

Dr. Gyulai Anikó PhD¹
egyetemi docens

Dr. Moravcsik-
Kornyicki Ágota PhD²
adjunktus

Dr. Benczik Márta PhD³
szakmai igazgató,
laboratóriumi vezető

Dr. Kocsis Adrienn Nikoletta³
laboratóriumi fejlesztési vezető

Dr. Kósa Zsigmond PhD²
főiskolai tanár



A méhnyak magas rizikójú humán papillóma vírus prevalenciája Magyarországon- kutatási jelentés

The prevalence of high-risk human papillomavirus (hrHPV) in Hungary: a research report

Kapcsolattartó szerző:

Dr. Gyulai Anikó PhD.

Levelezési cím: 4551

Nyíregyháza, Szív utca 37.

E-mail: aniko.gyulai@uni-miskolc.hu

Telefon: +36-30/681-3936

1. Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Gyakorlati Módszertani és Diagnosztikai Intézet, Miskolc

2. Debreceni Egyetem Egészségtudományi Kar Egészségtudományi Intézet, Védőnői Módszertani és Prevenációs Tanszék

3. Synlab Budapest Diagnosztikai Központ Mikrobiológiai és Genoid Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriuma

Absztrakt

Magyarországon a méhnyakrák okozta halálozás nemzetközi összehasonlításban magas, a halálozás relatív kockázata kétszerese az Európai Unió 28 országa átlagának. Napjainkban több európai országban a humán papillomavírus (HPV) alapú szűrés a népegészségügyi méhnyakszűrés elsődleges eszköze. Magyarországon a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott új módszertan bevezetésének megfontolása, a HPV fertőzöttség populációs követési feltételeinek megteremtése még tervezés alatt áll. Közleményünkben a Nemzeti Népegészségügyi Központ által koordinált, az EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 „Komplex népegészségügyi szűrések” című projekt keretében végzett, reprezentatív hrHPV fertőzés prevalencia felmérés kutatási eredményeit mutatjuk be. A vizsgálatunk célja a magas rizikójú humán papillomavírus fertőzöttség prevalenciájának feltárása a 25-65 éves nők reprezentatív mintáján (4 000 fő) Magyarországon. A vizsgálat során a résztvevők körében a HPV kimutatására irányuló mintavételre és a minták molekuláris biológiai módszerekkel (PCR) történő vizsgálatának kivitelezésére került sor. Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a 4000 db minta közül 446 db volt pozitív magas kockázatú HPV genotípusra, amely átlagosan 11,2 % prevalenciát jelentett, ez a világ átlagához közeli, de a kelet-európai átlagnál alacsonyabb érték. A nemzetközi adatokhoz hasonlóan, a hazai kutatási minta alapján is igazolódott, hogy a HPV prevalencia értéke az életkorral csökken. A 25-29 éves korcsoportban volt a legmagasabb (19,4%), mely az 55-59 éves 5,0%-ra, a 60 év fölötti korosztályban 5,3%-ra csökkent. A hazai magas kockázatú HPV prevalencia értékek részletes elemzése elősegítheti a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő HPV alapú méhnyakszűrés bevezetésének az előkészítését Magyarországon is. Lehetővé teszi a védőoltási és népegészségügyi célú szervezett szűrési program hatásaként valószínűsíthető genotípus gyakoriság eltolódások észlelését a hazai populációban, remélhetőleg ezzel segítve a méhnyakrák okozta halálozás visszaszorítását.

Kulcsszavak: Humán papillomavírus, magas rizikójú HPV fertőzés, prevalencia, méhnyakszűrés

Abstract

Cervical cancer mortality in Hungary is high by international standards, with a relative risk of death twice the average for the 28 countries of the European Union. Today, HPV-based screening is the primary means of cervical cancer screening in many European countries. In Hungary, the consideration of the introduction of a new methodology used in international practice and the establishment of population follow-up conditions for HPV infection is still under planning. In this publication, we present the results of a representative HPV infection prevalence survey coordinated by the National Centre for Public Health in the framework of the EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 project "Complex public health screening". The aim of our study is to investigate the prevalence of high-risk human papillomavirus infection in a representative sample of women aged 25-65 years (4000 persons) in Hungary. The study involved sampling of participants for HPV and testing of samples by molecular biology (PCR). Based on our results, we found that 446 of the 4000 samples were positive for the high-risk HPV genotype, which represented an average prevalence of 11.2%, close to the world average but lower than the Eastern European average. Similar to international data, the domestic research sample confirmed that HPV prevalence decreases with age. It was highest in the 25-29 age group (19.4%), decreasing to 5.0% in the 55-59 age group and to 5.3% in the 60+ age group. A detailed analysis of the Hungarian high-risk HPV prevalence values may help to prepare the ground for the introduction of HPV-based cervical screening in Hungary in line with international recommendations. It will allow the detection of likely genotype shifts in the Hungarian population as an effect of an organised screening programme for vaccination and public health purposes, hopefully helping to reduce cervical cancer mortality.

