



Javaslat a hazai méhnyakszűrés
módszertanának fejlesztésére
Recommendation for the improvement
of Hungarian cervical screening strategy

Minőségbiztosítás, minőség-ellenőrzés a méhnyak citológiai vizsgálatokban.
Nemzetközi gyakorlat, hazai törekvések, célok.
Quality assurance, quality control in cervical cytological examinations.
International practice, hungarian aspirations and goals.

A HPV alapú méhnyakszűrés költség-hasznosság elemzése
Cost-utility analysis of the HPV based cervical cancer screening



dr. Hugonnai Vilma (1847-1922)

Az AranyPajzs folyóirat 2022-ben az első magyar orvosnő és szülész nő tiszteletére alapítva.

(A fotót a Magyar Nemzeti Múzeum (MNM)-Simmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár bocsátotta rendelkezésünkre.)



Magyar Védőnők
Szakmai Szövetsége
MVSZSZ

A JÖVŐT FEJLESZTJÜK A MÁBAN, EGYÜTT VAGYUNK JÓKI!

mvszsz.hu

Az AranyPajzs folyóirat létrejöttét támogatta:



Jelen folyóirat a Miniszterelnökség fejezeti irányítása alá tartozó Nemzeti Együttműködési Alapból nyújtott vissza nem térítendő támogatás terhére jött létre, amely forrást a Bethlen Gábor Alapkezelő Zrt., mint Támogató bocsátotta a Magyar Védőnők Szakmai Szövetsége rendelkezésére, a NEAE-KP-1-2022/1-000079 azonosítószámú „AranyPajzs – a család védelmének tudománya – szakmai tudományos folyóirat megalapítása, szakmai kialakítása és terjesztése” című projekt keretében.

A Magyar Védőnők Szakmai Szövetsége (MVSZSZ) hozzá kíván járulni a Védőnői Szolgálat, mint a népesedési helyzet javításában, a családgon-
dozásban, a népegészségügyben és a prevencióban, különösen érintett
hivatás fejlesztéséhez, a családokkal foglalkozó más szakmaterületek közötti
együttműködés erősítéséhez, valamint a tudományos kutatási tevékenységek
ösztönzéséhez, a publikációk közzétételéhez, hazai és nemzetközi terjesz-
téséhez, a tudományos eredmények hasznosításához.

Az MVSZSZ 2021. évi Közgyűlésén a fenti célok teljesülése érdekében
döntött arról, hogy létrehozza az AranyPajzs interdiszciplináris tudomá-
nyos folyóiratot. A folyóirat a Miniszterelnökség NEAE-KP-1-2022/1-
000079 sz. egyedi pályázati támogatásának köszönhetően kezdi el műkö-
dését 2022-ben.

Kiemelt cél: Lehetőséget biztosítsunk az egészségügyben dolgozó és a tudomá-
ny iránt érdeklődő szakemberek számára az AranyPajzs keretei között,
tudományos kutatási eredmények és az általuk kidolgozott jó gyakorlatok
bemutatására és terjesztésére.

A folyóirat nyitott a családokat érintő orvostudományi, egészségtudományi,
egészségtechnológiai, pszichológiai, társadalomtudományi (demográfiai,
szociológia, stb.) oldalról érkező tudományos közlemények közzétételére is.
A Kiadó szívesen fogad magyar és angol nyelven az egészségtudomány
és határterületei tárgyköréből eredeti közleményeket, összefoglaló közle-
ményeket, összegző elemzéseket, esettanulmányokat, szakirodalmi áttekin-
téseket egyéb elméleti közleményeket, előzetes-, valamint sürgős közleménye-
ket, továbbá kommentárokat, szerkesztőhöz írt leveleket.

A megjelenés kritériumai: eredetiség, minőség és a szélesebb olvasóközönség
érdeklődése a téma iránt.

A részletes, Szerzőinknek szóló útmutatót, megtalálhatják az AranyPajzs
honlapján (www.aranypajzsfolyoirat.hu).

A kéziratot és a „Szerzői nyilatkozatot” szerkesztőségünkbe e-mail útján kér-
jük elküldeni a szerkesztoseg@aranypajzsfolyoirat.hu címre.

A formai szempontból megfelelő kéziratot névtelenül (esetenként ismételt)en
két független bíráló véleményezi. A bírálók személyét nem fedjük fel.
Az AranyPajzs az ún. „bírálón átnezett” (peer-review) folyóiratok közé tar-
tozik. A bírálók javaslatot tesznek módosításokra és a közlemény elfogadására
vagy elutasítására, amelyet a Szerkesztőség messzemenően figyelembe vesz.
A Szerzőt a Szerkesztőség írásban értesíti a Szerkesztőbizottság döntéséről,
de nem indokolja azt. A Szerkesztőség a beérkezett kéziratokkal (elfogadott
vagy nem elfogadott) kapcsolatosan biztosítja az érintetteknek vonatkozóan
a titkosság elvét: a szerzői jog védelmét, valamint a lektor(ok) – ha másként
nem rendelkeznek – személyének titkosságát.

A Szerkesztőség fenntartja a kéziratok megjelenésének idejére, illetve folyó-
irat stílusának megfelelő módosítások végrehajtására vonatkozó döntés jogát.
A benyújtott kézirat nem tartalmazhat korábban már megjelent, vagy koráb-
ban benyújtott, de elbírálás alatt lévő, vagy elfogadott, de megjelenés előtt
álló kéziratrészt.

Szerzői jog és másolás: A cikkekben megfogalmazott vélemény, javaslat
a Szerző sajátja, és nem feltétlenül esik egybe a szerkesztőség/kiadó
álláspontjával. A lapban megjelent cikkek, fotók újraközléséhez a Kiadó
írásbeli engedélye szükséges. A megjelent publikációnak – vagy részének –
bármilyen formában történő másolásához, felhasználásához a Kiadó írásos
hozzájárulása szükséges.

Alapítás éve: 2022.

Alapító: Magyar Védőnők Szakmai Szövetsége

Kiadja, terjeszti

Magyar Védőnők Szakmai Szövetsége

Kiadó székhelye

1118 Budapest, Regős u. 14. 7/31.

Felelős kiadó

Várfalvi Marianna elnök

Főszerkesztők

Karamánné dr. Pakai Annamária habil, PhD
dr. Rákóczi Ildikó PhD

Szerkesztőségi koordinátor

Gebriné dr. Éles Krisztina PhD

A tematikus lapszám felelős szerkesztője

Dr. Kósa Zsigmond PhD

Szerkesztőbizottság

Bábiné Szotzfried Gabriella, dr. Gyulai Anikó PhD
dr. Karácsony Ilona PhD, dr. Kovács Attila,
dr. Kósa Zsigmond PhD, dr. Szabó József PhD

Nyelvi lektorok

Dr. Gyulai Anikó PhD
Dr. Karácsony Ilona PhD
Molnárné Csákvári Tímea

Szerkesztőségi titkár

Kováts Viktória

Tipográfia, tördelés: Mészáros Péter

Online megjelenés: Szélesy Krisztián

Szerkesztőség címe

AranyPajzs folyóirat

1118 Budapest, Regős u. 14. VII.31.

e-mail: szerkesztoseg@aranypajzsfolyoirat.hu;

Telefon: +36/70 639 7245

(Kováts Viktória szerkesztőségi titkár)

Megjelenés: évi 4 szám

ISSN 2939-5704 (Nyomtatott)

ISSN 2939-595X (Online)

HU ISSN 2939-595X

A folyóirat honlapkiadványként elérhető

www.aranypajzsfolyoirat.hu

Tárhely szolgáltató

Tárhely.Eu Szolgáltató Kft.

1097 Budapest, Könyves Kálmán körút 12-14.

Telefon: +36 1 789-2-7891097

Kéziratok beküldése

szerkesztoseg@aranypajzsfolyoirat.hu

Megrendelhető

Kováts Viktória (szerkesztőségi titkár)
szerkesztoseg@aranypajzsfolyoirat.hu

The Professional Association of Hungarian Health Visitors (PAHHV) wishes to contribute to the improvement of the Hungarian Health Visitor Service, the population situation, the family care, the public health and prevention, especially to the above-mentioned profession's development, to the strengthening of the cooperation between other professions related to family care, and to encourage the scientific research activities, the dissemination of publications on a national and international level, and to utilize scientific results and findings.

To meet these objectives, the PAHHV has decided on its Annual Meeting of 2021 to establish its interdisciplinary scientific journal, „Golden Shield”. The Journal begins its operation in 2022, thanks to the unique grant 'NEAE-KP-1-2022/1-000079' given by the Prime Minister's Office of Hungary.

The primary goal is to provide an opportunity for health care workers and those interested in the scientific field to present and disseminate scientific research results and good practices, within the framework of Golden Shield.

The journal is open to publish studies from the fields of medicine, health sciences, health technology, psychology, social sciences (demography, sociology, etc.) that affect families.

The Publisher welcomes original articles, review articles, brief reports, case studies, literature reviews, other theoretical publications, preliminary and urgent publications, as well as comments and letters to the editor written in either Hungarian or English. The main criteria for publication are originality, quality, and interest of the wider readership in the topic.

A detailed instruction for Authors can be found on the website of AranyPajzs (www.aranypajzsfolyoirat.hu).

Manuscripts and the Author's Copyright should be assigned to the Editorial Board via e-mail (szerkesztoseg@aranypajzsfolyoirat.hu). The formally correct manuscript is peer-reviewed anonymously (sometimes repeatedly) by two independent reviewers. The identities of the reviewers will not be revealed.

The reviewers will decide about acceptance, revision, or rejection of the manuscript, which will be largely taken into account by the Editorial Board. The Author will be notified about the Editorial Board's decision in writing, but without the Board's justification. The Editorial Board respects the principle of confidentiality of those in relation to the received (accepted or rejected) manuscripts: the protection of copyright and - unless otherwise specified - the confidentiality of the identity.

The Editorial Board reserves the right to make changes to the timing of the publication and to make changes in the manuscript in accordance with the style of the Journal. The submitted manuscript should not contain parts of manuscripts that have previously been published or have been previously submitted but is under review or accepted but not yet published. The opinions and suggestions expressed in the articles are those of the Author and do not necessarily reflect the views of the Editorial Board / Publisher.

Reusing the articles and figures/images published in the Journal requires the written permission of the Publisher. Any form of copying or using the - or part(s) of the - article published by the Journal requires a written consent from the Publisher.

Year of foundation 2022.

Founder

Professional Association
of Hungarian Health Visitors (PAHHV)

Publisher's address

14th Regös street, H-1118 Budapest,
Hungary, VII. 31.

Responsible Editor

Marianna Várfalvi Chairwoman

Editor in Chiefs

Annamária Karamánné dr. Pakai habil, PhD
dr. Ildikó Rákóczi PhD

Editorial Coordinator

Krisztina Gebriné dr. Éles PhD

Responsible editor of the thematic issue

dr. Zsigmond Kósa PhD

Editorial Board

Gabriella Bábiné Szotzfried, dr. Anikó Gyulai PhD
dr. Ilona Karácsony PhD, dr. Attila Kovács
dr. Zsigmond Kósa PhD, dr. József Szabó PhD

Language editors

Dr. Anikó Gyulai PhD
Dr. Ilona Karácsony PhD
Tímea Molnárné Csákvári

Editor's secretary

Viktória Kovács

Typography, layout: Péter Mészáros

Online design: Krisztián Szélesy

Editorial Office's postal address:

Golden Shield

14th Regös street, H-1118 Budapest, Hungary, VII. 31.

e-mail: szerkesztoseg@aranypajzsfolyoirat.hu;

Phone: +36/70 639 7245

(Viktória Kovács - Editor's Secretary)

Publication frequency: 4 issues per year

ISSN 2939-5704 (Print)

ISSN 2939-595X (Online)

HU ISSN 2939-595X

The Journal is available as a website publication at

www.aranypajzsfolyoirat.hu

Hosting service provider

Tárhely.Eu Szolgáltató Kft.

H-1097 Budapest, Könyves Kálmán körút 12-14.

Phone: +36 1 789-2-7891097

Manuscript submission

szerkesztoseg@aranypajzsfolyoirat.hu

Ordering

Viktória Kovács (Editor's secretary)
szerkesztoseg@aranypajzsfolyoirat.hu

TARTALOM / CONTENT



4

Köszöntő / Greetings

6

Előszó / Foreword

8

Prof. Dr. Póka Róbert

Javaslat a hazai méhnyakszűrés módszertanának fejlesztésére
Recommendation for the improvement of Hungarian cervical screening strategy

20

Dr. Kovács Ilona / Dr. Pogány Péter

Minőségbiztosítás, minőség-ellenőrzés a méhnyak citológiai vizsgálatokban.
Nemzetközi gyakorlat, hazai törekvések, célok.
Quality assurance, quality control in cervical cytological examinations. International
practice, hungarian aspirations and goals.

28

*Csákvári Tímea / Kovács Sándor / Erdősi Dalma / Pónusz-Kovács Dalma /
Dr. Elmer Diána / Dr. Vajda Réka / Dr. Kivés Zsuzsanna / Prof. Dr. Boncz Imre*
A HPV alapú méhnyakszűrés költség-hasznosság elemzése
Cost-utility analysis of the HPV based cervical cancer screening

Tisztelt Olvasó!

Tisztelettel köszöntöm a Magyar Védőnők Szakmai Szövetsége „AranyPajzs - a család védelmének tudománya” című, tudományos folyóirat 2023. második számának megjelenése alkalmából.

A lap megalapításakor célként tűztük ki, hogy erősíteni kívánjuk azt a pajzsot, védőerőt, amelyet a különböző tudományterületekről érkező kutatási eredmények együttesen alkotnak a családok — mint a társadalom természetes alapközösségei — jólléte, fennmaradása és gyarapodása érdekében. A közösen kovácsolt „pajzs” hozzájárul a népesedési helyzetet, egészséget, megküzdőképességet befolyásoló tényezők és folyamatok pontosabb megismeréséhez, javításához, a családgondozás, a népegészségügy és a prevenció, a családokkal foglalkozó más szakmatérületek közötti együttműködés fejlesztéséhez, a tudományos kutatási tevékenységek ösztönzéséhez.

Jelen lapszámunk úgynevezett tematikus szám, amely a méhnyakrák népegészségügyi jelentőségű betegségről eddig megjelent cikksorozat újabb gyűjteménye. Ezek a közlemények újabb szempontok szerint közelítik meg a témát. Az egészségügyi megközelítések mellett gazdasági vonatkozásokról is olvashatunk. A tematikus lapszám ötletadója és felelős szerkesztője Dr. Kósa Zsigmond, szerkesztőbizottságunk tagja, a Debreceni Egyetem Egészségtudományi Kar nyugalmazott főiskolai tanára, akinek ezúton is köszönetünket fejezzük ki. Tudományos kiadványunk

nyitott magyarországi, és nemzetközi szerzők orvos- és egészségtudományi, egészségtechnológiai, pszichológiai, társadalomtudományi (pl.: demográfiai, szociológiai) oldalról érkező tudományos közleményeinek közzétételére.

Tudományos folyóiratunk egy különleges személy, dr. Hugonnai Vilma emlékére felajánlva indítottuk. Életéről, munkásságáról az első ünnepi lapszámunk tájékozódhattak Olvasóink.

Az „AranyPajzs” első száma eljutott több nemzetközi eseményre, így Hugonnai Vilma emlékére az UNESCO-val közösen ünnepelt eseménysorozat kiemelt részeként Párizsba, az UNESCO Székházába és a párizsi Liszt Intézetbe 2022. június 27-28-án.

Köszönjük, hogy a Miniszterelnökség NAE-KP-1-2022/1-000079 sz. egyedi pályázati támogatásának köszönhetően, a Bethlen Gábor Alapkezelő Zrt. forrásából az AranyPajzs folyóirat 2022-ben elkezdhetette működését, és első négy lapszámunk ennek köszönhetően megjelenhet.

A kiadványunk nyitott magyarországi, és nemzetközi szerzők orvos- és egészségtudományi, egészségtechnológiai, pszichológiai, társadalomtudományi (pl.: demográfiai, szociológiai) oldalról érkező tudományos közleményeinek közzétételére. Fogadják szeretettel az online és jelen lapszám nyomtatott formában ingyenesen megjelenő kiadványunkat! Érdeklődéssel várjuk közleményeiket, javaslataikat!

Budapest, 2023. december 7.

Várfalvi Marianna

*a Magyar Védőnők Szakmai Szövetsége elnöke,
alapító, Kiadó*

GREETINGS

Dear Reader!

I am pleased to present to you the second issue of our journal for 2023, titled 'GoldenShield – The Science of Protecting Families' – a scientific journal by the Professional Association of Hungarian Health Visitors. By establishing this Journal and by publishing three to four issues per year, we wish to strengthen the shield – a protective force – formed by the results of research in various scientific fields. This is done for the well-being, survival, and growth of families (as basic communities in society). This jointly forged 'shield' contributes to a better understanding and improvement of the factors while processes influencing the population situation, health and resilience, as well as the development of cooperation between family care, public health and prevention, other disciplines dealing with families, and the encouragement of scientific research activities.

This is a thematic issue, a sequel with another collection of articles on the public health significance of cervical cancer. These communications approach the topic from new perspectives. In addition to health, we can read about economic aspects as well. Dr Zsigmond Kósa, a member of our Editorial Board and retired professor at the Faculty of Health Sciences of the University of Debrecen, was the initiator and responsible editor of this series, for which we are truly grateful.

Budapest, September 4, 2023

Our journal is open to publishing articles from Hungarian and international authors in the fields of medicine and health sciences, health technology, psychology and social sciences (e.g., demography, sociology).

The first issue of our scientific journal was published to honour the memory of a very special person, Dr Vilma Hugonnai. Her biography and career can be read in the first issue of GoldenShield.

The first issue of GoldenShield has made it to several international events, such as the Commemoration of Vilma Hugonnai organized by UNESCO in their headquarters in Paris, as well as the Liszt Institute on 27-28 June 2022.

We are grateful that due to the unique grant numbered „NEAE-KP-1-2022/1-000079” by the Prime Minister’s Office of Hungary, from the source of Bethlen Gábor Fund Management Ltd., GoldenShield could be established in 2022.

Our journal is open to the publication of articles from Hungarian and international authors in the fields of medicine and health sciences, health technology, psychology, and social sciences (e.g., demographic, sociological). We hope you will enjoy our free issues published both online and periodically in print as well. We eagerly anticipate your articles and recommendations.

Marianna Várfalvi

*Chairwomen of the Professional
Association of Hungarian Health Visitors
Founder, publisher*

Kedves Olvasó!

Zur Hausen több mint négy évtizede fedezte fel a HPV szerepét a méhnyakrák kialakulásában, mely a primer és szekunder prevenció lehetőségét biztosítja. Bár a kórkép kialakulása megelőzhető, ennek ellenére a WHO 2020-as adatai szerint a méhnyakrák incidenciája 13,3/100 000 fő és mortalitása 7,3/100 000 fő. Fejletlen és fejlett országokat egyaránt érintő problémáról van szó, noha az elmaradt országokban a kórkép mortalitása többszöröse a fejlett országokénak. A méhnyakrák megelőzése hazánkban is kiemelt népegészségügyi feladat. Érthető, hogy az AranyPajzs c. folyóirat tematikus számában a szerkesztőség kiemelt figyelmet fordít a kórkép megelőzésére.

Az elmúlt két évtizedben számos, nagy esetszámot felölelő prospektív és retrospektív tanulmány foglalkozott a méhnyakrák hatékonyabb prevenciójával. Ezek eredményei alapján négy fontos megállapítás szűrhető le, melyek a következők:

1. A méhnyakrák betegség tervezett eliminációjában döntő szerepet játszik a populációs szintű immunitás elérése, ami HPV védőoltással biztosítható.
2. A méhnyakrák megelőző állapotának szűrése hrHPV (high risk HPV)-meghatározással és folyadékalapú mintavétel történő citológiai vizsgálattal hatékonyabb, mint egyedül a hagyományos (konvencionális) citológiai vizsgálattal.
3. A korszerű, hatékonyabb szűrővizsgálat protokolljának széleskörű alkalmazása vezethet kedvező eredményhez.
4. A méhnyakrák megelőzésével kapcsolatos ismeretek folyamatos, széleskörű terjesztése nélkülözhetetlen feltétele a kórkép eliminációjának.

