

**Główne problemy programów
populacyjnych:**

Szyjka macy

**Koordinacja polityki spójności
na rzecz ochrony zdrowia**

MZiOS Departament Funduszy Europejskich
Kapitał Ludzki Narodowa Strategia Spójności
Unia Europejska Europejski Fundusz Społeczny

Wojewódzki Ośrodek Koordynujący

Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania

Raka Szyjki Macicy

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie

ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

Tel./fax: (81) 532 78 47, 534 74 87, e-mail: wok@spski.lublin.pl

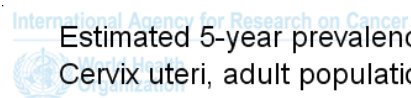
www.cytologia.lublin.pl



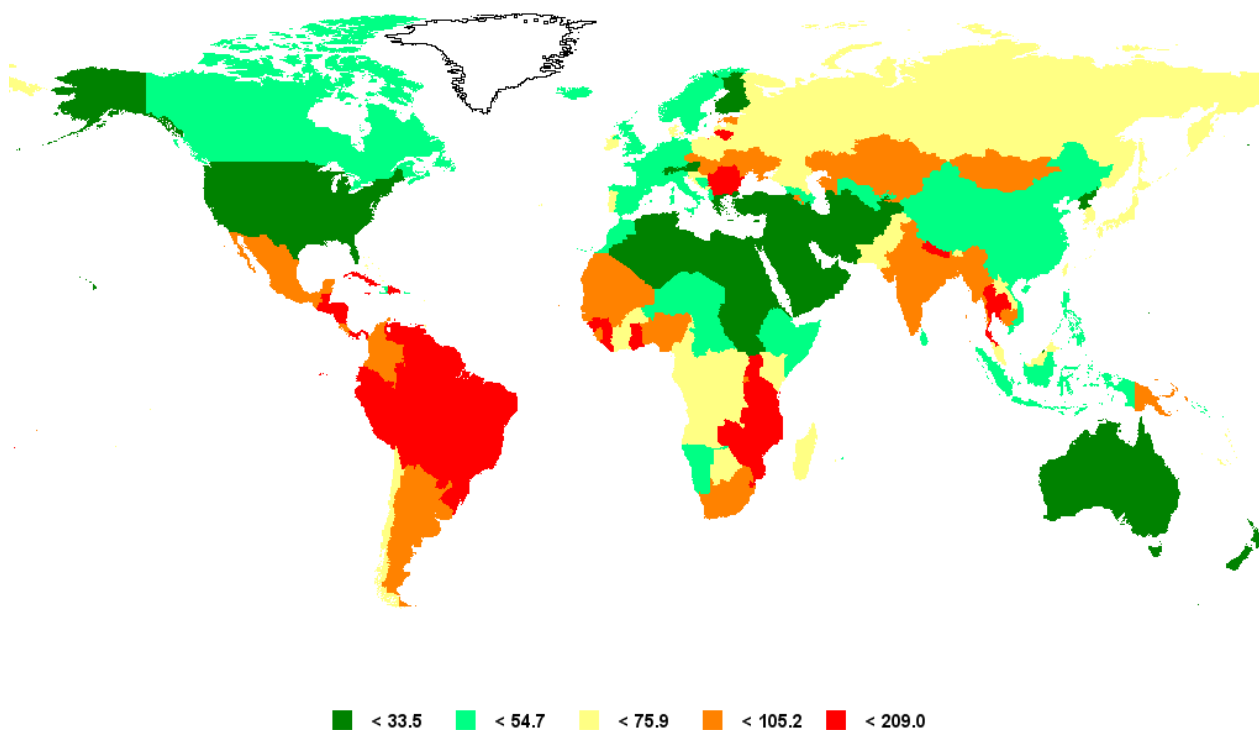
Populacyjny program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy

Prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski

Zapadalność na raka szyjki macicy na świecie



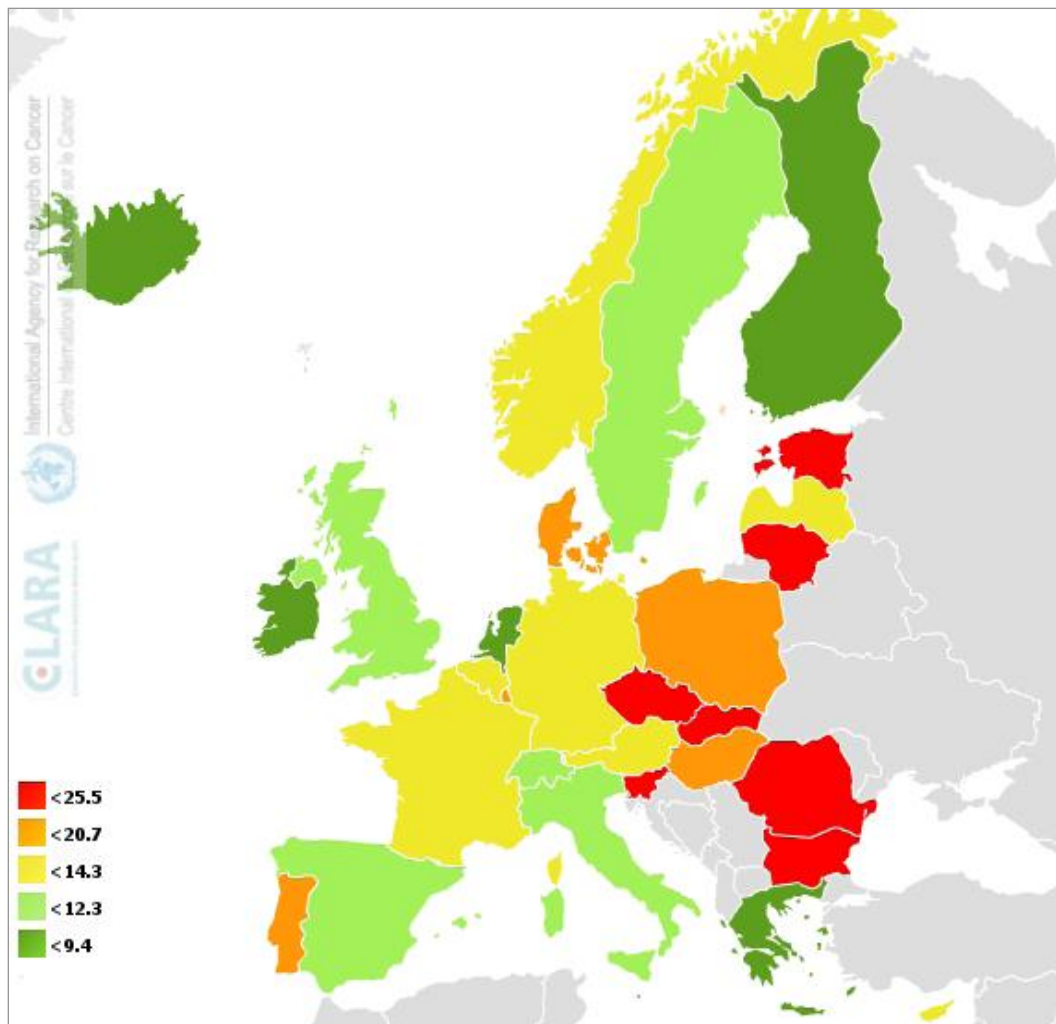
Estimated 5-year prevalence proportions per 100,000
Cervix uteri, adult population



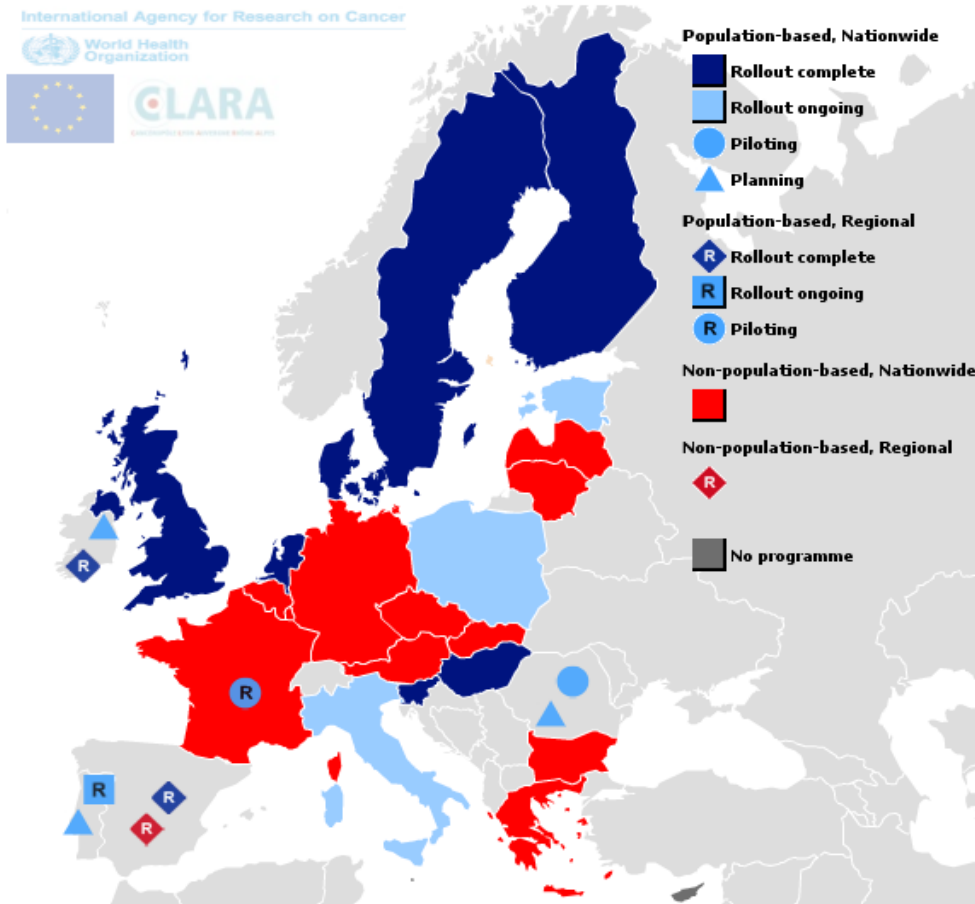
GLOBOCAN 2008 (IARC) - 13.12.2012

*Rate per 100,000 population (all ages).