Keywords: *Human papilloma virus, high-risk HPV infection, prevalence, cervical screening*

Rövidítések jegyzéke:

CIN: *Cervikális intraepiteliális neoplázia;*

EU13: *Az Európai Unióhoz 2004 után csatlakozott országok;*

EU15: *Az Európai Unióhoz 2004 előtt csatlakozott országok;*

EU28: *Az Európai Unió országai;*

Standard populáció: *Európai standard populáció;*

ETTKB: *Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság;*

WHO: *World Health Organization; Egészségügyi Világszervezet*

HPV: *Human papillomavírus;*

HPV DNS: *Human papillomavírus dezoxiribonukleinsav;*

hrHPV: *High-risk human papillomavírus;*

lrHPV: *Low-risk human papillomavírus;*

LBC: *Liquid-Based Cytology;*

NEAK: *Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő;*

PCR: *Polymerase chain reaction;*

RK: *Relatív kockázat;*

SHA: *Standardizált halálozási arányszám;*

WHO HFA: *World Health Organisation Health For All;*

Bevezetés

A nők rosszindulatú daganatos megbetegedései közül a méhnyakrák kiemelt népegészségügyi problémát jelent, évente átlagosan félmillió diagnosztizált új esettel, és 300 000 halálesettel ez a betegség a negyedik leggyakoribb rosszindulatú daganat a nők körében, és a nők daganatos halálzásának szintén a negyedik vezető oka világszerte (Bray et al., 2018).

Megvizsgáltuk a méhnyakrák okozta halálzás trendjét Európában és Magyarországon, az Egészségügyi Világszervezet Health For All (WHO HFA) adatbázisa alapján, és az elemzés során azt tapasztaltuk, hogy az utóbbi évtizedekben (1985-2018 között) az életkorra standardizált halálzás arány jelentős csökkenése figyelhető meg az Európai Unió tagállamaiban. A magyar nők méhnyakrák miatti korai (25-64 éves) halálzása 1985-ben 2,7-szerese volt az EU15 országok átlagának és megegyezett az EU13 országok átlagával. Ezt követően csökkenő tendencia érvényesült mind a magyar nők, mind az EU15 országokban élő nők esetében, de a csökkenés mértéke Magyarországon mérsékelt volt, mint az EU15 országokban, melynek következtében 2018-ban a magyar nők halálzás kockázata nem csökkent, sőt nőtt 1985-höz képest (3,1-szeres a kockázat) (1.ábra). A méhnyakrák az elkerülhető halálokok közé tartozik, jól szervezett szűréssel, valamint megfelelő kezeléssel a súlyos fokú cervikális intraepiteliális neoplázia (CIN) és az invazív méhnyakrák nagy részének a kialakulása megelőzhető (Quinn, Babb, Jones et al., 1999; Miller 1993). Ezért a méhnyakrák előfordulásának és halálzásának a tendenciái tükrözik az adott népesség körében elérhető szűrővizsgálat minőségét, a lakosság részvételét (a szűrővizsgálat lefedettségét), valamint a kockázati tényezők expozíciójának változásait (Arbyn et al., 2009; Laara, Day and Hakama 1987; Bray, Loos, McCarron et al., 2005).

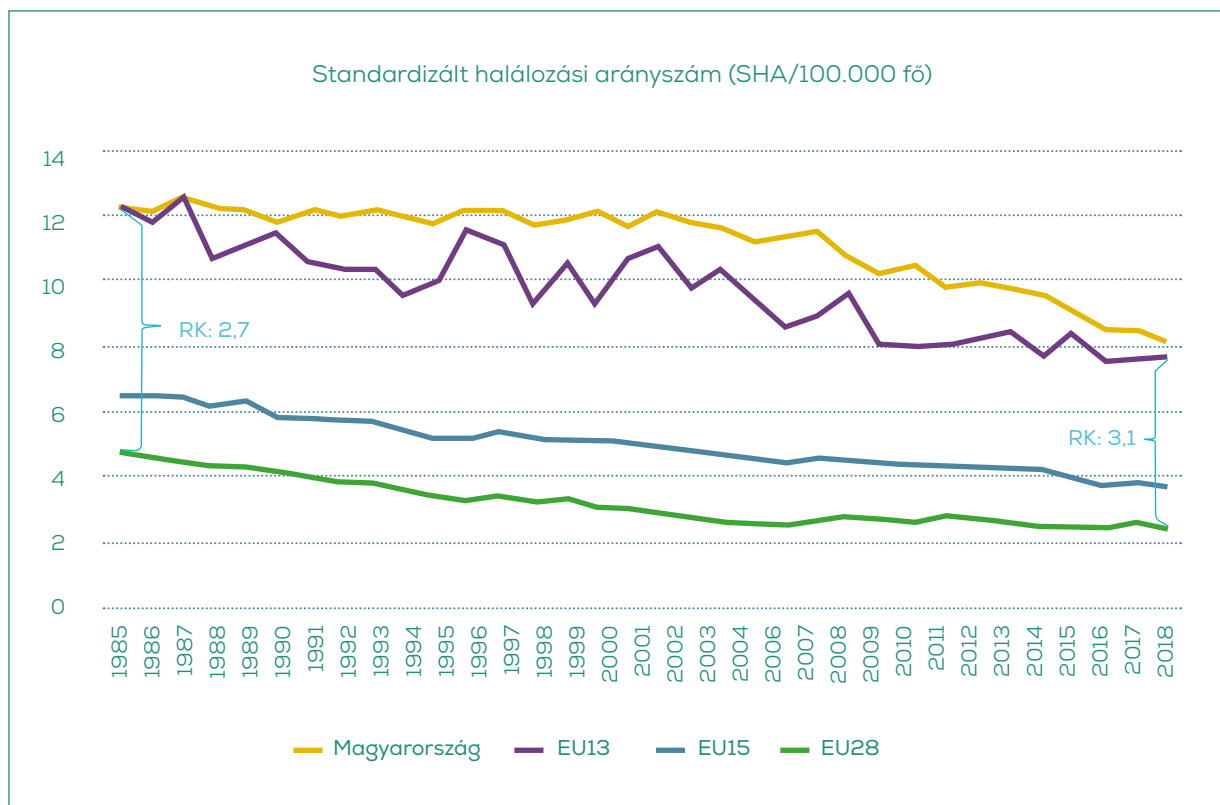
A HPV kóroki szerepe a méhnyakrák etiológiájában bizonyított (zur Hausen 1977; Bosch 2006). A HPV

