

A méhnyakrák hatékonyabb megelőzésének kihívásai a hazai egészségügyi ellátó rendszerben – következtetések egy reprezentatív papillomavírus prevalencia felmérés eredményeiből

Doktori értekezés
Dr. Fogarasi István András

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Mentális Egészségtudományi Doktori Tagozat



Témavezető: Dr. habil. Belicza Éva, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Koiss Róbert, Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Fogarasi-Grenczer Andrea, Ph.D., főiskolai docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Kovács József, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Pénzes Melinda Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Benczik Márta Ph.D., főorvos

Budapest, 2025

1. Bevezetés

1.1. A méhnyakrák epidemiológiai jellemzői és etiológiája

Magyarországon a méhnyakrák életkor szerint standardizált prevalenciája és halálozása jelentősen nagyobb az európai átlagnál. Az elmúlt 20 évben átlagosan évente 1104 rosszindulatú daganatot regisztráltak hazánkban a méhnyak anatómiai területén, és közel 500 nő veszíti életét ebből az okból, a tendencia alig csökken, illetve hullámzó. A méhnyakdaganatok kezelésére a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő több mint 1,2 milliárd forintot költ évente.

A nők több mint 80%-a élete során átesik humán papillomavirus (HPV) fertőzésen, amelyből az esetek nagy többségében felgyógyul, transziens fertőzés esetén a vírust a gazdaszervezet immunrendszere eliminálja. A kisebb arányban létrejövő perzisztáló fertőzés nagy kockázatú HPV típusokkal ezzel szemben 8-10 év alatt a bazális hámsejt transzformációján keresztül rákmegelőző állapotokhoz, beavatkozás nélkül pedig végső esetben rosszindulatú daganathoz vezethet.

1.2. A méhnyakrák megelőzésének lehetőségei

Magyarországon 2006-tól kezdődően háromféle HPV elleni védőoltás került forgalomba. 2014-től a 12–14 éves lányok számára az oltás már térítésmentesen biztosított, körükben az átoltottság 80% körüli, ennél idősebbek számára térítés ellenében alkalmazható. Az oltóanyag nem véd minden nagy kockázatú HPV típus ellen. Ha az oltás időpontjában a vizsgált személy egy vagy több HPV-típussal már megfertőződött, a védőhatás az adott, oltással lefedett típus ellen sem bizonyított.

A kenetcitológia értékelése mellett a HPV kimutatásán alapuló szűrés bevezetését több nemzetközi ajánlás támogatja, annak nagyobb érzékenysége és negatív prediktív értéke miatt, ez ritkább szűrési intervallumokat is enged. A szűrés nem csak szakorvosokon keresztül végezhető.

Az Egészségügyi Világszervezet 2020-ban meghirdette a méhnyakrák felszámolását, mint kiemelt népegészségügyi célt.

2. Célkitűzés

A szűrési protokoll hazai átalakítása a tervezett változtatás (HPV alapú szűrés bevezetése) hatásainak követése érdekében reprezentatív kiinduló adatokat tesz szükségessé. A korábbi hazai HPV prevalencia adatok nem reprezentálják az ország lakosságát, így nem alkalmasak népegészségügyi szintű döntéshozatal megalapozására.

Kutatásunk átfogó célja hazánk első földrajzilag reprezentatív, HPV típusok szerinti prevalencia adatbázisának létrehozása, demográfiai és epidemiológiai adatgyűjtéssel és ilyen összefüggések elemzésével kiegészítve. Célunk ezen kívül a védőnők által elért populációnak az összevetése a szakorvosok pácienseivel, valamint a védőoltást megelőző betegtájékoztatás dilemmát okozó néhány jogi, etikai szempontjának elemzése.

Célkitűzések és kapcsolódó hipotézisek:

1. Célkitűzés: A nagy kockázatú HPV típusokkal való átfertőzöttség feltérképezése keresztmetszeti, obszervációs vizsgálattal Magyarország megyei és településtípusai szerint, 4000 méhnyaki minta levételével és laboratóriumi feldolgozásával, az ország 25-65 éves női szűrési korcsoportjára lakóhely szerint reprezentatívan.

