

Méhnyakszűrés. Nemzetközi körkép és javaslat a hazai irányelvek fejlesztésére



Póka Róbert dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen
(igazgató: Dr. Póka Róbert, egyetemi tanár)

A legutóbbi hatályban volt hazai irányelv szerint a méhnyakszűrés 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). Az elmúlt egy évtizedben a méhnyakrák biológiai hátterével, a betegség virális eredetével, elsődleges és másodlagos megelőzésével kapcsolatban összehasonlító vizsgálatok révén számos tudományos eredmény született, amelyek indokoltá teszik a méhnyakszűrés hazai irányelveinek frissítését.

Kulcsszavak: méhnyakrák, szűrés, irányelv, javaslat

Cervical screening – International overview and recommendation for a new Hungarian guideline

According to the most recent Hungarian guideline cervical smear cytology is the standard method of cervical cancer screening which should be started 2 years after commencement of sexual activity, not later than at 21 years of age, and be continued 3-yearly until the age of 65. The accumulated scientific knowledge regarding biology and viral origin of cervical cancer and the results of European prospective randomised studies on primary and secondary prevention provides sufficient evidence to support the formulation of a new national guideline on cervical cancer screening.

Keywords: cervical cancer, screening, guideline, suggestion

Hazai és uniós irányelvek

A hazai rákszűrés kézikönyv legutóbbi, 2013-as útmutatásai a méhnyakszűréssel 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 védettséget 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 sejt minta, bár a szokványos kenetvizsgálatnál költségigényesebb, 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 méhnyakszűrés 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 méhnyakszűrés 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 megbízhatóság növelése érdekében definiálja a minimum eset-számot, amely a laboratóriumok centralizációját vonja maga után. Az ajánlás a jövőben kívánatosnak tartja a folyadék alapú citológia lehetőség szerinti bevezetését, amely alapját képezheti a sejtvizsgálat, a HPV-meghatározás és a biomarkerek kimutatásának szükség szerinti, korrekt elvégzését egyazon mintavételből származó vizsgálati anyagból [3].

Levelezési cím:

Prof. dr. Póka Róbert, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., E-mail: pokar@med.unideb.hu

Döbrössy szerint a védőnői szűréstől várhatjuk 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; 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 visszás 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].

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 tesztalsonikus 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 randomizált vizsgálatról vagy azok után követhető adatokat tartalmazó publikációi közül. Szintén meglepő, hogy az európai országokban 2016-ban alkalmazott méhnyakszűrés stratégiák között minden országban a citológiát jelöli meg szűrési módszerként és egyedül Németország kapcsán jelzi, hogy tervezik a HPV-vizsgálatok ko-teszt jellegű bevezetését. Az 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 méhnyakszűrés technológiaváltása.

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 folyadékalapú 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 folyadékalapú citológia 1,32-szor hatékonyabb volt, mint a konvencionális citológia.

A Nagy-Britanniában lefolytatott ARTISTIC-vizsgálatban 24 ezer 20–64 év korú alanyon végeztek 3-évenkénti folyadékalapú 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. hónap elteltével végzett HPV-teszt is pozitív 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-ko-teszt 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 folyadékalapú 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 folyadékalapú citológia bevezetésével (9). A kolposzkópiára utalt esetek számának növekedését a HPV-alapú szűrés hátrányaként említi. A szerkesztőségi vélemény ugyanakkor kifejti, hogy önmagában a high-grade léziók nagyobb hatékonyságú felismerése nem elég a méhnyakszűrés 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 kontrollkaron 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 mutatott. A tanulmány elkezdésekor, azaz a szűrővizsgálatok első körében lényegesen több CIN3+ lézió került felismerésre az experimentális csoportban, mint a citológiával szűrt kontrollcsoportban (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, ha az ismételt citológia közepes vagy súlyosabb dyskaryosist 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, PROBASCAM, ARTISTIC és NTCC) metaanalízisével 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 százalékkal volt a méhnyakrák incidenciája a kísérleti karokon. Ezzel szemben, a kontrollkarokon sorrendben 15,4 és 30,0 százalékkal 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 „méhnyakszűrés”, 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 metaanalízise 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 méhnyakszűrés 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 eredménye miatt végzett triage-citológia (reflex-citológia) pozitív eredménye kolposzkópiára utalták a beteget, míg negatív eredmény esetén 1 év múlva ismételték a HPV-vizsgálatot. Az ismételt HPV-vizsgálat pozitív eredménye esetén kolposzkópiára utalták az esetet. 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 azok-

nál indokolt az azonnali kopolposzkópos 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 méhnyakszűrés specifitását ebben a korosztályban és nagy mértékben 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, gazdametilációs vizsgálatok, vírus-metilációs vizsgálatok) fej-fej melletti randomizált összehasonlítása még várat magára [18].

