FOCAL (Ogilvie 2017) (Kanada) 25 223 (randomizacja) 25 152 (analiza wyników) Wiek: 25-65 lat	Ramię badane: w przypadku HPV+ → cytologia w triage; ≥ASC-US → kolposkopia; HPV+ i prawidłowy wynik cytologii → HPV + cytologia (po 12 mies.); jeśli HPV+ lub ≥ASC-US → kolposkopia Ramię kontrolne: w przypadku ASC-US → test HPV w triage, jeśli HPV+ → kolposkopia, jeśli HPV- → cytologia (po 12 mies.), wynik ≥ASC-US → kolposkopia; W przypadku wyników: ASCH lub ≥LSIL → kolposkopia	Wykrywalność zmian (rate / 1000) BASELINE • łącznie: 4,7 (3,7; 5,9) • 25-29 lat: 15,6 (10,2; 23,7) • 30-34 lat: 11,5 (6,9; 20,5) • 35+: 2,2 (1,3; 3,5) Po 12 miesiącach • łącznie: 98,5 (72,9; 131,8) • 25-29 lat: 151,8 (97,0; 229,7) • 30-34 lat: 58,0 (22,8; 139,8) • 35+: 83,7 (53,6; 128,4) Runda I badania: • łącznie: 7,5 (6,2; 8,9) • 25-29 lat: 30,5 (22,6; 41,1) • 30-34 lata: 14,2 (9,5; 21,3) • 35+: 4,2 (3,2; 5,5)	Wykrywalność zmian (rate / 1000) BASELINE • łącznie: 4,6 (3,4; 6,2) • 25-29 lat: 17,4 (10,5; 28,8) • 30-34 lat: 11,9 (6,9; 20,5) • 35+: 2,2 (1,3; 3,5) Po 12 mies. • łącznie: 0,0 (0,0; 258,8) • 25-29 lat: 0,0 (0,0; 793,5) • 30-34 lat: 0,0 (0,0; 793,5) • 35+: 0,0 (0,0; 299,2) Runda I bad.: • łącznie: 4,6 (3,4; 6,2) • 25-29 lat: 17,4 (10,5; 28,8) • 30-34 lata: 11,9 (6,9; 20,5) • 35+: 2,2 (1,3; 3,5)	BASELINE • łącznie: 15,3 (12,3; 18,9) • 25-29 lat: 15,5 (10,3; 22,7) • 30-34 lat: 19,1 (12,5; 28,3) • 35+: 13,7 (9,9; 18,6) Po 12 mies. • łącznie: 9,8 (7,3; 13,2) • 25-29 lat: 15,2 (9,7; 23,0) • 30-34 lat: 5,8 (2,3; 14,0) • 35+: 8,4 (5,4; 12,8) Runda I bad.: • łącznie: 12,7 (10,7; 15,0) • 25-29 lat: 15,3 (11,5; 20,1) • 30-34 lata: 13,2 (9,0; 19,1) • 35+: 11,1 (8,6; 14,2)	BASELINE • łącznie: 15,6 (11,7; 20,5) • 25-29 lat: 21,9 (13,5; 33,4) • 30-34 lat: 19,4 (11,4; 30,9) • 35+: 11,0 (6,8; 17,4) Po 12 mies. • łącznie: 0,0 (0,0; 25,9) • 25-29 lat: 0,0 (0,0; 79,3) • 30-34 lat: 0,0 (0,0; 79,3) • 35+: 0,0 (0,0; 29,9) Runda I bad.: • łącznie: 15,0 (11,3; 19,5) • 25-29 lat: 21,5 (13,4; 32,8) • 30-34 lata: 19,1 (11,3; 30,2) • 35+: 10,4 (6,5; 16,1)	Wykrywalność zmian (rate / 1000) BASELINE • łącznie: 9,9 (8,4; 11,5) • 25-29 lat: 31,2 (23,2; 41,9) • 30-34 lat: 20,4 (14,5; 28,5) • 35+: 6,3 (5,1; 7,8) Po 12 mies. • łącznie: 232,3 (193,4; 276,4) • 25-29 lat: 330,4 (250,1; 421,8) • 30-34 lat: 173,9 (102,4; 279,8) • 35+: 200,0 (152,0; 258,5) Runda I bad.: • łącznie: 16,5 (14,6; 18,6) • 25-29 lat: 63,7 (51,9; 78,0) • 30-34 lat: 28,6 (21,5; 38,0) • 35+: 10,0 (8,4; 11,9)	Wykrywalność zmian (rate / 1000) BASELINE • łącznie: 10,0 (8,2; 12,3) • 25-29 lat: 32,4 (22,3; 46,8) • 30-34 lat: 27,7 (19,4; 39,5) • 35+: 5,1 (3,7; 6,9) Po 12 mies. • łącznie: 90,9 (62,3; 119,5) • 25-29 lat: 0,0 (0,0; 793,5) • 30-34 lat: 0,0 (0,0; 793,5) • 35+: 111,1 (62,3; 159,9) Runda I bad.: • łącznie: 10,1 (8,3; 12,4) • 25-29 lat: 32,4 (22,3; 46,8) • 30-34 lat: 27,7 (19,4; 39,5) • 35+: 5,2 (3,8; 7,1)	BASELINE • łącznie: 32,3 (28,2; 36,7) • 25-29 lat: 31,0 (23,7; 39,4) • 30-34 lat: 34,0 (24,0; 44,1) • 35+: 32,4 (26,8; 38,5) Po 12 mies. • łącznie: 23,2 (16,2; 37,7) • 25-29 lat: 33,0 (25,0; 42,2) • 30-34 lat: 17,4 (10,2; 28,0) • 35+: 20,0 (15,2; 25,9) Runda I bad.: • łącznie: 27,9 (25,2; 30,9) • 25-29 lat: 32,0 (26,7; 37,8) • 30-34 lat: 26,7 (20,6; 33,7) • 35+: 26,3 (22,6; 30,4)	BASELINE • łącznie: 33,8 (28,4; 39,8) • 25-29 lat: 40,6 (29,5; 52,9) • 30-34 lat: 45,2 (33,4; 57,5) • 35+: 25,7 (19,1; 33,7) Po 12 mies. • łącznie: 9,1 (1,6; 37,7) • 25-29 lat: 0,0 (0,0; 79,3) • 30-34 lat: 0,0 (0,0; 79,3) • 35+: 11,1 (2,0; 43,5) Runda I bad.: • łącznie: 32,9 (27,7; 38,5) • 25-29 lat: 40,0 (29,1; 52,0) • 30-34 lat: 44,5 (33,0; 56,5) • 35+: 24,9 (18,8; 32,2)
Nygaard 2022 (Norwegia)	Ramię badane: w przypadku HPV+ → cytologia w triage; ASC-US+ → kolposkopia	Wszystkie grupy wiekowe, n (%) 991 (1,3)	Wszystkie grupy wiekowe, n (%) 711 (0,9)	23 (21–24)	25 (23–27)	Wszystkie grupy wiekowe, n (%) 1 263 (1,6)	Wszystkie grupy wiekowe, n (%) 822 (1,0)	29 (28–31)	29 (27–31)

Publikacja N Wiek	Punkt odcięcia	Czułość/względny współczynnik wykrywalności (95% CI)		Dodatnia wartość predykcyjna, PPV (95% CI)*		Czułość/względny współczynnik wykrywalności (95% CI)		Dodatnia wartość predykcyjna, PPV (95% CI)*	
		Wykrywanie CIN 3+				Wykrywanie CIN 2+			
		HPV	LBC	HPV	LBC	HPV	LBC	HPV	LBC
302 295 (randomizacja), 157 447 (uczestnictwo w badaniu) Wiek: 34-69 lat	Ramie kontrolne: w przypadku LSIL lub ASC-US → test HPV w triage; W przypadku wyników: ACIS, HSIL, ASC-H, AGS lub rak → kolposkopia	Wszystkie grupy wiekowe: RR=1,4 (1,3; 1,6)		RR=0,9 (0,8; 1,0)		Wszystkie grupy wiekowe: RR=1,6 (1,5; 1,7)		RR=1,0 (0,9; 1,1)	
		34-39 lat, n (%) 397 (2,7)	34-39 lat, n (%) 293 (1,9)			34-39 lat, n (%) 492 (3,3)	34-39 lat, n (%) 332 (2,2)		
		34-39 lat: RR=1,4 (1,2; 1,6)				34-39 lat: RR=1,5 (1,3; 1,7)			
		40-44 lat, n (%) 245 (2,0)	40-44 lat, n (%) 168 (1,3)			40-44 lat, n (%) 307 (2,5)	40-44 lat, n (%) 196 (1,5)		
		40-44 lat: RR=1,5 (1,2; 1,8)				40-44 lat: RR=1,6 (1,4; 1,9)			
		50-54 lat, n (%) 82 (0,7)	50-54 lat, n (%) 52 (0,4)			45-49 lat, n (%) 196 (1,6)	45-49 lat, n (%) 136 (1,0)		
		50-54 lat: RR=1,7 (1,2; 2,4)				45-49 lat: RR=1,5 (1,2; 1,9)			
				50-54 lat, n (%) 109 (1,0)	50-54 lat, n (%) 67 (0,6)			50-54 lat: RR=1,7 (1,3; 2,3)	
				55-59 lat, n (%) 71 (0,7)	55-59 lat, n (%) 45 (0,4)			55-59 lat: RR=1,6 (1,1; 2,4)	
				60-64 lat, n (%) 48 (0,5)	60-64 lat, n (%) 28 (0,3)			60-64 lat: RR=1,8 (1,2; 2,9)	
65-69 lat, n (%) 40 (0,5)	65-69 lat, n (%) 18 (0,2)					65-69 lat: RR=2,3 (1,3; 4,1)			
Elfstrom 2021 (Szwecja) 395 725 (zaproszenia) 219 580 (populacja ITS) 201 038 (populacja PP) Wiek: 30-64 lat	Ramie badane: w przypadku HPV+ → cytologia w triage; HPV+ i prawidłowy wynik cytologii → ponowny test HPV po 3 latach; HPV+ i nieprawidłowy wynik cytologii → kolposkopia Ramie kontrolne: ASCUS lub CIN 1 → test HPV w triage; jeśli HPV+ → kolposkopia; HSIL+ → kolposkopia					Wskaźnik wykrywalności n (%; ITS) 1 359 / 120 240 (1,13%)	Wskaźnik wykrywalności n (%; ITS) 1 062 / 99 340 (1,07%)		
						OR=1,06 (0,98; 1,15)			

Tabela 5. Wyniki badań z randomizacją – porównanie trafności diagnostycznej testu HPV DNA w triage z LBC w porównaniu do LBC

Publikacja N Wiek	Punkt odcięcia	Czułość/względny współczynnik wykrywalności (95% CI)					
		Wykrywanie CIN2		Wykrywanie CIN3		Wykrywanie inwazyjnego raka (ICC)	
		HPV	LBC	HPV	LBC	HPV	LBC
Elfstrom 2021 (Szwecja) 395 725 (zaproszenia); 219 580 (populacja ITS); 201 038 (populacja PP) 30-64	(patrz opis do wcześniejszego PK w badaniu)	Wskaźnik wykrywalności, n (%; ITS) 840 / 120 240 (0,70%)	Wskaźnik wykrywalności, n (%; ITS) 604 / 99 340 (0,61%)	Wskaźnik wykrywalności, n (%; ITS) 682 / 120 240 (0,57%)	Wskaźnik wykrywalności, n (%; ITS) 591 / 99 340 (0,59%)	Wskaźnik wykrywalności, n (%; ITS) 87 / 120 240 (0,07%)	Wskaźnik wykrywalności, n (%; ITS) 91 / 99 340 (0,09%)
		OR=1,15 (1,04; 1,28)		OR=0,95 (0,85; 1,06)		OR=0,79 (0,59; 1,06)	
Nygard 2022 (Norwegia) 302 295 (randomizacja), 157 447 (uczestnictwo w badaniu) 34-69						Wszystkie grupy wiekowe, n (%) 66 (0,1)	Wszystkie grupy wiekowe, n (%) 48 (0,1)
						Wszystkie grupy wiekowe: RR=1,4 (1,0; 2,1)	

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 cienkobarstwowej. 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.

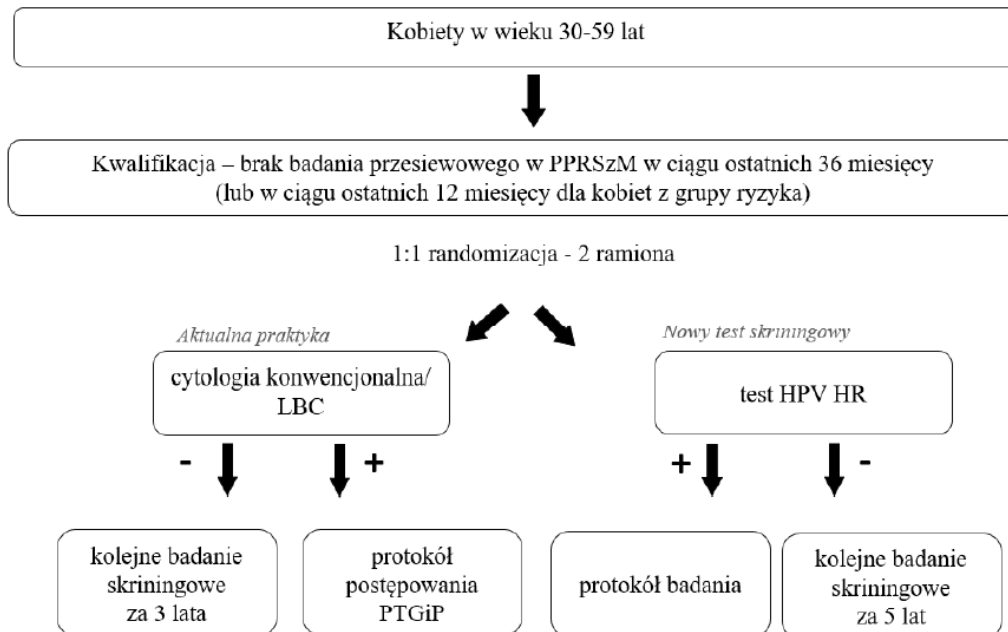
Tabela 6. Charakterystyka badania HIPPO

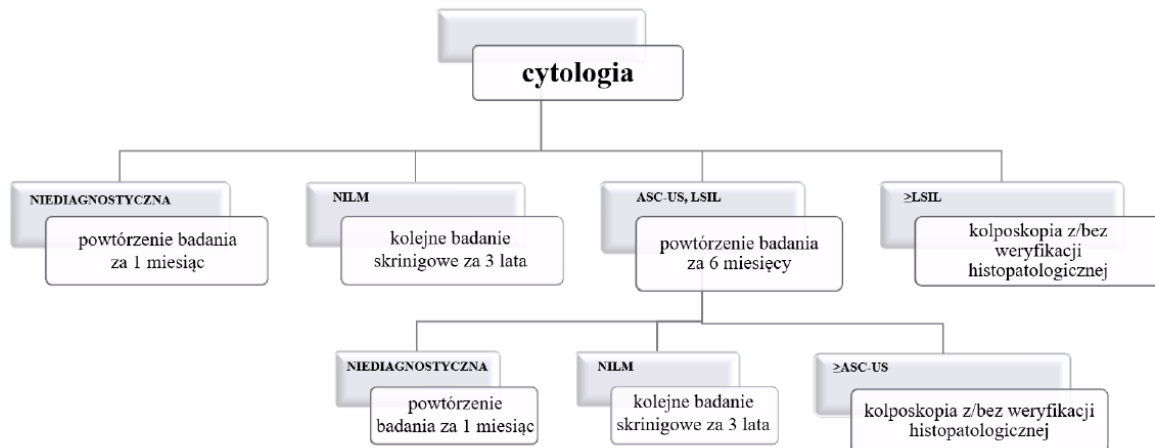
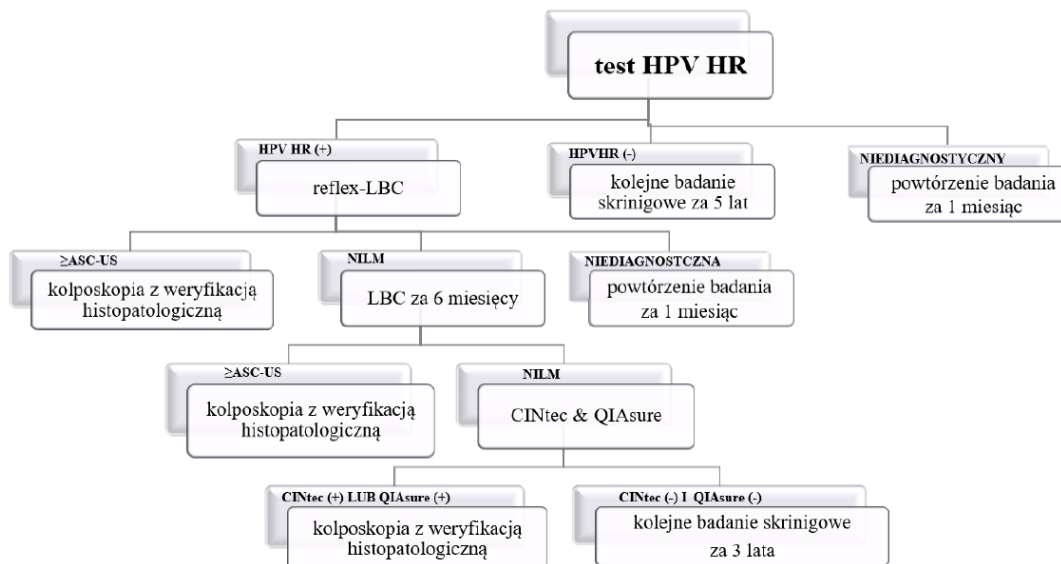
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HIPPO</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badania w ramach aktualnego standardu diagnostycznego – badania cytologiczne finansowane były przez NFZ, natomiast badania w ramach nowej technologii - badania hrHPV, finansowane są ze środków Ministra Zdrowia na podstawie umowy nr 1/2-3/1/2020/97/220.</p> <p><u>Kraj:</u> Polska</p> <p>W projekcie wzięło udział 9 ośrodków:</p>	<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 	<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>	<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>, śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy niskiego stopnia lub gorsze) CIN3+ (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade 3</i>, śródnabłonkowa 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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> NIO PIB - lider 8 ośrodków współpracujących (OW) 	Genotyping 16&18 Real Time PCR Kit, <u>Komparator:</u> badanie cytologiczne (LBC/cytologia klasyczna) System badania cytologicznego na podłożu płynnym: - BD Totalys™ SlidePrep, - BD Tripathi, - BD PrepStain™ <u>Czas trwania badania:</u> 2019-2022	<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowany nowotwór złośliwy szyjki macicy, stan po wycięciu macicy z powodów innych niż RSzM lub stan przedrakowy szyjki macicy, <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wycofanie zgody z trakcie udziału w Pilotażu <u>Liczba pacjentów:</u> 33 689 <u>ITT</u> HPV: 16 799 Cytologia: 16 890 <u>PP</u> HPV: 15 973 Cytologia: 16 269	przeprowadzono zgodnie z protokołem), - rozkład kobiet pod względem wyników poszczególnych testów przesiewowych, - 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 9, Rysunek 10, Rysunek 11).