Hipotézisek: szignifikáns különbségek vannak az egyes megyék és egyes településtípusok között a HPV prevalenciában.

2. Célkitűzés: A legmagasabb iskolai végzettségről és az életkorról rögzített demográfiai adatok összefüggéseinek feltárása a HPV pozitivitással. Az irodalomból ismert életkorral való szoros összefüggés matematikai modellezése ennek a hatásnak a kiszűrésére, a többi változó önálló hatásának kimutatására.

Hipotézisek: szignifikáns különbségek vannak egyes életkori és iskolázottsági csoportok között a HPV prevalenciában.

3. Célkitűzés: Az esetleg kapott HPV elleni védőoltás idejéről, típusáról rögzített epidemiológiai anamnesztikus adatok, valamint a HPV prevalencia összefüggéseinek feltárása.

Hipotézisek: szignifikánsan alacsonyabb a HPV prevalencia a HPV elleni oltásban részesültek körében. Az adott oltással lefedett HPV típusok nem fordulnak elő az érintettekben.

4. Célkitűzés: A nagy kockázatú HPV típusok hazai prevalenciájának megállapítása egyenként is. A többes HPV fertőzések gyakorisági arányának megismerése. Az egyes típusok előfordulási arányának leírása a többes fertőzésekben.

Hipotézisek: A leggyakoribb HPV típusok megfelelnek a nemzetközi irodalmi adatoknak. Az egyes típusok prevalenciájukkal arányosan fordulnak elő többes fertőzésekben is.

5. Célkitűzés: A védőnők által és a szakorvosok által levett minták közötti különbségek feltárása a HPV pozitivitási arány, a mérési eredménytelenség, a mintát adó nők átlagéletkora, iskolázottsága, a HPV elleni oltottság, valamint a legutóbbi méhnyakszűrés ideje és eredménye tekintetében.

Hipotézisek: A védőnők nagyobb arányban érik el a célcsoport idősebb, szűrésen régebben részt vett, alacsonyabb iskolázottságú alcsoportjait. A védőnői minták eredménytelenségi aránya nem különbözik szignifikánsan a szakorvosokétól.

6. Célkitűzés: A releváns szakmai szervezetek álláspontjának, ajánlásának, érveinek feltárása a HPV elleni védőoltás beadását megelőző HPV szűrés indokoltságával kapcsolatban.

Hipotézis: A szakmai szervezetek orvosszakmai szempontok alapján nem tartják szükségesnek a HPV szűrését a HPV elleni védőoltás beadását megelőzően.

3. Módszerek

A 4000 fős mintaméret meghatározása a forráspopuláció nagysága, a várható prevalencia és az elvárt mérési pontosság alapján történt, egyensúlyt teremtve a reprezentativitás és a mintagyűjtés felmerülő költségei között.

Népszámlálási adatokból kiindulva egy mátrixban előre meghatároztuk, hogy hány páciensre lesz szükség egyenként a 19 megyéből, és azokon belül rétegezetten a 4 főbb településtípusból (főváros, megyei jogú város, város, község), amely tükrözi a hivatalos, nyilvánosan hozzáférhető demográfiai adatokat a 25–65 éves nők körében.

Összesen 4731 méhnyaki minta levétele történt meg nyolc hónap alatt, 2018 decemberétől 2019 júliusáig, amíg rendelkezésre nem állt a 4000 földrajzilag reprezentatív, valid mérési eredménnyel rendelkező minta. Kizárási kritériumot jelentett a méheltávolítás, immunszuppresszív kezelés; az elmúlt 2 hónapban történt szülés, a méhnyakat érintő műtét vagy mintavétel; és a fennálló menstruáció.

