

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

ROZPRAWA DOKTORSKA

Ocena zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego
wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie
profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce

Patrycja Glińska

Rozprawa doktorska napisana pod kierunkiem
dr. hab. n. med. Andrzeja Nowakowskiego, prof. Instytutu

Rozprawa doktorska jest wynikiem ukończenia studiów w ramach
Warszawskiej Szkoły Nauk Przyrodniczych i BioMedycznych

Warszawa, 2023

*Bardzo dziękuję
Panu Profesorowi Andrzejowi Nowakowskiemu
za opiekę merytoryczną i nieocenioną pomoc przy powstaniu niniejszej pracy
oraz
całemu zespołowi Centralnego Ośrodka Koordynującego
za ogromne wsparcie w trakcie realizacji projektu.*

Pracę tę dedykuję mojemu Mężowi.

Wykaz skrótów

ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> , Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Raka
AGC	ang. <i>atypical glandular cells</i> , atypowe komórki gruczołowe
AIS	ang. <i>adenocarcinoma in situ</i> , rak gruczołowy <i>in situ</i>
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
ASCCP	ang. <i>American Society for Colposcopy and Cervical Pathology</i> , Amerykańskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
ASC-H	ang. <i>atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion</i> , nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, nie można wykluczyć zmian dużego stopnia
ASC-US	ang. <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i> , atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu
ASR	ang. <i>Age-Standardized Rate</i> , współczynnik standaryzowany wiekiem
CIN1	ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade 1</i> , śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy niskiego stopnia
CIN2	ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade 2</i> , śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia
CIN3	ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade 3</i> , śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia
CMV	cytomegalowirus
COK	Centralny Ośrodek Koordynujący
DALY	ang. <i>disability adjusted life years</i> , lata życia, które byłyby utracone
DILO	karta diagnostyki i leczenia onkologicznego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> , ludzki wirus niedoboru odporności
HPV	ang. <i>human papillomavirus</i> , wirus brodawczaka ludzkiego
HR	ang. <i>high-risk</i> , typ wysokiego ryzyka
EAPC	ang. <i>estimated annual percentage change</i> , szacowana roczna zmiana procentowa
HSIL	ang. <i>high grade squamous intraepithelial lesion</i> , zmiana śródpłaskonabłonkowa dużego stopnia

HSV	ang. <i>herpes simplex virus</i> , wirus opryszczki pospolitej
ITT	ang. <i>intention-to-treat analysis</i> , analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IARC	ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> , Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
KIDL	Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LBC	ang. <i>liquid-based cytology</i> , cytologia na podłożu płynnym
LSIL	ang. <i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i> , zmiana śród płaskonabłonkowa małego stopnia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIO-PIB	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
NILM	ang. <i>no intraepithelial lesion or malignancy</i> , nie stwierdzono zmian śródnabłonkowych ani nowotworowych (prawidłowy rozmaz cytologiczny)
NPV	ang. <i>negative predictive value</i> , negatywna wartość predykcyjna
NSO	Narodowa Strategia Onkologiczna
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PP	ang. <i>per protocol</i> , analiza zgodna z protokołem
PPRSzM	Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy
PPV	ang. <i>positive predictive value</i> , pozytywna wartość predykcyjna
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
SCC	ang. <i>squamous cell carcinoma</i> , rak płaskonabłonkowy
SIMP	System Informatyczny Monitorowania Profilaktyki
TBS	ang. <i>The Bethesda System</i> , System Bethesda
USPTF	ang. <i>United States Preventive Services Task Force</i> , Grupa ds. Prewencji i Profilaktyki w Stanach Zjednoczonych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> , Światowa Organizacja Zdrowia
VLP	ang. <i>virus-like particles</i> , cząsteczki wirusopodobne
RSM	rak szyjki macicy
WOK	Wojewódzki Ośrodek Koordynujący

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	5
1. STRESZCZENIE	9
2. ABSTRACT	13
3. WPROWADZENIE	17
3.1. RAK SZYJKI MACICY	17
3.1.1. Epidemiologia	17
3.1.1.1. Trendy zachorowalności i umieralności w Polsce, Europie i na świecie	24
3.1.2. Etiologia	25
3.2. PROFILAKTYKA RAKA SZYJKI MACICY	27
3.2.1. Profilaktyka pierwotna	27
3.2.2. Profilaktyka wtórna	28
3.2.2.1. Wprowadzenie	28
3.2.2.2. Badanie cytologiczne	28
3.2.2.3. Test w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR)	30
3.3. PRZEGLĄD PROGRAMÓW SKRININGOWYCH W EUROPIE	31
3.3.1. Rekomendacje i zalecenia w zakresie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy	32
3.4. PROGRAM PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY W POLSCE	33
3.4.1. Dotychczasowy przebieg realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce	33
3.5. KONTEKST KLINICZNY I UZASADNIENIE PODJĘCIA PRACY	35
4. CEL BADANIA I HIPOTEZA BADAWCZA	39
4.1. PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	39
4.2. DRUGORZĘDOWE PUNKTY KOŃCOWE	39
5. METODOLOGIA	41
5.1. PROJEKT BADANIA	41
5.2. ALGORYTM BADANIA	45
5.3. RAMIĘ INTERWENCYJNE	48
5.3.1. Procedury i interwencje medyczne	48
5.3.1.1. Test molekularny w kierunku HPV HR	49
5.3.1.2. Cytologia na podłożu płynnym	50
5.3.1.3. Kolposkopia z weryfikacją histopatologiczną	51
5.3.1.4. Badania dodatkowe: CINtec® PLUS Cytology i test metylacyjny QIASURE	51

5.4. RAMIĘ KONTROLNE – AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	53
6. WYNIKI I ANALIZA.....	55
6.1. KWALIFIKACJA DO BADANIA	55
6.2. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ	59
6.3. WYNIKI.....	60
6.3.1. Odsetek nieprawidłowych wyników badań przesiewowych w obu ramionach	60
6.3.2. Skierowania na kolposkopię	61
6.3.2.1. Wskaźnik skierowań na kolposkopię i wykonania badania po skierowaniu w obu ramionach	61
6.3.2.2. Pozytywna wartość predykcyjna skierowań na kolposkopię i wykonanych kolposkopii.....	62
6.3.3. Odsetek wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian CIN2+ w obu ramionach w analizie ITT (pierwszorzędowy punkt końcowy)	63
6.3.4. Odsetek wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian CIN3+, CIN1 w analizie ITT	63
6.3.5. Odsetek wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian CIN1, CIN2+, CIN3+, RSM w analizie PP	64
6.3.6. Badania dodatkowe u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV HR i dwukrotnie ujemnym wynikiem badania cytologicznego – test CINtec® PLUS CYTOLOGY i test metylacyjny QIASURE.....	65
6.3.6.1. Realizacja badań dodatkowych	65
6.3.6.2. Odsetek wykrytych zmian CIN1, CIN2, CIN3 u pacjentek z dodatnim wynikiem HPV HR i z dwoma prawidłowymi wynikami badania cytologicznego oraz dodatnim wynikiem testu CINtec® PLUS Cytology i/lub testu metylacyjnego QIASURE	66
7. DYSKUSJA	69
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	75
9. BIBLIOGRAFIA.....	77
10. SPIS RYCIN	91
11. SPIS TABEL	91
12. SPIS WYKRESÓW	91
13. ZAŁĄCZNIKI.....	93

1. Streszczenie

Wprowadzenie: Rak szyjki macicy, którego czynnikiem sprawczym jest wirus brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), to czwarty pod względem częstości zachorowań i zgonów nowotwór złośliwy u kobiet na świecie. W Polsce również stanowi zarówno istotny problem kliniczny, jak i w zakresie zdrowia publicznego. W 2020 roku odnotowano 1920 nowych przypadków oraz 1511 zgonów, co powoduje, że zajmuje 8. miejsce pod względem zachorowalności i umieralności na choroby nowotworowe w naszym kraju. Profilaktyka wtórna raka szyjki macicy opiera się na rozpoznawaniu oraz leczeniu zaawansowanych stanów przedrakowych i wczesnych postaci raka szyjki macicy. Badanie cytologiczne rozmazu z szyjki macicy, które jest najpowszechniej stosowanym testem przesiewowym w rozwiniętych krajach świata, w tym także w Polsce, charakteryzuje się ograniczoną czułością, co może być przyczyną tzw. wyników fałszywie ujemnych oraz raków interwałowych. Na świecie coraz częściej jako test przesiewowy stosuje się badania molekularne wykrywające istotne klinicznie zakażenia HPV HR. Testy HPV HR posiadają wyższą czułość w stosunku do cytologii, sięgającą 98–99%, co umożliwia zwiększenie odsetka wykrywanych stanów przedrakowych i zmniejszenie częstości raków interwałowych. Jednocześnie testy HPV HR posiadają niższą swoistość, co może skutkować wyższą częstością wyników dodatnich wymagających dalszej diagnostyki lub nadzoru. Zgodnie z Europejskimi wytycznymi dotyczącymi zapewnienia jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy wdrożenie nowego testu przesiewowego do programu profilaktyki wymaga oceny pilotażowej.

Cel: Głównym celem pracy była ocena i porównanie skuteczności testu molekularnego w kierunku HPV HR oraz cytologii konwencjonalnej (lub cienkowarstwowej) w wykrywaniu zmian przedrakowych i/lub raka szyjki macicy.

Metodologia: Badanie miało charakter prospektywny i rozpoczęło się w 2019 roku w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie (NIO-PIB), a następnie zostało do niego włączonych 8 ośrodków współpracujących z całego kraju. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy NIO-PIB (opinia nr 28/2019 oraz

nr 28/2019/1/2020) i umieszczony w rejestrze badań klinicznych (clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT04111835). Do badania zostały zaproszone kobiety w wieku 30–59 lat, które w ciągu ostatnich 3 latach nie miały wykonanego rozmazu cytologicznego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy (PPRSzM). Pacjentki zostały losowo przydzielone do dwóch grup w stosunku 1:1 ze stratyfikacją na grupy wiekowe (30–39, 40–49, 50–59 lat). W ramieniu cytologicznym – kontrolnym kobiety z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego były kierowane na dalszą diagnostykę zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, zaś gdy wynik był prawidłowy, następne badanie przesiewowe zalecono zgodnie z interwałem po 3 latach. W ramieniu eksperymentalnym wykonywano certyfikowany test HPV HR. Kobiety z ujemnym wynikiem testu HPV HR na kolejne badanie skriningowe zapraszano za 5 lat. W przypadku wyniku dodatniego wykonywano badanie cytologiczne na podłożu płynnym (ang. *Liquid Based Cytology*, LBC) z tej samej próbki. U kobiet z dodatnim wynikiem HPV HR i nieprawidłowym wynikiem cytologii [$\geq$ ASC-US (ang. *atypical squamous cells of undetermined significance*, atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu i bardziej zaawansowanych) lub gorsze] wykonywano kolposkopię z weryfikacją histopatologiczną. Kobiety z dodatnim wynikiem testu HPV HR i prawidłowym wynikiem LBC zostały zaproszone na ponowne badanie LBC po 6 miesiącach. Po tym czasie kobiety z wynikiem ASC-US i bardziej zaawansowanymi zmianami kierowano na kolposkopię z obowiązkową weryfikacją histopatologiczną. Ponadto u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV HR i dwukrotnie ujemną cytologią wykonywano badania dodatkowe: test immunocytochemiczny CINtec[®] PLUS Cytology oraz test metylacyjny QIASURE. W przypadku gdy wynik przynajmniej jednego z nich był dodatni, kobiety kierowano na kolposkopię z pobraniem wycinka do badania. Jeśli oba testy były negatywne, pacjentka powracała do skriningu w skróconym interwale – za 3 lata. W niniejsze pracy poddano analizie wyniki uzyskane po zakończeniu rekrutacji kobiet do badania i realizacji diagnostyki pogłębionej w oparciu o protokół badania do dn. 31 grudnia 2022 roku.

Wyniki: Analiza objęła 33 495 pacjentek, w tym 16 798 w ramieniu HPV i 16 697 w ramieniu cytologicznym. Uczestniczki badania były w wieku od 30–59 lat. W ramieniu HPV uzyskano 1231 dodatnich wyników testu przesiewowego (7,33%), a w ramieniu cytologicznym 1113 nieprawidłowych wyników (6,67%), $p=0,018$. Pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli odsetek wykrytych i potwierdzonych zmian CIN2+ w obu

ramionach w analizie ITT (ang. *intention-to-treat analysis*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem), był blisko 2-krotnie wyższy w ramieniu HPV i osiągnął 0,72% w porównaniu do ramienia cytologicznego, gdzie wyniósł 0,37% ($p<0,001$). Odsetek zmian CIN1 wykrytych w ramieniu HPV był 2,6-krotnie wyższy w porównaniu do ramienia cytologicznego i wyniósł odpowiednio 1,29% i 0,50% ($p<0,001$), a odsetek zdiagnozowanych zmian CIN3+ był ponad 1,5-krotnie wyższy w ramieniu eksperymentalnym i wyniósł odpowiednio 0,33% w porównaniu do 0,22% w ramieniu cytologicznym ($p=0,039$). Odsetek skierowanych na kolposkopię kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania przesiewowego był istotnie wyższy w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego i wyniósł odpowiednio 4,24% i 2,5% ($p<0,001$). Zgłaszalność na zleconą kolposkopię nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami i wyniosła 82,33% w ramieniu HPV oraz 82,48% w ramieniu cytologicznym ($p=0,949$). W ramach prowadzonych analiz wykonano 330 dodatkowych testów diagnostycznych: CINtec® PLUS Cytology i testów metylacyjnych QIASURE), stwierdzając odpowiednio 12 (0,07%) zmian CIN1, 5 (0,03%) zmian CIN2 i 1 (0,01%) zmianę CIN3.

Wnioski: W pracy wykazano wyższą wykrywalność zmian CIN2+ w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego, czyli aktualnej praktyki klinicznej. W grupie pacjentek w ramieniu HPV uzyskano wyższy odsetek nieprawidłowych wyników testu przesiewowego oraz wyższy odsetek skierowań na kolposkopię, które powodują konieczność monitorowania losów większej liczby kobiet oraz wykonanie większej liczby dodatkowych badań diagnostycznych. Stwierdzono, iż zastosowanie badania CINtec® PLUS Cytology i/lub testu metylacyjnego QIASURE jako metod selekcji do badania kolposkopowego u pacjentek z dodatnim wynikiem badania przesiewowego testu HPV HR oraz dwoma ujemnymi wynikami LBC w odstępach 6 miesięcy pozwala na dodatkowe wykrycie niewielkiego odsetka CIN2+ przy bardzo dużych kosztach. Bardzo istotna przewaga diagnostyki HPV HR nad cytologią w PPRSzM w wykrywaniu zaawansowanych stanów przedrakowych szyjki macicy przemawia za szybką zmianą podstawowego testu przesiewowego w Polsce. Jednocześnie istotnie wyższy odsetek wykrytych zmian CIN1 wymaga przestrzegania protokołów nadzoru klinicznego w celu ograniczenia niepotrzebnego leczenia i związanych z tym skutków zdrowotnych oraz finansowych. Ostateczne decyzje powinny być podjęte po zgromadzeniu końcowych danych i wykonaniu szczegółowej analizy efektywności kosztowej.

Słowa kluczowe: test molekularny w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), cytologia, program profilaktyki raka szyjki macicy, skrining, profilaktyka wtórna, rak szyjki macicy.

2. Abstract

Introduction: Cervical cancer (CC) caused by high-risk Human Papilloma Virus (HPV HR) is the fourth most common cancer in terms of incidence and mortality in women worldwide. In Poland, it is also a significant clinical and public health problem. In 2020, there were 1920 new cases which is 2.6% of all cancers in women. CC ranks 8th in terms of cancer incidence in our country. Secondary prevention of CC is based on the diagnosis and treatment of precancerous lesions and early CC. Cytology is still the most common screening test in developed countries around the world, also in Poland. However, it has limited sensitivity which is the cause of false negative results and interval cancers. HPV HR molecular tests are increasingly used in CC screening programme in the world. The HPV HR test has a higher sensitivity than cytology, reaching 98–99%, but lower specificity which may be cause of a higher rate of positive results and a higher demand for colposcopy and monitoring. According to the European Guidelines on Quality Assurance in Cervical Cancer Screening HPV-based screening programmes should be thoroughly evaluated in pilot studies before implementation.

Objective: To evaluate and compare performance of an investigational screening strategy: HPV molecular testing with *vs* current practice – conventional exfoliative cytology/LBC in detecting precancerous lesions and/or CC.

Methods: The study was prospective and initiated in October 2019 at Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw. Eight additional sites from distant regions of Poland joined the project in 2021. The study was approved by the Bioethics Committee of the National Research Institute of Oncology (ID: 28/2019/1/2020) and prospectively registered on clinicaltrials.gov domain (NCT04111835). Inclusion criteria to the project were: i) age 30–59; ii) no screening Pap test within the preceding three years (or one year for women with risk factors) in the Organized Cervical Cancer Screening Program (OCCSP) in Poland. Participants were randomized into two arms based on the primary screening test applied: cytology (conventional or Liquid-Based Cytology (LBC), depending on the local site) and HPV HR test in a 1:1 ratio. Age stratification into three strata was performed: 30–39, 40–49, and 50–59 years. Women with abnormal Pap smear results were triaged with the algorithm based on Recommendations of the Polish Gynaecological Society in the control

arm. If the screening cytology result was negative, rescreening was scheduled after 3 years. Only clinically validated HPV HR tests were allowed in the study. Women with HPV HR-negative results were invited for the next screening round in five years. In women with HPV HR positive test, reflex LBC was performed. Women with a positive HPV HR test and abnormal cytology (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) or worse) were referred for colposcopy with histological verification. Women with a HPV HR positive test and reflex normal LBC were invited to LBC retesting after 6 months. Then, women with ASC-US or higher abnormality were referred for colposcopy with histological verification. In case of HPV HR-positive test and two subsequent No Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM) LBCs, the CINtec® PLUS Cytology tests and the QIASURE methylation tests were performed. If the result of at least one of them was positive, the patient was referred for colposcopy. If both tests were negative, the woman was invited to the next screening round in a shortened screening interval of 3 years. This thesis analyses results after recruitment of the whole study group of women and the results of triage tests until December 31, 2022.

Findings: The study group consisted of 33,495 women aged 30-59: 16,798 patients in HPV arm and 16,697 patients in cytology arm. Positive screening test results were observed in 1231 (7.33%) in the HPV HR arm and 1113 (6.67%) in the cytology arm ($p=0.018$). The primary endpoint, the detection rate of histologically confirmed CIN2+ was nearly 2-fold higher in HPV arm (0.72%) as compared to the cytology arm (0.37%) in the ITT analysis, $p<0.001$. The detection rate ratio of CIN1 were about 2.6 times higher in HPV arm (0.50%) than in the cytology arm (1.29%), $p<0.001$. The detection rate ratio of CIN3+ was about 1.5 times higher in experimental arm than in control arm, amounting to 0.33% and 0.22%, respectively ($p=0.039$). The referral rate for colposcopy was significantly higher in the HPV arm compared to the cytology arm, and reached 4.24% and 2.56%, respectively ($p<0.001$). The compliance with referral for colposcopy did not differ significantly between the groups and it was 82.33% in the HPV arm and 82.48% in the cytology arm ($p=0.949$). Moreover, as a result of 330 additional tests (CINtec® PLUS Cytology, QIASURE methylation test) in HPV HR positive and double LBC-negative women within 6 months, 12 (0.07%) CIN1, 5 (0.07%) CIN2 and 1 (0.01%) CIN3 were diagnosed.

Conclusions: The study demonstrates that the detection rate of CIN 2+ was higher in the HPV-based screening than in cytology-based programme. Abnormal screening test and colposcopy referral rates were significantly higher in the HPV HR arm so more women will require triage in HPV-based screening. The CINtec[®] PLUS Cytology test and QIASURE methylation test allow for additional detection of a very small fraction of CIN2+ at very high costs in patients with HPV HR-positive tests and two negative LBC results at 6-month intervals. The significant advantage of HPV HR diagnostics over cytology in detecting advanced precancerous cervical lesions supports a prompt change of the screening test in OCCSP test in Poland. Simultaneously, the significantly higher percentage of detected CIN1 requires strict adherence to clinical guideline protocols to limit unnecessary treatment and associated health and financial consequences. The decision on implementation of HPV-based screening in the OCCSP in Poland should be made after obtaining final data and performing cost-effectiveness analysis.

Key words: high-risk Human Papilloma Virus (HPV HR) test, cytology, Cervical cancer screening programme, secondary prevention, cervical cancer (CC).

3. Wprowadzenie

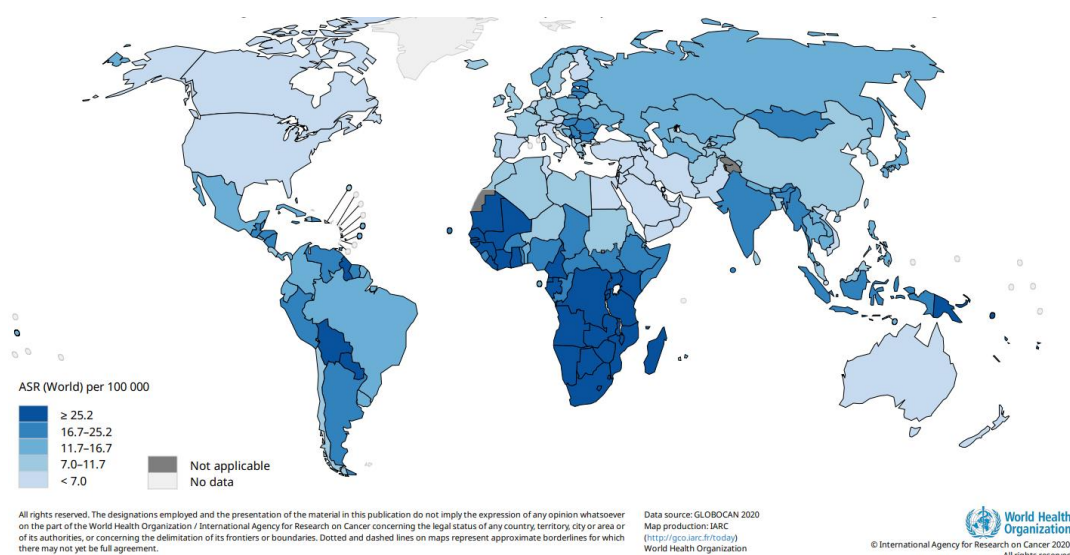
3.1. Rak szyjki macicy

3.1.1. Epidemiologia

Rak szyjki macicy (RSM) jest czwartym najczęściej występującym nowotworem i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów wśród kobiet na świecie, ustępując jedynie miejsca nowotworom piersi, jelita grubego i płuc [1]. Według estymacji Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC, ang. *International Agency for Research on Cancer*) w 2020 roku zdiagnozowano 604 127 nowych przypadków RSM, a 341 831 kobiet zmarło z powodu tej choroby. Prawie 85% rozpoznań RSM na całym świecie dotyczy krajów rozwijających się. Najwyższe wskaźniki obserwowane są w zachodniej i południowo-wschodniej części Afryki (Eswatini, Malawi, Zambia), gdzie współczynnik standaryzowany wiekiem (ASR, ang. *Age-Standardized Rate*) osiągnął wartość ponad 60/100 000, Ameryce Południowej (Boliwia, Paragwaj, Gujana), gdzie ASR wyniósł ponad 29/100 000) oraz wybranych państwach Azji (Malediwy, Indonezja, Myanmar) – ASR ponad 20/100 000. Najniższe współczynniki zachorowalności w 2020 roku, które nie przekroczyły 6/100 000 ASR, odnotowano na Bliskim Wschodzie oraz w Australii i Nowej Zelandii. Umieralność na RSM jest najwyższa w południowo-wschodniej Afryce (Eswatini, Malawi, Zambia), ASR przekracza tam 40/100 000, natomiast najniższe współczynniki umieralności obserwowane są na Bliskim Wschodzie i w Ameryce Północnej, gdzie ASR wynosi odpowiednio <5/100 000 i <2,5/100 000).

Szczegółowy rozkład współczynników zachorowalności i umieralności na RSM na świecie wg danych GLOBOCAN (IARC) na rok 2020 przedstawiono odpowiednio na rycinie 1. i 2.

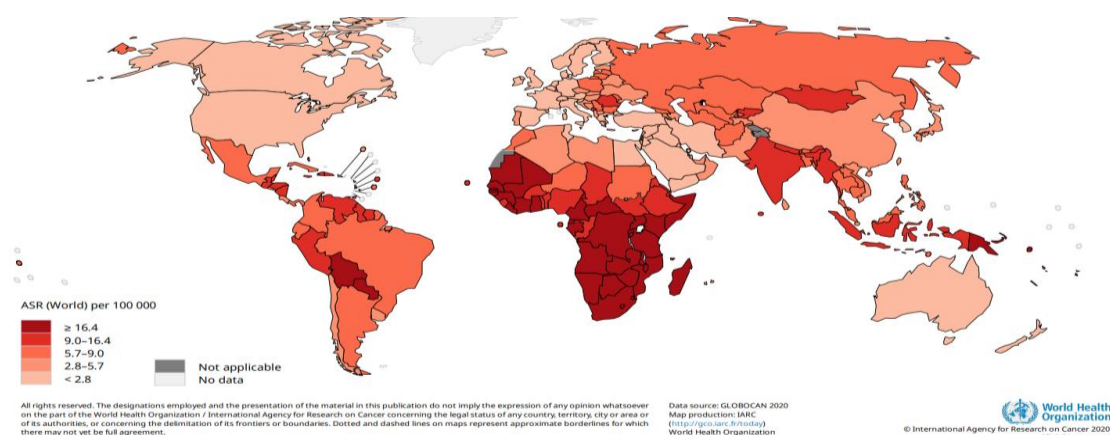
Rycina 1. Szacowana zachorowalność na raka szyjki macicy na świecie w 2020 roku



Legenda: *ASR (World) per 100 000* – ang. Age-Standardized Rate, współczynnik standaryzowany wiekiem (świat) na 100 000, *Not applicable* – nie dotyczy, *No data* – brak danych, *All rights reserved*. *The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement* – Wszelkie prawa zastrzeżone. Zastosowane określenia i prezentacja materiału w tej publikacji nie oznaczają wyrażenia jakiegokolwiek opinii ze strony Światowej Organizacji Zdrowia / Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem na temat statusu prawnego jakiegokolwiek kraju, terytorium, miasta lub obszaru lub jego władz lub dotyczące wytyczenia jego granic lub granic. Linie kropkowane i przerywane na mapach przedstawiają przybliżone granice, co do których może jeszcze nie dojść do pełnej zgody.

Źródło: <https://gco.iarc.fr/>.

Rycina 2. Szacowana umieralność z powodu raka szyjki macicy na świecie w 2020 roku

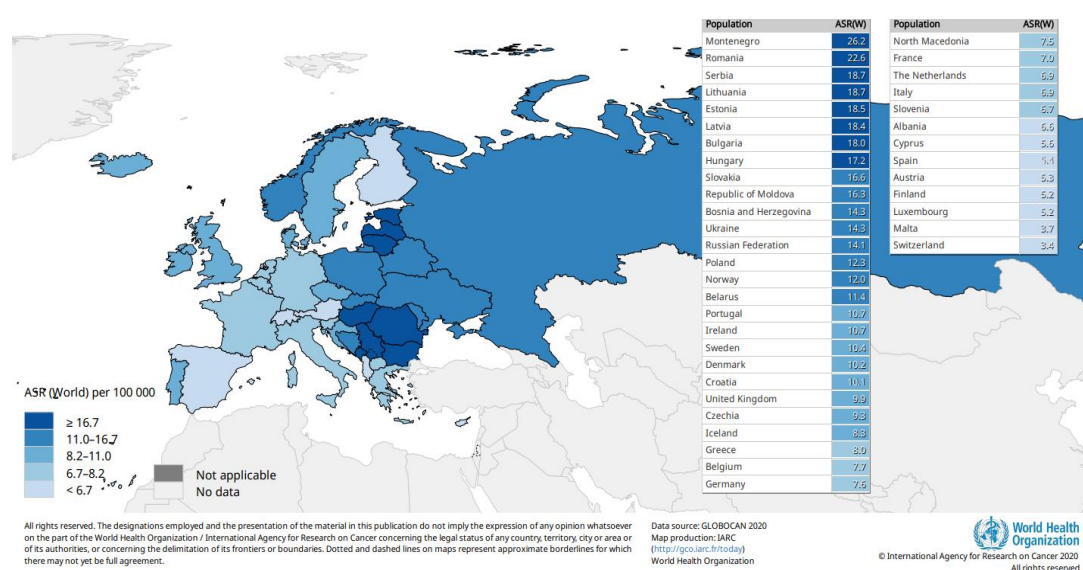


Legenda: *ASR (World) per 100 000* – ang. Age-Standardized Rate, współczynnik standaryzowany wiekiem (świat) na 100 000, *Not applicable* – nie dotyczy, *No data* – brak danych, *All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement* – Wszelkie prawa zastrzeżone. Zastosowane określenia i prezentacja materiału w tej publikacji nie oznaczają wyrażenia jakiegokolwiek opinii ze strony Światowej Organizacji Zdrowia / Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem na temat statusu prawnego jakiegokolwiek kraju, terytorium, miasta lub obszaru lub jego władz lub dotyczące wytyczenia jego granic lub granic. Linie kropkowane i przerywane na mapach przedstawiają przybliżone granice, co do których może jeszcze nie dojść do pełnej zgody.

Źródło: <https://gco.iarc.fr/>.

W Europie RSM również stanowi istotny problem zdrowia publicznego. Szacuje się, że w 2020 roku został zdiagnozowany u 58 169 kobiet, a 25 989 zmarło z jego powodu. Częstość występowania RSM w poszczególnych krajach Europy jest zróżnicowana. Na podstawie ASR na populację świata można stwierdzić, że najwyższe wskaźnik zachorowalności i umieralności obserwuje się na Bałkanach, w Czarnogórze (26,2/100 000 i 10,5/100 000), Rumunii (22,6/100 000 i 9,6/100 000), Serbii (18,7/100 000 i 7,9/100 000), a najniższe wskaźniki odnotowano w Szwajcarii (3,2/100 000), na Malcie (3,7/100 000) i w Luksemburgu (5,2/100 000). Najniższe wskaźniki umieralności na RSM obserwowana są w Szwajcarii (1,0/100 000), na Malcie (1,1/100 000) i w Finlandii (1,1/100 000). Na rycinach 3. i 4. przedstawiono odpowiednio zestawienie współczynników zachorowalności i umieralności w poszczególnych krajach Europy.

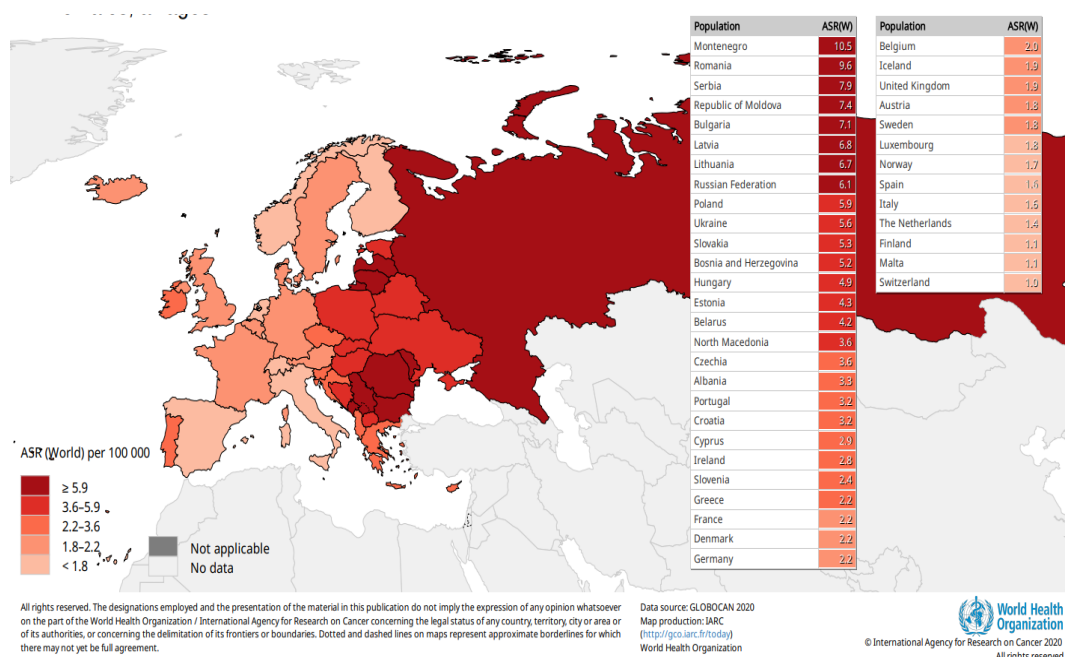
Rycina 3. Szacowana zachorowalność na raka szyjki macicy w Europie w 2020 roku



Legenda: *Population* – populacja, *Montenegro* – Czarnogóra, *Romania* – Rumunia, *Serbia* – Serbia, *Lithuania* – Litwa, *Estonia* – Estonia, *Latvia* – Łotwa, *Bulgaria* – Bułgaria, *Hungary* – Węgry, *Slovakia* – Słowacja, *Republic of Moldova* – Republika Mołdawii, *Bosnia and Herzegovina* – Bośnia i Hercegowina, *Ukraine* – Ukraina, *Russian Federation* – Federacja Rosyjska, *Poland* – Polska, *Norway* – Norwegia, *Belarus* – Białoruś, *Portugal* – Portugalia, *Ireland* – Irlandia, *Sweden* – Szwecja, *Denmark* – Dania, *Croatia* – Chorwacja, *United Kingdom* – Wielka Brytania, *Czechia* – Czechy, *Iceland* – Islandia, *Greece* – Grecja, *Belgium* – Belgia, *Germany* – Niemcy, *North Macedonia* – Północna Macedonia, *France* – Francja, *The Netherlands* – Holandia, *Italy* – Włochy, *Slovenia* – Słowenia, *Albania* – Albania, *Cyprus* – Cypr, *Spain* – Hiszpania, *Austria* – Austria, *Finland* – Finlandia, *Luxembourg* – Luksemburg, *Malta* – Malta, *Switzerland* – Szwajcaria, *ASR (World) per 100 000* – ang. Age-Standardized Rate, współczynnik standaryzowany wiekiem (świat) na 100 000, *Not applicable* – nie dotyczy, *No data* – brak danych, *All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement* – Wszelkie prawa zastrzeżone. Zastosowane określenia i prezentacja materiału w tej publikacji nie oznaczają wyrażenia jakiegokolwiek opinii ze strony Światowej Organizacji Zdrowia / Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem na temat statusu prawnego jakiegokolwiek kraju, terytorium, miasta lub obszaru lub jego władz lub dotyczące wytyczenia jego granic lub granic. Linie kropkowane i przerywane na mapach przedstawiają przybliżone granice, co do których może jeszcze nie dojść do pełnej zgody.

Źródło: <https://gco.iarc.fr/>.