A négy kiemelt megállapításhoz az alábbi tények és gondolatok kapcsolódnak.

Ad 1. A HPV védőoltás több mint másfél évtizede (2006-óta) alkalmazható. A vakcina bevezetése után rövid időn belül számos ország oltási programot vezetett be, melyek eredményeit folyamatosan követték és követik. Ezek egyértelműen igazolják a rákmege-

lőző állapotok gyakoriságának csökkenését. A méhnyakrák kialakulása 10-15 évet vesz igénybe, ezért a kórkép előfordulásának gyakorisága a következő években várható azokban az országokban, ahol a populáció megfelelő átoltottságát érték el. Hazánkban 2014-óta a 7. osztályos tanulók ingyen megkaphatják az oltási sort. Két éve a leányok több mint 80%-a, a fiúk csaknem kétharmada részesült HPV védőoltásban, ami nemzetközi összehasonlításban is számottevő eredmény. Célunk a 90%-os átoltottság elérése. Az oltási programon kívül beoltottak aránya nem ismert. Fontos, hogy a vakcina beadásának felső életkor határa nincs meghatározva, életkortól függetlenül bárki megkaphatja, a HPV fertőzésen átesettek is. Kívánatos a HPV védőoltás életkortól független, kiterjesztett alkalmazása. Átgondolandó a „catch up” oltásban részesülők társadalombiztosítási támogatása. Ad 2. A CIN3 és a korai méhnyakrák esetén a HPV-meghatározás szenzitivitása lényegesen magasabb (~100%), mint a hagyományos citológiai vizsgálaté, noha a citológiai vizsgálat specificitása magasabb a HPV-tesztnél. Pozitív HPV-teszt után érdemes citológiai vizsgálatot végezni, hiszen a HPV-hordozás nem jelent önmagában rákmegelőző állapotot. A hazai gyakorlat ennek a fordítottja. Kóros citológiai lelet birtokában végezzük el a HPV-meghatározást, mert ekkor finanszírozza a NEAK. A HPV-teszt további előnye, hogy a mirigyhám kóros állapotát nagyobb valószínűséggel jelzi, mint a hagyományos citológiai szűrővizsgálat. Az elmúlt években számos országban megváltozott a méhnyakrák szűrési protokollja. Az új irányelvek a HPV alapú elsődleges szűrésen alapulnak, a WHO is ezt javasolja.

Fontos megjegyezni, hogy a folyadékalapú mintavétel esetén a HPV-meghatározás és a citológiai vizsgálat ugyanazon mintából is elvégezhető, és kevésbé személyfüggő, mint a hagyományos citológiai mintavétel. A védőoltás széleskörű alkalmazása a jövőben befolyásolhatja, módosíthatja a szűrési stratégiát. A HPV

védőoltás elterjedése mellett a szűrővizsgálatok pozitív prediktív értékének csökkenése várható.

Ad.3 Az elmúlt másfél évtizedben számos szakmai javaslat született a hazai, korszerű méhnyakszűrés bevezetésére, azonban továbbra is a 2009-ben született útmutató van érvényben, aminek megújítása időszerű. A szervezett szűrés mellett Magyarországon is igen jelentős az opportunista szűrések aránya, ami szintén befolyásolja a méhnyakrák incidenciáját. A jövőben indokolt a kétféle szűrés adatainak nyilvántartása és feldolgozása.

Ad.4 A méhnyakrák primer és szekunder prevenciójával kapcsolatos ismeretek terjesztésének kulcsszerepe van a kórkép megelőzésében. Mindkét prevenció szorosan kapcsolódik egymáshoz. A tájékoztatás nem korlátozódhat a női populációra. A férfiak felvilágosítása szintén alapvető feladat. Egyrészt mindkét szülő hozzájárulása szükséges a fiatalok beoltásához. Az iskolás fiúk hazai szervezett oltása csak néhány éve biztosított, egyelőre kisebb arányban részesülnek a védőoltásban, mint a lányok. A beoltott fiúk arányának növelése szintén fontos teendő. Másrészt a férfiak későbbi életkorban történő oltása is csök-

kentheti a különböző HPV okozta daganatok előfordulását. Mindemelllett a szülész-nőgyógyászok, az egészségügyi szakdolgozók továbbképzése is lényeges feladat. Ismert, hogy az Egyesült Államokban közel-múltban bevezetett új szűrési irányelvet sem fogadta el minden orvos. A változtatás mindig új kérdéseket vet fel, számos aggodalmat szül. Ezért az átállás, a meggyőzés éveket vesz igénybe.

Az új szűrés bevezetése mellett, egyéb kérdések is felvetődnek. Az önmintavétel hatékonysága biztató eredményeket szolgáltat, ami hozzájárulhat széleskörű terjesztéséhez.

Ugyancsak fontos feladat a védőnők és a szülész-nők (utóbbiak kompetenciájában is megtalálható az önálló citológiai mintavétel) további bevonását elsősorban a nehezebben megközelíthető vidéki régiókban.

Az AranyPajzs legújabb száma a méhnyakszűrés kérdéseit sokoldalúan vizsgálja. Szakmai, módszertani, gazdasági és a minőségbiztosítási tanulmányokat, összefoglalókat izgalmas elemzéseket olvashatunk. Kíváncsi vagyok, hogy megjelenő közlemények hasznos, új ismereteket szolgáltatassanak és hívják fel a figyelmet a méhnyakszűrés protokolljának időszerű megújítására.

Budapest, 2023. december 06.

Prof. Dr. Rigó János

*az MTA doktora, a Magyar Méhnyakkórtani
és a Kolposzkópos Társaság elnöke*

Prof. Dr. Póka Róbert
MTA doktora, egyetemi tanár



Javaslat a hazai méhnyakszűrés módszer- tanának fejlesztésére

Kapcsolattartó szerző:
Prof. Dr. Póka Róbert
DE KK Szülészeti és
Nőgyógyászai Klinika
poka@unideb.humed.hu

Recommendation for the improvement of the Hungarian cervical screening strategy

Absztrakt

Cél: Az elmúlt egy évtizedben a méhnyakrák biológiai hátterével, a betegség virális eredetével, elsődleges és másodlagos megelőzésével kapcsolatban összehasonlító vizsgálatok révén számos tudományos eredmény született, melyek indokolttá teszik a méhnyakrákszűrés hazai irányelveinek frissítését.

Anyag és módszer: A szerző az érvényben lévő hazai és nemzetközi irányelvek, valamint populációs szintű klinikai vizsgálatok eredményeinek összevetésével tesz javaslatot a hazai méhnyakszűrés módszertanának fejlesztésére és a HPV-alapú méhnyakszűrés bevezetésére.

Eredmények: A hazai méhnyakszűrés rendszer módszertana eltér a leghatékonyabb rendelkezésre álló technológiától.

Következtetések: Citopatológiai vizsgálatok centralizációja, a folyadék-alapú citológiai mintavétel bevezetése, 35 év alatti korosztályban a citológia-alapú szűrés folytatása, 35 év fölötti korosztályban HPV-alapú szűrés bevezetése és a HPV-alapú szűrésre való populációs szintű átállás javasolt. A méhnyakrákszűrés alkalmazásának indikációi a korábbi irányelvek szerint érvényesítendőek.

Kulcsszavak: méhnyakszűrés, folyadék-alapú, cytologia, HPV

Abstract

Aim: The viral origin of cervical cancer has been known for more than 30 years. Over the last decade the results of a number of comparative randomised studies on the primary and secondary cervical screening have shown that the Hungarian National Guidelines needs to be updated.

Methods: Based on the overview of current international and national guidelines and population based clinical studies the author provides suggestions for the improvement of the current Hungarian cervical screening program and for the introduction of HPV-based cervical screening.

Results: Methodology of the current Hungarian cervical screening program doesn't utilize the most effective available technology.

Conclusions: Cytopathology service requires centralisation, the introduction of liquid-based cytology is suggested, continuing cytology-based cervical screening under the age of 35 years is recommended, universal HPV-based cervical screening is suggested in the group of over 35 years of age. The indications for cervical screening should be followed according to the current guideline.

Keywords: cervical screening, fluid-based, cytology, HPV

Hazai és uniós irányelvek

A legutóbbi hatályos hazai irányelv szerint a méhnyakrákszűrés módszere a citológia, amit két évvel a nemi élet megkezdése után, de legkésőbb a 21. életévtől javasolt elkezdni és 65 éves életkorig 3-évente folytatni (1). A hazai rákszűrési kézikönyv legutóbbi, 2013-as útmutatásai a méhnyakrákszűréssel kapcsolatban néhány ponton frissítésre szorulnak. Például, a 25- 65 év közötti nők periodikus (egyszeri negatív szűrővizsgálatát követően 3 évenkénti) szűrővizsgálata, mert ez a gyakorlat maximális védeltséget biztosít a méhnyakrák keletkezésével szemben, vagy az a vélemény, miszerint Európában a HPV-teszt, egyelőre nem kap helyet a szűrési protokollban, ma már túlhaladottnak tekinthetőek. Ugyanakkor, azt a megállapítást, miszerint a folyadék alapú sejtminita, bár a szokványos kenetvizsgálatnál költség igényesebb, világszerte elfogadott, terjedőben lévő, jó minőségű vizsgálati anyagot biztosít, fokozottan kell figyelembe vennünk (2). A jelenleg is érvényes szűrési kézikönyv szerint a hatályos nemzetközi ajánlásokban egyértelműen a sejtvizsgálatra alapozott méhnyakrákszűrés szerepel és a paradigmaváltást csakis a folyamatban lévő nemzetközi randomizált vizsgálatok kimenetelétől függően kell megfontolás tárgyává tenni. Nos, a hivatkozott nemzetközi vizsgálatok befejeződtek és már a több szűrési ciklusban megfigyelt eredmények metaanalízisei is közlésre kerültek. A nemzetközi irodalmi adatok és nemzeti méhnyakrákszűrési dokumentumok azt bizonyítják, hogy a paradigmaváltás előrehaladott állapotban van és a hazai szűrési stratégia is megérett a változtatásokra.

A "Citológiai Laboratóriumok Minőségbiztosítási Kézikönyve" a megfelelő jártasság biztosítása és ezáltal a betegbiztonság növelése érdekében definiálja a minimum esetszámot, mely a laboratóriumok centralizációját vonja maga után (3). Az ajánlás a jövőben kívánatosnak tartja a folyadék alapú citológia lehetőség szerinti bevezetését, mely alapját képezheti a sejtvizsgálat, a HPV meghatározás és a biomarkerek kimutatásának szükség szerinti, korrekt elvégzését egyazon mintavételből származó vizsgálati anyagból. Döbrössy szerint a védőnői szűréstől várhatjuk a méhnyakrákszűrés módszertanának közelítését a nemzetközi

ajánlásokhoz, az ország nőlakosságának a jelenleginél teljesebb átszűrtségét, a méhnyakrák miatt előforduló jelenleg nagyon kedvezőtlen halálozás közelítését az európai átlagértékekhez; és nem utolsósorban a nők egészségi állapotának a javulását jelölhetjük meg (4). 2013-ban publikált közleményében a szakmai gyakorlat formálásának egy szokatlan módja is felfedezhető. Véleménye szerint fordulópontot jelentett az Állami Számvevőszék „az egyes onkológiai szűrési programokra fordított pénzeszközök hasznosulásának ellenőrzéséről” folytatott vizsgálata, amely 2008-ban észrevételezte a visszas helyzetet, és azt javasolta a kormánynak, hogy „szervezze újra a méhnyakrákszűrés rendszerét”, „tartalmát redukálja citológiai kenetvételre és annak vizsgálatára”, „vigye közelebb az alapellátáshoz”, egyszóval „a méhnyakrákszűrés módszertanát közelítse a nemzetközi gyakorlathoz”, azaz a szakterület mai állásához (4).

A 2003-ban publikált uniós ajánlások bátorítják olyan új szűrési stratégiák bevezetését, amelyek prospektív randomizált vizsgálatokban hatékonyak bizonyultak (5).

A 2003-as uniós ajánlások alkalmazásáról készült 2017-es uniós dokumentum visszafogottan nyilatkozik az elmúlt évek méhnyakrákszűréssel kapcsolatos tudományos fejleményeiről és a korábban alkalmazott nemzeti stratégiák eredményeit részletezi. A 333-oldalas dokumentum az alábbiak szerint tesz lakonikus említést a közelmúlt fejleményeiről:

„HPV test as the primary screening test has been reported to be offered, at least by some programmes/areas in Denmark, Finland, Italy, and Sweden (as stand-alone screening test) Romania and Malta (in co-testing with cytology) and Portugal (both as stand alone and in co-testing). HPV-based programmes start in general at later age than cytology-based population-based screening programmes. The screening interval is 3 or 5 years for the population-based cytology screening programmes (except Czech Republic) and 5 years for the HPV based programmes. In non-population-based cytology testing the screening interval was often much shorter than the recommend interval of 3 or 5 years” (6). Meglepő, hogy a 2017-es kiadású uniós dokumentum irodalomjegyzéke egyetlen közleményt sem tartalmaz a négy európai ran-

domizált vizsgálatról vagy azok után követéses adatokat tartalmazó publikációi közül. Szintén meglepő, hogy az európai országokban 2016-ban alkalmazott méhnyakrákszűrési stratégiák között minden országban a citológiát jelöli meg szűrési módszerként és egyedül Németország kapcsán jelzi, hogy tervezik a HPV-vizsgálatok co-test jellegű bevezetését. Az

Randomizált vizsgálatok

Az első HPV-alapú szűréssel kapcsolatos randomizált vizsgálatot Olaszországban végezték és az eredményeket 2006-ban publikálták (7). A 35 év alatti populációban véletlen besorolással standard citológiai vagy folyadék alapú citológiai szűrés plusz HPV-vizsgálat szűrési csoportokba sorolták (sorrendben 5808 és 6002 páciens). Mindkét csoportban >ASCUS citológiai lelet esetén kolposzkópiára utalták a vizsgálati alanyokat. Pozitív HPV és negatív citológiai eredmény esetén a citológiai vizsgálatot 1 évvel később megismételték. A HPV-vizsgálattal kombinált stratégia másfélszer érzékenyebbnek bizonyult a high-grade léziók felismerésében és a folyadék alapú citológia 1,32-szer hatékonyabb volt, mint a konvencionális citológia.

A Nagy-Britanniában lefolytatott ARTISTIC vizsgálatban 24 ezer 20-64 éves korú alanyon végeztek 3-évenkénti folyadék alapú citológiai szűrést és HPV-vizsgálatot (8). A résztvevők 3:1 arányú véletlen besorolással kerültek az első szűrési ciklus két csoportjába. Az elsőben a HPV-eredményt felfedték az orvos és a beteg előtt, a másodikban nem. A második szűrési ciklusban mindkét csoportban felfedték a HPV-vizsgálat eredményét. Pozitív citológia esetén minden esetben kolposzkópos vizsgálatot végeztek. Enyhe citológiai eltérés esetén 6 hónappal később ismételt citológia történt. A felfedett HPV-eredmény pozitív lelete esetén 12 hónappal későbbi HPV-vizsgálatot javasoltak és annak pozitivitása esetén a páciens dönthetett arról, hogy újabb 12 hónap múlva történjen ismétlés vagy kolposzkópiára kerüljön sor. Ha a 24-ik hónap elteltével végzett HPV-teszt is pozitív

irodalom tanúsága szerint az európai országok közül Svédország, Nagy-Britannia, Hollandia, Olaszország, Franciaország, Finnország és Norvégia már bevezette a HPV-alapú szűrést és Kanadában, Ausztráliában és Új-Zélandon is megtörtént a méhnyakrákszűrés technológiaváltása.

lett, akkor kolposzkópos vizsgálatra utalták a páciens. A HPV vizsgálatokat Digene Hybrid Capture 2 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 és 68 altípusok kimutatására képes) kitekkel végezték. A szűrés első körében összességében, a HPV-eredménnyel kiegészített és anélkül végzett szűrések között nem különbözött a CIN3+ esetek gyakorisága, azonban a második szűrési ciklusban jelentősen kevesebb CIN3+ fordult elő a HPV-eredménnyel kiegészített szűrési csoportban. A vizsgálat egyik üzenete az, hogy a HPV co-test az első ciklusban nem javítja a CIN3+ felismerésének hatékonyságát, de a második szűrési ciklusra csökkenti a CIN3+ prevalenciáját. A tanulmány kimondatlan üzenete a hazai gyakorlatra nézve leginkább az lehet, hogy a konvencionális citológia elavult módszer, a folyadék alapú citológiához képest nem jelenthet alternatívát. Az ARTISTIC Trial elemzése kapcsán született Editorial-ban Franco elismeri, hogy a HPV-alapú szűrés előnye a citológiára alapozott szűréssel összehasonlítva szembe tűnő és fokozza ennek jelentőségét, hogy a vizsgálat egybeesett a folyadék alapú citológia bevezetésével (9). A kolposzkópiára utalt esetek számának növekedését a HPV-alapú szűrés hátrányaként említi. A szerkesztői vélemény ugyanakkor kifejti, hogy önmagában a high-grade léziók nagyobb hatékonyságú felismerése nem elég a méhnyakrák-szűrés hatékonyságának növeléséhez. Véleménye szerint az első fordulóban elért eredményeket azzal lehetne megerősíteni, hogy a második illetve többedik fordulóban végzett szűrővizsgálatok során a high-grade léziók gyakoriságának csökkenése bizonyítható. Az új stratégia

bevezethetőségének harmadik kritériumaként említi a szerkesztő a szűrővizsgálatok közötti intervallum növelése biztonságosságának igazolását.

A holland PROBASCAM vizsgálatban több, mint 6,5 éves nyomonkövetettségű 17 ezres populációban vizsgálta a HPV-alapú szűrés hatékonyságát (10). A 30-60 éves korcsoportban 5-évente került sor egyidejű citológiai és HPV mintavételre. A citológiai vizsgálat által jelzett közepes vagy attól súlyosabb dyskaryosis esetén kolposzkópos vizsgálatra utalták a résztvevőket. A kísérleti karon a citológiai és a HPV-vizsgálat eredményétől függően történt az ellátás, a kontroll karon pedig csak a citológiai eredmény alapján határozták meg a további teendőket. A citológiai értékelő számára egyik karon sem volt ismert a HPV-vizsgálat eredménye. Negatív citológia melletti HPV-pozitív eredmény esetén 6 és 18 hónappal később ismételt citológiát javasoltak. Kolposzkópos vizsgálatra csak abban az esetben küldték a vizsgálati alanyt, ha az ismételt citológia közepes vagy súlyosabb dyskaryosist mutatott. A tanulmány elkezdésekor, azaz a szűrővizsgálatok első körében lényegesen több CIN3+ lézió került felismerésre az experimentális csoportban, mint a citológiával szűrt kontroll csoportban (68/8575 vs 40/8580, 70%-os növekedés, 95% CI 15–151; $p=0,007$). A populáció soron következő szűrése alkalmával már lényegesen kevesebb volt a CIN3+ léziók gyakorisága a kísérleti csoportban, mint a kontrollok között (24/8413 vs 54/8456, 55%-os csökkenés, 95% CI 28–72; $p=0,001$). A CIN3+ léziók számában a két szűrési ciklus alatt nem volt jelentős különbség a két csoport között.

