

Skuteczne leczenie nowotworów ginekologicznych zaczyna się od diagnostyki molekularnej

Z powodu trzech najczęstszych nowotworów ginekologicznych – raka jajnika, raka endometrium i szyjki macicy – umiera w Polsce niemal 6 tys. kobiet rocznie. Choroby te są wciąż zbyt późno rozpoznawane, co pogarsza rokowania pacjentek. Pacjentki w naszym kraju potrzebują dostępu do nowych terapii. Warunkiem skuteczności innowacyjnych leków jest jednak dobrze rozwinięta diagnostyka molekularna.

Nowotwory ginekologiczne wciąż odpowiadają w Polsce za wysoką śmiertelność kobiet. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, trzy najczęstsze z nich, tj. rak szyjki macicy, rak endometrium (trzonu macicy) oraz rak jajnika, w 2021 r. zdiagnozowano u blisko 13 tys. pań, a ok. 5,7 tys. pacjentek z ich powodu zmarło^[1]. Mimo poprawy dostępu do nowoczesnych terapii, rokowania przy tych nowotworach wciąż są w naszym kraju gorsze niż w innych państwach Europy, nawet w porównaniu do tych z Grupy Wyszehradzkiej^[2].

Dzięki rozwojowi medycyny pojawiają się nowe skuteczne leki, które działają na konkretne molekularne zmiany przyczyniające się do rozwoju nowotworu u danej pacjentki. Zastosowanie tych terapii wymaga jednak dobrej diagnostyki molekularnej u chorych kobiet, najlepiej na etapie wykrycia nowotworu. Tę potrzebę dobrze widać na przykładzie raka endometrium, który ze względu na cechy molekularne można podzielić na cztery podtypy, różniące się pod względem mutacji, prognoz oraz odpowiedzi na terapię^{[3][9][10][11]}.

RAK ENDOMETRIUM – KILKA RÓŻNYCH NOWOTWORÓW

Rak endometrium (zwany też rakiem trzonu macicy) wywodzi się z błony śluzowej macicy, czyli z endometrium^[4]. Jest on najczęściej występującym nowotworem żeńskich narządów płciowych w krajach rozwiniętych^[3]. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów wynika, że w 2021 r. w Polsce zdiagnozowano go u 6024 kobiet, a zmarło z jego powodu 1647 pań^[1]. Widać przy tym istotny wzrost w ciągu ostatnich dwóch dekad: w 2004 r. liczba nowych przypadków raka endometrium wynosiła 4410, a liczba zgonów 794^[1].

Wzrost ten może mieć związek ze starzeniem się społeczeństwa – ryzyko raka endometrium rośnie bowiem wraz z wiekiem kobiety^{[4][5]}. Kolejnym czynnikiem, który przyczynia się do wzrostu zachorowań na ten nowotwór, jest otyłość, której epidemia dotyka również polskie społeczeństwo^{[4][5]}. Otyłość ma związek z zaburzeniem równowagi hormonów płciowych – estrogenów i progesteronu – w organizmie kobiety^[6]. Do innych znanych czynników, które podejrzewa się o zwiększenie prawdopodobieństwa zachorowania na raka endometrium, zalicza się cukrzycę, zespół policystycznych jajników, zaburzenia miesiączkowania, bezdzietność, wczesną pierwszą miesiączkę i późny wiek wystąpienia menopauzy (czyli większą liczbę cykli miesiączkowych w życiu kobiety), a także stosowanie estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej oraz tamoksyfenu w leczeniu raka piersi^{[4][5][6]}.

Badania wskazują też, że istnieją genetyczne (dziedziczne) czynniki ryzyka raka endometrium. Należą to przede wszystkim mutacje związane z występowaniem tzw. zespołu Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością)^[6]. Jeden z typów raka trzonu macicy może mieć związek z nosicielstwem mutacji w genie BRCA1 (podobnie jak rak sutka i rak jajnika)^[4]. Kobiety, które miały w rodzinie chorą na raka endometrium, również są bardziej narażone na ten nowotwór^[6] i powinny zgłaszać to lekarzowi.