Zapadalność na raka szyjki macicy w Europie



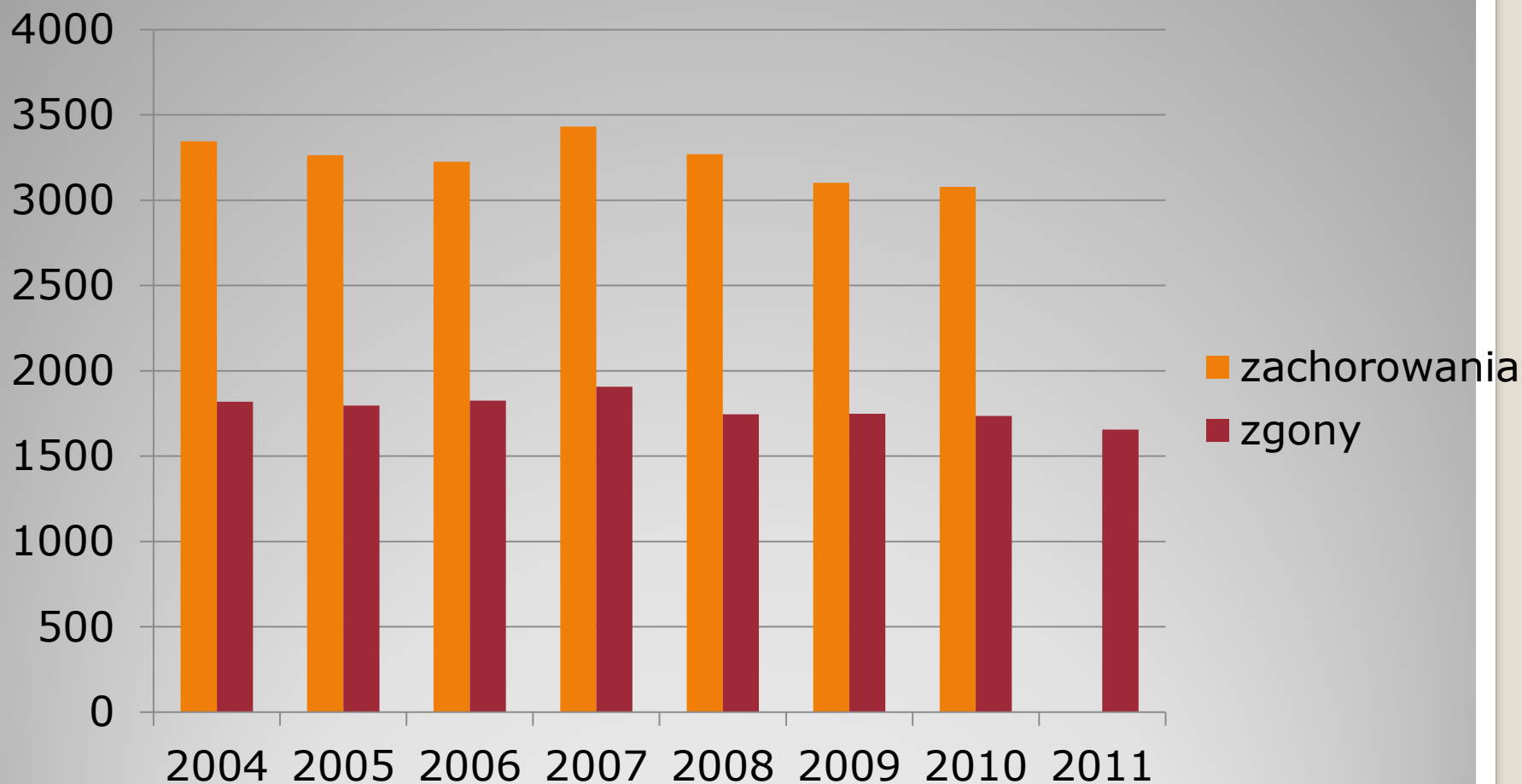
Skrining raka szyjki macicy w Europie – dane IARC 2007r.



- UE uznaje badanie cytologiczne jako podstawowe narzędzie w programach skriningowych
- W krajach UE żyje łącznie ok. 109 milionów kobiet w wieku badań skriningowych (30–60 lat)
- UE zaleca rozpoczęcie skriningu raka szyjki macicy nie wcześniej niż w 20 rż i nie później niż w 30 rż

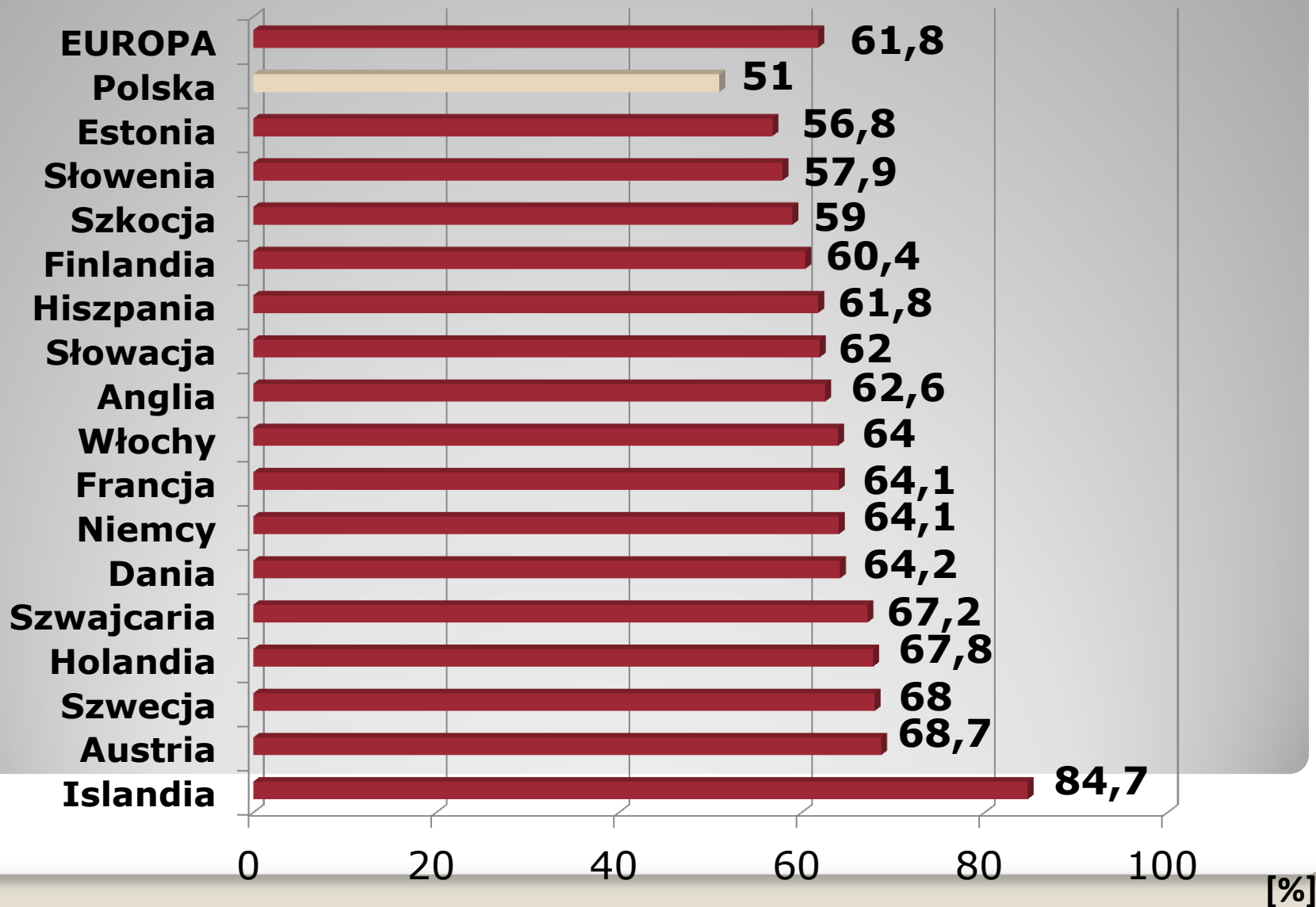
International Agency for Research on Cancer





zachorowania i zgony w Polsce

5-letnie przeżycia chorych na raka szyjki macicy (2010)



Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o ustanowieniu programu wieloletniego

„Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” 2005-2015

PROGRAM AKTYWNY – imienne listowne zaproszenia dla każdej Polki spełniającej kryteria programu tj. wiek 25-59 i nie korzystanie z badania cytologicznego przez ostatnie 3 lata

PROGRAM ZAMKNIĘTY – 3 etapy:

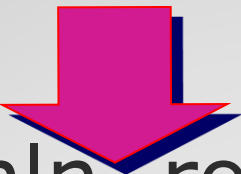
- podstawowy
- diagnostyczny
- diagnostyki pogłębionej

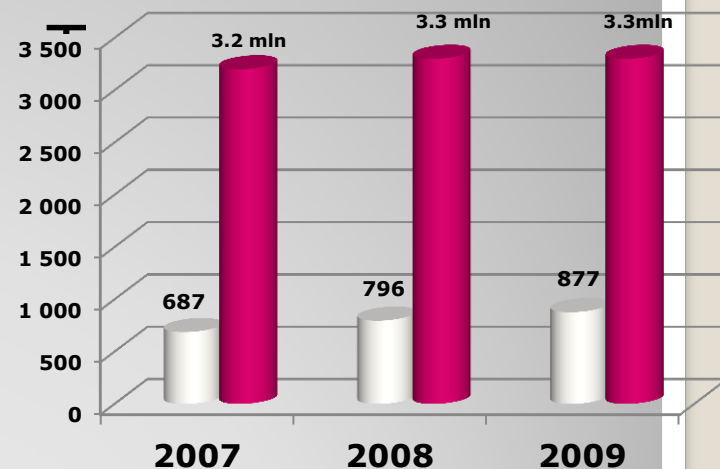
Powołanie COK i 16 WOK

Utworzenie bazy danych o pacjentkach biorących udział w programie (System Informatycznego Monitorowania Profilaktyki)

Szeroko zakrojona Kampania Społeczna na rzecz podniesienia zgłaszalności

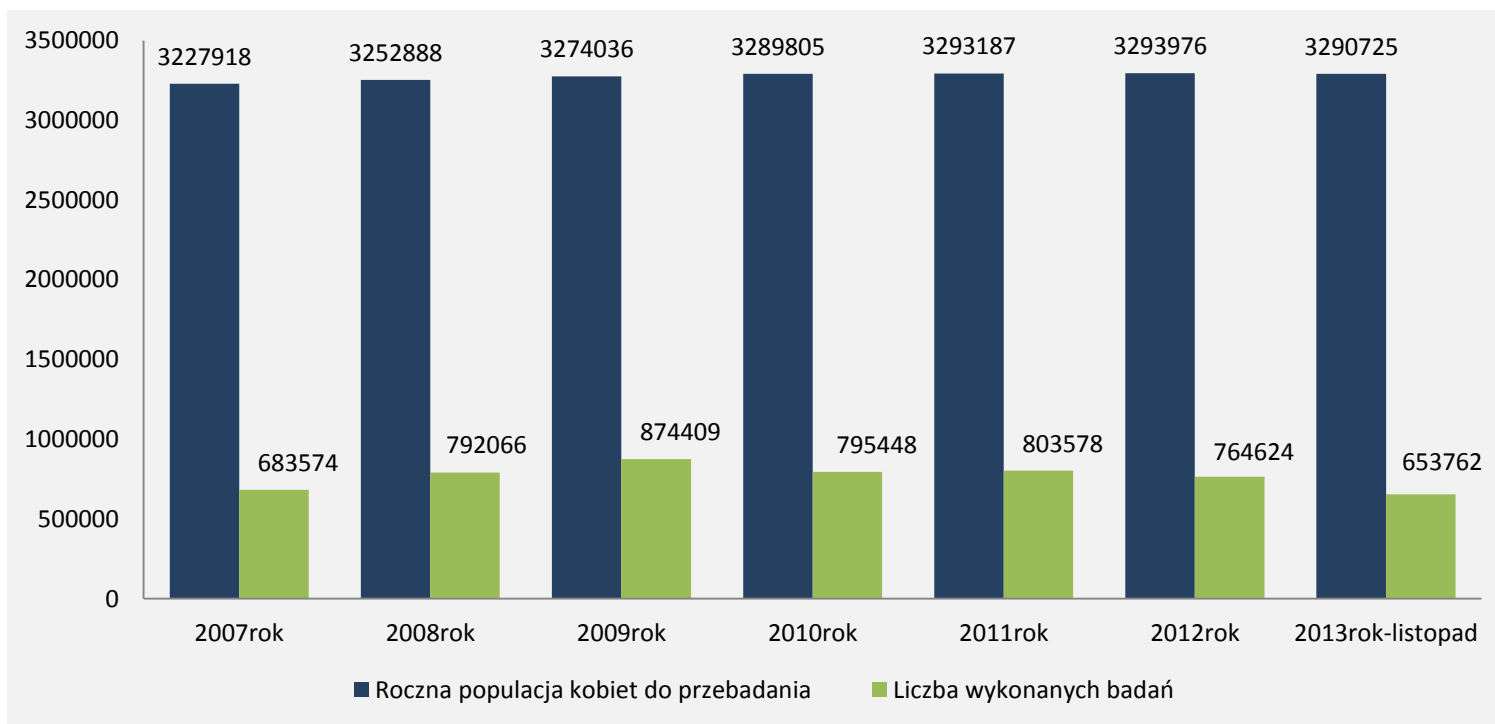
Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy (2005)

kobiety **25-59** lat
ok. 9,5 miliona
badanie co 3 lata

ok. 3 mln. rocznie



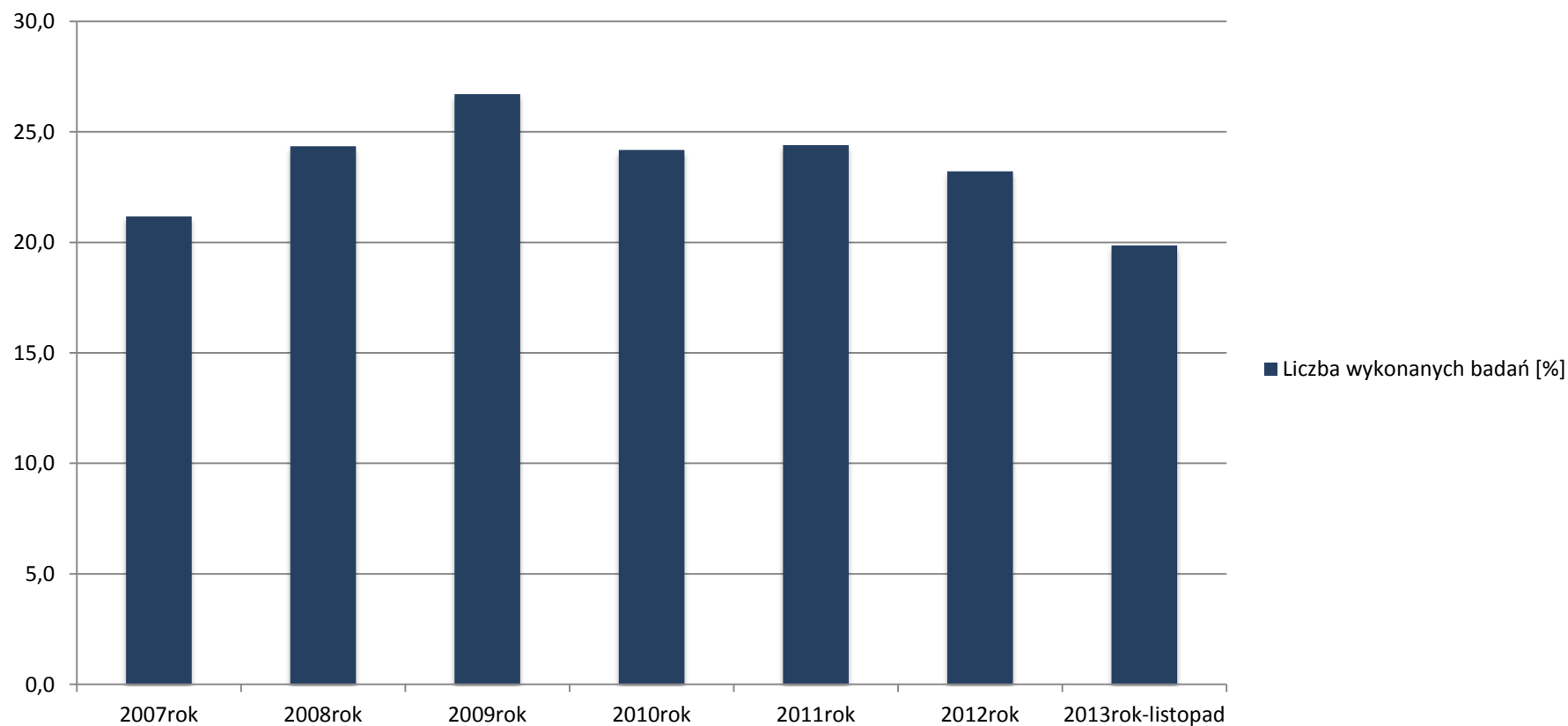
W „najlepszym” 2009r. pobrano **877tys.** rozmazów
2,74% z nich wymagało diagnostyki pogłębionej

Populacja kobiet oraz liczba wykonanych badań cytologicznych w Polsce w ramach programu w latach (2007-2013)



