



ÁTFOGÓ MÉHNYAKRÁK-MEGELŐZÉSI PROGRAM MAGYARORSZÁGON

A humán papillomavírus (HPV)
elleni vakcináció bevezetése 2014-ben



Készítette: Országos Tisztifőorvosi Hivatal
Budapest, 2014. június 25.

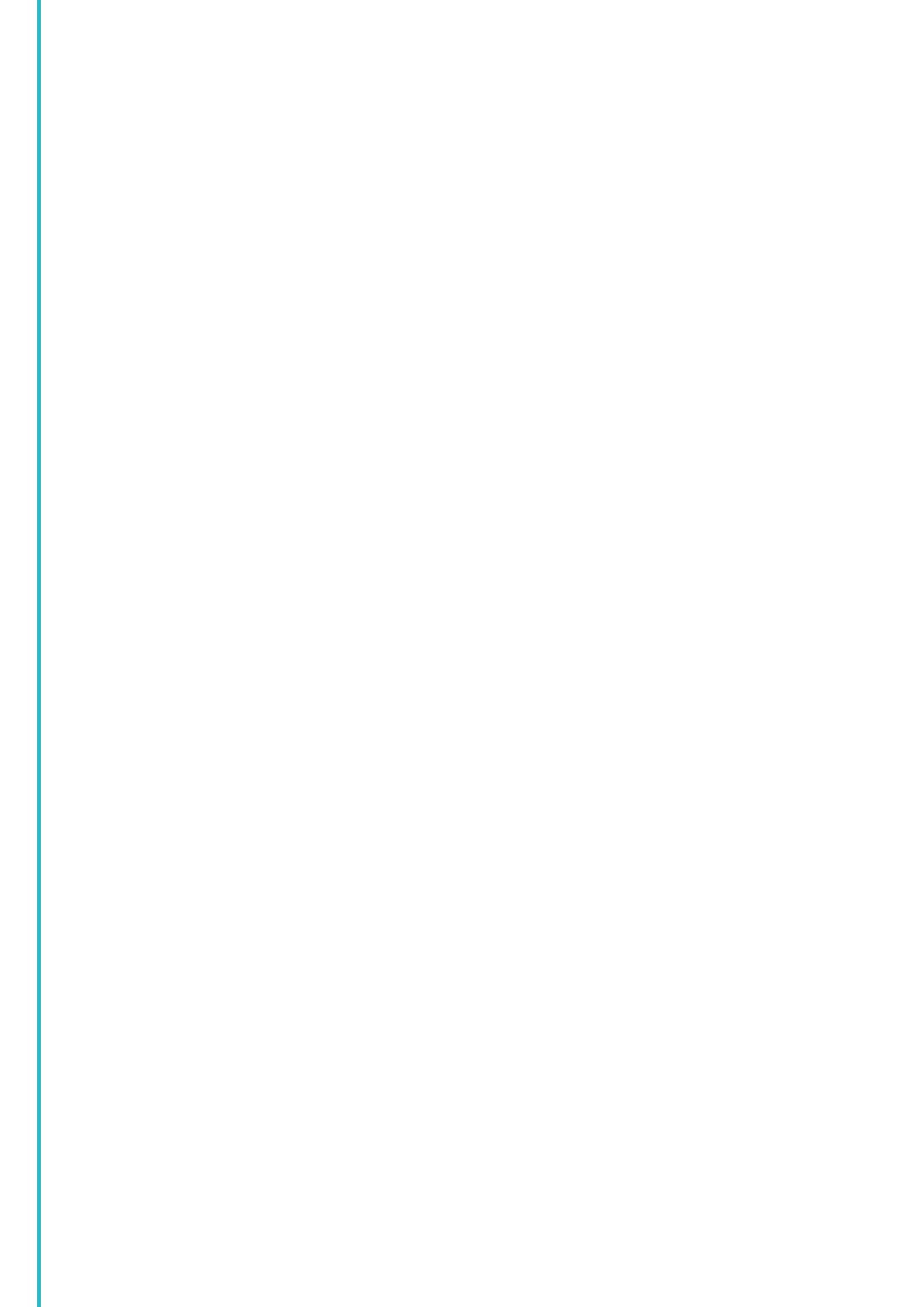


ÁTFOGÓ MÉHNYAKRÁK-MEGELŐZÉSI PROGRAM MAGYARORSZÁGON

**A humán papillomavírus (HPV) elleni vakcináció
bevezetése 2014-ben**

Készítette: Országos Tisztifőorvosi Hivatal

Budapest, 2014. június 25.