A méhnyaki minták levételét országszerte véletlenszerűen kiválasztott összesen 85, szakhatósági engedéllyel rendelkező hely: 45 egészségügyi intézmény 169 szülész-nőgyógyász szakorvosa és 40, az erre vonatkozó képzést korábban teljesítő védőnő végezte (minden megyében átlagosan 2–3 intézmény és 2–3 védőnői körzet).

A mintavételt Rovers Cervex-Brush Combi RT mintavételi eszköz segítségével, szobahőmérsékleten szállítható ThinPrep PreservCyt folyadék alapú citológiai mintatároló edényzetbe végezték.

A laboratóriumi feldolgozás a HPV Confidence HPV-X és Roche Linear Array HPV Genotyping klinikailag validált, kereskedelmi forgalomban hozzáférhető, CE IVD jelzésű molekuláris tesztekkel történt, két lépésben, összesen 12 nagy kockázatú és 2 valószínűleg nagy kockázatú HPV típus kimutatásával.

A mérés technikai validálását non-template előkészítés és PCR kontroll, humán DNS kontroll, belső kontroll, PCR pozitív kontroll, és keresztszennyeződési határérték szolgálta.

Az adatgyűjtés része volt egy, a mintavétellel párhuzamos, anonim kérdőíves felmérés a résztvevők további demográfiai (bejelentett állandó lakóhely települése, születési idő, legmagasabb iskolai végzettség) és anamnesztikus adatainak (a kórelőzményben a méhnyakat érintő műtét, mintavétel, legutóbbi kenetcitológia ideje és eredménye, az esetleg kapott HPV védőoltás ideje, típusa) rögzítése. Ezekből független változókat képezve vizsgáltuk a nagy kockázatú HPV prevalencia, mint függő változó összefüggéseit.

Az adatbázis elemzése során leíró statisztikai módszerekkel kiszámítottuk az egyes változókra jellemző előfordulási arányokat. Az összefüggések erősségének vizsgálatára a változópártól függően khi-négyzet próbát (Pearson), illetve t-próbát (Student) alkalmaztunk, az eredményt $p < 0,050$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Több változó közötti kapcsolat modellezésére analitikai módszerként a varianciaanalízist és a logisztikus regressziós modellt (Wald) választottuk, az esélyhányadosok meghatározásával.

A minta- és adatgyűjtés a páciensek dokumentált tájékoztatást követő beleegyezése alapján történt, etikai engedéllyel rendelkező bevonási és mintavételi protokoll útmutatásai szerint (ETT TUKEB száma 61407-2/2016/EKU). A kutatás az EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 számú Komplex Népegészségügyi Szűrések Program keretében és annak anyagi támogatásával valósult meg.

A HPV elleni oltás előtti tájékoztatás felvetődött jogi, etikai dilemmáinak megvizsgálása érdekében összevetettük a releváns szakmai szervezetek erre vonatkozó ajánlásait, az érintett oltóanyagok alkalmazási dokumentációját, valamint az egészségügyi törvény tájékoztatásra vonatkozó szakaszát.

4. Eredmények

4.1. Földrajzi eloszlás

Az országos nagy kockázatú HPV prevalenciát 11,15%-nak mértük mintánkon. A hazai 25–65 éves női populáció tényleges életkori eloszlásához igazítva ez 9,73%-ra csökkent.

Nógrád 15,58% ($p=0,0003$) és Tolna 14,29% ($p=0,0291$) vármegyékben szignifikánsan magasabb, Csongrád-Csanád 5,49% ($p=0,0291$) és Somogy 6,40% ($p=0,0163$) vármegyékben szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk az országos átlaghoz képest, életkori korrekció nélkül.

4.2. Életkori összefüggések

A nagy kockázatú HPV prevalencia az életkorral csökkent, a 25–29 évesek 19,43 %-áról, a 30–34 évesek 14,63 %-án, a 35–39 évesek 11,94 %-án, a 40–44 évesek 9,16 %-án, a 45–49 évesek 8,35 %-án és az 50–54 évesek 7,85 %-án keresztül fokozatosan, egészen az 55–59 évesek 5,00 és a 60 év fölöttiek 5,26 % -áig.