Najbardziej typowymi objawami raka endometrium są nieprawidłowe krwawienia między miesiączkami i krwawienia z dróg rodnych po menopauzie^{[4][6]}. Dlatego bardzo ważna jest właściwie przeprowadzona diagnostyka krwawień, która pozwala wykryć ten nowotwór we wczesnym stadium zaawansowania, a to zwiększa szanse na całkowite wyleczenie choroby. Jedynym początkowym symptomem raka endometrium może być też ból w podbrzuszu, dlatego nie można lekceważyć tego objawu^[4].

Gdy rak endometrium jest bardziej zaawansowany, mogą występować ropno-krwiste upławy, bóle podbrzusza i okolicy krzyżowej oraz obrzęki kończyn dolnych, jak również utrata masy ciała i niedokrwistość. Pewien odsetek (5 proc.) przypadków tego nowotworu przebiega też bezobjawowo, dlatego tak istotne są regularne wizyty u ginekologa i profilaktyczne badania w postaci USG przezpochwowego^[4].

Nie dysponujemy populacyjnymi badaniami przesiewowymi, które pozwalałyby zmniejszyć śmiertelność z powodu raka endometrium^{[6][7]}. Szczególną grupę stanowią jednak kobiety z zespołem Lyncha, które po ukończeniu 35 lat powinny corocznie poddawać się badaniom ginekologicznym: wykonywać USG przezpochwowe oraz biopsję endometrium. Po zakończeniu planów macierzyńskich, od 40–45 r. życia, zaleca się im też profilaktyczne usunięcie macicy^[7].

Rak endometrium uważa się za jeden z najlepiej rokujących ginekologicznych nowotworów złośliwych^[8]. Rokowanie zależy jednak od tego, jak wcześnie choroba zostanie wykryta. W pierwszym stadium zaawansowania klinicznego pięcioletnie przeżycia udaje się uzyskać u 90 proc. chorych. W kolejnych stadiach odsetki te spadają i wynoszą: 60 proc. w II stopniu zaawansowania, 40 proc. w III stopniu i 5 proc. w IV^[7]. Największym problemem jest leczenie raka endometrium nawrotowego i w zaawansowanym stadium klinicznym.

W ocenie rokowań pacjentek z rakiem endometrium eksperci przez wiele lat opierali się na typie histopatologicznym guza, a także stopniu zróżnicowania oraz zaawansowania klinicznego nowotworu^{[3][9]}. W roku 2013 grupa badawcza The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) opracowała nową klasyfikację raków endometrium na podstawie genomu guzów – ostatecznie dzieląc je na cztery podtypy, które różnią się pod względem profilu mutacji, prognoz oraz odpowiedzi na terapię^{[3][9][10][13]}.

Klasyfikacja TCGA wyróżnia:

- 1) nowotwory, w których występuje mutacja genu polimerazy epsilon (POLE),
- 2) nowotwory charakteryzujące się niestabilnością mikrosatelitarną (nowotwory z deficytem naprawy niesparowanych nukleotydów – dMMR) – występują u blisko 30 proc. pacjentek z rakiem endometrium,
- 3) nowotwory o tzw. dużej liczbie kopii (często występują mutacje w obrębie genu kodującego białko p53) oraz
- 4) nowotwory o tzw. małej liczbie kopii^[11].

Dane z ostatnich lat potwierdzają, że **ocena molekularnych** zmian w komórkach raka endometrium jest ważna dla właściwej oceny rokowania pacjentek i ich potencjalnej odpowiedzi na leczenie^{[3][9][10]} i jako taka **powinna być uwzględniana przy decyzjach terapeutycznych**^[10].