Rysunek 9. Algorytm randomizacji kobiet rekrutowanych do projektu (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO)



Rysunek 10. Algorytm badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu cytologii (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO)**Rysunek 11. 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 [redacted] nieprawidłowych wyników testu przesiewowego, a w ramieniu cytologii [redacted]. Odsetek nieprawidłowych wyników badania przesiewowego był [redacted] 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 wykonań tego badania, była [redacted] w ramieniu HPV, niż w ramieniu kontrolnym.

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

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]

[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 na podłożu płynnym do cytologii klasycznej, w dniu 29.07.2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazie medycznej MEDLINE (via Pubmed) aktualizację wcześniejszego przeglądu systematycznego Agencji (WS.420.5.2024).

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/wyłączenia 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.

Tabela 7. 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 na podłożu płynnym (LBC)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia <i>Co-testing</i> jako podstawowe badanie przesiewowe
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
Punkty końcowe (O)	QALY, LYG (uzyskane lata życia, ang. <i>Life Years Gained</i>) ICER, ICUR Koszty	Inne uniemożliwiające wyciągnięcie wniosków na temat opłacalności ocenianych technologii
Rodzaj badania (S)	Analizy ekonomiczne: <ul style="list-style-type: none"> 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 i/lub 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

Nie odnaleziono nowo opublikowanych analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia/wyłączenia Agencji. Do opracowania włączono dwie publikacje uwzględnione w poprzednim opracowaniu Agencji (WS.420.5.2024): Lew 2017 i Popadiuk 2016. Publikacja Lew 2017 jest analizą minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA), natomiast publikacja Popadiuk 2016 to analiza efektywności kosztów (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA).

Włączone analizy wskazały niższe koszty profilaktyki raka szyjki macicy przy użyciu testu HPV (z cytologią w *triage*) w porównaniu z cytologią. 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 z cytologią w *triage* jest dominująca względem

samej cytologii. Szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy ekonomicznej przedstawiono w załączniku 11.5.3.

Tabela 8. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych włączonych do opracowania

Badanie	Populacja	Interwencja vs. Komparator	Perspektywa analizy	Horyzont czasowy	Wyniki	
					Test HPV	komparator
Lew 2017 Australia CMA	kobiety w wieku 25-69 lat	test HPV co 5 lat, LBC (<i>triage</i>) u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV DNA vs. cytologia klasyczna co 2 lata	płatnika publicznego	dożywotni	<u>Koszty:</u> <i>Brak szczepień:</i> 182 mln AUD (304 AUD/kobietę) 471 034 200 PLN (787 PLN/kobietę [^]) <i>Szczepienie w wieku 12 lat:</i> 142 mln AUD (227 AUD/kobietę) 367 510 200 PLN (587 PLN/kobietę [^])	<u>Koszty:</u> <i>Brak szczepień:</i> 223 mln AUD (383 AUD/kobietę) 577 146 300 PLN (991 PLN/kobietę [^]) <i>Szczepienie w wieku 12 lat:</i> 192 mln AUD (325 AUD/kobietę) 496 915 200 PLN (841 PLN/kobietę [^])
Popadiuk 2016 Kanada CEA	kobiety w wieku 25-65 lat	od 25 do 29 r.ż.: cytologia co 3 lata, od 30 do 65 r.ż.: test HPV co 5 lat, cytologia w <i>traige</i> u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV DNA vs. cytologia co 3 lata	płatnika publicznego	30 lat	<u>Koszty:</u> 3,455 mld CAD (108 CAD/kobietę [^]) 9,873 mld PLN (309 PLN/kobietę [^]) <u>QALY:</u> 43 800	<u>Koszty:</u> 4,966 mld CAD (155 CAD/kobietę [^]) 14,190 mld PLN (443 PLN/kobietę [^]) <u>QALY:</u> 42 100
					<u>ICUR:</u> dominujący	

[^] obliczenia własne Agencji

1 AUD= 2,5881 PLN; 1 CAD= 2,8575 PLN; średni kurs NBP na 29.07.2024 r.

Ograniczenia:

- publikacja Lew 2017 przedstawia dane kosztowe przeliczone na jednego 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;
- 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 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 publikacji Popadiuk 2016 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 – cytologia na podłożu płynnym nie znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych w programie profilaktyki raka szyjki macicy.

8.2. Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

Ze względu na krótki termin realizacji zlecenia nie wystąpiono o opinię do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. W opracowaniu uwzględniono opinię Prezesa NFZ pozyskaną w trakcie prac analitycznych dotyczących oceny zasadności zakwalifikowania testu HPV DNA jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy (opracowanie analityczne WS.422.33.2023).

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 cytologia na podłożu płynnym jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy (LBC w *triage* w przypadku dodatniego wyniku testu HPV DNA)

Populacja docelowa: kobiety w wieku 30–64 lat oraz w wieku 25-64 lata 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 proponowanego wariantu 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 nowy** – zakłada wykonanie testu HPV DNA u kobiet w wieku 30-64 lat (lub 25-64 lata) co 5 lat. W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku na obecność HPV, ta sama próbka materiału wykorzystana jest do wykonania LBC (*triage*). Wariant zakłada wykonanie powtórnej 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.
- Przeanalizowano 3 scenariusze uwzględniające różny poziom zgłaszalności kobiet kwalifikujących się do programu:
 - **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 zwiększoną zgłaszalność do udziału w PPRSzM wśród kobiet w wieku 25-29 lat, które nie kwalifikują się do świadczenia opisanego projektem PPRSzM na 2024 rok, w obliczeniach wykorzystano dane dla zakresu wiekowego 30-59 lat.
- Prognozowana liczba uczestników programu uwzględnia trzyletni (wariant aktualny) oraz pięcioletni (wariant nowy) 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 2025.
- 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 oraz 25-64 lata. 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 05.10.2023 r.), 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.

W przypadku oszacowań dla kobiet w wieku od 25 do 64 lat, tj. w przypadku rozszerzenia kryterium wieku o kobiety od 25. do 30. r.ż. można spodziewać się proporcjonalnego wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. 14% (5 nowych roczników/35 dotychczasowych roczników włączonych do przesiewu) w stosunku do wcześniejszych oszacowań Agencji dla populacji od 30. do 64. r.ż.

Tabela 9. Populacja docelowa objęta programem profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023 – oszacowanie dla kobiet w wieku 30-64 lat

Rok	Populacja
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 10). 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 10).

Tabela 10. 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 nowy

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 11) 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 11. Prognoza zgłaszalności w kolejnych latach realizacji PPRSzM dla wariantu nowego (30-64 lata)

Populacja	Zgłaszalność (%)	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV	Rok V
Prognozowana populacja*	-	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. Dla populacji w wieku 30-64 lat, 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 11).

8.3.3. Koszt świadczenia

Do analizy skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia związanych z wprowadzeniem świadczenia cytologii na podłożu płynnym 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 12. 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 programu	Procedura	Wycena
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 powtórny 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 13. 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 powtórny 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 nowy:

- 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 ■% populacji docelowej;
- od 4. roku prognozy - koszt pobrania oraz wykonania testu HPV DNA 3 lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórny badaniu cytologicznym u ■% populacji docelowej.

Tabela 14. 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 powtórnej cytologii)	
	Pobranie		Diagnostyka		Diagnostyka	Pobranie	Diagnostyka	Pobranie	Diagnostyka
	LBC / HPV DNA	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	LBC	LBC	LBC	LBC/HPV DNA	HPV DNA
Aktualny		X		X					
Nowy	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 prognozowane wydatki dla wariantu nowego dla kobiet od 30. do 64. r.ż. wyniosą w zależności od zgłaszalności od 146 mln zł (zgłaszalność 11,04%) do 927 mln zł (zgłaszalność 70%).

W przypadku rozszerzenia granicy wieku wydatki dla wariantu nowego dla kobiet od 25. do 64. r.ż. wyniosą w zależności od zgłaszalności od 0,2 mld zł (zgłaszalność 11,04%) do 1,1 mld zł (zgłaszalność 70%).

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

Tabela 15. Zestawienie prognozowanych wydatków płatnika publicznego w podziale na warianty, scenariusze zgłaszalności i lata (kobiety od 30. do 64 r.ż.)

Wariant	Zgłaszalność (%)	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	III rok [mln zł]	IV rok [mln zł]	V rok [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
Nowy	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 rozważanego wariantu realizacji programu w 5-letnim horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Nowy wariant wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego względem prognozowanych wydatków w wariantcie aktualnym. Zaznaczenia jednak wymaga, iż analiza uwzględnia wyłącznie koszty etapu podstawowego i diagnostycznego Programu, nie obejmuje etapu diagnostyki pogłębionej oraz leczenia wykrytych zmian szyjki macicy.

W analizie przyjęto założenia konserwatywne, które pozwalają na górne oszacowanie każdego ze scenariuszy.

Poziom prognozowanych kosztów inkrementalnych uzależniony jest od przyjętego progu zgłaszalności kobiet kwalifikujących się do programu. Pięcioletnie koszty inkrementalne dla kobiet w wieku 30-64 r.ż. wyniosły od 34 mln zł (zgłaszalność 11,04%) do 216 mln zł (zgłaszalność 70%). Pięcioletnie koszty inkrementalne dla kobiet w wieku 25-64 r.ż. wyniosły od 39 mln zł (zgłaszalność 11,04%) do 246 mln zł (zgłaszalność 70%).

Wyniki analizy należy interpretować mając na uwadze ograniczenia wynikające z metodyki oszacowań własnych Agencji, które przedstawiono w kolejnym rozdziale.

Tabela 16. Zestawienie kosztów inkrementalnych wobec wariantu obecnego w podziale na scenariusze i lata prognozy

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]
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 powtórzenia badania (za 1 miesiąc) u osób z niediagnostycznym wynikiem cytologii / testu HPV.
- Koszty poszczególnych procedur związanych z wykonaniem testu w kierunku wykrycia HPV oraz 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 przypadku wprowadzenia wnioskowanego świadczenia.

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 opisaną procedurą populacji kobiet w wieku 30-64 lata prognozowane 5-letnie

- wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą od 146 do 927 mln zł,
- inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) wyniosą od 34 do 216 mln zł.

W przypadku oszacowań dla **kobiet w wieku od 25 do 64 lat**, tj. w przypadku rozszerzenia kryterium wieku o kobiety od 25. do 30. r.ż. można spodziewać się proporcjonalnego wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. 14% w stosunku do wcześniejszych oszacowań Agencji dla populacji od 30. do 64. r.ż. W tym wariantcie prognozowane 5-letnie:

- wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą **od 0,2 do 1,1 mld zł**,
- inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą **od 39 do 246 mln zł**.

W przypadku włączenia do przesiewu testem HPV DNA w triage z LBC również populacji w wieku 25.-30. r.ż. można spodziewać się proporcjonalnego wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. 14% (pięć dodatkowych roczników / 35 roczników obecnie objętych przesiewem).

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 przypadku wprowadzenia wnioskowanego świadczenia 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.

Test hrHPV jest podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy w Turcji, Finlandii, Holandii, Szwecji, Norwegii, Wielkiej Brytanii.

W Danii rodzaj badania przesiewowego zależy od wieku kobiety oraz jej daty urodzenia (nieparzysta lub parzysta data urodzenia), gdzie wykonywane są zarówno LBC, jak i test HPV. W dwóch krajach (Włochy – w zależności od regionu i Hiszpanii - w zależności od grupy wiekowej) jako podstawowe badanie wykorzystuje się test HPV lub cytologię (LBC lub klasyczna).

W Niemczech kobiety między 20 a 34 r.ż. poddawane są badaniom cytologicznym (CC lub LBC), natomiast u kobiet powyżej 35 r.ż. przeprowadza się co-testing (cytologia + test HPV).

Cytologia klasyczna jest podstawowym badaniem w Czechach, natomiast LBC - w Belgii.

Po otrzymaniu dodatniego wyniku testu hrHPV wykonuje się:

- LBC w Holandii, Włoszech, Szwecji, Finlandii, Hiszpanii, Norwegii, Danii, Anglii, Walii oraz Szkocji,
- cytologię klasyczną w Turcji.

Interwał czasowy między badaniami przesiewowymi waha się od jednego roku do siedmiu lat, a różnica ta wynika z rodzaju podstawowego badania przesiewowego, wieku kobiet czy regionu zamieszkania w danym kraju.

Szczegółowe informacje dotyczące programów profilaktycznych raka szyjki scharakteryzowano w tabeli w załączniku 11.8.

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 skriningowymi 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%). Wśród państw europejskich, niezrzeszonych w Unii Europejskiej, najwyższy wskaźnik uczestnictwa w programie profilaktyki raka szyjki macicy został osiągnięty w Norwegii (78%) (EC.EUROPA.EU). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wskaźnik uczestnictwa w programach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w wybranych krajach europejskich w latach 2013-2021 r. (EC.EUROPA.EU, HPV.CENTER.NET, DIGITAL.NHS.UK, PHW.NHS.WALES, PUBLICHEALTHSCOTLAND.SCOT)

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

Kraj	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Norwegia	74,10	73,50	74,10	74,40	70,00	76,30	78,00	-	-
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 skrining jest realizowany przy okazji wizyt w poradniach ginekologiczno-położniczych w ramach AOS lub poradniach POZ (Glinska 2023).

Tabela 18. 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

10. Piśmiennictwo

Tabela 19. Źródła

Źródła badań pierwotnych	
Elfström 2021	Elfström KM, Eklund C, Lamin H, Öhman D, Hortlund M, Elfgren K, Sundström K, Dillner J. Organized primary human papillomavirus-based cervical screening: A randomized healthcare policy trial. <i>PLoS Med.</i> 2021 Aug 23;18(8):e1003748. doi: 10.1371/journal.pmed.1003748. PMID: 34424907; PMCID: PMC8423359.
Ogilvie 2017	Ogilvie GS, Kraiden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, Lee M, Gentile L, Gondara L, Elwood-Martin R, Peacock S, Stuart G, Franco EL, Coldman AJ. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. <i>Int J Cancer.</i> 2017 Jan 15;140(2):440-448. doi: 10.1002/ijc.30454. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27685757.
Nygård 2022	Nygård M, Engesæter B, Castle PE, Berland JM, Eide ML, Iversen OE, Jonassen CM, Christiansen IK, Vintermyr OK, Tropé A. Randomized Implementation of a Primary Human Papillomavirus Testing-based Cervical Cancer Screening Protocol for Women 34 to 69 Years in Norway. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2022 Sep 2;31(9):1812-1822. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0340. PMID: 35793700; PMCID: PMC9437559.
Wytyczne kliniczne i zalecenie	
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 2024	Algorytmy badań przesiewowych oraz postępowania w przypadku wyników nieprawidłowych w ramach Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia — edycja po wprowadzeniu diagnostyki wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka. Zalecenia Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2024;9(2):124-132.
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
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	
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.
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	
AOTMiT 2016	Wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT (2016). Wydawnictwo Lekarskie PZWL
Wrześniewska 2013	Wrześniewska M, Adamczyk-Gruszka O, Gruszka J, Bąk B. Możliwości diagnostyczne i diagnostyczno-terapeutyczne w profilaktyce raka szyjki macicy. <i>Stud Med</i> 2013, 29: 109-116.
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
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.
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.
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
HPVCENTER.NET	https://hpvcentre.net/statistics/reports/ESP_FS.pdf?t=1706096501417
IARC WHO	https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=23&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=5&ages_group%5B%5D=12&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D dostęp z dnia 16-01-2024r.
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 rodnego 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
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 szczepień 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
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
PUBLICHEALTHS COTLAND.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.
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. Front Oncol. 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.
Zlecenia z dnia 19 maja 2023 r. znak DLG.4020.11.2023. 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.).