A minta koreloszlásának összevetése a népszámlálásból továbbvezetett korfa adatokkal azt mutatta, hogy a minta betöltött 50 éves korig felülreprezentálta a lakosságot, míg 51 éves kortól alulreprezentálta. Az egyes életkori csoportokat súlyoztuk, hogy a minta egésze képviselje a hazai népességbeli arányokat.

A HPV pozitivitás esélyének változása az életkor minden egyes következő évével nem különbözött szignifikánsan a 4%-tól (esélyhányados=0,96) a szűrési korosztályban. Ezzel a modellel korrigálva a kapott HPV prevalencia adatokat, elérhető volt az életkor szignifikáns hatásának kiszűrése.

A községi településtípus alacsonyabb HPV prevalenciával (9,2%) járó hatása így is szignifikánsnak ($p=0,036$) mutatkozott a fővároshoz képest, míg a megye hatása ($p=0,243$) nem. Az országos átlagtól szignifikánsan eltérő HPV prevalenciájú 4 megye eltérései az életkori hatás kiküszöbölésével már nem szignifikánsak (*Hipotézis 1.*).

4.3. Iskolai végzettség

A magasabb iskolai végzettség nagyobb HPV prevalenciával társult: a főiskolai vagy egyetemi végzettséggel rendelkező nőknél 12,8 % volt a HPV prevalencia, szemben a 8 általánosnál is alacsonyabb végzettségűek 6,7%-ával.

Szignifikáns különbség csak a 8 általánossal rendelkezők és a felsőfokú végzettségűek között volt (esélyhányados=0,550, $p=0,013$), az életkori hatás kiküszöbölése után is (*Hipotézis 2.*).

Ha részben összevonjuk az iskolázottsági csoportokat, a felsőfokú (főiskolai vagy egyetemi diploma) mellett középfokú (érettségivel vagy érettségi nélkül), és alapfokú (8 általános vagy kevesebb) végzettségűekre, utóbbiak HPV prevalenciája sorrendben 10,99% és 7,16%.

4.4. Előzetes védőoltás

174 nő (4,35%) részesült előzetesen HPV elleni védőoltásban, közülük 55 (32%) a 4 komponensű; 47 (27%) a 2 komponensű; 16 (9%) pedig a legújabb, 9 komponensű védőoltást kapta; 56 (32%) nem emlékezett a védőoltás típusára.

Átlagéletkoruk az adatfelvétel időpontjában 36 év volt, míg a védőoltás beadásának időpontjában 27 év. A saját elmondásuk szerint előzetesen beoltottak közül 25 fő volt HPV-pozitív. 11 fő csak olyan HPV típusokkal, amit egyik védőoltás sem fed le, 14 fő a 9 komponensű védőoltással lefedett típusokkal. Közülük 4 fő olyan HPV típussal volt fertőzött, amelyet az általa kapott (2, 4 vagy 9 komponensű) védőoltás lefed (*Hipotézis 3.*).

A HPV-pozitív nők körében a 16-os és/vagy 18-as típussal fertőzöttség prevalenciája 12% (3/25) volt a beoltottak, míg 30% (124/414) a védőoltásban nem részesültek esetében ($p=0,211$).

4.5. Genotípusok

Közvetlenül a 16-os és 31-es genotípus után (amelyek együtt a pozitív minták 39%-át tették ki) gyakoriság szerinti sorrendben egyes, a vakcinákban nem jelenlévő nagy kockázatú HPV genotípusok (51-es, 66-os, 56-os) voltak a leggyakoribbak (együttesen a pozitív esetek 32%-át tették ki).

A 446 nagy kockázatú HPV-pozitív mintából egyetlen típussal volt fertőzött 355 (79,6%). Többszörös fertőzés volt jelen 91 esetben (20,4%); melyek közül 76 (17,0%) kettő, 13 (2,9%) három, két minta (0,5%) pedig négy különböző HPV típussal volt fertőzött egyidejűleg.