Znaczenie diagnostyki molekularnej rośnie również ze względu na wprowadzanie nowych leków, które znacznie wydłużają całkowity czas przeżycia pacjentek z konkretnymi zmianami genetycznymi. Przykładem jest lek immunokompetentny *dostarlimab*, dopuszczony do obrotu w kwietniu 2021 r. przez Europejską Agencję Leków (EMA)^[12]. Istotnie wydłuża on przeżycie u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z mutacją w obrębie genów należących do systemu naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (dMMR)^[13].

Dlatego Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) w swoich zaleceniach dotyczących diagnostyki i leczenia raka endometrium z lutego 2023 r. zwróciło uwagę, że dla optymalizacji wyników leczenia tego nowotworu **kluczowe jest wprowadzenie diagnostyki molekularnej już na początku planowania terapii** u każdej chorej na raka endometrium^[10].

W diagnostyce raka endometrium kluczowe jest oznaczenie mutacji genu polimerazy epsilon – POLE (poprzez test genetyczny) oraz immunohistochemiczne testy: dMMR, który pozwala ocenić, czy u pacjentki prawidłowo funkcjonuje mechanizm naprawy niesparowanych nukleotydów, a także test immunoreaktywności p53^[10].

Polskie pacjentki z zaawansowanym nawrotowym rakiem endometrium mają od 1 września 2023 r. dostęp do *dostarlimabu*^[14]. Jest on finansowany po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Włączanie chorych do tego programu „idzie” jednak powoli – z danych uzyskanych przez media wynika, że na koniec sierpnia, czyli po roku obowiązywania programu, włączono do niego zaledwie 70 kobiet. Jest to niewielka liczba, zważywszy że nowotwory z deficytem naprawy niesparowanych nukleotydów (dMMR) stanowią ok. 30 proc. wszystkich raków endometrium.

Eksperci liczą, że w niedługim czasie *dostarlimab* będzie można stosować na wcześniejszym etapie terapii raka endometrium. Na podstawie wyników badań klinicznych **lek ten został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do stosowania w pierwszej linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium** u pacjentek z mutacjami w genach należących do systemu naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (dMMR)^[15]. W badaniu klinicznym *dostarlimab* w połączeniu z chemioterapią zmniejszył o 31 proc. ryzyko zgonu w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii^[15].

RAK JAJNIKA – LICZY SIĘ CZUJNOŚĆ

Rak jajnika we wczesnej fazie rozwoju nie daje specyficznych objawów, dlatego najczęściej jest diagnozowany w stadiach zaawansowanych^[16]. Symptomy towarzyszące rakowi jajnika przeważnie dotyczą przewodu pokarmowego – mogą to być wzdęcia, uczucie pełności w brzuchu, odbijania, powiększenie się obwodu brzucha^[16]. Z reguły są one bagatelizowane przez pacjentki, tymczasem należy je zgłaszać lekarzowi, zwłaszcza jeśli utrzymują się dłużej bądź występują bez wyraźnej przyczyny.

Wczesną diagnostykę raka jajnika dodatkowo utrudnia brak przesiewowych badań profilaktycznych dla tego nowotworu. Z tego względu **kluczowe znaczenie mają regularne wizyty u ginekologa** oraz wykonywanie USG przezpochwowego. Zwiększa to szanse na wcześniejsze rozpoznanie tej choroby^[16].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2021 r. raka jajnika zdiagnozowano u 3624 kobiet, a zmarło z jego powodu 2639 pacjentek^[1]. Choć na raka jajnika chorują głównie kobiety między 50. a 70. rokiem życia, to ok. 15 proc. zachorowań zdarza się w młodszym wieku. Dotyczy to zwłaszcza kobiet z genetycznymi predyspozycjami do tego nowotworu^[16]. Do najważniejszych należą mutacje genów BRCA1 i BRCA2, które stwierdza się u 16–20 proc. wszystkich pacjentek z rakiem jajnika^[17].