11. Załączniki

11.1. Zakres oraz warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy- wariant aktualny i wariant proponowany

Tabela 20. Zakres oraz warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy- wariant aktualny i wariant proponowany (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 06.11.2023 r.) (PPRSzM 2024)

[Podobieństwa oznaczono **pogrubioną zieloną czcionką**]

Nazwa programu zdrowotnego: Program profilaktyki raka szyjki macicy			
Etap podstawowy			
Kryteria		Wariant aktualny	Wariant proponowany
Rodzaj świadczenia gwarantowanego		Pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego.	Pobranie materiału z szyjki macicy do badania przy użyciu jednorazowego wziernika i szczoteczki.
Kryteria kwalifikacji	Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Badanie wykonuje się co 36 miesięcy u kobiet w wieku 25-64 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia); Badanie wykonuje się co 12 miesięcy u kobiet w wieku od 25 do 64 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia) obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV – typem wysokiego ryzyka). 	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety w wieku 25-64 lat nieposiadające aktualnego badania profilaktycznego w PPRSzM (<30 lat LBC co 3 lata*, od 30 r.ż. test hrHPV co 5 lat); Kobiety uprawnione do korzystania ze świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. <p><i>*co 1 rok w przypadku kobiet z grup ryzyka</i></p>
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Skierowane (poza programem) do dalszej diagnostyki lub leczenia, w przypadku rozpoznania nowotworu szyjki macicy lub innego schorzenia wymagającego leczenia specjalistycznego w zakresie onkologii. Po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) kobiety spełniające kryteria kwalifikacji do programu ponownie zostają objęte programem. 	<p>Zdiagnozowany nowotwór złośliwy szyjki macicy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Stan po wycięciu macicy z powodów innych niż RSzM lub stan przedrakowy szyjki macicy (na podstawie kodów ICD9 sprawozdawanych do systemów sprawozdawczych NFZ).
Miejsce realizacji świadczenia		Ambulatoryjny w pracowni stacjonarnej lub mobilnej.	
		<p>Etap podstawowy programu profilaktyki raka szyjki macicy jest realizowane w ramach:</p> <ul style="list-style-type: none"> AOS w zakresie położnictwa i ginekologii, jako porada z katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych, POZ przez położną POZ. 	<p>Realizacja etapu podstawowego może odbywać się w podmiotach udzielających świadczenia w ramach:</p> <ul style="list-style-type: none"> AOS – położnictwo i ginekologia (z wyłączeniem badań cytologicznych)*, POZ - możliwość realizacji świadczenia pacjentkom, które znajdują się na liście świadczeniobiorców POZ oraz pacjentkom spoza listy zadeklarowanych pacjentów POZ na takich samych zasadach jak w placówkach AOS, Indywidualnych lub grupowych praktykach położnych: <ul style="list-style-type: none"> - indywidualna praktyka położnej, - indywidualna specjalistyczna praktyka położnej, - indywidualna praktyka położnej wyłącznie w przedsiębiorstwie podmiotu leczniczego na podstawie umowy z tym podmiotem, - indywidualna specjalistyczna praktyka położnej wyłącznie w przedsiębiorstwie podmiotu leczniczego na podstawie umowy z tym podmiotem, - grupowa praktyka położnej (w formie spółki cywilnej, spółki jawnej albo spółki partnerskiej), - indywidualna/grupowa specjalistyczna praktyka ginekologiczno-polożnicza (bez wymogu realizacji pełnego zakresu AOS – nie jako zakres skojarzony).
Warunki wymagane od świadczeniodawców:	personel	<ul style="list-style-type: none"> lekarz specjalista położnictwa i ginekologii lekarz ze specjalizacją I stopnia w zakresie położnictwa i ginekologii lub lekarz w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii (lekarz, który ukończył co najmniej drugi rok specjalizacji), 	

Nazwa programu zdrowotnego: Program profilaktyki raka szyjki macicy			
Etap podstawowy			
Kryteria	Wariant aktualny	Wariant proponowany	
	<ul style="list-style-type: none"> położna (lub położna POZ) posiadająca: <ul style="list-style-type: none"> dokument potwierdzający pozytywny wynik egzaminu przeprowadzonego przez centralny ośrodek koordynujący w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, wydany po 31 grudnia 2010 r. lub dokument potwierdzający ukończenie kursu kształcącego przeprowadzonego przez podmiot, któremu w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych minister właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, dokument potwierdzający ukończenie kursu kształcącego przeprowadzonego w latach 2006–2015 przez centralny ośrodek koordynujący lub wojewódzki ośrodek koordynujący w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu 	<ul style="list-style-type: none"> położna (lub położna POZ) posiadająca: <ul style="list-style-type: none"> dokument potwierdzający pozytywny wynik egzaminu przeprowadzonego przez COK w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb Programu, wydany po 31 grudnia 2010 r. lub dokument potwierdzający ukończenie kursu kształcącego przeprowadzonego przez podmioty, którym w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Minister Właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb Programu, tj. COK lub WOKi, lub dokument potwierdzający ukończenie kursu kształcącego przeprowadzonego przez COK, któremu w ramach NSO (Narodowa Strategia Onkologiczna) minister właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb PPRSzM, lekarz POZ posiadający udokumentowane przeszkolenie w zakresie pobierania rozmazów z szyjki macicy: <ul style="list-style-type: none"> zaświadczenie o zatrudnieniu w placówce realizującej PPRSzM, pisemna deklaracja o chęci podjęcia pracy w placówce realizującej PPRSzM, pisemne potwierdzenie odbycia stażu w Poradni Ginekologiczno-Położniczej posiadającej kontrakt z NFZ w zakresie PPRSzM – czas trwania stażu jest ustalany indywidualnie, tak by umożliwić nabycie praktycznych umiejętności w zakresie samodzielnego pobierania rozmazów cytologicznych przez lekarza, pisemne potwierdzenie samodzielnego pobrania 30 rozmazów cytologicznych pod nadzorem lekarza posiadającego specjalizację w dziedzinie ginekologii i położnictwa lub położnej posiadającej certyfikat COK/Wojewódzki Ośrodek Koordynujący (WOK) w zakresie pobierania rozmazów cytologicznych, pisemne potwierdzenie odbycia przeszkolenia z obsługi SIMP w zakresie rejestracji, zatwierdzania, wyszukiwania badań i niezbędnej obsługi w zakresie etapu podstawowego PPRSzM, 	
	wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	<ul style="list-style-type: none"> jednorazowa szczoteczka umożliwiająca pobranie rozmazu jednocześnie z tarczy części pochwowej oraz z kanału szyjki macicy, <ul style="list-style-type: none"> fotel ginekologiczny leżanka dla kobiet niepełnosprawnych 	
Etap diagnostyczny			
Rodzaj świadczenia gwarantowanego	badanie mikroskopowe materiału z szyjki macicy – wynik badania cytologicznego wymazu z szyjki macicy jest sformułowany według Systemu Bethesda 2001.	wykonanie testu hrHPV, ocena rozmazu cytologicznego (LBC)	
Kryteria kwalifikacji	Kryteria włączenia	<i>Analogiczne do etapu podstawowego</i>	<i>Analogiczne do etapu podstawowego, dodatkowo:</i> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku „+” wyniku hrHPV (wykonywanego u kobiet od 30 r. ż.) z tej samej próbki zostaje wykonana LBC. W przypadku ≥ASC-US pacjentka zostaje skierowana do etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia. W przypadku prawidłowego wyniku badania (NILM) powinna zgłosić się na kolejną LBC za 6 mies. Pacjentki z nieprawidłowym wynikiem LBC po 6 miesiącach zostają skierowane do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia. W przypadku drugiego „-” wyniku LBC po „+” wyniku badania hrHPV pacjentka powinna wykonać kolejne badanie przesiewowe hrHPV w interwale skróconym - za 3 lata
	Kryteria wykluczenia	<i>Analogiczne do etapu podstawowego</i>	
Tryb realizacji świadczenia	Ambulatoryjny	Pracownie diagnostyczne, w których strukturę organizacyjną wchodzi: <ul style="list-style-type: none"> pracownia molekularna, pracownia cytologiczna. 	
Warunki wymagane od świadczeniodawców:	personel	<ul style="list-style-type: none"> lekarz specjalista patomorfologii lub anatomii patologicznej, diagności laboratoryjni posiadający tytuł specjalisty cytomorfologii medycznej lub posiadający udokumentowane umiejętności i udokumentowane odpowiednie doświadczenie w wykonywaniu badań cytologicznych; 	<i>Pracownia molekularna:</i> <ul style="list-style-type: none"> diagnoista laboratoryjny, osoba posiadająca tytuł zawodowy lekarza i prawo wykonywania zawodu lekarza oraz wiedzę i umiejętności w zakresie wykonywania czynności diagnostyki laboratoryjnej, uzyskane po odbyciu szkolenia specjalizacyjnego ramach specjalizacji lekarza/lekarza dentystry lub osoba posiadająca umiejętności z zakresu węższych dziedzin medycyny, która uzyskała świadectwo potwierdzające posiadanie umiejętności, który lekarz uzyskuje po odbyciu szkolenia i zdaniu egzaminu państwowego

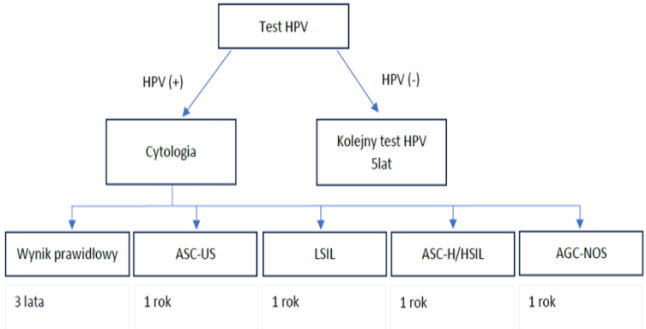
Nazwa programu zdrowotnego: Program profilaktyki raka szyjki macicy			
Etap podstawowy			
Kryteria	Wariant aktualny	Wariant proponowany	
			<p>po jego zakończeniu. Zawód lekarza i lekarza dentystry jest regulowany przez ustawę Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry.</p> <p><u>Pracownia cytologiczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lekarze posiadający tytuł specjalisty w dziedzinie patomorfologii/ posiadający specjalizację drugiego stopnia w dziedzinie patomorfologii oraz posiadający udokumentowane, co najmniej trzyletnie, doświadczenie w ocenie preparatów cytologicznych, którzy wykonali w tym okresie co najmniej 500 ocen preparatów cytologii ginekologicznej/rok - tj. 10% badań ocenionych przez cytodiagnostów, co powinno także ująć wszystkie badania nieprawidłowe. • diagności laboratoryjni / diagności laboratoryjni posiadających specjalizację w dziedzinie cytomorfologii medycznej oraz posiadający udokumentowane, co najmniej trzyletnie, doświadczenie w ocenie preparatów cytologii ginekologicznej, którzy wykonali w tym okresie co najmniej 15 000 ocen badań tych preparatów.
wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	mikroskopy wysokiej jakości, umożliwiające uzyskanie powiększenia co najmniej 400 razy		<p><u>Pracownia molekularna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podłoże do przechowywania i utrwalaania materiału cytologicznego dostarczane do jednostek etapu podstawowego, - test hrHPV, - aparat do wykonywania oznaczeń - testu hrHPV, - system wentylacji i wyciągów blatów i powierzchni roboczych, - pozostały niezbędny sprzęt laboratoryjny i odczynniki, które powinny być produkowane zgodnie z dyrektywą 98/79/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 października 1998 r. (art. 1 ust. 26b) i rozporządzeniem UE 2017/745 (art. 2 pkt 2 i 3), i posiadają karty charakterystyki i odpowiednie atesty. <p><u>Pracownia cytologiczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - system badania cytologicznego na podłożu płynnym, - podłoże do przechowywania i utrwalaania materiału cytologicznego, - system wentylacji i wyciągów blatów i powierzchni roboczych, - wysokiej jakości mikroskopy (min. 1/diagnostę), - urządzenie do automatycznego barwienia materiału, - wirówka, cytowirówka, - pozostały niezbędny sprzęt laboratoryjny i odczynniki, które powinny być produkowane zgodnie z dyrektywą 98/79/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 października 1998 r. (art. 1 ust. 26b) i rozporządzeniem UE 2017/745 (art. 2 pkt 2 i 3), i posiadają karty charakterystyki i odpowiednie atesty.
Inne wymagania	medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych lub zakład patomorfologii posiadający pracownię cytologiczną;		<p><u>Pracownia molekularna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wykonywanie nie mniej niż 2 000 badań hrHPV rocznie, - prowadzenie dokumentacji badania, która umożliwi prześledzenie całego procesu diagnostycznego pod względem merytorycznym (poprawności zastosowanych metod i procedur) i technicznym, - opracowanie, wdrażanie i stosowanie procedur pobierania materiału do badań, - udzielanie świadczeń min. 6h/dobę od poniedziałku do piątku, - wydawanie wyników badania hrHPV max. w ciągu 10 dni roboczych od dnia pobrania rozmazu. <p><u>Pracownia cytologiczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podstawowe: <ul style="list-style-type: none"> o wykonywanie min. 10 000 badań cytologii ginekologicznej/rok, o udzielanie świadczeń w sposób nieprzerwany w PPRSzM >5 lat, o zatrudnianie cytodiagnostów tj. diagnostów laboratoryjnych i lekarzy posiadających tytuł specjalisty w dziedzinie patomorfologii, którzy zgodnie o z rozporządzeniami są uprawnieni do oceny badań cytologicznych, którzy w sposób ciągły nieprzerwanie od 3 lat realizują PPRSzM, i posiadają udokumentowane doświadczenie w wykonywaniu i ocenie rozmazów LBC, o wydawanie wyników badania cytologicznego max. w ciągu 10 dni roboczych od dnia pobrania rozmazu, a w przypadku badań cytologicznych wykonywanych z materiału po dodatnim wyniku testu hrHPV – w ciągu max. 15 dni roboczych, o udzielanie świadczeń min. 6h/dobę od poniedziałku do piątku.

Nazwa programu zdrowotnego: Program profilaktyki raka szyjki macicy		
Etap podstawowy		
Kryteria	Wariant aktualny	Wariant proponowany
		<ul style="list-style-type: none"> - dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> o możliwość nadawania unikalnego oznaczenia/ numeru dla każdego preparatu cytologicznego ocenianego w pracowni, o dostęp do uprzednio zgromadzonych danych klinicznych/wyników/preparatów w przypadku oceny kolejnego rozmazu od danej pacjentki. <p><u>Pracownie diagnostyczne mają obowiązek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zapewnić dostępność do uprzednio zgromadzonych danych klinicznych/wyników/preparatów w przypadku oceny kolejnego rozmazu od danej pacjentki (możliwość porównania aktualnie ocenianego preparatu z poprzednimi), - przechowywać preparaty cytologiczne przez 10 lat, - przechowywać skierowanie na badania przez minimum 5 lat*, - przechowywać kopie wyników badań przez 20 lat licząc od końca roku kalendarzowego w warunkach umożliwiających ich bezzwłoczne odszukanie i udostępnienie <p>* w przypadku wprowadzenie skierowań oraz wyników badań w formie elektronicznej dokumenty powinny być archiwizowane w SIMP.</p>

11.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 21. Zestawienie pełnych treści opinii otrzymanych od ekspertów dotyczących zakwalifikowania testu HPV DNA w programie profilaktyki raka szyjki macicy jako podstawowego badania przesiewowego (opracowanie analityczne WS.422.33.2023)

	Ekspert 1	Ekspert 2
<p>Pytanie 1</p> <p><i>Czy wnioskowana technologia (test HPV DNA) powinna być finansowana ze środków publicznych w Polsce jako podstawowe badanie przesiewowe w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy? Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania.</i></p>	<p>Jestem stanowczo za finansowaniem technologii (test HPV DNA) ze środków publicznych</p>	<p>Tak. Należy jednak zmodyfikować nazwę technologii z „test HPV DNA” na test „HR HPV” czyli badanie molekularne w kierunku wirusów brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (ang. <i>high risk human papillomavirus</i>). Spośród kilkunastu zwalidowanych do celów badań przesiewowych w warunkach europejskich testów molekularnych HR HPV, jeden z testów wykrywa mRNA HR HPV, dlatego aktualnie nazwa „test HPV DNA” jest już nieprecyzyjna</p>
<p>Pytanie 1a)</p> <p><i>Jeżeli TAK, proszę o wskazanie populacji, która będzie miała wykonany test HPV DNA w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy (w tym wskazanie przedziału wiekowego)</i></p>	<p>Populacja kobiet pomiędzy 25 – 64 rokiem życia to około 11,5 miliona. Przy założeniu osiągnięcia 70% zgłaszalności wg. rekomendacji WHO wykonamy łącznie około 7,6 mln testów.</p>	<p>W oparciu o Europejskie Zalecenia ds. Jakości Skriningu Raka Szyjki Macicy (RSzM) większość aktualnie realizowanych programów badań przesiewowych opartych o HR HPV w Europie, aktualną sytuację epidemiologiczną w zakresie raka szyjki macicy w Polsce oraz aktualne kryteria programu profilaktyki RSzM w Polsce grupa wiekowa, która z pewnością powinna zostać objęta skriningiem opartym na HR HPV to kobiety w wieku 30-64 lata. Jakości Skriningu Raka Szyjki Macicy (RSzM) większość aktualnie realizowanych programów badań przesiewowych opartych o HR HPV w Europie, aktualną sytuację epidemiologiczną w zakresie raka szyjki macicy w Polsce oraz aktualne kryteria programu profilaktyki RSzM w Polsce grupa wiekowa, która z pewnością powinna zostać objęta skriningiem opartym na HR HPV to kobiety w wieku 30-64 lata.</p> <p>Ze względu na dużą częstość przemijających, klinicznie nieistotnych infekcji HPV HR w młodym wieku, wprowadzenie badań molekularnych HR HPV w grupie wiekowej 25-29 będzie się wiązać z koniecznością skierowania diagnostykę pogłębioną u większego odsetka młodych kobiet i niewielkim ryzykiem nadmiernej diagnostyki i (ang. <i>overdiagnosis</i>) i nadmiernego leczenia (ang. <i>overtreatment</i>). Z drugiej strony bardzo wysoka czułość HR HPV w porównaniu do badań cytologicznych zapewni większe bezpieczeństwo kobietom w tym wieku. Z punktu organizacji programu</p>