Annak aránya, hogy az adott típus többszörös (21,2–51,7%) vagy egyszeres fertőzésekben fordul elő, függetlenül változott az adott típus prevalenciájától. A 33-as, 35-ös, 52-es, 59-es, 66-os, 68-as típusok az átlagosnál nagyobb arányban fordultak elő többes fertőzésekben, szemben a többi típussal (*Hipotézis 4.*).

A két komponensű védőoltás HPV típusai (16-os és/vagy 18-as) 128 nőnél (a pozitív minták 28,7%-ánál) voltak jelen, míg a kilenc komponensű vakcina 7 nagy kockázatú HPV típusa közül egy vagy több 288-nál (a pozitív minták 64,6%-ánál).

Korcsoporttól függően női honfitársaink 3,1–14,1%-a hordozott egy vagy több, a kilenc komponensű védőoltással lefedett típust. A 25–29 éves korcsoportban az egyidejűleg több védőoltás-típussal is fennálló fertőzés aránya (2,5%) magasabb volt, mint a 30–65 éves korcsoportokban együttléve.

Az egyes típusok gyakoriság szerinti sorrendje az egyes életkori csoportok szerint némileg változik. A 40–54 éves korcsoportokban a 31-es típus vette át a vezető helyet.

4.6. Emberi erőforrás szempontok

A 4731 minta közül 905-öt vettek le védőnők, 3826-ot szülész-nőgyógyász szakorvosok. A főváros (824 fő), 19 megyei jogú város (minden megyeszékhely és Nagykanizsa, 903 fő), 124 db város (1541 fő) és 347 db község (1463 fő) lakosai vettek részt a felmérésben a mintavétel idején érvényes településbesorolás szerint.

A 25–29 éves korosztályban a védőnők mintája némileg alulreprezentált, ugyanakkor a 35–39 éves korosztályban magasabban felülreprezentált a szakorvosokénál a korfához képest. A 45–55 éves kor között mindkét szakember-csoport mintája hasonló mértékben kor-szerint alulreprezentált, de az

54 év feletti korcsoportokban a védőnők mintája lényegesen közelebb áll a célcsoport populációs arányához, mint a szakorvosoknál megjelenteké. Ez aláhúzza a szerepüket a viszonylag idősebb korosztály elérésében.

Azoknak a nőknek az átlagéletkora, akik a védőnőknél vették igénybe a méhnyakszűrést, szignifikánsan magasabb volt, mint a nőgyógyásznál járt nők átlagéletkora (43,4 év vs. 39,8 év, $p<0,001$).

Az érettségivel nem rendelkezők aránya szignifikánsan ($p<0,001$) nagyobb volt a védőnői szűrésen részt vevők körében (48%), mint a szakorvosi szűrésen (22%).

A laboratóriumi feldolgozás során eredménytelen 104 minta (2,2%) aránya nem tért el szignifikánsan ($p=0,198$) attól függően, hogy védőnő (2,8%) vagy szakorvos (2,1%) vette a mintát.

A védőnői minták 8,6%-ban, míg a szakorvosi minták 13,9%-ban voltak pozitívak ($p<0,001$). A szakorvosi minták körén belül a községi és a városi lakosok mintáinak pozitivitási aránya nem tért el szignifikánsan egymástól.

A védőnők páciensei közt közel háromszor akkora (21,9%) volt azok aránya ($p<0,001$), akiknél 3 évnél régebben vagy soha nem történt kenetcitológiai méhnyakszűrés, mint a szakorvosi rendeléseken megjelent nők körében (7,6%) (*Hipotézis 5.*).

Szignifikánsan ($p=0,008$) magasabb volt a szakorvosok által vizsgált pácienseknél a nem-negatív citológiai eredmény életük során (4,2%), mint a védőnők pácienseinél (1,9%).