egy több, mint 200 vírusból álló csoport, a szexuális úton terjedő HPV típusok két csoportba, alacsony (low-risk) és magas kockázatú (high-risk) csoportba sorolhatók. Az alacsony kockázatú HPV-k többnyire nem okoznak betegséget. Néhány alacsony kockázatú HPV genotípus szemölcsöket okozhat a nemi szerveken, a végbélnyíláson, a szájban vagy a torokban vagy azok környékén. A magas kockázatú HPV-k többféle ráktípust okozhatnak. Körülbelül 14 magas kockázatú HPV-típus létezik, köztük a HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68 típus. Ezek közül kettő, a HPV16 és a HPV18 felelős a legtöbb HPV-vel kapcsolatos rosszindulatú daganatos megbetegedésért (National Cancer Institute, 2023).

Az európai ajánlások szerint a méhnyakrák elsődleges szűrési módszereként a méhnyaki minta citológiai vizsgálata és/vagy 35 éves kor felett a HPV DNS kimutatása javasolt (von Karsa, Arbyn, DeVuyst et al., 2015). A hazai irányelvek is támogatják a HPV alapú szűrés bevezetését. A HPV teszt, mint szűrővizsgálati eljárás kellően érzékeny, azaz megbízhatóan jelzi a méhnyak hámon belüli rendellenességeit (Póka, 2018).

Magyarországon a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott új módszertan bevezetésének megfontolása még tervezés alatt áll. A nemzeti megelőzési stratégia bizonyítékokon alapuló folyamatos javítása az európai irányelveknek megfelelő reprezentatív monitoring adatokat igényel. Közleményünkben a Nemzeti Népegészségügyi Központ által koordinált, az EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 „Komplex népegészségügyi szűrések” című projekt keretében, 2019-ben megvalósult felmérés eredményeit mutatjuk be. A vizsgálat célja a méhnyak magas rizikójú humán papillomavírus (high-risk humán papillomavírus, hrHPV) fertőzöttség prevalenciájának feltárása volt a 25-65 éves nők reprezentatív mintáján Magyarországon.

1. ábra: A 25-64 éves nők méhnyakrák okozta halálozása Magyarországon és az Európai Unió egyes régióiban¹, valamint a magyar nők méhnyakrák halálozásának relatív kockázata² az Európai Unió egyes régióinak halálozási átlagához viszonyítva (1985-2018)



EU15: Az Európai Unióhoz 2004 előtt csatlakozott országok;
 EU13: Az Európai Unióhoz 2004 után csatlakozott országok;
 EU28: Az Európai Unió országai;
 Standard populáció: európai standard populáció
²Relatív kockázat (RK): SHA Magyarország / SHA EU15;
 Forrás: WHO HFA adatbázis Elérés: 2023/március/31

Módszer

A hrHPV prevalencia vizsgálat forráspopulációja a magyarországi 25 és 65 év közötti női lakosság (n= 2 855 992 fő) volt, közülük került kiválasztásra 4 000 nő, akik régiós (7 régió), vármegyei (19 vármegye) és településtípus (4 településtípus: főváros, vármegyeszékhely, város, község) szerint alkották a reprezentatív mintát (2. ábra). A mintaválasztás többlépcsős, rétegzett mintavételi eljárással történt, a kritériumoknak megfelelő személyek random beválogatásával. A vizs-

gálat 2018. október és 2019. április között zajlott, melynek során a résztvevők körében (4 000 fő) HPV kimutatására irányuló mintavételre, valamint a hrHPV molekuláris biológiai módszerekkel (PCR) történő kimutatására került sor, a 14 hrHPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) genotípus egyedi kimutatásával. A laboratóriumi elemzést a Synlab Hungary Kft. végezte. A méhnyaki mintavétel a Rovers® Cervex-Brush® Combi RT mintavételi

eszközzel, a Thinprep® Preservcyt® mintatárolóba levett folyadék alapú citológiai mintavételi eljárással (LBC – Liquid Based Cytology) történt.