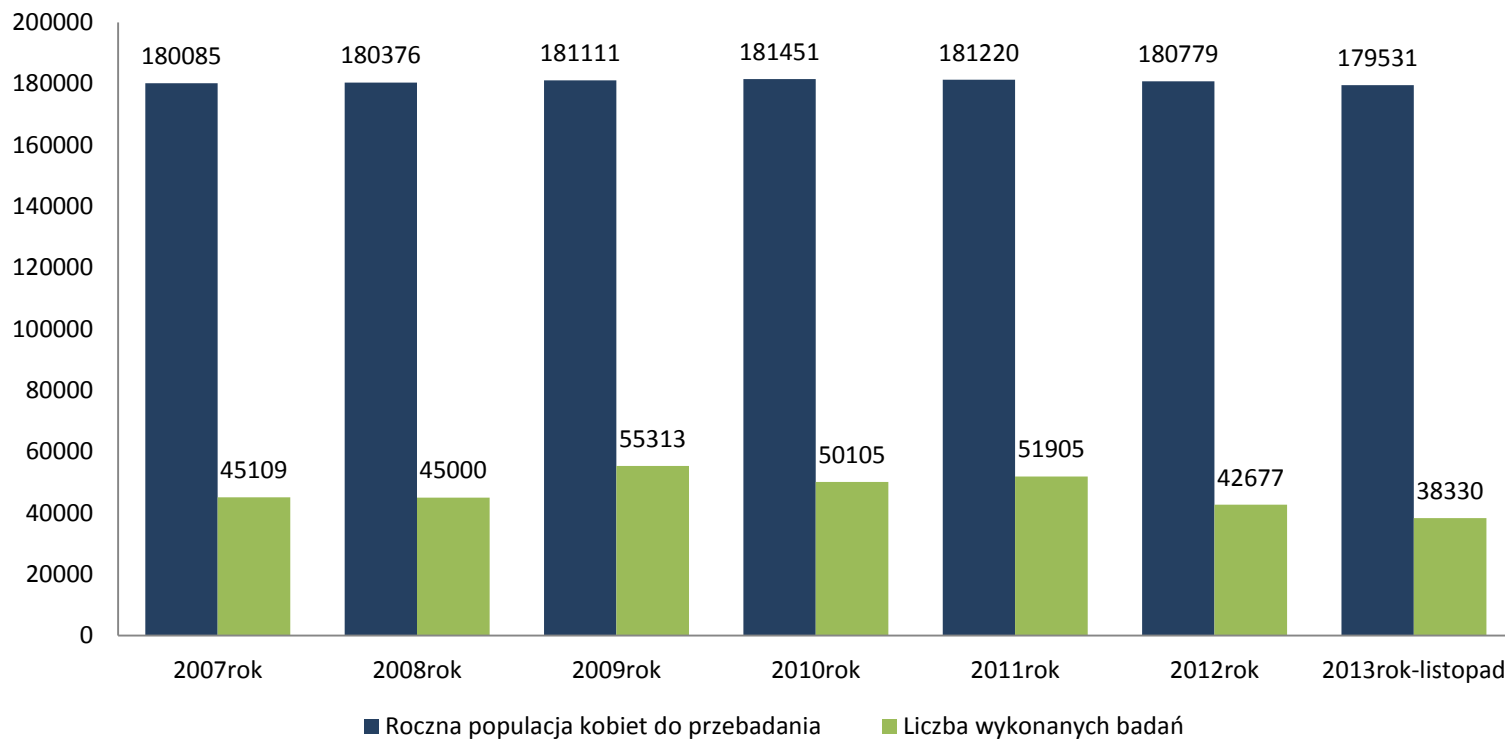
* dane na podstawie SIMP

Objęcie populacji badaniami cytologicznymi w Polsce w ramach programu w latach (2007-2013)



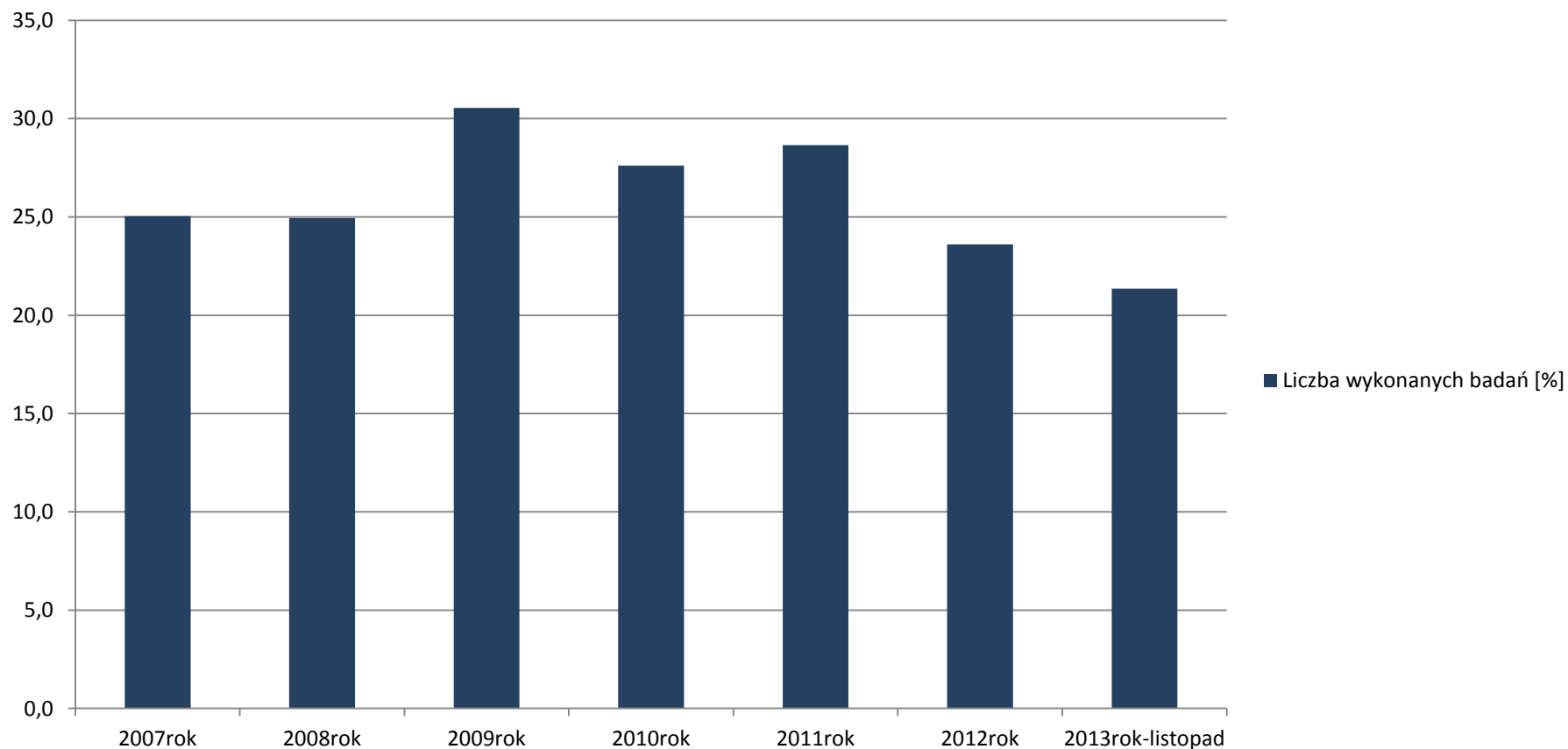
* dane na podstawie SIMP

Populacja kobiet oraz liczba wykonanych badań cytologicznych w województwie lubelskim w ramach programu w latach (2007-2013)



* dane na podstawie SIMP

Objęcie populacji badaniami cytologicznymi w województwie lubelskim w ramach programu w latach (2007-2013)



* dane na podstawie SIMP

Objęcie populacji badaniami cytologicznymi w Polsce w 2012 roku – dane z SIMP i AOS

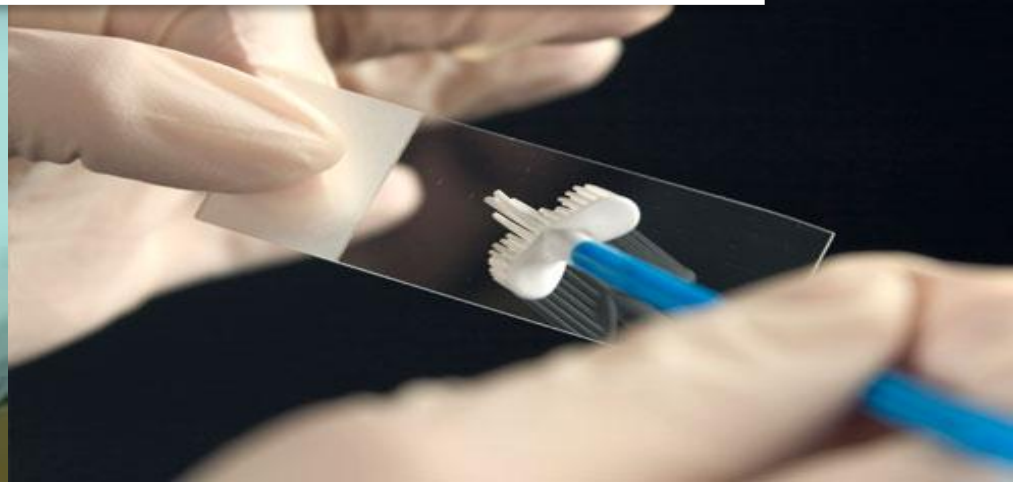
Objęcie populacji badaniami cytologicznymi w roku 2012							
Oddział Wojewódzki NFZ	Roczna populacja do przebadania	Razem 2012					
		liczba kobiet przebadanych w programie profilaktycznym (wg stanu na 13.05.2013 r.)	% objęcia populacji programem profilaktycznym	liczba kobiet przebadanych w AOS w 2012 r. i nierozliczonych w SIMP w okresie 1.01.2012 - 31.12.2012 r.)	liczba kobiet przebadanych w AOS innych niż rozliczone w SIMP w okresie interwału (1.01.2010 - 31.12.2012)	łączna liczba przebadanych kobiet (kol. 3+6)	rzeczywisty % objęcia populacji (kol. 7/2)
1	2	3	4	5	6	7	8
DOLNOŚLĄSKI	254 256	58 659	23,07%	38 346	24 967	83 626	32,89%
KUJAWSKO-POMORSKI	180 040	43 388	24,10%	43 123	27 342	70 730	39,29%
LUBELSKI	180 779	40 317	22,30%	28 831	17 624	57 941	32,05%
LUBUSKI	88 677	22 045	24,86%	19 987	9 420	31 465	35,48%
ŁÓDZKI	215 760	41 809	19,38%	37 416	24 075	65 884	30,54%
MAŁOPOLSKI	279 170	57 500	20,60%	47 209	28 950	86 450	30,97%
MAZOWIECKI	454 434	77 918	17,15%	104 336	74 987	152 905	33,65%
OPOLSKI	86 194	21 696	25,17%	8 720	4 860	26 556	30,81%
PODKARPACKI	177 517	42 263	23,81%	35 891	22 429	64 692	36,44%
PODLASKI	100 678	22 365	22,21%	14 977	9 850	32 215	32,00%
POMORSKI	194 249	51 723	26,63%	38 643	21 377	73 100	37,63%
ŚLĄSKI	405 907	98 822	24,35%	55 850	35 702	134 524	33,14%
ŚWIĘTOKRZYSKI	105 589	24 719	23,41%	17 335	11 483	36 202	34,29%
WARMIŃSKO-MAZURSKI	124 212	36 992	29,78%	21 466	8 526	45 518	36,65%
WIELKOPOLSKI	297 432	44 558	14,98%	109 989	84 083	128 641	43,25%
ZACHODNIOPOMORSKI	149 082	41 774	28,02%	11 445	5 541	47 315	31,74%
Razem	3 293 976	726 548	22,06%	633 564	411 216	1 137 764	34,54%