		profilaktyki będzie to także łatwiejsze logistycznie, gdyż całej grupie docelowej będzie obowiązywał jeden test przesiewowy i schemat postępowania diagnostycznego. Objęcie kobiet w wieku 25-29 skryningiem opartym na HPV HR w Polsce wymaga więc dalszych analiz.
<p>Pytanie 1b)</p> <p>Jeżeli TAK, proszę o wskazanie interwału między kolejnymi badaniami w przypadku negatywnego wyniku testu HPV DNA w populacji ogólnej oraz obciążonej czynnikami ryzyka (m.in. zakażenie wirusem HIV, immunosupresja)</p>	W populacji ogólnej test wykonywany powinien być w interwałach co 5 lat. W populacji HR co 12 miesięcy.	<p>Standardowy interwał badań HR HPV w ogromnej większości zaleceń oraz programów profilaktyki na świecie w ogólnej populacji docelowej wynosi 5 lat. Wg. ASCCP (Amerykańskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy – aplikacja mobilna) kobiety z HIV oraz poddane immunosupresji powinny być poddane badaniom zgodnie z następującym schematem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • coroczne badanie cytologiczne u kobiet w ciągu roku od inicjacji seksualnej przez trzy lata a następnie • kontynuacja badań cytologicznych co 3 lata do 30 roku życia następnie • cytologia lub kotest (cytologia + test HR HPV) co 3 lata do końca życia
<p>Pytanie 1c)</p> <p>Jeżeli TAK, proszę o wskazanie dalszego postępowania diagnostycznego w zależności od wyniku testu HPV DNA (proszę o ustosunkowanie się do ścieżki postępowania diagnostycznego przedstawionej w załączniku, wskazując również interwały czasowe pomiędzy badaniami)</p>	<p>Interwały czasowe w zakresie postępowania diagnostycznego zostały naniesione przez Eksperta na poniższym schemacie:</p>  <pre> graph TD A[Test HPV] -- HPV (+) --> B[Cytologia] A -- HPV (-) --> C[Kolejny test HPV 5lat] B --> D[Wynik prawidłowy] B --> E[ASC-US] B --> F[LSIL] B --> G[ASC-H/HSIL] B --> H[AGC-NOS] D --- D1[3 lata] E --- E1[1 rok] F --- F1[1 rok] G --- G1[1 rok] H --- H1[1 rok] </pre>	<p>Aktualnie brak jest „złotego standardu” postępowania diagnostycznego po dodatnim teście HR HPV na świecie i zastosowanie mają liczne algorytmy postępowania weryfikującego (triage) z uwzględnieniem wyników takich badań dodatkowych jako testów selekcji: cytologia na podłożu płynnym lub konwencjonalna, genotypowanie HPV 16/18, genotypowanie pozostałych genotypów HPV HR w panelach w zależności od ryzyka CIN3+, pełne genotypowanie 14 genotypów HR HPV, testy immunocytochemiczne p16 i Ki67 oraz molekularne badania metylacyjne. Zespół Centralnego Ośrodka Koordynującego Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie opracował kompleksowy algorytm postępowania diagnostyczno-leczniczego w skryningu raka szyjki macicy w oparciu o EBM. Będzie on przedmiotem konsultacji i dalszych prac Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników i zostanie opublikowany w najbliższych miesiącach. Powinien on zostać wdrożony jako obowiązujący w programie profilaktyki raka szyjki macicy.</p>
<p>Pytanie 1d)</p> <p>Jeżeli TAK, proszę o wskazanie, jakie jest ryzyko pominięcia HPV-niezależnych nowotworów</p>	Nie większe niż 5%	<p>Skryning RSzM (wbrew ogólnie przyjętej nazwie) nie służy do wykrywania inwazyjnych nowotworów. Jego celem jest przede wszystkim wykrywanie zaawansowanych stanów przedrakowych (zmian śródnałonkowych dużego stopnia) zarówno płaskonabłonkowych, jak i gruczolowych, które są w 100% HPV-zależne. Leczenie tych zmian zabezpiecza pacjentkę przez rozwojem inwazyjnych nowotworów. Wyniki wielu badań, w tym ostatnio opublikowanego badania ESTAMPA wskazują na czułość cytologii w szerokich zakresach (20-60%) w zależności od pracowni cytologicznej dla zmian CIN2+ (śródnałonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia i zmiany bardziej zaawansowane). Czułość diagnostyki HR HPV przekracza 90-95% niezależnie od ośrodka. Nowotwory HPV-niezależne stanowią mniej, niż 1% złośliwych nowotworów szyjki macicy i nie mają zdefiniowanych stanów przedrakowych. Skryning RSzM oparty na połączeniu cytologii i badań HR HPV (czyli tzw. kotestingu) nie zwiększa statystycznie istotnie wykrywalności zmian przedrakowych w stosunku do skryningu opartego na badaniach HR HPV.</p>
<p>Pytanie 2</p> <p>Czy w Państwa opinii zakwalifikowanie testu HPV DNA jako świadczenia gwarantowanego wiąże się z koniecznością finansowania ze środków publicznych cytologii na podłożu płynnym? Jakie potencjalne problemy</p>	Po wykonaniu testu HPV DNA tylko kobiety, u których test jest dodatni będą miały wykonaną cytologię płynną – należy nadmienić, że z tej samej próbki. Zatem pacjentka nie będzie musiała być ponownie wzywana na pobranie wymazu.	<p>Cytologia na podłożu płynnym wykonywana tylko i wyłącznie w przypadku dodatniego wyniku badania HR HPV (czyli tzw. „reflex LBC”) jest podstawowym testem selekcji (triage) stosowanym w ogromnej większości programów badań przesiewowych opartych na badaniach HR HPV. Decyzje kliniczne odnośnie dalszego postępowania są podejmowane łącznie na podstawie wyniku HR HPV (ew. genotypowanie HPV 16/18) oraz wyniku badania LBC. Taka forma badań wymaga tylko jednej wizyty pacjentki na wizycie przesiewowej i jednego pobrania materiału cytologicznego z szyjki macicy. Połączenie diagnostyki HPV HR z konwencjonalnym badaniem cytologicznym</p>

widzą Państwo w związku z finansowaniem ze środków publicznych tylko cytologii klasycznej?		(ocenią tylko w przypadku dodatniego wyniku HR HPV) było stosowane tylko w tureckim programie profilaktyki RSzM.
<p>Pytanie 3</p> <p>Proszę określić, jakie warunki organizacyjne oraz wymagania powinni spełnić świadczeniodawcy, aby zagwarantować prawidłowe pobranie wymazu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. posiadanie fotela ginekologicznego i źródła światła 2. posiadanie pojemników do cytologii na podłożu płynnym 3. posiadanie wzierników i szczoteczek do cytologii 4. posiadanie umowy z certyfikowanym laboratorium molekularnym 	<p>Należy zdecydowanie rozróżnić pobranie materiału cytologicznego, który będzie wykorzystany do wykonania preparatu cytologicznego i jednocześnie może być wykorzystany do wykonania badania HR HPV, od samopobrania materiału z pochwy i szyjki macicy przez pacjentkę lub np. położną bez użycia fotela ginekologicznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • pobranie materiału komórkowego z szyjki macicy, który może być wykorzystany zarówno do badań cytologicznych, jak i molekularnych, wymaga zastosowania dopochwowego wziernika oraz szczoteczki cytologicznej. Pobranie w polskich warunkach realizowane jest tylko i wyłącznie na fotelu ginekologicznym. W niektórych krajach rozmazy pobierają położne bez użycia fotela ginekologicznego natomiast w Polsce nie ma takich tradycji ani szkoleń w tym zakresie. Pobranie adekwatnego materiału do oceny cytologicznej zawsze wymaga użycia ginekologicznego wziernika dopochwowego, wizualizacji szyjki macicy, uzyskania materiału zarówno z tarczy, jak i kanału szyjki macicy przy użyciu certyfikowanej szczoteczki cytologicznej. W polskich warunkach personelem uprawnionym do pobierania rozmazów cytologicznych są lekarze specjaliści ginekologii i położnictwa, rezydenci oraz położne posiadające odpowiednie przeszkolenie. • pobranie materiału z pochwy i szyjki macicy przez pacjentkę (samopobranie; ang. <i>self-sampling</i>) lub przez położną bez użycia wziernika ginekologicznego i fotela jest stosowane tylko w przypadku diagnostyki molekularnej, czyli w tym przypadku testów HR HPV. Jest to pierwszy etap diagnostyki stosowany już powszechnie w kilku krajach Europy (m.in. w Szwecji i Holandii). W tym przypadku zastosowanie mają odpowiednie zestawy do pobrania suchego lub na podłożu płynne. Materiał ten ma wystarczającą jakość do wykonania badań molekularnych, ale zdecydowanie niewystarczającą do wykonania i oceny preparatu cytologicznego. Spośród kilkunastu testów HR HPV zwalidowanych na potrzeby skriningu raka szyjki macicy tylko kilka ma walidację (inne punkty odcięcia) dla samopobrania (<i>self-sampling</i>). Czulość zwalidowanych testów HR HPV przy tym rodzaju pobrania jest taka sama lub nieznacznie niższa, niż w przypadku pobrania materiału z użyciem wziernika. Jedyny zwalidowany do skriningu RSzM test mRNA ma czulość na poziomie ok. 80% czulości testów wykrywających DNA HR HPV w przypadku samopobrania. W przypadku zastosowania tej formy pobrania materiału i uzyskania dodatniego wyniku badania HPV HR konieczna jest druga wizyta pacjentki celem pobrania materiału z użyciem wziernika dopochwowego i pobranie materiału z szyjki macicy celem wykonania i oceny rozmazu cytologicznego. Będzie to jednak dotyczyć tylko kobiet z dodatnim wynikiem testu HR HPV, czyli ok. 3-7% w Polsce w zależności od rejonu geograficznego. Wartość predykcyjna ujemnego testu HR HPV pobranego metodą samopobrania bez użycia wziernika jest bardzo wysoka i dlatego u kobiet z ujemnym wynikiem badania można także zastosować 5-letni interwał. Tę formę badań w Polsce należy oferować w POZ szczególnie w rejonach, gdzie dostęp do poradni ginekologiczno-położniczych w ramach NFZ jest ograniczony.
<p>Pytanie 4</p> <p>Czy w Państwa opinii, pobranie wymazu w celu wykonania testu HPV DNA powinno być przeprowadzone przez położną w POZ? Czy zasadne jest pobranie materiału przez położną w POZ bez użycia wziernika i fotela ginekologicznego, w tym także w przypadku pobrania materiału do wykonania cytologii klasycznej?</p>	<p>Tak, jak najbardziej - położne POZ mogą pobierać wymazy. Pobranie wymazu w celu oceny obecności HR HPV jest możliwe bez wziernika i fotela ginekologicznego tylko w przypadkach użycia zestawów do samodzielnego wykonania testu HPV DNA.</p>	
<p>Pytanie 5</p> <p>Czy w Państwa opinii laboratoria w Polsce są przygotowane na przejście z wykonywania cytologii klasycznej na test HPV DNA w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy?</p>	<p>Z pewnością po pandemii COVID-19 jest dużo laboratoriów molekularnych, które bez problemów ocenią testy HPV DNA</p>	<p>W Polsce należy dążyć do pozostawienia max. 20 dużych laboratoriów, które będą realizować badania w ramach programu PPRSzM po wprowadzeniu diagnostyki molekularnej. Powinny one docelowo realizować ok. 100 tys. badań molekularnych HR HPV rocznie i ok. 10 tys. rozmazów cytologicznych (max. ok. 10% wyników dodatnich HR HPV, czyli ok. 10 tys. „<i>reflex LBC</i>”). Pozwoli to na zdecydowane obniżenie kosztów diagnostyki HR HPV, które są aktualnie kilkakrotnie wyższe w Polsce, niż w krajach Europy Zachodniej, które wprowadziły skrining HR HPV. Cena odczynników do diagnostyki molekularnej HR HPV spada nawet dwukrotnie przy masowym zastosowaniu. Dodatkowy wpływ na obniżenie kosztów będzie mieć adekwatne wykorzystanie sprzętu laboratoryjnego (systemy do wielkoskalowego testowania) oraz potencjału ludzkiego. Konieczne jest utrzymanie oceny rozmazów <i>reflex LBC</i> (czyli po dodatnim wyniku HR HPV) na poziomie min. 9-10 tys./rok w danym laboratorium, gdyż gwarantuje to utrzymanie odpowiedniego poziomu doświadczenia i wyszkolenia. Liczba ocenianych rozmazów cytologicznych istotnie wpływa w polskich warunkach na</p>
<p>Pytanie 6</p> <p>Czy w Państwa opinii laboratoria w Polsce są przygotowane na przejście z wykonywania cytologii klasycznej na cytologię na podłożu płynnym?</p>	<p>Tak</p>	

		ryzyko uzyskania wyników fałszywie ujemnych i tzw. raków interwałowych Ograniczenie rozdrobnienia rynku laboratoriów molekularnych/cytologicznych w Polsce (redukcja ich liczby z ok. 70 aktualnie do max. 20) oraz znaczna redukcja (o ok. 90%) liczby ocenianych rozmazów cytologicznych powinna zdecydowanie poprawić dostępność, jakość, standardy i szybkość oceny badań histopatologicznych. Pomimo niedoboru lekarzy patomorfologów w Polsce, część z nich zajmuje się oceną znacznej liczby ginekologicznych rozmazów cytologicznych podczas gdy okres oczekiwania na wynik badania patomorfologicznego osiąga 12 tygodni w niektórych szpitalach.
<p>Pytanie 7</p> <p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku z wprowadzeniem testu HPV-DNA do programu profilaktyki raka szyjki macicy jako badania podstawowego.</p>	<p>Nie widzę żadnych problemów poza odpowiednią akwizycją do badań. Moim zdaniem powierzenie tych zadań położnym przy odpowiednich mechanizmach motywacyjnych zdecydowanie zwiększy realizację programu. Za projekty realizacyjne powinny odpowiadać samorządy lokalne, gdyż tylko one znają środowisko i potrafią bardziej skutecznie pobudzić akwizycję.</p>	<ul style="list-style-type: none"> w początkowym okresie będzie to brak wiedzy i zrozumienia wyższej czułości badań HR HPV w stosunku do cytologii oraz możliwości realizacji testu HR HPV jako samodzielnego testu przesiewowego (w przypadku wyniku ujemnego) przez wszystkich interesariuszy i uczestników skринingu RSzM – decydentów, polityków, pacjentki, lekarzy ginekologów, histopatologów, cytodiagnostów, dziennikarzy, itd. brak zaufania do 5-letnich interwałów i obawy przed przeoczeniem RSzM lobbowanie przez niektóre środowiska medyczne, laboratoria, firmy za pozostawieniem badań cytologicznych (kotestingiem) i krótszymi interwałami badań konieczność przygotowania kompleksowych zmian i nowego rozporządzenia MZ w zakresie świadczeń gwarantowanych konieczność przygotowania kompleksowych zmian w Systemie Informatycznym Monitorowania Profilaktyki
<p>Pytanie 8</p> <p>Proszę wskazać wady i zalety diagnostyki wirusologicznej HPV DNA</p>	<p>Wady:</p> <ul style="list-style-type: none"> koszt, choć przy odpowiedniej skali wykonywanych badań ceny wyraźnie ulegają obniżeniu <p>Zalety:</p> <ul style="list-style-type: none"> wysoka czułość i specyficzność metody w porównaniu do cytologii klasycznej 	<p>Wady:</p> <ul style="list-style-type: none"> niższa swoistość niż cytologii w młodych grupach wiekowych (<30 r.ż.) wymaga zastosowania tzw. metod selekcji (<i>triage</i>) czyli dodatkowych badań lub analizy wyników (np. w zakresie genotypowania) wyższy odsetek skierowań na diagnostykę pogłębianą przynajmniej w pierwszej rundzie skринingu opartego na HR HPV zagrożenie tzw. „<i>overdiagnosis</i>” i „<i>overtreatment</i>” w przypadku braku zastosowania się do ustalonych algorytmów postępowania <p>Zalety:</p> <ul style="list-style-type: none"> bardzo wysoka czułość i wartość predykcyjna wyniku ujemnego bardzo wysokie bezpieczeństwo pacjentek z ujemnym wynikiem testu i bardzo niskie ryzyko zachorowania na RSzM w czasie interwału pomiędzy badaniami całkowita obiektywność badania niższe koszty programu przy jego prawidłowej organizacji i wycenie świadczeń zwiększenie objęcia populacji docelowej bardzo czułym testem dzięki zastosowaniu samopobrania przez pacjentki lub pobrania przez położną POZ bez użycia fotela ginekologicznego przyspieszenie spadkowych trendów zachorowalności i umieralności z powodu raka szyjki macicy w Polsce zmniejszenie obciążenia patomorfologów oraz znaczne wyeliminowanie błędów ludzkiego (układ zero-jedynkowy testu)
<p>Pytanie 9</p> <p>Proszę o wskazanie, zgodnie z posiadaną wiedzą oraz w oparciu o piśmiennictwo, w jakich krajach na świecie wnioskowana technologia medyczna jest finansowana ze</p>	<p>Belgia, Chorwacja, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Holandia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania.</p> <p>Viruses 2018, 10(12), 729; https://doi.org/10.3390/v10120729</p>	<p>Wybrane programy badań przesiewowych: Australia, Holandia, Dania.</p>