A mintavételt végző egészségügyi szolgáltatók a közösségek esetében a védőnői szolgálatok és annak méhnyakszűrés végzésére működési engedéllyel és a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel (NEAK) között finanszírozási szerződéssel rendelkező védőnői, a városok esetében pedig a nőgyógyászati szakrendelések szülész-nőgyógyász szakorvosai voltak.

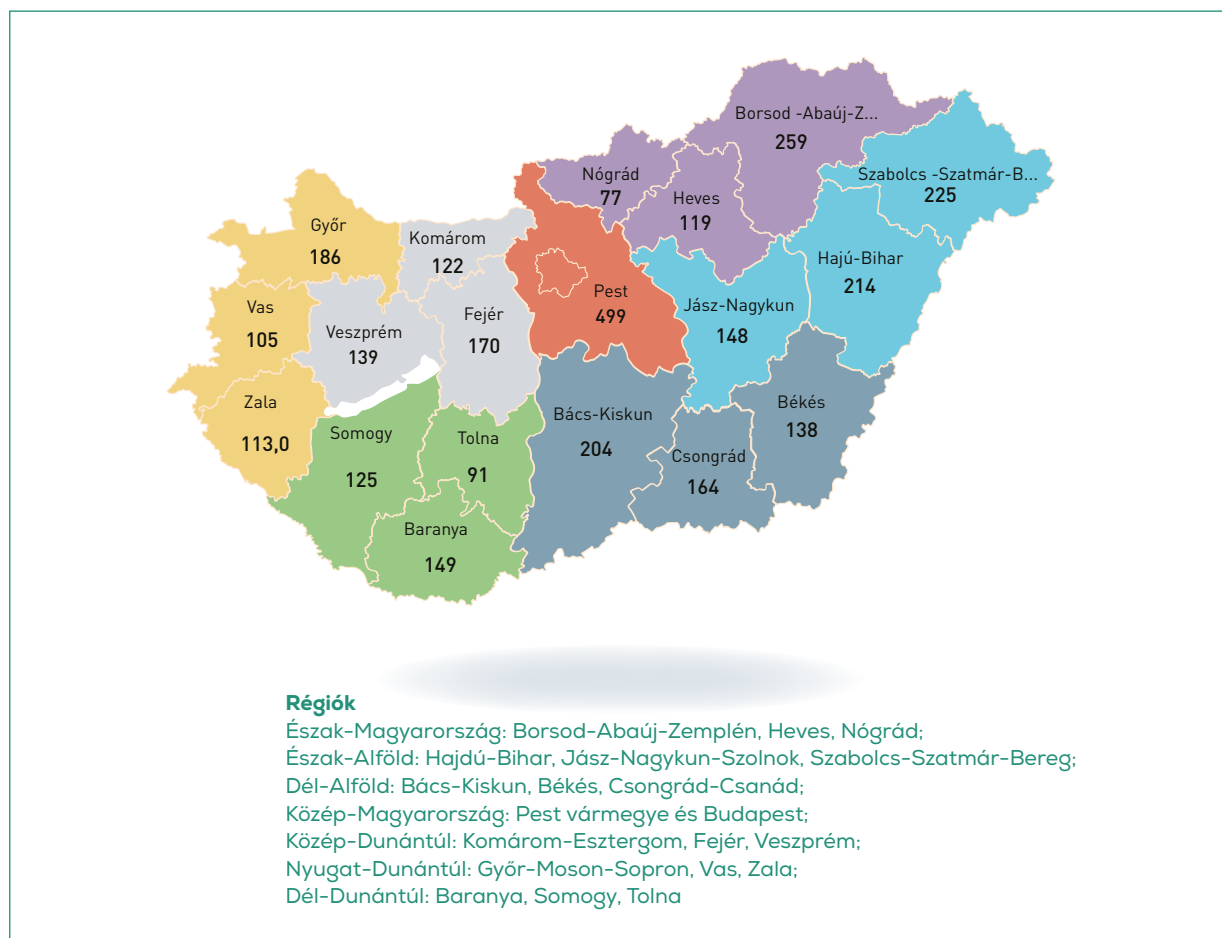
A leíró statisztikai elemzés során gyakorisági mutatókat képeztünk az egyes változók vonatkozásában. Az összefüggés vizsgálat során varianciaanalízist (ANOVA), valamint logisztikus regressziós modellt alkalmaztunk.

A vizsgálat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETTKB: 61407-2/2016/EKU számú) etikai engedélyével, és a résztvevők írásbeli beleegyezésével került megvalósításra.

Eredmények

A hrHPV prevalencia vizsgálat reprezentatív mintája 4000 nő volt, a minta elemszáma régiós és vármegyei bontásban a 2. ábrán látható.