Randomizált HPV-alapú vizsgálatok több szűrési ciklussal bővített utánkövetése

Az olasz munkacsoport 2010-ben már egy 94-ezres populációban végzett randomizált vizsgálat eredményeiről 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 rendelték 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 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 költséghatékonyabb 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.

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 méhnyakszűrés [21] (1. táblázat).

Az amerikai nőgyógyász szakmai kollégium 21–29 éves korosztályban 3 évenkénti citológiai vizsgálatot javasol [22]. HPV-vizsgálatot ebben a korosztályban nem javasol. A 30–65 éves korosztályban az ACOG elfogadhatónak tartja ugyanezt a protokollt, de előnyben részesíti az 5 évenkénti HPV ko-tesztel kiegészített citológiai szűrést. Az UpToDate adatbázis méhnyakszűréssel foglalkozó irodalmi összefoglalója az alábbi ajánlásokat fogalmazza meg az evidenciaszintek jelzésével:

- tünetmentes, immunkompetens nőknél az USA-ban 21 éves korban javasolt a méhnyakszűrés elkezdése (1A). A nemi aktivitás elkezdésétől függetlenül 21 éves korban javasolt a szűrés elkezdése (2C).
- 30 éves kor alatti korcsoportban a HPV-szűréssel (akár ko-teszt, akár reflex-HPV) szemben előnyben részesítendő a citológiai szűrés (2B). 30 éves kor alatt 3 évente javasolt a citológiai szűrés. Ettől gyakoribb szűrés csak marginálisan növeli a detekciós arányt, de 2-3-szorosára növeli a felesleges beavatkozások előfordulását. A primer HPV-szűrés hatékony lehet forrásszegény területeken.
- A 30 év fölötti nőknél 3-évente javasolt citológiai szűrés vagy HPV-vizsgálattal kiegészített citológiai szűrés és két negatív szűrési ciklust követően 5-évente folytatható a szűrés (2B). Co-testing hamarabb vezethet a lézió felismeréséhez, mint a magában végzett citológia, de növeli a követéses vizsgálatok arányát.
- Immunhiányos és in utero diethylstilbestrol-nak kitett személyekben korábban elkezdett és gyakoribb szűrővizsgálat javasolt.
- 65 éves kor fölött, negatív előzményi szűrővizsgálatok esetén (3 negatív citológia vagy 2 negatív ko-teszt az előző 10 év során, 5 évnél nem régebbi utolsó vizsgálat) nem szükséges a méhnyakszűrés folytatása (2C).
- Adekvát előzményi szűrés hiányában 2-3 évente citológia vagy 5 évente ko-teszt javasolt 70–75 éves életkorig.
- Hysterektomián átesett nők esetében előzményi cervicalis neoplasia hiányában nincs szükség további cervicalis vagy vaginalis rákszűrésre (1C). Azokban az esetekben, ahol a hysterektomia idején vagy azt megelőzően CIN2+ fordult elő, javasolt a hüvelyi citológia folytatása (2C).
- A méhnyakrák legtöbb esete azokban fordul elő, akik soha, vagy csak sporadikusan vettek részt méhnyakszűrésen.
- A méhnyakszűrés hatékonysága nagyban múlik a megfelelő nyomonkövetésen és a kóros eredmények kezelésén.