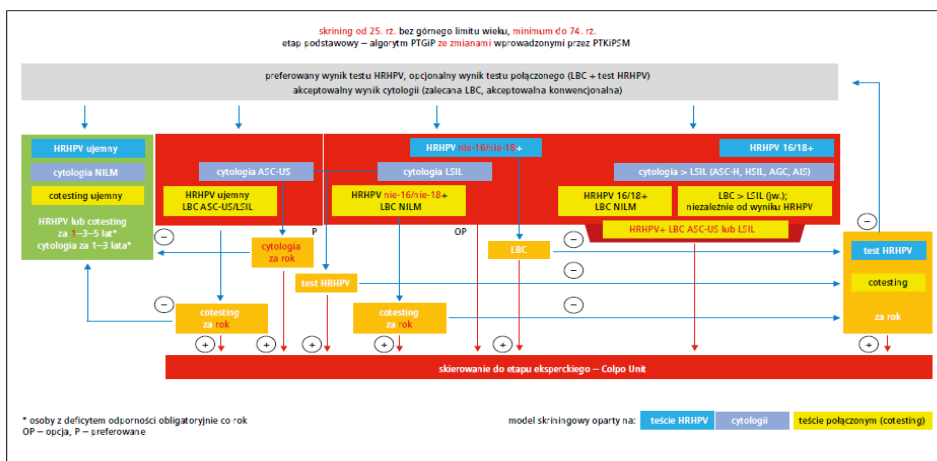
<p>środków publicznych danego kraju i na jakich zasadach (proszę wskazać źródła, preferowane są strony rządowe poszczególnych krajów).</p>		
<p>Pytanie 10</p> <p>Proszę wskazać najtańszą/najszybszą/rekomendowaną technologię medyczną stosowaną w skriningu RSzM.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • najtańsza - cytologia klasyczna • najszybsza - cytologia płynna wraz testem HPV DNA • rekomendowana - test HPV DNA 	<ul style="list-style-type: none"> • najtańsza - HR HPV • najszybsza - HR HPV • rekomendowana - HR HPV <p>WHO rekomenduje całkowite przejście na diagnostykę HPV HR jako skuteczne badanie przesiewowe w kierunku RSzM</p>
<p>Pytanie 11</p> <p>Proszę wskazać możliwe działania mające na celu zwiększenie udziału kobiet w badaniach przesiewowych raka szyjki macicy?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stworzenie rejestru badań profilaktycznych wykonywanych w sektorze publicznym i niepublicznym w celu wytypowania grup <i>High Risk</i> • powierzenie zadań także położnym środowiskowym z odpowiednią premią motywacyjną związaną z realizacją zadań akwizycyjnych • dotarcie do ośrodków wiejskich i małomiasteczkowych z wykorzystaniem cytomammbusów organizowanych przez samorządy lokalne. 	<ul style="list-style-type: none"> • powrót do wysyłki (np. elektroniczna z udziałem IKP) zaproszeń do badania przesiewowego • wprowadzenie centralnego rejestru badań obejmującego także badania poza programem profilaktyki i możliwość identyfikacji kobiet nieposiadających aktualnego badania przesiewowego • dotarcie do kobiet nieposiadających aktualnych badań przesiewowych przez położne POZ i realizacja badań w oparciu o pobranie bez użycia fotela ginekologicznego na diagnostykę HR HPV
<p>Uwagi ogólne</p>	<p>-</p>	<p>Zdecydowanie popieram jak najszybsze wprowadzenie testu HR HPV w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w Polsce zgodnie z dokumentem przygotowanym przez Zespół Ekspertów Centralnego Ośrodka Koordynującego Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie oraz zgodnie z realizacją Narodowej Strategii Onkologicznej.</p>

11.3. Rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej

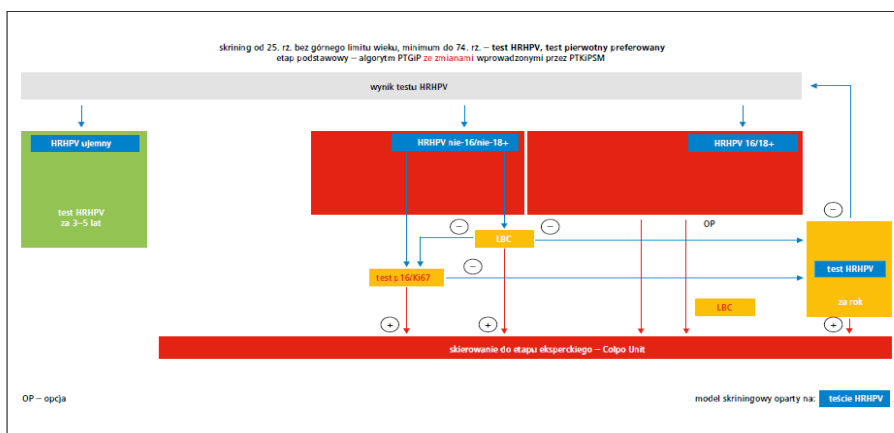
Tabela 22. Szczegółowe zestawienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania testów HPV DNA w profilaktyce raka szyjki macicy

Organizacja	Treść rekomendacji
Rekomendacje polskie	
<p>PTGIP 2024</p> <p>Algorytmy badań przesiewowych oraz postępowania w przypadku wyników nieprawidłowych w ramach Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia — edycja po wprowadzeniu w diagnostyki wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka. Zalecenia Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników</p>	<p>Przedstawiony algorytm dotyczy ogólnej populacji kobiet — będących poza grupami ryzyka i szczególnymi kohortami, takimi jak osoby poddane immunosupresji, z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami odporności lub wchodzącymi do programu profilaktyki po leczeniu zmian śródnamionkowych.</p> <p>[Opis własny Agencji na podstawie ryciny]</p> <p>Skryning oparty jest o testy hrHPV u kobiet w wieku 25-64 lata.</p> <p>W przypadku ujemnego wyniku testu hrHPV zalecane jest wykonanie testu hrHPV za 5 lat.</p> <p>Uzyskanie dodatniego wyniku testu hrHPV zawsze implikuje wykonanie LBC.</p> <p>W przypadku nie diagnostycznego wyniku hrHPV/LBC zalecane jest powtórne badanie w ciągu 2-4 miesięcy.</p> <p>Kobiety z dodatnim wynikiem zwalidowanego testu hrHPV w zakresie genotypu 16 i/18 i wynikiem badania cytologicznego należy skierować do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia (postępowanie uzależnione od wyniku badania cytologicznego).</p> <p>Kobiety z dodatnim wynikiem zwalidowanego testu hrHPV w zakresie innym niż genotyp 16 i 18 oraz z rozpoznaniem cytologicznym \geqASC-US, AGC, AIS należy skierować do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia (postępowanie uzależnione od wyniku badania cytologicznego).</p> <p>U kobiet z dodatnim wynikiem zwalidowanego testu hrHPV w zakresie innym niż genotyp 16 i 18 oraz z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego (NILM) zalecane jest wykonanie testu hrHPV za rok. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu hrHPV należy wykonać LBC i skierować pacjentkę do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia. W przypadku uzyskania ujemnego wyniku testu hrHPV zalecane jest wykonanie testu hrHPV za rok. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu hrHPV należy wykonać LBC i skierować pacjentkę do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia. W przypadku uzyskania ujemnego wyniku testu hrHPV zalecane jest wykonanie testu hrHPV za 3 lata. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu hrHPV należy wykonać LBC i skierować pacjentkę do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia. W przypadku uzyskania ujemnego wyniku testu hrHPV zalecane jest wykonanie testu hrHPV za 5 lat.</p> <p>W publikacji wytycznych nie odnaleziono informacji na temat kategoryzacji poziomu dowodów oraz siły rekomendacji.</p> <p>SKRYNING OPARTY O HPV HR U KOBIET W WIEKU 25-64 LAT (e) (f)</p> <p>Możliwe skierowanie bezpośrednie do etapu 3 pacjentek z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prawidłowym wynikiem badania przesiewowego, ale klinicznym podejrzeniem raka szyjki macicy - poza skryningową grupą wiekową, ale klinicznym podejrzeniem raka szyjki macicy - po przebytych leczeniu onkologicznym z powodu raka szyjki macicy i podejrzeniem wznowy w kikutie pochwy lub szyjce macicy

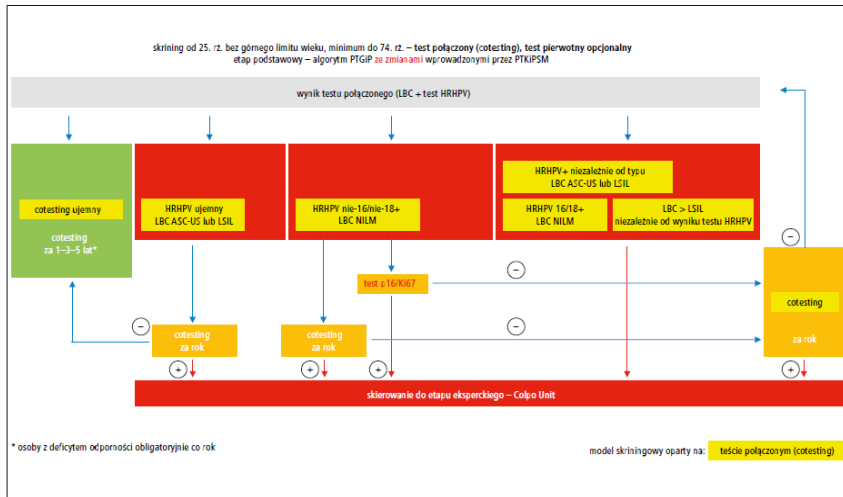
Organizacja	Treść rekomendacji
	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>test HPV HR</p> <p>wynik LBC</p> <p>rozpoznanie patomorfologiczne</p> <p>postępowanie</p> <p>ujemny/dodatni wynik HPV HR</p> <p>* HPV HR (+) zawsze implikuje wykonanie LBC</p> <p>W przypadku niediagnostycznego wyniku HPV HR/LBC zalecane jest powtórne badanie w ciągu 2-4 mies.</p> </div> <div style="width: 65%;"> <p>LEGENDA</p> <p>1. etap HPV HR</p> <p>2. etap LBC</p> <p>3. ekspercki etap diagnostyki pogłębionej i leczenia</p> <p>Panel dostępnych procedur dla kolposkopisty, refundowanych przez NFZ</p> <p>a – kolposkopia – kolposkopia + biopsja kanału szyjki macicy – kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy – kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy + biopsja kanału szyjki macicy – kolposkopia + LEEP/LLETZ + biopsja kanału szyjki macicy – kolposkopia + LEEP/LLETZ + biopsja kanału szyjki macicy + wyłyżeczkowanie jamy macicy/aspiracyjne lyżeczkowanie macicy</p> <p>b – kolposkopia + biopsja kanału szyjki macicy – kolposkopia + biopsja kanału szyjki macicy + wyłyżeczkowanie jamy macicy/aspiracyjne lyżeczkowanie macicy – kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy + biopsja kanału szyjki macicy – kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy + biopsja kanału szyjki macicy + wyłyżeczkowanie jamy macicy/aspiracyjne lyżeczkowanie macicy</p> <p>c – w wybranych sytuacjach klinicznych skierowanie do szpitala; konieczność uzyskania rozpoznania patomorfologicznego i wpisanie go do SIMP</p> <p>d – biopsja endometrium u kobiet ≥ 35 r.ż. lub < 35 r.ż. z grupy ryzyka raka endometrium (nieprawidłowe krwawienia z macicy, otyłość, przewlekła anowulacja); AGC endometrialne → konieczność biopsji kanału szyjki macicy i jamy macicy</p> <p>e – HPV HR po trzech latach od prawidłowego (NILM) badania cytologicznego w programie</p> <p>f – w przypadku rozpoczęcia etapu 3 lub nadzoru, diagnostyka jest kontynuowana zgodnie z ustalonym interwałem, pomimo przekroczenia wieku 64 lat przez pacjentkę</p> <p>HPV HR N16/18+ – oznacza uzyskanie dodatniego wyniku zwalidowanego testu HPV HR w zakresie innym niż genotypy 16 i 18</p> <p>HPV HR 16/18+ – oznacza uzyskanie dodatniego wyniku zwalidowanego testu HPV HR w zakresie genotypu 16 i/lub 18</p> </div> </div> <p>\geq ASC-US – obejmuje ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, SCC \leq CIN1 – obejmuje CIN1 lub bez cech neoplazji śródnamionkowej w rozpoznaniu patomorfologicznym \geq CIN2 – obejmuje CIN2, CIN3</p>
<p>PTKiPSM 2022</p> <p>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM) dotyczące „Schematu postępowania w skriningu podstawowy m raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników 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 podstawowy m 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 <u>rekomenduje stosowanie „Schematu” ze wskazanymi zmianami i rozszerzeniami</u> (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 (co-testing) – 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 połączony (co-testing) – 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, stanowiąc 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 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, • 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.



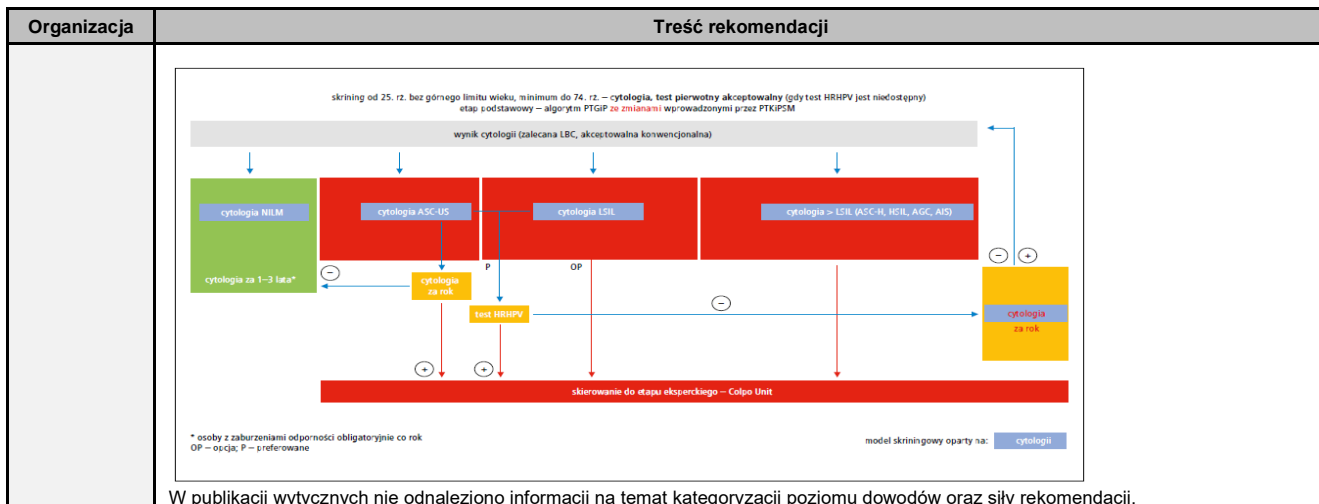
Algorytm 2 przedstawia model oparty na pierwotnym teście hrHPV, który jest zalecany przez PTKiPSM jako preferowany (mający przewagę nad pozostałymi) model skryningu w kierunku raka szyjki macicy.



Algorytm 3 przedstawia model oparty na pierwotnym teście połączone, który jest zalecany przez PTKiPSM jako model skryningu 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 połączone oraz polską tradycję badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z uwzględnieniem przyzwyczajeń pacjentek.



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 skryningu 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.



W publikacji wytycznych nie odnaleziono informacji na temat kategoryzacji poziomu dowodów oraz siły rekomendacji.

Rekomendacje zagraniczne

BCC 2024
British
Columbia
Cancer

Omówienie programu badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy (Kolumbia Brytyjska)

Badania przesiewowe są zalecane dla osób z szyjki macicy w wieku 25-69 lat, które są lub były aktywne seksualnie.

Częstotliwość badań przesiewowych u osób o średnim ryzyku:

- Test HPV co 5 lat lub LBC co 3 lata

Wiek, w którym należy rozpocząć badania przesiewowe

- 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.

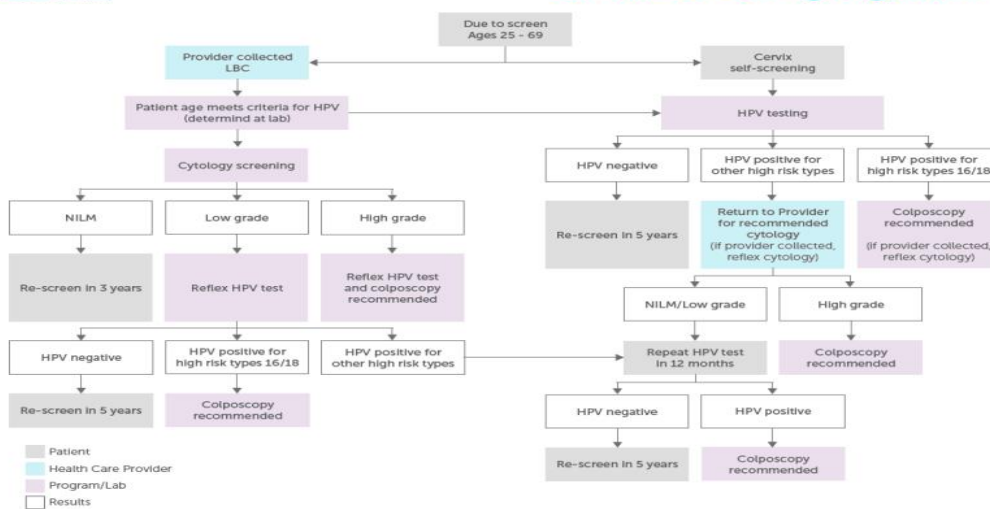
Zakończenie badań przesiewowych:

- **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,

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



Cervix Screening Algorithm



Algorytm badania przesiewowego Źródło: <http://www.bccancer.bc.ca/screening/Documents/Cervix-Program-Overview.pdf>

Postępowanie z osobami w wieku powyżej 69 lat z pozytywnymi wynikami HPV:

- 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.