2. ábra: A minta elemszáma vármegyéenként és a 7 régióban Magyarországon (n=4 000)



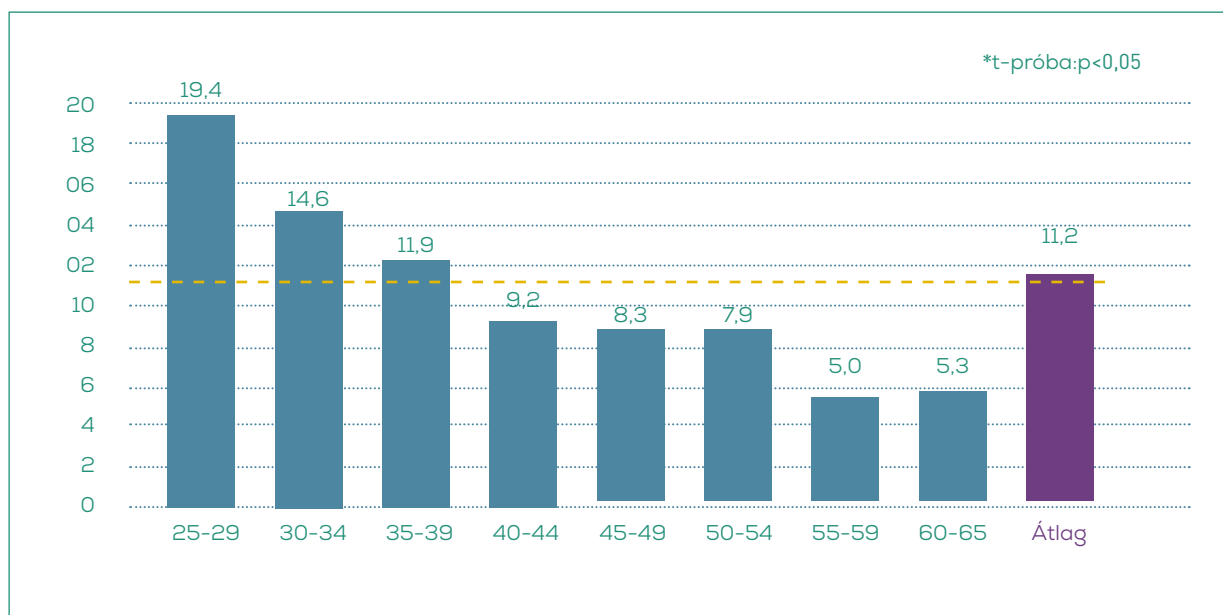
A hrHPV prevalenciája korcsoportonként

A vizsgált adatok elemzése során megállapítottuk, hogy a hazai 25-65 éves női lakosság körében a magas kockázatú HPV genotípusok átlagos prevalenciája 11,2% -os gyakoriságot mutatott, a 4 000-ból összesen 446 minta volt pozitív. Ez közel áll a világ átlagához (11,7%), de a kelet-európai átlaghoz viszonyítva (21,4%) alacsonyabb (Forman et al., 2012).

A magas rizikójú HPV pozitívítás előfordulása a fiatalabb életkorokban gyakoribb volt, életkor szerint a legmagasabb értéket a 26 évesek esetében (28,0%) találtuk, 5 éves korcsoportos bontásban pedig szintén a legfiatalabb (25-29 éves) korcsoportban volt a leggyakoribb (19,4%). Az országos átlaghoz képest szig-

nifikánsan (t-próba: $p < 0,05$) magasabb értéket a 35 évesnél fiatalabb, alacsonyabb értéket pedig a 45 éves és idősebbek körében találtunk. (3. ábra). Az életkor növekedésével a hrHPV pozitívítási aránya előbb meredeken, majd kisebb mértékben csökken a 20-29 éves korosztály közel 20%-áról a 40-44 évesek valamivel 10% alatti, majd az 55 év feletti 5% körüli szintjére. A teljes populációra vonatkozó ANOVA teszt alapján az életkor ($p < 0,001$) hatása szignifikánsnak mutatkozott. Logisztikus regressziós modellünkben az életkor évenkénti növekedése 0.96-szorosára változtatja (vagyis 4%-kal csökkenti) a hrHPV pozitívítás esélyét, a többi változó rögzített értéke mellett.

3. ábra: A hrHPV prevalenciája Magyarországon korcsoportos bontásban (%) (n = 4000)