Az UpToDate adatbázisban 2017 áprilisáig feldolgozott irodalmi források figyelembe vételével meglepő, hogy összességében nem javasolt a HPV-alapú szűrés [23]. Ez a következtetés nyilvánvalóan az USA ellátórendszerének sajátosságain alapul, mintsem az irodalmi evidenciákon, hiszen 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 gyajúja és CGIN esetében excizionális 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 méhnyakszűrés 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 vírusintegrációs 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 méhnyakszűrésre 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 fenn 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. Javaslatuk szerint szükség lenne az opportunista szűrővizsgálatok jobb megértésére és értékének jobb megbecslésére. A jelenlegi helyzet alátámasztja azt a feltételezést, 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 méhnyakszűrésen való részvétel motivációit vizsgáló értekezésében Karamánné Pakai Annamária megállapítja, hogy kizárólag magánorvosához megy

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” (χ^2 privát szakorvos=217,26, $f=2$, $p<0,001$, Cramer $V=0,47$, $p<0,001$, χ^2 életkor=47,81, $f=8$, $p<0,001$, Cramer $V=0,16$, $p<0,001$, χ^2 gyermekek szám=25,38, $f=10$, $p=0,005$, Cramer $V=0,11$, $p=0,005$, χ^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 nagyközségben 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 időtartama 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 méhnyakszűrésre, hanem ezen túl a mamográfiai-, szájüregi-, és végbélszűréseket 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 házi orvosukhoz, 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 szűrővizsgálatok mintái is a szervezett szűrés akkreditált citopatológiai laboratóriumaiban kerülnek feldolgozásra és ezek az adatok is rögzítésre kerülnek a nemzeti rákszűrési adatbázisban.

Fokozatos átállás egy új 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 legköl-

séghatékonyabbnak. Smith és mtsainak a nemzeti adatokra alapozott előrejelzése szerint bár a HPV-vizsgálatok száma az első években jelentős hullámozást 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. A hazai szűrési stratégia változtatásában elsődleges szerepe a folyadékalapú mintavétel bevezetésének lehet, hiszen a reflexvizsgálatok egyazon mintán való elvégzésének lehetősége mellett ez a citológiai vizsgálat minőségében is evidenciaalapú előre lépést jelentene [29]. A legautentikusabb hazai munkacsoport csaknem 5000 folyadékalapú citológiai cervixkenet értékelése alapján arra a következtetésre jutott, hogy ennek a módszernek a minőségbiztosítási eredményei megfelelnek a nemzetközi elvárásoknak, hatékonysága pedig valamennyi paraméter tekintetében felülmúlja a hagyományos Papanicolaou-féle cervixkenetét [30].

Javaslat a hazai méhnyakszűrés irányelveinek változtatására és dinamikus fejlesztésére

A fentiekben vázolt hazai és nemzetközi irodalmi adatok valamint a méhnyakszűrés 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

1. Citopatológiai vizsgálatok centralizációja

Országosan 20-30 olyan citopatológiai labor létrehozása, felszerelése és akkreditációja javasolt, amelyek a Minőségügyi kézikönyv elvárásainak megfelelően képesek folyadékalapú citológiai minták feldolgozására, korszerű értékelésre, HPV-tipizálásra és a biomarker-vizsgálatok elvégzésére. Az akkreditált citopatológiai laborok informatikai rendszerét olyan egységes hálózatban szükséges kialakítani, hogy a méhnyakszűrés 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 nemcsak a szervezett szűrés keretében végzett vizsgálatok, hanem az opportunista méhnyakszűrés regisztrációja is indokolt.

2. Folyadékalapú citológiai mintavétel bevezetése

Mind a meghívásos, szervezett szűrővizsgálatok, mind az opportunista szűrővizsgálatok során a folyadékalapú mintavétel bevezetése indokolt. Az ehhez szükséges kormányzati támogatás intenzitásától függően várhatóan két szűrési ciklus (6 év) alatt elérhető a folyadékalapú mintavételre történő átállás.

3. A méhnyakszűrés alkalmazásának indikációi a korábbi irányelvek szerint folytatandó

A méhnyakszűrés 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.

4. 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 folyadékalapú citológiai minta feldolgozása és az osztályozó vizsgálatok elvégzése (HPV>+biomarker) egyazon mintából történő elvégzése az akkreditált citopatológiai labor kompetenciája.