Badania przesiewowe osób z obniżoną odpornością:

- 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,

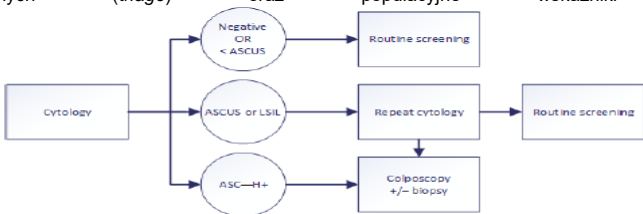
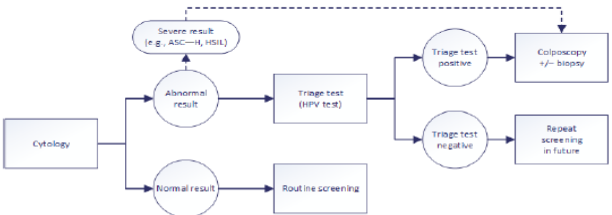
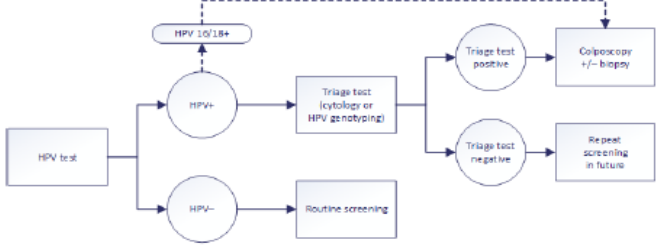
Organizacja	Treść rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> pacjentów, u których stwierdzono obecność wirusa hrHPV, niezależnie od genotypu lub wyników cytologii, należy kierować bezpośrednio na kolposkopię. <p>Badania przesiewowe osób dwupłciowych, transpłciowych i zróżnicowanych płciowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby z szyjką macicy: należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi badań przesiewowych szyjki macicy, 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 neowaginą, 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 monitorowani a pacjentów z rakiem szyjki macicy</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie systematyczn ego przeglądu baz danych (Medline/Pub Med, Cochrane), baz wytycznych (AWMF, GIN, leitlinien.de, NGC, NCCN, SIGN) przeprowadzono go za okres 1 marca 2013 r. do 31 grudnia 2018 oraz konsensusu ekspertów</p>	<p>Zorganizowany program badań przesiewowych rozpoczął się 1 stycznia 2020 r.:</p> <p>Kobiety są uprawnione do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy od 20. roku życia. Uprawnione kobiety kwalifikują się do otrzymania zaproszenia, informacji i wyjaśnień, badań przesiewowych opartych na cytologii lub połączonych podstawowych badań przesiewowych z badaniem klinicznym, zgłaszania wyników i poradnictwa oraz dalszej diagnostyki.</p> <p>Kobiety w wieku 20-34 lat kwalifikują się do corocznych cytologicznych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki. W przypadku uzyskania ujemnego wyniku testu na obecność wirusa HPV, kobiety w wieku 30-34 lat z wynikami cytologii Pap grupy II-p lub II-g kwalifikują się do ponownego udziału w pierwotnych badaniach przesiewowych.</p> <p>Kobietom w wieku 35 lat i starszym, zamiast corocznego badania cytologicznego, co 3 lata ma być oferowane badanie skojarzone składające się z testu HPV i badania cytologicznego.</p> <p>Nie ustalono górnej granicy wieku. Kobiety powinny jednak zostać poinformowane o warunkach, w których zaprzestanie badań przesiewowych będzie wiązało się jedynie z niskim ryzykiem raka szyjki macicy</p> <p>W fazie przejściowej, trwającej co najmniej 6 lat, dane będą gromadzone w ramach procesu monitorowania w celu ustalenia, czy konieczne są dalsze zmiany w strategii badań przesiewowych</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% <p>- zalecenie oparte na konsensusie ekspertów. siła konsensusu: 87,5%</p> <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 prowadzi 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>- zalecenie oparte na konsensusie ekspertów. siła konsensusu: 100%</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>- poziom rekomendacji: B, kategoria jakości dowodów GRADE: bardzo niska, siła konsensusu: 100%</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>- kategoria jakości dowodów GRADE: bardzo niska, siła konsensusu: 100%</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 – zalecenie oparte na konsensusie. siła konsensusu: 85,7%</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>- zalecenie oparte na konsensusie. siła konsensusu: 100%</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>- zalecenie oparte na konsensusie. siła konsensusu: 85,7%</p>

Organizacja	Treść rekomendacji																																		
	<p>Kobiety zakażone wirusem HPV po zabiegu całkowitej histerektomii powinny w dalszym ciągu uczestniczyć w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy – <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> <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="295 405 1445 613"> <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 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="295 663 1445 857"> <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="295 907 1445 1220"> <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 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 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																																		
<p>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 (RANZCOG), The Australian Society for Colposcopy</p>	<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 na podłożu płynnym (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 próbki 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> <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 																																		

Organizacja	Treść rekomendacji
<p>and Cervical Pathology (ASCCP) oraz The Australian Society of Gynaecologic Oncologists (ASGO). Wytuczne stanowią podsumowanie najnowszych badań i danych, zebranych przez czołowych ekspertów w tej dziedzinie.</p>	<p>onkologa lub ginekologicznego ośrodka onkologicznego w celu pilnej oceny - najlepiej w ciągu 2 tygodni od uzyskania wyniku - <u>Rekomendacja oparta na konsensusie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety z dodatnim wynikiem testu na obecność onkogenego wirusa HPV (16/18) i wynikiem LBC wskazującym na pHSIL/HSIL powinny być kierowane na badanie kolposkopowe, najlepiej w ciągu 8 tygodni - <u>Wytuczne 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>Wytuczne 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 onkogenego 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 świadczeniodawcę opieki zdrowotnej - <u>Rekomendacje oparte na dowodach, siła zaleceń C</u> • Kobiety z dodatnim wynikiem testu na obecność onkogenego wirusa HPV (nie 16/18 i podejrzeniem raka inwazyjnego (płaskonabłonkowego, gruczołowego 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 onkogenego wirusa HPV (nie 16/18), z rozpoznaniem pHSIL/HSIL lub nieprawidłowymi komórkami gruczołowymi w badaniu cytologicznym, powinny być kierowane na badanie kolposkopowe w ciągu 8 tygodni - <u>Wytuczne praktyki klinicznej</u> • Postępowanie po badaniu kontrolnym HPV po 12 miesiącach od początkowego dodatniego wyniku badania przesiewowego w kierunku onkogenego 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 onkogenego 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 onkogenego wirusa HPV (nie 16/18), ◦ identyfikują się jako Aborygenki i/lub mieszkanki wysp Cieśniny Torresa, ◦ są w wieku 50 lat lub starsze. <p>W przypadku wykrycia onkogenego 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>Wytuczne praktyki klinicznej</u></p> • Postępowanie po wykonaniu kontrolnego testu HPV po 12 miesiącach od początkowego dodatniego wyniku badania przesiewowego w kierunku onkogenego 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, gruczołowego 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 gruczołowa, kobieta powinna zostać skierowana na badanie kolposkopowe przy najbliższej okazji, najlepiej w ciągu 8 tygodni - <u>Rekomendacja oparta na konsensusie</u> • 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 wytuczne zawierają zalecenia oparte na dowodach naukowych (EBR), zalecenia oparte na konsensusie (CBR) i wytuczne 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;</p>

Organizacja	Treść rekomendacji																																																				
	<p>III-2 - dowody uzyskane na podstawie badania porównawczego z równoczesną kontrolą: badania nierandomizowanego eksperymentalnego, badania kohortowego; studium przypadku;</p> <p>III-3 - dowody uzyskane na podstawie badań bez jednoczesnej kontroli: historycznych badań, badań dwu- lub więcej ramiennych</p> <p>IV - Seria przypadków- badanie pretest/posttest.</p> <p>Stopień rekomendacji</p> <p>A - może być dowodem do wskazań praktycznych;</p> <p>B - w większości przypadków można zaufać dowodom;</p> <p>C - materiał może zapewnić wskazówki, należy zachować ostrożność przy stosowaniu rekomendacji;</p> <p>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. <p>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku wykrywania raka szyjki macicy wg. CDC (CDC.GOV)</p> <table border="1" data-bbox="296 913 1444 2004"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Populacja</th> <th rowspan="2">Specyfika badań przesiewowych</th> <th colspan="3">Grupa wytycznych, rok wydania rekomendacji</th> </tr> <tr> <th>USPSTF 2018</th> <th>ACOG 2016</th> <th>ACS 2020</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">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 dietylistilbestrolu w życiu płodowym.</td> <td>Wiek rozpoczęcia badań przesiewowych</td> <td>21 lat</td> <td>21 lat</td> <td>25 lat</td> </tr> <tr> <td>Wiek zakończenia badań przesiewowych</td> <td>65 lat</td> <td>65 lat</td> <td>65 lat</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">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.</td> </tr> <tr> <td>Opcje badań przesiewowych oraz odstępy czasowe</td> <td>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*</td> <td>test HPV co 5 lat lub cytologia plus test HPV co 5 lat Lub cytologia co 3 lata</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Preferowane strategie</td> <td>cytologia co 3 lata i test HPV co 5 lat (preferowane w równym stopniu)</td> <td>Cytologia i test HPV co 5 lat</td> <td>test HPV co 5 lat</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsza histerektomia z usunięciem szyjki macicy</td> <td colspan="3">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.</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Osoby z zaburzeniami odporności ** (np. zakażone wirusem HIV lub po przeszczepieniu narządu miąższowego)</td> <td>Wiek rozpoczęcia badań przesiewowych</td> <td rowspan="4">Brak konkretnych zaleceń.</td> <td colspan="2">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.</td> </tr> <tr> <td>Wiek zakończenia badań przesiewowych</td> <td colspan="2">Brak, zalecane badania przesiewowe przez całe życie.</td> </tr> <tr> <td>Opcje badań przesiewowych oraz odstępy czasowe</td> <td colspan="2">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.</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsza histerektomia z usunięciem szyjki macicy</td> <td colspan="2">Nie określono.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Osoby, które otrzymały szczepionkę przeciwko HPV</td> <td colspan="3">Brak zmian w powyższych podejściach do badań przesiewowych</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Uznana przez ACOG za alternatywną strategię badań przesiewowych. ** Panel ds. zakażeń oportunistycznych, ACOG, 2016 r.</p> <p>W publikacji wytycznych nie odnaleziono informacji na temat kategoryzacji poziomu dowodów oraz siły rekomendacji</p>	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 dietylistilbestrolu w życiu płodowym.	Wiek rozpoczęcia badań przesiewowych	21 lat	21 lat	25 lat	Wiek zakończenia badań przesiewowych	65 lat	65 lat	65 lat		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.			Opcje badań przesiewowych oraz odstępy czasowe	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*	test HPV co 5 lat lub cytologia plus test HPV co 5 lat Lub cytologia co 3 lata		Preferowane strategie	cytologia co 3 lata i test HPV co 5 lat (preferowane w równym stopniu)	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		
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 dietylistilbestrolu w życiu płodowym.	Wiek rozpoczęcia badań przesiewowych	21 lat	21 lat	25 lat																																																	
	Wiek zakończenia badań przesiewowych	65 lat	65 lat	65 lat																																																	
		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.																																																			
	Opcje badań przesiewowych oraz odstępy czasowe	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*	test HPV co 5 lat lub cytologia plus test HPV co 5 lat Lub cytologia co 3 lata																																																		
	Preferowane strategie	cytologia co 3 lata i test HPV co 5 lat (preferowane w równym stopniu)	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																																																			

Organizacja	Treść rekomendacji																			
<p>WHO 2021</p> <p>Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation, WHO</i>) dotyczące badań przesiewowych i leczenia zmian przednowotworowych szyjki macicy w profilaktyce raka szyjki macicy</p> <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>	<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>Uwaga: 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> <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>triage</i>”) sugeruje się wdrożenie leczenia na podstawie wyników testów selekcyjnych (<i>triage</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 - dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe <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 - dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</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>W podejściu opartym o test HPV DNA jako podstawowe badanie przesiewowe w populacji ogólnej kobiet, w <i>triage</i> po uzyskaniu dodatniego wyniku testu HPV DNA sugeruje się wykonanie częściowego genotypowania, kolposkopii, VIA lub cytologii – <u>dowody o umiarkowanej pewności, zalecenie warunkowe</u>.</p> <p>Korzyści, szkody i koszty programowe opcji <i>triage</i> są podobne; dlatego wybór metody <i>triage</i> będzie zależał od wykonalności, szkolenia, zapewnienia jakości programu i zasobów w poszczególnych krajach. Genotypowanie HPV16/18 może być zintegrowane z testem DNA HPV.</p> <p>Sugeruje się, aby kobiety z populacji ogólnej, które uzyskały wynik pozytywny w podstawowym przesiewowym HPV DNA, a następnie wynik negatywny w <i>triage</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="293 1637 1444 1843"> <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 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="293 1899 1453 2045"> <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 sugerowane</td> </tr> <tr> <td>Dla świadczeniodawców</td> <td>Większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania</td> <td>Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z konieczności postępowania zgodnego z indywidualnymi wartościami i preferencjami</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 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 sugerowane	Dla świadczeniodawców	Większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania	Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z konieczności postępowania zgodnego z indywidualnymi wartościami i preferencjami
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 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 sugerowane																		
Dla świadczeniodawców	Większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania	Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z konieczności postępowania zgodnego z indywidualnymi wartościami i preferencjami																		

Organizacja	Treść rekomendacji		
	Dla decydentów	W większości sytuacji zalecenia można uznać za zalecaną politykę prowadzenia postępowania	Kształtowanie polityki będzie wymagało dyskusji i zaangażowania różnych
<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 przeglądu baz danych (Medline/Pub Med, Cochrane) oraz konsensusu eksperckiej grupy doradczej</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. 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. 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 (triage) oraz populacyjne wskaźniki wyszczerpienia 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>  <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 (triage) wg. CADTH 2019</p>  <p>Schemat badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy z zastosowaniem testu HPV z uwzględnieniem testów selekcji (triage) wg. CADTH 2019</p> <p><u>W wytoczonych nie odnaleziono informacji o kategoryzacji poziomu dowodów naukowych oraz siły zaleceń.</u></p>		

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 śródnabłonkowych 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 – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia), CIN I – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy niskiego stopnia (ang. cervical intraepithelial neoplasia grade I), CIN II – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia (ang. cervical intraepithelial neoplasia grade II), CIN III – śródnabłonkowa 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 – wysokoonkogenny 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 śródnabłonkowa małego stopnia (ang. low-grade squamous intraepithelial lesion), NILM – prawidłowe komórki nabłonka płaskiego i gruczołowego, brak zmian śródnabłonkowych 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 płaskonabłonkowy (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).

11.4. Analiza kliniczna

11.4.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Wyszukiwanie: 29.07.2024 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]	141 415
2.	Human Papillomavirus Virus[MeSH Terms] OR ((hpv[Title/Abstract] OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) AND (test[Title/Abstract] OR test*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract] OR screening[Title/Abstract]))	35 590
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]	1 668 202
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 ((hpv[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 "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]))	10 096
5.	self-samp*[Title/Abstract] OR self-collec*[Title/Abstract]	3 307
6.	("systematic"[Title/Abstract] AND ("review"[Title/Abstract] OR "search"[Title/Abstract])) OR random*[Title/Abstract] OR rct[Title/Abstract]	1 850 543
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 ((hpv[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 "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])) NOT (self-samp*[Title/Abstract] OR self-collec*[Title/Abstract]))	9 381
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 ((hpv[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 "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])) 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])	777
9.	((("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 viruses"[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 "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])) 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]) AND (2024/5/6:3000/12/12[pdatt])	11

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2024 r.