Ronco és mtsai 2014-ben a Lancetben közölték a négy európai randomizált vizsgálat (Swedescreen, PROBA-

SCAM, ARTISTIC és NTCC) meta-analízisével nyert eredményeiket (11). Az összességében 170.000, vizsgálati alany adatainak feldolgozása alapján a HPV-alapú szűrés 60-70%-kal nagyobb védettséget biztosít a méhnyakrák megelőzésében, mint a hagyományos citológiai alapú szűrés. Eredményeik alapján a >30 év korosztályban javasolják az 5-évenkénti HPV-alapú szűrés bevezetését. A kiinduláskor negatív szűrési eredményű populációban 3,5 évvel és 5,5 évvel később sorrendben 4,6 és 8,5-százeezerrelék volt a méhnyakrák incidenciája a kísérleti karokon. Ezzel szemben, a kontroll karokon sorrendben 15,4 és 30,0 százeezerrelék volt a méhnyakrák incidenciája 3,5 illetve 5,5 évvel a randomizáció után. További tudományos viták alapját képezheti a HPV-diagnosztikai metodika, a szűrési intervallumok, a biomarker-vizsgálatok, a HPV-pozitivitás pszichés terhe, a nem 16/18-as HR HPV típusok kérdése és a kolposzkópia indikációja negatív citológia esetén, de a „méhnyakrákszűrés”, mint cél tekintetében a legkeményebb adat – a méhnyakrákos esetek előfordulásának csökkenése – kétségtelenné teszi a HPV-alapú szűrés bevezetésének létjogosultságát. A Lancet szerkesztői kommentárjában a négy európai randomizált vizsgálat (Swedescreen, PROBASCAM, ARTISTIC és NTCC) Ronco és mtsai által végzett meta-analízise kapcsán megállapítja, hogy a protokollok eltérései ellenére a méhnyakrák előfordulásának csökkenése konzisztensen megfigyelhető a HPV-alapú vizsgálati karokon (12). Ez a hatás lényegesen erőteljesebb, mint a protokollok közötti különbségek bármelyik tényezőjének potenciális hatása. Mindezek alapján a méhnyakrákszűrés jövőjének legvalószínűbb alakulásaként a HPV-alapú szűrés elterjedését állapítja meg.

HPV-alapú szűrés kedvezőtlen hatásainak csökkentését célzó vizsgálatok

Az olasz munkacsoport a 2012-ben >35 éves korúak körében bevezetett HPV-alapú szűrés hatásait elemző tanulmányában 73 ezer nő vizsgálati eredményeit dolgozta fel (13). Minden egyes szűrővizsgálat során úgy történt a mintavétel, hogy a HPV-vizsgálaton túl a citológiai értékelés is megtörténhessen, de azt csak abban az esetben végezték el, ha a HPV-vizsgálat eredménye pozitív lett. A HPV-vizsgálat pozitív ered-

ménye miatt végzett triage-citológia (reflex-citológia) pozitív eredménye esetén kolposzkópiára utalták a beteget, míg negatív eredmény esetén 1 év múlva ismételték a HPV-vizsgálatot. Az ismételt HPV-vizsgálat pozitív eredménye esetén kolposzkópiára utalták a pácienset. Joggal vetődik fel az a feltételezés, hogy a pozitív HPV-teszt birtokában végzett reflex-citológia eredményét befolyásolhatja az ismert HPV eredmény,

s ez a kolposzkópiára történő beutalások, valamint a szövettani vizsgálatok számának emelkedését okozhatja. A negatív triage-citológiát követően 1 év múlva ismételt HPV-vizsgálat pozitív eredménye szintén több kolposzkópiához és több szövettani vizsgálathoz vezet. Hipotézisük szerint az azonnali triage-citológia és az ismételt HPV-vizsgálat hatékonysága és gazdaságossága szorosan összefügg, de a HPV-vizsgálat ismétlési idejének változatlanul hagyása esetén lényeges emelkedés nem várható a kolposzkópos vizsgálatok arányában. Hetvenezres szűrési populációjuk adatai szerint a pozitív nők átlagosan 63%-át utalták kolposzkópiára vagy a szűrési ciklus HPV+citológiai eredménye, vagy az ismételt HPV-vizsgálat eredménye birtokában. A vizsgált 10 régióban ez az arány 41% és 75% között változott. Az egyes régiókban mért arányok alapján úgy találták, hogy az egyedi régiós arányok 10%-os emelkedése a teljes vizsgálati populációban mérhető kolposzkópos beutalások arányát csak 4,2%-kal emeli. Ugyanakkor, a citológia érzékenységének 10%-os emelkedése populációs szinten 1,1%-kal emeli a >CIN2 detekciós arányát. Következtetésük szerint a reflex-citológia feltételezett torzító hatása nem igazolható, tehát a HPV-vizsgálattal növelt érzékenység nem emeli jelentős mértékben a kolposzkópiák és szövettani vizsgálatok arányát.

Egy prospektív randomizált tanulmányba ágyazott alvizsgálatban a p16-INK4A expresszió vizsgálatával kiegészített HPV-szűrés a konvencionális citológiai szűréshez képest jelentősen növelte a szűrés érzékenységét. A 35 év fölötti korcsoportban a konvencionális citológiához képest 1,53-szoros, a 35 év alatti korcsoportban pedig 3,01-szoros érzékenység igazolódott anélkül, hogy a kolposzkópiára történő utalások aránya lényegesen emelkedett volna (relatív gyakoriság sorrendben 1,08 és 1,15). Az utóbbi csoportban a sejtek >5%-ban kimutatható festődését tekintve pozitív

küszöbértéknek a relatív érzékenység 2,06-szorosnak adódott, a kolposzkópiára való beutalás relatív gyakorisága pedig 0,58-nak adódott (14). A biomarker-vizsgálatok kedvező hatását az utánkövetési vizsgálat is megerősítette (15). Az NTCC randomizált vizsgálatba ágyazott, 1042 HPV-pozitív alanyon végzett p16-INK4A expressziós vizsgálat 3-éves utánkövetéses vizsgálata megerősítette, hogy a HPV-alapú szűrés során kiemelt HPV-pozitív esetek között csak azoknál indokolt az azonnali kolposzkópos vizsgálat, különösen a >35 éves korcsoportban, akiknél p16-INK4A overexpresszió mutatható ki. A biomarker vizsgálat alkalmas a HPV-alapú szűrés eredményeként emelkedő kolposzkópos vizsgálatok számát csökkenteni anélkül, hogy a CIN2+ detekciós arányát csökkentené.

A HPV-alapú szűrések kritikus kérdése a nem 16/18-as high-risk HPV-típusok negatív citológia melletti ellátásának menete. Simms és mtsai 2017-ben megjelent közleményükben kimutatták, hogy az azonnali kolposzkópiával szemben a 12 hónappal később ismételt HPV-vizsgálat költséghatékonyabb (16). Az ausztrál nemzeti programban 650-nél több azonnali kolposzkópia elvégzése eredményezné egyetlen esettel több méhnyakrák megelőzését a 12-hónapos kontroll HPV-vizsgálattal szemben. Dán vizsgálok 23-29 éves életkorú 1278 nő esetében hasonlították össze a HPV-kimutatásban négy módszer rendkívül érzékenynek bizonyult a CIN2+ esetek felismerésében, azonban a HPV-tesztek alkalmazása rontotta a méhnyakrákszűrés specifitását ebben a korosztályban és nagymértékben növelte az ismételt vizsgálatok gyakoriságát (17). Arbyn és mtsai szerint a HPV-alapú szűrés során kiemelt HPV-pozitív esetek további osztályozásában alkalmazható eljárások (HPV genotipizálás, Ki67/p16 kettős festés, gazda-metilációs vizsgálatok, vírus-metilációs vizsgálatok) fej-fej mellett randomizált összehasonlítása még várat magára (18).

HPV-alapú vizsgálatok több szűrési ciklussal bővített utánkövetése

Az olasz munkacsoport 2010-ben már egy 94-ezres populációban végzett randomizált vizsgálat ered-

ményeiről számolt be (19). A 25-60 éves nőket 1:1 arányban véletlenszerűen sorolták a konvencionális

citológiával és a HPV-vizsgálattal szűrt csoportokba. A vizsgálat első fázisában a második csoport HPV-szűrését folyadék-alapú citológiával egészítették ki, míg a második fázisban már önmagában alkalmazták a HPV-szűrést. A vizsgálat első fázisában pozitív citológia vagy 35 éves kor fölötti pozitív HPV-eredmény esetén rendeltek kolposzkópiát. Negatív citológia esetén a <35 korcsoportban csak a perzisztáló HPV infekció jelentett indikációt a kolposzkópos vizsgálatra. A vizsgálat második fázisában a HPV-csoport pozitív eredménye ismétlés nélkül is kolposzkópiát indikált.

A brit ARTISTIC vizsgálat egy további, harmadik szűrési ciklussal való kiterjesztésének eredményeiről

Nemzeti stratégiák és ajánlások napjainkban

A 19 országot tömörítő Nemzetközi Rákszűrési Hálózat (ICSN) 2012-es adatai szerint a résztvevő országok többségében a folyadék-alapú citológia kerül alkalmazásra és néhány országban már elindult a HPV-alapú méhnyakrákszűrés (21). Az amerikai nőgyógyász szakmai kollégium 2012-es ajánlásában 21-29 éves korosztályban 3-évenkénti citológiai vizsgálatot javasolt. HPV-vizsgálatot ebben a korosztályban nem javasolt. A 30-65 éves korosztályban az ACOG elfogadhatónak tartotta ugyanezt a protokollt, de előnyben részesítette az 5-évenkénti HPV co-tesztel kiegészített citológiai szűrést. Mára már az amerikai kolposzkópos és cervixpatológiai társaság (ASCCP) is azonosult a HPV-alapú szűrés időszerezésével és a legújabb ajánlásaiban úgy fogalmaz, hogy ahol adottak a HPV-alapú szűrés feltételei, ott elsődlegesen ezt a módszert ajánlott alkalmazni. Ahol nem adottak a feltételek, ott a co-test típusú stratégia alkalmazása célszerű (HPV csak pozitív citológia esetén). Az UpToDate adatbázis méhnyakrákszűréssel foglalkozó irodalmi összefoglalója is az amerikai áttörésnek megfelelően változott (22). Ennek lényege, hogy 25 és 65 év között 5-évente javasolt a HPV-alapú szűrés. Amennyiben a HPV-vizsgálat populációs szinten nem áll rendelkezésre, ott a co-test ajánlott 5-évente vagy a Papanicolaou-kenet 3-évente. Az amerikai szerzők következtetései nyilvánvalóan az USA ellátó rendszerének sajátosságain alapulnak, mintsem az irodalmi evidenciákon, hiszen

2014-ben számoltak be a szerzők (20). A hosszú távú követés kétséget kizáróan igazolta, hogy az 5 vagy 6 évente végzett HPV-alapú citológiával osztályozott szűrés költségghatékonyabb és érzékenyebb, mint a citológiára alapozott, HPV-vizsgálattal osztályozott szűrés. A HPV-alapú szűrés csökkenti a high-grade léziók prevalenciáját. A HC2 HPV-teszt küszöbértékének 1 RLU-ról 2 RLU-ra történő emelése növeli a módszer specifitását anélkül, hogy a szenzitivitása csökkenne. A HPV-pozitív, negatív citológiai eredményű esetekben alkalmazott 12 hónapos visszahívással végzett újabb HPV-vizsgálat várhatóan kritikus szerepet játszik az új szűrési stratégia sikerében.

a hasonló fejlettségű Kanada szakemberei a HPV-alapú szűrés bevezetésének fő támogatói közé tartoznak. A Brit Nemzeti Egészségügyi Szolgálat 2015 januárjában, a HPV-alapú szűréshez kapcsolódóan kiadott irányelvei szerint >CIN1 kolposzkópos lelet esetén kezelés javasolt (24). A kezelés szövettanilag verifikált CIN2+ esetén lehet ablatív eljárás, invázió/mikroinvázió gajúja és CGIN esetében excisionális módszer alkalmazása indokolt. Verifikált CIN1 esetén 12 hónap múlva HPV-vizsgálat javasolt. Negatív HPV-teszt esetén 3 év múlva javasolt a szűrés, pozitív HPV-teszt esetén pedig a reflex-citológia eredményétől függően (negatív>1 év múlva HPV ismétlés; pozitív>kolposzkópia) javasolt. A nemzetközi irodalmi evidenciák tükrében és a Brit Nemzeti Szűrési Tanács 2016 januári javaslatához csatlakozva a Brit Királyi Szülész-Nőgyógyász Kollégium 2016 márciusában adta ki hivatalos javaslatát a HPV-alapú méhnyakrákszűrés bevezetésére (25). A négy európai randomizált vizsgálat közül arra a háromra hivatkozva, amelyeket nem Nagy-Britanniában végeztek úgy ítélték meg, hogy Nagy-Britanniában is indokolt felváltani a citológiai alapú szűrést az 5-6 évente végzendő HPV-alapú szűréssel. Javaslatuk szerint a reflex-citológia anyaga a HPV-vizsgálatra vett folyadék-alapú minta. Negatív reflex-citológia esetén 12-hónap múlva ismétlendő a HPV-vizsgálat és várakozásaik szerint ezek felében a negatív HPV-

eredmény alapján az alany visszakerül az alapértelmezett 5-évenkénti szűrési rendszerbe. A biomarker vizsgálatok kapcsán kifejezésre juttatták álláspontjukat, miszerint a HPV-teszt specifitásának javítása indokolt a kópiaszám küszöbértékének növelésével illetve proliferációs és vírus-integrációs marker alkalmazásával. Az automatizált citológiai értékeléssel kapcsolatos, a MAVARIC (Manual Assessment Versus

Automated Reading in Cytology) vizsgálatra álláspontjuk szerint a manuális kiértékelés 8%-kal érzékenyebb, így az automatizált citológiai leletezést nem javasolják. A HPV-vakcináció bevezetésének a méhnyakrákszűrésre kifejtett hatását prospektív populációs szintű monitorozással lehet tisztázni, így egyelőre nem javasolják az oltott és a nem-oltott populációkban eltérő szűrési stratégia alkalmazását.

Opportunista szűrés és a szervezett szűrés kapcsolata

Williams és mtsai áttekintő tanulmánya kiválóan igazolta, hogy a szervezett szűrés fogalma mennyire tágan értelmezett és milyen jelentős kölcsönhatás állhat fent a szervezett és az opportunista szűrés között (26). A világ számos országában a szervezett szűrés színvonala nem tükrözi a méhnyakrák előfordulási gyakoriságát, s ebben szerepet játszanak az opportunista szűrések. Javaslataink szerint szükség lenne az opportunista szűrővizsgálatok jobb megértésére és értékének jobb megbecsülésére. A jelenlegi helyzet alátámasztja azt a feltevést, hogy a szervezett szűrést kínáló hatóságok és a szűrést igénybe vevők szükségletei között jelentős eltérés van. A szerzők szerint, rövidtávon nem várható változás a szűrés heterogén megközelítésében.

Hazai viszonylatban, a méhnyakrákszűrésen való részvétel motivációit vizsgáló értekezésében Karamánné Pakai Annamária megállapítja, hogy kizárólag magánorvosához megy a vizsgálat céljából a nők 39,5%-a (27). Így történik a szűrés az alábbi arányban azok körében, akik évente járnak ellenőrzésre (48,1%) 15-19 évesek (44,6%), 20-29 évesek (42,9%), 30-39 évesek (54%), 40-49 évesek (39,6%) és akiknek kiskorú gyermekük van (47,4%). A megkérdezettek 18,8%-ának azonban mindegy, hogy ki végzi el a szűrővizsgálatot. Ellenőrző kérdés során a privát szakorvossal rendelkezők több, mint a fele (58,3%) a szolgáltatást nem a közfinanszírozott ellátásban veszi igénybe, azonban 15%-a vallja, hogy számára mindegy, hogy milyen orvos végzi el a vizsgálatot, és 26,7%-a állítja, hogy nem ért egyet a kijelentéssel, miszerint „csak

magánorvosomhoz megyek el rákszűrésre” ($\chi^2_{privát}$ szakorvos=217,26, $f=2$, $p<0,001$, Cramer $V=0,47$, $p<0,001$, $\chi^2_{életkor}$ =47,81, $f=8$, $p<0,001$, Cramer $V=0,16$, $p<0,001$, $\chi^2_{gyermek}$ szám=25,38, $f=10$, $p=0,005$, Cramer $V=0,11$, $p=0,005$, $\chi^2_{szűrés}$ gyakorisága=35,44, $f=10$, $p<0,001$, Cramer $V=0,15$, $p<0,001$). A megkérdezettek közel 1/5 része (18,9%) értett egyet azzal az állítással, miszerint a vidéken élő nők azért nem mennek el citológiai szűrésre, mert sokat kell utazni a legközelebbi szűrőközpontba. A nagyvárosokban élők (28,9%), a hajadonok (28,9%), és a 15-19 évesek (33,9%) valamivel nagyobb arányban osztották ezt a véleményt. A teljes minta több, mint fele (51,3%) azonban úgy vélekedett, hogy ez nem lehet indok a vidéken élő nők számára. A minta 41%-a szerint a várakozási idő tartama nem befolyásolhatja a vizsgálatok elvégzését. Minden harmadik nőnek (34,8%) azonban az a véleménye, hogy a hosszú várakozás riasztja el az embereket a vizsgálaton való megjelenéstől. Ezzel a kijelentéssel értett egyet a hajadonok 40,5%-a, az általános iskolai végzettségűek 39,3%-a és a diplomás nők több, mint 1/3 része (37%). A döntő többség (több, mint 80%) szerint a nőknek minden évben el kell menni nemcsak méhnyak-szűrésre, hanem ezen túl a mammográfiai-, szájüregi-, és végbél- szűréseket is igénybe kell venni. Kiemelkedően magas arányban értenek egyet ezzel a megállapítással az özvegyek (95,1%), azok, akik hetente (100%) és havonta (93,7%) fordulnak háziorvosukhoz, évente jelennek meg a szűrésen (90%), diplomával rendelkeznek (85%) és az 50-59 éves

korosztályhoz tartoznak (87,2%). Ezek a megállapítások fontos támpontot nyújthatnak a hazai opportunisztikus szűrések értékelésében. Megoldást jelenthet, ha a magánorvosok által végzett szűrőviz-

gálatok mintái is a szervezett szűrés akkreditált citopatológiai laboratóriumaiiban kerülnek feldolgozásra és ezek az adatok is rögzítésre kerülnek a nemzeti rákszűrési adatbázisban.

Fokozatos átállás egy úgy szűrési rendszerre

Az elmúlt egy évtizedben lefolytatott, a populáció jelentős részét érintő vizsgálatok eredménye alapján 2017-ben Ausztrália a korábbi 2-évenkénti citológiai szűrésről átáll az 5-évenkénti HPV-szűrésre folyadék-alapú reflex-citológiával a 25-74 éves nők körében. A kolposzkópos vizsgálatot >ASC-L citológia vagy 12 hónapig perzisztáló HPV-pozitivitás esetén végeznek (28). Ausztrália az elsők között vezette be a populációs szintű HPV-vakcinációt és több

randomizált vizsgálatban ezt a stratégiát találták a legköltséghatékonyabbnak. Smith és mtsainak a nemzeti adatokra alapozott előrejelzése szerint bár a HPV-vizsgálatok száma az első években jelentős hullámzást fog mutatni, a rákmegelőző állapotok miatt végzett beavatkozások száma várhatóan már az első két évben, a kolposzkópos vizsgálatok száma pedig már a harmadik évben jelentősen csökkenni fog.

Javaslat a hazai méhnyakrákszűrés irányelveinek változtatására és dinamikus fejlesztésére

A fentiekben vázolt hazai és nemzetközi irodalmi adatok, valamint a méhnyakrákszűrés szervezeti rendszerében szerepet játszó szakértői (Egészségügyi Szakmai kollégium Patológiai tagozatának citopatológiai szekciója, az EMMI Országos Tisztifőorvosi Feladatokat ellátó Helyettes Államtitkársága) vélemények figyelembe vételével Magyarországon az alábbi kormányzati lépések, szervezeti átalakítások és célok érvényre juttatása javasolt

- Citopatológiai vizsgálatok centralizációja
- Országosan 20-30 olyan citopatológiai labor létrehozása, felszerelése és akkreditációja javasolt, amelyek a Minőségügyi kézikönyv elvárásainak megfelelően képesek folyadék-alapú citológiai minták feldolgozására, korszerű értékelésére, HPV-tipizálására és a biomarker-vizsgálatok elvégzésére. Az akkreditált citopatológiai laborok informatikai rendszerét olyan egységes hálózatban szükséges kialakítani, hogy a méhnyakrákszűrési eredmények országos szintű informatikai rögzítése és feldolgozása lehetővé váljon, továbbá az Európai Unió által meghatározott szűrési indikátorai automatikusan és valós időben váljanak lekérdezhetővé. Az informatikai rendszernek biztosítania kell a meghívásos alapú szervezett szűrés értesítőinek

elkészítéséhez szükséges adatokat az ÁNTSZ felé. Az országos adatok gyűjtésébe nem csak a szervezett szűrés keretében végzett vizsgálatok, hanem az opportunista méhnyakrákszűrések regisztrációja is indokolt.