Rycina 4. Szacowana umieralność na raka szyjki macicy w Europie w 2020 roku

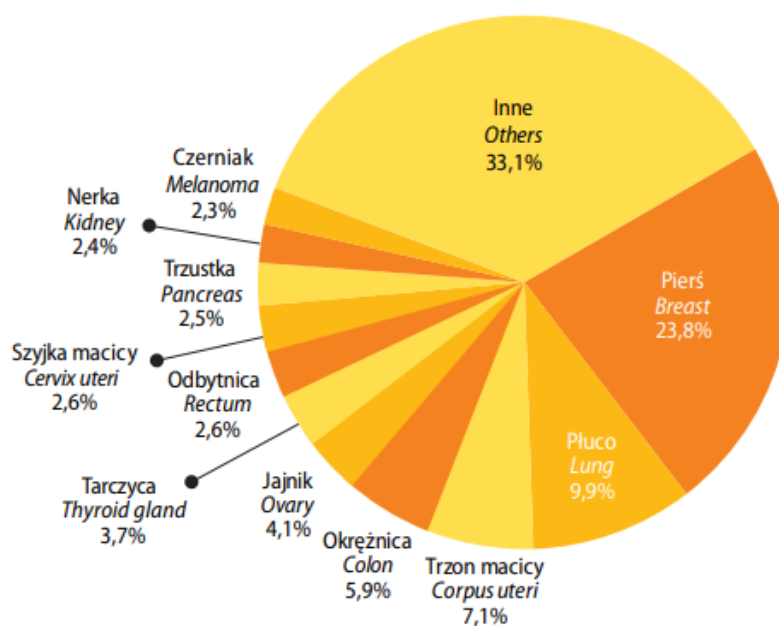


Legenda: *Population* – populacja, *Montenegro* – Czarnogóra, *Romania* – Rumunia, *Serbia* – Serbia, *Lithuania* – Litwa, *Estonia* – Estonia, *Latvia* – Łotwa, *Bulgaria* – Bułgaria, *Hungary* – Węgry, *Slovakia* – Słowacja, *Republic of Moldova* – Republika Mołdawii, *Bosnia and Herzegovina* – Bośnia i Hercegowina, *Ukraine* – Ukraina, *Russian Federation* – Federacja Rosyjska, *Poland* – Polska, *Norway* – Norwegia, *Belarus* – Białoruś, *Portugal* – Portugalia, *Ireland* – Irlandia, *Sweden* – Szwecja, *Denmark* – Dania, *Croatia* – Chorwacja, *United Kingdom* – Wielka Brytania, *Czechia* – Czechy, *Iceland* – Islandia, *Greece* – Grecja, *Belgium* – Belgia, *Germany* – Niemcy, *North Macedonia* – Północna Macedonia, *France* – Francja, *The Netherlands* – Holandia, *Italy* – Włochy, *Slovenia* – Słowenia, *Albania* – Albania, *Cyprus* – Cypr, *Spain* – Hiszpania, *Austria* – Austria, *Finland* – Finlandia, *Luxembourg* – Luksemburg, *Malta* – Malta, *Switzerland* – Szwajcaria, *ASR (World) per 100 000* – ang. Age-Standardized Rate, współczynnik standaryzowany wiekiem (świat) na 100 000, *Not applicable* – nie dotyczy, *No data* – brak danych, *All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement* – Wszelkie prawa zastrzeżone. Zastosowane określenia i prezentacja materiału w tej publikacji nie oznaczają wyrażenia jakiegokolwiek opinii ze strony Światowej Organizacji Zdrowia / Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem na temat statusu prawnego jakiegokolwiek kraju, terytorium, miasta lub obszaru lub jego władz lub dotyczące wytyczenia jego granic lub granic. Linie kropkowane i przerywane na mapach przedstawiają przybliżone granice, co do których może jeszcze nie dojść do pełnej zgody.

Źródło: <https://gco.iarc.fr/>.

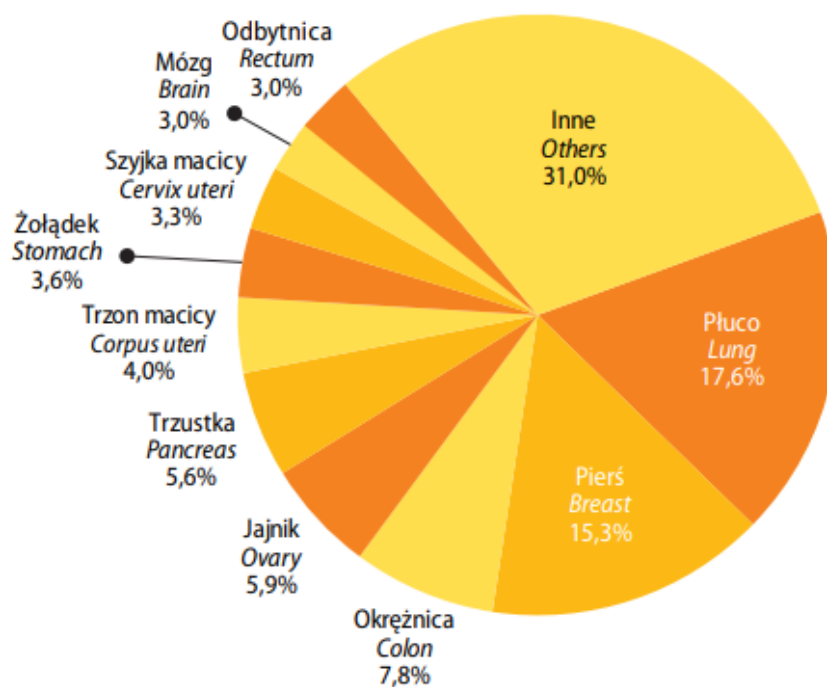
Polska należy do krajów o średnim poziomie zachorowalności na RSM. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2020 roku odnotowano 1920 nowych zachorowań (5,9/100 000) i 1511 zgonów z powodu RSM (3,9/100 000), co powoduje, że zajmuje on ósmą pozycję pod względem zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w naszym kraju [2]. Jednakże należy mieć na uwadze, że dane te mogą być zaniżone ze względu na potencjalne braki w rejestracji związane z pandemią COVID-19, kiedy liczne restrykcje mogły spowodować opóźnienia w zakresie diagnostyki onkologicznej. W 2019 roku, czyli ostatnim roku przed wybuchem pandemii, odnotowano 2407 nowych zachorowań (7,3/100 000) i 1569 zgonów z powodu RSM (3,9/100 000). Na rycinie 5. i 6. przedstawiono strukturę zachorowań i zgonów na nowotwory u kobiet w Polsce w 2020 roku. Najwyższą zachorowalność na RSM zanotowano w województwach: śląskim, podlaskim i opolskim, a najmniejszą w podkarpackim, mazowieckim i pomorskim. Niezmiennie od kilku lat RSM jest drugim co do częstości nowotworem wśród populacji młodych kobiet (20–44 lat), ustępując miejsca jedynie nowotworowi piersi (odpowiednio 29% i 5% zachorowań, 29% i 9% zgonów). Najliczniejszą grupę chorych stanowią kobiety w wieku reprodukcyjnym i produkcyjnym, a szczyt zachorowalności przypada między 50.–60. rokiem życia. Niemniej od lat 80. XX wieku obserwowany jest systematyczny trend spadkowy w zakresie zachorowalności i umieralności na RSM, co zostało szczegółowo omówione w kolejnym rozdziale. Jednakże mimo to wskaźniki zachorowalności i umieralności na RSM w Polsce utrzymują się na wysokim poziomie, wyższym niż w krajach Europy Zachodniej czy Ameryce Północnej [3].

Rycina 5. Struktura zachorowań na nowotwory u kobiet w Polsce w 2020 roku



Źródło: Wojciechowska U, Barańska K, Michalek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2022.

Rycina 6. Struktura zgonów na nowotwory u kobiet w Polsce w 2020 roku



Źródło: Wojciechowska U, Barańska K, Michalek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2022.

3.1.1.1. Trendy zachorowalności i umieralności w Polsce, Europie i na świecie

Wraz z rozwojem wiedzy i wprowadzeniem na szeroką skalę programów skriningowych zachorowalność na RSM w ciągu ostatnich dekad została w dużej mierze ograniczona. Jednakże w krajach rozwijających się, gdzie programy profilaktyki i kampanie edukacyjne nie są tak powszechne, a dostęp do opieki medycznej utrudniony, liczba kobiet dotkniętych RSM nadal utrzymuje się na niepokojąco wysokim poziomie. W latach 1990–2019 prawie na całym świecie obserwowano tendencje spadkowe w zakresie zachorowalności, umieralności oraz liczbie utraconych lat życia (DALY, ang. *disability adjusted life years*) na RSM. Wykazano, że szacowana roczna zmiana procentowa (EAPC, ang. *estimated annual percentage change*) w zakresie zachorowalności, umieralności i DALY RSM wyniosła odpowiednio – 0,38 (95% CI: –0,41 do –0,34), –0,93 (95% CI: –0,98 do –0,88) i –0,95 (95% CI: –1,00 do –0,90) [4]. Najbardziej istotny spadek zachorowalności na RSM obserwowano w tym okresie na Malediwach, Tajwanie i Singapurze [5, 6, 7]. Jedynym obszarem, w którym nastąpił wzrost zachorowalności na RSM była Azja Wschodnia (EAPC 1,33, 95% CI: 1,12 do 1,55).

W Europie, w ciągu ostatnich 50 lat, sytuacja epidemiologiczna w zakresie zachorowalności i umieralności na RSM również uległa znacznej poprawie. W Finlandii umieralność spadła o 80%; z 7,0/100 000 w latach 60. XX wieku do 1,1/100 000 obecnie. W krajach Europy Północnej, tj. Danii, Szwecji, Norwegii, obserwowano redukcję zgonów z powodu RSM o odpowiednio 66%, 52% oraz 40%. W państwach byłego bloku wschodniego współczynniki te również uległy spadkowi, jednak w mniejszym stopniu, a w krajach bałtyckich i bałkańskich utrzymują się na stałym, wysokim poziomie [8, 9].

W Polsce również obserwujemy spadek zachorowalności oceniony w ASR z 18,8/100 000 w 1986 roku do 7,8/100 000 w 2018 roku. Analiza trendów obejmująca lata 1980–2014 [10] oraz jej aktualizacja obejmująca kolejne 4 lata wskazują na spadkowy trend zachorowalności na RSM w latach 1987–2007 (–1,7% rocznie) i po 2007 roku (–4,4% rocznie). W grupie kobiet 25–59-letnich odnotowano: spadek –1,7% w latach 1991–2007 i następnie –5,6% po 2007 roku. U kobiet powyżej 60. roku życia odnotowano istotny trend spadkowy na poziomie –2,0% rocznie od 1985 do 2005, a po 2005 utrzymuje się na tym samym poziomie. Podobnie zaobserwowano spadek w umieralności: z 9,6/100 000 w 1980 roku do 4,4/100 000 w 2018 roku. Trend spadkowy przyspieszał w całej populacji (–0,7% rocznie do 1991 roku, –2,1% rocznie

w latach 1991–2007, –3,1% rocznie po 2007 roku) oraz w grupie kobiet 25–59 lat (–0,7% rocznie do 1993 roku, –1,9% rocznie w latach 1993–2007, –5,2% rocznie po 2007 roku). Spowolnienie w spadku w zakresie umieralności na RSM zostało zaobserwowane wyłącznie w grupie kobiet starszych po 2004 roku z –2,8% do –0,8% rocznie.

3.1.2. Etiologia

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) jest głównym czynnikiem sprawczym blisko 100% zachorowań na najczęstsze klasyczne postaci histologiczne RSM (rak płaskonabłonkowy, rak gruczołowy) [11]. HPV należy do rodziny *Papillomaviridae*. Zbudowany jest z dwuniciowego, kolistego DNA (dsDNA) i posiada zdolność namnażania się w wielowarstwowym nabłonku płaskim [12]. Cykl replikacyjny HPV uzależniony jest od procesu dojrzewania komórek nabłonka [13]. Za transformację nowotworową zakażonej komórki w głównej mierze odpowiedzialne są białka E6 i E7. Onkoproteina E6 tworzy kompleks z E6AP, czyli ligazą ubikwityny oraz z białkiem p53, kierując je do degradacji w proteasomie, a tym samym blokując apoptozę. Białko E7, łączy się z białkiem pRB, uwalniając czynnik transkrypcyjny E2F z kompleksu pRB/E2F. Powoduje to rozregulowanie cyklu komórkowego, czego konsekwencją jest nagromadzenie uszkodzeń w materiale genetycznym w wyniku braku wydajnej naprawy DNA. W rezultacie prowadzi to do kancerogenezy [14].

HPV to wirus powszechnie występujący w społeczeństwie, który przenosi się drogą płciową. Szacuje się, że prawdopodobieństwo zetknięcia się z HPV w ciągu całego życia wynosi nawet 80–90% [15]. Zakażenie występuje najczęściej u młodych, aktywnych seksualnie kobiet (od 18 do 30 lat). Większość infekcji HPV jest przejściowa i ulega samoograniczeniu, nie powodując trwałych zmian w szyjce macicy. Natomiast infekcje przetrwałe, utrzymujące się latami, mogą doprowadzić do rozwoju zmian przedrakowych, a następnie RSM [16]. Trwałość zakażenia HPV i progresja do rozwoju zmian dysplastycznych szyjki macicy zależą od genotypu wirusa [17, 18]. Do tej pory zidentyfikowano i sklasyfikowano ponad 200 genotypów HPV, a ich onkogenność jest bardzo zróżnicowana [19]. IARC wskazuje 12 typów HPV generujących wysokie ryzyko rozwoju zmian przedrakowych (typy: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59) oraz kolejnych 8 typów o charakterze prawdopodobnie onkogennym (typy: 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 i 82) [20]. 70% RSM na świecie jest spowodowanych przez HPV 16 i 18 [21], a genotyp 16 dominuje we wszystkich nowotworach HPV-zależnych [22]. W naszym

społeczeństwie genotypy 16 i 18 odpowiadają za rozwój ok. 83% RSM, natomiast genotypy 16, 33, 31, 52, 45 i 58 odpowiadają za rozwój ok. 85% zmian śródnabłonkowych wysokiego stopnia (HSIL ang. *high grade squamous intraepithelial lesion*, zmiana śródplaskonabłonkowa dużego stopnia/CIN3 ang. *cervical intraepithelial neoplasia grade 3*, śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia), które są bezpośrednim stanem przedrakowym [23]. Dystrybucja genotypów HPV w populacji oraz ich udział w rozwoju zmian przedrakowych i RSM jest bardzo zróżnicowane i zależy od wielu czynników m.in. zakażenia, płci, wieku oraz regionu geograficznego [16, 21]. Do czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi RSM należą:

- palenie papierosów [24],
- infekcje narządu rodniczego (*Chlamydia trachomatis* [25], *Trichomonas vaginalis* [26], HSV (ang. *herpes simplex virus*, wirus opryszczki pospolitej) [27], HIV (ang. *human immunodeficiency virus*, ludzki wirus niedoboru odporności) [28],
- liczne ciążę i porody (więcej niż 5) [29],
- niedobory odporności [30],
- długotrwała antykoncepcja hormonalna [31],
- wczesne rozpoczęcie współżycia seksualnego [32],
- duża liczba partnerów seksualnych [33],
- niski status socjoekonomiczny [34, 35].

Do tej pory nie stwierdzono, by RSM był dziedziczony genetycznie.

Rozwój RSM trwa ok. 15 do 20 lat, a u kobiet z niedoborami odporności, stosujących immunosupresję lub z nieleczoną infekcją HIV może ulec skróceniu [36].

Rozwój RSM opiera się na czterech głównych etapach:

- 1) transmisji HPV do komórek nabłonka szyjki macicy,
- 2) wbudowaniu się wirusa do genomu komórki i zmiany jej funkcjonowania poprzez wyciszenie czynników supresorowych,
- 3) namnażaniu nieprawidłowych komórek,
- 4) powstaniu zmian przedrakowych/RSM [37, 12].

Klasyczna postać HPV-zależnego płaskonabłonkowego RSM rozwija się na podłożu zmian śródnabłonkowych. W zależności od stopnia zajęcia błony śluzowej

przez komórki atypowe oraz nasilenia atypii komórkowej dzieli się je odpowiednio na zmiany niskiego, średniego i wysokiego stopnia [LSIL (ang. *low-grade squamous intraepithelial lesion*, zmiana śród płaskonabłonkowa małego stopnia)/CIN1 (ang. *cervical intraepithelial neoplasia grade 1*, śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy niskiego stopnia) i HSIL/CIN2 (ang. *cervical intraepithelial neoplasia grade 2*, śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia), CIN3]. Zmiany niskiego stopnia LSIL/CIN1 ulegają regresji w większości przypadków i wymagają obserwacji/monitorowania. Zmiany wyższego stopnia CIN2/CIN3/HSIL wykazują wyższe ryzyko progresji i są klasyfikowane jako „prawdziwe” zmiany przedrakowe [38]. Najczęstszym miejscem rozwoju nowotworu jest tzw. strefa transformacji nabłonków, czyli miejsce styku i przejścia nabłonka wielowarstwowego płaskiego w nabłonek gruczołowy szyjki macicy.

3.2. Profilaktyka raka szyjki macicy

Możliwości profilaktyki raka szyjki macicy są aktualnie bardzo szerokie i można ją podzielić na:

- profilaktykę pierwotną – szczepienia przeciwko HPV HR, zapobieganie rozwojowi infekcji,
- profilaktykę wtórną – badania przesiewowe, wykrywanie i leczenie zmian przedrakowych szyjki macicy,
- profilaktykę trzeciorzędową – diagnostykę i leczenie RSM, opiekę paliatywną [39, 40, 12].

3.2.1. Profilaktyka pierwotna

Profilaktyka pierwotna (pierwszorzędowa) RSM opiera się na szczepieniu kobiet przeciwko onkogennym genotypom HPV. Szczepienia są skuteczną i bezpieczną metodą zapobiegania zakażeniu HPV, prowadzącą do zmniejszenia liczby zachorowań na RSM. Wszystkie aktualnie dostępne na rynku szczepionki zawierają cząsteczki wirusopodobne (VLP, ang. *virus-like particle*) zbudowane z oczyszczonego białka głównego wirusa kapsydu L1. Mechanizm działania szczepionek przeciwko HPV opiera się na indukcji humoralnej odpowiedzi immunologicznej i indukowaniu przeciwciał neutralizujących w miejscu zakażenia. Stężenie przeciwciał uzyskane po szczepieniu w kolejnych

miesiącach stopniowo spada, a następnie stabilizuje się i utrzymuje się na tym samym poziomie przez wiele lat [41]. Szczepienia HPV nie posiadają właściwości terapeutycznych i nie wpływają na przebieg trwającej infekcji. Aktualnie w Polsce dostępne są dwie szczepionki przeciwko HPV: dwuwalentna – *Cervarix* (przeciwko genotypom 16 i 18) i dziewięciowalentna – *Gardasil 9* (przeciwko genotypom 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), które zapewniają ochronę przed dwoma najpowszechniejszymi genotypami HPV 16 i HPV 18, odpowiedzialnymi za rozwój około 70% przypadków inwazyjnego RSM na całym świecie [16, 42]. Szczepienie przeciwko HPV powinno być wykonane przed pierwszym kontaktem z wirusem, czyli przed inicjacją seksualną [43]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) wezwała do eliminacji RSM jako problemu zdrowia publicznego [44]. Aby zrealizować ten cel należy zaszczepić przeciwko 90% dziewcząt w wieku 15–19 lat. W ramach realizacji zadań Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO) dnia 1 czerwca 2023 roku wdrożono w Polsce Powszechny Program Szczepień przeciw HPV. Szczepieniami objęte są dziewczęta i chłopcy w wieku 12 i 13 lat, a udział jest bezpłatny [43, 45]. Do dnia 21.08.2023 roku w ramach programu zaszczepiono 83 782 nastolatków, czyli 9,8% uprawnionych osób. Wśród zaszczepionych 65% to dziewczęta, a 35% chłopcy [46]. Szczepienia przeciwko HPV nie zwalniają z uczestnictwa w programach profilaktyki w kierunku RSM i nie wpływają na zmianę interwału wykonywania badań.

3.2.2. Profilaktyka wtórna

3.2.2.1. Wprowadzenie

Profilaktyka wtórna to działania mające na celu wykrywanie i leczenie stanów przedrakowych, co zapobiega rozwojowi inwazyjnego nowotworu. W celu identyfikacji zmian przedrakowych wykonuje się badania profilaktyczne. Jednym z najczęściej wykonywanych badań przesiewowych w kierunku RSM jest badanie cytologiczne.

3.2.2.2. Badanie cytologiczne

Cytologia jest najczęściej stosowanym testem przesiewowym w programach profilaktyki RSM na świecie [47]. Badanie opiera się na ocenie mikroskopowej komórek pobranych za pomocą szczoteczki cytologicznej z tarczy i kanału szyjki macicy. Badanie cytologiczne umożliwia wykrycie zmian przedrakowych i RSM na wczesnym etapie

rozwoju, a następnie wdrożenie odpowiedniego leczenia. Aktualnie istnieją dwie metody wykonywania badania cytologicznego:

1. cytologia konwencjonalna, gdzie pobrany materiał przenoszony jest na szkiełko mikroskopowe i utrwalany 96% roztworem etanolu lub specjalnym sprayem,
2. cytologia na podłożu płynnym (LBC, ang. *liquid-based cytology*), gdzie końcówka szczoteczki cytologicznej z pobranym materiałem z szyjki macicy umieszczana jest w specjalnym pojemniku z płynem celem utrwalenia pobranych komórek. Materiał przenoszony jest na szkiełko mikroskopowe po uprzednim umieszczeniu go na filtrze.

Mimo że cytologia jest podstawowym badaniem przesiewowym w wielu krajach świata i skutecznie zmniejszyła zachorowalność na RSM [48, 49], nie jest doskonałym narzędziem przesiewowym ze względu na ograniczoną czułość [50], która nawet w najlepiej zorganizowanych programach skriningowych na świecie nie przekracza 70–80% [51]. Ograniczona czułość może być przyczyną tzw. wyników fałszywie ujemnych oraz raków interwałowych. Fałszywie ujemna, czyli „prawidłowa”, cytologia nie implikuje wskazań do wykonania dodatkowych badań, więc diagnoza i leczenie są opóźnione, a rokowanie w przypadku rozwoju inwazyjnego nowotworu może ulec pogorszeniu. Najczęstszymi przyczynami wyników fałszywie ujemnych mogą być błędy techniczne przy pobieraniu materiału, problemy z interpretacją lub brak nieprawidłowych komórek w prawidłowo pobranej próbce, co może być związane z charakterem choroby, na przykład zmianami rozwijającymi się wysoko w kanale szyjki macicy [52, 53]. Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w latach 2010–2015 zweryfikowano 374 przypadki raków interwałowych wśród pacjentek objętych Programem.

W Polsce w większości ośrodków etapu podstawowego cytologia konwencjonalna jest podstawowym badaniem przesiewowym, a rozmazy są interpretowane zgodnie z klasyfikacją Bethesda (TBS, ang. *The Bethesda System*) 2014. TBS to skala opisowa, która zawiera informacje na temat rodzaju próbki (cytologia konwencjonalna czy LBC), jej jakości (ocenia ilość i rodzaj komórek, utrwalenie i wybarwienie preparatu) oraz ogólnej charakterystyki. Pobrane komórki poddawane są ocenie pod względem obecności zmian nienowotworowych, m.in. stanu zapalnego, atrofii lub zmian śródnabłonkowych, wymagających dalszej diagnostyki [54].

Aktualny algorytm postępowania w Programie opiera się na zaleceniach PTG [87]. Kobiety z wynikami cytologicznymi ASC-US i LSIL są poddawane nadzorowi pod postacią powtórzenia wymazu cytologicznego po 6 miesiącach lub diagnostyki pogłębionej w przypadku nieprawidłowego rozmazu powtórnego. Diagnostyka pogłębiona – kolposkopia (z celowaną biopsją lub bez) jest realizowana także w przypadku stwierdzenia atypowych komórek płaskonabłonkowych – nie można wykluczyć śródnabłonkowej zmiany płaskonabłonkowej wysokiego stopnia (ASC-H, ang. *atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion*), HSIL, atypowych komórek gruczołowych (AGC, ang. *atypical glandular cells*), raka płaskonabłonkowego (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*), gruczolakoraka *in situ* (AIS, ang. *adenocarcinoma in situ*). W przypadku prawidłowego wyniku cytologii kolejne badanie zalecane jest po 3 latach. Badania wykonywane w skryningu są finansowane przez NFZ, a wyniki raportowane w systemie informatycznym udostępnionym przez Fundusz pn. System Informatyczny Monitorowania Profilaktyki (SIMP).

3.2.2.3. Test w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR)

Test molekularny w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) wykrywa zakażenia wysokoonkogennymi genotypami HPV, które są czynnikiem sprawczym raka szyjki macicy [56, 57, 58, 59]. Wynik dodatni, czyli wykrycie zakażenia HPV HR, świadczy o podwyższonym ryzyku istnienia lub powstania stanów przedrakowych/RSM w przyszłości i wymaga odpowiedniej diagnostyki [56]. Wynik ujemny wskazuje na brak infekcji na poziomie istotnym klinicznie, a kolejne badanie zalecane jest za 5–10 lat. W Polsce, testy HPV HR są powszechnie dostępne w sektorze prywatnym lub jako forma selekcji dla kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania przesiewowego wymagających dalszej diagnostyki, ale poza Programem profilaktyki w ramach refundowanych przez NFZ procedur ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS).

Test HPV HR posiada wiele zalet, m.in. cechuje się dużo wyższą czułością w stosunku do badania cytologicznego, sięgającą 98–99%, co powoduje, że jest wysoce powtarzalny i pozwala zapewnić obiektywny wynik. Wysoka czułość testów HPV HR wpływa na wyższą wartość wskaźnika wartości predykcyjnej ujemnej (NPV, ang. *negative predictive value*), co umożliwia bezpieczne wydłużenie odstępu między

kolejnymi badaniami [60, 61]. Wadą testu w kierunku HPV HR jest jego niska swoistość, skutkująca większą liczbą wyników fałszywie dodatnich i nadmiernym kierowaniem kobiet na dodatkowe badania diagnostyczne, które powodują niepotrzebne koszty i narażają pacjentki na stres [62]. Z tego względu testy HPV HR nie są zalecane dla kobiet w wieku poniżej 30–35 lat, u których często występują przemijające, samoograniczające się infekcje [56]. Test HPV HR może być również wykonany na materiale biologicznym samodzielnie pobranym przez pacjentkę z pochwy/szyjki macicy z użyciem dedykowanej szczoteczki. Jest to tzw. samopobranie (ang. *self-sampling*), które oferuje się pacjentkom nie zgłaszającym się na badania przesiewowe [63] lub które preferują taką formę realizacji badań przesiewowych. Badania molekularne HPV HR na materiale samodzielnie pobranym przez pacjentkę mają podobną czułość jak testy wykonane na materiale pobranym z szyjki macicy na fotelu ginekologicznym (przez lekarza lub położną) pod warunkiem zastosowania odpowiednio zwalidowanych metod. Aktualnie badanie *self-sampling* funkcjonuje w sektorze prywatnym oraz niektórych programach badań przesiewowych w Europie, np. w Holandii. Testy HPV HR są coraz częściej wykorzystywane jako podstawowe badanie przesiewowe w programach skriningowych w kierunku RSM. Europejskie wytyczne dotyczące zapewnienia jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy rekomendują wykonanie pojedynczego testu HPV HR jako podstawowego badania przesiewowego [56], jednakże osiągnięcie korzyści oferowanych przez badania przesiewowe oparte na HPV HR wymaga funkcjonowania dobrze zorganizowanego Programu [64, 65, 66].

3.3. Przegląd programów skriningowych w Europie

Organizacja programów skriningowych w kierunku RSM jest bardzo zróżnicowana [67, 68, 69]. Nie istnieje uniwersalny model badań przesiewowych, a wybór odpowiedniej strategii jest uzależniony od wielu czynników m.in. zasobów finansowych, które dane państwo przeznacza na profilaktykę, czy istniejącej już infrastruktury medycznej. Istotna jest również akceptacja społeczeństwa w stosunku do proponowanych metod. Skrining RSM w poszczególnych krajach Europy różni się zarówno podstawowym badaniem przesiewowym proponowanym kobietom (cytologia, test HPV HR, co-testing), formułą zapraszania kobiet na badanie, wiekiem objętej populacji, algorytmem postępowania dla kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania profilaktycznego oraz kontrolą jakości udzielanych świadczeń. W większości krajów

skrining opiera się na formule oportunistycznej, w pozostałych funkcjonują regionalne programy, natomiast tylko nieliczne państwa prowadzą dobrze zorganizowane, efektywne, ogólnokrajowe programy przesiewowe. Ze względu na wysoką czułość testu HPV HR, dalece przewyższającą czułość badania cytologicznego, coraz więcej krajów decyduje się na zmianę testu przesiewowego w programie profilaktyki RSM [47] z badania cytologicznego na test HPV HR. Pierwsze państwa europejskie, które wprowadziły ogólnokrajowy skrining oparty na teście HPV HR to Turcja (2014), Holandia (2017) i Wielka Brytania (2021). W formule regionalnej przesiew oparty na HPV HR prowadzony jest we Włoszech, Danii, Belgii i krajach Skandynawskich (Finlandia, Norwegia, Szwecja). W pozostałych państwach nadal skrining opiera się na konwencjonalnym badaniu cytologicznym lub LBC, a test HPV HR to „trriage”, czyli badania służące do selekcji pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego, wymagających dalszej diagnostyki.

3.3.1. Rekomendacje i zalecenia w zakresie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy

Rekomendacje w zakresie organizacji badań przesiewowych w kierunku RMS podlegają stałym modyfikacjom w związku z dynamicznym postępem wiedzy medycznej w tym zakresie. Istotnym momentem w profilaktyce RSM było potwierdzenie znaczenia HPV HR w patogenezie RSM i identyfikacja genotypów wysokiego ryzyka [62]. To odkrycie pozwoliło na poszerzenie możliwości diagnostycznych i modyfikację dotychczasowych schematów, które opierały się wyłącznie na badaniu cytologicznym. Organizacje i towarzystwa medyczne dążą do ustalenia optymalnego schematu postępowania diagnostycznego w profilaktyce RSM. Proponowane algorytmy często wyznaczają wspólny kierunek postępowania, jednakże różnią się w szczegółowych zaleceniach. W tabeli 1 przedstawiono rekomendacje międzynarodowych organizacji medycznych w zakresie badań przesiewowych w kierunku RSM.

Tabela 1. Zestawienie rekomendacji w zakresie badań przesiewowych w kierunku RSM

Organizacja	Wiek [lata]	Badanie przesiewowe	Interwał [lata]	Triage	Uwagi/inne
WHO	>30	test HPV HR	5–10	cytologia	1. Pacjentki HIV(+) powinny wykonywać badanie co 3–5 lat.
European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening	30–60/64	test HPV HR	5	cytologia	1. Unikanie co-testingu. 2. <i>Self-sampling</i> dla kobiet, które nie zgłosiły się na badanie przesiewowe.
American Cancer Society (ACS)	25–65	test HPV HR	5	cytologia	-
United States Preventive Services Task Force (USPTF)	21–65	21–29 lat – cytologia 30–65 lat – cytologia/ test HPV HR/co-testing	3 – cytologia 5 – test HPV HR/co-testing	cytologia/ test HPV HR	-

3.4. Program profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce

3.4.1. Dotychczasowy przebieg realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce

Na przełomie 2006/2007 roku do praktyki klinicznej w Polsce został wdrożony PPRSzM, który ma na celu wykrywanie zmian przednowotworowych i wczesnych stadiów zaawansowania RSM [70]. Program obejmuje swoim zasięgiem wszystkie ubezpieczone Polki w wieku 25–59 lat i uprawnia do wykonania bezpłatnego badania cytologicznego raz na 3 lata. Pacjentki posiadające czynniki ryzyka, tj. zakażone HPV, HIV lub przyjmujące leki immunosupresyjne, mogą zgłaszać się na badanie co 12 miesięcy. Do końca 2015 roku kobiety objęte Programem otrzymywały listowne zaproszenia do wzięcia w nim udziału z uwzględnieniem sugerowanej daty i miejsca badania. Od 2016 roku wysyłkę wstrzymano ze względu na kwestionowaną skuteczność jej działania w polskich realiach i wątpliwości w zakresie dostępu i przetwarzania danych osobowych. Od tego czasu Program jest realizowany w formie oportunistycznej, tzn. kobiety bez zaproszenia zgłaszają się na badanie, a skrining jest realizowany przy okazji wizyt w poradniach ginekologiczno-położniczych w ramach AOS lub poradniach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Badania przesiewowe są bezpłatne, refundowane przez NFZ.

PPRSzM składa się z 3 etapów:

- podstawowego, który polega na identyfikacji i weryfikacji uprawnień do wykonania badania, rejestracji oraz pobraniu materiału cytologicznego z szyjki macicy przez personel medyczny (lekarza ginekologa lub uprawnioną położną),
- diagnostycznego, w ramach którego preparat cytologiczny jest opracowywany i oceniany w skali TBS 2014. Na tym etapie formułowane są także zalecenia w zakresie dalszego postępowania,
- diagnostyki pogłębionej. Ten etap jest skierowany do pacjentek wymagających badań dodatkowych i szczegółowej diagnostyki zmian szyjki macicy. Pacjentki na tym etapie są poddawane odpowiednim procedurom medycznym (kolposkopia/kolposkopia z weryfikacją histopatologiczną).

Wszystkie wyniki badań uzyskane w ramach Programu są rejestrowane w SIMP. Koszty pobrania wymazu, oceny badania cytologicznego oraz procedur wykonywanych w ramach etapu diagnostyki pogłębionej Programu pokrywa w całości NFZ, natomiast po reorganizacji Programu w 2015 i likwidacji Wojewódzkich Ośrodków Koordynujących (WOK) PPRSzM jest koordynowany przez Ministerstwo Zdrowia we współpracy z Centralnym Ośrodkiem Koordynującym (COK). COK jest jednostką działającą w ramach Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie (NIO-PIB) i od 2020 roku na podstawie umowy zawartej z Ministrem Zdrowia na realizację NSO, zadanie 12.7. „Poprawa jakości realizowanych w Polsce badań przesiewowych”, pełni funkcję koordynatora PPRSzM [71, 45, 72].

3.5. Kontekst kliniczny i uzasadnienie podjęcia pracy

Cytologia, na której opiera się funkcjonujący obecnie PPRSzM w Polsce, nie jest doskonałym badaniem przesiewowym, a jej ograniczona czułość może być przyczyną wyników fałszywie ujemnych i raków interwałowych. COK we współpracy z KRN przeprowadził kontrole wyników fałszywie ujemnych preparatów pobranych w latach 2010–2013. Rezultaty jednoznacznie wskazały na potrzebę poprawy jakości w zakresie badań cytologicznych realizowanych w ramach PPRSzM [73]. Do najczęstszych przyczyn występowania wyników fałszywie ujemnych badań cytologicznych należały: błędna ocena preparatu jako negatywnego, niedokładne pobranie próbki oraz szybki rozwój choroby nowotworowej. Trudności w identyfikacji atypowych komórek gruczołowych w rozmazie są przyczyną niskiej czułości cytologii w wykrywaniu patologicznych zmian nabłonka gruczołowego [74, 75]. Występowanie fałszywie ujemnych i niezadowolających wyników rozmazów cytologicznych skłoniło do opracowania nowszych technologii – LBC. Stwierdzono, że odsetek niezadowolających próbek jest niższy w porównaniu z konwencjonalną cytologią, jednakże koszt pojedynczego badania jest znacznie wyższy [56].