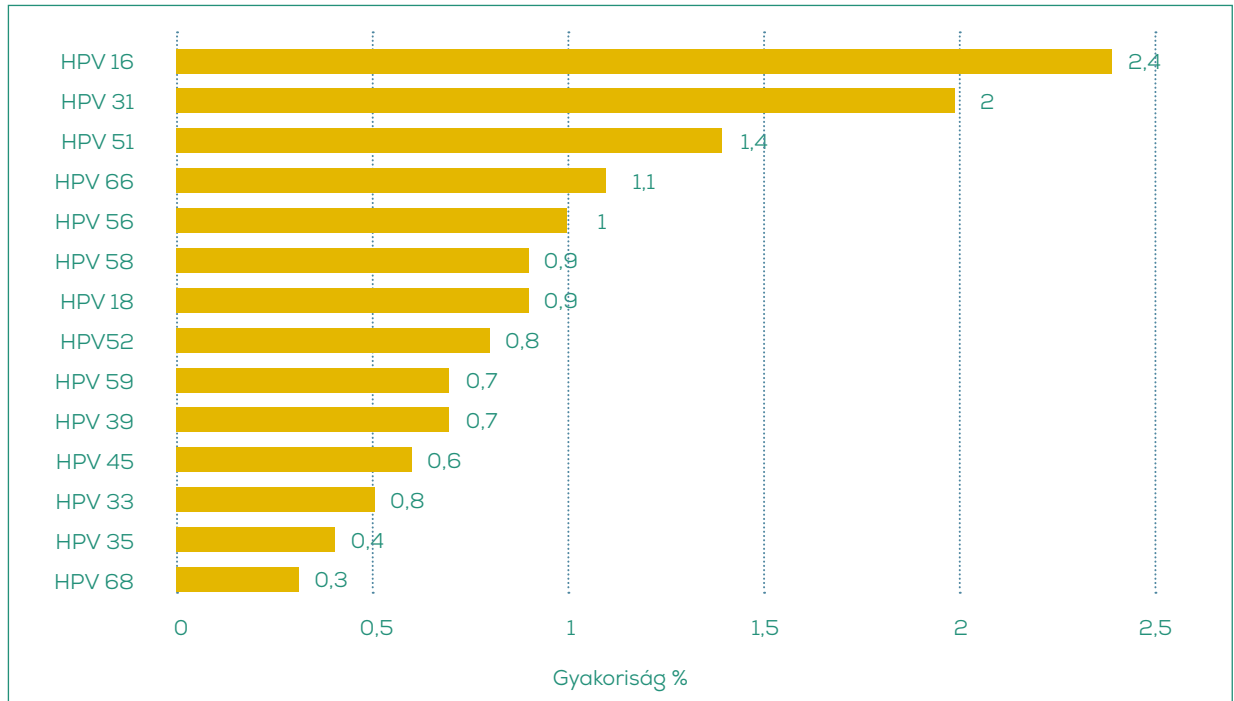


Genotípus szerinti prevalencia

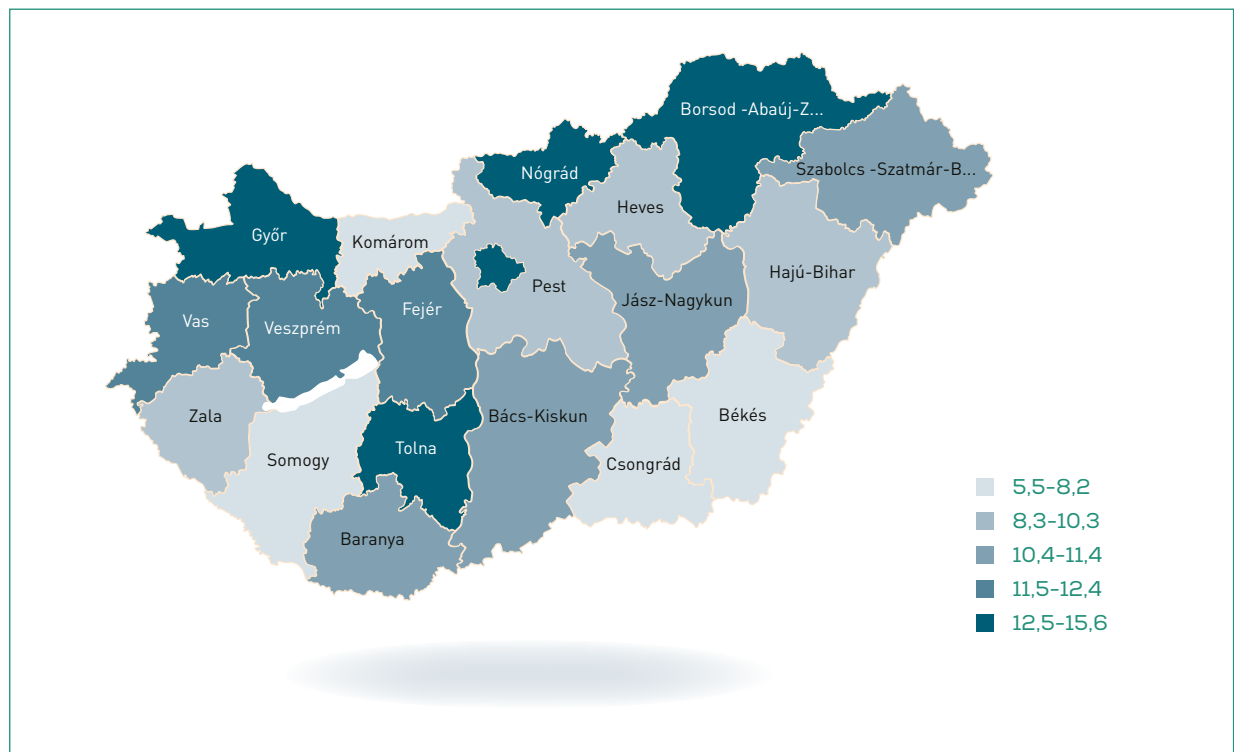
Az egyes hrHPV-típusok jelentősen eltérő prevalenciája és típus-specifikus onkogén kockázata indokolja a szűrésben az egyedi genotipizálás jelentőségét, hiszen az azonos hrHPV-típussal hosszabb ideig (több évig) fennálló fertőzöttség jelenti a rákmegelőző állapotok emelkedett kockázatát, nem önmagában bármelyik hrHPV-csoportba tartozó (adott esetben más

és más) típus jelenléte az egymás után következő szűrési időpontokban. A vizsgálat eredményei alapján a hrHPV genotípusok közül az első három leggyakoribb genotípus a HPV 16 (2,4%), a HPV 31 (2%), a HPV 51 (1,4%) volt Magyarországon, a 25-65 éves korú nők körében (4.ábra).