skrining cytologiczny

udowodniono, że skrining cytologiczny

- cechuje umiarkowana czułość i wysoką swoistość w wykryciu CIN2 i CIN3
- czułość 47-62%
- swoistość 60-95%

Zgodnie z zaleceniami pobieramy komórki szczoteczkami



klasyfikacje rozmazów

Papanicolau – stosowany nadal w wielu krajach

Bethesda (TBS)- stosowany w Polsce

system Bethesda umożliwia opracowanie rozmazu cytologicznego pozwalającego na:

- precyzyjne rozpoznanie prawidłowych lub patologicznych zmian
- standaryzację i kontrolę jakości poszczególnych elementów aktywnego skriningu



testy cytologiczne



- cytologia konwencjonalna (rozmaz na szkiełku)
- cytologia na podłożu płynnym (LBC)
 - eliminuje zanieczyszczenie preparatu śluzem, krwią itp.
 - możliwość uzyskania cienkiego, jednowarstwowego rozmazu

Cytologia	PPV LBC	PPV konwencjonalna
ASCUS		
CIN 1+	36.1	34.2
CIN 2+	29.9	26.4
LSIL		
CIN 1+	73.9	70.0
CIN 2+	63.8	60.9
HSIL		
CIN 2+	87.1	81.0

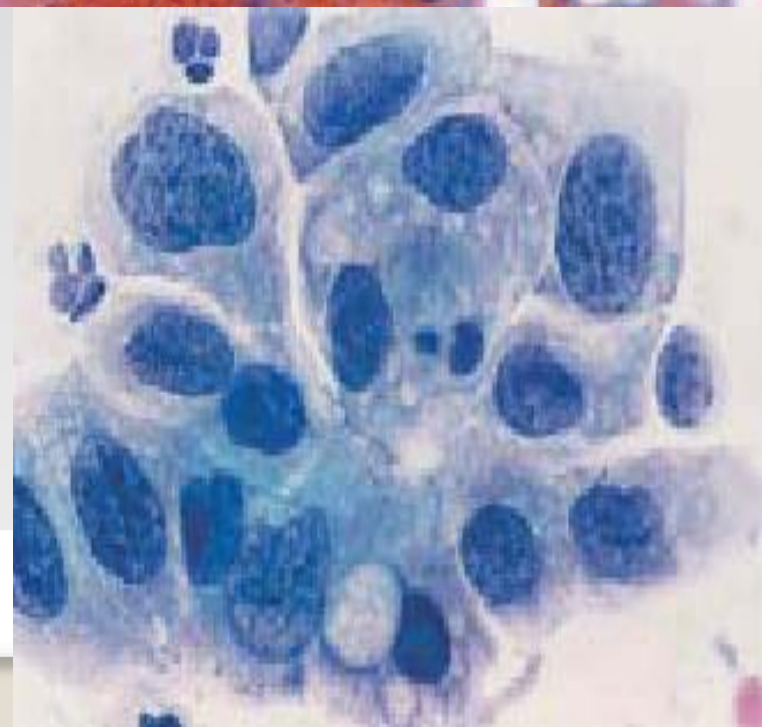
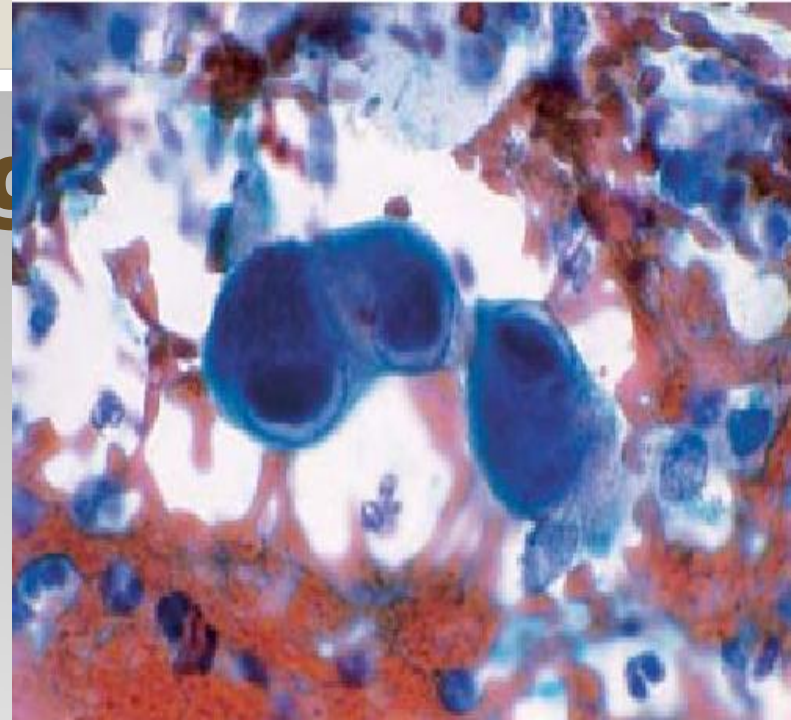
Wyniki nie różniły się istotnie statystycznie (95% CI)

weryfikacja cytologii

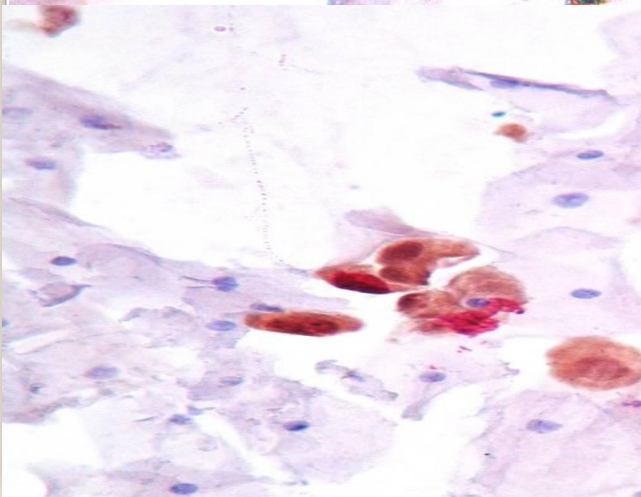
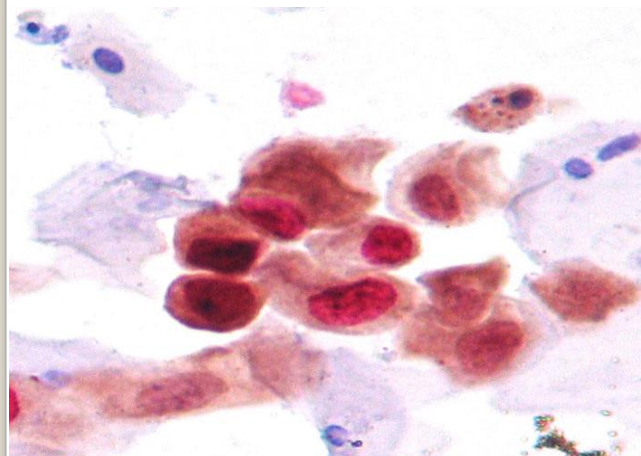
każdy nieprawidłowy wynik cytologii wymaga weryfikacji – czyli określonego w rekomendacjach dalszego postępowania diagnostycznego

metody weryfikacji:

- kolposkopia z biopsją
- ocena HPV
- immunocytochemia



test immunocytochemiczny w wykrywaniu neoplazji (CINtecPlus®)