Do tej pory przeprowadzono szereg randomizowanych badań porównujących zastosowanie testu HPV HR z badaniem cytologicznym pod względem wykrywania zmian histologicznych wysokiego stopnia. Analizy potwierdziły wyższą czułość testu HPV HR w wykrywaniu zmian CIN2+ i CIN3+, a tym samym wyższą ochronę przed rozwojem RSM [47, 76, 77]. W innych badaniach z randomizacją wykazano mniejszą częstość występowania inwazyjnego RSM u kobiet po uzyskaniu ujemnego wyniku testu HPV HR w porównaniu z pacjentkami, które uzyskały prawidłowy wynik cytologii (konwencjonalnej/LBC) [64, 78, 79]. Koliopoulos G i współ. przeprowadzili przegląd literatury bazy MEDLINE i Embase w okresie od stycznia 1992 do listopada 2015 [62]. Do metaanalizy włączono czterdzieści badań, w których porównano zastosowanie testu HPV HR z cytologią u ponad 140 000 kobiet w wieku od 20–70 lat uczestniczących w skriningu. Wyniki wskazały, że badanie molekularne ma wyższą czułość niż cytologia w wykrywaniu zmian przedrakowych, a tym samym istnieje mniejsze prawdopodobieństwo pominięcia zmian CIN2+ i CIN3+. Wyższość skriningu opartego na HPV HR niż cytologii została potwierdzona we włoskim randomizowanym badaniu klinicznym, w którym wykazano, że zastosowanie cytologii w skriningu wiąże się z późniejszym wykryciem zmian CIN2+ i CIN3+ w stosunku do testu HPV HR [80].

Z kolei Kim JJ i współ. w przeprowadzonej analizie potwierdzili, że skринing molekularny jest bardziej skuteczny oraz opłacalny niż ten oparty na badaniu cytologicznym i należy rozważyć wdrożenie go do programów badań przesiewowych.

Do tej pory Holandia, Turcja, Anglia i Australia wdrożyły programy badań przesiewowych oparte na teście HPV HR. Szwecja, Finlandia, Niemcy i Włochy prowadzą regionalne programy skринigowe oparte na badaniu molekularnym, a inne kraje są w trakcie transformacji [67]. Pierwszymi krajami w Europie, które wprowadziły test HPV HR jako podstawowe badanie przesiewowe z triagem cytologicznym na szczeblu krajowym, były Turcja (2014 rok) [81] oraz Holandia (2018 rok) [82]. W Holandii po pierwszych 18. miesiącach funkcjonowania nowego programu przeprowadzono analizę, która wykazała wzrost liczby dodatnich wyników badania przesiewowego z 5% do 9% w programie opartym na teście molekularnym, a także wyższą wykrywalność zmian CIN2+ (wzrost z 11 do 14 na 1000 przebadanych kobiet). Jednakże zaobserwowano również wzrost wskaźnika skierowań na kolposkopię (3% vs. 1%) oraz ok. 2,2 razy więcej wyników nieistotnych klinicznie ($\leq$ CIN1). Z pewnością częściowo wynikało to z nowego algorytmu postępowania, w którym pacjentki HPV-dodatnie z rozpoznaniem ASC-US/LSIL były kierowane na kolposkopię, a w programie opartym na badaniu cytologicznym punktem odcięcia i skierowania na badania dodatkowe był dopiero wynik HSIL, oraz z faktu, że niższa swoistość testu HPV może skutkować zwiększoną liczbą wyników fałszywie dodatnich i wyższym odsetkiem kobiet kierowanych do dalszej diagnostyki. Organizacja skринingu w nowej formule wygenerowała nowe wyzwania, jednak ostatecznie oceniono, że wdrożenie programu badań przesiewowych opartego na teście HPV HR zakończyło się sukcesem, a wyniki były zgodne z oczekiwaniami.

Wybór odpowiedniej strategii skринingowej jest niezwykle ważny, ponieważ dobrze zorganizowany program przesiewowy może przyczynić się do 80% spadku zachorowalności na RSM [83]. Europejskie wytyczne dotyczące zapewnienia jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy rekomendują wykonanie pojedynczego testu HPV HR jako podstawowego badania przesiewowego. Jednakże przed jego wdrożeniem do populacyjnego programu badań przesiewowych konieczne jest przeprowadzenie badania pilotażowego: (...) *jeżeli zostanie podjęta decyzja o wprowadzeniu testu HPV, jako podstawowego badania przesiewowego w funkcjonującym już populacyjnym programie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy, konieczne jest stworzenie kompleksowego planu wdrożenia,*

zweryfikowanie możliwości wykonalności testów oraz przeprowadzenie programów pilotażowych przed jego rutynowym wdrożeniem. Ma to na celu zapewnienie odpowiedniej równowagi między szkodami i korzyściami oraz skuteczne i efektywne wykorzystanie zasobów w procesie przejścia do programu badań przesiewowych opartych na teście w kierunku HPV (...) [47]. Z tego względu prezentowane badanie „Pilotaż badań HPV-DNA” zostało tak skonstruowane, aby pozwolić na bezpośrednie porównanie skuteczności cytologii, czyli obecnego standardu w PPRSzM i testu molekularnego w kierunku wirusa HPV HR, w wykrywaniu stanów przedrakowych i RSM, a tym samym dostarczyć danych, które w przyszłości pomogą w wyborze optymalnego pierwotnego testu przesiewowego dla PPRSzM w Polsce.

W niniejszej rozprawie analizie przedstawiono i omówiono wyniki uzyskane po zakończeniu rekrutacji zaplanowanej liczby pacjentek (ponad 33 tysiące kobiet) w listopadzie 2022 roku oraz pogłębionej diagnostyki zrealizowanej do dnia 31 grudnia 2022 roku.

4. Cel badania i hipoteza badawcza

4.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania to odsetek wykrytych i histologicznie potwierdzonych zmian śród nabłonkowych średniego stopnia i wyżej zaawansowanych (CIN2+) w ramieniu HPV i ramieniu cytologicznym oraz iloraz współczynników wykrywalności CIN2+ w ramieniu HPV HR i cytologicznym w analizie ITT (ang. *intent-to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem).

4.2. Drugorzędowe punkty końcowe

Drugorzędowe punkty końcowe badania to:

- odsetek wykrywalności CIN1+, CIN3+ (w tym gruczolakoraka *in situ*) oraz RSM (ITT),
- odsetek wykrywalności CIN2+, CIN1+, CIN3+ i CC w analizie *per-protocol* (PP, z ograniczeniem do kobiet, u których diagnostykę przeprowadzono zgodnie z protokołem),
- rozkład kobiet pod względem wyników poszczególnych testów przesiewowych,
- 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 HPV HR i dwoma ujemnymi wynikami LBC w odstępach 6 miesięcy.

4.3. Zgody i finansowanie

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy NIO-PIB (opinia nr 28/2019 i nr 28/2019/1/2020 – załączniki 1 i 2) oraz zarejestrowany w rejestrze

badzeń klinicznych (clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT04111835). Badania w ramieniu aktualnego standardu diagnostycznego – badania cytologiczne oraz diagnostyka pogłębiona były sfinansowane przez NFZ, natomiast koszt badań w ramieniu nowej technologii – badania HPV HR został pokryty ze środków Ministra Zdrowia na podstawie umowy nr 1/2-3/1/2020/97/220.

Wszystkie procedury u pacjentek biorących udział w projekcie zostały wykonane bezpłatnie.

5. Metodologia

5.1. Projekt badania

„Pilotaż badań HPV-DNA” to zagnieżdżone w codziennej praktyce klinicznej PPRSzM w Polsce badanie z losowym doбором do dwóch ramion.

Kryteria włączenia pacjentek do badania obejmowały:

- płeć żeńską,
- wiek 30–59 lat,
- ostatnie badanie w PPRSzM >36 miesięcy lub >12 miesięcy w przypadku występowania u pacjentki czynników ryzyka rozwoju RSM) – na podstawie danych w SIMP,
- świadomą zgodę pacjentki na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenie obejmowały:

- zdiagnozowany nowotwór złośliwy szyjki macicy,
- stan po wycięciu macicy z powodów innych niż RSM lub stan przedrakowy szyjki macicy na podstawie danych w SIMP,
- aktywne wycofanie zgody przez uczestniczkę.

Kobiety zgłaszające się do programu poddawano randomizacji w stosunku 1:1 według stratyfikacji na 3 grupy wiekowe: 30–39, 40–49, 50–59 lat do jednego z dwóch ramion projektu:

- a) aktualnego standardu diagnostycznego – badania cytologicznego,
- b) nowej technologii – badania molekularnego w kierunku HPV HR.

Wielkość próby została obliczona na 33 tys. pacjentek (po 16,5 tys. w każdym z ramion) na podstawie następujących założeń. Odsetek rozpoznań histopatologicznych (DR, ang. *detection rate*) CIN2+ w ramieniu cytologicznym na poziomie 0,5% przyjęto na podstawie odsetka nieprawidłowych rozmazów cytologicznych ASC-H i bardziej zaawansowanych raportowanych od początku realizacji PPRSzM do SIMP. Opierając się na metaanalizach, które wykazały względną czułość CIN2+ testu HPV HR w porównaniu

z cytologią na poziomie około 1,5, ustalono hipotetyczny DR dla CIN2+ w ramieniu HPV na poziomie 0,75% [64, 84, 57, 59]. Przyjmując powyższe założenia, gdzie błąd *alfa* wynosi 5%, a moc 80%, wyliczono, że liczebność kobiet w każdym z ramion projektu powinna obejmować około 16,5 tys. pacjentek.

Grupy scharakteryzowano za pomocą statystyk opisowych: licznosci i odsetka dla zmiennych dyskretnych, średniej i odchylenia standardowego dla zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym, mediany i rozstępu międzykwartylowego dla zmiennych ciągłych o innym rozkładzie. Badane grupy zostały porównane za pomocą testów dwustronnych. W celu porównania charakterystyki pacjentów w obu ramionach projektu zastosowano test chi-kwadrat, natomiast do porównania różnic zmiennych pomiędzy badanymi grupami wykorzystano test U Manna-Whitneya. W przypadku zidentyfikowania różnic przeprowadzono analizę regresji logistycznej, aby umożliwić kontrolę potencjalnych czynników zaburzających. Grupy zostały porównane przy użyciu analizy wariancji (ANOVA). Wyniki na poziomie istotności 0,05 uznano za statystycznie istotne. Wszystkie analizy przeprowadzono w pakiecie statystycznym Stata 14.1 [85].

Organizatorem projektu był COK działający w strukturze Zakładu Profilaktyki Nowotworów NIO-PIB we współpracy z ośmioma konsorcjami współpracującymi na terenie całej Polski: Centrum Medyczno-Diagnostyczne Sp. z o.o., ALAB plus Sp. z o.o., Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach, Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej MEDITEST w Szczecinku, „MULTIMED” ZOZ Ginekologiczno-Położniczy w Koszalinie, NZOZ Zakład Patomorfologii ALFAMED w Zamościu oraz Centrum Medyczne Femina w Katowicach, wyłonionymi w wyniku dwóch postępowań konkursowych w 2021 roku. W ramach konkursu oceniano ośrodki pod względem:

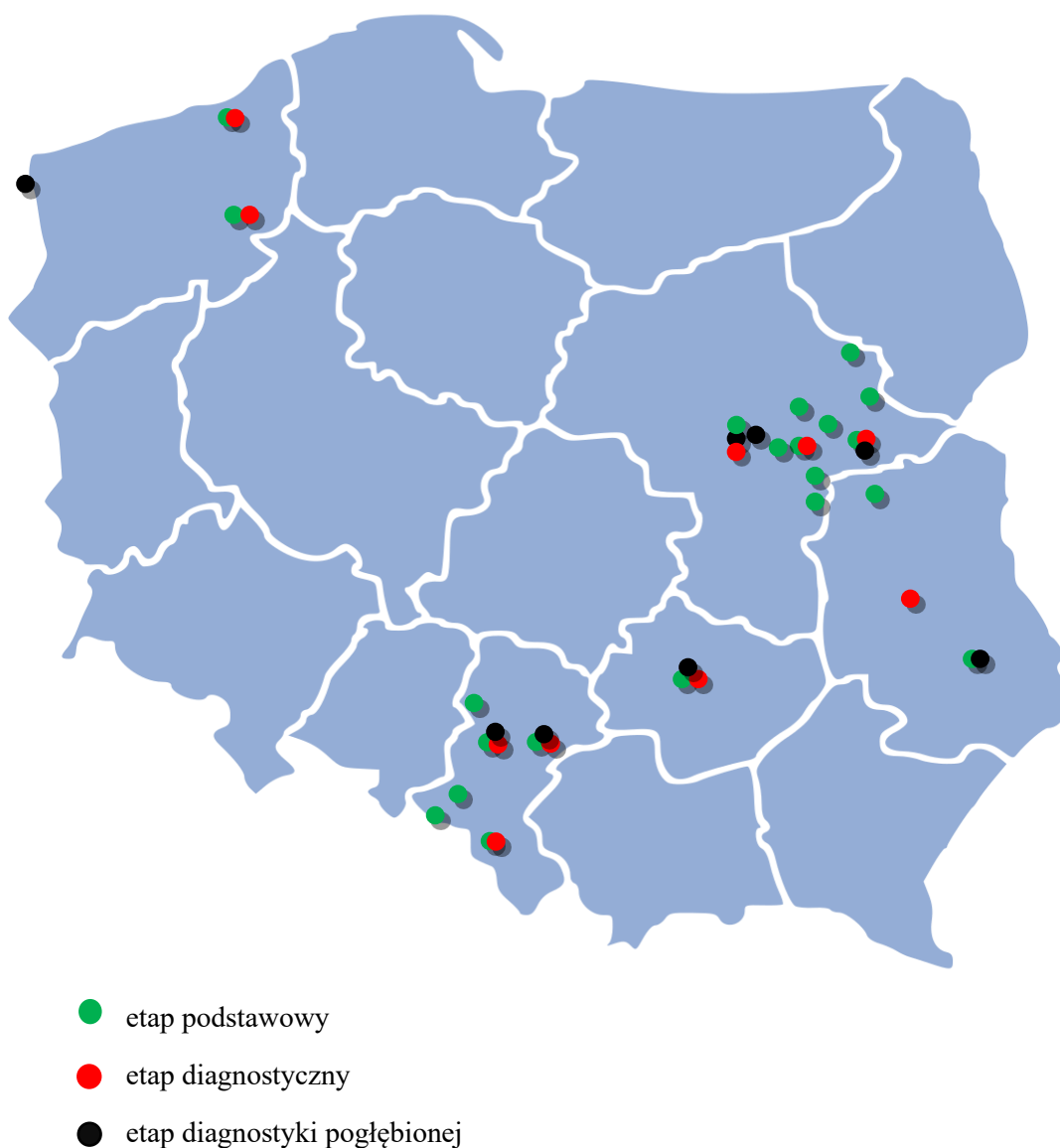
- dotychczasowego doświadczenia w realizacji PPRSzM we wszystkich etapach Programu, tj. ocenę czasu udzielania świadczeń w ramach PPRSzM, liczbę świadczeń udzielonych w 2019 roku (na podstawie danych z SIMP) oraz potencjał organizacyjny, techniczny i osobowy umożliwiający udzielanie świadczeń,
- dotychczasowego doświadczenia w wykonywaniu LBC,
- dotychczasowego doświadczenia w wykonywaniu testów HPV HR.

Ośrodki współpracujące w Pilotażu spełniały niezbędne kryteria udziału w projekcie, tj. były świadczeniodawcami NFZ [86] w ramach PPRSzM i realizowały

wszystkie 3 etapy Programu (tj. podstawowy, diagnostyczny i pogłębionej diagnostyki) lub mogły zawiązać konsorcjum, w ramach którego poszczególne etapy PPRSzM mogły być realizowane w różnych ośrodkach połączonych porozumieniem, przy czym odległość między ośrodkami etapu podstawowego i diagnostyki pogłębionej nie mogła być większa niż 60 km. Świadczeniodawcy zobowiązani zostali do podpisania umowy, w ramach której zobowiązali się do prowadzenia ścisłej współpracy oraz bieżącego udostępniania dla COK danych gromadzonych w związku z udzielaniem świadczeń zdrowotnych w ramach badania.

Ostatecznie w realizacji projektu uczestniczyły: 24 placówki etapu podstawowego, 9 placówek etapu diagnostycznego oraz 10 placówek etapu diagnostyki pogłębionej. Wykaz wszystkich placówek współpracujących przy realizacji „Pilotażu badań HPV-DNA” wraz z adresami został przedstawiony w załączniku 3, natomiast graficznie lokalizację zaprezentowano na rycinie 7.

Rycina 7. Mapa lokalizacji ośrodków realizujących „Pilotaż badań HPV-DNA”



W każdym ośrodku współpracującym wyznaczono koordynatora projektu, który odpowiadał za nadzór nad udzielanymi świadczeniami, prowadzenie i archiwizowanie dokumentacji medycznej zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa, wysyłanie kwartalnych raportów do COK, organizację transportu materiału biologicznego na rzecz bankowania i wykonania badań dodatkowych, tj. testów CINtec® PLUS Cytology i metylacyjnego QIASURE, oraz monitorowanie procesu diagnostyki i leczenia w przypadku wyboru przez pacjentkę innego miejsca realizacji świadczeń i algorytmu diagnostycznego niż zostały przyjęte w Protokole „Pilotażu badań HPV-DNA” oraz Programie.

5.2. Algorytm badania

Pacjentka zgłaszająca się na badanie, po podaniu danych identyfikacyjnych, była weryfikowana w SIMP w zakresie spełniania kryteriów włączenia i niespełniania kryteriów wyłączenia z projektu.

Wszystkie pacjentki przed przystąpieniem do badania otrzymały do podpisania Formularz dla pacjenta (załącznik 4). Formularz ten składał się z 5 części:

- Informacji dla uczestnika badania, zawierającej krótki opis projektu oraz procedury, którym byli poddawani uczestnicy projektu,
- Informacji o przetwarzaniu danych osobowych uczestnika badania,
- Formularza świadomej zgody na udział w badaniu,
- Formularza świadomej zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału biologicznego, zawierającego informacje o bankowaniu pobranego materiału biologicznego,
- Formularza rezygnacji, w przypadku podjęcia przez pacjentkę decyzji o rezygnacji z udziału w projekcie, po wcześniejszym wyrażeniu zgody.

Pacjentka podpisywała Formularz zgody w 2 kopiach – jedną przekazywano uczestniczkę badania, a drugą kopię składowano w archiwum danego ośrodka etapu podstawowego. W przypadku wysyłki materiału biologicznego do NIO-PIB, w celu bankowania lub wykonywania badań dodatkowych, Formularz zgody był kopiowany i wysyłany wraz z materiałem. Formularz zgody został zatwierdzony przez Komisję etyczną NIO-PIB (opinia nr 28/2019 oraz nr 28/2019/1/2020).

W przypadku pomyślnej kwalifikacji do badania, SIMP losowo przydzielał uczestniczkę do jednego z ramion: interwencyjnego – HPV lub kontrolnego – cytologicznego, w którym wykonywano badanie zgodnie z aktualną praktyką kliniczną. U kobiet przydzielonych do ramienia HPV pobierano materiał cytologiczny z szyjki macicy celem wykonywania testu molekularnego w kierunku HPV HR.

Kobiety z ujemnym wynikiem testu HPV HR na kolejne badanie skriningowe zostały zaproszone za 5 lat. W przypadku wyniku dodatniego przeprowadzano badanie cytologiczne z tej samej próbki materiału cytologicznego pobranego na podłoże płynne (LBC) i przechowywanego w temp. 8°C. U kobiet z dodatnim wynikiem HPV HR i nieprawidłowym wynikiem cytologii ($\geq$ ASC-US) wykonywano kolposkopię z weryfikacją histopatologiczną, która obejmowała pobranie co najmniej jednej próbki

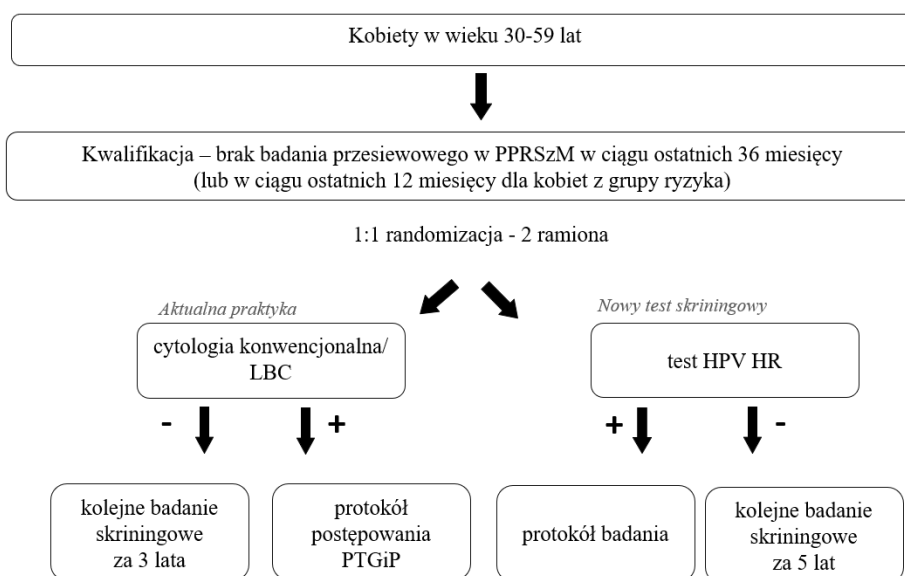
(wycinek i/lub wyskrobiny z kanału szyjki macicy/pobranie materiału pętlą elektryczną). Kobiety z dodatnim wynikiem testu HPV HR i prawidłowym wynikiem LBC zostały zaproszone na ponowne badanie LBC po 6 miesiącach. W przypadku uzyskania wyniku ASC-US i bardziej zaawansowanych zmian pacjentki kierowano na kolposkopię z obowiązkową weryfikacją histopatologiczną, natomiast u kobiet z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego z pobranego już materiału wykonywane były badania dodatkowe: test CINtec® PLUS Cytology i test metylacyjny QIASURE. Jeżeli wynik przynajmniej jednego z testów był dodatni, kobiety kierowano na kolposkopię z weryfikacją histopatologiczną. Jeśli wyniki obu testów były negatywne, kobieta powracała do skriningu w skróconym interwale, a kolejne badanie przesiewowe powinna wykonać za 3 lata. Dla wszystkich badań kolposkopowych wykonanych w ramach projektu postępowanie uzależnione było od wyniku histopatologicznego i decyzji lekarza kolposkopisty, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Algorytm postępowania w projekcie przedstawiono na wykresie 1.

Postępowanie w ramieniu cytologicznym było oparte na standardowym algorytmie w PPRSzM, który został oparty na rekomendacjach PTG [87]. Wszystkie rozmazy cytologiczne w projekcie (w obu ramionach) interpretowano zgodnie z TBS 2014. Jeśli wynik przesiewowej cytologii był ujemny w ramieniu cytologicznym, to ponowne badanie przesiewowe zaplanowane zostało zgodnie z interwałem po 3 latach lub po roku w przypadku kobiet z grupy podwyższonego ryzyka. Kobiety z nieprawidłowymi wynikami cytologii zostały poddane dodatkowym badaniom w ramach Programu pod postacią:

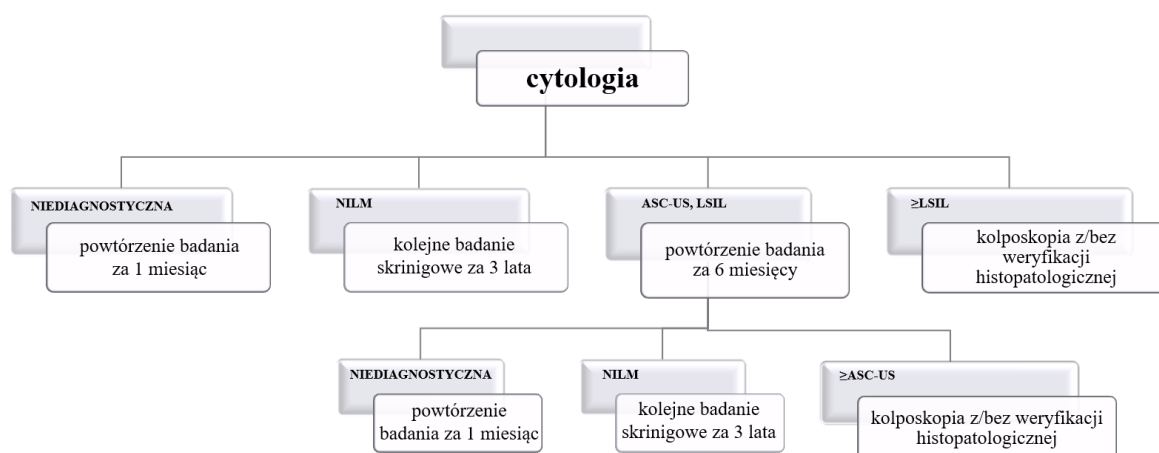
- powtórnego wymazu cytologicznego za 6 miesięcy w przypadku ASC-US, LSIL,
- kolposkopii (z weryfikacją/bez weryfikacji histopatologicznej) w przypadku powtórnego ASC-US, pierwszego lub powtórnego wyniku LSIL lub pierwszej obserwacji atypowych komórek płaskonabłonkowych – ASC-H, HSIL, AGC, SCC, AIC.

Szczegółowy algorytm badania został przedstawiony na wykresie 2.

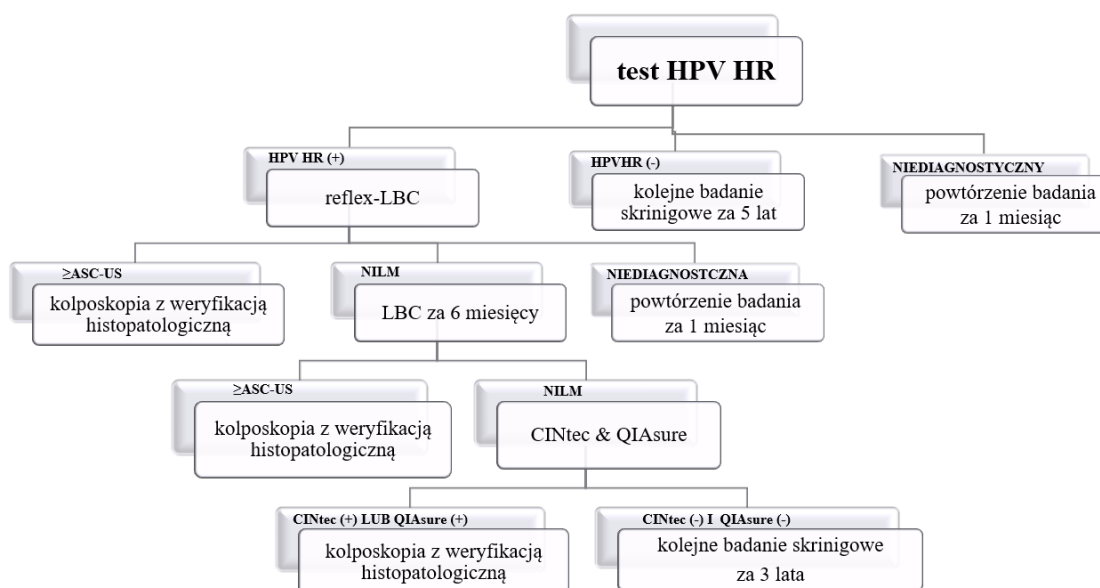
Wykres 1. Algorytm randomizacji kobiet rekrutowanych do projektu



Wykres 2. Algorytm badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu cytologicznym (A) i w ramieniu HPV (B)



A.



B.

5.3. Ramię interwencyjne

5.3.1. Procedury i interwencje medyczne

Procedury i interwencje medyczne przewidziane dla pacjentek zakwalifikowanych do ramienia HPV obejmowały:

- pobranie wymazu z kanału i tarczy części pochwowej szyjki macicy,
- wykonanie testu molekularnego w kierunku HPV HR,
- wykonanie LBC w przypadku dodatniego wyniku testu HPV HR z tej samej próbki oraz jej ocena przez cytodiagnostę (tzw. pierwsza LBC),
- ponowne pobranie wymazu z tarczy i kanału szyjki macicy i ponowne wykonanie LBC po 6 miesiącach od ujemnego wyniku pierwszej LBC wykonanej po dodatnim wyniku testu HPV HR oraz jej ocena przez cytodiagnostę (tzw. druga LBC),
- wykonanie badania immunocytochemicznego (CINtec® PLUS Cytology) i testu metylacyjnego QIASURE u pacjentek z prawidłowym wynikiem drugiej LBC,
- wykonanie badania kolposkopowego z weryfikacją histopatologiczną w przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego pierwszej lub drugiej LBC,

- wykonanie badania kolposkopowego z weryfikacją histopatologiczną po dodatnim wyniku diagnostyki immunocytochemicznej/molekularnej wykonanej po uzyskaniu prawidłowego wyniku drugiej LBC.

Uzyskiwane wyniki ww. procedur były rejestrowane w centralnej bazie danych SIMP.

5.3.1.1. Test molekularny w kierunku HPV HR

U pacjentek, które zostały losowo zakwalifikowane do ramienia interwencyjnego, pobierano rozmaz cytologiczny z szyjki macicy, z którego następnie wykonywano test HPV HR. Rozmaz był pobierany przy pomocy odpowiedniej szczoteczki, która musiała spełnić określone kryteria jakości. Kryteria jakości szczoteczki cytologicznej obejmowały następujące wymagania:

- a) zalecana przez Europejskie wytyczne dotyczące zapewniania jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy [47],
- b) powszechnie stosowana w badaniach profilaktycznych w kierunku RSM,
- c) spełnia wymagania określone przez PTG [87],
- d) umożliwia pobranie materiału, który następnie może zostać wykorzystany do badania HPV HR oraz wykonania cienkowskładkowego rozmazu cytologicznego,
- e) spełnia określone wymagania odnoszące się do:
 - jakości włosków – włoski szczoteczki powinny mieć odpowiednią sztywność, być właściwie wyprofilowane i wykończone, bez nierówności na obrzeżach oraz ostrych wypustek,
 - kształtu – kształt szczoteczki powinien być odpowiednio zaprojektowany, tak aby włoski objęły całą konieczną do zbadania powierzchnię szyjki macicy. Podstawa główki nie może być zbyt szeroka, powinna swobodnie mieścić się we wzierniku oraz posiadać gładkie obrzeże,
 - mechanizmu mocującego – „główka” szczoteczki powinna być właściwie osadzona na trzonku, nie powinna obracać się wokół trzonka [47] i jednocześnie powinna umożliwiać oddzielenie „główki” szczoteczki od trzonka w celu umieszczenia „główki” w pojemniku do pobrań,
 - „główki” szczoteczki – odpowiednia wielkość „główki” zapewni zmieszczenie się do pojemnika z podłożem LBC.

Testy HPV HR wykorzystywane w projekcie mogły pochodzić od różnych producentów, jednak wszystkie spełniały wskazane kryteria jakości. Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę testów HPV HR wykorzystywanych w „Pilotażu badań HPV-DNA”.

Test HPV HR:

- wykrywa DNA (kwasu deoksyrybonukleinowego wirusa brodawczaka ludzkiego – DNA HPV),
- jest wykonywany na aparaturze stosowanej do diagnostyki medycznej *in vitro*, spełniającej wymogi Ustawy o wyrobach medycznych z dnia 20 maja 2010 r. (Dz. U. 2020 poz. 186) [88],
- posiada pozytywną walidację kliniczną na co najmniej jednej z edycji platformy VALGENT 1/2/3/4 [89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98],
- spełnia kryteria Meijera [99],
- posiada certyfikat CE-IVD,
- wykrywa genotypy HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 59, 66, 68 [100],
- umożliwia kontrolę obecności materiału biologicznego w próbce,
- w 100% zgodny z wymogami producenta i niemodyfikowany przez laboratorium.

Testy HPV HR były wykonywane na podłożach umożliwiających wykonanie zarówno badania molekularnego, jak i rozmazu cytologicznego. Wszystkie wykorzystywane platformy posiadały walidację kliniczną i umożliwiały redukcję co najmniej 80% elementów utrudniających prawidłową ocenę morfologii komórek nabłonkowych [101, 102].

5.3.1.2. Cytologia na podłożu płynnym

W projekcie cytologia na podłożu płynnym służyła jako test selekcji dla pacjentek z dodatnim wynikiem HPV HR i była wykonywana z tej samej próbki, co badanie molekularne, tylko przy jego dodatnim wyniku. Rozmazy były interpretowane przez cytodiagnostów zgodnie z TBS 2014. Dla nieprawidłowych wyników LBC ($\geq$ ASC-US) pacjentki kierowano na kolposkopię z obowiązkową weryfikacją histopatologiczną i od jej wyniku zależne było dalsze postępowanie. Kobiety z prawidłowym wynikiem LBC

(NILM, ang. *no intraepithelial lesion or malignancy*) kierowano na kolejne badanie LBC za 6 miesięcy, a dalsze zalecenia były ustalane w zależności od uzyskanego wyniku. Pacjentki po 6 miesiącach zgłaszały się na LBC do tego samego ośrodka, w którym był pobrany rozmaz podczas poprzedniego badania. Kobiety z nieprawidłowym wynikiem ($\geq$ ASC-US) kierowano na kolposkopię z obowiązkową biopsją, zaś próbki kobiet z 2. prawidłowym wynikiem LBC przesyłano do NIO-PIB w celu wykonania dodatkowych badań diagnostycznych: testu immunocytochemicznego CINtec® PLUS Cytology i testu metylacyjnego QIASURE. Dalsze postępowanie było zależne od ich wyniku.

5.3.1.3. Kolposkopia z weryfikacją histopatologiczną

Badanie kolposkopowe z weryfikacją histopatologiczną było wykonywane w „Pilotażu badań HPV-DNA” zgodnie z wytycznymi PPRSzM oraz aktualną praktyką kliniczną obowiązującą w danym ośrodku, z zastrzeżeniem, że nawet w przypadku braku nieprawidłowych obrazów kolposkopowych zostanie uzyskany i oceniony materiał tkankowy z co najmniej jednego wycinka z tarczy szyjki macicy lub/i wyskrobin z kanału szyjki macicy lub/i materiału tkankowego pobranego pętlą elektryczną w zależności od indywidualnej decyzji kolposkopisty. Uzyskanie wyniku badania histopatologicznego było niezbędne do ewaluacji punktów końcowych całego projektu. Zgodnie z protokołem badania, kolposkopia z pobraniem materiału tkankowego do oceny histopatologicznej odbywała się jednocześnie, tj. podczas jednej wizyty. Wszystkie wyniki na bieżąco uzupełniano w SIMP.

W przypadku rozpoznania nowotworu dana pracownia etapu diagnostyki pogłębionej, tj. w której wykonano kolposkopię, miała obowiązek zgłosić do regionalnego rejestru nowotworów uzyskanie dodatniego wyniku badania na kartach zgłoszenia nowotworu złośliwego Mz/N1-a z dopiskiem „S” (skrining) oraz wystawić kartę diagnostyki i leczenia onkologicznego tzw. DILO.