Wśród innych istotnych czynników ryzyka zachorowania na ten nowotwór wymienia się: bezdzietność, długotrwałą stymulację owulacji, nieskuteczne próby zapłodnienia in vitro oraz stosowanie hormonalnej terapii zastępczej^[17]. Do czynników mogących zmniejszać prawdopodobieństwo zachorowania zalicza się z kolei stosowanie antykoncepcji hormonalnej, wycięcie jajników i jajowodów, wycięcie macicy oraz karmienie piersią^[17].

Zgodnie z zaleceniami PTGO, wszystkie chore z rakiem jajnika powinny przejść konsultację genetyczną i badanie wykrywające mutacje w genie BRCA1/2. Potwierdzenie tych mutacji ma duże znaczenie, ponieważ wskazuje również na wysokie ryzyko raka piersi, a ponadto pozwala objąć odpowiednią opieką zdrowie krewne pacjentki^[17].

Ze względu na późne rozpoznania, **większość chorych na raka jajnika musi być leczona systemowo**^[17]. Oprócz chemioterapii istotną rolę w terapii tego nowotworu odgrywają leki z grupy **inhibitorów PARP**, które przyniosły przełom w leczeniu zaawansowanego raka jajnika.

RAK SZYJKI MACICY – MOŻEMY GO WYELIMINOWAĆ

Na raka szyjki macicy najczęściej chorują kobiety między 50. a 60. rokiem życia. W ostatnich latach zauważa się jednak więcej zachorowań wśród pań między 35. a 44. rokiem życia^[18]. W 2021 r. liczba nowych zachorowań na raka szyjki macicy wyniosła 2160, a liczba spowodowanych nim zgonów – 1361^[1].

Rak szyjki macicy jest nowotworem złośliwym, którego można uniknąć, istnieją bowiem skuteczne metody prewencji pierwotnej i wtórnej. Prewencja pierwotna polega na szczepieniu przeciwko wirusowi HPV (wirus brodawczaka ludzkiego), prewencja wtórna to przesiewowe populacyjne badania cytologiczne^[18].

Zgodnie z zapowiedzią australijskiego Departamentu Zdrowia i Opieki nad Osobami Starszymi (Department of Health and Aged Care), Australia może być pierwszym krajem świata, który wyeliminuje raka szyjki macicy dzięki inwestycji w szczepienia nastolatków oraz badania przesiewowe^[19].

W Polsce od 2006 r. prowadzony jest program badań przesiewowych, w ramach którego kobiety w wieku od 25 do 64 lat mogą raz na trzy lata zgłosić się na badanie cytologiczne^[20]. Korzyści z udziału w programie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy są potwierdzone naukowo. Mimo to, Polki wciąż niechętnie w nim uczestniczą. Z danych NFZ na 1 września 2024 r. wynika, że spośród pacjentek stanowiących populację docelową (ok. 10 mln kobiet) skринingiem objętych zostało dotąd 11,4 proc.^[21]. Tymczasem, aby program mógł przynieść efekty w postaci spadku zachorowalności i umieralności, uczestniczyć w nim powinno co najmniej 70 proc. uprawnionych kobiet.

Ponieważ niemal wszystkie przypadki raka szyjki macicy są poprzedzone przewlekłą infekcją onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV)^[22], za podstawę profilaktyki zarówno

zaawansowanych stanów przedrakowych, jak i samego raka szyjki macicy uważa się szczepienie dziewcząt przed inicjacją seksualną przeciw HPV^[18]. Wirus ten jest przenoszony drogą płciową, a 80 proc. aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było lub będzie nim zakażonych w ciągu swojego życia^[23].

Obecnie dostępne szczepionki przeciw HPV chronią przed najbardziej onkogennymi typami wirusa – 16 i 18^[22]. Szczepienie przeciw HPV o ponad 90 proc. zmniejsza ryzyko wystąpienia zmian przedrakowych i zachorowania na raka szyjki macicy, jak również na inne nowotwory narządów płciowych, m.in. na raka sromu i pochwy oraz prącia i odbytu^[23].