- Folyadék-alapú citológiai mintavétel bevezetése
- Mind a meghívásos, szervezett szűrővizsgálatok, mind az opportunista szűrővizsgálatok során a folyadék-alapú mintavétel bevezetése indokolt. Az ehhez szükséges kormányzati támogatás intenzitásától függően várhatóan két szűrési ciklus (6 év) alatt elérhető a folyadék-alapú mintavételre történő átállás.
- A méhnyakrákszűrés alkalmazásának indikációi a korábbi irányelvek szerint érvényesítendőek
- A méhnyakrákszűrés elkezdése két évvel a nemi élet megkezdése után, de legkésőbb a 21. életévtől javasolt és 65 éves életkorig 3-évente folytatandó amennyiben a HPV-alapú szűrés feltételei nem adóttak.
- 35 év alatti korosztályban a citológia-alapú szűrés folytatása javasolt
- Ebben a korosztályban továbbra is osztályozó szerepet játszik mind a kolposzkópia, mind a HPV-vizsgálat. Tekintettel a kolposzkópia integrált szerepére a hazai gyakorlatban, high-grade lézióra jellemző kolposzkópos kép esetén szövettani vizsgálat indokolt. HSIL vagy CGIN citológia esetén szintén indokolt

a szövettani vizsgálat. Az ASCUS vagy LSIL citológia miatt végzett reflex-HPV vizsgálat onkogén típusra pozitív eredménye negatív vagy alacsony kockázatú lézióra jellemző kolposzkópos kép esetén 12 hónappal később ismételt HPV-vizsgálat indokolt és perzisztáló hrHPV infekció esetén szövettani vizsgálat javasolt. A folyadék-alapú citológiai minta feldolgozása és az osztályozó vizsgálatok elvégzése (HPV>+biomarker) egyazon mintából történő elvégzése az akkreditált citopatológiai labor kompetenciája.

- 35 év fölötti korosztályban HPV-alapú szűrés bevezetése javasolt

- A legutóbbi hatályban volt hazai méhnyakrákszűrés protokoll megváltoztatásának és a HPV-alapú szűrés 35 év fölötti bevezetésének kritériuma –az infrastruktúrális feltételeken túl- a legalább két negatív előzményi –folyadék-alapú- citológiai szűrés eredmény. Amennyiben az 1-ik és 2-ik pontban részletezett infrastruktúrális feltételek adottak, úgy negatív cervix-citológiai előzményű esetekben a HPV-alapú szűrés 5-évenkénti bevezetése javasolt. A folyadék-alapú minta feldolgozása és az osztályozó vizsgálatok elvégzése (citológia>+biomarker) egyazon mintából történő elvégzése az akkreditált citopatológiai labor kompetenciája. Amennyiben a HPV-alapú szűrés keretében történő folyadék-alapú mintavételt nőgyógyász végzi, úgy az általános szülészeti-nőgyógyászati szakmai irányelvek szerint „opportunistá” kolposzkópos vizsgálatra is sor kerül. High-grade lézióra jellegzetes kolposzkópos lelet indokolja a jelen irányelvekben vázolt HPV-alapú szűrés protokoll normális esetekre vonatkozó rutinjától való eltérést, amennyiben HPV>+citológia>+biomarker szekvencia helyett citológia>+biomarker vizsgálatokra kerül sor.

- A HPV-alapú szűrésre való populációs szintű átállás

- A 1-5 pontokban részletezett folyamat kiteljesedését az infrastruktúra átalakítása, a folyadék-alapú mintavétel finanszírozása és elterjedése, valamint a veszélyeztetett populáció attitűdje jelentősen korlátozhatja. Szisztematikus adatgyűjtéssel, az átmeneti rendszer két szűrés ciklust követő auditálásával kellő meny-

nyiségű és minőségű adat állhat rendelkezésre ahhoz, hogy valós népegészségügyi és valós egészség-gazdaságtani adatok elemzésével szülessen döntés a népegészségügyi programba integrált HPV-alapú szűrés jövőjéről. A méhnyakrákszűrésben érintett szakmai szervezetek álláspontjainak jelenleg tapasztalható közelsége jó esélyt ad ahhoz, hogy számos európai országhoz hasonlóan Magyarországon is elinduljon a tudomány jelenlegi állását tükröző paradigmaváltás. Döbrössy korábbi javaslatának megfelelően a védőnői szűrés továbbfejlesztése a folyadék-alapú mintavétel bevezetésével együttesen biztosítja a méhnyakszűrés módszertanának közelítését a nemzetközi ajánlásokhoz, az ország nőlakosságának a jelenleginél teljesebb átszűrtségét, a méhnyakrák miatt előforduló jelenleg nagyon kedvezőtlen halálozás közelítését az európai átlagértékekhez (4). Az Állami Számvevőszék „az egyes onkológiai szűrés programokra fordított pénzeszközök hasznosulásának ellenőrzéséről” folytatott vizsgálata, amely 2008-ban észrevételezte a vizsgás helyzetet, és azt javasolta a kormánynak, hogy „szervezze újra a méhnyakszűrés rendszerét”, „tartalmát redukálja citológiai kenetvételre és annak vizsgálatára”, „vigye közelebb az alapellátáshoz”, egyszóval „a méhnyakszűrés módszertanát közelítse a nemzetközi gyakorlathoz”, azaz a szakterület mai állásához (4). Amiben a nemzetközi gyakorlat alapvetően egységes, az a folyadék-alapú mintavétel.

A 2003-ban publikált uniós ajánlások batorítják olyan új szűrés stratégiák bevezetését, amelyek prospektív randomizált vizsgálatokban hatékonyak bizonyultak (5).

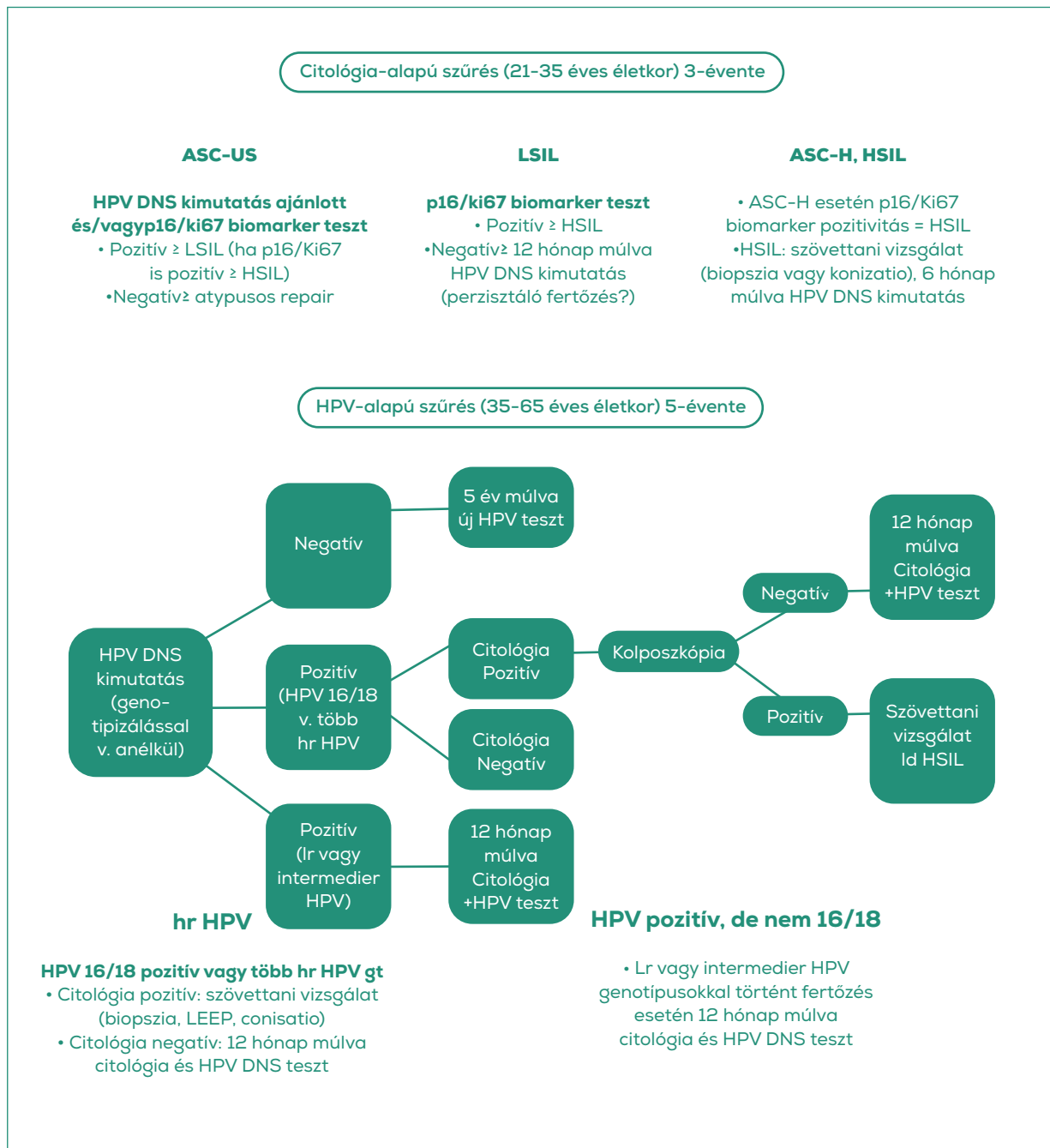
- Az irodalom tanúsága szerint az európai országok közül Svédország, Nagy-Britannia, Hollandia, Olaszország, Franciaország, Finnország és Norvégia már bevezette a HPV-alapú szűrés és Kanadában, Ausztráliában és Új-Zélandon is megtörtént a méhnyakrákszűrés technológiaváltása. Magyarország történetileg azon országok közé tartozik, amelyek első között vezették be a szervezett méhnyakrákszűrés. A HPV-kutatásokban, a nagy esetszámú HPV-vizsgálatokban és a HPV-vakcináció bevezetésében is

a haladó szellemű országok közé sorolhatjuk hazánkat. Figyelembe véve a reprezentatív hazai HPV-epidemiológiai felméréseket, a modern szűrési technológia randomizált vizsgálatokban bizonyított jobb hatékonyságát és a szűrésben érintett szakmai szervezetek

konszenzusát, megalapozottnak látszik egy új szűrési stratégia fokozatos bevezetése.

A fentebb részletezett irodalmi evidenciákra alapozott irányelvek algoritmusba rendezett összefoglalását az 1.ábra mutatja.

1.ábra Az ámeneti időszak végére elérendő méhnyakrákszűrési algoritmus



Szakmai vita tárgyát képezi a HPV-alapú szűrés elkezdésének alsó korhatára. Civil szervezetek és egyes szakmai szervezetek is a 30 éves kortól javasolják az átállást a citológiai alapú szűrésről a HPV-alapúra. A hazai epidemiológiai adatok szerint a 30-35 éves korcsoportban is olyan magas a HPV átfertőzöttség, hogy az önmagában többszörösére növelheti a valós citológiai eltérések nélküli HPV-tesztelések számát. A szerző véleményét tükrözi az 1.ábrán bemutatott

algoritmusok korhatárai. Ugyanakkor, tudományosan bizonyítható tény, hogy bizonyos társadalmi rétegekben mind a nemi élet, mind pedig a kiegyensúlyozott monogám párkapcsolat korábbi életkorban kezdődik, mint ami a legtöbb ajánlásban korhatárként szerepel. A technológia fejlesztése elkerülhetetlen, de egy működő rendszer átalakítása rendkívül alapos átgondolást és óvatosságot igényel.

Felhasznált irodalom

1. Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve. A méhnyakrákszűrés szempontjai. *Nőgyógyászati Onkológia* 2009; 14:11–17.
2. Döbrössy Lajos. Daganatok szűrése. Minőségbiztosítási kézikönyv és módszertani útmutató. Országos Tisztifőorvosi Hivatal, Budapest, 2013.
3. Citológiai Laboratóriumok Minőségbiztosítási Kézikönyve. EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 számú KOMPLEX NÉPEGÉSZSÉGÜGYI SZŰRÉSEK alprojektjének lektorált előterjesztése az Egészségügyi Szakmai Kollégium Patológiai Tagozat Tanácsa számára, Budapest, 2017. szeptember 14.
4. Döbrössy L: Mi várható a védőnők által végzett onkológiai szűrővizsgálattól? *Nőgyógy Onkol* 2013; 18:68–70.
5. Official Journal of the European Union 16.12.2003 L 327/38.
6. European Commission: Cancer screening in the European Union (2017) Report on the implementation of the council recommendation on cancer screening IARC Lyon, France, 2017.
7. Guglielmo Ronco, Paolo Giorgi-Rossi, Francesca Carozzi, Paolo Dalla Palma, Annarosa Del Mistro, Laura De Marco, Margherita De Lillo, Carlo Naldoni, Paola Pierotti, Raffaella Rizzolo, Nereo Segnan, Patrizia Schincaglia, Manuel Zorzi, Massimo Confortini, Jack Cuzick, and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial *Lancet Oncol* 2006; 7: 547–5.
8. Henry C Kitchener, Maribel Almonte, Claire Thomson, Paula Wheeler, Alexandra Sargent, Boyka Stoykova, Clare Gilham, Helene Baysson, Christopher Roberts, Robin Dowie, Mina Desai, Jean Mather, Andrew Bailey, Andrew Turner, Sue Moss, Julian Peto. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 672–82.
9. Franco EL: Is the UK ready to embrace HPV testing? *Lancet Oncol* 2009; 10:643–644.
10. Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370: 1764–72.
11. Guglielmo Ronco, Joakim Dillner, K Miriam Elfström, Sara Tunesi, Peter J F Snijders, Marc Arbyn, Henry Kitchener, Nereo Segnan, Clare Gilham, Paolo Giorgi-Rossi, Johannes Berkhof, Julian Peto, Chris J L M Meijer, and the 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; 383: 524–32.
12. Sandra D Isidean, *Eduardo L Franco Embracing a new era in cervical cancer screening *Lancet Published Online November 3, 2013* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62028-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62028-0).
13. Guglielmo Ronco, Marco Zappa, Silvia Franceschi, Sara Tunesi, Adele Caprioglio, Massimo Confortini, Annarosa Del Mistro, Francesca Carozzi, Nereo Segnan, Manuel Zorzi, Paolo Giorgi-Rossi, the Italian HPV Survey Working Group. Impact of variations in triage cytology interpretation on human papillomavirusebased cervical screening and implications for screening algorithms. *European Journal of Cancer* 68 (2016) 148e155.
14. Francesca Carozzi, Massimo Confortini, Paolo Dalla Palma, Annarosa Del Mistro, Anna Gillio-Tos, Laura De Marco, Paolo Giorgi-Rossi, Giovanni Pontenani, Stefano Rosso, Cristina Sani, Catia Sintoni, Nereo Segnan, Manuel Zorzi, Jack Cuzick, Raffaella Rizzolo, Guglielmo Ronco, and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) working group* Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity

- of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 937–45.
15. Francesca Carozzi, Anna Gillio-Tos, Massimo Confortini, Annarosa Del Mistro, Cristina Sani, Laura De Marco, Salvatore Girlando, Stefano Rosso, Carlo Naldoni, Paolo Dalla Palma, Manuel Zorzi, Paolo Giorgi-Rossi, Nereo Segnan, Jack Cuzick, Guglielmo Ronco, and the NTCC working group. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 168–76.
 16. Simms KT, Hall M, Smith MA, Lew J-B, Hughes S, Yuill S, et al. (2017) Optimal Management Strategies for Primary HPV Testing for Cervical Screening: Cost-Effectiveness Evaluation for the National Cervical Screening Program in Australia. *PLoS ONE* 12(1): e0163509. doi:10.1371/journal.pone.0163509.
 17. Matejka Rebolj, Jesper Bonde, Ditte Ejegod, Sarah Preisler, Carsten Rygaard, Elsebeth Lynge. A daunting challenge: Human Papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 1456–1466.
 18. Nicolas Wentzensen, Mark Schiffman, Timothy Palmer and Marc Arbyn. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol.* 2016 March ; 76(Suppl 1): S49–S55.
 19. Guglielmo Ronco, Paolo Giorgi-Rossi, Francesca Carozzi, Massimo Confortini, Paolo Dalla Palma, Annarosa Del Mistro, Bruno Ghiringhello, Salvatore Girlando, Anna Gillio-Tos, Laura De Marco, Carlo Naldoni, Paola Pierotti, Raffaella Rizzolo, Patrizia Schincaglia, Manuel Zorzi, Marco Zappa, Nereo Segnan, Jack Cuzick, and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group* Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249–57.
 20. Kitchener HC, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess* 2014;18(23).
 21. Cervical Cancer Screening Programs in 19 ICSN Countries, 2012: Organization, Policies, and Program Reach 2017. jan. 11. (<https://healthcaredelivery.cancer.gov/icsn/cervical/screening.html>).
 22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cancer screening. ACOG guidelines for cervical cancer screening FAQ085, ACOG, February 2016.
 23. Sarah Feldman, MD, MPH, Annekathryn Goodman, MD, Jeffrey F Peipert, MD, PhD. Screening for cervical cancer. *UpToDate Topic 7575 Version 74.0, Dec 14, 2022.*
 24. National Health Service of the United Kingdom. HPV Primary Screening Pilot Colposcopy Management Recommendations Algorithm. *Public Health England Version 2.0 January 2015.*
 25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Progress in Cervical Screening in the UK Scientific Impact Paper No. 7, March 2016.
 26. Jane H. Williams, Stacy M. Carter, Lucie Rychetnik. ‘Organised’ cervical screening 45 years on: How consistent are organised screening practices? *European Journal of Cancer* 50 (2014) 3029–3038.
 27. Karamáné Pakai Annamária (témavezető dr. Balázs Péter). A méhnyakrák szűrésén való megjelenés motivációjának vizsgálata. Doktori értekezés, Semmelweis Egyetem Patológiai Tudományok Doktori Iskola, Budapest, 2010.
 28. Megan A. Smith, Dorota Gertig, Michaela Hall, Kate Simms, Jie-Bin Lew, Michael Malloy, Marion Saville and Karen Canfell. Transitioning from cytology-based screening to HPV-based screening at longer intervals: implications for resource use. *BMC Health Services Research* (2016) 16:147.

Dr. Kovács Ilona¹
Citopatológus szakorvos,
klinikai főorvos



Dr. Pogány Péter²
Citopatológus szakorvos,
klinikai főorvos

Minőségbiztosítás, minőség-ellenőrzés a méhnyak citológiai vizsgálatokban. Nemzetközi gyakorlat, hazai törekvések, célok

Kapcsolattartó szerző:

Dr. Kovács Ilona
4031 Debrecen Bartók B utca 2-26 DE KK
Kenézy Campus Patológia
email: dr.kovacs.ilona@med.unideb.hu
Telefon: 06 20 344 1594

Quality assurance, quality control in cervical cytological examinations. International practice, hungarian aspirations and goals.