5. 35 év fölötti korosztályban HPV-alapú szűrés bevezetése javasolt

A legutóbbi hatályban volt hazai méhnyakszűrés protokoll megváltoztatásának és a HPV-alapú szűrés 35 év fölötti bevezetésének kritériuma – az infrastruktúrális feltételeken túl – a legalább két negatív előzményi – folyadékalapú – citológiai szűrési eredmény. Amennyiben az 1. és 2. pontban részletezett infrastruktúrális feltételek adóttak, úgy negatív cervix-citológiai előzményű esetekben a HPV-alapú 5 évenkénti bevezetése javasolt. A folyadékalapú 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 folyadékalapú mintavételt nőgyógyász végzi, úgy az általános szülészeti-nőgyógyászati szakmai irányelvek szerint „opportunista” kolposzkópos vizsgálatra is sor kerül. High-grade lézióra jellegzetes kolposzkópos lelet indokolja a jelen irányelvekben vázolt HPV-alapú szűrési protokoll normális esetekre vonatkozó rutinjától való eltérést, amennyiben HPV>+citológia>+biomarker-szekvencia helyett citológia>+biomarker-vizsgálatokra kerül sor.

6. A HPV-alapú szűrésre való populációs szintű átállás

A 1–5 pontokban részletezett folyamat kiteljesedését az infrastruktúra átalakítása, a folyadékalapú mintavétel finanszírozása és elterjedése, valamint a veszélyeztetett populáció attitűdje jelentősen korlátozhatja. Szisztematikus adatgyűjtéssel, az átmeneti rendszer két szűrési ciklust követő auditálásával kellő mennyiségű és minőségű adat állhat rendelkezésre ahhoz, hogy valós népegészségügyi és valós egész-

1. táblázat. Méhnyakszűrés módszertana 2012-ben a Nemzetközi Méhnyakszűrési Hálózat 19 országában*

Region/ Country	Program Type ¹	Year Program Began	Detection Methods ²	Follow-Up Proce- dure ³	Age Groups Covered	Recommended Interval for Average Risk	Number of Women Screened (2010)	Participa- tion Rate (2010)
Australia	NS	1991	PC		20-69	2	1 896 259	57,4%
Canada	NS	1960	PC, PLC ⁴	HPV-T	21-69	2, 3 ⁵	4 384 221	35,1- 72,0% ⁶
China	N	2009	PC, PLC, VILI/VIA		35-59	3	4 000 000	50,0%
Denmark	NS	1962	PC, PLC	HPV-T	23-49, 50-65	3 5	400 000	75,0%
Finland	N	1963	PC		30-65	5	180 000	70,0%
France	O	1990	PC, HPV-P	HPV-T	25-27, 27-65	1 3	550 000	70,0%
Georgia	N	2008	PC		25-60	3		
Iceland	N	1964	PC, PLC		20-39, 40-69	2 4	25 525	67,0%
Italy	NS	1996	PC, PLC, HPV-P	HPV-T	25-64	3	1 309 992	
Japan	NS	1983	PC, PLC		20-70+	2	343 909	23,9%
Korea	N	1988	PC		30-70+	2	2,357,750	30,3%
Netherlands	N	1989	PC, PLC	HPV-T	30-60	5	483 310	65,0%
New Zealand	N	1991	PC, PLC		20-69	3	426 033	75,2%
Norway	N	1995	PC, PLC	HPV-T	25-69	3	413 240	63,0%
Poland	N	2006	PC		25-59	3	3 290 000	24,0%
Portugal (Alentejo Region)	S	2008	PLC		25-64	3	78 063	84,6%
Portugal (Central Region)	S	1990	PC		25-54	3	56 000	55,0%
United Kingdom	N	1988	PLC	HPV-T	25-49, 50-64	3, 5	3 390 000	78,6%
United States	O	1991	PC, PLC	HPV-T	21-65	3	300 000 ⁷	

*Az adatok az ICSN nemzeti reprezentatív kutatásból származnak, amit 2012-ben szerveztek.

¹ Program Types:

N (National screening policy with national program implementation)

NS (National screening policy with state/provincial/regional screening program implementation)

S (State/Provincial/Regional screening and program implementation)

O (Other)

² Detection Methods:

PC (Pap test, conventional cytology) PLC (Pap test, liquid-based cytology)

HPV-P (HPV test primary screening)

³ Follow-Up Procedure:

HPV-T (HPV test triage)