Szczepienia można realizować u dziewcząt i chłopców po ukończeniu 9 lat. Wiek nastoletni (przed inicjacją płciową) jest najlepszym okresem do szczepienia, ale również młodzi dorośli mogą odnieść korzyści z takiej profilaktyki^[22].

Od 1 czerwca 2023 r. w Polsce funkcjonuje powszechny program szczepień przeciwko HPV. Aby poprawić wyszczepialność dzieci i nastolatków w ramach tego programu, od 1 września 2024 Ministerstwo Zdrowia wprowadziło w nim pewne zmiany^[24]. Obecnie **do szczepienia kwalifikują się dziewczęta i chłopcy od ukończenia 9 lat do 14 lat**. Szczepienie można wykonać we wszystkich punktach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), które realizują szczepienia ochronne u dzieci, i nie potrzeba do tego recepty^[24]. Co ważne, od 1 września 2024 roku poradnie POZ mają możliwość realizacji szczepienia przeciwko HPV również w szkołach podstawowych, w trybie wyjazdowym^[25]. Ministerstwo rozpoczęło też prace nad zwiększeniem dostępności szczepień przeciw HPV w placówkach POZ i uproszczeniem zasad realizacji programu dla świadczeniodawców^[26].

Dzieci, które z racji wieku nie kwalifikują się do powszechnego programu bezpłatnych szczepień przeciw HPV, mogą skorzystać z **bezpłatnego szczepienia**, które jest dostępne w ramach refundacji w aptece. Potrzebna jest recepta wystawiona przez lekarza, a kwalifikacja do szczepienia następuje w POZ^[24]. Ponadto, szczepienie jest też dostępne z **50-procentową refundacją dla osób dorosłych**^[24].

Badania wskazują, że dojrzałe kobiety mogą również odnieść pewne korzyści zdrowotne ze szczepienia przeciw HPV. Przykładowo, szczepionka obniża ryzyko nawrotu zmian przedrakowych w szyjce macicy^[27].

KONIECZNA EDUKACJA I ZMIANY SYSTEMOWE

Ponieważ w Polsce nowotwory ginekologiczne są zbyt często wykrywane w zaawansowanym stadium, efekty ich leczenia są gorsze, niż wynosi średnia UE. Eksperci i organizacje pacjentów zwracają uwagę, że potrzebne są kolejne programy edukacyjne na temat korzyści, które płyną z badań profilaktycznych, regularnych wizyt u ginekologa, badań przesiewowych i korzystania z dostępnych metod profilaktyki.

Aby poprawić statystyki dotyczące przeżycia pacjentek z nowotworami ginekologicznymi, w Polsce konieczne są również zmiany systemowe i organizacyjne. Nowotwory te **powinny być leczone w ośrodkach referencyjnych**, w których dostępna jest szeroka diagnostyka, w tym **diagnostyka molekularna**, i które mogą zapewnić pacjentkom kompleksową opiekę, również w zakresie najnowszych metod terapii.

Referencje:

- ¹ Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raporty: Liczby i współczynniki według lat, Zgony – rak szyjki macicy, rak jajnika, rak trzonu macicy, rak sromu, rak in situ błony śluzowej szyjki macicy; rok 2021*. Dane dostępne online: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 10.09.2024].
- ² B. Manxhuka, T. Hofmarcher, *Dashboard dotyczący kobiecych nowotworów złośliwych w Polsce*, Szwedzki Instytut Ekonomiki Zdrowia (IHE), styczeń 2024. Dostępny online: <https://ihe.se/app/uploads/2024/04/IHE - Cancer Dashboard Poland - polish-version .pdf> [dostęp: 10.09.2024].
- ³ O. Adamczyk-Gruszka, *A new approach to endometrial cancer subtyping – a hope for a milestone in correct patient triaging (Nowe podejście do subtypowania raka endometrium – nadzieja na kamień milowy w prawidłowej segregacji pacjentów)*, „Studia Medyczne” 2032, 3/39, s. 267–271, DOI: <https://doi.org/10.5114/ms.2023.130882>. Dostępny online: <https://www.termedia.pl/A-new-approach-to-endometrial-cancer-subtyping-a-hope-for-a-milestone-in-correct-patient-triaging.67,51330,1,1.html> [dostęp: 10.09.2024].
- ⁴ Portal Edukacyjny Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej – sekcje *Pacjentka; Wiedza o nowotworach ginekologicznych i Rak trzonu macicy*: <https://ptgo.edu.pl/pacjentka/wiedza-o-nowotworach-kobieczyh/> [dostęp: 10.09.2024].
- ⁵ *Rak trzonu macicy (endometrium) – z serii poradników dla pacjentów przygotowanych przez ESMO i ACF i dotyczących praktyki klinicznej*, 2012, dostępny online: <https://www.esmo.org/content/download/88303/1617930/file/ESMO-ACF-Rak-Trzonu-Macicy-Endometrium-Poradnik-dla-PacjenteK.pdf> [dostęp: 10.09.2024].
- ⁶ *Endometrial cancer*, Mayo Clinic, 11.08.2023: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/endometrial-cancer/symptoms-causes/syc-20352461> [dostęp: 10.09.2024].
- ⁷ *Rak trzonu macicy (rak endometrium) - objawy, diagnostyka, leczenie*, oprac. dr hab. T. Jastrzębski, Onkonet.pl, 2021: https://www.onkonet.pl/dl_nnr_rak_endometrium.php [dostęp: 10.09.2024].
- ⁸ M. Bidziński (red. nauk.), *Nowotwory trzonu macicy*, CMKP, Warszawa 2011, dostępny online: https://cmkp.edu.pl/eu/css_bart/dok_eu/Nowotwory%20trzonu%20macicy.pdf [dostęp: 10.09.2024].
- ⁹ K. Krejczy i in., *Molecular characteristics of endometrial cancer and their potential effect on clinical management*, „Current Gynecologic Oncology” 2018, 16(4), s. 245–250. Dostępny także online: https://www.researchgate.net/publication/331323232_Molecular_characteristics_of_endometrial_cancer_and_their_potential_effect_on_clinical_management [dostęp: 10.09.2024].
- ¹⁰ J. J. Sznurkowski i in. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium*, PTGO, luty 2023. Dostępne także online: https://www.researchgate.net/publication/368789939_Zalecenia_Polskiego_Towarzystwa_Ginekologii_Onkologicznej_dotyczące_diagnostyki_i_leczenia_raka_endometrium_2023_polska_wersja_-_httpswwwmdpcom2133078 [dostęp: 10.09.2024].
- ¹¹ S. Szubert i in., *Klasyfikacja molekularna raka endometrium a oceny ryzyka wznowy*, „Ginekologia po Dyplomie” 2022, nr 3. Publikacja online: <https://podyplomie.pl/ginekologia/37559.klasyfikacja-molekularna-raka-endometrium-a-oceny-ryzyka-wznowy?srsId=AfmB0ooBmNS4TAcP3Uh3TjeLrSmYM6TU08h3iyj960DNQs1q2HSaM6Q8> [dostęp: 10.09.2024].
- ¹² Jemperli we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów [...]. Opracowanie analityczne, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 03.02.2022. Publikacja online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Jemperli_12_2022_BIP.pdf [dostęp: 10.09.2024].
- ¹³ M. Mirza i in., *Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer*, „New England Journal of Medicine” 2023, 388/2, s. 2145-2158. Dostępny także online: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2216334> [dostęp: 10.09.2024].
- ¹⁴ *Od 1 września nowy lek dla pacjentek z tym schorzeniem*, RynekZdrowia.pl, 04.09.2024: <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Od-1-wrzesnia-nowy-lek-dla-pacjenteK-z-tym-schorzeniem-To-bardzo-dobra-wiadomosc.249427,1013.html> [dostęp: 10.09.2024].
- ¹⁵ *FDA expands Jemperli (dostarlimab) plus chemotherapy approval to all adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer as the first and only immuno-oncology-based treatment to show an overall survival benefit*, informacja prasowa firmy GSK, 01.08.2024, publikacja online: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/us-fda-expands-jemperli-dostarlimab-plus-chemotherapy-approval-to-all-adult-patients-with-primary-advanced-or-recurrent-endometrial-cancer/> [dostęp: 10.09.2024].
- ¹⁶ *Wiedza o nowotworach kobiecych – Rak jajnika*, Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, publikacja online: <https://ptgo.edu.pl/pacjentka/wiedza-o-nowotworach-kobieczyh/> [dostęp: 10.09.2024].
- ¹⁷ A. Basta i in., *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika*, PTGO,