1. DE KK Pathologia Kenézy Campus telephely

2. MedServ Kft

Absztrakt

A szerzők áttekintik a citológiai vizsgálatok szervezett méhnyakszűrésben való szerepét, hazai és nemzetközi vonatkozásában egyaránt. A citológia évtizedeken át tartó vezető szerepe mára már egyre több országban kezd háttérbe szorulni. Ennek legfőbb oka a vizsgálómódszer viszonylag alacsony szenzitivitása. A HPV-tesztek térhódítása nem meglepő, mivel egy rendkívül érzékeny módszerről van szó. Ugyanakkor a HPV-tesztek specificitása alacsonyabb a citológiához képest, ezért a primer HPV-alapú szűrés bevezetése esetén a megfelelő triage módszer továbbra is a citológia marad. A szűrési stratégiában bekövetkező változások az egészségügyi rendszer részéről is változtatásokat követelnek. A szervezett lakossági szűrésben csak akkreditált laboratóriumok vehetnek majd részt. Az akkreditáció eléréséhez az egyes laboroknak meg kell felelniük a szakmai minimum feltételeknek és megfelelő minőségbiztosítással, illetve minőség-ellenőrzéssel kell rendelkezniük. Mindezek kidolgozása és mihamarabb történő bevezetése a szervezett szűrésben részt vevő szakmák és az egészségpolitika közös feladata.

Kulcsszavak: minőségbiztosítás, minőség-ellenőrzés, citológia, méhnyakszűrés

Abstract

The authors review the role of cytology in organized cervical cancer screening in Hungary and worldwide. After having been in the forefront for decades cytology seems to be taking a back seat in many countries lately, mainly due to its' relatively low sensitivity. The rise of HPV testing is unsurprising, since this method is highly sensitive. At the same time the specificity of HPV testing is inferior compared to cytology, thus if primary HPV-based screening were to be

introduced cytology is expected to remain the adequate triage method. The shift in screening strategy requires major changes in the health care system as well. Only accredited laboratories will be able to take part in organized screening. Laboratories will have to meet professional minimum standards and have adequate quality assurance and quality control measures installed. Development and implementation of these will require the joint effort of all professions involved in the screening process and health policy officials as well.

Keywords: *quality assurance, quality control, cytology, cervical screening*

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AGC-*Atypical glandular cells*

ASC-*Atypical squamous cells*

ASC-US-*Atypical squamous cells of undetermined significance*

EFCS-*European Federation of Cytology Societies*

EFC-*European Federation of Colposcopy*

ESGO-*European Society of Gynaecologic Oncology*

ESZK-*Egészségügyi Szakmai Kollégium*

HPV-*Human Papillomavirus*

hrHPV-*High risk Human Papillomavirus*

HSIL-*High grade squamous intraepithelial lesion*

IARC-*International Agency for Research on Cancer*

ISO-*International Organization for Standardization*

LSIL-*Low grade squamous intraepithelial lesion*

MPT-*Magyar Patológusok Társasága*

NAH-*Nemzeti akkreditációs Hivatal*

NEAK-*Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő*

WHO-*World Health Organization*

Számos szakember dolgozik ma Magyarországon a méhnyakszűrés modernizálásán és hatékonyságának javításán. Ennek egyik pillére lenne a citológiai laboratóriumok akkreditációja, melynek eredményeként a vizsgálatot csak akkreditált laboratóriumokban lehetne végezni. A bevezetésétől a méhnyak citológia egységes szemléletű, folyamatosan minőségellenőrzött diagnosztikus eljárássá válna az egész országban, még hatékonyabban szolgálva a hazai méhnyakszűrés sikerességének javítását.

A citológiai vizsgálatok lakossági szűrésbe való bevezetése és a szűrés kiterjesztése egyértelmű pozitív változást hozott; a méhnyakrák gyakorisága és a méhnyakrák okozta halálozás a szervezett szűrést alkalmazó országokban szignifikánsan csökkent (Läärä et al.,1987; Quinn et al.,1999; Ronco et al.,2005; van der Aa et al.,2007).

Az első, a citológiai laboratóriumok hatékonyságát

megkérdőjelező cikk nem egy orvosi szaklapban, hanem a Wall Street Journalban jelent meg 1987-ben, Walt Bogdanich tollából. A riport az álnegativitás okait feszegette és komoly változásokat eredményezett, köztük a minőségbiztosítás bevezetését az orvosi diagnosztikus laboratóriumokban (Koss et al., 2005). A cervix rák miatt elhunyt betegek esetében – egy összefoglaló tanulmány szerint – az esetek felében nem történt vagy 5 évnél régebben történt citológiai vizsgálat. A betegek 25%-ánál rapidan progrediáló daganat vagy mintavételi hiba okozta a negatív citológiai eredményt. 12,5%-ban a citológia értékelhetetlennek bizonyult vagy a kért ismételt mintavétel nem történt meg. A fentiekén túl megmaradó 12,5% az, amely a valódi álnegatív csoportot alkotja, azaz visszanézve az utolsó keneteket, azokban a kóros sejtek felismerhetőek voltak (Koss et al.,2005, van der Graaf,1987) Ez utóbbi csoport az, amelyben a meg-



felelő minőségbiztosítás alkalmazásával jelentős javulás érhető el. Alapvetően megkülönböztetünk belső és külső minőségbiztosítási módszereket. A belső módszerek legfontosabb eleme az újraszűrés. Az egyes országokban különféle újraszűrési metodikákat alkalmaznak (random újraszűrés, gyors újranézés, célzott vagy automatizált újraszűrés, stb.) Egyre nagyobb az egyetértés abban, hogy az Egyesült Királyságban alkalmazott 100%-os gyors újranézés az a módszer, ami igazán hatékony. Angol adatok szerint ezzel kiszűrhető az előszűrők által tévesen negatívnak ítélt kenetek 80%-a (Mody,2020).

A másik, kiemelten fontos módszer a cito-hisztológiai korreláció. Az adott laboratóriumban vizsgált cervix szövettani anyagok (konizátumok, punch biopsziák) eredményét össze kell vetni a páciens megelőző citológiai vizsgálatának eredményével. A szignifikáns eltérések közösen újra vizsgálandók. Ugyanakkor azt sem szabad elfelejteni, hogy bár a szövettani vizsgálat a „gold standard”, itt is létezik interobserver variabilitás. Minél kisebb kiterjedésű lézióról beszélünk, annál nagyobb az esélye annak, hogy a szövettani anyagban nem találjuk meg az adott elváltozást, annak ellenére sem, hogy a feldolgozás a szakma szabályainak betartásával történt. Különösen igaz ez az újonnan bevezetett rendkívül szenzitív vizsgálatok eredményére alapozott esetekben.

Minőségbiztosítási szempontból a citológiai vizsgálat pozitív prediktív értéke HSIL+ elváltozásokra vonatkoztatva nem lehet 65%-nál alacsonyabb. Szintén kiemelt jelentőséggel bír a cito-virológiai korreláció. Az egyidőben végzett HPV kimutatás és citológiai vizsgálat eredményeinek összevetése fontos mutatója az adott laboratórium munkájának. Az ASC-US esetek több, mint 30%-ában a HPV tesztnek is pozitívnak kell lennie. (Karsa et al.,2015) A diagnosztikus pontosság monitorozására statisztikai mutatók elemzésére van szükség. Az európai gyakorlatban használt értékek: HSIL: 1,6% +/- 0,4%; LSIL, ASC-US, AGC: 5,5% +/- 1,5%; értékelhetetlen: 7% +/- 2%; ASC:LSIL <3.

A külső minőségellenőrzés részben a technikai munkára, részben a vizsgálatban részt vevő előszűrőkre, citológus szakorvosokra vonatkozik. Ezt a feladatot Magyarországon a QualiCont Kht. látja el Citodiagnosztikai Szekciójának szakmai támogatásával. Az előszűrőknek lehetősége van jártassági vizsgát tenniük, ez a Quate vizsga (Quality Assurance, Training and Examinations committee), mely a Citológus Társaságok Európai Szövetsége (EFCS) által kerül időről időre megrendezésre.

Hazánkban a méhnyakszűrés úttörő módon a világon az elsők között került bevezetésre az 1950-es években Lehoczky Győző szakmai vezetésével kolposzkópiával, majd ezt követően 1960-tól az onkocitológiai szűrőállomások létrehozása és a sejtalapú szűrés bevezetése is megtörtént (Döbrössy,2007). A minőségi citológiai vizsgálatok iránti elkötelezettség a kezdetektől megvolt. Ezt célozta meg az egységes szakmai szemléletet és alapokat adó Döbrössy Lajos által 1973-ban írt jegyzet, majd Döbrössy Lajos, Bodó Miklós, Lust István által jegyzett „A korai méhnyakrák komplex diagnosztikája” című könyv (Langmár et al.,2011). Ezen időszakban a citológiai laboratóriumok vonatkozásában minimum elvárások nem voltak, azonban a minőség-ellenőrzés csírái ebben az időszakban is jelen voltak. A citológia laboratóriumokban zajló tevékenység egyfajta mérése volt, az Országos Onkológiai intézet számára minden évben jelentendő kóros méhnyak citológiai és szövettani esetek száma, kategóriánként. Ugyanebben az időszakban működött az úgynevezett elhanyagolódási konferenciák gyakorlata, mely a szövettanilag felfedezett invazív méhnyakrákok után-követését jelentette. Ez a gyakorlat a 90-es évek elején megszűnt.

A 2000-es évek elejétől a daganatos betegségek szűrővizsgálatainak minőségjavítására adott gyakorlati és elméleti útmutatót Döbrössy Lajos „Daganatok szűrése minőségbiztosítási kézikönyv és módszertani útmutató”, melynek 2013-ban már harmadik átdolgozott kiadása jelent meg és foglalkozik a méhnyakszűrés minőségellenőrzésével, beleértve a citoló-

giát is. (Döbrössy, 2013). Nem csak az oktatás és szakmai útmutatások területén történtek ajánlások, szervezési és terminológiai változtatásokra is sor került. A szűrés minőségének javítására irányult a Bethesda kiértékelő rendszer bevezetése a citológiai laboratóriumokba. A Bethesda kiértékelő rendszer tükrözve az alkotók célját, tartalmaz a kenetek technikai minőségellenőrzésére vonatkozó elvárásokat, meghatározza az értékelhetőség kritériumait (sejtszám, sejtek megőrzöttsége, festés minősége), melyet a mintavételt végző számára is visszajelez (Nayar et al.,2017) Ez a folyamat meglehetősen lassan ment át a hazai gyakorlatba, így a vártnál mérsékeltbb fokú volt a minőség javulása. A Bethesda rendszerrel egy időben történt a mintavételi eszközre való áttérés, mely a citológia szűrés minőségét a megfelelő sejtszám mellett a jól megőrzött sejtekkel is javította.

Az egészségügyi intézményekben bevezetett és működtetett ISO rendszerek az intézményen belüli laboratórium teljesítményének egyenletes minőségű működését segítették. A 2001-ben megindult Nemzeti Népegészségügyi Program már a WHO ajánlásnak megfelelően tartalmazza a szervezett szűrővizsgálatok megszervezését és kiterjesztését (Kovács et al.,2006).

A Magyar Patológusok Társaságán belül Vass László vezetésével megalakult az előszűrőket és a citopatológusokat tömörítő Citodiagnosztikai Szekció. A szekció célja többek között a szervezet méhnyakszűrés minőségének és hatékonyságának javítása. Erre vonatkozó állásfoglalása: „Magyar Patológusok Társasága Citodiagnosztikai szekciójának állásfoglalása a méhnyakszűrés vonatkozásában” címmel 2018-ban. A QualiCont Kht-val együttműködve, szakmai háttérrel nyújt évente 4 alkalommal a citológiai laboratóriumok számára - mind technikai, mind a virtuális mikroszkópia segítségével diagnosztikus- külső minőség-ellenőrzés lehetőségére. A szekció az egységes szakmai szemlélet kialakítása céljából évente egyidejű továbbképző, pontszerző kurzust és kongresszust biztosít az előszűrők és szakorvosok számára. 2001-től elindult a citopatológus szakvizsga megszerzésének lehetősége, ráépített szakvizsga formájában.

Mindezek a törekvések a technológiai és terminológiai változások révén javították a szűrés - beleértve

a citológiai laboratóriumok munkájának - minőségén. Az egyes laboratóriumok azonban továbbra sem működnek egységes színvonalon a méhnyakszűrés vonatkozásában. Nincs országos adat arra nézve, hogy van-e és ha igen, milyen arányban rapid újra-szűrés, az előszűrők a minimum követelménynek megfelelő számú kenetvizsgálatot végeznek-e, megtörténik-e a cito-hisztológiai korreláció, van-e méhnyakrák után-követés, milyen a kiszűrés ráta az egyes laboratóriumokban, milyen az előszűrők és orvosok jártassága. Jelenleg az egyes citológiai laboratóriumokban folyó munka minősége elsősorban a laboratóriumot vezető szakemberek igényességén és elhivatottságán múlik.

A méhnyakszűrés mintavételezésében is történtek változtatások „Szakdolgozói szűrés” elnevezéssel megfelelő elméleti képzés, nőgyógyász felügyelete mellett végzett gyakorlatszerzés és kommunikációs tréning után – védőnők is végzik a kenetvételt. Ezt a feladatot a 49/2004. (V. 21.) ESzCsM rendelet beemelte a védőnők feladatai közé. A védőnők szakmai tudása, elhivatottsága és gyakorlata a megjelenési arányt javítja azáltal, hogy elérhetővé teszi a szociális vagy egyéb okból a nőgyógyászati ellátást el nem érő nők számára is a szűrést.

A halálozás csökkenése azonban a kívánt változást nem mutatja a korábban említett változtatások ellenére sem. Ennek hátterében számos ok szerepel, többek között a megjelenési arány elmaradása, az alacsony átszűrtség, a nem teljes körű adatszolgáltatás és a citológiai szűrés nem egyenletes minősége.

A citológiai szűrés minőségének javítására, minőségellenőrzés bevezetésére irányuló kezdeményezések és tanulmányok folyamatosan olvashatók a szakirodalomban a 90-es évektől. A fals negatív eredmények okait boncolgatja Bősze Péter „Nyájás beszélgetések. A méhnyakrákszűrés szakmai kérdései” című közleménye, melyben a szakma jeles képviselői már a minőség-ellenőrzés fontosságára hívják fel a figyelmet 1997-ben (Bősze,1997) Az európai országokban a méhnyakszűrésben tapasztalható egyenlenségekre Antilla és munkatársai már 2009-ben felhívja a figyelmet és közleményükben javasolják, hogy törekedni kell a teljes szűrés folyamat során a minőségbiztosításra és



a hibabiztos mechanizmusok elérésére. Emellett a tanulmány azt is hangsúlyozza, hogy a döntéshozóknak és az egészségügyi szolgáltatóknak a jelenlegi ajánlásoknál erősebb intézkedéseket vagy ösztönzőket kellene fontolóra venniük annak érdekében, hogy javítsák a méhnyakrák sikeres megelőzését. Ennek a munkacsoportnak Vass László is tagja volt. (Antilla et al., 2009).

A méhnyakszűrés hatékonyságát tovább javítja a primer HPV alapú szűrési stratégia bevezetése, mely több európai országban már megtörtént. Az ehhez kapcsolódó citológia triage vizsgálatokat azonos mintavételből, folyadék alapú citológia alkalmazásával javasolják. Minden citológiai vagy HPV-vizsgálatot végző laboratóriumnak akkreditálnak kell lennie, és részt kell vennie hivatalos minőségbiztosítási programban. A szűrőprogramnak vizsgálni kell a kialakult cervix rákos eseteket. Ezeket az ajánlásokat az EU irányelvei, az IARC és az EFC szakmai állásfoglalásai tartalmazzák. (Kyrgiouet al., 2020; Bouvard et al., 2021; Karsa et al., 2015)

Magyarországon az előzőekben felsorolt ajánlások megvalósításának egyik fontos eleme a citológiai laboratóriumok akkreditációja. Az akkreditáció megszerzéséhez a laboratóriumoknak meg kell felelniük bizonyos minimál követelményeknek (minimum mintaszám, tárgyi és személyi feltételek, adatszolgáltatás stb.) melynek alapját a minőségügyi kézikönyv képezi. 2017-ben az EFOP 1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 „Komplex Népegészségügyi Szűrések” című projekt keretében elkészült a „Citológiai Laboratóriumok Minőségbiztosítási kézikönyve a méhnyakszűrés vonatkozásában” című kézikönyv (https://szures.nnk.gov.hu/index.php?option=com_attachments&task=download&id=156).

A minőségbiztosítási kézikönyv összefoglalja mindazokat a fentebb említett, nemzetközi ajánlásokban megjelenő, a hazai viszonyokra is adaptálható protokollokat, standardokat és indikátorokat, melyekkel a magyarországi citopatológiai laboratóriumok tevékenysége mérhető, ezek alkalmazásával a szűrés

minősége és ezáltal a betegbiztonság is javítható. A minőségügyi kézikönyv 15 pontban határozza meg a standardokat, melyek a tárgyi és személyi minimum feltételek mellett többek között a jártaságra (orvosi és előszűrői), a munkaterhelésre, újra-szűrés mikéntjére, leletátfordulási időre vonatkozóan adnak iránymutatást. Az alkalmazandó standardokat az I. táblázat foglalja össze. A II. táblázatban a citológiai laboratóriumok munkájának megítélésére alkalmas indikátorok vannak definiálva a határértékekkel együtt. Emellett a Papanicolaou festés hibáinak felismeréséhez és a hiba javításához, a minőségellenőrzéshez szükséges statisztikai számításokhoz is segédletet ad. Tartalmazza továbbá az aktuális Bethesda 2014-es vizsgálati lap megfelelő formátumát mind az orvosi, mind a védőnői mintavételhez. Javaslatot tesz az egységes dokumentációra az újra-szűrés, a cito-hisztológiai korreláció vonatkozásában. A minőségügyi kézikönyv létrejöttével elhárult annak az elvi akadálya, hogy a már régóta esedékes akkreditáció folyamatának kidolgozása elindulhasson. Jelenleg akkreditáció híján a minőségügyi kézikönyvben foglaltak ajánlás szintjén jelennek meg.

A méhnyakrák halálozásának csökkentésére irányuló másik fontos változtatás a modern vizsgálómódszerek szűrésbe való beépítése, alkalmazása. A HPV-tesztek térhódításának egyik legfontosabb oka a módszer kiemelkedően magas szenzitivitása. (Ronco et al., 2014) Ennek köszönhető, hogy több európai országban már átálltak a primer hrHPV-alapú szűrésre. Hazánkban is több szerző és az érintett szakmák is állást foglaltak a stratégia váltás vonatkozásában (Koiss et al., 2017; Póka, 2018; ESZK Patológiai Tagozat „Szakmai vélemény a méhnyakszűrés gyakorlatával kapcsolatban”, 2018), lépések történtek annak érdekében is, hogy mindez nálunk is megvalósulhasson. A primer hrHPV alapú szűrés alacsonyabb specificitása miatt további triage vizsgálatokra van szükség, így ez maga után vonja a liquid based citológia bevezetését is.

Különösen sürgetővé teszi az akkreditáció bevezetését

az, hogy a technológiai fejlődéssel és a tudományos ismeretek beépülésével már komplex méhnyakrák rizikóbecslést kell a méhnyakszűrés eredményeként keletkező leletnek tartalmaznia. Ezen komplex leletbe beépül a citomorfológia, a hrHPV meghatározás és szükség esetén a kiegészítő biomarker vizsgálatok eredménye is, ezáltal személyre szabott rizikóbecslést biztosít. Leghatékonyabban ez akkor működhet, ha ezen vizsgálatok a citopatológiai laboratóriumokban készülnek egy mintavételből származó LBC mintából. Ez az információk egy helyen történő keletkezésével gyorsítja a leletezés folyamatát, csökkenti az orvos-beteg találkozások számát. Csökkenti a nők pszichés terhelését, amely a nem értékelhető vagy bizonytalan citológiai eredményt követő újabb mintavételek miatt alakul ki. Mindezek együttesen segíthetik a WHO méhnyakrák felszámolásának felgyorsítására vonatkozó globális stratégiájának (WHO,2020) megvalósítását, melyhez Magyarország is csatlakozott. Ennek a folyamatnak valamennyi elemét csak megfelelően alkalmazott minőség-ellenőrzés mellett lehet hatékonyan és kellő pontossággal végezni, akár NEAK finanszírozott laboratóriumban, akár magán szolgáltatónál történik a vizsgálat.

Az akkreditáció elindítását a Patológián belül a citodiagnosztikai szekciónak kell szakmai oldalról kezdeni. Ez több lépcsős folyamat.