4. ábra: Az egyes hrHPV genotípusok prevalenciája Magyarországon a 26-65 éves korú nők körében (%) (n=4000)



5. ábra: A hrHPV prevalenciája vármegyéenként (n=4000) (%)



A hrHPV prevalencia földrajzi eloszlása

Az összes magas rizikójú HPV genotípus fertőzés előfordulását vármegyei bontásban vizsgálva megállapítható, hogy a legmagasabb a gyakoriságot Nógrád (15,6%) vármegyében mértük, a legkedvezőbb helyzetben Csongrád (5,5%) vármegye volt, ahol a legalacsonyabb értéket találtuk (5.ábra). A mintába kerülő

nők lakhelyük településének jogállása szerint a főváros emelkedik ki 13,7%-os hrHPV prevalenciával, a többi település típus közül a községekben a legalacsonyabb a hrHPV fertőzöttek aránya 9,2%-kal. A vármegyei jogú városokban, valamint a városokban közel azonos, 10% körüli prevalencia volt kimutatható.

Megbeszélés

Az európai méhnyakszűrési ajánlásokat követve több hazai javaslatot is publikáltak a hrHPV vizsgálat önálló szűrőtesztként való alkalmazására a méhnyakszűrésben Magyarországon (Koiss et al., 2017; Póka 2018). A publikált útmutatók életkor-specifikus szűrést javasoltak. A hrHPV-alapú elsődleges szűrés bevezetése 30-65 éves kor között indokolt, mert a HPV-átfertőzöttség az életkor emelkedésével csökken, azonban a fertőzés transzformáló jellege miatt a súlyos fokú rákmegelőző állapotok kockázata fokozódik. Amennyiben a HPV-teszt eredménye negatív, a következő szűrés időpontja minimum öt év múlva lenne esedékes a hazai és számos nemzetközi protokoll javaslatai szerint (Huh et al., 2015; Karsa et al., 2015; Koiss et al., 2017; Póka 2018).

Azonban a korszerű, HPV alapú szűrési módszertan alkalmazása sem hozhatja el a kívánt mortalitás csökkenést, abban az esetben, ha a szűrővizsgálaton a női lakossági részvételi aránya nem megfelelő (Csákvári et al., 2023). Ezért szükség van a helyi szükségleteknek megfelelő célzott intervenciókra az egészségügyi alapellátásban, a háziorvosok, védőnők, a közösségi ápolók fokozottabb részvételére a szűréssel kapcsolatos egészségkommunikációban. Ezzel elősegíthető, hogy a lakosság a megfelelő információ alapuló tudatos döntést tudjon hozni a szűrésen való részvételről és az oltás beadásáról, különös tekintettel a nehezen elérhető hátrányos helyzetű, kistelepüléseken élő, és az etnikai kisebbségekhez tartozók számára (Pakai

et al., 2022; Pakai et al., 2018; Pakai et al., 2017). 2016-ban bevezetésre került a nonavalens HPV oltás, mely 7 hrHPV (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) és 2 lrHPV (6, 11) típust tartalmaz (Yang és Bracken 2016). A 7 hrHPV típus együtt a méhnyakrákok 90%-át okozza (Pitisuttithum és Velicer 2015), így az oltottak körében mind a HPV fertőzések, mind a méhnyakrákos esetek számának jelentős csökkenése várható. A legújabb európai irányelv a méhnyakrák HPV szűrése és HPV oltás témában kiemeli az oltási programok folyamatos monitorozásának és értékelésének szükségességét (Karsa, Arbyn és Vuyst 2015). Összességében megállapítható, hogy Magyarországon a 25-65 éves korcsoportban a hrHPV vel fertőzött személyek aránya 11,2% volt 2019-ben.

A méhnyak hrHPV prevalencia vizsgálat részletesebb eredményeit közöltük a Pathology and Oncology Research című folyóiratban (Fogarasi et al., 2022). Vizsgálatunk szolgáltatta az első, földrajzilag reprezentatív, genotípus-specifikus hrHPV prevalencia alapadatbázist Magyarországon, melynek további feldolgozása alátámasztásként szolgálhat a méhnyak szűrővizsgálat módszertanának fejlesztésére irányuló lehetséges beavatkozások tervezéséhez.