5.3.1.4. Badania dodatkowe: CINtec® PLUS Cytology i test metylacyjny QIASURE

CINtec® PLUS Cytology to test immunocytochemiczny pozwalający na jednoczasową ocenę ekspresji białek p16 i Ki-67 w komórkach nabłonka szyjki macicy. Równoczesowa ekspresja tych białek jest związana z podwyższonym ryzykiem

HSIL [104]. Test metylacyjny QIASURE to badanie mające na celu detekcję hipermetylacji promotorów genów FAM19A4 i hsa-mir124-2. Metylacja tych genów wskazuje także na ryzyko zmian śródnowotworowych o wysokim potencjale progresji do RSM [104]. W czasie realizacji niniejszego projektu protokół badania został uzupełniony o zastosowanie tych metod w związku z pojawianiem się nowych protokołów weryfikacji dodatnich wyników HPV HR w programach profilaktyki na świecie. Metody te wdrożono do projektu w celu weryfikacji ich wartości diagnostycznej u pacjentek z dodatnim wynikiem HPV HR i dwoma ujemnymi wynikami LBC oraz zapewnienia dodatkowego bezpieczeństwa pacjentkom. Po modyfikacji protokołu, w przypadku uzyskania dodatniego wyniku obu lub jednego z testów, pacjentkę kierowano na kolposkopię z obowiązkową weryfikacją histopatologiczną. Gdy wynik obu badań był ujemny, zalecano wykonanie kolejnego badania skriningowego w skróconym interwale za 3 lata.

Badania dodatkowe (CINtec[®] PLUS Cytology i test metylacyjny QIASURE) były realizowane w NIO-PIB na materiale przesyłanym przez ośrodki współpracujące. Materiał był przekazywany do NIO-PIB zgodnie z opracowaną procedurą. Transport z ośrodków współpracujących odbywał się przynajmniej raz w miesiącu, w ściśle określonych warunkach, tj. w temp. 15–30°C dla materiału <3 tygodni od dnia pobrania lub w temp. 2–10°C dla materiału >3 tygodni od dnia pobrania. Każda przesyłka była oznakowana symbolem „materiał zakaźny”. Za skompletowanie dokumentacji medycznej, tj. Ankiety dla kobiet objętych populacyjnym programem wczesnego wykrywania raka szyjki macicy i kopii Formularza zgody, przygotowanie przesyłki z materiałem i zapakowanie jej w taki sposób, aby jej zawartość była niedostępna dla kuriera i widoczna dopiero po otwarciu przesyłki, odpowiedzialny był koordynator „Pilotażu HPV-DNA” z danego ośrodka współpracującego. Przy odbiorze materiału w NIO-PIB następowała weryfikacja zgodności przekazywanego materiału z załączoną dokumentacją medyczną, a wszystkie nieprawidłowości były odnotowywane w protokole zdawczo-odbiorczym. W celu zapewnienia dodatkowego bezpieczeństwa przekazywanych próbek przy każdym transporcie wysyłany był w wersji elektronicznej „Protokół przekazania/przyjęcia materiału”, zawierający dane pacjentek, których materiał biologiczny został przesłany do bankowania. Wszystkie pliki „Protokołu przekazania/przyjęcia materiału” były wysyłane elektronicznie z zachowaniem ochrony wrażliwych danych osobowych.

5.4. Ramię kontrolne – aktualna praktyka kliniczna

W ramieniu kontrolnym wszystkie procedury były wykonywane zgodnie z aktualną praktyką kliniczną i zaleceniami PTG wdrożonymi do PPRSzM [87]. Cytologia konwencjonalna (lub LBC w Poradni profilaktyki raka szyjki macicy NIO-PIB) jest obecnie podstawowym narzędziem przesiewowym stosowanym w Polsce. Wymazy cytologiczne z tarczy i kanału szyjki macicy pobierane były przez położne lub ginekologów za pomocą szczoteczki cytologicznej i umieszczane na szkiełku podstawowym w przypadku cytologii konwencjonalnej lub w odpowiednim podłożu płynnym dla LBC [105]. Rozmazy interpretowano zgodnie z TBS 2014, a postępowanie uzależniano od wyniku badania.

Aktualnie test HPV HR zalecany do segregacji ASC-US i LSIL nie jest dostępny w Programie, ale może być wykonany w ramach świadczeń ginekologicznych refundowanych przez NFZ [64]. W przypadku ujemnego wyniku cytologii przesiewowej ponowne badanie zalecano po 3 latach. Dokumentacja medyczna wszystkich zabiegów wykonywanych w ramach PPRSzM jest przechowywana w formie elektronicznej w SIMP.

6. Wyniki i analiza

6.1. Kwalifikacja do badania

W niniejszej pracy przedstawiono analizy na podstawie wyników badań u kobiet zrekrutowanych do projektu w okresie od dnia 29 października 2019 roku do 3 listopada 2022 roku, w którym zakończono rekrutację do projektu, osiągając zaplanowaną wielkość próby. Wyniki badań diagnostyki pogłębionej obejmowały okres do dnia 31 grudnia 2022 roku.

Do ramienia badanego (test HPV HR) zrekrutowano 16 798 pacjentek, u których wykonano 16 869 testów HPV HR. 87 kobiet otrzymało niediagnostyczny wynik testu HPV HR. Na powtórne badanie zgłosiło się 69 pacjentek, a 67 z nich uzyskało wynik diagnostyczny, natomiast 2 kobiety otrzymały ponownie wynik niediagnostyczny. Test HPV HR u tych pacjentek powtórzono po raz kolejny uzyskując wynik diagnostyczny. Ostatecznie otrzymano: 1231 (7,33%) testów pozytywnych, 15 552 (92,6%) negatywnych i 15 (0,1%) badań niediagnostycznych.

U 1231 pacjentek z dodatnim wynikiem testu HPV HR wykonano LBC z tej samej próbki (tzw. pierwsza LBC). Stwierdzono 557 (45,25%) nieprawidłowych wyników badania cytologicznego: 226 ASC-US (18,36%), 234 LSIL (19%), 54 ASC-H (4,39%), 36 HSIL (2,92%), 1 SCC (0,08%), 6 AGC (0,49%). 2 rozmazy nie nadawały się do oceny i wykonano je ponownie, uzyskując 1 NILM i 1 rozmaz, który ponownie nie nadawał się do oceny, a pacjentka nie powtórzyła badania. Kobiety z nieprawidłowym wynikiem pierwszej LBC zostały skierowane na badanie kolposkopowe z biopsją. Wystawiono łącznie 557 skierowań, jednak na badanie zgłosiło się 479 (86%) pacjentek. W badaniu histopatologicznym pobranych wycinków podczas kolposkopii stwierdzono: 174 CIN1, 55 CIN2, 44 CIN3 i 6 inwazyjnych RSM, co pośród dodatnich wyników testu HPV HR stanowi odpowiednio 14,13%, 4,47%, 3,57% oraz 0,49%. W 189 (15,35%) przypadkach nie stwierdzono zmian w badaniu histopatologicznym. 11 pacjentek nie posiadało wyniku badania histopatologicznego.

672 (54,59%) pacjentek uzyskało prawidłowy wynik pierwszej LBC – NILM i zostały one skierowane na powtórny LBC po 6 miesiącach (tzw. drugą LBC). Ostatecznie badanie wykonało 417 (62,05%) kobiet, a 91 (21,82%) spośród nich uzyskało wynik nieprawidłowy tj. 55 (13,19%) ASC-US, 26 (6,24%) LSIL, 8 (1,92%) ASC-H, 1 (0,24%) HSIL i 1 (0,24%) AGC. Pacjentki te zostały skierowane na kolposkopię

z weryfikacją histopatologiczną, jednak badanie wykonało 69 pacjentek (75,82%). W badaniu histopatologicznym pobranych wycinków stwierdzono 31 CIN1, 5 CIN2, 5 CIN3, co pośród wyników dodatnich testu HPV HR stanowi odpowiednio 2,52%, 0,41%, 0,41%. W 28 (2,27%) przypadkach nie stwierdzono zmian w badaniu histopatologicznym.

U 326 pacjentek oceniono wynik drugiej LBC jako NILM (71,18%) i kobiety te otrzymały skierowanie na badania dodatkowe: test CINtec® PLUS Cytology i test metylacyjny QIASURE. Z uwagi na uzyskane wyniki niediagnostyczne i powtórne wykonania testów, do dnia przeprowadzenia analizy wykonano łącznie 330 badań dodatkowych, spośród których 67 pacjentek (20,3%) otrzymało wynik dodatni jednego lub obu testów i zostało skierowanych na kolposkopię z biopsją. Uzyskano 37 wyników badań histopatologicznych wycinków pobranych podczas kolposkopii i stwierdzono: 12 CIN1, 5 CIN2, 1 CIN3, co pośród wyników dodatnich testu HPV HR stanowi odpowiednio 0,97%, 0,41%, 0,08%. W 19 (1,54%) przypadkach nie stwierdzono zmian w badaniu histopatologicznym.

U pacjentek poddanych dalszej diagnostyce w ramieniu HPV (zarówno po pierwszej LBC, drugiej LBC oraz badaniach dodatkowych) stwierdzono: 217 CIN1, 65 CIN2, 50 CIN3 oraz 6 inwazyjnych RSM, co pośród wyników dodatnich testu HPV HR stanowi odpowiednio 17,62%, 5,28%, 4,06% oraz 0,49%.

Do ramienia kontrolnego (cytologicznego) zrekrutowano 16 697 kobiet, u których wykonano 16 705 badań cytologicznych. Pierwotnie 15 badań nie nadawało się do oceny. Cytologię powtórzyło 8 pacjentek. Wykonane rozmazy nadawały się do oceny i zostały zakwalifikowane do analizy zgodnie z uzyskanym wynikiem. Otrzymano: 1113 (6,7%) wyników nieprawidłowych, w tym 670 (60,2%) ASC-US, 330 (30,65%) LSIL, 53 (4,76%) ASC-H, 46 (4,13%) HSIL, 1 (0,09%) SCC, 13 (1,17%) AGC oraz 15 577 (93,3%) wyników prawidłowych, a 7 (0,04%) rozmazów nie nadawało się do oceny.

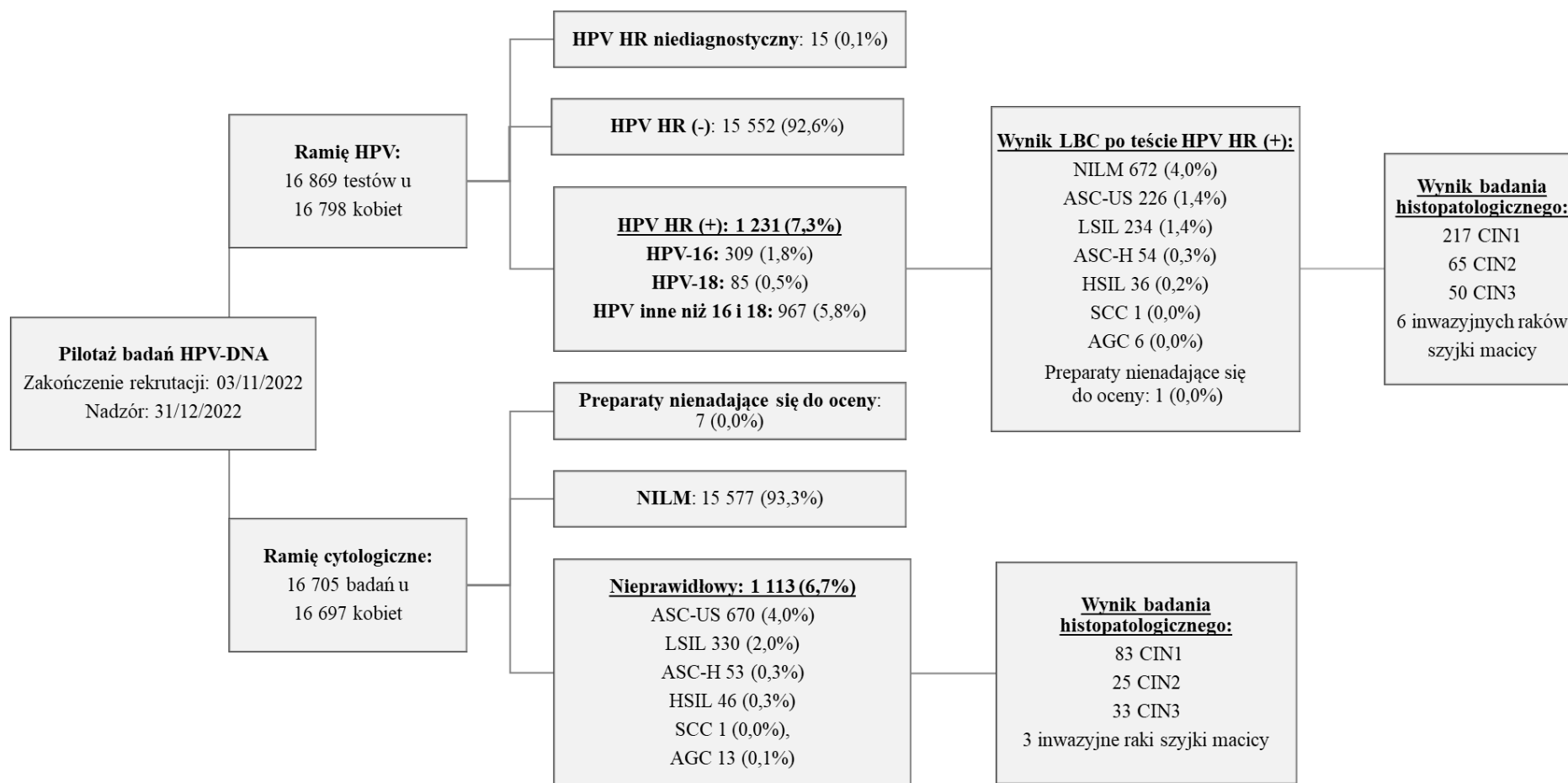
Zgodnie z algorytmem postępowania obowiązującym w ramieniu cytologicznym oraz indywidualnymi zaleceniami lekarzy ginekologów, dla pacjentek z nieprawidłowym wynikiem cytologii, w ramach dalszej diagnostyki, wydano 1852 skierowania na kolejne badanie cytologiczne, z których wykonanych zostało 569 (30,72%) oraz 333 skierowania na kolposkopię z/bez weryfikacji histopatologicznej, na którą zgłosiło się 239 (83,78%) pacjentek. Wraz z badaniami wykonanymi w ramach dalszej diagnostyki, w ramieniu cytologicznym pacjentki łącznie wykonały 353 kolposkopie. Wyniki badań wykonanych

poza Programem, uzyskano dzięki aktywnemu monitorowaniu losów kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania przesiewowego, prowadzonego przez koordynatorów Pilotażu w NIO PIB i ośrodkach współpracujących.

W ramieniu cytologicznym na podstawie badań histopatologicznych wycinków pobranych podczas kolposkopii stwierdzono: 83 CIN1, 25 CIN2, 33 CIN3 oraz 3 inwazyjne RSM, co pośród nieprawidłowych wyników przesiewowego badania cytologicznego stanowi odpowiednio 7,46%, 2,25%, 2,97% oraz 0,27%. W 179 (16,08%) przypadkach nie stwierdzono zmian w badaniu histopatologicznym.

Wyniki „Pilotażu badań HPV-DNA” przedstawiono na wykresie 3. według schematu Consort.

Wykres 3. Wyniki „Pilotażu badań HPV-DNA” po zakończeniu rekrutacji pacjentek do badania



6.2. Charakterystyka grupy badanej

Charakterystykę badanych grup uzyskano na podstawie danych zawartych w „Ankiecie dla kobiet objętych populacyjnym programem wczesnego wykrywania raka szyjki macicy” przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej

Grupa badana	Ramię HPV, n= 16 798	Ramię cytologiczne, n=16 697	p-value	Test
Wiek, mediana (IQR)	45 (14)	45 (14)	0,798	U Mann-Whitney
Wykształcenie, n (%)				
Niepełne podstawowe/podstawowe	242 (1,67)	252 (1,79)	0,723	chi
Zasadnicze zawodowe/średnie	5350 (36,98)	5177 (36,8)		
Niepełne wyższe/wyższe	8874 (61,34)	8640 (61,41)		
Rodzaj wykonywanej pracy, n (%)				
Pracownik fizyczny/rolnik	3302 (22,86)	3350 (23,8)	0,165	chi
Pracownik umysłowy/uczeń	8865 (61,38)	8517 (60,52)		
Emeryt/rencista/inny	2276 (15,76)	2207 (15,68)		
Palenie papierosów, n (%)				
Nie	13 692 (81,51)	13 617 (81,55)	0,992	chi
W przeszłości	798 (4,75)	789 (4,73)		
Tak	2308 (13,74)	2291 (13,72)		
Stosowanie antykoncepcji hormonalnej, n (%)	1180 (7,02)	1149 (6,88)	0,607	chi

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, n (%)	1193 (7,1)	1120 (6,71)	0,155	chi
Stosowanie wkładki wewnątrzmacicznej, n (%)	880 (5,24)	786 (4,71)	0,025	chi
Stosowanie leków immunosupresyjnych, n (%)	66 (0,39)	42 (0,25)	0,023	chi
Zakażenie HIV, n (%)	6 (0,04)	3 (0,02)	0,508	Fisher
Zakażenie HPV HR, n (%)	386 (2,30)	350 (2,10)	0,208	chi
Odchylenie w ocenie makroskopowej szyjki macicy, n (%)	3980 (23,69)	3871 (23,18)	0,271	chi
Stan zapalny szyjki macicy, n (%)	112 (0,67)	109 (0,65)	0,875	chi
Kłykcina/brodawczak, n (%)	7 (0,04)	4 (0,02)	0,549	Fisher
Erytroplakia, n (%)	1656 (9,86)	1613 (9,66)	0,542	chi
Zniekształcenie szyjki macicy, n (%)	690 (4,11)	653 (3,91)	0,359	chi
Przerost szyjki macicy, n (%)	870 (5,18)	831 (4,98)	0,399	chi
Polip, n (%)	324 (1,93)	287 (1,72)	0,151	chi
Guz, n (%)	2 (0,01)	1 (0,01)	1,000	Fisher
Owrzodzenie, n (%)	1 (0,01)	5 (0,03)	0,124	Fisher
Inne, n (%)	1497 (8,91)	1513 (9,06)	0,632	chi

6.3. Wyniki

6.3.1. Odsetek nieprawidłowych wyników badań przesiewowych w obu ramionach

W ramieniu HPV uzyskano 1231 dodatnich wyników testu przesiewowego (7,33%, 6,94%–7,73% 95% CI).

W ramieniu cytologicznym stwierdzono 1113 nieprawidłowych wyników badania przesiewowego (tj. wynik cytologiczny ASC-US lub bardziej zaawansowany według

TBS), a uzyskany odsetek był istotnie niższy niż w ramieniu HPV (6,67%, 6,30%–7,05% 95% CI), $p=0,018$.

6.3.2. Skierowania na kolposkopię

6.3.2.1. Wskaźnik skierowań na kolposkopię i wykonania badania po skierowaniu w obu ramionach

Pośród 1231 kobiet z nieprawidłowym wynikiem testu przesiewowego, 557 (45,25%) pacjentek uzyskało nieprawidłowy wynik LBC wykonanej z tej samej próbki i zostało skierowanych na kolposkopię z obowiązkowym pobraniem wycinka do badania histopatologicznego. Na badanie zgłosiło się 479 kobiet, czyli 86% skierowanych pacjentek. U 91 (21,82%) pacjentek z dodatnim wynikiem testu HPV HR i prawidłowym wynikiem tzw. pierwszej LBC, które zgłosiły się na powtórny LBC po 6 miesiącach, stwierdzono wynik $\geq$ ASC-US i zostały one skierowane na badanie kolposkopowe z biopsją. W ostateczności badanie wykonało 69 (75,82%) kobiet. U kobiet z prawidłowym wynikiem drugiej LBC, u których wykonano badania dodatkowe, 67 pacjentek uzyskało nieprawidłowy wynik jednego lub obu testów: CINtec[®] PLUS Cytology/testu metylacyjnego QIASURE. Do dnia przeprowadzenia analizy skierowanie na kolposkopię z biopsją otrzymało 65 kobiet, a badanie wykonało 37 (56,92%) pacjentek. W ramieniu HPV wystawiono łącznie 713 skierowań na badanie kolposkopowe (4,24%; 3,95%–4,56% 95% CI).

Dla 1113 kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego, zgodnie z algorytmem postępowania w ramieniu kontrolnym i zaleceniami lekarzy ginekologów, wystawiono 1852 skierowań na powtórne badania cytologiczne i 333 (29,92%) skierowań na kolposkopię. Badanie wykonało odpowiednio 565 (30,5%) i 279 (83,78%) pacjentek. Z uwagi na aktywne prowadzenie monitorowania losów pacjentek, pozyskano dane na temat skierowań i badań wykonanych poza PPRSzM w ramach dalszej diagnostyki. W ramieniu kontrolnym łącznie wystawiono 428 skierowań na kolposkopię (2,56%; 2,33%–2,81% 95% CI).

Odsetek skierowanych na kolposkopię kobiet był istotnie wyższy w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego ($p<0,001$). Zgłaszalność na kolposkopię po skierowaniu nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami ($p=0,949$) i wyniosła 82,33% w ramieniu HPV ($n=587/713$, 79,35–84,96% 95%, CI) oraz 82,48% w ramieniu

cytologicznym (n=353/428, 78,57%–85,80% 95% CI). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Liczba i wskaźnik (odsetek) skierowań na kolposkopię oraz liczba i wskaźnik (odsetek) wykonanych badania kolposkopowego u skierowanych pacjentek.

	Liczba i wskaźnik skierowań na kolposkopię				Liczba i wskaźnik wykonanych badania kolposkopowego po skierowaniu			
	Liczba	%	95% CI		Liczba	%	95% CI	
Ramię HPV	713	4,24	3,95	4,56	587	82,33	79,35	84,96
Ramię cytologiczne	428	2,56	2,33	2,81	353	82,48	78,57	85,80

6.3.2.2. Pozytywna wartość predykcyjna skierowań na kolposkopię i wykonanych kolposkopii

Pozytywna wartość predykcyjna skierowań na kolposkopię (PPV, ang. *positive predictive value*) różniła się w zależności od wykrytego stopnia zmian szyjki macicy. Najbardziej zróżnicowane wartości stwierdzono dla zmian CIN1, które w ramieniu HPV były istotnie wyższe i w porównaniu do ramienia cytologicznego wyniosły odpowiednio 30,43% (27,16–33,92 95% CI) i 19,39% (15,91–23,43 95% CI). PPV wykonanych kolposkopii różniła się w zależności od wykrytego stopnia zmian szyjki macicy. Analogicznie najbardziej zróżnicowane wartości stwierdzono dla zmian CIN1, gdzie w ramieniu HPV były istotnie wyższe i w porównaniu do ramienia cytologicznego wyniosły odpowiednio 36,97% (33,15–40,96 95% CI) i 23,51% (19,37–28,24 95% CI). W tabeli 4. Przedstawiono szczegółowe wyniki analizy.

Tabela 4. Pozytywna wartość predykcyjna skierowań na kolposkopię w obu ramionach

Wynik badania histopatologicznego	Pozytywna wartość predykcyjna (PPV, %)											
	Skierowania na kolposkopię						Kolposkopia					
	Ramie HPV			Ramie cytologiczne			Ramie HPV			Ramie cytologiczne		
	PPV	95% CI		PPV	95% CI		PPV	95% CI		PPV	95% CI	
CIN1	30,43	27,16	33,92	19,39	15,91	23,43	36,97	33,15	40,96	23,51	19,37	28,24
CIN2+	16,97	14,39	19,91	14,02	11,03	17,65	20,61	17,53	24,09	17,00	13,42	21,30
CIN3+	7,85	6,09	10,07	8,18	5,92	11,19	9,54	7,41	12,20	9,92	7,20	13,51
RSM	0,84	0,38	1,86	0,70	0,23	2,16	1,02	0,46	2,26	0,85	0,27	2,61

6.3.3. Odsetek wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian CIN2+ w obu ramionach w analizie ITT (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek wykrytych i potwierdzonych w badaniu histopatologicznym zmian CIN2+ w obu ramionach w analizie ITT. Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że odsetek ten był prawie 2-krotnie wyższy w ramieniu HPV i wyniósł 0,72% (0,60–0,86 95% CI) w porównaniu do ramienia cytologicznego, w którym osiągnął 0,37% (0,28–0,47 95% CI) $p < 0,001$. Iloraz/stosunek współczynników wykrywalności zmian CIN2+ w ramieniu HPV vs. cytologicznym wyniósł 1,97 (1,43–2,73 95% CI). Szczegółowe wyniki zostały umieszczone w tabeli 5.

6.3.4. Odsetek wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian CIN3+, CIN1 w analizie ITT

Odsetek wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian CIN3+ w analizie ITT w ramieniu HPV był 1,5-krotnie wyższy niż w ramieniu cytologicznym i wyniósł 0,33% (0,26–0,43 95% CI), a w ramieniu kontrolnym 0,22% (0,16–0,30 95% CI) $p < 0,039$. Odsetek wykrytych i potwierdzonych histologicznie zmian CIN1 w analizie ITT również był ponad 2,6-krotnie wyższy w ramieniu HPV i równał się 1,29% (1,13–1,47 95% CI) vs. 0,50 (0,40–0,62 95% CI) $p < 0,001$. Szczegółowe wyniki zostały zestawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Odsetki wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian CIN1, CIN2+, CIN3+ w obu ramionach w analizie ITT

Rodzaj analizy	Rodzaj wykrytych zmian	Odsetek wykrytych zmian (DR, %)								
		Ramię HPV				Ramię cytologiczne				p-val
		Liczba	DR	95% CI		Liczba	DR	95% CI		
ITT	CIN1	217	1,29	1,13	1,47	83	0,50	0,40	0,62	<0,001
	CIN2+	121	0,72	0,60	0,86	61	0,37	0,28	0,47	<0,001
	CIN3+	56	0,33	0,26	0,43	36	0,22	0,16	0,30	0,039
	RSM	6	0,04	0,02	0,08	3	0,02	0,01	0,06	0,322
ITT (bez uwzględnienia badań dodatkowych)	CIN1	205	1,22	1,07	1,40	83	0,50	0,40	0,62	<0,001
	CIN2+	115	0,69	0,57	0,82	61	0,37	0,28	0,47	<0,001
	CIN3+	55	0,33	0,25	0,43	36	0,22	0,16	0,30	0,048
	RSM	6	0,04	0,02	0,08	3	0,02	0,01	0,06	0,320

6.3.5. Odsetek wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian CIN1, CIN2+, CIN3+, RSM w analizie PP

Z analizy PP (ang. *per protocol*, analiza zgodna z protokołem) wykluczono pacjentki nieprzestrzegające protokołu badania. Ze względu na stosowaną przez klinicystów częściową dowolność w zlecaniu badań diagnostycznych u kobiet z nieprawidłowym wynikiem w ramieniu cytologicznym jednoznaczne stwierdzenie postępowania zgodnego z protokołem było utrudnione. Uznano, że obecność wyniku badania histopatologicznego wskazuje na postępowanie zgodne z zaplanowanym schematem. Z analizy wykluczono kobiety, które nie zastosowały się do ostatniego zalecenia. Wyniki uzyskane w analizie PP niemal dokładnie odzwierciedlają wyniki uzyskane w ITT.

Odsetek wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian szyjki macicy w ramieniu HPV był istotnie wyższy dla CIN1 ($p<0,001$), CIN2+ ($p<0,001$) i CIN3+ ($p<0,048$). Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej dla RSM $p=0,508$. W tabeli 6. przedstawiono szczegółowe wyniki wykrytych zmian histopatologicznych w obu ramionach w analizie PP.

Tabela 6. Odsetek wykrytych histopatologicznie zmian CIN1, CIN2+, CIN3+ i RSM w obu ramionach w analizie PP

Rodzaj analizy	Rodzaj wykrytych zmian	Odsetek wykrytych zmian (DR, %)								
		Ramię HPV				Ramię cytologiczne				p-val
		Liczba	DR	95% CI		Liczba	DR	95% CI		
PP (z wyłączeniem: wszystkich pacjentek bez wyniku hist-pat, które nie zastosowały się do ostatniego zalecenia)	CIN1	217	1,31	1,14	1,49	83	0,51	0,41	0,63	<0,001
	CIN2+	121	0,73	0,61	0,87	61	0,37	0,29	0,48	<0,001
	CIN3+	56	0,34	0,26	0,44	36	0,22	0,16	0,30	0,043
	RSM	6	0,04	0,02	0,08	3	0,02	0,01	0,06	0,508

6.3.6. Badania dodatkowe u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV HR i dwukrotnie ujemnym wynikiem badania cytologicznego – test CINtec® PLUS CYTOLOGY i test metylacyjny QIASURE

6.3.6.1. Realizacja badań dodatkowych

Do dnia 31 grudnia 2022 roku wykonano 330 badań CINtec® PLUS Cytology i testów metylacyjnych QIASURE. Każda pacjentka z dodatnim wynikiem jednego lub obu testów była kierowana na kolposkopię z obowiązkową weryfikacją histopatologiczną, natomiast uzyskanie wyniku negatywnego obu testów powodowało powrót pacjentki do skринingu w skróconym interwale 3 lat. Uzyskano 20 dodatnich wyników testu CINtec® PLUS Cytology i 52 dodatnie wyniki testu metylacyjnego QIASURE. W 5 spośród tych przypadków wynik był dodatni w obu badaniach. Szczegółowe dane dotyczące wyników wykonanych badań dodatkowych przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Zestawienie wykonanych badań dodatkowych: testu CINtec® PLUS Cytology i testu metylacyjnego QIASURE

Test metylacyjny QIASURE	Test CINtec® PLUS Cytology				
	Brak wyniku	Niediagnostyczny	Ujemny (-)	Dodatni (+)	Razem
Brak wyniku	33	0	14	2	49
Niediagnostyczny	0	1	1	0	2
Ujemny (-)	0	3	211	13	227
Dodatni (+)	0	0	47	5	52
Razem	33	4	273	20	330

6.3.6.2. Odsetek wykrytych zmian CIN1, CIN2, CIN3 u pacjentek z dodatnim wynikiem HPV HR i z dwoma prawidłowymi wynikami badania cytologicznego oraz dodatnim wynikiem testu CINtec® PLUS Cytology i/lub testu metylacyjnego QIASURE

U pacjentek skierowanych do etapu diagnostyki pogłębionej, po uzyskaniu dodatniego wyniku jednego lub obu badań dodatkowych, w pobranych wycinkach podczas kolposkopii stwierdzono: 12 CIN1, 5 CIN2 (1,52%) i 1 CIN3 (0,3%), co pośród wykonanych badań dodatkowych stanowi odpowiednio: 3,63%, 1,52%, 0,3%. W 19 (5,76%) przypadkach nie stwierdzono zmian w badaniu histopatologicznym. Różnice te nie były istotne statystycznie. Wyniki dla poszczególnych testów przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Odsetek kobiet z dodatnimi wynikami badań dodatkowych: CINtec® PLUS Cytology i teście metylacyjnym QIASURE poddane weryfikacji kolposkopowo-histologicznej

Wynik badania histopatologicznego	Liczba (odsetek, %) wykrytych zmian
CINtec® PLUS Cytology (+) lub test metylacyjny QIASURE (+)	
Brak zmiany CIN	19 (5,76)
CIN1	12 (3,63)
CIN2	5 (1,52)
CIN3	1 (0,30)
CINtec® PLUS Cytology (+)	
Brak zmiany CIN lub łagodna zmiana	4 (1,21)
CIN1	2 (0,61)
CIN2	2 (0,61)
CIN3	0 (0,00)
Test metylacyjny QIASURE (+)	
Brak zmiany CIN lub łagodna zmiana	16 (4,85)
CIN1	10 (3,03)
CIN2	4 (1,21)
CIN3	1 (0,03)

7. Dyskusja

W niniejszej pracy przeprowadzono ocenę i porównanie skuteczności testu molekularnego HPV HR względem badania cytologicznego (konwencjonalnego lub na podłożu płynnym) w wykrywaniu stanów przedrakowych i/lub RSM u pacjentek zgłaszających się na badanie przesiewowe w ramach PPRSzM w Polsce. Na podstawie uzyskanych danych stwierdzono w ramieniu HPV wyższą wykrywalność zmian przedrakowych średniozaawansowanych i wyższych – CIN2+ i CIN3+, co jest zgodne dotychczasowymi wynikami przeprowadzonych badań [78, 77, 106, 76, 107]. Wyższa wykrywalność zmian CIN2+ i CIN3+ przy zastosowaniu badań molekularnych HPV HR w porównaniu do badań cytologicznych pozwala na postawienie trafnej diagnozy zaawansowanych stanów przedrakowych u większego odsetka kobiet biorących udział w skriningu. Prawidłowe leczenie i nadzór po leczeniu tych kobiet pozwoli zabezpieczyć je przed rozwojem inwazyjnego RSM. Wdrożenie diagnostyki HPV HR na skalę masową do PPRSzM w Polsce powinno umożliwić dalsze zmniejszenie zachorowalności i umieralności z powodu RSM.

Jednym z pierwszych randomizowanych badań na świecie, które wykazało przewagę testu HPV HR w stosunku do badania cytologicznego w wykrywaniu zmian CIN2+ było holenderskie badanie POBASCAM [76]. W projekcie wzięło udział ponad 44 000 kobiet, które losowo przydzielono do 2 grup: ramienia interwencyjnego, w którym wykonywano test HPV z cytologią, lub kontrolnego, w którym wykonywano wyłącznie cytologię. Innym badaniem, w którym potwierdzono wyższą czułość testu HPV niż cytologii w wykrywaniu zmian CIN2 jest randomizowane badanie SWEDESCREEN, przeprowadzone na grupie szwedzkich kobiet biorących udział w programie badań przesiewowych. W badaniu stwierdzono również, że interwał między kolejnymi rundami badań skriningowych opartych na HPV powinien wynosić 5 lat ze względu na niskie ryzyko rozwoju zmian CIN3+ po ujemnym wyniku testu HPV [108]. Kolejne badanie, które dostarczyło podobnych wniosków to ATHENA, przeprowadzone na populacji amerykańskich pacjentek. Wyniki wykazały, że czułość testu HPV HR w wykrywaniu zmian CIN3+ jest wyższa w stosunku do badania cytologicznego [77]. Badanie ARTISTIC [109], a następnie jego kontynuacja ARTISTIC RCT [106] przeprowadzone pośród angielskich pacjentek również potwierdziły, że badania przesiewowe oparte na teście HPV HR zapewniają wyższą ochronę przed rozwojem zmian przedrakowych wysokiego stopnia i inwazyjnym RSM w porównaniu z programem opartym na cytologii.

Program profilaktyki raka szyjki macicy z zastosowaniem testu HPV HR po raz pierwszy w Europie został wdrożony na poziomie regionalnym w 2012 roku we Włoszech. Jednakże to Turcja była pierwszym krajem, który wdrożył go na poziomie ogólnokrajowym (2014 r.), a wraz za nią Holandia (2017 r.), na podstawie której algorytmu postępowania został stworzony protokół niniejszego badania. W tamtym czasie był to jedyny wystandaryzowany i rutynowo stosowany schemat postępowania w skriningu opartym na teście HPV HR w codziennej praktyce klinicznej na świecie.

W trakcie realizacji „Pilotażu badań HPV-DNA” pojawiały się nowe doniesienia na temat zastosowania metod segregacji pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania przesiewowego. W 2019 roku zostały opublikowane rekomendacje ASCCP (ang. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*, Amerykańskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy) [39], które zalecały kierowanie kobiet HPV16/18 dodatnich z prawidłowym wynikiem cytologii („reflex” LBC) bezpośrednio na badanie kolposkopowe ze względu na bezpośrednie ryzyko rozwoju zmian CIN3+ przekraczające próg skierowań na kolposkopię [67]. W tym okresie pojawiły się także dane dotyczące zastosowania testów immunocytochemicznych i badań molekularnych (CINtec[®] PLUS Cytology/test metylacyjny QIASURE) w stratyfikacji ryzyka istnienia i rozwoju zmian przedrakowych dużego stopnia. Z uwagi na powyższe zdecydowano o rozbudowaniu protokołu badania i podjęto decyzję o wdrożeniu badania CINtec[®] PLUS Cytology i testu metylacyjnego QIASURE w dalszej diagnostyce dla kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV HR i dwukrotnie prawidłowym wynikiem cytologii. Wdrożenie badań do projektu pozwoliło na zabezpieczenie kobiet przed przeoczeniem rozwoju zmian przedrakowych i RSM oraz ocenę zastosowania obu testów w segregacji kobiet HPV HR-dodatnich.