Az első lépés a NAH illetékes osztályával történő kapcsolatfelvétel, ez folyamatban van a szakma részéről. Célja az akkreditáció egyes lépéseinek tisztázása ezen belül a szakma konkrét tennivalóinak meghatározása az akkreditáció elindításához.

Az akkreditációs standardok kidolgozása. Az akkreditálás alapját a NAH-ra és az akkreditálandó szervezetekre vonatkozóan az MSZ EN ISO/IEC 17000 szabványsorozat, a nemzetközi és európai akkre-

ditáló szervezetek útmutatói, valamint a NAH által kiadott szakma-specifikus követelmények alkotják. Ennek szakmai háttérét biztosítja a már elkészült „Citológiai Laboratóriumok Minősbiztosítási kézikönyve a méhnyakszűrés vonatkozásában” dokumentum, melynek tartalmát a szakmai szervezetek is támogatják.

Az akkreditációhoz el kell indítani a szükséges jogszabály módosításokat, melye a szűrést végző laboratóriumok számára kötelezővé teszik az akkreditációt. A jogszabálynak az elvégzett szűrések finanszírozását az akkreditációhoz kell kapcsolnia. Finanszírozás módosítást kell eszközölni, hogy az fedezze az újraszűrés költségét is.

Az akkreditáció mikéntjéről, lépéseiről elvárásairól a laboratóriumok számára részletes tájékoztatást kell adni.

Az akkreditáció költségeire (eljárási díj, felkészülés költsége) forrásokat kell keresni a fenntartó bevonásával.

Az akkreditációs eljárások lefolytatását a NAH független külső minősítők, szakértők bevonásával végzi. Az értékelő csoport kirendelése a NAH hatásköre. Az akkreditációt a NAH adja ki, mely 5 évig érvényes. Azt követően felülvizsgálati eljárás során történt megfelelés alapján lehet azt továbbra is megtartani. (NAH)

Az akkreditáció megvalósulása maga után vonja értelemszerűen a citopatológiai centrumok kialakítását, mely költséghatékonyra teszi a korszerű technológia alkalmazását, a komplex méhnyakrák rizikóbecslést is. A folyamatos minőség ellenőrzés javítja a citológiai szűrés pontosságát. Mindez jelentősen hozzájárulhat a méhnyakszűrés sikerességéhez a halálozási mutatók javulásához, megfelelő átszűrtség mellett.

Felhasznált irodalom

Anttila, A. (2015) *European guidelines for Quality Assurance in cervical cancer screening. 2nd edn. Luxembourg: Publications Office of the European Union.*

(Anttila, A. et al. (2009) ‘Cervical cancer screening policies and coverage in Europe’, *European Journal of Cancer*, 45(15), pp. 2649–2658. doi:10.1016/j.ejca.2009.07.020.

Boward, V. et al. (2021) ‘The IARC perspective on cervical cancer screening’, *New England Journal of Medicine*, 385(20), pp. 1908–1918.



Felhasznált irodalom

- Branca, M. and Longatto-Filho, A. (2015) 'Recommendations on quality control and quality assurance in cervical cytology', *Acta Cytologica*, 59(5), pp. 361–369. doi:10.1159/000441515.
- Bősze, P. (1997) 'Nyújás beszélgetések A méhnyakrákszűrés szakmai kérdései. Nőgyógyászati onkológia; 1. 45-54
- Citológiai Laboratóriumok Minőségbiztosítási kézikönyve a méhnyakszűrés vonatkozásában (2017) https://szures.nnk.gov.hu/index.php?option=com_attachments&task=download&id=156 (Accessed: 08 June 2023).
- Döbrössy, L. (2007) 'A méhnyakrákszűrés öt évtizede Magyarországon. Nőgyógy. Onkol. 2007, 12, 5–9.
- Döbrössy, L. (2013) 'Daganatok szűrése – Minőségbiztosítási kézikönyv és módszertani útmutató. Országos Tisztifőorvosi Hivatal, Budapest
- Kóiss, R. et al. (2017) 'Javaslat a Hazai Méhnyakszűrés eljárásrend korszerűsítésére', *Orvosi Hetilap*, 158(52), pp. 2062–2067. doi:10.1556/650.2017.30896.
- Koss, L.G. and Melamed, M.R. (2006) *Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.*
- Kovács, A. et al. (2007) 'A népességésügyi méhnyakszűrés helyzete Magyarországon 2006-ban.', *Orvosi Hetilap*, 148(12), pp. 535–540. doi:10.1556/oh.2007.28075.
- Kyrgiou, M. et al. (2020) 'Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC)', *British Journal of Cancer*, 123(4), pp. 510–517. doi:10.1038/s41416-020-0920-9.
- Langmár, Z., Németh, M. and Kórnya, L. (2011) 'Méhnyakszűrés Magyarországon – epidemiológiai, történeti és módszertani vonatkozások', *Orvosi Hetilap*, 152(51), pp. 2063–2066. doi:10.1556/oh.2011.29249.
- Läärä, E., Day, Nicholas E. and Hakama, M. (1987) 'Trends in mortality from cervical cancer in the nordic countries: Association with organised screening programmes', *The Lancet*, 329(8544), pp. 1247–1249. doi:10.1016/s0140-6736(87)92695-x.
- Mody, D.R. and Davey, D.D. (2000) 'Quality Assurance and Risk Reduction Guidelines', *Acta Cytologica*, 44(4), pp. 496–507. doi:10.1159/000328521.
- Nayar, R. and Wilbur, D.C. (2017) 'The Bethesda System for reporting cervical cytology: A historical perspective', *Acta Cytologica*, 61(4–5), pp. 359–372. doi:10.1159/000477556.
- Nemzeti Akkreditációs Hatóság <https://nah.gov.hu/hu/> (látogatva 2023.10.12)
- QualiCont. Available at: <http://qualicont.com/> (Accessed: 07 June 2023).
- Quate exam EFCS. Available at: <https://www.efcs.eu/quate-exam/> (Accessed: 07 June 2023)
- Quinn, M. et al. (1999) 'Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: Evaluation based on routinely collected statistics', *BMJ*, 318(7188), pp. 904–904. doi:10.1136/bmj.318.7188.904.
- Ronco, G. et al. (2005) 'Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: Cancer incidence by screening history 1992–98', *British Journal of Cancer*, 93(3), pp. 376–378. doi:10.1038/sj.bjc.6602705.
- Ronco, G. et al. (2014) 'Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials', *The Lancet*, 383(9916), pp. 524–532. doi:10.1016/s0140-6736(13)62218-7.
- van der Aa, M.A. et al. (2007) 'Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands', *International Journal of Cancer*, 122(8), pp. 1854–1858. doi:10.1002/ijc.23276.
- van der Graaf, Y. and Vooijs, G.P. (1987) 'False negative rate in cervical cytology.', *Journal of Clinical Pathology*, 40(4), pp. 438–442. doi:10.1136/jcp.40.4.438.
- WHO (2020) *Draft Global Strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem, 2020.* Available: <https://www.who.int/activities/a-global-strategy-for-elimination-of-cervical-cancer> (Accessed: 07 June 2023)

Szerzői munkamegosztás

Dr. Kovács Ilona: koncepció, szerkesztés, hazai gyakorlat, akkreditáció folyamatának áttekintése,
Dr. Pogány Péter: koncepció, nemzetközi gyakorlat áttekintése, szerkesztés

A kéziratot valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta

I.táblázat Standardok a citológiai laboratóriumokban

Standard száma	Standard megnevezése	Elvárás
1	Működtetett minőségügyi rendszer	2 évenként auditálva
2	Minimum mintaszám	15 000 kenet/év
3	Tárgyi feltételek	A minimum rendeletnek megfelelően
4	Szakorvosok jártassága	750 kenet/év
5	Supervisor jártassága	750-3000 kenet/év
6	Előszűrő jártassága	7500 kenet/év
7	Festési eljárás	Papanicolaou festés
8	Szűrési idő/nap	Maximum 6 óra/nap, 2 óránkénti pihenővel.
9	Szűrési esetszám/év/előszűrő	Maximum 10 000 hagyományos kenet/év Maximum 12 000 liquid based kenet/év Minimum 7500 hagyományos kenet/év Minimum 10 000 liquid based kenet/év
10	Újraszűrés	100%-os rapid újraszűrés
11	Rapid újraszűrés	30-60 másodperc/ kenet, Maximum 60 kenet/nap
12	Leletezés	Az érvényben lévő Bethesda rendszer szerint
13	Leletformátum	Az érvényben lévő Bethesda rendszer szerint
14	Lelet átfordulási idő	80% 2 héten belül, 100% 4 héten belül
15	Tárolás, archiválás	Vizsgálatkérő lap 5 év Lelet 30 év Kenet minimum 6 év

II.táblázat A méhnyakszűrésben alkalmazandó indikátorok

Indikátor megnevezése	Elvárt érték
A transzformációs zóna jelenléte	> 80%
Szenzitivitás a negatív és nem értékelhető kenetek 100%-os gyors újranézése esetén	85-95%
Kiszűrt HSIL (CIN2+)	1,6% ± 0,4
Kiszűrt LSIL (CIN1 és HPV), ASC, AGC)	5,5% ± 1,5
Értékelhetetlen kenetek	7,0% ± 2,0
Pozitív prediktív érték (CIN2+ léziókra)	65-85%
ASC/LSIL arány	≤3
Az ASC kategórián belül az ASC-US	90%
Az ASC kategórián belül az ASC-H	10%

Citológiai Laboratóriumok Minőségbiztosítási kézikönyve a méhnyakszűrés vonatkozásában alapján
(https://szures.nnk.gov.hu/index.php?option=com_attachments&task=download&id=156)

Csákvári Tímea^{1,2}
tanársegéd

Kovács Sándor³
tudományos segédmunkatárs

Erdősi Dalma³
tudományos segédmunkatárs

Pónusz-Kovács Dalma^{1,2}
tudományos segédmunkatárs

Dr. Elmer Diána^{1,2}
adjunktus

Dr. Vajda Réka¹
adjunktus

Dr. Kívés Zsuzsanna¹
adjunktus

Prof. Dr. Boncz Imre^{1,2}
egyetemi tanár, intézetigazgató

Kapcsolattartó szerző:

Csákvári Tímea
Levelezési cím: 8900 Zalaegerszeg,
Landerhegyi u. 33.
E-mail: timea.csakvari@etk.pte.hu
Telefon: 06-92/323-020

A HPV alapú méhnyakszűrés költség-hasznosság elemzése

Cost-utility analysis of the HPV based cervical cancer screening

1. Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségbiztosítási Intézet, Pécs
2. Pécsi Tudományegyetem Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, Pécs
3. Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Egészségügyi Technológiaértékelési és Farmakoökonómiai Kutatóközpont, Pécs

Absztrakt

A vizsgálat célja: Elemzésünk célja volt költség-hasznosság elemzés keretén belül összehasonlítani a jelenleg alkalmazott (Pap teszt) és az újonnan bevezetésre kerülő méhnyakrák szűrési módszertant (LBC/HPV).

Anyag és módszer: A bevezetésre kerülő új méhnyakrák szűrési program költség-hatékonyságát egy prevalencia alapú Markov modell segítségével határoztuk meg. A bemeneti paramétereket nemzetközi tanulmányok, valamint a Központi Statisztikai Hivatal adataiból nyertük. A modellben alkalmazott bemeneti paraméterek bizonytalanságának modellre gyakorolt hatását érzékenység vizsgálat segítségével ellenőriztük.

Eredmények: Az LBC/HPV kombinált szűrési módszertan 20 éves időtávon 87,72 milliárd forint többletköltség mellett 13 758 többlet QALY előállítását eredményezi, inkrementális költséghatékonysági rátája (ICER) 6 376 054 forint/QALY. Az új módszert alkalmazva 20 év alatt 1.806 elkerült halálozásra számíthatunk, ami évente átlagosan 90 megmentett életet jelent.

Következtetések: Az új szűrési módszertan költséghatékony alternatívát jelent a jelenleg alkalmazott Pap teszt alapú szűréssel szemben. A jövőben javasoljuk egészség-gazdaságtani elemzésünk eredményeinek összevetését más egészség-gazdaságtani modellek eredményeivel.

Kulcsszavak: méhnyakrák, szűrés, HPV, költség, QALY

Abstract

Objectives: We aimed to conduct a cost-utility analysis to compare the current (Pap test) and the new (LBC/HPV) cervical cancer screening methods.

Methods: A prevalence-based Markov model was generated to assess the efficiency of the new screening program. The input parameters were obtained from the scientific literature and data from the Hungarian Central Statistical Office. The impact of the input parameters' uncertainty on the model was checked with a sensitivity test.

Results: Over 20 years, the LBC/HPV method will generate 13,758 additional QALYs at an incremental cost of 87.72 billion HUF, with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 6,376,054 HUF per QALY. It expected to result in 1,806 deaths averted over 20 years (90 lives saved per year on average).

Conclusions: The new screening methodology is cost-effective. We propose to compare our results with the results of other international health economic models.

Keywords: cervical cancer, screening, HPV, cost, QALY

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CIN *cervicalis intraepithelialis neoplasia*

CUA *Cost Utility Analysis (költség-hasznosság-elemzés)*

EFOP *Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program*

GDP *Gross Domestic Product (bruttó hazai termék)*

HPV *humán papillomavírus*

ICER *Incremental Cost Effectiveness Ratio (inkrementális költség-hatékonysági ráta)*

LBC *liquid based cytology (folyadék alapú citológia)*

MISCAN *Microsimulation Screening Analysis (mikroszimulációs elemzés)*

NEAK *Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő*

OENO *Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása*

Pap *Papanicolaou-teszt*

QALY *Quality Adjusted Life Year (minőséggel korrigált életév)*

Bevezetés

A méhnyakrák a nők körében, globális viszonylatban a negyedik leggyakrabban diagnosztizált daganattípus. 2020-ban világszerte 604 000 új esetet és 342 000 halálesetet dokumentáltak. Megelőzhetősége ellenére is jelentős betegségterhet okoz – a GLOBOCAN legújabb, 2020-as jelentése szerint a fejlődő országokban a nők körében a második legnagyobb incidenciát és mortalitást mutatja. (Sung et al, 2021) A méhnyakrák prevalenciája Magyarországon 2018-ban 102 beteg/100 000 lakos a járóbeteg-szakellátás adatai alapján, éves egészségbiztosítási kiadása pedig 1,28 milliárd Ft. (Mihály-Vajda et al, 2021) Mortalitása Magyarországon csökkenő trendet mutatott az elmúlt évtizedekben, azonban Sárváry és szerzőtársai még mindig az Európai Unió átlagnál magasabb értéket figyeltek meg, mely a betegség megelőzését

és korai diagnosztizálását célzó egészségpolitikai intézkedések fontosságát támasztja alá. (Sárváry et al, 2019; Vajda et al, 2018)

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) legújabb ajánlásában a 30-49 év közötti nőknek a 3-5 éves időközönként végzett Pap tesztet, vagy az ötéves rendszerességgel végzett HPV alapú szűrést javasolja. A szűrőprogramok körében ajánlásuk szerint a HPV DNS alapú kimutatását preferálja elsődleges tesztként a citológia helyett. (World Health Organization, 2021; Ronco et al, 2014) Az Európai Bizottság legújabb ajánlásában a rákszűrés új módszereit szorgalmazza. Céljuk, hogy 2025-ig az Európai Unió szűrési célpopulációjának legalább 90%-a számára ajánlják fel a mell-, méhnyak- és vastagbél-szűrést. Ezen belül a Bizottság szintén a HPV

alapú szűrést preferálja a 30-65 év közötti nők körében. (Európai Bizottság, 2022)

Mindezzel összhangban a Komplex népegészségügyi szűrések projekt (EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001) keretein belül kialakításra kerül egy új szervezett méhnyakrák szűrés program. A programban a szűrést életkortól függően primer folyadék alapú citológia (LBC) valamint primer HPV-alapú teszt (HPV-teszt) felhasználásával végzik. A 25-34 éves korosztályban primer LBC tesztet alkalmaznak hároméves utánkövetési periódusban, míg a 35-64 éves korosztályban primer HPV-teszt és öt éves periódus kerül kialakításra. A nem negatív primer teszteredményt követően új mintavétel nélkül az LBC tesztet HPV triage, míg a HPV tesztet LBC triage követi. Az új eljárás költséghatékonyágát a jelenleg alkalmazott Pap teszttel szemben kell megvizsgálni, amit a vizsgált 25-65 éves korosztályban hároméves periódus idővel alkalmaznak (Boncz és Sebestyén, 2006; 51/1997. (XII. 18.) NM-rendelet). Jelenlegi szűrésben a megcélzott populáció esetében a rendelkezésre álló adatok alapján alacsony a részvételi arány. (Kovács et al, 2008; Karamánné Pakai et al, 2009; Döbrössy et al, 2010; Pakai et al, 2010; Pakai et al, 2017; Vajda et al, 2022)

Az egészség-gazdaságtani elemzésünkben a jelenleg alkalmazott és az újonnan bevezetésre kerülő szűrési módszertan által létrehozott egészségnyereség és az ezen nyereség létrehozásához szükséges költségek kerülnek meghatározásra 20 éves időtávon. A komparatív összehasonlítás eredményeként az inkrementális növekményekből képzett költséghatékonyági arányszám kerül meghatározásra (ICER). A költséghatékonyág meghatározására a 2017-ben megújított

egészség-gazdaságtani irányelvnek megfelelően az előző évi GDP/fő háromszoros értékét használjuk (Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez, 2021).

A költséghatékonyági küszöbérték 2020-ban érvényes küszöbértéke ~13 millió forint/QALY (3*4 364 000 HUF). Ennek értelmében az a program tekinthető költséghatékony, ami kevesebb, mint 13 millió forint felhasználásával képes egy minőséggel korrigált életévet (QALY) előállítani a vizsgált időintervallumban.

Egészség-gazdaságtani elemzésünkben költség-hasznossági modellt (cost-utility analysis; CUA) készítettünk, ami a költségeket forintban míg az egészségnyereséget QALY-ban határozza meg. A modellben alkalmazott bemeneti paramétereket célzott irodalomkeresés során határoztuk meg és a közzétett pontbecsléseket alkalmazva egy alap modellt alakítottunk ki. A modellben alkalmazott bemeneti paraméterek bizonytalanságának modellre gyakorolt hatását egyutas érzékenység vizsgálat segítségével ellenőriztük. A modellezés egészét az egészség-gazdaságtani irányelv ajánlásainak megfelelően és elvárásaival összhangban alakítottuk ki.

A szervezett szűrési programok egészség-gazdaságtani elemzése, azok hatékonyságának és hatásosságának rendszeres monitorozása kulcsfontosságú a megfelelően működő és allokatív szempontból és hatékony ellátórendszer működése érdekében. Hasonló célból készített elemzésekre számos példát is láthatunk Magyarországon (Döbrössy et al, 2018; Boncz et al, 2006b; Boncz et al, 2006c; Boncz et al, 2007a; Boncz et al, 2007b; Boncz et al, 2007c)

Nemzetközi tapasztalatok

A bevezetésre kerülő új méhnyakrák szűrési program költség-hatékonyságát egy prevalencia alapú Markov modell segítségével határoztuk meg. A modell kialakításában figyelembe vettük a hazai és nemzetközi irodalomból azonosított modellek szerkezetét, amit

a hazai viszonyoknak és a rendelkezésre álló adatok aggregáltsági szintjének megfelelően átalakítottunk.

A méhnyakrák szűrési programok költséghatékonyági elemzéseiben a betegség természetes lefolyását követő egészségi állapotokat határoznak meg és a mo-

dellezett beteg kohorsz ezen állapotok közötti eloszlását vizsgálják a modell ciklusának megfelelő idő szerinti bontásban. Az egészségi állapotok meghatározásakor azonban, nem csak a klinikai állapot, hanem a költség szerinti homogenitást is figyelembe kell venni, ami lehetőséget ad a beavatkozás hatására kialakuló egészség nyereség és költségek becslésére. Az elemzést mindig komparatív módon a jelenleg alkalmazott technológiához viszonyítva végezzük el és a költséghatékonyságot a korábbi és az új technológiához inkrementális egészség nyeresége és inkrementális költsége alapján határozzuk meg.