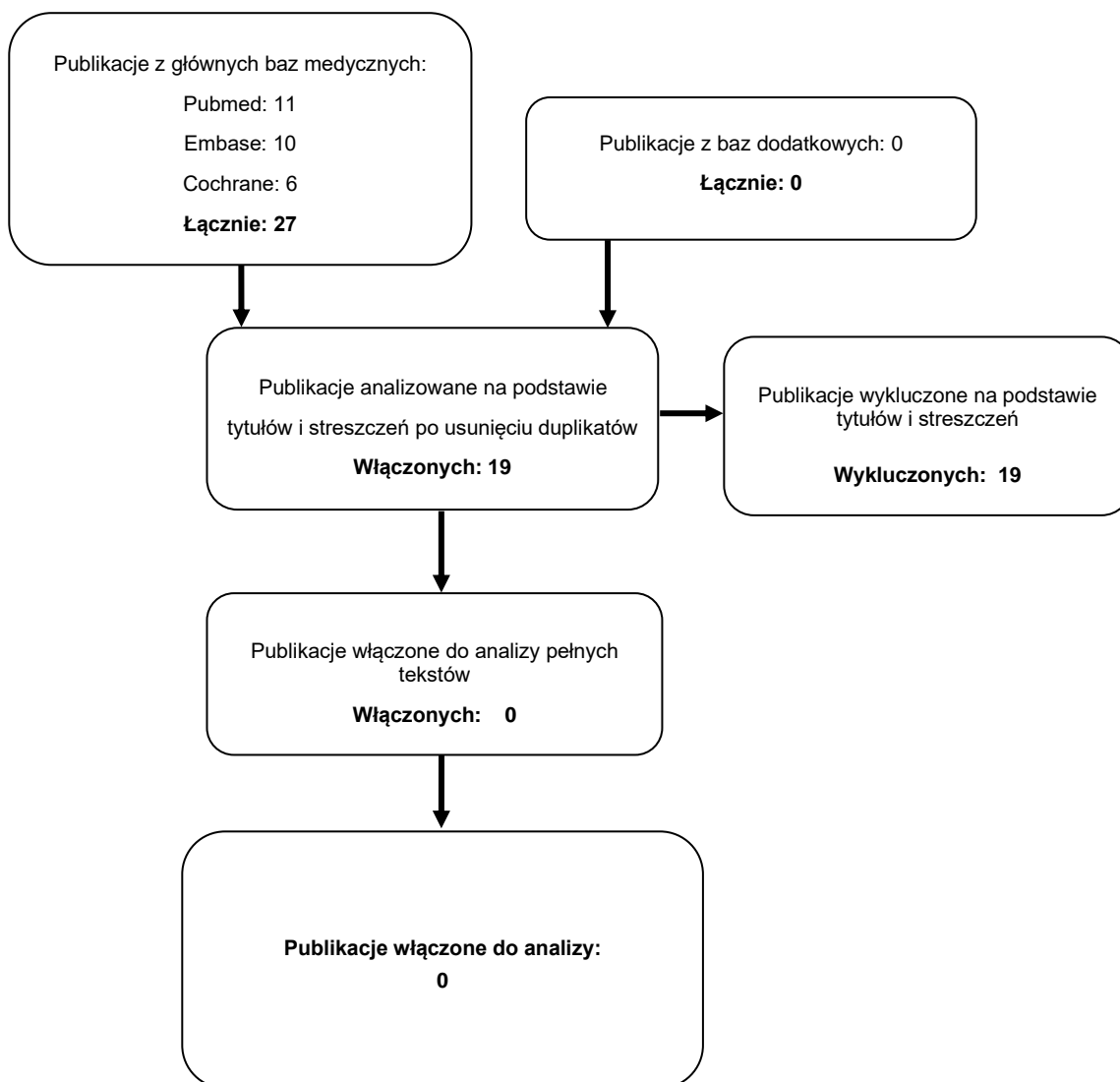
Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1.	exp Uterine Cervical Neoplasms/	144 888
2.	(Cervical or Cervix).ab,kw,ti.	384 634
3.	(cancer* or neoplasm*).ab,kw,ti.	3 564 101
4.	2 and 3	133 867
5.	CIN.ab,kw,ti.	18 787
6.	"Cervical Intraepithelial Neoplasia".ab,kw,ti.	12 239
7.	1 or 4 or 5 or 6	196 422
8.	exp Wart virus/	47 262
9.	(hvp or "human papillomavirus").ab,kw,ti.	87 136
10.	(test or test* or detect* or screening).ab,kw,ti.	9 015 392
11.	9 and 10	44 038
12.	8 or 11	70 671
13.	(cytolog* or "Papanicolaou Test" or "cytopatholog*" or "Pap Test" or "Pap Smear" or "Papanicolaou Smear").ab,kw,ti.	158 994
14.	exp uterine cervix cytology/	14 798

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
15.	13 or 14	164 229
16.	7 and 12 and 15	12 770
17.	(self-samp* or self-collec*).ab,kw,ti.	4 480
18.	16 not 17	12 105
19.	((systematic* and (review* or search*)) or random* or RCT).ab,kw,ti.	2 492 490
20.	18 and 19	1 024
21.	20 and "Article".sa_pubt.	649
22.	20 and "Review".sa_pubt.	156
23.	21 or 22	805
24.	limit 23 to dc=20240506-20240729	10

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	3 481
#2	(Cervical or Cervix):ti,ab,kw	29 864
#3	(cancer* or neoplasm*):ti,ab,kw	239 519
#4	#2 and #3	8 329
#5	(CIN):ti,ab,kw	1 612
#6	("Cervical Intraepithelial Neoplasia"):ti,ab,kw	903
#7	#1 or #4 or #5 or #6	9 494
#8	MeSH descriptor: [Human Papillomavirus Viruses] explode all trees	391
#9	(hvp or "human papillomavirus"):ti,ab,kw	4 401
#10	(test or test* or detect* or screening):ti,ab,kw	615 065
#11	#9 and #10	2 370
#12	#8 or #11	2 547
#13	(cytolog* or "Papanicolaou Test" or cytopatholog* or "Pap Test" or "Pap Smear" or "Papanicolaou Smear"):ti,ab,kw	13 940
#14	MeSH descriptor: [Cytology] explode all trees	0
#15	#7 and #12 and #13	826
#16	(self-samp* or self-collec*):ti,ab,kw	683
#17	#15 not #16	641
#18	((systematic* and (review* or search*)) or random* or RCT):ti,ab,kw	1 358 736
#19	#17 and #18 with Cochrane Library publication date Between May 2024 and Jul 2024	6

11.4.2. Diagram selekcji badań



11.4.3. Badania pierwotne

Tabela 26. Metodyka badania HPV FOCAL (Ogilvie 2017)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
<p>HPV FOCAL</p> <p>ISRCTN79347302</p> <p><u>Kraj:</u> Kanada</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research (MCT82072)</p> <p>W publikacji przedstawiono wyniki rundy I badania (runda 1 obejmuje ważne wyniki uzyskane przez uczestników badania, od momentu włączenia do ukończenia 12-miesięcznego follow-up).</p>	<p><u>Typ badania:</u> population-based RCT</p> <p><u>Interwencja:</u> Test hrHPV DNA (HC2; Qiagen, Gaithersburg MD) w kierunku HPV : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68.</p> <p>U kobiet z dodatnim wynikiem testu hrHPV DNA – LBC w ramach triage. W przypadku zmian \geqASC-US – skierowanie na kolposkopię. W przypadku dodatniego wyniku HPV i prawidłowego wyniku cytologii – ponowne badanie HPV + cytologia po 12 miesiącach. Jeśli wynik testu HPV dodatni lub \geqASC-US – skierowanie na kolposkopię.</p> <p><u>Komparator:</u> cytologia na podłożu płynnym (LBC); przygotowanie pobranych próbek do oceny przy pomocy ThinPrep^{VR} 2000 (Hologic).</p> <p><u>U kobiet z ASCUS – test HPV w ramach triage:</u> jeśli wynik testu HPV dodatni – skierowanie na kolposkopię, jeśli wynik testu HPV ujemny – powtórzenie cytologii po 12 miesiącach, jeśli w ponownej cytologii \geqASC-US – skierowanie na kolposkopię. W przypadku wyników: ASCH lub \geqLSIL – skierowanie na kolposkopię.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> rekrutacja od stycznia 2008 do maja 2012</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 miesięcy (łącznie okres obserwacji w badaniu); niniejsza publikacja obejmuje wyniki dla 12-miesięcznego follow-up</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety w wieku 25 – 65 lat uczestniczące w <i>Cervical Cancer Screening Program (CCSP)</i> w Kolumbii Brytyjskiej w Kanadzie</p> <p>Kobiety zidentyfikowane poprzez CCSP otrzymały zaproszenia do udziału w badaniu (zaproszenia wysłane przez współpracujących lekarzy rodzinnych).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Łączna liczba kobiet poddanych randomizacji: 25 223, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 766 przydzielonych do ramienia HPV • 9 457 przydzielonych do ramienia LBC <p>Analiza wyników dla 25 152 kobiet (99,7%), odpowiednio w ramionach: 15 744 i 9 408 kobiet.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • łącznie 0,3% kobiet 	<ul style="list-style-type: none"> • wykrywalność zmian CIN 3+ po 48 miesiącach (<i>exit screen</i>); <p>Wyniki badania przedstawione w publikacji Ogilvie 2017 obejmują wyniki rundy I badania – porównanie wskaźników wykrywalności zmian CIN 2+ i CIN 3 + wyjściowo (<i>baseline screen</i>) oraz po 12 miesiącach (<i>subsequent screen</i>).</p>

Tabela 27. Metodyka badania Elfstrom 2021

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
<p>Randomized implementation of primary HPV testing in the organized screening for cervical cancer in Stockholm</p> <p>Clinicaltrial ID NCT01511328</p> <p><u>Kraj:</u> Szwecja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Karolinska Institutet</p>	<p><u>Typ badania:</u> population-based RCT a randomized healthcare policy (RHP)</p> <p><u>Interwencja:</u> Test HPV (Roche Molecular Systems South Branchburg, New Jersey, USA; Cobas 4800 HPV test) ukierunkowany na detekcję typów: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68).</p> <p>W przypadku dodatniego wyniku testu – cytologia w triage.</p> <p>Kobiety z dodatnim wynikiem testu HPV i nieprawidłową cytologią były kierowane na kolposkopię z badaniem hist-pat.</p> <p>Kobiety z prawidłowym wynikiem testu HPV były ponownie poddawane badaniu po 3 latach – jeśli wynik kolejnego testu był pozytywny, były kierowane do kolposkopii.</p> <p><u>Komparator:</u> cytologia na podłożu płynnym (LBC); przygotowanie pobranych próbek do oceny przy pomocy ThinPrep, Hologic, Boxborough, MA, United States of America.</p> <p>Kobiety w ramieniu cytologii ze zmianami HSIL+ i wyższymi były kierowane do kolposkopii z badaniem histologicznym.</p> <p>Kobiety ze zmianami typu ASCUS, LSIL lub CIN1 w pierwotnej cytologii, były kierowane do testu HPV wykonywanego w ramach triage. Jeśli wynik testu HPV był pozytywny, uczestniczki były wówczas kierowane do kolposkopii. Jeśli wynik testu HPV był negatywny, uczestniczki były ponownie poddawane badaniu po 3 latach.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> rekrutacja od sierpnia 2014 do grudnia 2016. <u>Wyniki publikacji dla kobiet uczestniczących w okresie 1 września 2014 – 31 września 2016.</u></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> follow-up w odniesieniu do detekcji raka do 30 czerwca 2017 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety w wieku 30 – 64 lat uczestniczące w programie przesiewowym raka szyjki macicy. Kobiety otrzymywały listownie zaproszenia (co 3 lata) oraz co 5 lat (kobiety w wieku 51-64).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Całkowita liczba wysłanych zaproszeń: 395 725, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 212 416 kobiet przydzielonych do grupy z pierwotnym testem HPV („primary HPV policy”) • 183 309 kobiet przydzielonych do grupy z pierwotną cytologią („primary cytology policy”) <p>Łączna liczba kobiet uczestniczących w badaniu:</p> <p>1) Populacja intention-to-screen (ITS): 219 580 kobiet, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 120 240 przydzielonych do ramienia HPV • 99 340 przydzielonych do ramienia LBC <p>2) Populacja per protocol (PP): 201 038 kobiet, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 110 197 przydzielonych do ramienia HPV • 90 841 przydzielonych do ramienia LBC <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W grupie z pierwotnym testem HPV: zaproszono 212 416; uczestniczyło 120 240 (56%) • W grupie z pierwotną cytologią: zaproszono 183 309; uczestniczyło 99 340 (54%) 	<ul style="list-style-type: none"> • wykrywalność (<i>detection rate</i>) zmian CIN2+ • uczestnictwo w badaniu • liczba kobiet skierowanych na badania histologiczne

Tabela 28. Metodyka badania Nygard 2022

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
<p>Norwegian Cervical Cancer Screening Programme (NCCSP)</p> <p><u>Kraj:</u> Norwegia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Instytucje, z których wywodzili się autorzy badania (Stavanger University Hospital, Trondheim University Hospital, Haukeland University Hospital, Center for Laboratory Medicine - Ostfold Hospital Trust, University of Bergen, Akershus University Hospital, Cancer Registry of Norway)</p>	<p><u>Typ badania:</u> RCT</p> <p><u>Interwencja:</u> Test hrHPV DNA (cobas 4800 HPV Test, Roche Molecular Diagnostics) w kierunku HPV : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68</p> <p>U kobiet z dodatnim wynikiem testu hrHPV DNA – LBC w ramach triage. Kobiety z wynikiem cytologii ASC-US+ kierowane były na kolposkopię.</p> <p><u>Komparator:</u> cytologia na podłożu płynnym – LBC (ThinPrep 5000 System (Hologic, Inc.)</p> <p>U kobiet z wynikiem LSIL lub ASC-US wykonywano test HPV w ramach triage.</p> <p>Kobiety z wynikiem ACIS, HSIL, ASC-H, AGS lub rakiem były kierowane na kolposkopię.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> luty 2015 – czerwiec 2017</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> follow-up: 18 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety w wieku 34 – 69 lat uczestniczące w narodowym programie badań przesiewowych w Norwegii w latach 2015-2017</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Łączna liczba kobiet poddanych randomizacji: 302 295, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 145 435 przydzielonych do grupy z HPV • 156 860 przydzielonych do grupy z LBC <p><u>Uczestnictwo w badaniu:</u> Łączna liczba kobiet uczestniczących w badaniu: 157 447, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 77 207 przydzielonych do grupy z HPV • 80 240 przydzielonych do grupy z LBC <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> brak odpowiedzi na zaproszenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 68 228 przydzielonych do grupy z HPV • 76 620 przydzielonych do grupy z LBC 	<ul style="list-style-type: none"> • liczba i wskaźnik potwierdzonych histologicznie zmian CIN2, CIN2+, CIN3, CIN3+, • liczba i wskaźnik potwierdzonych histologicznie przypadków raka szyjki macicy ogółem • liczba i wskaźnik skierowań na kolposkopię wraz z odsetkiem osób, u których zdiagnozowano CIN2+, CIN3+ i raka szyjki macicy, (dodatnia wartość predykcyjna, PPV)

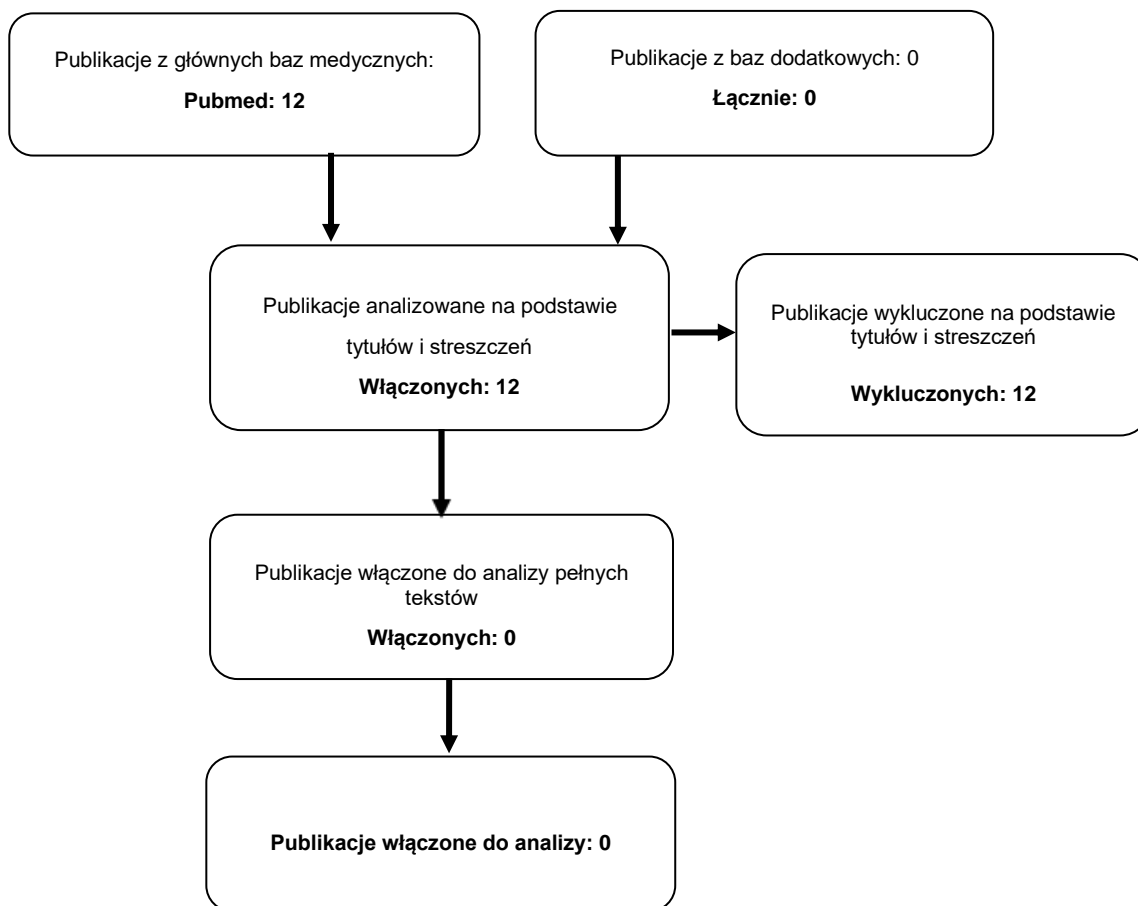
11.5. Analiza ekonomiczna

11.5.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 29 Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed. Data wyszukiwania: 29.07.2024 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]	141,430
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]	1,668,283
3	Human Papillomavirus Virus[MeSH Terms] OR ((hpv or "human papillomavirus") and (test OR test* OR detect* OR screening))	42,457
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])	991,197
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]))	888
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 2024/4/29 to 3000/12/12	12

11.5.2. Diagram selekcji badań

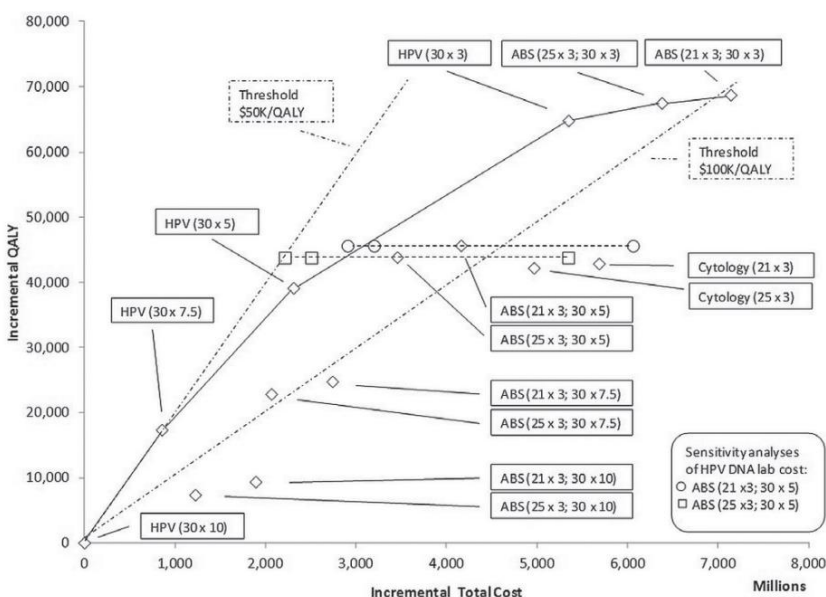


11.5.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu analiz

Tabela 30. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych

Publikacje, kraj	Opis																										
Lew 2017 Australia <u>Źródła finansowania:</u> Department Zdrowia Australii	Cel	Porównanie obecnego programu badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z 132 strategiami. <u>Strategie włączone do opracowania analitycznego:</u> <u>Cytologia klasyczna</u> u kobiet w wieku 25-69 lat co 2 lata. vs. <u>Test HPV co 5 lat, LBC (trriage)</u> u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV DNA																									
	Metodyka	<u>Technika analityczna:</u> CMA 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) <u>Horyzont:</u> brak danych <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego <u>Dyskontowanie:</u> 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych <u>Waluta:</u> dolar australijski (AUD; \$) <u>Populacja:</u> kobiety w wieku 25-69 lat																									
	Wyniki analizy	Roczne i zdyskontowane koszty programów badań przesiewowych (obecna praktyka vs. test HPV jako podstawowe badanie przesiewowe) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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>				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
	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																							
* 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																											