4.7. Betegtájékoztatási szempontok

A szakmai szervezetek nem tartják szükségesnek a HPV szűrését a HPV elleni védőoltás beadását megelőzően, hiszen orvosszakmailag nem ellenjavallt, hogy az is felvegye a védőoltást, aki kimutathatóan hordozza az érintett HPV-vírustípusok bármelyikét. A páciensnek ugyanakkor az egészségügyi törvény alapján joga van az egyénre szabott tájékoztatásra a hatásosságról.

5. Következtetések

Magyarországon 11,15% (életkor szerint reprezentatívan 9,73%) nagy kockázatú HPV prevalenciát mértünk, ami hasonló a világátlaghoz, magasabb, mint az európai átlag, és valamivel alacsonyabb a közép-kelet-európai átlagnál.

A hazai népegészségügyi szűrőprogramoknak a HPV prevalencia alapján inkább korcsoportokat érdemes megcélözni, mint földrajzi régiókat. A részvételi adatok alapján külön figyelemmel kell lenni az 50-nél idősebb nők bevonására.

Az 54 év feletti korcsoportot a védőnők hatékonyabban érik el a szakorvosoknál, különösen községekben, alacsonyabb iskolázottság és a legalább 3 éve nem szűrtek esetén. A védőnők laboratóriumi feldolgozás szempontjából eredményes méhnyaki mintákat biztosítanak 95% feletti, a szakorvosokétól szignifikánsan nem eltérő arányban. A 25–65 éves szűrési populáció idősebb része az, ahol az iskolai magas átoltottság kedvező hatása a legkésőbb fog érvényesülni, tehát a védőnők szerepe az idő előrehaladásával ez alapján relatíve is nőhet.

A felsőfokú iskolai végzettség a 8 általánoshoz és a városi lakóhely a községihez képest (az életkor hatása nélkül is) szignifikánsan magasabb hrHPV prevalenciával járt.

A 16-os és 31-es típust követően a gyakorisági sorrendben bizonyos, a védőoltásokkal nem lefedett típusok következtek (51-es, 66-os, 56-os) a nemzetközi adatokhoz képest váratlanul magasabb prevalenciával, előrevetítve egy tendenciát ezeknek a típusoknak a további szelektív elterjedésére.

A HPV elleni védőoltás beadása előtti HPV státusz megismerése az oltásnak a páciensre vonatkozó egyéni hatásosságáról és fennmaradó kockázatáról való tájékoztatás szempontjából megfontolandó. Minél fiatalabb az adott páciens, és minél több partnere volt már, annál inkább. A páciens igénye szerinti pontosságú tájékoztatás szükséges, végső soron a tudatosabb megelőzés érdekében. A szűrés szerepe sikeres oltási program mellett is jelentős marad.

6. Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó első szerzős közlemények:

Fogarasi AI, Benczik M, Moravcsik-Kornyicki Á, Kocsis A, Gyulai A, Kósa Z. The Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus in Hungary-A Geographically Representative, Cross-Sectional Study. *Pathol Oncol Res POR*. 2022;28:1610424. doi: 10.3389/pore.2022.1610424. PMID: 35783359.

Scopus - Pathology and Forensic Medicine SJR indikátor: Q2
IF: 2,8

Fogarasi AI, Kovács J, Belicza É. A humán papillomavírus elleni védőoltást megelőző betegtájékoztató egyes különleges szempontjai.: Lehet néha indokolt, ami nem szükséges, és mással helyettesíthető, ami szükséges? *Orv Hetil*. 2023;164:1795–1802. doi: 10.1556/650.2023.32904. PMID: 40705455

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: Q3
IF: 0,8

Fogarasi AI, Melczer Z, Gyulai A. Az alapellátás szerepe a népegészségügyi méhnyakszűrésben Következtetések egy hazai nagy kockázatú humán papillomavírus prevalencia felmérés adataiból [Emerging role of primary care health visitors in population-based cervical screening - Further conclusions of a high-risk human papillomavirus prevalence survey in Hungary]. *Orv Hetil*. 2025;166:263–271. doi: 10.1556/650.2025.33233. PMID: 39955680.

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: Q3
IF: 0,9*

ΣIF: 4,5