Modellünk kialakításában három korábbi költségha-

tékonyági elemzésre használt modellt vettünk figyelembe. (Chen et al, 2011; Goldhaber-Fieber et al, 2007; Vokó et al, 2012) Mindhárom modell a MIS-CAN szimulációs modellben meghatározott egészségi állapotokat használ, amit a vizsgálati kérdésnek megfelelően bővítenek és szűkítenek. Valamennyi modell a betegség természetes lefolyásának klinikai/diagnosztikai állapotait használja, mint a CIN1,2,3 állapotok, valamint a lokális (in situ) és invazív stádium. Valamennyi modell alkalmas a HPV fertőzöttséget is figyelembe venni az elemzésében, a különbség elsősorban a modellek vizuális reprezentációjában és a rendelkezésre álló adatok aggregáltsági szintjében van.

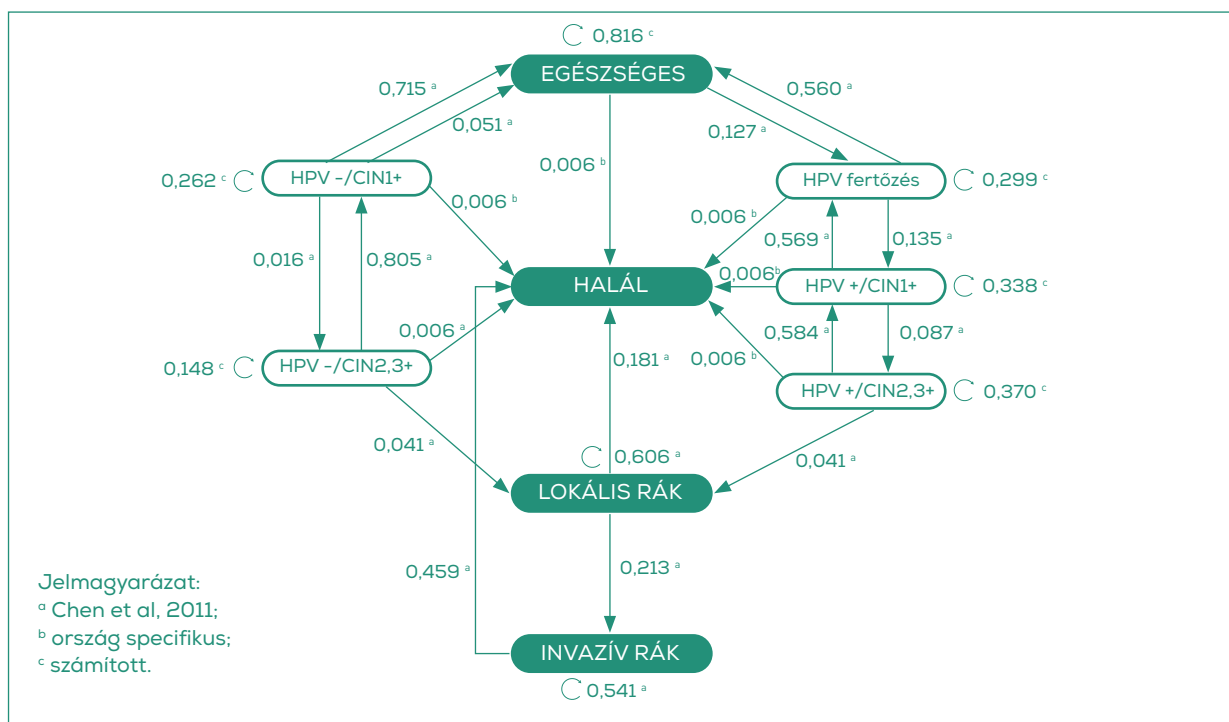
Anyag és módszerek

A magyar modell felépítése

A projekt folyamán adaptált modellünk (1. ábra) figyelembe veszi a célpopulációban a HPV fertőzöttséget és az egészséges állapot mellett megkülönböztetjük a CIN1, CIN2,3, in situ és invazív stádiumot és a terminális halál állapotát. A CIN1 és CIN2,3 állapotok elkülönítését a klinikai kimenetel és a költség homoge-

nizáció indokolta és ezt a szeparációt az elérhető adatok is lehetővé tették. Modellünkben a 25-65 éves korosztályt alapul véve egy kohorsz szimulációs modellben a kohorsz tagjait a halálukig követtük. A modellben a populáció prevalencia alapú eloszlását az egészségi állapotokba a modellezés első lépésében, egy különálló ciklusban végeztük el.

1. ábra: A primer egészség-gazdaságtani elemzés alapjául szolgáló Markov modell szerkezet és átmeneti valószínűségek.



Chen és szerzőtársai publikációjának átmeneti valószínűségeit alkalmazva úgy kalibráltuk a modellt, hogy a kiindulási évben az újonnan kialakult in situ és invazív rákos esetek száma egyenlő legyen a célpopulációban 2018-as évben mért 925 fővel. (Bruni et al. 2019) Modellünkben az 1. ábrán látható módon a populáció az átmeneti valószínűségeknek megfelelően az egészséges, HPV fertőzött, HPV nem fertőzött és CIN1, CIN2,3 állapotok között mozog. Ezen állapotok között megengedett az oda-vissza történő mozgás. Azonban, ha a populáció adott tagja a CIN2,3 állapotból a rákos elváltozás irányába lép akkor ettől a ponttól már csak az invazív rákos állapot és a halál irányába folytathatja útját a modellben.

A modell 20 éves időtávon egyéves ciklusidő használat mellett követi a modellezett kohorszban az egészségi állapotok közötti átmeneteket, és az adott állapotban eltöltött időt, ami lehetővé teszi a kohorsz egészére vetített költségek és QALY számítását. A modellezett szűrési technikák a betegség CIN2,3 állapotban történő diagnosztizálásával a betegség további előrehaladását előzik meg. Modellünkben a diagnosztizált betegek a költségek elszámolása mellett az egészséges kohorszban folytatják útjukat. Mivel a Markov modell nem rendelkezik memóriával a korábban diagnosztizált egyedekre vonatkozó átmeneti valószínűségek nem változnak.

A végső eredményeket 3,7% diszkontráta használata mellett kumulált összegként határoztuk meg. Az inkrementális költséghatékonysági rátát a két program inkrementális költségének és inkrementális QALY nyereségének hányadosaként adtuk meg.

Betegpopuláció jellemzői és a modellben alkalmazott bemeneti változók bemutatása

A modellben a jelenleg alkalmazott és a bevezetésre kerülő szűrési program célpopulációját a 25-65 év közötti női populációt vettük figyelembe. Modellünk a 2016-os mikrocenzus populációs adataival lett feltöltve. A korcsoport függő halálozási adatokat a KSH 2014-ben kiadott statisztikai évkönyvéből származnak.

(Központi Statisztikai Hivatal, 2014) A populációban a magas kockázatú HPV fertőzés prevalenciáját a projekt (EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001) HPV-prevalencia vizsgálatának eredményei alapján határoztuk meg, ami a vizsgálat alapján a kiválasztott populációban 11,2% átlagos prevalenciát mutatott. A vizsgált szűrési tesztek szenzitivitási és specificitási adatait (a jelenleg használt Pap és LBC tesztek, Cobas HPV teszt), nemzetközi publikációk adatai alapján határoztuk meg, tekintettel arra, hogy azok magyarországi adatai nem állnak rendelkezésre. (Wright et al, 2015; Jin-Kyoung et al, 2008; Rao et al, 2013)

A modellünkben alkalmazott átmeneti valószínűségeket Chen és szerzőtársainak munkája alapján határoztuk meg (1. ábra). Az átmeneti valószínűségi mátrixokat a korcsoportra jellemző korszpecifikus halálozási adatok alkalmazásával a vizsgált populációnak megfelelően adaptáltuk.

A modell a populáció egészségi állapotok közötti eloszlásának és az állapotban eltöltött idő hosszának segítségével számolja az egészségnyereséget, amit QALY formában határoztunk meg. A QALY-ra történő konvertáláshoz az egészségi állapotok mind-egyikéhez hasznossági értéket kell rendelni. A vizsgált populációra jellemző hasznossági értékeket Vokó és szerzőtársai kohorsz szimulációs vizsgálata alapján határoztuk meg. (Vokó et al, 2012) Modellünkben azal a feltételezéssel éltünk, hogy életminőségbeli csökkenést a rákos elváltozás in situ (0,68) és invazív (0,56) formájához rendelhetünk, a fel nem derített CIN 1,2,3 állapotok hasznossága azonos az egészségesek hasznosságával (1), míg a halál állapot hasznossága nulla.

Az egészségi állapotokhoz és a kezeléshez kapcsolódó költségek

A modellben alkalmazott beavatkozásokhoz kapcsolódó egység költségeket a finanszírozási költségük szerint vettük figyelembe, míg a rákos állapot kezelését a Vokó és munkatársai által publikált költség inflációval emelt összegén számoltuk el. A szűrési módszer-

tan megváltoztatásához szükséges költséget 300 millió forintra becsültük, a szűrési rendszer fenntartást pedig további évi 100 millió forintot számoltuk el. Feltételezésünk szerint az új szűrési rendszernek mind az éves fix költsége mind pedig a mintánkénti változó költsége 20%-kal magasabb, mint a jelenlegi szűrési rendszeré. A rákos elváltozás kezelését egységesen

~2,8 millió forintos éves költséggel képviseltettük. Bár a modellhez szükséges valamennyi költséget megtudtuk adni, ezen költségelemek pilot szűrési időszakban történő pontos meghatározása javíthatja a modell által becsült költségek számértékét.

A modellben alkalmazott egység költségeket az I. táblázat foglalja össze.

I. táblázat: A modellben alkalmazott egység költségek

Költségtényezők		
Új szűrési módszertan implementálásnak fix költsége (első év)	300.000.000 Ft	Feltételezés
A szűrés fix költsége (éves)	100.000.000 Ft	Feltételezés
A szűrés változó költsége	500 Ft	Feltételezés
Új szűrési rendszer fix költségének szorzója	1,2	Feltételezés
Citológia	3.840 Ft	OENO: 42600 +42700
HPV teszt HPV 16/18 genotipizálása (jelen programban)	21.340 Ft	
Kolposzkópia + biopszia	1.240 Ft	OENO: 16630 + 14730
CIN 2/3 kezelési költsége	211.616 Ft	HBCS: 643B, súlyszám: 1,06877
Méhnyakrák kezelési költsége	2.390.370 Ft	Vokó et al. 2012
Méhnyakrák kezelési költsége (inflációval növelt)	2.799.840 Ft	Vokó et al. 2012
Infláció mértéke 2012-2020 (Hun)	17,13%	(Inflationtool, 2022)

Eredmények

Alapeseti eredmények

Modellünk alapján a Pap teszthez tartozó költséget 95,52 milliárd forintban állapítjuk meg, melyhez 37 722 533 QALY társul. Ezzel szemben az LBC/HPV módszertan költsége 183,24 milliárd forint, egészségnyeresége pedig 37 736 291 QALY. A fent közölt alap bemeneti paraméterek mellett az újonnan bevezetni kívánt szűrési módszertan tehát 20 éves időtávon 87,72 milliárd forint többletköltség mellett 13 758 többlet QALY előállítását teszi lehetővé, en-

nek megfelelően az LBC/HPV kombinált szűrési módszertan a Pap teszthez viszonyított inkrementális költséghatékonysági rátája (ICER) 6 376 054 forint/QALY. Tekintettel arra, hogy a modell elkészítésekor érvényben lévő küszöbérték 13 092 000 Ft, az általunk számított ICER pedig ennek körülbelül fele, így az új szűrési módszer költséghatékonynak minősül. Az új módszerrel 20 év alatt 1 806 elkerült halálra számíthatunk, ami évente átlagosan 90 megmentett életet jelent. (II. táblázat)

II. táblázat: A költség-hasznossági modell alapeseti eredményei 20 éves időtávon

	Költség	QALY
Pap teszt	95.516.730	37.722.533
LBC+HPV	183.238.116	37.736.291
ICER		
	Többlet-költség	Többlet QALY
LBC+HPV vs. Pap teszt	87.721.386 324 Ft	13.758
Költség / QALY		
	6.376.054 Ft	
ICER határérték		
	13.092.000 Ft	
Elkerült halálozás		
	20 éves időtávon	Évente
LBC+HPV vs. Pap	1 806 fő	90 fő

Az eredmény az alábbi feltételezések és limitációk mellett érvényes. A Pap teszten a populáció mindössze 40%-a jelenik meg a 3 éves periódusban; ezzel szemben az új LBC/HPV módszerrel periódusonként

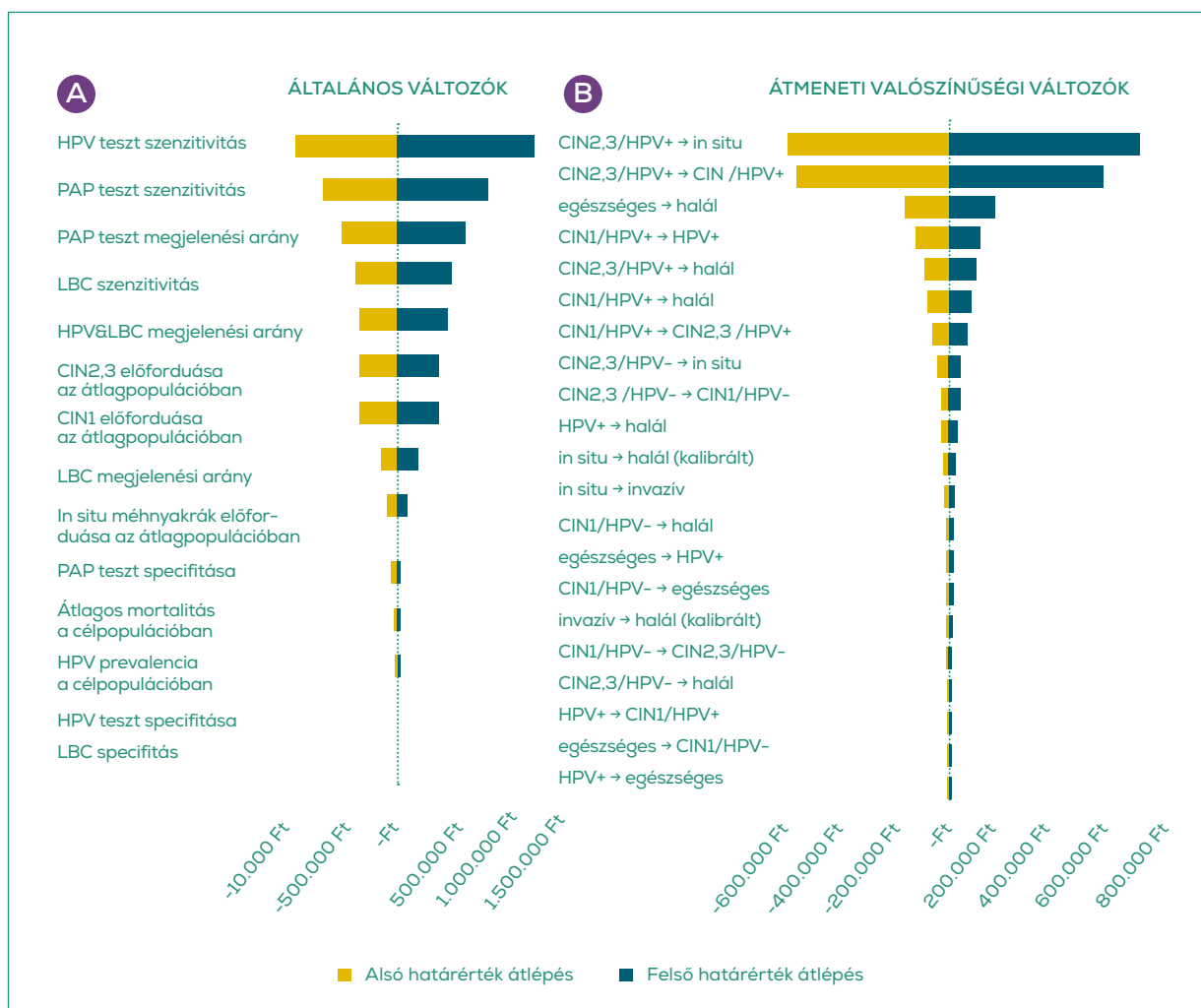
a cél populáció 60%-át tervezik szűrni. Ehhez kapcsolódóan az új módszer bevezetéséhez jelentős management költséget számoltunk el 300 millió forint értékben; valamint az új szűrési módszertan éves fix és mintánkénti feldolgozási költsége 20%-kal magasabb, mint a Pap teszt esetén. Az LBC/HPV módszertan esetén egyetlen mintavétel szükséges, mivel a kiválasztott teszt azonos mintavételből származó mintán elvégezhető (LBC→HPV, illetve HPV→LBC sorrendben is). Ezen túlmenően feltételezzük, hogy a vizsgált populációban az életminőség csak a rákos megbetegedések esetén csökken, továbbá, hogy a szűrés segítségével CIN2,3 állapotban felderített betegség a kezelés hatására teljesen megszüntethető, az egyén egészségesként folytatja szerepét a modellben. A rákos állapotba került egyének a kezelés ellenére sem térnek vissza az egészséges állapotba, mozgásuk csak a terminális állapot irányába mehet. Az egészségnyereséget a két szűrési módszer által CIN2,3 állapotban diagnosztizált betegek egészséges állapotba történő visszatérése mozgatja. Végül kiemeljük, hogy a felhasznált egységköltségek, mint finanszírozási tételekben meghatározott költségek lettek elszámolva, ami eltérhet a valós költségektől.

Részletes eredmények, érzékenységi vizsgálat

Az alapeset eredményeit a paraméterek bizonytalansága jelentős mértékben módosíthatja. Ezen bizonytalanságnak a modell eredményeire gyakorolt hatását determinisztikus érzékenységi vizsgálatban ellenőriztük. A vizsgálat során a paramétereket egyenként megváltoztatva vizsgáltuk a modell által számított ICER mutató változását. A megváltoztatott paraméteren kívül valamennyi egyéb változó értéke az alapesetnek megfelelő beállításon marad. A vizsgálat eredményeit a paraméter csoportonként elkészített tornádó diagrammal szemléltetjük. (2-3. ábra) A vizsgálatban az

általános, átmeneti valószínűségi és hasznossági paramétereket $\pm 10\%$ értékben, míg a költségeket $\pm 25\%$ értékben emeltük, illetve csökkentettük. Valamennyi paraméter csoport minden paraméterét végig vizsgálva egyetlen esetben sem tapasztaltunk olyan változást, ami az új szűrési módszert nem költséghatékony alternatívává változtatja. Az általános változók (2/A. ábra) esetében a HPV, Pap és LBC teszt szenzitivitásának és a részvételi aránynak volt legerősebb hatása az ICER-re, de ezen esetekben is az ICER 8 millió forint per QALY érték alatt maradt.