Publikacje, kraj	Opis																																									
	<p>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 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.</p>																																									
Wnioski autorów	<p>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>																																									
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="507 904 1445 1088"> <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	<p>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	Cel	<p>Zbadanie możliwości wdrożenia strategii opartej na testach HPV DNA jako podstawowym badaniu przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy w Kanadzie.</p>																																								
Kanada <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych	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="507 1774 1445 1993"> <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="510 929 1444 1668"> <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 (21x3)</td> <td>Cytologia</td> <td>21</td> <td>65</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Cytology (25x3)</td> <td>Cytologia</td> <td>25</td> <td>65</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV (30x3)</td> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>HPV (30x5)</td> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>HPV (30x7.5)</td> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>7,5</td> </tr> <tr> <td>HPV (30x10)</td> <td>HPV DNA</td> <td>30</td> <td>65</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ABS (21x3; 30x3)</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 (21x3; 30x5)</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 (21x3; 30x7,5)</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 (21x3; 30x10)</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 (25x3; 30x3)</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 (25x3; 30x3)</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 (25x3; 30x3)</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 (25x3; 30x3)</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>	Scenariusz	Test pierwotny	Wiek (lata)		Interwał (lata)	Od	Do	Cytology (21x3)	Cytologia	21	65	3	Cytology (25x3)	Cytologia	25	65	3	HPV (30x3)	HPV DNA	30	65	3	HPV (30x5)	HPV DNA	30	65	5	HPV (30x7.5)	HPV DNA	30	65	7,5	HPV (30x10)	HPV DNA	30	65	10	ABS (21x3; 30x3)	Cytologia	21	29	3	HPV DNA	30	65	3	ABS (21x3; 30x5)	Cytologia	21	29	3	HPV DNA	30	65	5	ABS (21x3; 30x7,5)	Cytologia	21	29	3	HPV DNA	30	65	7,5	ABS (21x3; 30x10)	Cytologia	21	29	3	HPV DNA	30	65	10	ABS (25x3; 30x3)	Cytologia	25	29	3	HPV DNA	30	65	3	ABS (25x3; 30x3)	Cytologia	25	29	3	HPV DNA	30	65	5	ABS (25x3; 30x3)	Cytologia	25	29	3	HPV DNA	30	65	7,5	ABS (25x3; 30x3)	Cytologia	25	29	3	HPV DNA	30	65	10
Scenariusz	Test pierwotny			Wiek (lata)			Interwał (lata)																																																																																																							
		Od	Do																																																																																																											
Cytology (21x3)	Cytologia	21	65	3																																																																																																										
Cytology (25x3)	Cytologia	25	65	3																																																																																																										
HPV (30x3)	HPV DNA	30	65	3																																																																																																										
HPV (30x5)	HPV DNA	30	65	5																																																																																																										
HPV (30x7.5)	HPV DNA	30	65	7,5																																																																																																										
HPV (30x10)	HPV DNA	30	65	10																																																																																																										
ABS (21x3; 30x3)	Cytologia	21	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	3																																																																																																										
ABS (21x3; 30x5)	Cytologia	21	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	5																																																																																																										
ABS (21x3; 30x7,5)	Cytologia	21	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	7,5																																																																																																										
ABS (21x3; 30x10)	Cytologia	21	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	10																																																																																																										
ABS (25x3; 30x3)	Cytologia	25	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	3																																																																																																										
ABS (25x3; 30x3)	Cytologia	25	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	5																																																																																																										
ABS (25x3; 30x3)	Cytologia	25	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	7,5																																																																																																										
ABS (25x3; 30x3)	Cytologia	25	29	3																																																																																																										
	HPV DNA	30	65	10																																																																																																										
<p>Wnioski autorów</p>	<p>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>																																																																																																													

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.

11.6. Dane otrzymane z Narodowego Funduszu Zdrowia

Tabela 31. Liczba osób objętych programem profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023

lp.	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 32. Liczba świadczeniodawców realizujących program profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023

lp.	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 33. 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 śródnabłonkowych 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 34. 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

Wiek	Roczna populacja do przebadania										
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
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
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 35. Liczba oraz odsetek wykonań 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	19,77	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	14,45	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	11,6	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	10,06	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	16 663	16,08	15 284	14,74	9 497	8,8	12 821	11,67	12 220	11,22	12 741	10,91
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	18,81	15 931	16,8	16 141	15,66	9 326	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

Wiek	Wykonania																					
	2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%
46	16783	22,15	18082	23,64	17788	22,75	15186	18,71	14729	17,46	15192	18	14758	16,08	9370	9,68	12986	12,79	13500	12,69	12805	11,76
47	17070	22,37	17757	23,41	17244	22,49	14791	18,87	14516	17,82	14675	18,01	14344	16,25	9108	9,79	12649	12,96	13073	12,75	12808	11,74
48	16946	21,91	18266	23,92	17314	22,77	14346	18,66	13970	17,76	14387	18,29	13986	16,48	9045	10,11	12208	13,02	12811	13	12648	12,03
49	17086	21,56	17803	23,01	17146	22,4	14079	18,47	13601	17,63	13638	17,68	13679	16,7	8569	9,96	11786	13,07	12412	13,11	12243	12,13
50	17851	21,95	18643	23,51	17711	22,84	14739	19,22	13922	18,2	13935	18,23	13624	17,24	8576	10,35	11890	13,73	12406	13,63	12217	12,63
51	17175	20,88	18344	22,55	17395	21,89	13831	17,81	13221	17,18	13190	17,15	12799	16,52	7840	9,81	11197	13,42	11363	13,01	11328	12,17
52	17990	20,97	18700	22,74	17773	21,81	14113	17,74	13055	16,76	13190	16,96	12586	16,42	7387	9,44	10617	13,21	11047	13,14	11273	12,64
53	18844	20,66	19224	22,42	17560	21,32	13777	16,89	12832	16,09	13100	16,45	12398	16,08	7102	9,18	10348	13,17	10395	12,85	10675	12,45
54	19659	20,18	19930	21,87	17816	20,77	13728	16,66	12904	15,79	13183	16,17	12295	15,78	7097	9,14	9964	12,83	10030	12,69	10036	12,19
55	19924	19,72	20514	21,09	18638	20,45	13661	15,93	12666	15,36	13132	15,97	12375	15,53	6829	8,71	9725	12,49	9599	12,3	9622	11,98
56	20299	19,68	21497	21,32	19836	20,4	14382	15,8	12894	15,03	12771	14,94	12367	15,17	6768	8,45	9643	12,28	9597	12,28	9361	11,83
57	19794	19,38	21678	21,08	19806	19,67	14543	14,99	13338	14,65	13191	14,55	12109	14,73	6626	8,1	9485	11,84	9258	11,77	9104	11,5
58	20086	19,45	21578	21,19	20226	19,69	14769	14,7	13542	13,97	13675	14,18	12575	14,74	6660	8,09	9604	11,475	9332	11,65	9138	11,5
59	18175	18,24	20740	20,16	19559	19,25	14269	13,94	13362	13,32	13177	13,21	12714	14,07	6396	7,49	9476	11,53	9012	11,04	9008	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 36. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na scenariusze w I roku prognozy (w zł)

Wariant	Zgłaszalność (%)	Pierwsza wizyta				Triage (HPV +)	Wizyta za 6 mies. (dla NILM w cyt.)		Suma
		Pobranie		Diagnostyka		Diagnostyka	Pobranie	Diagnostyka	
		LBC / HPV DNA	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	LBC	LBC	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
Nowy	11,04	14,82 mln		16,67 mln		1,49 mln	0,59 mln	0,82 mln	34,39 mln
	50	67,12 mln		75,51 mln		6,76 mln	2,68 mln	3,69 mln	155,77 mln
	70	93,97 mln		105,71 mln		9,47 mln	3,76 mln	5,17 mln	218,07 mln

Tabela 37. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na scenariusze w II roku prognozy (w zł)

Wariant	Zgłaszalność (%)	Pierwsza wizyta				Triage (HPV +)	Wizyta za 6 mies. (dla NILM w cytologii)		Suma
		Pobranie		Diagnostyka		Diagnostyka	Pobranie	Diagnostyka	
		LBC / HPV DNA	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	LBC	LBC	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
Nowy	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 38. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na scenariusze w III roku prognozy (w zł)

Wariant	Zgłaszalność (%)	Pierwsza wizyta				Triage (HPV +)	Wizyta za 6 mies. (dla NILM w cytologii)		Suma
		Pobranie		Diagnostyka		Diagnostyka	Pobranie	Diagnostyka	
		LBC / HPV DNA	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	LBC	LBC	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
Nowy	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 39. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na 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		Diagnostyka	Pobranie	Diagnostyka	Pobranie	Diagnostyka	
		LBC / HPV DNA	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	LBC	LBC	LBC	LBC / HPV DNA	HPV DNA	
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
Nowy	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 40. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na scenariusze w V 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		Diagnostyka	Pobranie	Diagnostyka	Pobranie	Diagnostyka		
		LBC / HPV DNA	Cytologia klasyczna	HPV DNA	Cytologia klasyczna	LBC	LBC	LBC	LBC / HPV DNA	HPV DNA		
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
Nowy	11,04	8,99 mln		10,11 mln		0,91 mln	0,36 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	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	3,14 mln	1,74 mln	1,95 mln		135,98 mln

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

Tabela 41. Podsumowanie stanu realizacji badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy 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)	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 – 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	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
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 – LBC</u>
Hiszpania	W trakcie wdrażania	Krajowa	2019 (modyfikacja programu – stał się programem populacyjnym, wdrożono test HPV)	25-65	<u>3 lata</u> - cytologia (25-34 lata); <u>5 lat</u> - hrHPV (35-65 lat)	Cytologia u kobiet w wieku 25-34 lata, Test hrHPV u kobiet w wieku 35-65 lat Cytologia klasyczna i LBC	<u>W przypadku dodatniego wyniku hrHPV – 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 przesiewowego w całej populacji docelowej	25-69	3 lata dla cytologii (25-34 lata) 5 lat dla hrHPV (35-65 lat)	Cytologia u kobiet w wieku 25-34 lata, Test hrHPV u kobiet w wieku 35-65 lat	LBC
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)	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	<u>W przypadku wyniku cytologii ASCUS – test HPV DNA, przy wyniku LSIL ponowna cytologia po 6 mcach</u> <u>W przypadku dodatniego wyniku testu HPV DNA – LBC (triage), w przypadku wyniku cytologii ASCUS/LSIL genotypowanie (2. triage)</u>
Anglia	Wdrożony	Krajowa	2020	25-64	<u>3 lata</u> (25-49 lat), <u>5 lat</u> (50-64 lata)	Test HPV	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	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	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	LBC	Przy zmianach śródnamionkowych małego 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	<u>W przypadku cytologii - w zależności od wyniku i wieku kobiety, może zostać wykonana kolejna cytologia lub test HPV;</u> <u>W przypadku co-testingu - przy</u>

Kraj	Faza wdrażania	Organizacja programu	Rok wdrożenia	Przedział wiekowy kobiet [lata]	Interwał badań przesiewowych	Podstawowy test stosowany w programie badań przesiewowych	Test „trriage” stosowany w programie badań przesiewowych
							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	<u>Cytologia</u> <u>Test DNA HPV</u> – 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.

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD 10 Rak szyjki macicy	13
Tabela 2. Zestawienie kluczowych zaleceń wytycznych postępowania klinicznego w zakresie programów profilaktyki RSzM.....	23
Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu	25
Tabela 4. Wyniki badań z randomizacją – trafność diagnostyczna testu HPV DNA w <i>triage</i> z LBC w porównaniu do LBC	28
Tabela 5. Wyniki badań z randomizacją – porównanie trafności diagnostycznej testu HPV DNA w <i>triage</i> z LBC w porównaniu do LBC	29
Tabela 6. Charakterystyka badania HIPPO	30
Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu	35
Tabela 8. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych włączonych do opracowania.....	36
Tabela 9. Populacja docelowa objęta programem profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023 – oszacowanie dla kobiet w wieku 30-64 lat	38
Tabela 10. Prognoza zgłaszalności w kolejnych latach realizacji PPRSzM dla wariantu aktualnego	39
Tabela 11. Prognoza zgłaszalności w kolejnych latach realizacji PPRSzM dla wariantu nowego (30-64 lata) ...	39
Tabela 12. Zestawienie kosztów świadczeń przyjętych do analizy	39
Tabela 13. Zestawienie wskaźników (%) populacji na poszczególnych etapach diagnostyki w realizowanym programie	40
Tabela 14. Zestawienie poszczególnych procedur wykorzystanych do szacowania kosztów w analizowanych wariantach	40
Tabela 15. Zestawienie prognozowanych wydatków płatnika publicznego w podziale na warianty, scenariusze zgłaszalności i lata (kobiety od 30. do 64 r.ż.)	41
Tabela 16. Zestawienie kosztów inkrementalnych wobec wariantu obecnego w podziale na scenariusze i lata prognozy.....	41
Tabela 17. Wskaźnik uczestnictwa w programach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w wybranych krajach europejskich w latach 2013-2021 r. (EC.EUROPA.EU, HPVCENTER.NET, DIGITAL.NHS.UK, PHW.NHS.WALES, PUBLICHEALTHSCOTLAND.SCOT)	44
Tabela 18. Dane o realizacji programu profilaktyki w kierunku wykrywania raka szyjki macicy w Polsce latach 2012-2023 (NFZ dla Pacjenta).....	45
Tabela 19. Źródła	46
Tabela 20. Zakres oraz warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy- wariant aktualny i wariant proponowany (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 06.11.2023 r.) (PPRSzM 2024)	49
Tabela 21. Zestawienie pełnych treści opinii otrzymanych od ekspertów dotyczących zakwalifikowania testu HPV DNA w programie profilaktyki raka szyjki macicy jako podstawowego badania przesiewowego (opracowanie analityczne WS.422.33.2023)	52
Tabela 22. Szczegółowe zestawienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania testów HPV DNA w profilaktyce raka szyjki macicy	57
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Wyszukiwanie: 29.07.2024 r.	67
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2024 r. ...	67
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2024 r.	68
Tabela 26. Metodyka badania HPV FOCAL (Ogilvie 2017).....	70
Tabela 27. Metodyka badania Elfstrom 2021	71
Tabela 28. Metodyka badania Nygard 2022	72

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed. Data wyszukiwania: 29.07.2024 r.	73
Tabela 30. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych	74
Tabela 31. Liczba osób objętych programem profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023	77
Tabela 32. Liczba świadczeniodawców realizujących program profilaktyki raka szyjki macicy w latach 2013-2023.....	77
Tabela 33. Analiza wyników badań cytologicznych etapu podstawowego programu profilaktyki raka szyjki macicy w okresie od 2013-2023.....	77
Tabela 34. Roczna populacja do przebadania programem profilaktyki raka szyjki macicy w podziale na wiek w latach 2013-2023.....	77
Tabela 35. Liczba oraz odsetek wykonań programu profilaktyki raka szyjki macicy w podziale na wiek w latach 2013-2023	78
Tabela 36. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na scenariusze w I roku prognozy (w zł)	80
Tabela 37. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na scenariusze w II roku prognozy (w zł)	80
Tabela 38. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na scenariusze w III roku prognozy (w zł)	80
Tabela 39. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na scenariusze w IV roku prognozy (w zł)	80
Tabela 40. Szczegółowe zestawienie kosztów wprowadzenia programu w podziale na scenariusze w V roku prognozy (w zł)	81
Tabela 41. Podsumowanie stanu realizacji badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy 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.)	81

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)	15
Rysunek 2. Szacowany standaryzowany względem wieku współczynnik umieralności na raka szyjki macicy wśród kobiet w wieku 25-64 lat w 2020 r. (IARC WHO)	15
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).....	15
Rysunek 4. Liczba zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem szyjki macicy w Polsce w latach 2010–2020 w poszczególnych przedziałach wiekowych (KRN)	16
Rysunek 5. Zachorowalność i umieralność spowodowana rakiem szyjki macicy w Polsce w latach 2010-2020 w poszczególnych przedziałach wiekowych (KRN).....	16
Rysunek 6. Wskaźnik zachorowalności i umieralności dla raka szyjki macicy w Polsce w latach 2000-2020 (KRN).....	17
Rysunek 7. Schemat postępowania diagnostycznego w ramach Programu Profilaktyki RSzM.....	19
Rysunek 8. Proponowany algorytm postępowania u kobiet w wieku 30-64 lat w skriningu opartym o testy hrHPV w <i>triage</i> z LBC	21
Rysunek 9. Algorytm randomizacji kobiet rekrutowanych do projektu (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO)	31
Rysunek 10. Algorytm badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu cytologii (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO)	32
Rysunek 11. Algorytm badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu HPV (Pilotaż badań HPV DNA – akronim HIPPO)	32