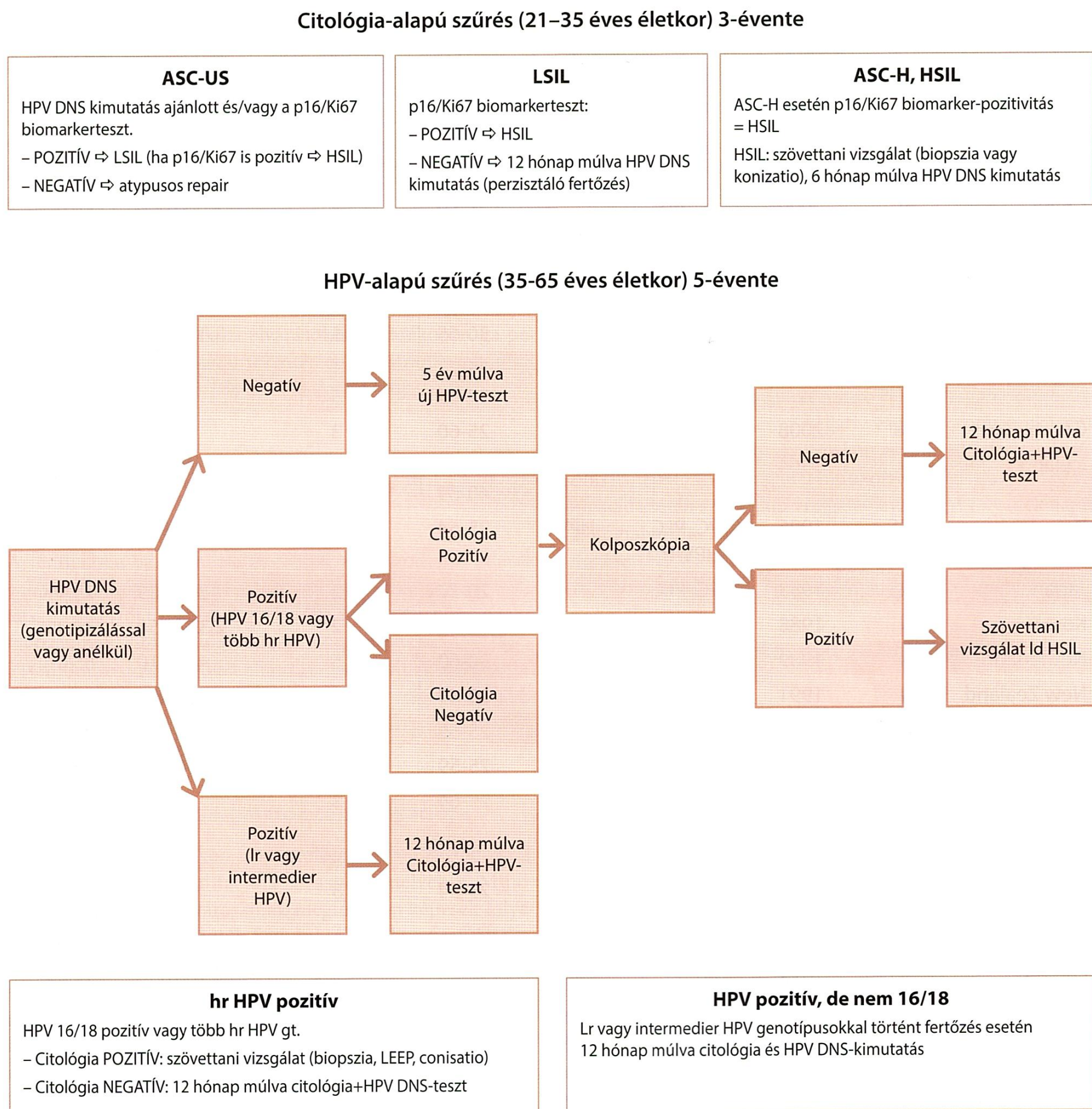
⁴ Detection methods vary by provincial program

⁵ Interval varies by provincial program

⁶ Represents data from the following provincial screening programs: British Columbia, Manitoba, New Brunswick, Newfoundland, Nova Scotia, Ontario, and Saskatchewan.

⁷ Denotes an estimate for the number of women screened for cervical cancer who qualify for the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program

1. ábra. Az átmeneti időszak végére elérendő méhnyakszűrési algoritmus



ség-gazdaságtani adatok elemzésével szülessen döntés a népegészségügyi programba integrált HPV-alapú szűrések jövőjéről megalapozott döntést hozzon az egészségügyi kormányzat. A méhnyakszűrésben 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 folyadékalapú 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 szűrési programokra fordított pénzeszközök hasznosulásának ellenőrzéséről” folytatott vizsgálata, amely 2008-ban észrevételezte a visszas helyzetet, és azt javasolta a kormánynak, hogy „szervezze újra a méhnyakszűrés rendszerét”, „tartalmát redukálja citológiai kenetvételeire 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 folyadékalapú mintavétel.