Zastosowanie testu immunocytochemicznego w selekcji kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV HR i prawidłową cytologią oceniono m.in. w holenderskim badaniu przeprowadzonym na grupie kobiet uczestniczącej w populacyjnym programie badań przesiewowych. Wyniki wskazały, że czułość testu CINtec[®] PLUS Cytology w wykrywaniu zmian CIN3+ to 73,3%, a swoistość 70,0%, zaś skumulowane 5-letnie ryzyko rozwinięcia zmian CIN3 w przypadku wyniku ujemnego równa się 3,3%. W badaniu PALMS wykazano, że test immunocytochemiczny ma wyższą czułość w wykrywaniu zmian CIN2+ i podobną swoistość w stosunku do badania cytologicznego [110]. Metaanaliza obejmująca 43 badania dotyczące zastosowania testów metylacyjnych w wykrywaniu zmian CIN2+ potwierdziła, że czułość testów metylacyjnych wzrasta

wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania zmian przedrakowych, dlatego też test metylacyjny może posłużyć jako test selekcji w połączeniu z istniejącymi metodami przesiewowymi o wysokiej czułości, ale niższej swoistości, tj. z testami HPV HR [111].

Na podstawie wstępnie uzyskanych danych w „Pilotażu badań HPV-DNA” można wnioskować, że zastosowanie testu immunochemicznego i metylacyjnego w skriningu jest drogie i nie przynosi oczekiwanych efektów – badania powinny być wykonywane w określonych przypadkach i u wyselekcjonowanej grupy kobiet, a wykorzystanie ich w ramach rutynowego schematu badań przesiewowych najpewniej nie będzie efektywne kosztowo. Wybór protokołu segregacji jest istotnym elementem organizacji programu badań przesiewowych. Przy podejmowaniu decyzji należy wziąć pod uwagę akceptację proponowanych badań przez społeczeństwo, ich opłacalność względem zasobów finansowych przeznaczonych na profilaktykę, a przede wszystkim infrastrukturę medyczną i logistyczną w kraju.

W przeprowadzonym badaniu, zgodnie z przewidywaniami, stwierdzono wyższy odsetek wykrytych zmian niskiego stopnia – CIN1. Stanowi to istotne wyzwanie dla programu profilaktyki opartego na badaniu molekularnym. Większa wykrywalność zmian niskiego stopnia skutkuje koniecznością monitorowania losów większej liczby kobiet, zwiększoną liczbą kolposkopii i procedur zabiegowych [112], a tym samym zwiększonym obciążeniem poradni kolposkopowych, dodatkowymi kosztami i stresem dla pacjentek. W uniknięciu zbędnego leczenia kobiet ze zmianami CIN1, które posiadają bardzo duży potencjał samoistnej regresji, powinno pomóc wprowadzenie sztywnych protokołów diagnostyczno-terapeutycznych, których przestrzeganie byłoby obowiązkowe dla klinicystów. Ponadto coraz częściej rekomendowane jest opóźnienie czasu rozpoczęcia skriningu z 30. do 35. roku życia [113], co mogłoby pomóc w ograniczeniu ryzyka identyfikacji samoograniczających się zmian przedrakowych i szkodliwego dla zdrowia reprodukcyjnego kobiet leczenia.

Ważnym elementem skriningu opartego na teście HPV HR jest dobór odpowiedniej selekcji dla pacjentek z dodatnim wynikiem badania przesiewowego [114]. Do tej pory nie opracowano „złotego standardu” protokołu segregacji dla kobiet zakażonych onkogennymi genotypami HPV i ustalenie algorytmu postępowania dla tych kobiet nadal pozostaje wyzwaniem dla klinicystów. Na świecie wyraźnie dominują dwa protokoły selekcji. Pierwszy opiera się na wykonywaniu tzw. reflex-LBC, czyli cytologii na podłożu płynnym z tej samej próbki, po uzyskaniu dodatniego wyniku testu HPV HR (m.in. Holandia) [76]. W drugim algorytmie proponowanym przez ASCCP

i zastosowanym m.in. w Australii wykorzystuje się testy HPV HR z genotypowaniem HPV 16/18, a pacjentki z dodatnim wynikiem testu HPV HR 16/18 i prawidłowym rozmazem cytologii (NILM) są kierowane na kolposkopię [115, 39]. Wybór strategii selekcji dla pacjentek z dodatnim wynikiem badania przesiewowego powinien odbywać się zgodnie z ryzykiem wystąpienia zmian CIN3+.

Istotnym wyzwaniem skринingu opartego na badaniu molekularnym jest wyższy wskaźnik skierowań na dalszą diagnostykę, wynikający z niższej swoistości stosowanego testu przesiewowego. Prezentowane badanie potwierdziło, że wskaźnik skierowań na kolposkopię wyniósł 4,24% w ramieniu eksperymentalnym vs w ramieniu kontrolnym 2,65%. W Holandii w pierwszej rundzie badań przesiewowych z zastosowaniem testów HPV HR odsetek skierowań na kolposkopię również był wyższy i wzrósł z 1% do 3%, a w najmłodszej grupie pacjentek wzrósł o 92% ($p < 0,001$). Większa liczba pacjentek, które są kierowane do etapu diagnostyki pogłębionej, może pośrednio wynikać z większego odsetka wyników dodatnich badania przesiewowego HPV HR (+). W Holandii po pierwszej rundzie wdrożenia nowego Programu odsetek kobiet z dodatnim wynikiem testu przesiewowego był istotnie wyższy w programie opartym na teście HPV HR niż w programie opartym na cytologii (5% w 2015 r; 9% w 2017 r, $p < 0,001$). Największy wzrost zaobserwowano u kobiet w wieku 30–34 lat, gdzie odsetek pozytywnych wyników badań przesiewowych wzrósł z 9% w programie opartym na cytologii do 21% w programie opartym na teście HPV HR ($p < 0,001$) [82]. Na świecie odsetek dodatnich wyników testu HPV HR jest zróżnicowany i zależy przede wszystkim od wieku kobiet, regionu geograficznego, uwarunkowań kulturowych mających wpływ na praktyki i aktywność seksualną. W Turcji po przebadaniu 1 mln kobiet w wieku 30–65 lat w programie opartym na HPV HR odsetek ten wyniósł 3,5% [81], natomiast w Australii odpowiednio w 2018, 2019, 2020 i 2021 wynosił: 9%, 9%, 10% i 11% u kobiet w wieku 25–74 lat [116, 117, 118, 119].

W „Pilotażu badań HPV-HR” wskaźnik wyników dodatnich HPV wyniósł 7,33%. Różnił się on w zależności od ośrodka współpracującego, gdzie najniższy obserwowano w Centrum Diagnostyczno-Medycznym (4,81%), Świętokrzyskim Centrum Onkologii (5,13%) i konsorcjum ALAB (5,80%), a najwyższe w Zakładzie Opieki Zdrowotnej ALFAMED (9,7%), Centrum Medycznym FEMINA (9,65%) oraz Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach (9,35%). Rozbieżności zanotowano również w przypadku nieprawidłowych wyników tzw. pierwszej LBC i skierowań na kolposkopię, gdzie

wartości te różniły się między ośrodkami nawet do 6 punktów procentowych (max. 8,44% Zakład Opieki Zdrowotnej ALFAMED). Tak duże zróżnicowanie mogło być spowodowane znaczącymi różnicami w liczbie pacjentek włączonych do badania przez poszczególne ośrodki. Wpływ mogły mieć także różnice socjodemograficzne kobiet z różnych regionów kraju. Nie można także wykluczyć nadrozpoznowalności zmian cytologicznych w u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV HR przez cytodiagnostów, którzy mieli świadomość udziału w projekcie.

Biorąc pod uwagę wysoką czułość testów HPV HR w wykrywaniu zmian CIN2+, uzasadnione jest, że wskaźniki wykrywalności mogą być wyższe w pierwszej rundzie badań przesiewowych, gdyż wykrywane są zarówno zmiany incydentalne, jak i przetrwałe (nierozpoznane w poprzednich rundach skriningu). W miarę konsekwentnej realizacji Programu wykrywanie zmian przetrwałych, w tym CIN3+, powinno maleć w kolejnych rundach skriningu, co zostało zaobserwowano w badaniu POBASCAM [76].

Przed wprowadzeniem do PPRSzM testu HPV HR, należy więc odpowiednio zorganizować pracę centrów diagnostyki pogłębionej. Wyższy odsetek skierowań pacjentek na badania dodatkowe – kolposkopię z weryfikacją histopatologiczną – wymaga modyfikacji infrastruktury medycznej oraz reorganizacji pracy ośrodków i personelu medycznego. Wzorem Wielkiej Brytanii czy Finlandii należy dążyć do utworzenia sieci wyspecjalizowanych Poradni Patologii Szyjki Macicy (tzw. *colposcopy clinics/units*), co wpisuje się w założenia NSO w zakresie tworzenia tzw. unitów narządowych – odpowiednio 17.2. *Do końca 2020 r. wdrożymy nowy model organizacyjny opieki nad pacjentami („Cancer Units”) dla kluczowych nowotworów: płuca, jelita grubego, nowotworów ginekologicznych i urologicznych* [71, 45, 72].

Zmiana testu przesiewowego w Polsce powinna nastąpić jednak bez zbędnej zwłoki. Ocena efektywności kosztowej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji powinna zakładać koszt diagnostyki molekularnej na poziomie porównywalnym do innych krajów Europy, które zastosowały organizację centralnych przetargów przy wyborze testu HPV HR. Umożliwiło to nawet 3–4-krotną redukcję kosztów wykonania pojedynczego oznaczenia HPV HR w stosunku do wolnorynkowych cen w Polsce. W świetle uzyskanych przez nas wyników, utrzymywanie konwencjonalnej cytologii jako podstawowego testu przesiewowego w PPRSzM jest nieetyczne. Należy zauważyć, że liczba nierozpoznanych zmian CIN2+ w ramieniu cytologicznym jest prawie równa liczbie zmian wykrytych. Kobiety z fałszywie ujemnymi wynikami badań cytologicznych żyją w poczuciu prawidłowego stanu szyjki macicy i nie są świadome

zagrożenia dla ich zdrowia. Biorąc pod uwagę, że liczba tych kobiet w ramieniu cytologicznym w pilotażu wyniosła ok. 60 (na ponad 16,5 tys. włączonych), to przy rocznej liczbie badań cytologicznych w Polsce na poziomie ok. 2,8 mln [120] możemy spodziewać się ok. 10 tys. fałszywie ujemnych wyników badań cytologicznych w Polsce.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono zastosowanie badania molekularnego w kierunku HPV HR jako nowego testu przesiewowego w PPRSzM w Polsce w porównaniu do aktualnego standardu, czyli badania cytologicznego. Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano statystycznie istotnie wyższą wykrywalność zmian CIN2+ w ramieniu HPV HR a także wyższą wykrywalność zmian CIN3+ i CIN1.

W ramieniu HPV HR uzyskano ponadto wyższy odsetek nieprawidłowych wyników testu przesiewowego oraz wyższy odsetek skierowań na badanie kolposkopowe, wskazań do monitorowania losów większego odsetka kobiet m.in. w związku z wyższą częstością wykrywania zmian śródnabłonkowych niskiego stopnia szyjki macicy.

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że zastosowanie metod immunohistochemicznych i molekularnych – badania CINtec® PLUS Cytology i/lub testu molekularnego QIASURE jako dodatkowych metod selekcji ryzyka CIN2+ pacjentek z dodatnim wynikiem testu HPV HR i dwoma prawidłowymi wynikami badań LBC prowadzi tylko do nieznacznego wzrostu wykrywalności zaawansowanych stanów przedrakowych.

Przedstawione wyniki zostały uzyskane w prospektywnym badaniu z losowym doborem pacjentek do grup badanych, zrealizowanym na dużej, reprezentatywnej grupie kobiet uczestniczących w rutynowym programie skriningowym w kierunku RSM w Polsce. Dzięki realizacji projektu w konsorcjach zlokalizowanych w różnych regionach kraju wyniki badania powinny być reprezentatywne dla całej Polski.

Omawiane badanie dostarczyło danych, które będą stanowiły podstawę do dalszych analiz celem podjęcia decyzji o wdrożeniu diagnostyki molekularnej do PPRSzM w Polsce oraz ew. dalszych opracowań w zakresie modyfikacji schematu organizacyjnego programu.

9. Bibliografia

1. <https://gco.iarc.fr/> (stan na dzień 10.01.2023)
2. Wojciechowska U, Barańska K, Michalek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku, Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów, 2022.
3. Nowakowski A, Arbyn M, Turkot MH, Wieszczy P, Miłosz K, Kamiński MF, Didkowska J, Bidziński M, Olszewski W, Wielgoś M, Krzakowski M, Kuchar E, Walewski J. A roadmap for a comprehensive control of cervical cancer in Poland: integration of available solutions into current practice in primary and secondary prevention. *Eur J Cancer Prev.* 2020 Mar;29(2):157–164.
4. Zhang X, Zeng Q, Cai W, Ruan W. Trends of cervical cancer at global, regional, and national level: data from the Global Burden of Disease study 2019. *BMC Public Health.* 2021 May; 12;21(1):894.
5. Basu P, Hassan S, Fileeshia F, Mohamed S, Nahoodha A, Shiuna A et al. Knowledge, attitude and practices of women in Maldives related to the risk factors, prevention and early detection of cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(16):6691–5.
6. Chen YY, You SL, Chen CA, Shih LY, Koong SL, Chao KY et al. Effectiveness of national cervical cancer screening programme in Taiwan: 12-year experiences. *Br J Cancer.* 2009;101(1):174–7.
7. Lim GH, Chow KY, Lee HP. Singapore cancer trends in the last decade. *Singap Med J.* 2012;53(1):3–9 quiz 10.
8. Arbyn M et al. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45(15):2640–8.
9. <https://gco.iarc.fr/> (stan na dzień 10.01.2023)
10. Nowakowski A, Wojciechowska U, Wieszczy P, Cybulski M, Kamiński MF, Didkowska J (2017). Trends in cervical cancer incidence and mortality in Poland: is there an impact of the introduction of the organised screening?. *European journal of epidemiology*, 32(6):529–532.

11. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> [dostęp dnia: 10.11.2023]
12. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez A C, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* (London, England) 2007;370(9590):890–907.
13. Hassanpour SH, Dehghani M. Review of cancer from perspective of molecular. *J. Cancer Res. Pract.* 2017;4(4):127–129.
14. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010; 401(1):70–79.
15. <https://hpvcentre.net/hpvatglance.php>
16. De Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453–9.
17. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12–19.
18. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJ. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet.* 1999;354:20–25.
19. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):321–2.
20. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 90: Human Papillomaviruses; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2007; Volume 90.
21. De Sanjose S, Quint WGv, Alemany L et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution

- in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1048–1056.
22. <https://hpcvcentre.net/> [dostęp dnia: 20.10.2021]
 23. Nowakowski A, de Souza SC, Jach R et al. HPV-type distribution and reproducibility of histological diagnosis in cervical neoplasia in Poland. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(3):703–711.
 24. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, Bosch FX, de Sanjosé S, Dillner J, Gram IT, Tjønneland A, Munk C, Pala V, Palli D, Khaw KT, Barnabas RV, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Riboli E. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results
 25. Bhuvanendran Pillai A, Mun Wong C, Dalila Inche Zainal Abidin N et al. Chlamydia Infection as a Risk Factor for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2022;51(3):508–517.
 26. Hamar B, Teutsch B, Hoffmann E, Hegyi P, Váradi A, Nyirády P, Hunka Z, Ács N, Lintner B, Hermánné, RJ, Melczer Z. Trichomonas vaginalis infection is associated with increased risk of cervical carcinogenesis: A systematic review and meta-analysis of 470 000 patients. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2023;163(1):31–43.
 27. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Franceschi S. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94(21):1604–1613.
 28. Pantanowitz L, Michelow P. Review of human immunodeficiency virus (HIV) and squamous lesions of the uterine cervix. *Diagnostic Cytopathology* 2011;39(1):65–72.
 29. Tekalegn Y, Sahiledengle B, Woldeyohannes D et al. High parity is associated with increased risk of cervical cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Womens Health (Lond)* 2022;18:17455065221075904.
 30. Dugué PA, Rebolj M, Garred P, Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert review of anticancer therapy* 2013;13(1):29–42.

31. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* (London, England) 2007;370(9599):1609–1621.
32. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer*. 2009;100(7):1191–1197.
33. Liu ZC, Liu WD, Liu YH, Ye XH, Chen SD. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 2015;16(9):3893–3900.
34. Dos Santos IS, Beral V. Socio-economic differences in reproductive behaviour. *IARC Scientific Publications* 1997;138:285–308.
35. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans International Agency for Research on Cancer (IARC) Accessed September 2023.
36. Wallin KL, Wiklund F, Angström T et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;341(22):1633–1638.
37. Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*. 2019 Jun 21;8(6):622.
38. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. *Anticancer Res*. 2008;28(3B):1763–1766.
39. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors [published correction appears in *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Oct;24(4):427]. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–131.
40. Balasubramaniam SD, Balakrishnan V, Oon CE, Kaur G. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jul 17;55(7):384.
41. Stanley M. HPV vaccines: alternative dosage schedules. *Expert Rev Vaccines*. 2019; 18(12):1309–1316.

42. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128(4):927–35.
43. Nowakowski A, Jach R, Szenborn L, Bidzinski M, Jackowska T, Kotarski J, Mastalerz-Migas A, Nitsch-Osuch A, Pinkas J, Sawicki W, Sieroszewski P, Stukan M, Wysocki J. Recommendations of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, Polish Paediatric Society, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Vaccinology, Polish Society of Oncological Gynaecology and Polish Society of Colposcopy and Pathophysiology of the Uterine Cervix on prophylactic vaccinations against infections with human papillomaviruses in Poland. *Ginekol Pol*. 2022 Sep 22.
44. WHO. Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative#cms> [dostęp na dzień 05.12.2023].
45. Uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 M.P. 2020 r. poz. 189.
46. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/jak-wyglada-realizacja-programu-szczepien-przeciw-hpv-po-25-miesiacach-jego-realizacji/>
47. Arbyn M, Anttila A et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, second edition, 2008.
48. Pesola F, Sasieni P. Impact of screening on cervical cancer incidence in England: a time trend analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e026292.
49. Van der Aa MA, Pukkala E, Coeberg JWW, Anttila A, Siesling S. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer*. 2008;122(8):1854–1858.
50. DeMay RM. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(4):1110–1113.
51. Safaeian M, Solomon D, Castle PE. Cervical cancer prevention-cervical screening: science in evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(4):739-ix.

52. Barton SE, Singer A, Jenkins D, Hollingworth A, Cuzick J. An explanation for the problem of false-negative cervical smears. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(4):482–485.
53. Klinkhamer PJ, Vooijs GP, de Haan AF. Intraobserver and interobserver variability in the quality assessment of cervical smears. *Acta Cytol.* 1989;33(2):215–218.
54. Nayar R, Wilbur DC. 3rd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology-definitions, Criteria and Explanatory Notes.
55. National Cervical Cancer Screening Programme in Poland Coordinating Centre, Polish Gynaecological Society, Polish Society of Pathologists, & Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervix Pathology (2009). Management of abnormal pap smear-consensus guidelines of the National Cervical Cancer Screening Programme in Poland Coordinating Centre, the Polish Gynaecological Society, the Polish Society of Pathologists, and Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervix Pathology. *Ginekologia Polska*, 80(2), 129–138.
56. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd Edition: Supplements. Publications Office of the European Union, Luxembourg 2015.
57. Canfell K, Caruana M, Gebiski V. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med* 2017; 14: e1002388.
58. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, Smith L, Ogilvie G, Mirabello L. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs., *Int J Cancer* 2018.
59. Ogilvie GS, Van ND, Krajden M. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:43–52.
60. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human

- papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ*. 2016 Oct 4;355:i4924.
61. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006, 119: 1095-1101.
 62. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 10;8(8):CD008587.
 63. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 2018 Dec 5;363:k4823.
 64. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F88–99.
 65. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, J L M Meijer C, Sankaranarayanan R, J F Snijders P, Szarewski A. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F107–16.
 66. Castle PE, de Sanjosé S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F117–22.
 67. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*. 2018 Dec 22;10(12):729.
 68. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect*. 2020 May;26(5):579–583.
 69. Wentzensen N, Arbyn M. HPV-based cervical cancer screening- facts, fiction, and misperceptions. *Prev. Med*. 2017;98:33–35.

70. Nowakowski A, Turkot M, Miłosz K. Should we continue population-based cervical cancer screening programme in Poland? A statement in favour. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2018;68(2):108–112.
71. Ustawa z dnia 26 kwietnia 2019 r. o Narodowej Strategii Onkologicznej (Dz.U. 2019 poz. 969).
72. Uchwała nr 24 Rady Ministrów z dnia 15 lutego 2021 r. zmieniająca uchwałę w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 (M.P. 2021 poz. 216).
73. Komerska K, Macios A, Glinska P et al. Why are Polish women diagnosed with invasive cervical cancer after negative cytology in the organized screening programme – a pilot reevaluation of negative Pap smears preceding diagnoses of interval cancers. *Polish Journal of Pathology*. 2021;72(3):261–266.
74. Kurtycz DF, Staats PN, Chute DJ, Russell D, Pavelec D, Monaco SE, Friedlander MA, Wilbur DC, Nayar R. Bethesda Interobserver Reproducibility Study-2 (BIRST-2): Bethesda System 2014. *J. Am. Soc. Cytopathol.* 2017;6:131–144.
75. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2000;132:810–819.
76. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):78–88.
77. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189–197.
78. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):524–32.

79. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Kinney WK. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Jul 18;106(8):dju153.
80. Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F et al. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2):dju423.
81. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dunder S, Boztas G, Semra Turan H, Hacikamiloglu E, Murtuza K, Keskinilic B, Sencan I. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *International Journal of Cancer* 2018;142(9):1952–1958.
82. Aitken CA, van Agt HME, Siebers AG et al. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BMC Med.* 2019;17(1):228.
83. Antilla A, Aoki D, Arbyn M, et al. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10: Cervix Cancer Screening 2005.
84. Arbyn M, Haelens A, Desomer A et al. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening. *KCE reports* 2015;238:1–282.
85. StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.
86. Świadczeniodawca Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), tj. podmiot, który na dzień złożenia oferty realizuje umowę z NFZ w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy oraz spełniający warunki określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2018 poz. 188).
87. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące standardu postępowania w gabinetach ginekologicznych pobierających rozmaz cytologiczny, Ginekologia i położnictwo – medical project, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne 2013 1(27).
88. Ustawa o wyrobach medycznych z dnia 20 maja 2010 r. (Dz. U. 2020 poz. 186).

89. Benoy I, Xu L, Vanden Broeck D, et al. Using the VALGENT-3 framework to assess the clinical and analytical performance of the RIATOL qPCR HPV genotyping assay. *J Clin Virol.* 2019;120:57–62.
90. Bonde J, Ejegod DM, Cuschieri K et al. The Valgent4 protocol: Robust analytical and clinical validation of 11 HPV assays with genotyping on cervical samples collected in SurePath medium. *J Clin Virol.* 2018;108:64–71.
91. Cuschieri K, Geraets D, Moore C, Quint W, Duvall E, Arbyn M. Clinical and Analytical Performance of the onclarity HPV assay using the VALGENT framework, *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53:3272–3279.
92. Cuschieri K, Geraets D, Cuzick J et al. Performance of a Cartridge-Based Assay for Detection of Clinically Significant Human Papillomavirus (HPV) Infection: Lessons from VALGENT (Validation of HPV Genotyping Tests). *J Clin Microbiol.* 2016;54(9):2337–2342.
93. Heard I, Cuschieri K, Geraets DT, Quint W, Arbyn M. Clinical and Analytical Performance of the PapilloCheck HPV-Screening assay using the VALGENT framework, *J. Clin. Virol.* 2016;81:6–11.
94. Polman NJ, Ostrbenk A, Xu L, Snijders PJF, Meijer C, Poljak M, Heideman DAM, Arbyn M. Evaluation of the clinical performance of the HPV Risk assay using the VALGENT-3 panel. *J. Clin. Microbiol.* 2017;55(12):3544–3551.
95. Oštrbenk A, Xu L, Arbyn M, Poljak M. Clinical and Analytical Evaluation of the Anyplex II HPV HR Detection Assay within the VALGENT-3 Framework. *J Clin Microbiol.* 2018 Oct 25;56(11):e01176-18.
96. Xu L, Padalko E, Oštrbenk A, Poljak M, Arbyn M. Clinical Evaluation of INNO-LiPA HPV Genotyping EXTRA II Assay Using the VALGENT Framework. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep 11;19(9):2704.
97. Xu L, Oštrbenk A, Poljak M, Arbyn M. Evaluation and Optimization of the Clinical Accuracy of HybriBio's 14 High-Risk HPV with 16/18 Genotyping Assay within the VALGENT-3 Framework. *Journal of Clinical Microbiology* May 2020;58 (6)e00234-20.
98. Bonde JH, Pedersen H, Quint W, Xu L, Arbyn M, Ejegod DM. Clinical and Analytical Performance of the BD Onclarity HPV Assay with SurePath Screening Samples from

- the Danish Cervical Screening Program Using the VALGENT Framework. *J Clin Microbiol.* 2020 Jan 28;58(2):e01518-19.
99. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009 Feb 1;124(3):516-20. Doi: 10.1002/ijc.24010.
 100. Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control.* 2016;27(1):15–25. Doi:10.1007/s10552-015-0678-1.
 101. Rozemeijer K, Naber SK, Penning C, Overbeek LIH, Looman CWN, de Kok IMCM et al. Cervical cancer incidence after normal cytological sample in routine screening using SurePath, ThinPrep, and conventional cytology: population based study *BMJ* 2017;356:j504.
 102. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents: a review of human carcinogensn IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2012 (100B)1–475.
 103. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):181–186.
 104. Floore A, Hesselink A, Oštrbenk A et al. Intra- and inter-laboratory agreement of the FAM19A4/mir124-2 methylation test: Results from an international study. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(4):e22854.
 105. Arbyn M, Herbert A, Schenck U et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology.* 2007;18(3):133–139.
 106. Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess.* 2019;23(28):1–44.
 107. Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A. et al. Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis* 2013;(13):238.

108. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucélér P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ* (Clinical research ed.) 2014;348, g130.
109. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A, Roberts C, Desai M, Peto J. ARTISTIC Trial Study Group. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess.* 2009 Nov;13(51):1–150, iii-iv.
110. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, Bogers J, Dachez R, Denton K, Hariri J, Keller T, von Knebel Doeberitz M, Neumann HH, Puig-Tintore LM, Sideri M, Rehm S, Ridder R. PALMS Study Group. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Oct 16;105(20):1550–7.
111. Kelly H, Benavente Y, Pavon MA et al. Performance of DNA methylation assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2019;121:954–965.
112. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(23):1612–1623.
113. Granados R, Tellez-Safina H, Solis I, Mateos F, Rodriguez-Barbero JM, Aramburu JA, Huertas MA, Bajo P, Camarmo E, Corrales T, Medina P, Calvo B, Martin E, Anta L, Zamora M, Alcaide T. Cervical cancer screening cotesting with cytology and MRNA HPV E6/E7 yields high rates of CIN2+ lesions in young women. *Diagn Cytopathol.* 2017 Dec;45(12):1065–1072.
114. Tian Y, Yuan Wu NY, Liou YL, et al. Utility of gene methylation analysis, cytological examination, and HPV-16/18 genotyping in triage of high-risk human papilloma virus-positive women. *Oncotarget.* 2017;8(37):62274-62285.
115. Sultana F, Roeske L, Malloy MJ, McDermott TL, Saville M, Brotherton JML. Implementation of Australia's renewed cervical screening program: Preparedness of general practitioners and nurses. *PLoS One.* 2020 Jan 29;15(1):e0228042.

116. Australian Institute of Health and Welfare 2019. National Cervical Screening Program monitoring report 2019. Cancer series no. 125. Cat. no.132. Canberra: AIHW.
117. Australian Institute of Health and Welfare 2020. National Cervical Screening Program monitoring report 2020. Cancer series 130. Cat. no. CAN 138. Canberra: AIHW.
118. Australian Institute of Health and Welfare 2021. National Cervical Screening Program monitoring report 2021. Cancer series 134. Cat. no. CAN 141. Canberra: AIHW.
119. Australian Institute of Health and Welfare (2022) National Cervical Screening Program monitoring report 2022, catalogue number CAN 149, AIHW, Australian Government.
120. https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2018.0011/45179

10. Spis rycin

Rycina 1. Szacowana zachorowalność na raka szyjki macicy na świecie w 2020 roku	18
Rycina 2. Szacowana umieralność z powodu raka szyjki macicy na świecie w 2020 roku.....	19
Rycina 3. Szacowana zachorowalność na raka szyjki macicy w Europie w 2020 roku	20
Rycina 4. Szacowana umieralność na raka szyjki macicy w Europie w 2020 roku.....	21
Rycina 5. Struktura zachorowań na nowotwory u kobiet w Polsce w 2020 roku.....	23
Rycina 6. Struktura zgonów na nowotwory u kobiet w Polsce w 2020 roku.....	23
Rycina 7. Mapa lokalizacji ośrodków realizujących „Pilotaż badań HPV-DNA”	44

11. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie rekomendacji w zakresie badań przesiewowych w kierunku RSM	33
Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej	59
Tabela 3. Wskaźnik skierowań na kolposkopię, stosunek współczynników skierowań na kolposkopię i wykonań badania kolposkopowego po skierowaniu w obu ramionach.....	62
Tabela 4. Pozytywna wartość predykcyjna skierowań na kolposkopię w obu ramionach.....	63
Tabela 5. Odsetki wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian CIN1, CIN2+, CIN3+ w obu ramionach w analizie ITT	64
Tabela 6. Odsetek wykrytych histopatologicznie zmian CIN1, CIN2+, CIN3+ i RSM w obu ramionach w analizie PP	65
Tabela 7. Zestawienie wykonanych badań dodatkowych: testu CINtec® PLUS Cytology i testu metylacyjnego QIASURE	66
Tabela 8. Odsetek kobiet z dodatnimi wynikami badań dodatkowych: CINtec® PLUS Cytology i testu metylacyjnym QIASURE poddane weryfikacji kolposkopowo-histologicznej.....	67

12. Spis wykresów

Wykres 1. Algorytm randomizacji kobiet rekrutowanych do projektu.....	47
Wykres 2. Algorytm badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramieniu cytologicznym (A) i w ramieniu HPV (B)	47
Wykres 3. Wyniki „Pilotażu badań HPV-DNA” po zakończeniu rekrutacji pacjentek do badania	55

13. Załączniki

Załącznik 1. Zgoda Komisji Etycznej_1.

Komisja Bioetyczna
przy Centrum Onkologii-Instytucie
im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ

numer 28/2019

Na podstawie art. 29, ust. 2 ustawy z dnia 5 grudnia 1996r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2017 poz. 125 z późn. zm.), ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2017 poz. 2211 z późn. zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 (Dz. U. 2012 poz. 491) oraz Zarządzenia Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu nr 88/2017 z dnia 14 grudnia 2017 roku i Regulaminu działania komisji

Komisja Bioetyczna przy Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie na posiedzeniu w dniu 27 czerwca 2019 roku zapoznała się z projektem badania własnego pt.:

„Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce”

Przedstawionym przez: **prof. dr hab. n. med. Andrzeja Nowakowskiego, Zakład Profilaktyki Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5**

Do komisji wpłynęły następujące dokumenty:

- ☒ Wniosek do Komisji Bioetycznej
- ☒ Protokół badania
- ☒ Streszczenie protokołu badania
- ☒ Zgoda Kierownika Zakładu na przeprowadzenie badania
- ☒ Zgoda Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu na przeprowadzenie badania
- ☒ Piśmiennictwo
- ☒ Skład zespołu badawczego
- ☒ CV wnioskodawcy
- ☒ Oświadczenie dotyczące ochrony danych osobowych
- ☒ Formularz informacji i formularz zgody na udział w pilotażu
- ☒ Zgoda na przetwarzanie danych osobowych dla uczestnika badania

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji oraz w wyniku przeprowadzonej dyskusji i głosowania Komisja Bioetyczna:

- ☒ podjęła uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku.

Powyższa opinia wiąże ośrodek Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

dr med. Janusz Meder

Warszawa, dnia 27 czerwca 2019 roku

Jednocześnie przypominamy o obowiązku zgłaszania badania do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych mieszczącej się w Warszawie przy Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel. 22 49-21-100, fax. 22 49-21-109

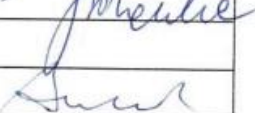
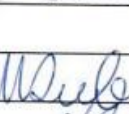
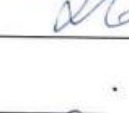
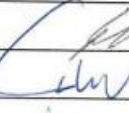
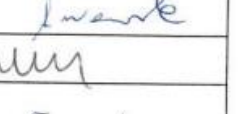
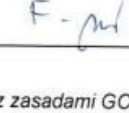
Oświadczam, że podczas badania i po jego zakończeniu dostarczę Komisji:

1. wszelkie zmiany w protokole (aneksy) mające wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
2. informacje o wszystkich przypadkach ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE wg GCP), zbiorcze raporty dotyczące wszystkich ciężkich, niespodziewanych działań niepożądanych danego produktu (leku badanego),
3. zawiadomienie o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
4. raport końcowy.