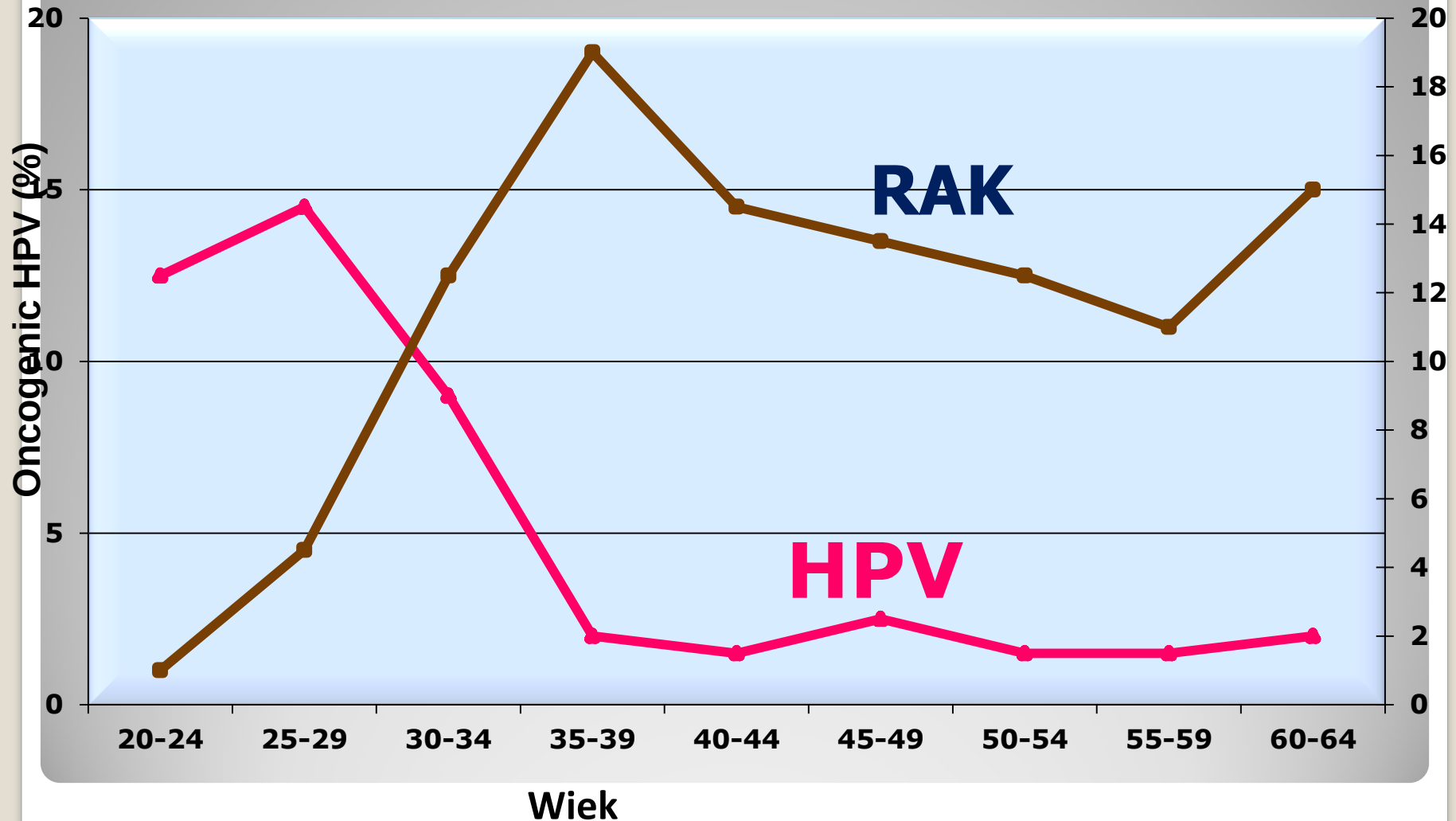
- wykrywanie ekspresji białka p16 i Ki67
- wzrost ekspresji po zapoczątkowaniu transformacji nowotworowej
- można wykonać z tego samego materiału pobranego podczas konwencjonalnej cytologii
- w sposób jednoznaczny wskazuje na wysokie ryzyko progresji zmian CIN 2+
- ma wysoką czułość i swoistość
- metoda jest tańsza niż oznaczanie HPV

- W 2008r. Harald Zur Hausen otrzymał nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii za odkrycie roli HPV w patogenezie raka szyjki macicy



rak szyjki macicy

infekcja HPV i rak szyjki w grupach wiekowych



testy HPV

- DNA HPV

wykrywają DNA wirusów HR i LR

- jakościowo, bez genotypowania
- ilościowo, z lub bez genotypowania
- jakościowo z genotypowaniem

- mRNA HPV

- wykrywają mRNA onkogenów E6 i E7 wirusa

Wykorzystanie testów HPV

- w programach profilaktycznych
- zamiast cytologii
- razem z cytologią

W diagnostyce CIN:

- weryfikacja nieprawidłowych wyników cytologii
- ocena zaawansowania zakażenia HPV

Cytologia vs. HPV – program, wieloletnia obserwacja

VOLUME 30 • NUMBER 25 • SEPTEMBER 1 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Clinical Human Papillomavirus Detection Forecasts Cervical Cancer Risk in Women Over 18 Years of Follow-Up

*Philip E. Castle, Andrew G. Glass, Brenda B. Rush, David R. Scott, Nicolas Wentzensen, Julia C. Gage,
Julie Buckland, Greg Rydzak, Attila T. Lorincz, and Sholom Wacholder*

- 18 lat obserwacji:
 - wykonano cytologię i test DNA HPV
- W predykcji CIN3
 - czułość obu testów była taka sama w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji
 - po 10-18 latach obserwacji kobiety HPV pozytywne w momencie rozpoczęcia badania miały 6x większe ryzyko CIN3, niż kobiety z nieprawidłowym wynikiem cytologii
- **Wnioski: jednorazowy dodatni wynik testu HPV jest czynnikiem predykcyjnym rozwoju CIN3**

- Powinny być stosowane u kobiet z wynikami ASC-US i LSIL
- ASC-US: test DNA HPV zwiększa czułość w wykrywaniu CIN2+ o 25%
- LSIL: test DNA HPV zwiększa czułość w wykrywaniu CIN2+ o 17%
- U kobiet 25- 30 lat wystarczający jest test genotypujący tylko HPV 16 i HPV 18
- U kobiet > 30 r.ż. powinno się zastosować testy wykrywające wszystkie typy onkogenne

**testy HPV w weryfikacji
nieprawidłowych wyników
cytologii**

- Nie określono precyzyjnych wskazań do wykonywania testów HPV mRNA
- Test może być przydatny u kobiet DNA HPV pozytywnych w:
 - weryfikacji powtarzających się nieprawidłowych wyników cytologii przy negatywnych wynikach biopsji
 - u kobiet po menopauzie z niesatysfakcjonującą kolposkopia
 - podejmowaniu decyzji o odroczeniu leczenia CIN2 u młodych kobiet

**test mRNA w ocenie
zaawansowania zakażenia**

ASCCOP 2013	Prowadzić skrining albo testem HPV albo PAP, dodatkowo wyniki sprawdzać odwrotnie, u kobiet 21-65 lat
USPSTF 2012	Prowadzić skrining u kobiet 30-65 testami PAP lub HPV Nie prowadzić skriningu <21 r.ż.
ACOG 2013	U kobiet <29r.ż. nie wykonywać testu HPV U kobiet 30-65 lat wykonywać co 5 lat test HPV + cytologia LUB co 3 lata cytologia Nie wykonywać testu HPV jako jedynej metody skriningu

HPV w skriningu

- 2006r. zarejestrowano w USA Gardasil
- 2006 – listopad- zarejestrowano szczepionkę w Polsce (pod nazwą Silgard)
- 2007r. – zarejestrowano w Europie i w Polsce Cervarix

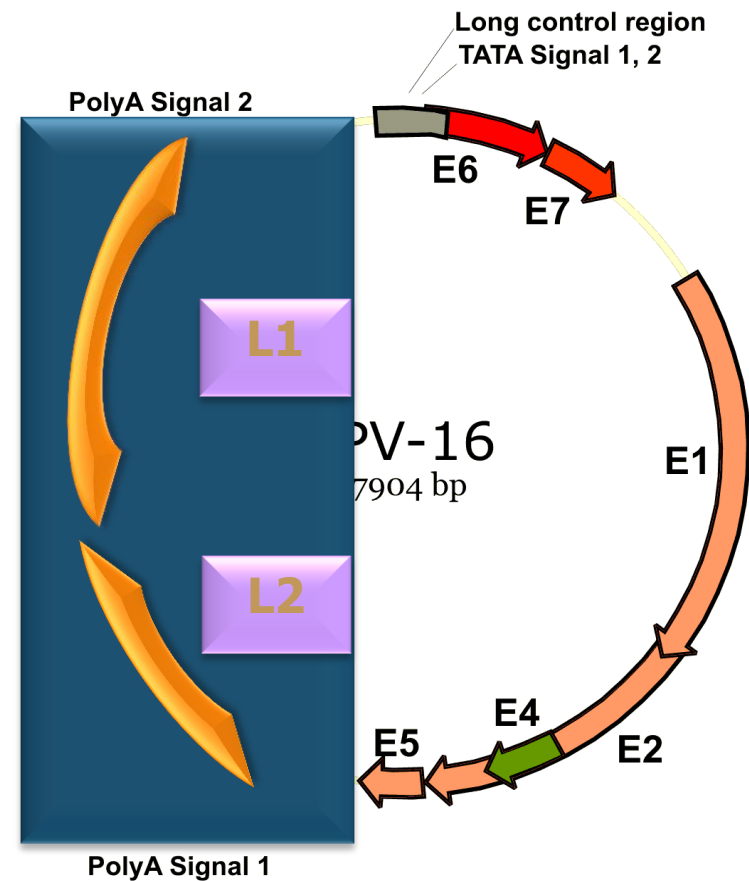


HPV a rak szyjki macicy

- **infekcja HPV rozpoczyna się po kontakcie płciowym**
- **80% kobiet zwalcza infekcję bez wystąpienia jakichkolwiek zmian na szyjce macicy**
- **u 20% kobiet ostra infekcja przechodzi w fazę przewlekłą, zmiany typu CIN rozwijają się w ciągu 2-4 lat**
- **u 15%- 30% kobiet następuje wyleczenie infekcji HPV wraz z regresją zmian CIN**
- **u 3-5 % nieleczonych kobiet rozwija się rak szyjki macicy**