2. ábra: A modellben használt általános (A) és átmeneti valószínűségi (B) változók érzékenység vizsgálatának eredménye tornádó diagram formájában

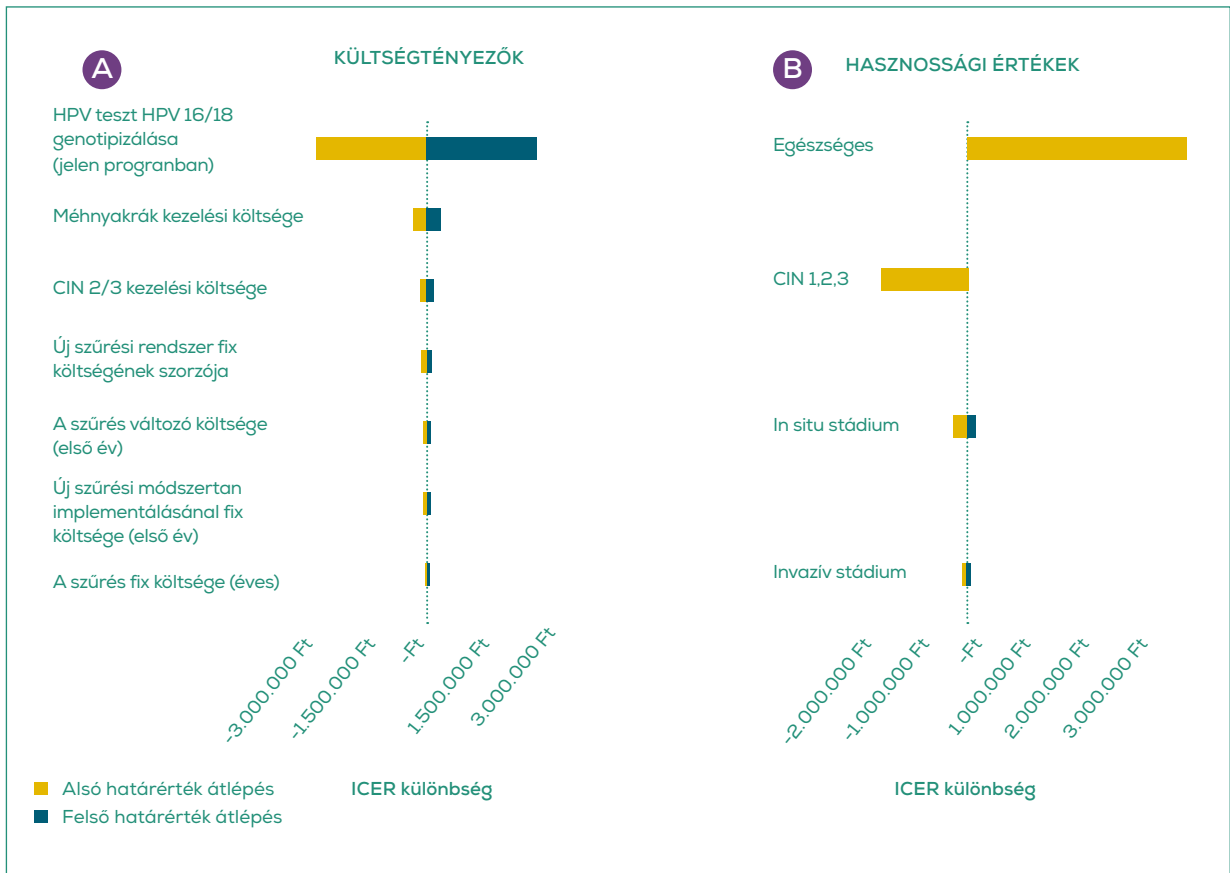


Az átmeneti valószínűségeknél (2/B. ábra) a HPV+ populációban a CIN2,3 állapotból in situ stádiumba, valamint a CIN1 állapotba történő átmenetnek volt a legjelentősebb hatása, ami nem haladta meg a 600 000 forintos ICER növekedést.

A költség elemek közül a költséghatékonyságra (3/A. ábra) a HPV-teszt árának volt legnagyobb hatása, ám 25%-os költségnövekedés esetén is mindössze 150.000 forinttal emelte az ICER értékét. A hasznossági paraméterek esetében (3/B. ábra) az egészséges és CIN1,2,3 állapotokhoz rendelt 1,0 hasznossági érték 10%-os csökkentése emelte jelentős mértékben az ICER értékét. Ebben az esetben azonban érdemes megjegyezni, hogy az egészséges állapothoz tartozó

hasznosság önmagában nem változtatható, mivel feltételeztük, hogy a CIN1,2,3 állapotban is azonos a hasznosság, tehát ebben az egy esetben két paraméter együttes értékét kellett megváltoztatnunk. Mivel a modellünk a teljes vizsgált populációban vizsgálja a QALY nyereséget, és az egészséges állapothoz képest ebben a beállításban a beteg populáció életminősége jelentősen felértékelődik, így a változás ICER-re gyakorolt jelentős hatása érthető. Azonban még ebben az extrém esetben is, amikor az egészséges populáció életminőségbeli előnyét két-sőt háromszorosán csökkentjük, az új szűrési program a modell elkészítésekor hatályos ICER mellett költséghatékony maradt.

3. ábra: A modellben használt költség (A) és hasznossági (B) paraméterek érzékenység vizsgálatának eredménye tornádó diagram formájában



Az érzékenységi vizsgálatban feltárt jelentős hatású paraméterekkel további kiegészítő számításokat végeztünk, aminek eredményeit a következőkben foglalhatjuk össze. Elsőként, a Pap teszt esetén az irodalomból származó 0,478 érzékenysége helyett, ha 0,7 érzékenységi értéket alkalmazunk, még akkor is költséghatékony maradhat az új szűrési módszer. Másodszor, az új szűrési program azonos mértékű átszűrtség esetén is 11 millió forintos ICER-rel

költséghatékonyak bizonyul. Emellett a jelenleg alkalmazott Cobas teszt esetén a 21 430 forintos költsége helyett 38.000 forintos áron is költséghatékonyan folytatható a szűrési program. Végül pedig megállapítottuk, hogy az új szűrési módszer még akkor is költséghatékony marad, ha a hasznossági értékeket az egészséges és CIN1,2,3 állapotú egyének esetén is az in situ rákra jellemző 0,68 szintre csökkentjük.

Megbeszélés

A méhnyakrák szűrési program kapcsán az alábbi javaslatokat fogalmazzuk meg. Összességében elmondhatjuk, hogy a méhnyakrák jelentős epidemiológiai kihívást jelent ma is sok országban, köztük Magyarországon, amire reagálni szükséges. (Pakai et

al, 2022) Tekintettel arra, hogy a méhnyakrák eredetű halálozás szűrővizsgálatok révén megelőzhető, a nemzetközi gyakorlatban nagyon sok ország működtet országos szintű szervezett populációs alapú méhnyakszűrési programot. (Vajda et al, 2018b) E program

még nagyobb hatékonysága érdekében a nemzetközi ajánlások a HPV alapú szűrővizsgálatot elsődleges szűrési modalitásként javasolják alkalmazni. (Vajda et al, 2014)

Hazánkban a diagnosztikus és szűrési célból végzett citológiai vizsgálatok száma, így a szűrés részvételi aránya alacsonynak mondható. (Pakai et al, 2014) A nőgyógyászati diagnosztikus (OENO: 29602) és a szűrési (OENO: 42700) célú citológiai vizsgálatok éves lefedettsége (átvizsgáltság+átszűrtség) tekintetében folyamatos csökkenést látunk: 27-28 %-ról 21-23 %-ra csökkent az éves részvételi arány. A védőnők bevonása (Gyulai et al, 2022) ugyan átmenetileg (2014.11.–2015.08.) növelte a méhnyakrák szűrési részvételi arányt, de tartós megoldást nem eredményezett. (Vajda et al, 2017)

Magyarországon a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő éves szinten 1,275 milliárd forintot költött a méhnyak daganatok kezelésére. Az éves betegszám 21 689 volt, ezen betegek 99 945 esetben fordultak a közfinanszírozott egészségügyi ellátórendszerhez.

Az „EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 Komplex népegészségügyi szűrések” program keretében az alábbi új szűrési stratégia fogalmazódott meg: 25-34-éves korosztályban primer LBC tesztet alkalmaznak hároméves utánkövetési periódusban, míg a 35-64 éves korosztályban primer HPV-teszt és öt éves periódus kerül kialakításra. A nem negatív primer teszteredményt követően új mintavétel nélkül az LBC tesztet HPV triage, míg a HPV tesztet LBC triage

Következtetések

Eredményeinket összefoglalva az új szűrési módszertan költséghatékony alternatívát jelent a jelenlegi Pap teszthez hasonlítva, még olyan extrém esetekben is, ha plusz költségek ellenére az átszűrtség alacsony maradna, vagy ha az életminőség különbség az egészséges és beteg nők között minimális szintű lenne. A lehetséges egészség nyereség még jóval magasabb, akár 38 000 forintos teszt áron is költséghatékony marad-

követi. Az új szűrési stratégia költséghatékonyaságát a jelenleg alkalmazott Pap teszttel szemben 20 éves időtávon 87,2 milliárd forint többletköltség mellett 13 758 többlet QALY realizálását teszi lehetővé. Ennek megfelelően az LBC/HPV kombinált szűrési módszertan a Pap teszthez viszonyított inkrementális költséghatékonyági rátája 6 376 000 forint/QALY. Ez az érték az elemzéskor érvényes közfinanszírozási határérték körülbelül fele, így az új szűrési módszer költséghatékonynak minősül. Megfelelő részvételi arány esetében az új szűrési módszerrel 20 év alatt 1 806 elkerült halálozásra számíthatunk, ami évente átlagosan 90 megmentett életet jelent.

Fontosnak tartjuk kiemelni, hogy 2021 novemberében megjelent új egészség-gazdaságtani szakmai irányelv a tanulmányban használt finanszírozási küszöbértéket megváltoztatta, ennek értelmében, és a TEM (többlet-egészségnyereség mutató) nagyságától teszi függővé annak értékét. Az új küszöbérték így a GDP másfélszerese és háromszorosa között terjedhet nem ritka betegségek esetében. Számításaink alapján az általunk vizsgált szűrési módszer TEM-je (0,000365) az új irányelv értelmében is költséghatékonyan minősül, mert a rá vonatkozó küszöbértéket (legfrissebb, egy főre jutó GDP másfélszerese: 8 515 887 Ft) nem éri el. Az új szűrési stratégiát megfelelő NEAK finanszírozási támogatással célszerű bevezetni, a szűrővizsgálatok, a hozzá kapcsolódó további diagnosztikus kivizsgálás és terápia teljesítmény keretfinanszírozás alóli mentesítésével.

na, ami azonban a piaci folyamatoknak köszönhetően valószínűleg egyre olcsóbb és nem drágább lesz a növekvő keresletnek köszönhetően. Javasoljuk egészség-gazdaságtani elemzésünk eredményeinek összevetését az EU-TOPIA projekt keretében fejlesztett nemzetközi egészség-gazdaságtani modell eredményeivel. (Csanádi et al, 2019)

Felhasznált irodalom

- 51/1997. (XII. 18.) NM-rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról. Megtekintés ideje: 2023. 02. 13. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99700051.nm>
- Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. (2021) *Egészségügyi Közlöny*, 71(21): 2178-2201.
- Boncz, I., Sebestyén, A. (2006a) Az emlő, méhnyak és colorectalis daganatok kezelési költségeinek összehasonlító elemzése. *IME*, 4(10): 16-19.
- Boncz, I., Sebestyén, A., Döbrössy, L., Szabolcs, O. (2006b) The role of immunochemical testing for colorectal cancer. *The Lancet Oncology*, 7(5): 363-364. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70671-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70671-4)
- Boncz, I. (2006c). Prevention of cervical cancer in low-resource settings. *JAMA*, 295(11): 1248-1249. <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1248-a>
- Boncz, I., Sebestyén, A., Döbrössy, L., Péntek, Z., Budai, A., Kovács, A., ... Ember, I. (2007a). The organisation and results of first screening round of the Hungarian nationwide organised breast cancer screening programme. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 18(4): 795-799. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl489>
- Boncz, I., Sebestyén, A., Ember, I. (2007b) Organized, nationwide cervical cancer screening programme in Hungary. *Gynecologic Oncology*, 106(1): 272-273. <https://doi.org/10.1016/j.ygyna.2007.03.017>
- Boncz, I., Sebestyén, A., Pintér, I., Betlehem, J., Kriszbacher, I., Csere, T., ... Bódis, J. (2007c) Age-group specific gap between treatment cost of and mortality due to breast and colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(28): 4501-4503. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.1243>
- Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Gómez, D., Muñoz, J., ... De Sanjosé, S. (2019). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019*.
- Chen, M. K., Hung, H. F., Duffy, S., Yen, A. M. F., Chen, H. H. (2011). Cost-effectiveness analysis for Pap smear screening and human papillomavirus DNA testing and vaccination. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 17(6): 1050-1058. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01453.x>
- Csanádi, M., de Kok, I. M., Heijnsdijk, E. A., Anttila, A., Heinävaara, S., Pitter, J. G., ... Vokó, Z. (2019). Key indicators of organized cancer screening programs: Results from a Delphi study. *Journal of Medical Screening*, 26(3): 120-126. <https://doi.org/10.1177/0969141318820362>
- Döbrössy, L., Kovács, A., Döbrössy, B., Budai, A., Boncz, I., Margitai, B., Koós, T. (2010) Miért kihasználatlan hazánkban a szervezett lakosságszűrés?. *Lege Artis Medicinae*, 20(10): 689-693.
- Döbrössy, L., Lapis, K. (2018) Screening for Oral Cancer 2018. *Journal of Cancer Therapy*, 9(6): 465-479. <https://doi.org/10.4236/jct.2018.96039>
- Európai Bizottság. Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening. Megtekintés ideje: 2023. 04. 19. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-09/com_2022-474_act_en.pdf
- Goldhaber-Fiebert, J. D., Stout, N. K., Ortendahl, J., Kuntz, K. M., Goldie, S. J., Salomon, J. A. (2007) Modeling human papillomavirus and cervical cancer in the United States for analyses of screening and vaccination. *Population Health Metrics*, 5, 69-82. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-5-11>
- Gyulai, A., Takács, P., Sárváry, A., Moravcsikné Kornyicki, Á., Árváné Egri, C., Csire, T., Kósa, Z. (2022) A népegészségügyi célú méhnyakszűrésben résztvevő védőnők szakmai attitűdjének vizsgálata. *AranyPajzs*, 1(1): 6-23. <https://doi.org/10.56077/AP2022.2.1>
- Inflation Tool, 2022. Megtekintés ideje: 2023. 02. 13. <https://www.inflationtool.com/hungarian-forint/2012-to-present-value>
- Jin-Kyoung, O., Hai-Rim, S., Gyungyub, G., Jin Hee, S., Shin Kiwang, K. (2008) Diagnostic accuracy of conventional Pap test, liquid-based cytology and human papillomavirus DNA testing in cervical cancer screening in Korea: a meta-analysis. *Korean Journal of Epidemiology*, 30(2): 187-187.
- Karamánné Pakai, A., Németh, K., Kriszbacher, I., Déz, A., Lampék, K., Mészáros, L., ... Balázs, P. (2009) A szervezett méhnyakrák-szűrésből való távolmaradás okainak vizsgálata a Nyugat-dunántúli Régióban élő nők körében. *Magyar Epidemiológia*, 6(1): 9-20.
- Kovács, A., Döbrössy, L., Budai, A., Boncz, I., Cornides, A. (2008) Cervical screening in Hungary: why does the "English model" work but the "Hungarian model" does not?. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 29(1): 5-9.
- Központi Statisztikai Hivatal (2014). *Egészségügyi Statisztikai Évkönyv*. Megtekintés ideje: 2023. 02. 13. https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/evkonyv/egeszseguyi_evkonyv_2014.pdf
- Mihály-Vajda, R., Boncz, I., Elmer, D., Csákvári, T., Németh, N., Kájós, L.F. ... Kivés, Z. (2021) A méhnyakrák okozta éves epidemiológiai és

- egészségbiztosítási betegségteher Magyarországon. *Orvosi Hetilap*, 162(Suppl 1): 22–29. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32158>
- Pakai, A., Dér, A., Kriszbacher, I., Németh, K., Zsigmond, E., Balázs, P. (2010) Why don't Hungarian women take part in organized cervical screening?. *New Medicine*, 14(1): 25-28.
- Vajda, R., Karamánné Pakai, A., Éliás, Z., Séllyné Gyuró, M., Tamás, P., Várnagy, Á., Kivés, Z. (2014) A méhnyakrákkal kapcsolatos ismeretek és szűrővizsgálaton való részvételi mutatók vizsgálata. *Lege Artis Medicinae*, 24(3): 118-125.
- Pakai, A., Brantmüller, É., Vajda, R., Karácsony, I., Balázs, P. (2017) Reasons for non-appearance on organized cervical screening in Hungary. *Practice And Theory In Systems Of Education*, 11(2): 142-154. <http://dx.doi.org/10.1515/ptse-2016-0015>
- Pakai, A., Mihály-Vajda, R., Horváthné Kivés, Z., Szabó Gabara, K., Basa Bogdáné, E., Oláh, A., ... Újváriné Siket, A. (2022) Predicting Cervical Screening and HPV Vaccination Attendance of Roma Women in Hungary: Community Nurse Contribution is Key. *BMC Nursing*, 21: 36. <https://doi.org/10.1186/s12912-022-00813-5>
- Rao, A., Young, S., Erlich, H., Boyle, S., Krevolin, M., Sun, R., ... Behrens, C. (2013) Development and characterization of the cobas human papillomavirus test. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(5): 1478–1484. <https://doi.org/10.1128/JCM.03386-12>
- Ronco, G., Dillner, J., Elfström, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J., Arbyn, M., ... International HPV screening working group (2014) Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 383(9916): 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
- Sárvári, A., Bálint, P.C., Gyulai, A., Kósa Z. (2019) A magyarországi emlő- és méhnyakszűrés retrospektív vizsgálatának jellemzői a halálozási és megbetegedési adatok tükrében. *Orvosi Hetilap*, 160(49): 1948–1956. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31518>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Vajda, R., Kivés, Z., Éliás, Z., Séllyné Gyuró, M., Tamás, P., Várnagy, Á., Karamánné Pakai, A. (2014) A humán papillómavírussal (HPV) kapcsolatos attitűdvizsgálat. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 77(3): 18-25.
- Vajda, R., Árváné Egri, C., Kovács, A., Budai, A., Döbrössy, L., Koiss, R., ... Boncz, I. (2017) A védőnői méhnyakszűrési pilotprogram minőségi indikátorai és teljesítménymutatói. *Magyar Onkológia*, 61(4): 361-367.
- Vajda, R., Juhász, K., Endrei, D. (2018). Clinical and health policy experiences with HPV prevalence within the Hungarian organized cervical cancer screening program. *Journal of Gynecologic Oncology*, 29(3): e45. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e45>
- Vajda, R., Árváné Egri, C., Kovács, A., Budai, A., Döbrössy, L., Koiss, R., ... Boncz, I. (2018b) Méhnyakszűrés nemzetközi tapasztalatai az Európai Unióban. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 81(3): 155-161.
- Vajda, R., Bódis, J., Pónusz-Kovács, D., Elmer, D., Kajos, L.F., Csákvári, T., ... Boncz, I. (2022) A szervezett lakossági méhnyakszűrés részvételi mutatói Magyarországon. *Magyar Onkológia*, 66(3): 186-193.
- Vókó, Z., Nagyánosi, L., Margitai, B., Kövi, R., Tóth, Z., László, D., Kaló, Z. (2012). Modeling costeffectiveness of cervical cancer screening in Hungary. *Value in Health*, 15(1): 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.10.003>
- World Health Organization. (2021). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, 2nd ed. World Health Organization. Megtekintés ideje: 2023. 02. 13. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342365>
- Wright, T. C., Stoler, M. H., Behrens, C. M., Sharma, A., Zhang, G., Wright, T. L. (2015) Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic Oncology*, 136(2): 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.11.076>

Szerzői munkamegosztás

Csákvári Tímea: szerkesztés, szövegezés. Kovács Sándor: koncepció, tervezés, statisztikai elemzés, szakértés, adatfeldolgozás. Erdősi Dalma: koncepció, tervezés, statisztikai elemzés, szakértés, adatfeldolgozás. Pónusz-Kovács Dalma: szakértés, adatfeldolgozás. Elmer Diána: szakértés, adatfeldolgozás. Vajda Réka: szakértés, statisztikai elemzés. Kivés Zsuzsanna: szakértés, statisztikai elemzés. Boncz Imre: koncepció, tervezés, szakértés, statisztikai elemzés, szövegezés. A kéziratot valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Támogatás, érdekeltségek

A kutatás a Komplex népegészségügyi szűrések (EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001) projekt támogatásával készült. A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.



ARANYPAJZS
A CSALÁD VÉDELMEÉNEK TUDOMÁNYA



Magyar Védőnők
Szakmai Szövetsége
MVSZSZ