Forrás: A vizsgálat az EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 „Komplex népegészségügyi szűrések kiemelt projekt” keretében valósult meg

Szerzői munkamegosztás

Gyulai Anikó: tervezés, koncepció, statisztikai elemzés, szerkesztés, adatfeldolgozás, kézirat megírása

Moravcsik-Kornyicki Ágota: koncepció, statisztikai elemzés, adatfeldolgozás, szakértés

Benczik Márta: koncepció, adatfeldolgozás, elemzés, szakértés

Kocsis Adrienn Nikoletta: koncepció, adatfeldolgozás, elemzés, szakértés

Kósa Zsigmond: tervezés, koncepció, szakértés

Felhasznált irodalom

- Arbyn, M., et al. (2009). Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *European Journal of Cancer*, 45(15), 2640–2648.
- Bosch, XF, Qiao, Y-L., Castellsagué, X. (2006). The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 94(S 1), S8-S21.
- Bray, F, Ferlay, J., Soerjomataram, I, Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries *CA Cancer Journal for Clinicians*, 70(4),313. doi.org/10.3322/caac.21492
- Bray, F, Loos, A.H., McCarron, P., et al. (2005). Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 14(3), 677–86.
- Csákvari, T., Gyenesé, D., Elemer, D., Pónusz-Kovács, D., Boncz, I. (2023). A méhnyakrák epidemiológiai mutatói 2000–2019 között Magyarországon megfigyelhető változásának elemzése nemzetközi összehasonlással. *Lege Artis Medicinae*, 33(3), 87–95. doi.org/10.33616/lam.33.0087
- Fogarasi, A.I., Benczik, M., Moravcsik-Kornyicki, Á., Kocsis, A., Gyulai, A. & Kósa, Z. (2022). The Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus in Hungary—A Geographically Representative, Cross-Sectional Study. *Pathology and Oncology Research*, 28. 1610424. doi:10.3389/pore.2022.1610424
- Forman, D., de Martel, C., Lacey, C.J., Soerjomataram, I., Lortet-Tieulent, J., Bruni, L., et al. (2012). Global burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine*, 30(S.5), F12–F23. doi:10.1016/j.vaccine.2012.07.055
- Huh, W.K., Ault, K.A., Chelmow, D., Davey, D.D., Goulart, R.A., Garcia, F.A., Kinney, W.K., Massad, L.S., Mayeaux, E.J., Saslow, D., Schiffman, M., Wentzensen, N., Lawson, H.W., Einstein, M.H. (2015). Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecologic Oncology*, 136(2), 178-182.
- Karsa, L., Arbyn, M., De Vuyst, H., Dillner, J., Dillner, L., Franceschi, S., Patnick, J., Ronco, G., Segnan, N., Suonio, E., Törnberg, S., & Anttila, A. (2015). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research*, 1, 22–31. doi:10.1016/j.pvr.2015.06.006
- Koiss, R., Boncz, I., Hernádi, Z., Szentirmay, Z. (2017). [Proposal for the modernization of cervical screening procedure in Hungary]. *Orvosi Hetilap*, 158(52), 2062-2067.
- Läärä, E., Day, N. E., Hakama, M. (1987) Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*, 1(8544), 1247–1249. doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92695-x
- Miller, A.B. (1993). Cervical cancer screening programmes. Managerial guidelines, Geneva: World Health Organisation; ISBN: 9241544473. apps.who.int/iris/handle/10665/39478 Letöltve: 2023/05/22.
- National Cancer Institute (NIH NCI) <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer> Letöltve: 2023/05/22.
- 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.
- Pakai, A., Novákné Szabó, Sz., Karácsony, I., Vajda, R. (2018). Roma nők ismereteinek felmérése védőnői körzetben a méhnyakrák és kockázati tényezőivel kapcsolatban. *Romológia*, 6(16-17), 76-97. 22 p.
- Pakai, A., Mihály-Vajda, R., Horváthné Kivés Zs., Szabó, K., Gabara, E. Oláh, A., Zrínyi, M., Újváriné, S. A. (2022). Predicting cervical screening and HPV vaccination attendance of Roma women in Hungary: community nurse contribution is key. *BioMed Central Nursing*, 21, (36), doi:10.1186/s12912-022-00813-5
- Pitisuttithum, P., Velicer, C., Luxembourg, A. (2015). 9-Valent HPV vaccine for cancers, pre-cancers and genital warts related to HPV. *Expert Review of Vaccines*, 14(11), 1405-1419.
- Póka, R. (2018). Méhnyakszűrés. Nemzetközi körkép és javaslat a hazai irányelvek fejlesztésére. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 81(1), 38-46.
- Quinn, M., Babb, P, Jones, J., Allen, E. (1999). Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *British Medical Journal*, 318(7188), 904-908.
- World Health Organization (WHO) (2019). Global strategy towards eliminating cervical cancer as a public health problem. Draft. Geneva, 16

December 2019. <https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cerv-cancer-elimin-strategy-16dec-12pm.pdf> [letöltve: 2023.03.31.]
World Health Organization (WHO HFA) European mortality database (MDB) <https://gateway.euro.who.int/en/datasets/european-mortality-database/> Letöltve: 2023/03/31.

Yang, D.Y., Bracken, K. (2016) Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Canadian Family Physician Médecin de Famille Canadien*, 62(5),399-402.

zur Hausen, H. (1977). *Human papilloma viruses and their possible role in squamous cell carcinomas*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*,78(1), 1-30