wrzesień 2017. Publikacja dostępna online: <https://ptgo.pl/archiwa/rekomendacje/zalecenia-polskiego-towarzystwa-ginekologii-onkologicznej-dotyczy%cc%a8ce-diagnostyki-i-leczenia-raka-jajnika> [dostęp: 10.09.2024].

¹⁸ *Wiedza o nowotworach kobiecych – Rak szyjki macicy*, Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, publikacja online: <https://ptgo.edu.pl/pacjentka/wiedza-o-nowotworach-kobiecych/> [dostęp: 10.09.2024].

¹⁹ *Making history by eliminating cervical cancer in Australia and our region*, Department of Health and Aged Care, 17.11.2023, Australia. Publikacja online: <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-ged-kearney-mp/media/making-history-by-eliminating-cervical-cancer-in-australia-and-our-region> [dostęp: 10.09.2024].

²⁰ Program profilaktyki raka szyjki macicy (cytologia), 14.11.2023, Ministerstwo Zdrowia. Publikacja online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-cytologia-> [dostęp: 10.09.2024].

²¹ Dane o realizacji programów profilaktycznych. Według stanu na dzień 1 września 2024, Narodowy Fundusz Zdrowia. Publikacja online: <https://www.nfz.gov.pl/dla-pacienta/programy-profilaktyczne/dane-o-realizacji-programow/> [dostęp: 10.09.2024].

²² Szczepionka przeciw HPV – Podsumowanie, 03.09.2024, PZH-NIZP, publikacja online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/hpv/?strona=1> [dostęp: 10.09.2024].

²³ *Szczepionka przeciw HPV. Jakiego rodzaju szczepionek są dostępne w Polsce?* 03.09.2024, PZH-NIZP. Publikacja online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/hpv/?strona=4#dlaczego-warto-sie-szczepic-przeciw-hpv> [dostęp: 10.09.2024].

²⁴ *Jakie szczepionki przeciw HPV są zarejestrowane w Polsce?* 03.09.2024, PZH-NIZP. Publikacja online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/hpv/?strona=6#komu-przysluguja-bezplatne-szczepionki-przeciw-hpv> [dostęp: 10.09.2024].

²⁵ *Zalecenia Ministra Zdrowia dotyczące realizacji szczepień przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) w ramach powszechnego programu szczepień*, Ministerstwo Zdrowia. Publikacja online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/dla-swiadczeniodawcow> [dostęp: 10.09.2024].

²⁶ *Szczepienia przeciw HPV*, materiały informacyjne Ministerstwa Zdrowia. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/hpv> [dostęp: 10.09.2024].

²⁷ K. Kechagias i in., *Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis*, „The BMJ” 2022, nr 378, DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070135>. Dostępny online: <https://www.bmj.com/content/378/bmj-2022-070135> [dostęp: 10.09.2024].