KIEROWNIK PORADNI PROFILAKTYKI
RAKA SZYJKI MACICY
KIEROWNIK CENTRALNEGO OŚRODKA
KOORDYNUJĄCEGO
Centrum Onkologii-Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
prof. nadzw. dr hab. n. med. Jerzy Ostrowski

(podpis badacza)

Skład osobowy Komisji Bioetycznej przy Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

	podpis
dr med. Janusz Meder -(onkolog kliniczny, radioterapeuta - Centrum Onkologii w Warszawie) - przewodniczący	
prof. dr hab. n. med. Jerzy Ostrowski – (specjalista chorób wewnętrznych, gastroenterolog - Centrum Onkologii w Warszawie)	
lek. Joanna Placzke – (onkolog kliniczny - Centrum Onkologii w Warszawie)	
dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska – (onkolog kliniczny – Centrum Onkologii w Warszawie)	
prof. dr hab. med. Andrzej Habior - (specjalista chorób wewnętrznych, gastroenterolog)	
dr hab. n. med. Iwona Ługowska - (onkolog kliniczny- Centrum Onkologii w Warszawie)	
dr med. Maryna Rubach – (chemioterapeuta - Centrum Onkologii w Warszawie) - sekretarz	
dr med. Leszek Zajac - (chirurg, Centrum Onkologii w Warszawie)	
mgr Magdalena Borkowska - (psycholog – MABOR Sp. z o.o. Centrum Psychologiczno-Medyczne w Warszawie)	
mgr farm. Ewa Gernak - (farmaceuta)	
mgr prawa Adam Twarowski – (prawnik) - zastępca przewodniczącego	
mgr piel. Anna Nowarska – (pielęgniarka, bioetyk)	
ks. dr n. med. Marcin Łyżniak - (biolog, teolog, moralista, kapelan - IHiT w Warszawie)	
dr n. med. Ewelina Bobek - Pstrucha – (onkolog, ginekolog, Centrum Onkologii w Warszawie; przedstawiciel Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie)	

Warszawa, dnia 27 czerwca 2019 roku

Opinia KB nr 28/2019

(Komisja Bioetyczna działa zgodnie z zasadami GCP)

Załącznik 2. Zgoda Komisji Etycznej_2



Komisja Bioetyczna
przy Narodowym Instytucie Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ

numer 28/2019/1/2020

"Na podstawie art. 29, ust. 2 ustawy z dnia 5 grudnia 1996r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty, ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne, rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018r. (oraz Zarządzenia Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu nr 88/2017 z dnia 14 grudnia 2017 roku i Regulaminu działania komisji"

Komisja Bioetyczna przy Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie na posiedzeniu w dniu 16 lipca 2020 roku zapoznała się z dokumentami do badania własnego pt.:

„Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce”

Przedstawionym przez: **prof. dr hab. n. med. Andrzeja Nowakowskiego, Zakład Profilaktyki Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5.**

Do komisji wpłynęły następujące dokumenty:

- ☒ Wniosek do Komisji Bioetycznej z dnia 3 lipca 2020
- ☒ Protokół badania w jęz. angielskim
- ☒ Streszczenie protokołu badania
- ☒ Zgoda Kierownika Zakładu na przeprowadzenie badania
- ☒ Zgoda Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu na przeprowadzenie badania
- ☒ Piśmiennictwo
- ☒ Skład zespołu badawczego
- ☒ CV wnioskodawcy
- ☒ Oświadczenie dotyczące ochrony danych osobowych
- ☒ informacja dla uczestnika badania
- ☒ dokumenty w wersji śledzenia zmian

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji oraz w wyniku przeprowadzonej dyskusji i głosowania Komisja Bioetyczna:

- ☒ podjęła uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku.

Powyższa opinia wiąże ośrodek Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

dr med. Janusz Meder

Warszawa, dnia 16 lipca 2020 roku

Jednocześnie przypominamy o obowiązku zgłaszania badania do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych mieszczącej się w Warszawie przy Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel. 22 49-21-100, fax. 22 49-21-109

Oświadczam, że podczas badania i po jego zakończeniu dostarczę Komisji:

1. wszelkie zmiany w protokole (aneksy) mające wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
2. informacje o wszystkich przypadkach ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE wg GCP), zbiorcze raporty dotyczące wszystkich ciężkich, niespodziewanych działań niepożądanych danego produktu (leku badanego),
3. zawiadomienie o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
4. raport końcowy.

Dr hab. n. med. Jerzy Ostrowski
 specjalista chorób wewnętrznych, gastroenterolog
 specjalista gastroenterologii
 1157104

(podpis badacza)

Członkowie Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie biorący udział w posiedzeniu 16 lipca 2020 roku

dr med. Janusz Meder - (onkolog kliniczny, radioterapeuta - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie) - przewodniczący
prof. dr hab. n. med. Jerzy Ostrowski – (specjalista chorób wewnętrznych, gastroenterolog - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie)
dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska – (onkolog kliniczny – Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie)
prof. dr hab. med. Andrzej Habior - (specjalista chorób wewnętrznych, gastroenterolog)
dr hab. n. med. Iwona Ługowska - (onkolog kliniczny- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie)
dr med. Maryna Rubach – (chemioterapeuta - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie) - sekretarz
dr med. Leszek Zając - (chirurg, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie)
mgr Magdalena Borkowska - (psycholog – MABOR Sp. z o.o. Centrum Psychologiczno-Medyczne w Warszawie)
mgr farm. Ewa Gernak - (farmaceuta)
mgr prawa Adam Twarowski – (prawnik) - zastępca przewodniczącego
ks. dr n. med. Marcin Łyżniak - (biolog, teolog, moralista, kapelan - IHiT w Warszawie)
dr n. med. Ewelina Bobek - Pstrucha – (onkolog, ginekolog - przedstawiciel Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie)

Warszawa, dnia 16 lipca 2020 roku

Opinia KB nr 28/2019/1/2020

(Komisja Bioetyczna działa zgodnie z zasadami GCP)

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

dr med. Janusz Meder

Załącznik 3. Ośrodki współpracujące – wykaz placówek

WOJEWÓDZTWO	NAZWA PLACÓWKI	ADRES	REALIZOWANY ETAP
MAZOWIECKIE	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie	ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa	Etap podstawowy Etap diagnostyczny Etap diagnostyki pogłębionej
	ALAB plus Sp. z o.o.	ul. Stępińska 22/30 00-730 Warszawa	Etap diagnostyczny
	Mazowiecki Szpital Wojewódzki im. Św. Jana Pawła II w Siedlcach Sp. z o.o.	ul. Księcia Józefa Poniatowskiego 26, 08-110 Siedlce	Etap podstawowy Etap diagnostyki pogłębionej
	Centrum Medyczno-Diagnostyczne Sp. z o.o.	ul. Nikłowa 9 08-110 Siedlce	Etap podstawowy Etap diagnostyczny Etap diagnostyki pogłębionej
	Filie Centrum Medyczno-Diagnostyczne Sp. z o.o.		
	Przychodnia Zdrowia nr 4 „Centrum Matki i Dziecka” w Siedlcach	ul. Kleeberga 2, 08-110 Siedlce	Etap podstawowy Etap diagnostyki pogłębionej
	Przychodnia Zdrowia „DĄBRÓWKA” w Mińsku Mazowieckim	ul. Dąbrówki 52, 05-300 Mińsk Mazowiecki	Etap podstawowy Etap diagnostyki pogłębionej
	Przychodnia Zdrowia w Dębem Wielkim	ul. Szkolna 17, 05-311 Dębe Wielkie	Etap podstawowy
	Medyczne Laboratorium Analityczne w Siedlcach	ul. Kleeberga 2, 08-110 Siedlce	Etap diagnostyczny
	Przychodnia Zdrowia w Sterdyni	ul. Drohiczyńska 8, 07-322 Nur	Etap podstawowy
	Przychodnia Zdrowia w Sterdyni	ul. Lipowa 1A, 08-320 Sterdyń	Etap podstawowy
	Przychodnia Zdrowia w Żelechowie	ul. Piłsudskiego 34, 08-430 Żelechów	Etap podstawowy

	Przychodnia Zdrowia w Strachówce	ul. Norwida 6A, 05-282 Strachówka	Etap podstawowy
	Przychodnia Zdrowia w Wierzbnie	Wierzbno 88, 07-111 Wierzbno	Etap podstawowy
	Przychodnia Zdrowia NZOZ „Centrum” w Wielgolesie	ul. Nowowiejska 34, Wielgolas, 05-334 Latowicz	Etap podstawowy
ZACHODNIO-POMORSKIE	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej MEDITEST Diagnostyka Medyczna Jacek Podolski	ul. Bronisławy 14D, 71-533 Szczecin	Etap diagnostyczny
	„Szpital w Szczecinku” Sp. z o.o.	ul. Kościuszki 38, 78-400 Szczecinek	Etap podstawowy Etap diagnostyki pogłębionej
	„MULTIMED” ZOZ Ginekologiczno-Położniczy	ul. Monte Casino 13, 75-414 Koszalin	Etap podstawowy Etap diagnostyki pogłębionej
		ul. Św. Wojciecha 1, 75-666 Koszalin	Etap podstawowy Etap diagnostyki pogłębionej
		ul. Kolejowa 71, 75-108 Koszalin	Etap podstawowy
		ul. Lelewela 7, 75-666 Koszalin	Etap podstawowy
		Będzino 18, 76-037 Będzino	Etap podstawowy
ŚWIĘTOKRZYSKIE	Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	ul. Stefana Artwińskiego 3, 25-735 Kielce	Etap podstawowy Etap diagnostyczny Etap diagnostyki pogłębionej
ŚLĄSKIE	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach	ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-102 Gliwice	Etap diagnostyczny Etap diagnostyki pogłębionej

	SUPRA-MED. BIELSKO Sp. z o.o.	ul. Olszówka 10A, 43-309 Bielsko-Biała	Etap podstawowy Etap diagnostyki pogłębionej
		ul. Wyzwolenia 18, 43-365 Wilkowice	Etap podstawowy Etap diagnostyki pogłębionej
	Poradnia Ginekologiczno-Położnicza „K na Żeromskiego” PLEWKA Spółka Partnerska	ul. Żeromskiego 18 A, 44-300 Wodzisław Śląski	Etap podstawowy
	„CENTRUM MEDYCZNE” Sp. z o.o.	ul. Byłych Więźniów Politycznych 3, 44-200 Rybnik	Etap podstawowy
	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej JARO Poradnia Ginekologiczno-Położnicza	ul. św. Wawrzyńca 1, 44-304 Wodzisław Śląski	Etap podstawowy
	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej EVA Poradnia Ginekologiczno-Położnicza	ul. Oświęcimska 15, 42-700 Lubliniec	Etap podstawowy
	Przychodnia SIKORNIK Sp. z o.o.	ul. Rybitwy 2, 44-100 Gliwice	Etap podstawowy
	Centrum Medyczne Femina Kapuśniak Waleczek Spółka Jawna	ul. Kłodnicka 23, 40-703 Katowice	Etap podstawowy Etap diagnostyczny Etap diagnostyki pogłębionej
LUBELSKIE	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Zakład Patomorfologii ALFAMED s.c. Edward Ćwierz, Maciej Ćwierz	ul. Jana Kilińskiego 78, 22-400 Zamość	Etap diagnostyczny
	Puls Spółka z o.o.	ul. Aleje Jana Pawła II 19, 22-400 Zamość	Etap podstawowy
	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej MED -SPEC Spółka z o.o.	ul. Jana Kilińskiego 4, 22-400 Zamość	Etap podstawowy
	IMEDICA Centrum Medyczne A. Kondradzka, B. Kondradzki, M.Tomaszewski Spółka jawna	ul. Stanisława Leszczyńskiego 60/58, 20-068 Lublin	Etap diagnostyki pogłębionej

	Centrum Medyczno-Diagnostyczne Sp. z o. o .	ul. Nikłowa 9, 08-110 Siedlce	Etap podstawowy Etap diagnostyczny Etap diagnostyki pogłębionej
	Filia Centrum Medyczno-Diagnostyczne Sp. z o. o .		
	Przychodnia Zdrowia w Kryncku	Krynka 1C, 21-400 Łuków	Etap podstawowy

INFORMACJA DLA UCZESTNIKA BADANIA

Tytuł badania: **PILOTAŻ ZASTOSOWANIA BADANIA MOLEKULARNEGO W KIERUNKU WIRUSA BRODAWCZAKA LUDZKIEGO WYSOKIEGO RYZYKA (HPV HR), JAKO NOWEGO TESTU PRZESIEWOWEGO W PROGRAMIE PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY W POLSCE**

Kod badania (clinicaltrials.gov): **NCT04111835**

Szanowna Pani,

Informujemy, że w naszej poradni we współpracy z Ministerstwem Zdrowia prowadzimy Pilotaż badań HPV – DNA, w którym porównujemy skuteczność dwóch badań:

- 1) aktualnego standardu diagnostycznego, jakim jest cytologia,
- oraz
- 2) nowej technologii – badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), który stanowi istotny czynnik rozwoju raka szyjki macicy.

Badanie cytologiczne polega na pobraniu i ocenie komórek nabłonka szyjki macicy, badanie HPV HR zaś ocenia materiał genetyczny tych komórek. Pobranie materiału do badania cytologicznego oraz do badania HPV HR przebiega w taki sam sposób.

Regularne wykonywanie badania cytologicznego zwiększa szansę na wykrycie raka szyjki macicy lub zmian przednowotworowych, które na wczesnym etapie są blisko w 100% wyleczalne. Badanie HPV HR może potwierdzić bądź wykluczyć zakażenie wirusem. Wynik dodatni wskazuje na podwyższone ryzyko powstania stanów przedrakowych i raka szyjki macicy lub ich aktualnego istnienia, ale nie jest równoznaczny z diagnozą choroby. Badanie HPV HR jest bardzo czułe i wykrywa więcej stanów przedrakowych szyjki macicy niż cytologia oraz zakażenia, które nigdy nie doprowadzą do rozwoju zmian chorobowych. Skutkuje to wzrostem liczby wyników dodatnich i może wymagać większej ilości badań dodatkowych. Natomiast wyniki ujemne w przypadku istnienia choroby (falszywie ujemne) zdarzają się dużo rzadziej niż w przypadku cytologii.

Prowadzony Pilotaż badań HPV – DNA ma na celu umożliwienie wyboru optymalnego testu dla Programu profilaktyki raka szyjki macicy, co w przyszłości może zaowocować mniejszą zachorowalnością na raka szyjki macicy.

W ramach prowadzonego Pilotażu badań HPV – DNA zostanie Pani losowo przydzielona do odpowiedniej grupy. Zostanie u Pani wykonana cytologia lub badanie HPV HR.

W przypadku wykonania cytologii postępowanie będzie standardowe i uzależnione od jej wyniku.

Jeśli będzie wykonane badanie HPV HR a wynik będzie dodatni, zostanie u Pani wykonana cytologia cienkowsłupowa LBC z tej samej próbki, bez konieczności ponownego zgłaszania się na badanie. W zależności od wyniku cytologii LBC zaplanujemy u Pani dalsze postępowanie. Natomiast

w przypadku ujemnego wyniku badania HPV HR kolejne badanie będzie konieczne dopiero za 5 lat, ze względu na wysoką wartość tego badania w wykluczaniu istnienia i ryzyka rozwoju raka szyjki macicy w ciągu tego okresu.

Po wykonaniu badania otrzyma Pani wydruk wyniku z informacją o dalszym postępowaniu. Zapewniamy, że na każdym etapie Pilotażu badań HPV – DNA zostanie Pani objęta odpowiednią opieką medyczną.

Pani udział w tym badaniu jest całkowicie dobrowolny. Może Pani odwołać swoje uczestnictwo w badaniu w dowolnym momencie bez podawania powodu. W tym celu prosimy przekazać wypełniony Formularz rezygnacji do Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Decyzja o rezygnacji z udziału w badaniu nie będzie mieć wpływu na opiekę lekarską w przyszłości. W przypadku rezygnacji żadne kolejne dane dotyczące Pani nie będą wprowadzane do bazy danych badania. Dane już zgromadzone pozostaną w bazie danych i mogą być w formie zanonimizowanej* wykorzystywane do analizy i sprawozdań.

** Anonimizacja to proces polegający na usunięciu wszystkich informacji, które w jakikolwiek sposób umożliwiają identyfikację określonej osoby.*

Dziękujemy.

INFORMACJA O PRZETWARZANIU DANYCH OSOBOWYCH UCZESTNIKA BADANIA

Informujemy, że Pani dane osobowe zawarte w ankiecie oraz dane medyczne uzyskane w wyniku badań przeprowadzonych w ramach "Programu profilaktyki raka szyjki macicy" będą przetwarzane na potrzeby Pilotażu badań HPV-DNA realizowanego w ramach „Narodowej Strategii Onkologicznej”.

Dodatkowe informacje na temat pilotażu znajdują się na stronie www.profilaktykaraka.coi.waw.pl

Administratorem Pani danych osobowych w ramach „Pilotażu badań HPV-DNA” będzie Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (dalej „NIO-PIB”) ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa.

Z Inspektorem Ochrony Danych w NIO-PIB może się Pani skontaktować telefonicznie lub e-mailowo. Telefon 22 546 28 89, e-mail iod@pib-nio.pl.

Po przeprowadzeniu badania cytologicznego poradnia wykonująca badanie udostępni Pani dane osobowe NIO-PIB. Będą to Pani dane identyfikacyjne, kontaktowe, dane medyczne oraz materiał biologiczny.

Pani dane osobowe będą przetwarzane w „Pilotażu badań HPV-DNA” na podstawie art. 9 ust. 2 lit. a), lit. h) oraz lit. j) RODO*.

Pani dane osobowe o których mowa powyżej będą przetwarzane do momentu zakończenia prowadzonego w ramach „Narodowej Strategii Onkologicznej” „Pilotażu badań HPV-DNA” (nie krócej niż 2 lata).

Ma Pani prawo dostępu do treści swoich danych osobowych; prawo do sprostowania danych, jeżeli dane przetwarzane przez NIO-PIB są nieprawidłowe lub niekompletne; prawo żądania od NIO-PIB ograniczenia przetwarzania danych; prawo wniesienia sprzeciwu wobec ich przetwarzania; prawo wniesienia skargi do polskiego organu nadzorczego (czyli Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych).

Ma Pani prawo do cofnięcia wyrażonej zgody w dowolnym momencie bez wpływu na zgodność z prawem przetwarzania, którego dokonano na podstawie zgody przed jej cofnięciem

Prawa wymienione powyżej może Pani zrealizować poprzez kontakt z NIO-PIB (w korespondencji proszę dopisać: „Ochrona danych osobowych w „Pilotażu badań HPV-DNA”) lub poprzez kontakt z Inspektorem Ochrony Danych Osobowych w NIO-PIB (dane kontaktowe podane są na wstępie).

W ramach prowadzonego badania decyzje dotyczące Pani osoby nie będą podejmowane w sposób zautomatyzowany.

**Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych).*

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU

Oświadczam, że zapoznano mnie z charakterem i znaczeniem planowanego badania. Miałam możliwość zapoznać się szczegółowo z pisemną informacją dotyczącą badania, a także zadać pytania na jego temat. Otrzymałam kopię niniejszego formularza oraz pisemną informację o badaniu.

Podpisując niniejszy formularz, jestem świadoma, że wyrażam zgodę na wykorzystanie pobranego ode mnie materiału biologicznego dla celów tego badania.

Wyrażam dobrowolnie zgodę na udział w niniejszym badaniu oraz jestem świadoma faktu, iż w każdej chwili mogę wycofać swoją zgodę bez podania przyczyny, bez żadnych niekorzystnych konsekwencji dla mojego obecnego lub przyszłego leczenia.

Potwierdzam zapoznanie się z informacjami dotyczącymi przetwarzania w ramach „Pilotażu badań HPV-DNA” moich danych osobowych.

Wyrażam zgodę na skontaktowanie się za mną w celu otrzymania informacji o dalszym postępowaniu w ramach Pilotażu badań HPV – DNA.

TAK / NIE (niepotrzebne skreślić)

.....
imię i nazwisko pacjentki (drukowanymi literami)

.....
miejsce i data

.....
PESEL

.....
podpis pacjentki

OŚWIADCZENIE OSOBY ODBIERAJĄCEJ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU

Ja niżej podpisana/y wyjaśniłam/em Pacjentce szczegóły proponowanego badania, zgodnie z opisem w Informacji dla uczestnika badania. Zanim podjęte zostały jakiekolwiek procedury omówiłam/em z Pacjentką jej udział w całym programie badawczym informując o celu i charakterze badania klinicznego oraz o korzyściach i zagrożeniach wynikających z udziału w tym badaniu. Przekazałam/em do rąk własnych Pacjentki Informację dla uczestnika badania, Informację o przetwarzaniu danych osobowych dla uczestnika badania, Formularz świadomej zgody na udział w badaniu oraz formularz Zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału biologicznego.

.....
imię i nazwisko badacza (drukowanymi literami)

.....
podpis i pieczęć badacza

.....
data

ZGODA NA PRZECHOWYWANIE I PRZYSZŁE WYKORZYSTYWANIE MATERIAŁU BIOLOGICZNEGO

Niniejsze stanowi formularz zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystanie materiału biologicznego pobranego w następującym badaniu:

Tytuł badania: **PILOTAŻ ZASTOSOWANIA BADANIA MOLEKULARNEGO W KIERUNKU WIRUSA BRODAWCZAKA LUDZKIEGO WYSOKIEGO RYZYKA (HPV HR), JAKO NOWEGO TESTU PRZESIEWOWEGO W PROGRAMIE PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY W POLSCE**

Kod badania (clinicaltrials.gov): **NCT04111835**

- ☐ Wyrażam zgodę
☐ Nie wyrażam zgody

aby mój materiał biologiczny pobrany w związku z realizacją badania był przechowywany w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie, przez maksymalny okres 25 lat po zakończeniu tego badania i aby mój materiał biologiczny został wykorzystany w przyszłych badaniach wczesnej diagnostyki raka szyjki macicy z wykorzystaniem biomarkerów, realizowanych przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie lub upoważnione strony trzecie pod warunkiem, że badania te zostaną zatwierdzone przez odpowiednie władze i komisje etyczne i będą zgodne ze wszystkimi obowiązującymi przepisami i regulacjami.

Może Pani wycofać zgodę na przechowywanie i przyszłe wykorzystanie materiału biologicznego pobranego w badaniu. W tym celu prosimy przekazać wypełniony Formularz rezygnacji do Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Wówczas materiał biologiczny zostanie zutylizowany.

.....
imię i nazwisko pacjentki (drukowanymi literami)

.....
miejsce i data

.....
PESEL

.....
podpis pacjentki

FORMULARZ REZYGNACJI

Ja, niżej podpisana oświadczam, że wycofuję moją zgodę na:

- ☐ udział w badaniu „Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), jako nowego testu przesiewowego w Programie profilaktyki raka szyjki macicy”.
- ☐ przechowywanie i przyszłe wykorzystanie materiału biologicznego pobranego w badaniu „Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce”.

.....
imię i nazwisko pacjentki (drukowanymi literami)

.....
miejsce i data

.....
PESEL

.....
podpis pacjentki

Załącznik 5. Procedura bankowania – NIO-PIB

	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy
	im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie
	02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

Procedura pobierania, transportu oraz przechowywania materiału biologicznego służącego do celów bankowania materiału, pochodzącego od pacjentek biorących udział w *Pilotażu badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce (dalej: „Pilotaż badań HPV-DNA”)*

Wersja dla Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB)

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

Organizator:

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie (NIO-PIB)

Zakład Profilaktyki Nowotworów

Centralny Ośrodek Koordynujący (COK)

Adres: ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Koordynator ds. medycznych „Pilotażu badań HPV-DNA”

mgr Ilona Jędrzejewska

tel: +48 608 493 335

e-mail: ilona.jedrzejewska@pih-nio.pl

Przedstawiciel Organizatora ds. bankowania materiału biologicznego:

lek. Patrycja Glinńska

e-mail: patrycja.glinska@pih-nio.pl

Specjalista odpowiedzialny za proces bankowania materiału biologicznego

mgr Paweł Leszczyński

e-mail: pawel.leszczynski@pih-nio.pl

mgr Martyna Łukasik

e-mail: martyna.lukasik@pih-nio.pl

Realizacja "Pilotażu badań HPV – DNA" odbywa się zgodnie z przyjętym Protokołem HIPPO (HPV testing In Polish POpulation-based cervical cancer screening program – a randomized healthcare policy trial) – załącznik nr 1.

 Narodowy Instytut Onkologii ul. Marii Skłodowskiej-Curie Krakowskie Przedmieście 26/28	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

Wstęp

Biobankowanie to przechowywanie i przetwarzanie próbek materiału biologicznego. Aktualnie jest jedną z wiodących metod wpływających na rozwój nauk medycznych [1]. W ramach „Pilotażu badań HPV-DNA” będą bankowane wszystkie próbki w ramieniu HPV HR. Na podstawie aktualnej wiedzy możemy przypuszczać, że biobankowanie umożliwi w przyszłości prowadzenie innowacyjnych badań oraz pozwoli na optymalizację w zakresie diagnostyki i leczenia chorób nowotworowych [2]. Zgromadzony materiał biologiczny może stanowić fundament dla przyszłych projektów naukowo-badawczych m. in. badań retrospektywnych. Biobankowanie próbek wraz z kompletem danych klinicznych jest w szczególności cenne i z pewnością w przyszłości przyczyni się do kształtowania programów profilaktyki oraz polityki zdrowotnej.

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

W ramach „Pilotażu badań HPV-DNA” będzie bankowany materiał ze wszystkich próbek z ramienia HPV HR tj.

- a) po wykonywaniu testów HPV HR w przypadku wyniku ujemnego (HPV HR (-)) oraz materiału pozostałego po wykonaniu LBC, po dodatnim wyniku testów HPV HR (HPV HR (+)),
- b) po wykonaniu badania cytologicznego (druga LBC) po 6 miesiącach
- c) od pierwszego badania LBC ocenionego jako prawidłowy po dodatnim wyniku testu HPV HR w celu wykonywania dalszych badań immunocytochemicznych i molekularnych oraz biobankowania oraz próbek z materiałem pozostałym po wykonaniu badania cytologicznego (druga LBC) po 6 miesiącach od pierwszego badania LBC ocenionego jako nieprawidłowy w celu biobankowania.

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
	Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce
	Procedura bankowania materiału biologicznego

Procedura

I Etap podstawowy

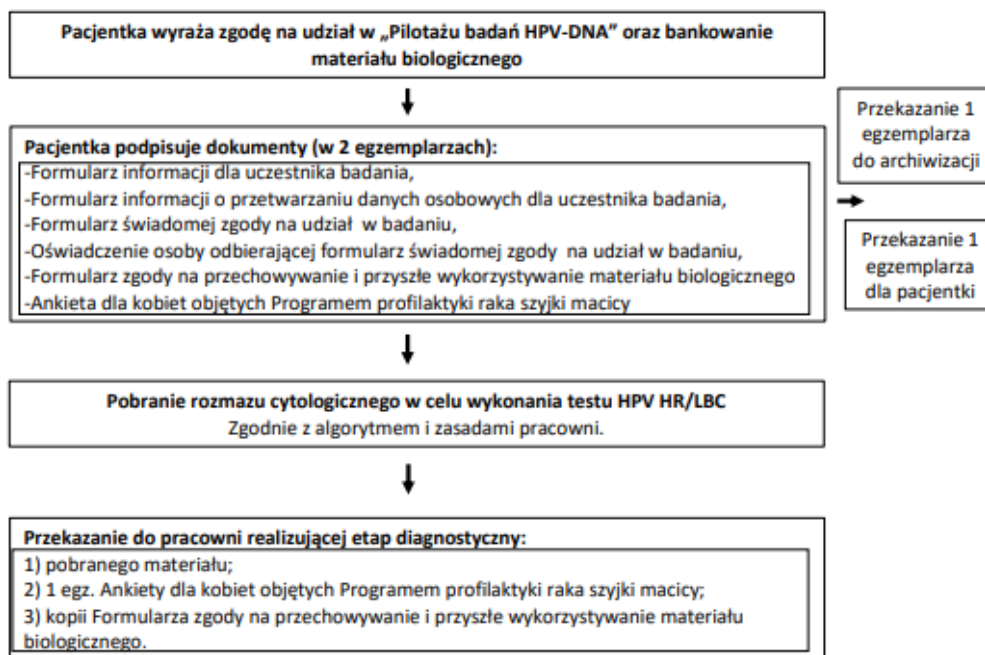
Pacjentka zgłasza się do rejestracji Poradni realizującej etap podstawowy Programu profilaktyki raka szyjki macicy celem wykonania przesiewowego badania cytologicznego w ramach Programu. Po identyfikacji tożsamości oraz weryfikacji uprawnień do przesiewowego badania cytologicznego w Systemie Informatycznym Monitorowania Profilaktyki (SIMP) kobieta z ustalonej grupy wiekowej (30-59 lat) zostaje poinformowana o możliwości wzięcia udziału w Pilotażu badań HPV-DNA. Jeśli pacjentka wyraża zgodę na udział w Pilotażu otrzymuje do podpisania dwa egzemplarze Dokumentu składającego się z: Informacji dla uczestnika badania, Informacji o przetwarzaniu danych osobowych dla uczestnika badania, Formularza świadomej zgody na udział w badaniu, Oświadczenia osoby odbierającej formularz świadomej zgody na udział w badaniu, Formularza Zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału biologicznego oraz Formularz rezygnacji, (do podpisu tylko w przypadku wycofania zgody na udział w badaniu lub/i przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału biologicznego) (Załącznik nr 2) oraz pacjentka uzupełnia i podpisuje formularz ankiety w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy - Ankietę dla kobiet objętych programem profilaktyki raka szyjki macicy. Dwa egzemplarze Dokumentu drukowane są przez Oferenta. Jeden z egzemplarzy dokumentu jest archiwizowany przez Świadczeniodawcę realizującego etap podstawowy Programu, natomiast drugi otrzymuje pacjentka. Dwa egzemplarze formularza ankiety drukowane są przez Oferenta. Jeden egzemplarz formularza ankiety jest przekazywany do laboratorium wraz z materiałem biologicznym a drugi jest archiwizowany. Jeśli pacjentka nie wyraża zgody na udział w Pilotażu wówczas uzupełnia i podpisuje formularz ankiety w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy - *Ankietę dla kobiet objętych programem profilaktyki raka szyjki macicy*. Pacjentka informowana jest o czasie oczekiwania oraz formie odbioru wyniku.

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

- **Procedura pobrania materiału biologicznego:**
Zgodnie z wewnątrznie przyjętymi procedurami.

	Narodowy Instytut Onkologii –Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
	Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce
	Procedura bankowania materiału biologicznego

Etap podstawowy- algorytm



 Narodowy Instytut Onkologii ul. Marii Skłodowskiej-Curie 02-781 Warszawa	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

II Etap diagnostyczny

Wykonanie badania molekularnego w kierunku HPV HR lub cienkowarstwowej cytologii na podłożu płynnym

Zgodnie z wewnętrznymi przyjętymi procedurami.

Dalsze postępowanie:

- **Wynik HPV HR ujemny** – odbiór osobisty przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie papierowej/ elektronicznej w sposób gwarantujący ochronę danych osobowych.
 1. Przeniesienie osadu do podłoża transportowego po wykonaniu badania.
 2. Przekazanie pozostałego materiału w ww. podłożu transportowym/fiolce do Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej.
 3. Przechowywanie materiału w lodówko-zamrażarkach w temp. 15-30 oC max. przez 30 dni od dnia pobrania, a następnie 6 miesięcy w temp. 2-10 oC. na terenie Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej do czasu bankowania. Dokumentacja medyczna będzie przechowywana w specjalnie przygotowanych segregatorach w pokoju nr w ZPN.
 4. Przygotowanie pozostałej części materiału do bankowania:
 - a) weryfikacja dokumentacji m.in. Formularza zgody pacjentki na bankowanie materiału biologicznego,
 - b) worteksowanie 9,5 ml pozostałego materiału przez 60 sekund,
 - c) pobranie materiału i umieszczenie w trzech probówkach w każdej po 1,5ml materiału,
 - d) stworzenie etykiety z kodem – odpowiednim w stosunku do kodu badania, umożliwiającym identyfikację próbki (wygenerowanie kodu kreskowego),
 - e) naklejenie kodu na probówkę,
 - f) umieszczenie probówek z materiałem w opakowaniu zbiorczym, zgodnie z wewnętrznymi przyjętym schematem katalogowania,
 - g) wprowadzenie danych do bazy,
 - h) umieszczenie opakowania zbiorczego w zamrażarce niskotemperaturowej.

 Narodowy Instytut Onkologii ul. Marii Skłodowskiej-Curie 02-781 Warszawa	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

Łącznie wykorzystanie 4,5 ml materiału. Pozostały materiał należy zutylizować.

- **Wynik HPV HR dodatni, wynik LBC prawidłowy** - odbiór osobisty przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie papierowej/ elektronicznej w sposób gwarantujący ochronę danych osobowych.

1. Przeniesienie osadu do podłoża transportowego po wykonaniu badania.
2. Przekazanie pozostałego materiału w ww. podłożu transportowym/fiolce do Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej.
3. Przechowywanie materiału w lodówko-zamrażarkach w temp. 15-30 oC max. przez 30 dni od dnia pobrania, a następnie 6 miesięcy w temp. 2-10 oC. na terenie Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej do czasu bankowania. Dokumentacja medyczna będzie przechowywana w specjalnie przygotowanych segregatorach w pokoju nr w ZPN.
4. Przygotowanie pozostałej części materiału do bankowania:
 - a) weryfikacja dokumentacji m.in. Formularza zgody pacjentki na bankowanie materiału biologicznego,
 - b) dodanie materiału utrwalającego do fiolki, tak aby łącznie otrzymać 4,5ml materiału,
 - c) przeniesienie materiału do pojemnika, w którym pierwotnie znajdowało się podłoże płynne,
 - d) worteksowanie materiału przez 60 sekund,
 - e) pobranie materiału i umieszczenie w trzech probówkach w każdej po 1,5ml materiału,
 - f) stworzenie etykiety z kodem – odpowiednim w stosunku do kodu badania, umożliwiającym identyfikację próbki (wygenerowanie kodu kreskowego),
 - g) naklejenie kodu na próbówki,
 - h) umieszczenie probówek z materiałem w opakowaniu zbiorczym, zgodnie z wewnątrznie przyjętym schematem katalogowania,
 - i) wprowadzenie danych do bazy,
 - j) umieszczenie opakowania zbiorczego w zamrażarce.

- **Wynik HPV HR dodatni, wynik LBC nieprawidłowy** - pacjentka zapisywana jest na wizytę do lekarza ginekologa celem wykonania badania kolposkopowego z weryfikacją histopatologiczną. Odbiór wyniku osobisty

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

przez pacjentkę w dniu wizyty lub wcześniej przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie.

5. Przeniesienie osadu do podłoża transportowego po wykonaniu badania.
6. Przekazanie pozostałego materiału w ww. podłożu transportowym/fiolce do Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej.
7. Przechowywanie materiału w lodówko-zamrażarkach w temp. 15-30 oC max. przez 30 dni od dnia pobrania, a następnie 6 miesięcy w temp. 2-10 oC. na terenie Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej do czasu bankowania. Dokumentacja medyczna będzie przechowywana w specjalnie przygotowanych segregatorach w pokoju nr w ZPN.
8. Przygotowanie pozostałej części materiału do bankowania:
 - k) weryfikacja dokumentacji m.in. Formularza zgody pacjentki na bankowanie materiału biologicznego,
 - l) dodanie materiału utrwalającego do fiolki, tak aby łącznie otrzymać 4,5ml materiału,
 - m) przeniesienie materiału do pojemnika, w którym pierwotnie znajdowało się podłoże płynne,
 - n) worteksowanie materiału przez 60 sekund,
 - o) pobranie materiału i umieszczenie w trzech probówkach w każdej po 1,5ml materiału,
 - p) stworzenie etykiety z kodem – odpowiednim w stosunku do kodu badania, umożliwiającym identyfikację próbki (wygenerowanie kodu kreskowego),
 - q) naklejenie kodu na probówkę,
 - r) umieszczenie probówek z materiałem w opakowaniu zbiorczym, zgodnie z wewnętrznym przyjętym schematem katalogowania,
 - s) wprowadzenie danych do bazy,
 - t) umieszczenie opakowania zbiorczego w zamrażarce.
- **Wynik HPV HR niediagnostyczny** - odbiór osobisty przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie papierowej/ elektronicznej w sposób gwarantujący ochronę danych osobowych. Koordynator Pilotażu badań HPV-DNA monitoruje ponowne wykonanie badania. W przypadku nie zgłoszenia się na badanie kontakt z pacjentką celem zapisu na badanie.

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
	Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce
	Procedura bankowania materiału biologicznego

Badanie może być wykonane 1 miesiąc od daty wykonania pierwszego badania w przypadku, którego wynik był niediagnostyczny.

Materiał powinien zostać zutylizowany.

