

**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 indokoltá 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 hatékonyan 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 metódika, 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 gyajúja 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” ( $\chi^2_{\text{privát szakorvos}}=217,26$ ,  $f=2$ ,  $p<0,001$ , Cramer  $V=0,47$ ,  $p<0,001$ ,  $\chi^2_{\text{életkor}}=47,81$ ,  $f=8$ ,  $p<0,001$ , Cramer  $V=0,16$ ,  $p<0,001$ ,  $\chi^2_{\text{gyermekek szám}}=25,38$ ,  $f=10$ ,  $p=0,005$ , Cramer  $V=0,11$ ,  $p=0,005$ ,  $\chi^2_{\text{szűrés gyakorisága}}=35,44$ ,  $f=10$ ,  $p<0,001$ , 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 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 folyadékalapú 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 hullámszintet 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 szekciójá, 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 folyadékalapú citológiai minták feldolgozására, korszerű értékelésére, HPV-típusozására 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.

- 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.
- 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 szűrésnek 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.

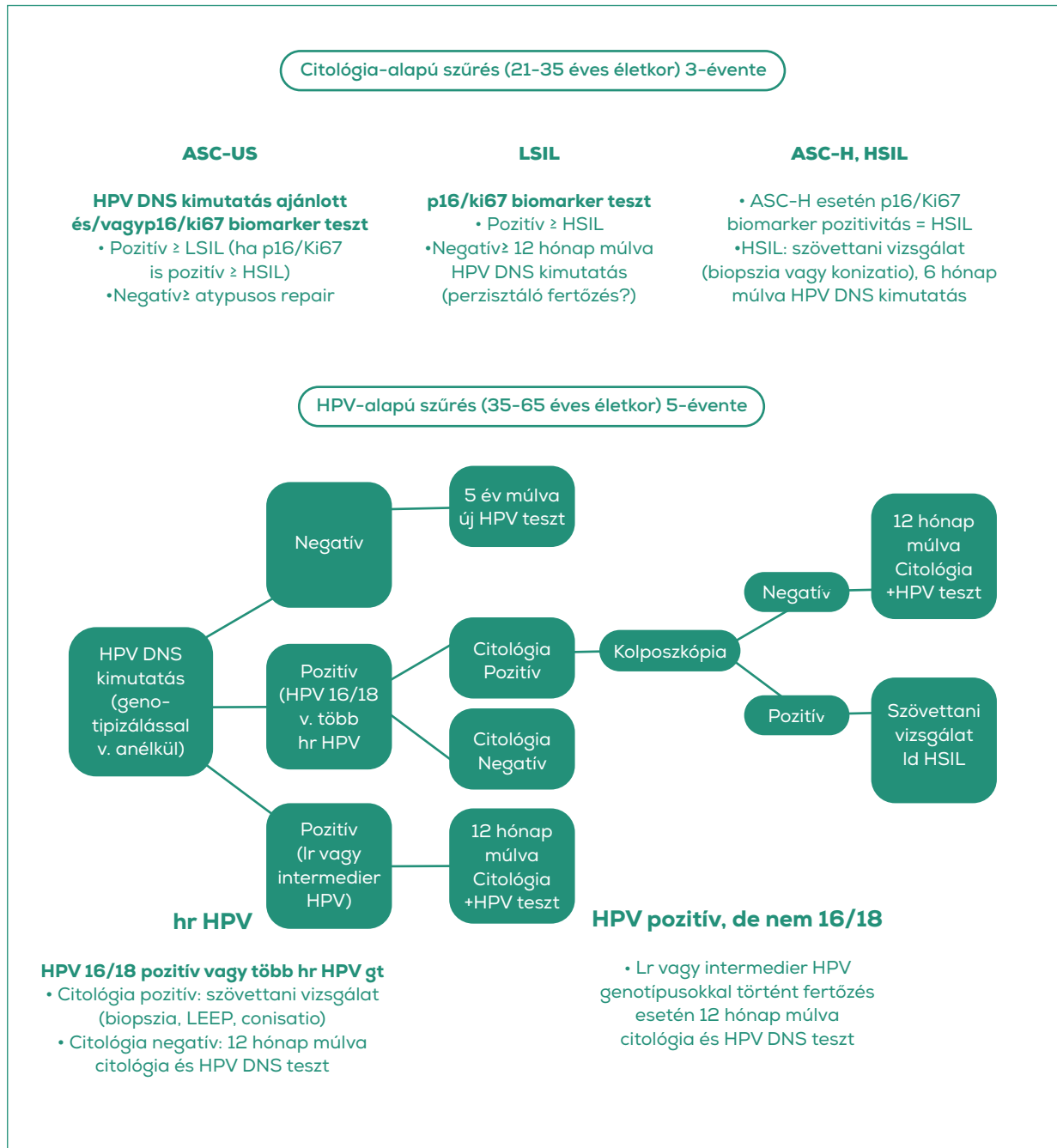
A 2003-ban publikált uniós ajánlások batorítják olyan új szűrés stratégiák bevezetését, amelyek prospektív randomizált vizsgálatokban hatékonyak bizonyultak (5).

- Az irodalom tanúsága szerint az európai országok közül Svédország, Nagy-Britannia, Hollandia, Olaszország, Franciaország, Finnország és Norvégia már bevezette a HPV-alapú szűrést és Kanadában, Ausztráliában és Új-Zélandon is megtörtént a méhnyakrákszűrés technológiaváltása. Magyarország történetileg azon országok közé tartozik, amelyek elsők között vezették be a szervezett méhnyakrákszűrést. 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 papillomavirus-based 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, Annkathryn 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.