A 2003-ban publikált uniós ajánlások bátorítják olyan új szűrési stratégiák bevezetését, amelyek prospektív randomizált vizsgálatokban hatékonynak bizonyultak [5].

Az irodalom tanúsága szerint az európai országok közül Svédország, Nagy-Britannia, Hollandia, Olaszország, Fran-

ciaország, Finnország és Norvégia már bevezette a HPV-alapú szűrését és Kanadában, Ausztráliában és Új-Zélandon is megtörtént a méhnyakszűrés technológiaváltása. Magyarország történetileg azon országok közé tartozik, amelyek elsők között vezették be a szervezett méhnyakszűrését. 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.

7. A meghíváson alapuló népegészségügyi méhnyakszűrésen túl javasolt az önkéntes részvételen alapuló évenkénti citológiai méhnyakrákszűrés NEAK-finanszírozásának fenntartása

A jelen javaslatban megfogalmazott igény a népegészségügyi rákszűrés tudományos alapokon nyugvó fejlesztésére nem változtat az Egészségügyi Szakmai Kollégium Szülészeti és Nőgyógyászati Tagozatának azon hatályban lévő irányelvében, amely szerint a generatív kor kezdetétől minden nő számára évente javasolt a nőgyógyászati vizsgálat. A nőgyógyászati vizsgálat egyben általános szűrővizsgálat (emlő, bőr, belső nemi szervek), amelynek során fokozott onkológiai éberséget tesznek indokoltá hazánk kedvezőtlen rákincidencia adatai.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki Ács Nándor, Bódis József, Bősze Péter, Hernádi Zoltán, Járny Balázs, Kásler Miklós, Koiss Róbert, Kovács Ilona, Krasznai Zoárd, Pálfalvi László, Perkátai Katalin, Schaff Zsuzsa, Szentirmay Zoltán, Ungár László kollégáknak a hazai irányelvek fejlesztésére vonatkozó javaslat összeállításában nyújtott segítségével.

IRODALOM

1. Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve. A méhnyakrákszűrés szempontjai. Nőgyógyászati Onkológia 2009; 14: 11–17.
2. Döbrössy L. Daganatok szűrése. Minőségbiztosítási kézikönyv és módszertani útmutató. Budapest: Országos Tisztifőorvosi Hivatal; 2013.
3. Citológiai Laboratóriumok Minőségbiztosítási Kézikönyve. EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 számú KOMPLEX NÉPEGÉSZSÉGÜGYI SZŪRÉSEK 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, et al. 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, et al. 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 JF. Snijders, et al. 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, et al. the Italian HPV Survey Working Group. Impact of variations in triage cytology interpretation on human papillomavirus based cervical screening and implications for screening algorithms. European Journal of Cancer 2016; 68: 148e155.
14. Francesca Carozzi, Massimo Confortini, Paolo Dalla Palma, Annarosa Del Mistro, Anna Gillio-Tos, et al. 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, et al. 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, 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, et al. 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, Annkathryn Goodman, MD, Jeffrey F Peipert, MD, PhD. Screening for cervical cancer. UpToDate Topic 7575 Version 64.0, Apr 06, 2017.
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 2014; 50: 3029–3038.
27. Karamánné Pakai Annamária (témavezető dr. Balázs Péter). A méhnyakrák szűrésén való megjelenés motivációjának vizsgálata. Doktori értekezés Budapest: Semmelweis Egyetem Patológiai Tudományok Doktori Iskola; 2010.
28. Megan A. Smith, Dorota Gertig, Michaela Hall, Kate Simms, Jie-Bin Lew, et al. Transitioning from cytology-based screening to HPV-based screening at longer intervals: implications for resource use. BMC Health Services Research 2016; 16: 147.
29. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. BMJ 2007 Jul 7; 335(7609): 28.
30. Bak M, Séberné Éll M, Bóka M, Veleczki Zs, Nyári T, Pete I, Szentirmay Z. Folyadék alapú (liquid-based) cervix cytologia eredményei Magyarországon. Magy Nőorv L 2013, 76(4): 20–24.