- **Wynik badania drugiej LBC prawidłowy** - odbiór osobisty przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie papierowej/ elektronicznej w sposób gwarantujący ochronę danych osobowych. Koordynator Pilotażu badań HPV-DNA monitoruje ponowne wykonanie badania.
1. Oddzielenie osadu od pozostałego materiału w fiolce.
 2. Przeniesienie osadu do próbkówki i szczelne zabezpieczenie jej nowym korkiem (korek zostanie zakupiony i dostarczony przez ZPN).
 3. Przechowywanie fiolek z pozostałym materiałem oraz próbkówki z osadem w chłodziarko-zamrażarce w laboratorium Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej w temp. 15-30 oC max. przez 30 dni od dnia pobrania, a następnie 6 miesięcy w temp. 2-10 oC.
 4. Przekazanie fiolek z pozostałym materiałem do Pracowni Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów w celu wykonania testu metylacyjnego QIASURE.
 - a) po wykonaniu testu metylacyjnego QIASURE – pozostaje znikoma ilość materiału, który powinien zostać zutylizowany.
 5. Wykonanie z pozostałego w próbówce osadu badania CINtec PLUS Cytology w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej.
 - a) Po wykonaniu badania CINtec PLUS Cytology jeżeli pozostanie wystarczająca ilość materiału, może on zostać zbankowany. Jeśli oceniona ilość materiału będzie zbyt mała, powinien on zostać zutylizowany.

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

6. Bankowanie:

- a) worteksowanie materiału przez 60 sekund,
- b) pobranie materiału i umieszczenie w trzech probówkach w każdej po 1,5ml materiału,
- c) stworzenie etykiety z kodem – odpowiednim w stosunku do kodu badania, umożliwiającym identyfikację próbki (wygenerowanie kodu kreskowego)
- d) naklejenie kodu na probówkę,
- e) umieszczenie próbek z materiałem w opakowaniu zbiorczym, zgodnie z wewnątrznie przyjętym schematem katalogowania,
- f) wprowadzenie danych do bazy,
- g) umieszczenie opakowania zbiorczego w zamrażarce.

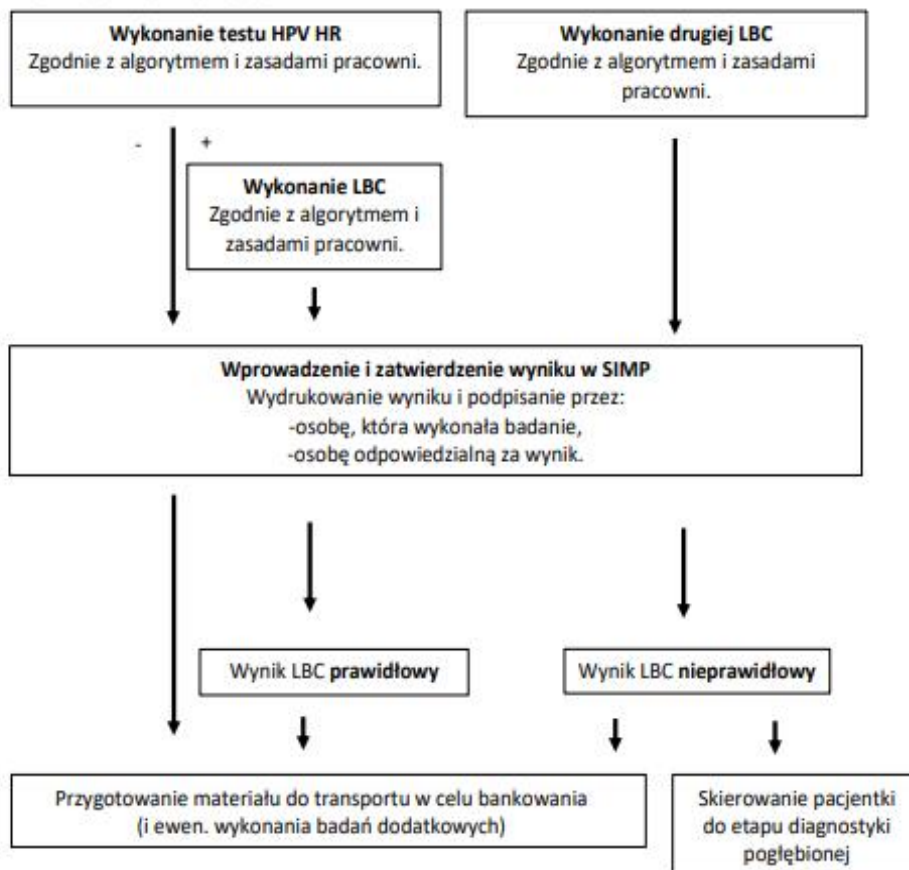
 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

Wynik badania drugiej LBC nieprawidłowy - odbiór osobisty przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie papierowej/ elektronicznej w sposób gwarantujący ochronę danych osobowych.
Koordynator Pilotażu badań HPV-DNA monitoruje ponowne wykonanie badania.

1. Przeniesienie osadu do podłoża transportowego po wykonaniu badania.
2. Przekazanie pozostałego materiału w ww. podłożu transportowym/fiolce do Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej.
3. Przechowywanie materiału w lodówko-zamrażarkach w temp. 15-30 oC max. przez 30 dni od dnia pobrania, a następnie 6 miesięcy w temp. 2-10 oC. na terenie Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej do czasu bankowania. Dokumentacja medyczna będzie przechowywana w specjalnie przygotowanych segregatorach w pokoju nr w ZPN.
4. Przygotowanie materiału do bankowania:
 - a) pobranie materiału i umieszczenie w trzech probówkach w każdej po 1,5ml materiału,
 - b) stworzenie etykiety z kodem – odpowiednim w stosunku do kodu badania, umożliwiającym identyfikację próbki (wygenerowanie kodu kreskowego),
 - c) naklejenie kodu na probówkę,
 - d) umieszczenie probówek z materiałem w opakowaniu zbiorczym, zgodnie z wewnątrznie przyjętym schematem katalogowania,
 - e) wprowadzenie danych do bazy,
 - f) umieszczenie opakowania zbiorczego w zamrażarce niskotemperaturowej.

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

Etap diagnostyczny- algorytm



 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Zakład Patologii	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

1. Podłoże transportowe.



2. Próbkówka z osadem po wykonaniu badania



3. Korki do próbek z osadem.



 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

Ramie aktualnego standardu diagnostycznego - badania cytologicznego

Procedura bankowania nie przewiduje bankowania materiału biologicznego pozostałego po wykonaniu badania cytologicznego w tym ramieniu.

Segregacja materiału w zamrażarce w NIO-PIB

1. Umieszczenie materiału w odpowiednim przyporządkowanym miejscu zgodnym z identyfikacją.
2. Prowadzenie archiwum przechowywanych próbek z dokładnym opisem próbek i miejsca przechowywania.
3. Kontrola temperatury w urządzeniach chłodniczych.

Należy prowadzić regularną kontrolę niezbędnych parametrów w poszczególnych urządzeniach chłodniczych. Wyniki kontroli należy zapisywać w przygotowanej karcie kontroli. Częstotliwość kontroli zależy od specyfikacji technicznych urządzenia rekomendowanych przez producenta.

KARTA KONTROLI TEMPERATURY W URZĄDZENIACH CHŁODNICZYCH

.....
(miesiąc, rok)

	Urządzenie chłodnicze nr 1	Urządzenie chłodnicze nr 2	Urządzenie chłodnicze nr 3	Urządzenie chłodnicze nr 4	Urządzenie chłodnicze nr 5	Urządzenie chłodnicze nr 6
	*	*	*	*	*	*
dzień	temperatura (°C)					

Rycina 1 Wzór karty kontroli temperatury obowiązujący w NIO-PIB.

V. Odbiór materiału od Ośrodków Współpracujących

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

Odbioru materiału biologicznego od Ośrodków Współpracujących dokonuje upoważniony pracownik NIO-PIB. Odbiór powinien odbywać się **od poniedziałku do piątku w godzinach 8.00-14.00**. Podczas odbioru pracownik NIO-PIB weryfikuje czy zostały spełnione wymogi dotyczące transportu materiału określone w umowie. W tym celu wypełnia w obecności kuriera „Protokół zdawczo-odbiorczy” (Załącznik nr 5).

W przypadku **niewłaściwego oznaczania próbek**, błędnie oznaczone próbki należy przyjąć i niezwłocznie skontaktować się z Ośrodkiem Współpracującym celem wyjaśnienia nieprawidłowości.

W przypadku **braku pełnej dokumentacji**, materiał należy przyjąć i niezwłocznie skontaktować się z Ośrodkiem Współpracującym celem wyjaśnienia nieprawidłowości.

W przypadku gdy **materiał transportowany był w temperaturze niezgodnej z wytycznymi** dotyczącymi transportu. Materiał należy zutylizować oraz wypełnić Formularz utraty/uszkodzenia materiału biologicznego na potrzeby bankowania z informacją o przyczynie (Załącznik nr 4).

Uwaga: Nie dotyczy materiału przesłanego do wykonania badania CINtec PLUS Cytology i testu metylacyjnego QIASURE. W ww. przypadku materiał należy przyjąć, przekazać do dalszej diagnostyki i niezwłocznie skontaktować się z Ośrodkiem Współpracującym celem wyjaśnienia nieprawidłowości.

Materiał przeznaczony od wykonania badań dodatkowych (badania CINtec PLUS Cytology oraz testu metylacyjnego QIASURE) zostaje oznaczony jako „PILNE” i przeniesiony i umieszczony w chłodziarko-zamrażarkach w temp. 15-30 °C max. przez 30 dni od dnia pobrania, a następnie 6 miesięcy w temp. 2-10 °C. na poziomie -1 w ZPN.

 Narodowy Instytut Onkologii ul. Marii Skłodowskiej-Curie 02-781 Warszawa	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

Pozostały materiał otrzymany od OW, przeznaczony do bankowania jest przechowywany w chłodziarko-zamrażarkach w temp. 15-30 oC max. przez 30 dni od dnia pobrania, a następnie 6 miesięcy w temp. 2-10 oC. na poziomie -1 w ZPN.

Dokumentacja medyczna wszystkich próbek otrzymanych od OW umieszczona zostaje w segregatorach w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej na poziomie 1 w ZPN.

Procedura bankowania materiału biologicznego z OW:

1. Przekazanie fiołki z pozostałym materiałem do Pracowni Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów w celu wykonania testu metylacyjnego QIASURE:
 - a) wygenerowanie wyniku badania,
 - b) po wykonaniu testu metylacyjnego QIASURE – pozostaje znikoma ilość materiału, który powinien zostać zutylizowany.
2. Wykonanie z osadu badania CINtec PLUS Cytology w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej:
 - a) wygenerowanie wyniku badania,
 - b) wykonaniu badania CINtec PLUS Cytology jeżeli pozostanie wystarczająca ilość materiału, może on zostać zbankowany. Jeśli oceniona ilość materiału będzie zbyt mała, powinien on zostać zutylizowany.
3. Wysłanie drogą listu poleconego wyników badań dodatkowych do OW.
4. Bankowanie:
 - a) worteksowanie materiału przez 60 sekund,
 - b) pobranie materiału i umieszczenie w trzech probówkach w każdej po 1,5ml materiału,
 - c) stworzenie etykiety z kodem – odpowiednim w stosunku do kodu badania, umożliwiającym identyfikację próbki (wygenerowanie kodu kreskowego),
 - d) naklejenie kodu na próbki,
 - e) umieszczenie probówek z materiałem w opakowaniu zbiorczym, zgodnie z wewnątrznie przyjętym schematem katalogowania,
 - f) wprowadzenie danych do bazy,

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Pracownia Biologii	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Procedura bankowania materiału biologicznego	

Bibliografia:

- 1.Kinkorová J, Topolčan O. Biobanks in Horizon 2020: sustainability and attractive perspectives. EPMA J. 2018;9(4):345–353. Published 2018 Nov 23. doi:10.1007/s13167-018-0153-7
- 2.Kinkorova J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: overview. EPMA J. 2016;7:4. doi:10.1186/s13167-016-0053-7.

Wykaz załączników

- 1) Załącznik nr 1 - Protokół HIPPO (HPV testing In Polish POPulation-based cervical cancer screening program – a randomized healthcare policy trial),
- 2) Załącznik nr 2 - Dokument składający się z Informacji dla uczestnika badania, Informacji o przetwarzaniu danych osobowych dla uczestnika badania, Formularza świadomej zgody na udział w badaniu, Oświadczenia osoby odbierającej formularz świadomej zgody na udział w badaniu, Formularza Zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału biologicznego oraz Formularz rezygnacji,
- 3) Załącznik nr 3 - Protokół przekazania/odbioru materiału biologicznego na potrzeby bankowania,
- 4) Załącznik nr 4 – Formularz utraty/uszkodzenia materiału biologicznego na potrzeby bankowania,

Załącznik 6. Procedura bankowania – ośrodki współpracujące

Procedura pobierania, transportu oraz przechowywania materiału biologicznego służącego do celów bankowania materiału, pochodzącego od pacjentek biorących udział w *Pilotażu badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce (dalej: Pilotaż badań HPV-DNA)*

Wersja dla Ośrodków Współpracujących

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

Organizator:

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie (NIO-PIB)

Zakład Profilaktyki Nowotworów

Centralny Ośrodek Koordynujący (COK)

Adres: ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Koordynator ds. medycznych „Pilotażu badań HPV-DNA”

mgr Ilona Jędrzejewska

tel: +48 608 493 335

e-mail: ilona.jedrzejewska@pih-nio.pl

Przedstawiciel Organizatora ds. bankowania materiału biologicznego:

lek. Patrycja Glišńska

e-mail: patrycja.glinska@pih-nio.pl

Realizacja "Pilotażu badań HPV – DNA" odbywa się zgodnie z przyjętym Protokołem HIPPO (HPV testing In Polish POpulation-based cervical cancer screening program – a randomized healthcare policy trial) – załącznik nr 1.

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

Wstęp

Biobankowanie to przechowywanie i przetwarzanie próbek materiału biologicznego. Aktualnie jest jedną z wiodących metod wpływających na rozwój nauk medycznych [1]. W ramach „Pilotażu badań HPV-DNA” będą bankowane wszystkie próbki w ramieniu HPV HR. Na podstawie aktualnej wiedzy możemy przypuszczać, że biobankowanie umożliwi w przyszłości prowadzenie innowacyjnych badań oraz pozwoli na optymalizację w zakresie diagnostyki i leczenia chorób nowotworowych [2]. Zgromadzony materiał biologiczny może stanowić fundament dla przyszłych projektów naukowo-badawczych m. in. badań retrospektywnych. Biobankowanie próbek wraz z kompletem danych klinicznych jest w szczególności cenne i z pewnością w przyszłości przyczyni się do kształtowania programów profilaktyki oraz polityki zdrowotnej.

	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

Ośrodek Współpracujący zobowiązany jest do wyznaczenia osoby odpowiedzialnej za organizację transportu materiału biologicznego do NIO-PIB. W przypadku nieprawidłowości, Koordynator „Pilotażu badań HPV-DNA” z NIO-PIB będzie kontaktował się z osobą odpowiedzialną za transport.

Obowiązki osoby odpowiedzialnej za transport materiału biologicznego do NIO PIB:

1. Przygotowanie materiału biologicznego do transportu.
 2. Informowanie Organizatora o organizowanym transporcie i planowany terminie doręczenia przesyłki przez kuriera.
 3. Przesyłanie formularza (załącznik 4) w wersji elektronicznej na adres e-mail: pilotazhpv@pib-nio.pl każdorazowo w dniu wysyłki materiału biologicznego.
 4. Prowadzenie i archiwizowanie dokumentacji medycznej zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa.
 5. Poinformowanie Koordynatora ds. medycznych NIO-PIB o ewentualnym wycofaniu przez pacjentkę zgody na bankowanie materiału biologicznego.
- a) Przekazanie kopii podpisanego przez pacjentkę *Formularza zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystanie materiału biologicznego z odmową pacjentki* podczas najbliższego transportu materiałów biologicznych do NIO-PIB.

 Narodowy Instytut Onkologii Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

W ramach „Pilotażu badań HPV-DNA” będą bankowane wszystkie próbki z ramienia HPV HR tj.

- a) po wykonywaniu testów HPV HR w przypadku wyniku ujemnego (HPV HR (-)) oraz materiału pozostałego po wykonaniu LBC, po dodatnim wyniku testów HPV HR (HPV HR (+)),
- b) po wykonaniu badania cytologicznego (druga LBC) po 6 miesiącach
- c) od pierwszego badania LBC ocenionego jako prawidłowy po dodatnim wyniku testu HPV HR w celu wykonywania dalszych badań immunocytochemicznych i molekularnych oraz biobankowania oraz próbek z materiałem pozostałym po wykonaniu badania cytologicznego (druga LBC) po 6 miesiącach od pierwszego badania LBC ocenionego jako nieprawidłowy w celu biobankowania.

 Narodowy Instytut Onkologii Dr. Marii Skłodowskiej-Curie Kierownik: Janina Bielecka	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

Procedura

I Etap podstawowy

Pacjentka zgłasza się do rejestracji Poradni realizującej etap podstawowy Programu profilaktyki raka szyjki macicy celem wykonania przesiewowego badania cytologicznego w ramach Programu. Po identyfikacji tożsamości oraz weryfikacji uprawnień do przesiewowego badania cytologicznego w Systemie Informatycznym Monitorowania Profilaktyki (SIMP) kobieta z ustalonej grupy wiekowej (30-59 lat) zostaje poinformowana o możliwości wzięcia udziału w Pilotażu badań HPV-DNA. Jeśli pacjentka wyraża zgodę na udział w Pilotażu otrzymuje do podpisania dwa egzemplarze Dokumentu składającego się z: Informacji dla uczestnika badania, Informacji o przetwarzaniu danych osobowych dla uczestnika badania, Formularza świadomej zgody na udział w badaniu, Oświadczenia osoby odbierającej formularz świadomej zgody na udział w badaniu, Formularza Zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału biologicznego oraz Formularz rezygnacji, (do podpisu tylko w przypadku wycofania zgody na udział w badaniu lub/i przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału biologicznego) (Załącznik nr 2) oraz pacjentka uzupełnia i podpisuje formularz ankiety w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy - Ankietę dla kobiet objętych programem profilaktyki raka szyjki macicy. Dwa egzemplarze Dokumentu drukowane są przez Oferenta. Jeden z egzemplarzy dokumentu jest archiwizowany przez Świadczeniodawcę realizującego etap podstawowy Programu, natomiast drugi otrzymuje pacjentka. Dwa egzemplarze formularza ankiety drukowane są przez Oferenta. Jeden egzemplarz formularza ankiety jest przekazywany do laboratorium wraz z materiałem biologicznym a drugi jest archiwizowany. Jeśli pacjentka nie wyraża zgody na udział w Pilotażu wówczas uzupełnia i podpisuje formularz ankiety w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy - *Ankietę dla kobiet objętych programem profilaktyki raka szyjki macicy*. Pacjentka informowana jest o czasie oczekiwania oraz formie odbioru wyniku.

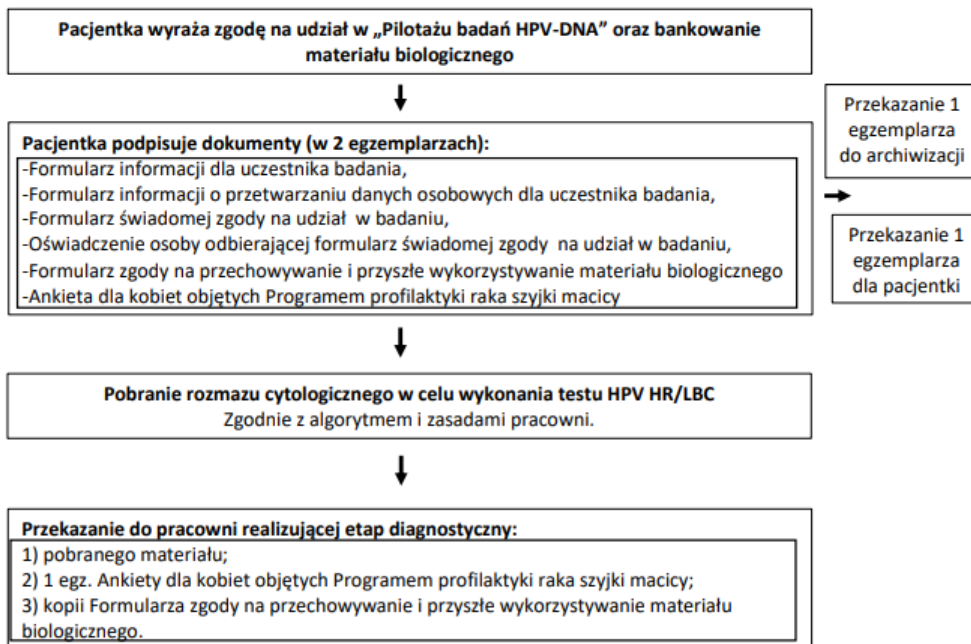
 Narodowy Instytut Onkologii Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

- Procedura pobrania materiału biologicznego:

Zgodnie z wewnątrznie przyjętymi procedurami w Ośrodku Współpracującym.

	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
	Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce
	Instrukcja

Etap podstawowy- algorytm



 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

II Etap diagnostyczny

Wykonanie badania molekularnego w kierunku HPV HR lub cienkowarstwowej cytologii na podłożu płynnym

Zgodnie z wewnątrznie przyjętymi procedurami w Ośrodku Współpracującym.

Dalsze postępowanie:

- **Wynik HPV HR ujemny** – odbiór osobisty przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie papierowej/ elektronicznej w sposób gwarantujący ochronę danych osobowych.

Przesłanie pozostałego materiału w podłożu transportowym (bez konieczności zakupu nowej nakrętki).

- **Wynik HPV HR dodatni, wynik LBC prawidłowy** - odbiór osobisty przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie papierowej/ elektronicznej w sposób gwarantujący ochronę danych osobowych.

Przesłanie pozostałego materiału w podłożu transportowym (niezbędny jest zakup nowej nakrętki). Osad komórkowy powinien zostać przelany do podłoża transportowego.

- **Wynik HPV HR dodatni, wynik LBC nieprawidłowy** - pacjentka zapisywana jest na wizytę do lekarza ginekologa celem wykonania badania kolposkopowego z weryfikacją histopatologiczną. Odbiór wyniku osobisty przez pacjentkę w dniu wizyty lub wcześniej przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie.

Przesłanie pozostałego materiału w podłożu transportowym (niezbędny jest zakup nowej nakrętki). Osad komórkowy powinien zostać przelany do podłoża transportowego.

	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

- **Wynik HPV HR niediagnostyczny** - odbiór osobisty przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie papierowej/ elektronicznej w sposób gwarantujący ochronę danych osobowych. Koordynator Pilotażu badań HPV-DNA monitoruje ponowne wykonanie badania. W przypadku nie zgłoszenia się na badanie kontakt z pacjentką celem zapisu na badanie. Badanie może być wykonane 1 miesiąc od daty wykonania pierwszego badania w przypadku, którego wynik był niediagnostyczny.

Materiał nie jest przesyłany do NIO-PIB w celu bankowania.

- **Wynik badania drugiej LBC prawidłowy** - odbiór osobisty przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie papierowej/ elektronicznej w sposób gwarantujący ochronę danych osobowych. Koordynator Pilotażu badań HPV-DNA monitoruje ponowne wykonanie badania.

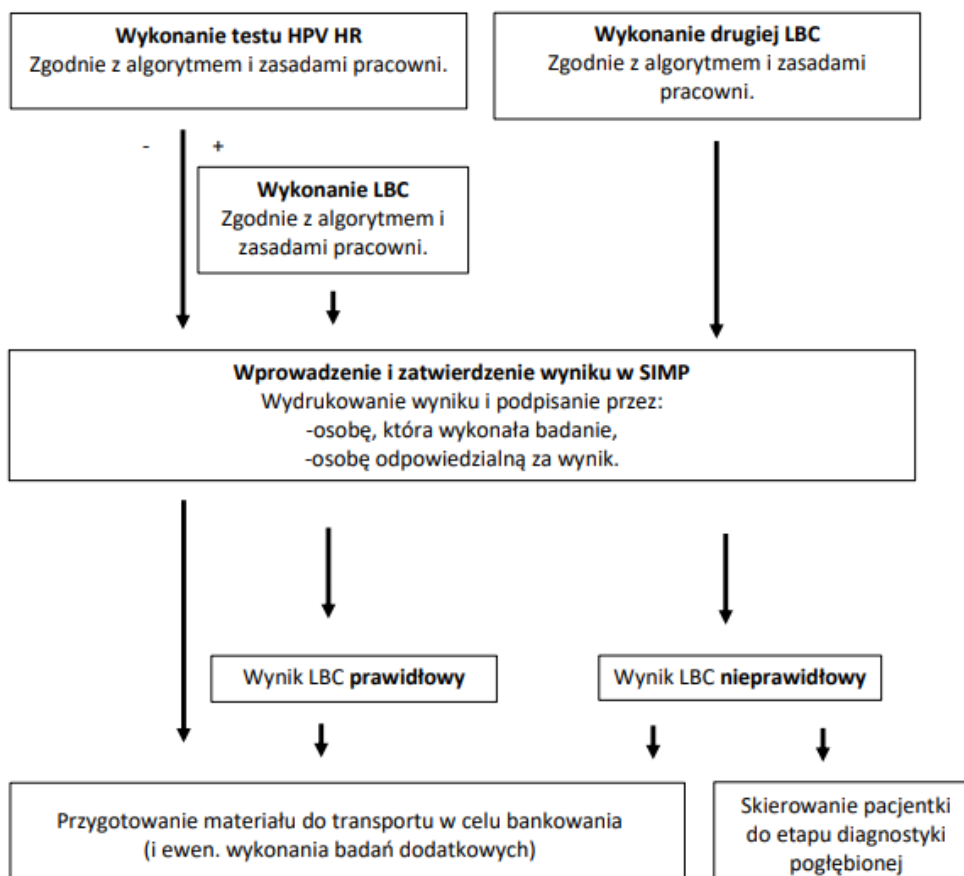
Przesłanie pozostałego materiału biologicznego w podłożu transportowym (niezbędny jest zakup nowej zakrętki) oraz fiolki z osadem komórkowym (niezbędny jest zakup korka na rzecz transportu).

- **Wynik badania drugiej LBC nieprawidłowy** - odbiór osobisty przez pacjentkę lub przez osobę pisemnie do tego upoważnioną w rejestracji Poradni lub wysłanie wyniku formie papierowej/ elektronicznej w sposób gwarantujący ochronę danych osobowych. Koordynator Pilotażu badań HPV-DNA monitoruje ponowne wykonanie badania.

Przesłanie pozostałego materiału biologicznego w podłożu transportowym (niezbędny jest zakup nowej zakrętki).

	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
	Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce
Instrukcja	

Etap diagnostyczny- algorytm



	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
	Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce
	Instrukcja

1. Podłoże transportowe.



2. Nowa nakrętka do podłoża transportowego.



3. Próbkówka z osadem po wykonaniu badania



	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

4. Korki do próbek z osadem.



Korki i nakrętki zostaną dostarczone na koszt Organizatora

 Narodowy Instytut Onkologii Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

III Przygotowanie pozostałego materiału biologicznego do transportu

1. Przechowywanie materiału

Materiał po wykonaniu testu HPV HR lub badania cytologicznego na podłożu płynnym można przechowywać w temperaturze 15-30 °C maksymalnie przez okres 30 dni od dnia pobrania, a następnie 6 miesięcy w temperaturze 2-10 °C od dnia pobrania. W celu prawidłowego przechowywania materiału biologicznego należy prowadzić kontrolę temperatury w urządzeniu chłodniczym.

2. Zawartość przesyłki

I MATERIAŁ BIOLOGICZNY

- a) Podłoża transportowego z pozostałym materiałem;

/ORAZ (w zależności od wykonanego badania)

- b) próbówki z osadem po wykonaniu badania;

Opis próbek i fiolek:

- imieniem i nazwiskiem,
+ numerem PESEL pacjentki lub;
- numerem dokumentu potwierdzającego tożsamość pacjenta lub;
- numerem identyfikacyjnym pacjenta lub;
- kodem kreskowym.

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

II DOKUMENTACJA MEDYCZNA:

- a) kopia wypełnionego i podpisanego przez pacjentkę *Formularza ankiety w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy*;
- b) kopia **wyniku wykonanego badania**;
- c) kopię **Formularza Zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału biologicznego**;

Paczka powinna zostać oznaczona symbolem: **MATERIAŁ ZAKAŹNY**:



3. Transport

- a) częstość transportu

- co najmniej 1x w ciągu 1 miesiąca, a po 6 miesiącach realizacji „Pilotażu badań HPV-DNA” 2x w ciągu 1 miesiąca;

Od dnia pobrania materiału (drugiej LBC), do czasu rozpoczęcia transportu nie może minąć więcej **niż 30 dni !**

- b) koszty i finansowanie

 Narodowy Instytut Onkologii Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

-koszty pokrywa Organizator „Pilotażu badań HPV-DNA”, czyli NIO-PIB;

-łączny koszt transportu próbek przekazanych na badania dodatkowe i na potrzeby bankowania;

-koszt nie może być wyższy niż 2 500 zł/miesiąc, a po 6 miesiącach realizacji „Pilotażu badań HPV-DNA” nie wyższy niż 3 500 zł/miesiąc;

c) usługa kurierska

Ośrodek Współpracujący organizujący transport powinien zapakować próbki z materiałem biologicznym oraz załączoną dokumentację medyczną, aby była ona niedostępna dla kuriera i widoczna dopiero po otwarciu przesyłki.

W przeciwnym razie,

Kurier powinien posiadać odpowiednie upoważnienie na dostęp do danych wrażliwych. Upoważnienie powinno zostać wydane przez OW przez rozpoczęciem usługi.

Każdorazowo w dniu wysyłki materiału biologicznego osoba odpowiedzialna za transport powinna przesłać w wersji elektronicznej Protokół przekazania/przyjęcia materiału na potrzeby bankowania (Załącznik nr 3) na adres e-mail pilotazhpv@pib-nio.pl.

W przypadku utraty lub uszkodzenia materiału biologicznego do bankowania Przedstawiciel Organizatora ds. bankowania materiału biologicznego wypełnia *Formularz utraty/uszkodzenia materiału biologicznego na potrzeby bankowania* (załącznik nr 4) i odnotowuje w nim przyczynę braku materiału. Dokumentacja medyczna związana z bankowaniem materiału biologicznego jest archiwizowana.

 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

d) adres dostarczenia

Adres dostawy	Dane pracownika NIO-PIB odpowiedzialnego za odbiór materiału
Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Zakład Profilaktyki Nowotworów Pracownia Cytologii Ginekologicznej	mgr Monika Kawecka tel.: +48 506 691 030 e-mail: Monika.Kawecka@pih-nio.pl Piętro I, pokój 1.18A ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

**DOSTAWA POWINNA ODBYWAĆ SIĘ OD PONIEDZIAŁKU DO PIĄTKU
W GODZINACH 8.00-14.00**

e) warunki transportu;

Transport powinien odbywać się w temp:

- 15-30 °C dla materiału < 3 tygodni od dnia pobrania materiału

-2-10 °C dla materiału > 3 tygodni od dnia pobrania materiału.

	Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
	Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce
	Instrukcja

f) odbiór materiału w NIO-PIB

Pracownik NIO-PIB wypełnia Protokół zdawczo-odbiorczy, w celu weryfikacji poprawności przekazania materiału na potrzeby bankowania.

	Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5	
	Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce	
	PROTOKÓŁ ZDAWCZO-ODBIORCZY Materiał biologiczny na potrzeby bankowania w ramach realizacji „Pilotażu badań HPV-DNA”	
DANE OŚRODKA WSPÓŁPRACUJĄCEGO		
DATA PRZEKAZANIA MATERIAŁU		GODZINA PRZEKAZANIA MATERIAŁU
KURIER Czy posiada upoważnienie? ☐ TAK ☐ NIE		
PRZKRA		
Oznaczenie materiału szklany		☐ TAK ☐ NIE
Uszkodzenia zewnętrzne		☐ TAK ☐ NIE
Zabezpieczenie paczki		☐ TAK ☐ NIE
Temperatura transportu		
Liczba próbek w paczce		
Uszkodzenia próbek z materiałem biologicznym		☐ TAK ☐ NIE
Liczba uszkodzonych próbek		
Liczba próbek oznaczonych w niewłaściwy sposób (Prawidłowy sposób oznaczenia pojemnika z materiałem biologicznym: imię i nazwisko pacjentki, numer PESEL lub numer dokumentu potwierdzającego tożsamość pacjenta albo numer identyfikacyjny pacjenta, albo kod kreskowy)		
Uwagi:		

	Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce	
Instrukcja	

Bibliografia:

- 1.Kinkorová J, Topolčan O. Biobanks in Horizon 2020: sustainability and attractive perspectives. EPMA J. 2018;9(4):345–353. Published 2018 Nov 23. doi:10.1007/s13167-018-0153-7
- 2.Kinkorova J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: overview. EPMA J. 2016;7:4. doi:10.1186/s13167-016-0053-7.

Wykaz załączników

- 1) Załącznik nr 1 - Protokół HIPPO (HPV testing In Polish POpulation-based cervical cancer screening program – a randomized healthcare policy trial).
- 2) Załącznik nr 2 - Dokument składający się z Informacji dla uczestnika badania, Informacji o przetwarzaniu danych osobowych dla uczestnika badania, Formularza świadomej zgody na udział w badaniu, Oświadczenia osoby odbierającej formularz świadomej zgody na udział w badaniu, Formularza Zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału biologicznego oraz Formularz rezygnacji.
- 3) Załącznik nr 3 - Protokół przekazania/odbioru materiału biologicznego na potrzeby bankowania.
- 4) Załącznik nr 4 – Formularz utraty/uszkodzenia materiału biologicznego na potrzeby bankowania.

Procedura bankowania – załącznik 1.

Hpv testing In Polish POpulation-based cervical cancer screening program – a randomized healthcare policy trial (HIPPO project)

FIRST AMENDMENT

Study protocol

Content:

<u>BACKGROUND AND INTRODUCTION</u>	2
<u>MAIN AIM OF THE PROJECT</u>	5
<u>OVERALL DESIGN OF THE PROJECT</u>	5
<u>STUDY SITES</u>	6
<u>STUDY POPULATION</u>	7
<u>RANDOMIZATION</u>	8
<u>STUDY HIPOTHESES AND SAMPLE SIZE CALCULATION</u>	8
<u>SCREENING TESTS</u>	8
<u>TRIAGE OF POSITIVE SCREENING TEST RESULTS</u>	9
<u>COLPOSCOPY</u>	10
<u>COLLECTION, STORAGE AND RETRIEVAL OF DATA FOR ANALYSES</u> ..	11
<u>ENDPOINTS</u>	11
<u>ETHICAL CONSIDERATIONS</u>	12
<u>TIMELINES</u>	13
<u>EXTENSION PHASE</u>	14
<u>REFERENCES</u>	14

BACKGROUND AND INTRODUCTION

In 2006/2007 an Organized Cervical Cancer Screening Program (OCCSP) was implemented in Poland. It comprised personal invitation of women aged 25-59 years to a screening Pap test every three years. Currently Pap test collection in the Program is available in around 2550 gynecological clinics across the country. Additionally, since 2011 family medicine practices employing certified midwives entered the Program and 113 of them are currently actively collecting Pap smears. A modified Bethesda 2001 system for evaluation and reporting of cytological results and a protocol derived from the

EU guidelines incorporating repeated Pap testing and colposcopy/biopsy for abnormal cytology results was established and implemented. Cytology is currently assessed in about 80 laboratories around the country. Colposcopy is performed in 70 to 90 clinics in the Program. The costs of medical procedures are reimbursed by the National Health Fund (NHF). The costs of quality assurance and coordination of the Program are covered by the Ministry of Health. Data collected in the OCCSP are stored in the Electronic Screening Database called SIMP (pl.: System Informatyczny Monitorowania Profilaktyki). Attempts to assess and maintain quality of the Program are undertaken by the Central Coordination Center based at the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw. By the decision of the Ministry of Health related to high costs, uncertain effectiveness and issues with access to personal data, the postage of personal invitations for cytology was stopped in 2016.