szczepienia - antygen HPV

- genom HPV to pojedyncza cząsteczka dwuniciowego kolistego DNA –koduje 8 protein
- **E6**: onkogen – dezaktywuje p53 (białko supresorowe)
- **E7**: onkogen – wiąże się z pRb (inhibitor transkrypcji genu)
- **L1**: białko kapsydu – immunogenne
- **L2**: białko kapsydu – immunogenne



refundacja szczepień przeciw HPV w Europie

 Kraje, które podjęły decyzję o refundacji

 Kraje, które nie podjęły jeszcze decyzji



narodowe programy szczepień p/HPV

Age	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	Gross national income (US\$) ⁹
Macedonia		Free vaccination is available to all females 9–26 years old from approved government and private gynaecology clinics																	4,130
Liechtenstein	Vaccination of females 9–26 years old is reimbursed by the obligatory scheme of health insurers																	97,990	
USA																			47,930
Greece																			28,400
Canada ^{1,2}																			43,640
France																			42,000
Switzerland ¹																			55,510
Belgium ^{1,4}																			44,570
UK																			46,040
Luxembourg																			69,390
Germany ¹																			42,710
Sweden ⁵																			50,910
Norway																			87,340
Netherlands ¹																			49,340
Denmark ¹																			58,800
Spain ^{3,6}			1–2 cohorts of girls 11–15y															31,930	
Romania																			8,280
Italy ⁶					5 out of 21 regions: 15y (1 region); 16 y (3 regions); 18+25y (1 region)														35,460
Ireland ⁷																			49,770
Portugal																			20,680
Slovenia																			24,230
Latvia ⁸																			11,860

¹Older women on individual basis; ²Quebec: vaccination 10–13y in school and 14–17y through HCP, no province funding above 18y; ³Regional administration; ⁴Recommendation for one primary cohort between 10–13y in reality is administered at 12y with catch-up increased to 18y; ⁵Vaccination 12y in school and 13–18y on-demand through HCP, funding of 13–18y by National Pharmaceutical Products Insurance Programme; ⁶Some regions have included additional catch-up; ⁷Recommendations for vaccination of females 9–26y; ⁸Vaccination starts September 2010; ⁹Gross national income per capita, 2008, Atlas method (<http://siteresources.worldbank.org/DATASTATISTICS/Resources/GNIPC.pdf>)

wielkość zaszczepionych populacji

kraj	wiek	% zaszczepionej populacji (rok)
Dania	12	58 (2010)
Francja	14	24 (2008)
Niemcy	17	26 (2009)
Włochy	11	56 (2009)
Holandia	12	50 (2010)
Norwegia	12	30 (2010)
Portugalia	13	81 (2009)
Hiszpania	11-14	66 (2011)
Szwajcaria	11-19	36 /2010)
UK	12	80 (2009)

SZCZEPIENIA BEZPŁATNE

Vaccine European New Integrated Collaboration Effort, Venice 2 report 2010; European Cervical Cancer Assoc. (2009); Dorleans F et al.: Euro. Surveill. 15 (2010); Rondy M, et al. Vaccine 2010; 28:2070–2075; Wild F. WIP-Diskussionspapier 2011 (www.wip-pkv.de/uploads/tx_nppresscenter/HPV_Impfung.pdf), <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturashtm>

Podstawowe ograniczenia prawidłowego funkcjonowania programu:

Niska i pozostająca na stałym poziomie od 4 lat zgłaszalność do programu

Brak danych na temat liczby wykonywanych badań cytologicznych realizowanych w ramach praktyk prywatnych oraz abonamentowych (dodatkowe ubezpieczenia zdrowotne szczególnie popularne w dużych aglomeracjach)

Coroczne opóźnienia w podpisywaniu umów pomiędzy WOK-ami a MZ – m.in. opóźnienie w realizacji wysyłki zaproszeń

Tylko częściowa realizacja zaleceń Komisji Europejskiej w zakresie wdrażania programu profilaktyki raka szyjki macicy (brak możliwości oceny znacznej części parametrów przebiegu programu)

Podstawowe ograniczenia prawidłowego funkcjonowania programu:

Badania molekularne w kierunku HPV nie stanowią integralnej części systemu programu profilaktyki (weryfikacja nieprawidłowych wyników cytologicznych) – brak danych na temat wyników w systemie i korelacja z wynikami badań cytologicznych

Nieaktualny system oceny rozmazów cytologicznych (kompilacja starszych nie używanych już systemów Bethesda) – aktualnie obowiązujący i zalecany przez Komisję Europejską system Bethesda 2001

Niska realizacja etapu pogłębionej diagnostyki - brak danych w rejestrze SIMP na temat wyników badań (kolposkopia + hist-pat) u większości kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego wykonanego w ramach programu profilaktyki

Podstawowe ograniczenia prawidłowego funkcjonowania programu:

Zaniziona wycena świadczeń na etapie pogłębionym (kolposkopia -7pkt; kolposkopia z biopsją 23pkt) względem procedur szpitalnych i ambulatoryjnych – preferencja wykonywania procedur poza programem

Brak centralnego rejestru wyników badań histopatologicznych połączonego systemowo z programem SIMP celem ewaluacji programu – korelacja wyników badań cytologicznych, kolposkopowych, histopatologicznych oraz tzw. raków interwałowych (przypadki raka zdiagnozowane w trakcie interwału pomiędzy kolejnymi rundami badania cytologicznego po uzyskaniu prawidłowego wyniku cytologii/kolposkopii)

Podstawowe ograniczenia prawidłowego funkcjonowania programu:

Brak połączenia systemowego pomiędzy rejestrem nowotworów a programem SIMP. Aktualnie istnieje tylko możliwość raportowania zachorowań do rejestru z poziomu SIMP. Brak automatycznego pojawiania się danych z rejestru nowotworów w systemie SIMP – raki interwałowe (zgłoszenie raka do rejestru u kobiet z prawidłową cytologią w ramach programu)

Brak oceny jakości badań kolposkopowych/biopsji celowanej realizowanych w ramach programu – brak ostatecznych wyników badań histopatologicznych u kobiet z patologią szyjki macicy z rejestrów szpitalnych/rejestru badań hist-pat/rejestru nowotworów

Dotychczas brak dużych badań pilotażowych w warunkach polskich w zakresie zastosowania nowych technologii w skriningu raka szyjki macicy. Kilka dużych projektów zrealizowanych w krajach zachodnich – różne wyniki w różnych krajach.

Szczepienia przeciwko HPV

Szczepienia przeciwko HPV zarejestrowane w ponad 100 krajach na Świecie, wdrożone do programów szczepień w ok. 40 krajach w tym ok. 20 krajach Europy. Aktualnie w Polsce jako szczepienia zalecane (nierefundowane) w Programie Szczepień Obowiązkowych

Pozytywna opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych dla jednej ze szczepionek

Brak rejestru szczepień przeciwko HPV zintegrowanego z programem profilaktyki raka szyjki macicy – możliwość ewaluacji wpływu szczepień na epidemiologię stanów przedrakowych i raka w perspektywie 10-15 lat. Aby stworzyć taką możliwość taki system należałoby wdrażać go już teraz celem bieżącej rejestracji zaszczepionych dziewcząt (programy samorządowe) lub kobiet (szczepienia na wolnym rynku)

Wojewódzki Ośrodek Koordynujący

Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania

Raka Szyjki Macicy

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie

ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

Tel./fax: (81) 532 78 47, 534 74 87, e-mail: wok@spski.lublin.pl

www.cytologia.lublin.pl



Dziękuję za uwagę

**Wojewódzki Ośrodek Koordynujący
Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania
Raka Szyjki Macicy przy SPSK Nr 1 w Lublinie**

ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

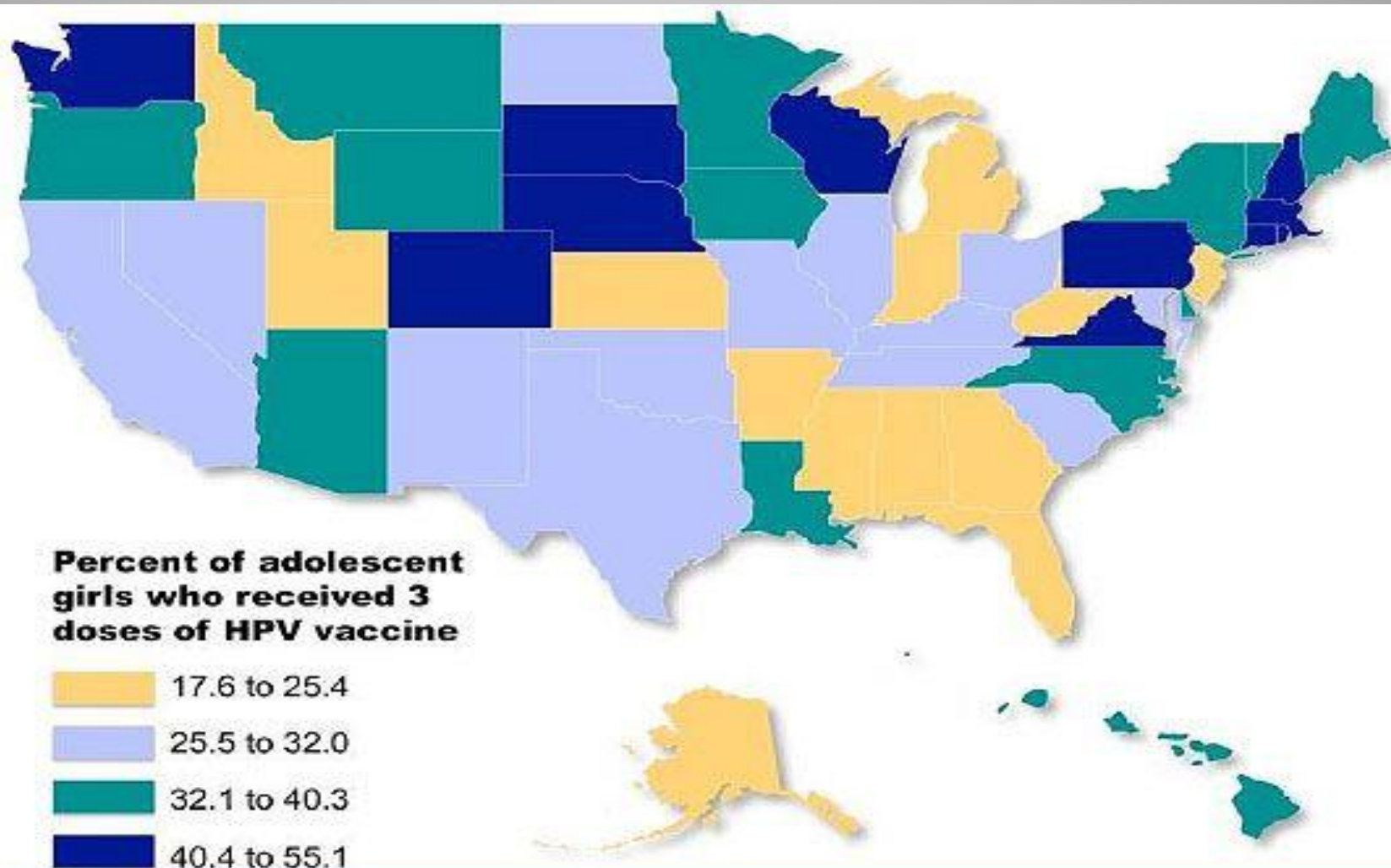
tel./fax: (81) 534 74 87

tel. kom. 601 740 820

e-mail: wok@spsk1.lublin.pl

www.cytologia.lublin.pl

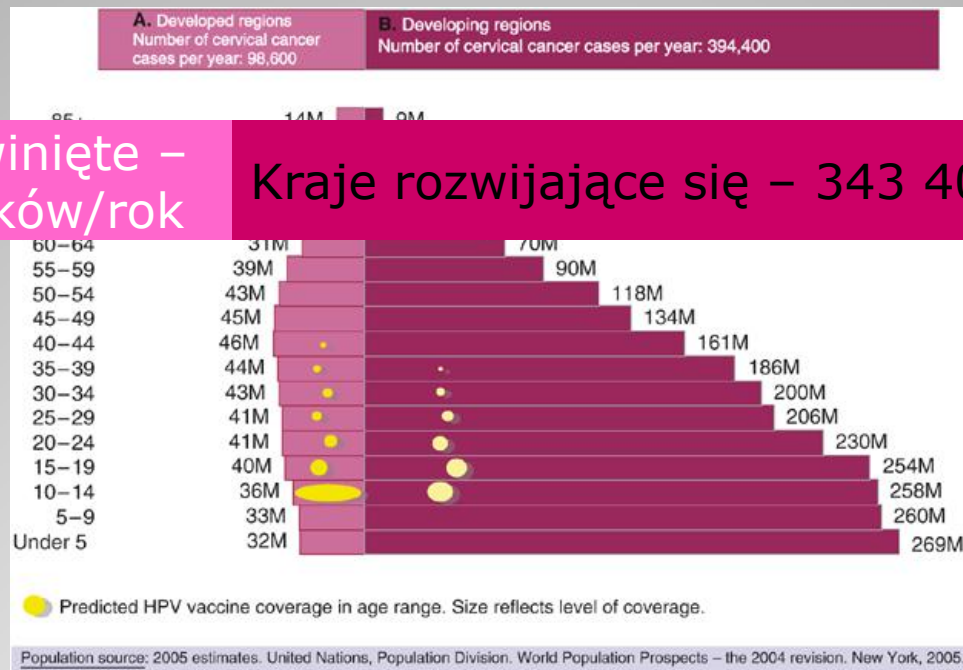
szczepienia p/HPV w USA



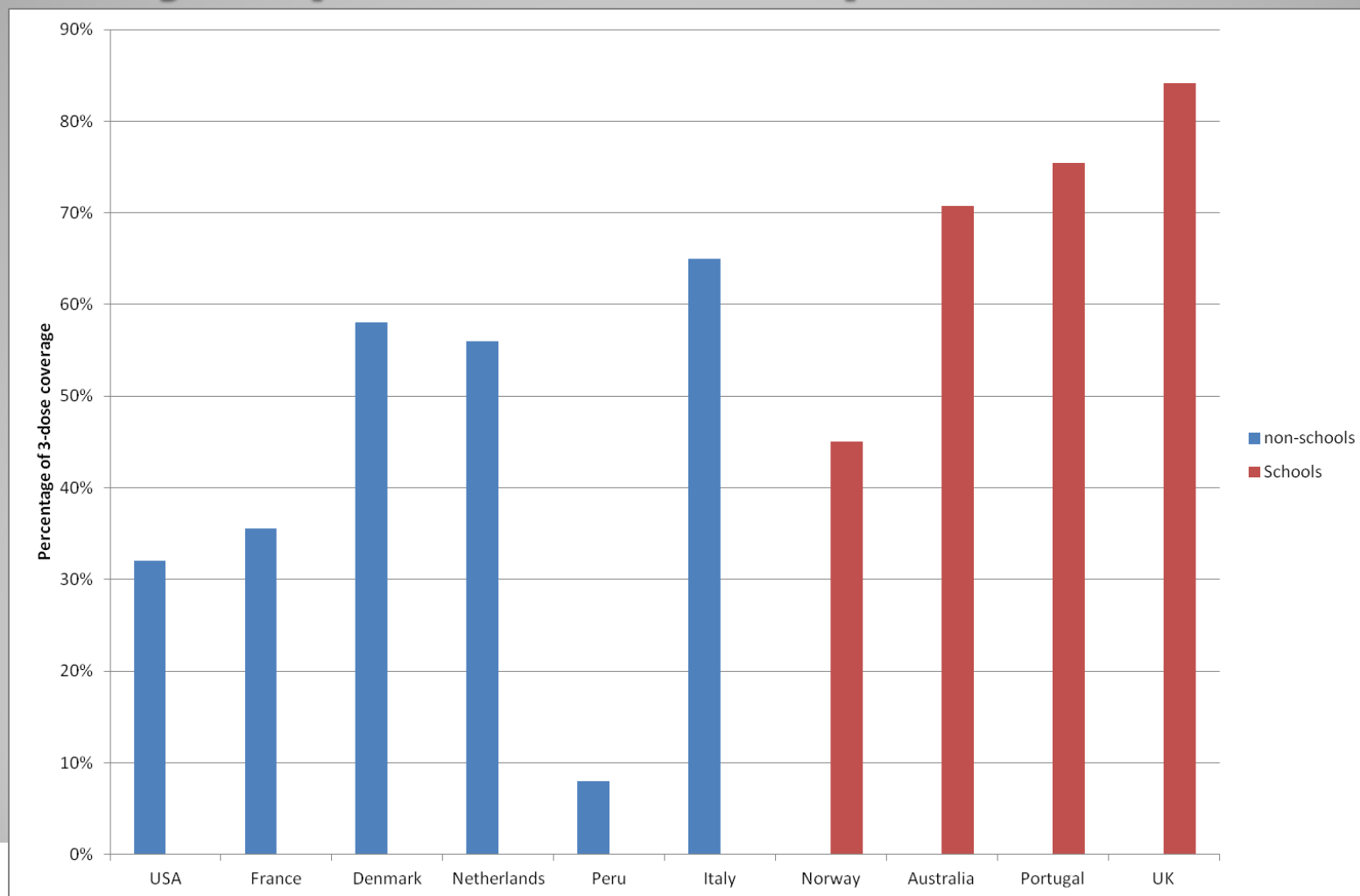
szczepienia - przewidywane pokrycie populacji

Kraje rozwinięte –
98 000 raków/rok

Kraje rozwijające się – 343 400 raków/rok



wielkość zaszczepionej populacji w zależności od miejsca podawania szczepionki



Zródło: GSK 2012

- brak rejestru szczepień p/HPV
 - brak informacji w przyszłości (uczestnictwo w skryningu)
 - brak informacji o przyjęciu pełnych 3 dawek
- szczepią samorządy w niektórych miastach

szczepienia w Polsce