The OCCSP is partially concordant with the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening (1). The performance of screening procedures has been only partially evaluated (2).

Recent data indicate a possible acceleration of the decreasing trend in the burden of cervical cancer after implementation of the OCCSP (3). However, despite implementation of the Program, there were still 2723 new cases (World Age Standardized Ratio 8.53/100 000) and 1585 deaths due to cervical cancer (World Age Standardized Ratio 4.2/100 000) in 2015 in Poland (4). These rates are still higher than in Western European countries with established preventive programs. The factors responsible for this unfavorable situation have been analyzed (1) and include the main two:

a) Low participation rate in the OCCSP.

This issue will be a subject to a separate randomized healthcare pilot study on the use of different strategies to increase participation in the OCCSP.

b) Potentially suboptimal performance of the Program procedures including the basic screening test (conventional cytology) which have only been partially evaluated.

Conventional cytology is the main primary screening test in the OCCSP. Liquid-based cytology (LBC) is available in a very small fraction of the sites. The sensitivity of cytology is limited which results in false negative screening test results. Pilot study concerning false negative results obtained in the OCCSP in 2010 and 2011 revealed a considerable burden of false negative Pap smears which resulted in interval cancers (Table 1).

Table 1. Normal, abnormal cytology results, screen-detected and interval cancers in the Organized Cervical Cancer Screening Program in 2010/2011.

Year	Total number of smears	Number of positive smears (%)	ASC-US, number (%)	ASC-H, number (%)	LSIL, number (%)	HSIL, number (%)	AGC, number (%)	Cancer (cytology), number (%)	Screen-detected cancers confirmed by cancer registry	Interval cancers	Deaths due to interval cancers
2010	795 992	21 652 (2.7)	10 996 (1.38)	1 568 (0.2)	5 795 (0.73)	2 313 (0.29)	536 (0.07)	159 (0.02)	421	205	41
2011	803 442	21 237 (2.6)	10 445 (1.3)	1 455 (0.18)	5 785 (0.72)	2 485 (0.31)	569 (0.07)	182 (0.02)	389	175	36

A pilot blinded review by three independent cytologists of the first 48 slides with a NILM (No Intraepithelial Lesion or Malignancy) cytological diagnosis which preceded occurrence of an interval cancer revealed three main reasons for obtaining a false negative result of cytology:

- 27 (56,3% of all interval cancers) previously negative results were diagnosed as positive by all 3 cytologists,
- 8 (16,7%) were considered to be of insufficient quality for diagnosis by all 3 cytologists,
- 6 (12,5%) were diagnosed as negative.

This indicates the need to search for a novel, more sensitive and less subjective screening test in the Polish OCCSP.

Due to limited performance of cytology several countries have already incorporated or are working to incorporate High Risk Human Papillomavirus (HR HPV) molecular testing in screening for cervical cancer and its precursors (5). The main advantage of HPV-based testing over cytological screening is its high sensitivity which reduces the risk for missing precancerous lesions and allows for an extension of intervals between screening tests to five or more years (6). According to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening – Second Edition Supplement (6), HPV-based screening technologies should be thoroughly evaluated in pilot studies before incorporation into organized screening programs. Since specificity of HPV testing is lower than this of cytology, more positive (also false positive) results are expected, with more referrals for colposcopy/biopsy and higher detection rates of low-grade and high-grade lesions at least in the first round, resulting in increased costs of follow-up, workload burden, overdiagnosis and overtreatment. Therefore adequate triage algorithms need to be set up. European Guidelines do not advocate HPV co-testing with cytology, instead, solo HPV test is recommended as the primary test for screening (6).

Triage of HPV positive women is still a subject of research and various algorithms are proposed (5). Recently in the Netherlands HPV-based screening was implemented and women with a positive test result are tested by reflex LBC twice in a 6-month interval in case of a first negative LBC sample (5). A positive LBC result triggers colposcopic assessment.

Recently, new data appeared, e.g. on the use of immunocytochemical or molecular methods in triage of HPV positive women (7,8). The CINtec PLUS Cytology test is a triage method for cervical cancer screening and it is the only test that uses dual-biomarker technology to simultaneously detect p16 and Ki-67 to provide a strong indicator of the presence of transforming HPV infections. The QIASURE methylation test is aimed at detecting hypermethylation of the promoters of the FAM19A4 and hsa-mir124-2 genes. Methylation of these genes indicates an ongoing tumour development process and a high short-term risk of developing cervical cancer. Lack of methylation, in turn, indicates a low short-term risk of developing cancer. The use of both tests to compare their usefulness in triage of HPV positive, double LBC negative women is planned in the project.

Additionally, biobanking of cytological samples taken from patients participating in the HIPPO Project is planned in Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology for the purpose of potential future retrospective analyses if new cervical cancer screening technologies emerge.

MAIN AIM OF THE PROJECT

To evaluate and compare performance of an investigational screening strategy:

- 1) HPV molecular testing
with
- 2) current practice – conventional exfoliative cytology/LBC in everyday clinical practice of the OCCSP in Poland.

OVERALL DESIGN OF THE PROJECT

This project is designed as a randomized healthcare intervention nested in everyday practice of the OCCSP in Poland. It involves randomization of women attending screening into **two** arms according to the primary screening test applied:

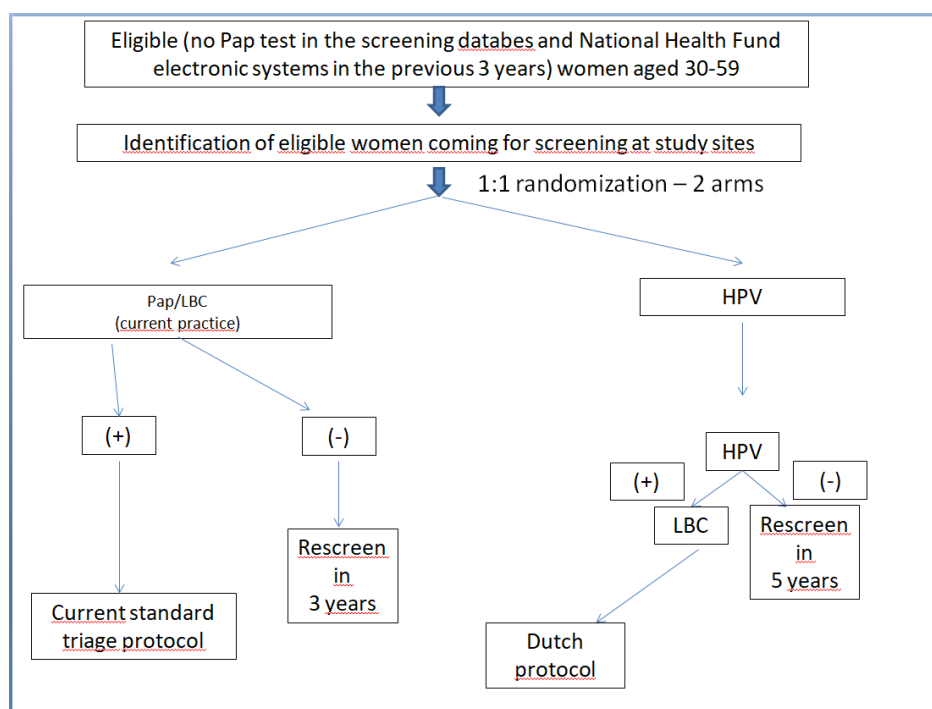
- 1) current practice – conventional cytology/LBC
- 2) HPV molecular testing

in a 1:1 ratio.

Since HPV testing in screening is not recommended for women younger than 30 years of age the project will include women aged 30-59 of years.

The basic scheme of the project is presented in Figure 1.

Figure 1. Basic schematic presentation of the flow of women enrolled in the HIPPO Project.



STUDY SITES

The project is coordinated by the Central Coordinating Center of the OCCSP at the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw. The project will be run within the OCCSP sites in Poland. The sites will include:

1. Gynecological clinics participating in the OCCSP
2. Cytological laboratories participating in the OCCSP
3. Colposcopy clinics participating in the OCCSP

The project have begun in 2019 at the Department of Cervical Cancer Prevention at the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw and have included collection of cervical specimens to be tested with cytology vs HPV and obtaining the colposcopy/biopsy results for all enrolled screened and/or triage positive women. Cytology and HR HPV testing have been performed at the Cytological Laboratory of the Department of Pathology at the same institution.

To obtain results representative for the entire country several distant gynecological clinics, cytological laboratories and colposcopy clinics are planned for inclusion in the study from 2020 in approximately 10 regions of Poland. Selection of sites in different geographical locations will be done by tendering.

The cytological laboratories will have to fulfill several criteria for inclusion into the project (active participation in the OCCSP, more than 5 000 tests performed annually among the target population, being certified for HPV testing with the chosen clinically validated hrHPV DNA assays).

Only gynecological clinics that cooperate with the selected laboratories will be able to join the project. We ensure that all test results for colposcopy and histopathology preformed on women being screened and triaged are captured.

The CINTec PLUS Cytology tests and the QIASURE methylation tests will be performed at the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw.

The biobanked material will be stored in the Cancer Prevention Center at the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw.

STUDY POPULATION

Women attending the selected screening sites will be informed on the project by trained site personnel using pilot-tested information brochures. By the decision of the Ministry of Health in Poland signing an informed consent will be required from women to participate in the study. Women who accept participation will be randomized by the SIMP to the competing screening tests and strategies.

Required inclusion criterions will be:

- Consenting women aged 30-59 with no screening Pap test within the preceding three years in the OCCSP (and women with risk factors entitled to annual screening based on information from the SIMP and not tested within preceding 12 months).

A questionnaire with screening history (participation in opportunistic screening, treatment of cervical lesions, HPV vaccination status etc.) will be collected from participating women.

RANDOMIZATION

Eligible women will be randomized into 2 arms as shown in Figure 1. using block randomization assuring homogenous age distribution among all sites (three strata: 30-39, 40-49 and 50-59 years of age).

STUDY HIPOTHESES AND SAMPLE SIZE CALCULATION

The study hypothesis is that the detection rate (DR) of histologically defined CIN2/CIN3 or worse is significantly higher when HPV HR tests are used for screening in comparison to current standard of conventional cytology/LBC in women aged 30-59 years.

There are scarce data on histological endpoints of the Polish OCCSP since majority of colposcopy/biopsy procedures are performed outside the Program and their final results are not registered in the SIMP. However, data of cytological results in the OCCSP are fully available and credible. Based on these data, the rate of ASC-H or more progressed lesions results are found in 0.5% among screening Pap smears. 0.5% DR of

HSIL (CIN2/3) is therefore assumed as the baseline DR in the control arm of the HIPPO Project. Updated meta-analyses show a relative sensitivity for CIN2+ of HPV vs cytology of around 1.5 (9-12). The hypothesized DR of HSIL (CIN2/3) in the experimental HPV screening arm is $0.5\% \times 1.5 = 0.75\%$ based on updated meta-analysis data (9).

Accepting an alpha error of 5% and a power of 80%, each of the arms should include around 16 500 women.

SCREENING TESTS

Evaluation of all screening tests will be performed at the selected laboratories described in section STUDY SITES.

The standard arm will include Pap test (either conventional or liquid-based) routinely offered in the OCCSP.

The study arm will incorporate HR HPV molecular testing with a clinically validated HPV assay approved for primary screening. The material must be collected into a certified medium in agreement with EU guidelines (10).

Collection and/or shipping of the cervical specimens will be organized as routinely in the OCCSP. Screening test reports will be available in the SIMP.

TRIAGE OF POSITIVE SCREENING TEST RESULTS

The following triage algorithms are planned for implementation in the project according to the primary screening test:

I. Conventional cytology/LBC – according to current Polish guidelines:

- a) ASC-US: repeat Pap testing in 6 months – current standard protocol.
- b) LSIL – repeat Pap testing in 6 months or refer for colposcopy (by the decision of cytologist) – current standard protocol
- c) ASC-H and higher and all glandular lesions – refer for colposcopy – current standard protocol.

Colposcopy-targeted biopsies will be taken in agreement with national guidelines.

If screening cytology is negative -> rescreening after 3 years.

II. HPV test:

- a) hrHPV-positive – reflex LBC:
 - positive reflex LBC (ASC-US or worse) -> colposcopy
 - negative reflex LBC -> repeat LBC in 6 months
 - (1) Positive – colposcopy
 - (2) Negative – rescreen in 3 years
- b) hrHPV-negative – rescreen in 5 years

TRIAGE OF POSITIVE SCREENING TESTS RESULTS

The CINtec PLUS Cytology:

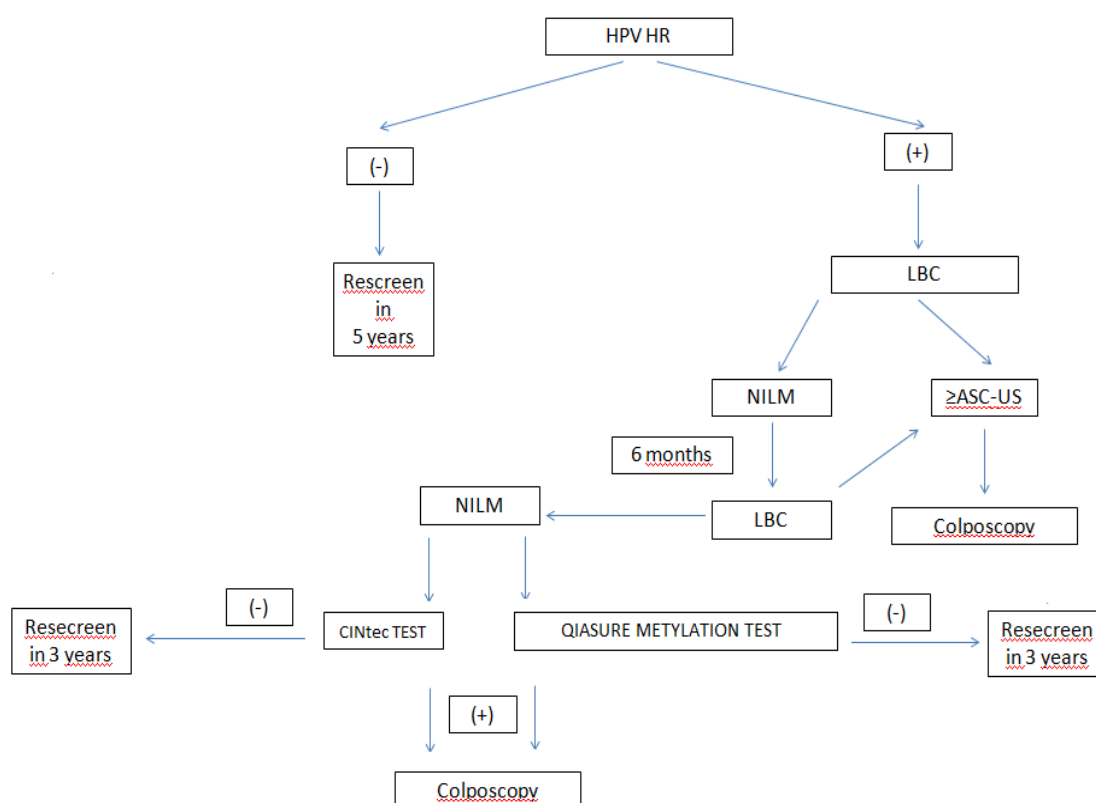
- (1) Positive – colposcopy
- (2) Negative – rescreen in 3 years

The QIASURE methylation test:

- (1) Positive – colposcopy
- (2) Negative – rescreen in 3 years

Colposcopy-targeted biopsies will be taken in agreement with national guidelines.

Figure 2. Algorithm for triage of HR HPV testing results in women aged 30-59 years.



COLPOSCOPY

Women with abnormal cytology in the cytology arm and with abnormal LBC results after a positive HR HPV test or after a positive CINtec PLUS Cytology or a positive QIASURE methylation test will be referred according to the established guidelines to colposcopy clinics operating within the OCCSP participating in the project. Colposcopy/biopsy will be performed according to the current practice in the Program. All colposcopy and histology results will be collected in the SIMP. If histological results by any means are obtained outside the OCCSP the site coordinators will be responsible for full acquisition and registration of histological outcomes.

COLLECTION, STORAGE AND RETRIEVAL OF DATA FOR ANALYSES

Evaluation of inclusion criteria, randomization, data input, data entry of results of all tests and procedures, as well as invoicing will be performed with the use of the SIMP. The system is undergoing a development according to project requirements in agreement with its owner - the NHF. Analyses will be performed based on data collected in the SIMP.

ENDPOINTS

Main endpoints:

- Primary end-point (intention-to-treat analysis [ITT]): Detection rate of histologically confirmed CIN2 or worse in each screening arm and detection rate ratio of CIN2+ in HPV test vs cytology arm (and detection rate ratios between the tests) defined as:

number of women with CIN2+ detected in the HPV arm/ women screened by HPV

number of women with CIN2+ detected in the cytology arm/women screened with cytology

- Secondary endpoints:
 - Detection rate ratio of CIN1+, CIN3+ (including adeno-carcinoma-in-situ) and cervical cancer (ITT);
 - Detection rate ratios of CIN2+ (and CIN1+, CIN3+, cancer) in the per-protocol analysis, restricted to women who adhered to the foreseen follow-up.

Follow-up will be closed at 12 months after the date of the positive screening test.

- Distribution of women by the screening test results:
 - a) For conventional cytology and LBC – according the modified Bethesda 2001 system used in the Program
- Referral rate for colposcopy for each screening test;
- Compliance to referral for colposcopy for each screening test;
- Positive predictive value of referral for colposcopy calculated for each screening test and separately by:
 - a) Histology: No CIN, CIN1, CIN2, CIN3, AIS, CIN2+, CIN3+, invasive cancer (squamous/adenocarcinoma).
- detection rates of histologically confirmed CIN2+ in patients with second negative LBC result: after CINtec PLUS Cytology test and after QIASURE

methylation test; detection rate ratio of histologically confirmed CIN2+ after CINTEC test vs after QIASURE methylation test;

- yield of use of additional diagnostic tests in terms of detection rate of histologically confirmed CIN2+, calculated as:

$$\frac{\text{number of women with histologically confirmed CIN2+ after CINtec test}}{\text{number of women screened with HPV test,}} \\ \text{and} \\ \frac{\text{number of women with histologically confirmed CIN2+ after QIASURE methylation test}}{\text{number of women screened with HPV test}}$$

ETHICAL CONSIDERATIONS

The study will be performed according to the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice, the European Council Convention on Human Rights and Biomedicine and regulations regarding biomedical studies, data protection and bioethics of the Polish law. Approval by the Bioethics Committee of the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland, will be obtained. The plans to run the project and provide funding are already accepted by the Ministry of Health in Poland. The screening tests planned for use in the study are in everyday use in the developed countries of the world. Only clinically validated screening tests will be used. By the decision of the Ministry of Health informed consent will be obtained from each woman recruited into the project. All women will be required to sign an agreement on personal data protection and administration routinely collected in the OCCSP.

Patients will sign a separate consent form for biobanking of the cytological material. The project is registered at clinicaltrials.gov domain and the submission will be modified in case of acceptance of amendments by the Bioethics Committee.

TIMELINES

February 2019 – protocol finalization,

February - ongoing – development of screening database update,

June 2019 - obtaining approval by the Bioethics Committee,

October 2019 – start of the project at the Maria Skłodowska-Curie Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland,

January-June 2020 – preparation of amendments,

July - August 2020- development of tendering for about 10 sites from Poland,

August-September 2020- selection of sites for execution of the project and signing contracts with the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland,

2019-2021 - execution of the study,

2022 – evaluation and publication of the results.

Interim analysis with possible modifications of the project is possible during the study course.

If recruitment of subjects to obtain the assumed sample sizes is faster than planned the evaluation of the results might be performed sooner.

EXTENSION PHASE

Extension phase to the time of the second screening round – 3 years after conventional cytology and LBC and 5 years after HPV testing is possible unless a prior decision on the roll-out of the HPV based screening nationwide is made.

Similar and additional end-points after the second round of screening would be most valuable.

REFERENCES

1. Nowakowski A, Cybulski M, Sliwczynski A, et al. The implementation of an organised cervical screening programme in Poland: an analysis of the adherence to European guidelines. *BMC Cancer*. 2015;15:279.
2. Nowakowski A, Sliwczynski A, Seroczynski P, et al. Reimbursed costs of management of uterine cervical lesions in Poland – descriptive analysis of data from the National Health Fund and the Ministry of Health. *CEJPH*. 2016;24(2):163-8.
3. Nowakowski A, Wojciechowska U, Wieszczy P, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in Poland: is there an impact of the introduction of the organised screening? *Eur J Epidemiol*. 2017;32(6):529-32.
4. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. <http://onkologia.org.pl/raporty/>: Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie.; [Available from: <http://onkologia.org.pl/raporty/>].
5. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer*. 2018;143(4):735-745.

6. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd Edition: Supplements. Publications Office of the European Union. 2015.
7. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):181-186.
8. Floore A, Hesselink A, Ostrbenk A, et al. Intra- and inter-laboratory agreement of the FAM19A4/mir124-2 methylation test: Results from an international study. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(4):e22854.
9. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding HPV testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5: F88-F99.
10. Arbyn M, Haelens A, Desomer A, et al. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening. *KCE reports* 2015;238: 1-282.
11. Canfell K, Caruana M, Gebiski V, et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med* 2017;14: e1002388.
12. Ogilvie GS, Van ND, Krajden M, et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology Ttesting on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320: 43-52.

INFORMACJA DLA UCZESTNIKA BADANIA

Tytuł badania: **PILOTAŻ ZASTOSOWANIA BADANIA MOLEKULARNEGO W KIERUNKU WIRUSA BRODAWCZAKA LUDZKIEGO WYSOKIEGO RYZYKA (HPV HR), JAKO NOWEGO TESTU PRZESIEWOWEGO W PROGRAMIE PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY W POLSCE**

Kod badania (clinicaltrials.gov): **NCT04111835**

Szanowna Pani,

Informujemy, że w naszej poradni we współpracy z Ministerstwem Zdrowia prowadzimy Pilotaż badań HPV – DNA, w którym porównujemy skuteczność dwóch badań:

- 1) aktualnego standardu diagnostycznego, jakim jest cytologia,
oraz
- 2) nowej technologii – badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), który stanowi istotny czynnik rozwoju raka szyjki macicy.

Badanie cytologiczne polega na pobraniu i ocenie komórek nabłonka szyjki macicy, badanie HPV HR zaś ocenia materiał genetyczny tych komórek. Pobranie materiału do badania cytologicznego oraz do badania HPV HR przebiega w taki sam sposób.

Regularne wykonywanie badania cytologicznego zwiększa szansę na wykrycie raka szyjki macicy lub zmian przednowotworowych, które na wczesnym etapie są blisko w 100% wyleczalne. Badanie HPV HR może potwierdzić bądź wykluczyć zakażenie wirusem. Wynik dodatni wskazuje na podwyższone ryzyko powstania stanów przedrakowych i raka szyjki macicy lub ich aktualnego istnienia, ale nie jest równoznaczny z diagnozą choroby. Badanie HPV HR jest bardzo czułe i wykrywa więcej stanów przedrakowych szyjki macicy niż cytologia oraz zakażenia, które nigdy nie doprowadzą do rozwoju zmian chorobowych. Skutkuje to wzrostem liczby wyników dodatnich i może wymagać większej ilości badań dodatkowych. Natomiast wyniki ujemne w przypadku istnienia choroby (fałszywie ujemne) zdarzają się dużo rzadziej niż w przypadku cytologii.

Prowadzony Pilotaż badań HPV – DNA ma na celu umożliwienie wyboru optymalnego testu dla Programu profilaktyki raka szyjki macicy, co w przyszłości może zaowocować mniejszą zachorowalnością na raka szyjki macicy.

W ramach prowadzonego Pilotażu badań HPV – DNA zostanie Pani losowo przydzielona do odpowiedniej grupy. Zostanie u Pani wykonana cytologia lub badanie HPV HR.

W przypadku wykonania cytologii postępowanie będzie standardowe i uzależnione od jej wyniku.

Jeśli będzie wykonane badanie HPV HR a wynik będzie dodatni, zostanie u Pani wykonana cytologia cienkowsarstwowa LBC z tej samej próbki, bez konieczności ponownego zgłaszania się na badanie. W zależności od wyniku cytologii LBC zaplanujemy u Pani dalsze postępowanie. Natomiast

w przypadku ujemnego wyniku badania HPV HR kolejne badanie będzie konieczne dopiero za 5 lat, ze względu na wysoką wartość tego badania w wykluczaniu istnienia i ryzyka rozwoju raka szyjki macicy w ciągu tego okresu.

Po wykonaniu badania otrzyma Pani wydruk wyniku z informacją o dalszym postępowaniu. Zapewniamy, że na każdym etapie Pilotażu badań HPV – DNA zostanie Pani objęta odpowiednią opieką medyczną.

Pani udział w tym badaniu jest całkowicie dobrowolny. Może Pani odwołać swoje uczestnictwo w badaniu w dowolnym momencie bez podawania powodu. W tym celu prosimy przekazać wypełniony Formularz rezygnacji do Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Decyzja o rezygnacji z udziału w badaniu nie będzie mieć wpływu na opiekę lekarską w przyszłości. W przypadku rezygnacji żadne kolejne dane dotyczące Pani nie będą wprowadzane do bazy danych badania. Dane już zgromadzone pozostaną w bazie danych i mogą być w formie zanonimizowanej* wykorzystywane do analizy i sprawozdań.

** Anonimizacja to proces polegający na usunięciu wszystkich informacji, które w jakikolwiek sposób umożliwiają identyfikację określonej osoby.*

Dziękujemy.

INFORMACJA O PRZETWARZANIU DANYCH OSOBOWYCH UCZESTNIKA BADANIA

Informujemy, że Pani dane osobowe zawarte w ankiecie oraz dane medyczne uzyskane w wyniku badań przeprowadzonych w ramach "Programu profilaktyki raka szyjki macicy" będą przetwarzane na potrzeby Pilotażu badań HPV-DNA realizowanego w ramach „Narodowej Strategii Onkologicznej”.

Dodatkowe informacje na temat pilotażu znajdują się na stronie www.profilaktykarakoai.waw.pl

Administratorem Pani danych osobowych w ramach „Pilotażu badań HPV-DNA” będzie Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (dalej „NIO-PIB”) ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa.

Z Inspektorem Ochrony Danych w NIO-PIB może się Pani skontaktować telefonicznie lub e-mailowo. Telefon 22 546 28 89, e-mail iod@pib-nio.pl.

Po przeprowadzeniu badania cytologicznego poradnia wykonująca badanie udostępni Pani dane osobowe NIO-PIB. Będą to Pani dane identyfikacyjne, kontaktowe, dane medyczne oraz materiał biologiczny.

Pani dane osobowe będą przetwarzane w „Pilotażu badań HPV-DNA” na podstawie art. 9 ust. 2 lit. a), lit. h) oraz lit. j) RODO*.

Pani dane osobowe o których mowa powyżej będą przetwarzane do momentu zakończenia prowadzonego w ramach „Narodowej Strategii Onkologicznej” „Pilotażu badań HPV-DNA” (nie krócej niż 2 lata).

Ma Pani prawo dostępu do treści swoich danych osobowych; prawo do sprostowania danych, jeżeli dane przetwarzane przez NIO-PIB są nieprawidłowe lub niekompletne; prawo żądania od NIO-PIB ograniczenia przetwarzania danych; prawo wniesienia sprzeciwu wobec ich przetwarzania; prawo wniesienia skargi do polskiego organu nadzorczego (czyli Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych).

Ma Pani prawo do cofnięcia wyrażonej zgody w dowolnym momencie bez wpływu na zgodność z prawem przetwarzania, którego dokonano na podstawie zgody przed jej cofnięciem

Prawa wymienione powyżej może Pani zrealizować poprzez kontakt z NIO-PIB (w korespondencji proszę dopisać: „Ochrona danych osobowych w „Pilotażu badań HPV-DNA”) lub poprzez kontakt z Inspektorem Ochrony Danych Osobowych w NIO-PIB (dane kontaktowe podane są na wstępie).

W ramach prowadzonego badania decyzje dotyczące Pani osoby nie będą podejmowane w sposób zautomatyzowany.

**Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych).*

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU

Oświadczam, że zapoznano mnie z charakterem i znaczeniem planowanego badania. Miałam możliwość zapoznać się szczegółowo z pisemną informacją dotyczącą badania, a także zadać pytania na jego temat. Otrzymałam kopię niniejszego formularza oraz pisemną informację o badaniu.

Podpisując niniejszy formularz, jestem świadoma, że wyrażam zgodę na wykorzystanie pobranego ode mnie materiału biologicznego dla celów tego badania.

Wyrażam dobrowolnie zgodę na udział w niniejszym badaniu oraz jestem świadoma faktu, iż w każdej chwili mogę wycofać swoją zgodę bez podania przyczyny, bez żadnych niekorzystnych konsekwencji dla mojego obecnego lub przyszłego leczenia.

Potwierdzam zapoznanie się z informacjami dotyczącymi przetwarzania w ramach „Pilotażu badań HPV-DNA” moich danych osobowych.

Wyrażam zgodę na skontaktowanie się za mną w celu otrzymania informacji o dalszym postępowaniu w ramach Pilotażu badań HPV – DNA.

TAK / NIE (niepotrzebne skreślić)

.....
imię i nazwisko pacjentki (drukowanymi literami)

.....
miejsce i data

.....
PESEL

.....
podpis pacjentki

OŚWIADCZENIE OSOBY ODBIERAJĄCEJ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU

Ja niżej podpisana/y wyjaśniłam/em Pacjentce szczegóły proponowanego badania, zgodnie z opisem w Informacji dla uczestnika badania. Zanim podjęte zostały jakiekolwiek procedury omówiłam/em z Pacjentką jej udział w całym programie badawczym informując o celu i charakterze badania klinicznego oraz o korzyściach i zagrożeniach wynikających z udziału w tym badaniu. Przekazałam/em do rąk własnych Pacjentki Informację dla uczestnika badania, Informację o przetwarzaniu danych osobowych dla uczestnika badania, Formularz świadomej zgody na udział w badaniu oraz formularz Zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału biologicznego.

.....
imię i nazwisko badacza (*drukowanymi literami*)

.....
podpis i pieczęć badacza

.....
data

ZGODA NA PRZECHOWYWANIE I PRZYSZŁE WYKORZYSTYWANIE MATERIAŁU BIOLOGICZNEGO

Niniejsze stanowi formularz zgody na przechowywanie i przyszłe wykorzystanie materiału biologicznego pobranego w następującym badaniu:

Tytuł badania: **PILOTAŻ ZASTOSOWANIA BADANIA MOLEKULARNEGO W KIERUNKU WIRUSA BRODAWCZAKA LUDZKIEGO WYSOKIEGO RYZYKA (HPV HR), JAKO NOWEGO TESTU PRZESIEWOWEGO W PROGRAMIE PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY W POLSCE**

Kod badania (clinicaltrials.gov): **NCT04111835**

- ☐ Wyrażam zgodę
☐ Nie wyrażam zgody

aby mój materiał biologiczny pobrany w związku z realizacją badania był przechowywany w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie, przez maksymalny okres 25 lat po zakończeniu tego badania i aby mój materiał biologiczny został wykorzystany w przyszłych badaniach wczesnej diagnostyki raka szyjki macicy z wykorzystaniem biomarkerów, realizowanych przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie lub upoważnione strony trzecie pod warunkiem, że badania te zostaną zatwierdzone przez odpowiednie władze i komisje etyczne i będą zgodne ze wszystkimi obowiązującymi przepisami i regulacjami.

Może Pani wycofać zgodę na przechowywanie i przyszłe wykorzystanie materiału biologicznego pobranego w badaniu. W tym celu prosimy przekazać wypełniony Formularz rezygnacji do Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Wówczas materiał biologiczny zostanie zutyliczowany.

.....
imię i nazwisko pacjentki (drukowanymi literami)

.....
miejsce i data

.....
PESEL

.....
podpis pacjentki

FORMULARZ REZYGNACJI

Ja, niżej podpisana oświadczam, że wycofuję moją zgodę na:

- ☐ udział w badaniu „Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), jako nowego testu przesiewowego w Programie profilaktyki raka szyjki macicy”.
- ☐ przechowywanie i przyszłe wykorzystanie materiału biologicznego pobranego w badaniu „Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), jako nowego testu przesiewowego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce”.

.....
imię i nazwisko pacjentki (drukowanymi literami)

.....
miejsce i data

.....
PESEL

.....
podpis pacjentki

Procedura bankowania – załącznik 3.

	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5
Pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce	

PROTOKÓŁ ZDAWCZO-ODBIORCZY

Materiał biologiczny na potrzeby bankowania w ramach realizacji „Pilotażu badań HPV-DNA”

DANE OŚRODKA WSPÓŁPRACUJĄCEGO	
DATA PRZEKAZANIA MATERIAŁU	GODZINA PRZEKAZANIA MATERIAŁU
KURIER Czy posiada upoważnienie?	☐ TAK ☐ NIE
PACZKA	
Oznaczenie materiał zakaźny	☐ TAK ☐ NIE
Uszkodzenia zewnętrzne	☐ TAK ☐ NIE
Zabezpieczenie paczki	☐ TAK ☐ NIE
Temperatura transportu	
Liczba próbek w paczce	
Uszkodzenia próbek z materiałem biologicznym	☐ TAK ☐ NIE
Liczba uszkodzonych próbek	
Liczba próbek oznaczonych w niewłaściwy sposób <i>(Prawidłowy sposób oznaczenia pojemnika z materiałem biologicznym: imię i nazwisko pacjentki, numer PESEL lub numer dokumentu potwierdzającego tożsamość pacjenta albo numer identyfikacyjny pacjenta, albo kod kreskowy)</i>	
Uwagi:	

Procedura bankowania – załącznik 4.

KO-42/20/MKN Załącznik nr 4 do umowy

Tytuł badania: **PILOTAŻ ZASTOSOWANIA BADANIA MOLEKULARNEGO W KIERUNKU WIRUSA BRODAWCZAKA LUDZKIEGO WYSOKIEGO RYZYKA (HPV HR) JAKO NOWEGO TESTU PRZESIEWOWEGO W PROGRAMIE PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY W POLSCE**

Kod badania (clinicaltrials.gov): **NCT04111835**

FORMULARZ
UTRATY/USZKODZENIA MATERIAŁU BIOLOGICZNEGO NA POTRZEBY BANKOWANIA

ośrodek współpracujący	<i>/pieczęć/</i>
osoba odpowiedzialna za przygotowanie materiału biologicznego do transportu	<i>/imię i nazwisko/</i>
telefon kontaktowy	

L.P.	identyfikacja próbki <i>/imię i nazwisko, PESEL/</i>	data badania	Czy próbka nadaje się do bankowania?	Przyczyna uszkodzenia/utruty próbki

Osoba odpowiedzialna:

.....

/podpis osoby odpowiedzialnej/