1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék	1
2. Rövidítések jegyzéke	3
3. Háttér	4
4. A humán papillomavírus	4
5. A HPV-fertőzés, és az annak következtében végbemenő biológiai folyamatok	5
5.1. A HPV-fertőzés	5
5.2. A HPV-fertőzés megszűnése vagy perzisztálása	6
5.3. Progresszió a rák megelőző állapotokba, majd rosszindulatú daganatba	6
5.4. Szöveti klasszifikáció	7
6. A HPV-fertőzés és a méhnyakrák fejlődésmenete, klinikai megjelenése	8
7. Klinikai megjelenés	8
8. A HPV-fertőzés járványtana	8
8.1. Rezervoár	8
8.2. Terjedés	8
8.3. Fertőzőképesség	9
8.4. Kockázati tényezők	9
9. A méhnyakrák előfordulása a népességben	9
10. Megelőzés	12
10.1. Különböző prevencióstratégiák a méhnyakrák megelőzésére	12
10.2. Primer prevenció	12
10.2.1. HPV védőoltás immunológiai alapja	12
10.2.2. HPV elleni vakcinák	13
10.2.3. A HPV védőoltás bevezetése - Európai kitekintés	13
10.2.4. Magyarország helyzete	15
10.2.5. HPV elleni védőoltás által nyújtott védelem a rosszindulatú daganatok ellen	15
10.2.6. A HPV elleni védőoltások integrálása a nemzeti immunizációs programba Magyarországon	16
10.3. Szűrés	17
10.3.1. Szervezett népegészségügyi méhnyakszűrés Magyarországon	17
11. Átfogó méhnyakrák megelőzés: a különböző megelőzési stratégiák beillesztése egy programba	19
11.1. Az átfogó méhnyakrák-megelőzési program célja, eszközei és a főbb indikátorok általánosságban ...	19
11.2. Az átfogó méhnyakrák-megelőzési program alapelvei általánosságban	20
11.3. A szűrési és a védőoltási program összehangolása	20
12. Irodalomjegyzék	22

2. Rövidítések jegyzéke

ÁNTSZ	Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat
CIN	cervikális intraepiteliális neoplasia
EU	Európai Unió
EVSZ	Egészségügyi Világszervezet
HPV	humán papillomavírus
HR-HPV	magas kockázatú (high risk) HPV
LR-HPV	alacsony kockázatú (low risk) HPV
L-SIL	low grade squamosus intraepithelialis lesio
H-SIL	high grade squamosus intraepithelialis lesio
OEK	Országos Epidemiológiai Központ
OTH	Országos Tisztifőorvosi Hivatal
VLP	virus-like particle (vírusszerű részecskék)

3. Háttér

A méhnyakrák relatív halálozási kockázata a magyar nők körében magas: az Európai Unió országok átlagának mintegy háromszorosa. A méhnyakrák, illetve a rákmegelőző állapot időben diagnosztizálva, a megfelelő orvosi ellátással jól gyógyítható. A magas halálozás hátterében az áll, hogy nagyon sok esetben az elváltozás csak a késői stádiumban kerül felismerésre, amikor már a gyógyítás lehetőségei korlátozottak.

Lényegében valamennyi méhnyakrák megbetegedés összefüggésbe hozható a HPV-fertőzéssel, de az esetek kb. 70%-ában mindössze két karcinogén típus, az oltóanyagban is megtalálható HPV 16 és HPV 18 tehető felelőssé a rosszindulatú megbetegedésekért.

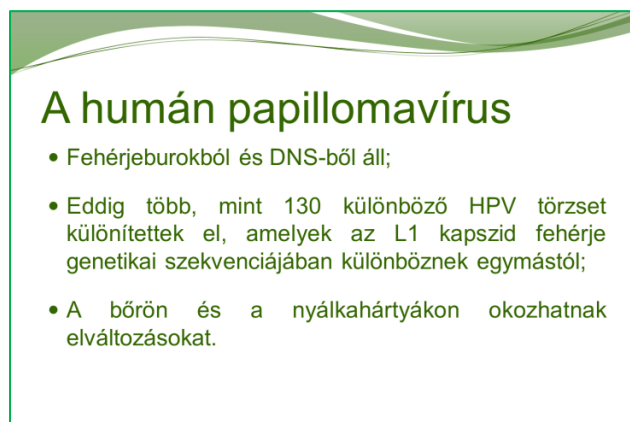
Az átfogó méhnyakrák megelőzés elsődleges célja a méhnyakrák incidencia és halálozás csökkentése Magyarországon. A program megvalósításának alapvető eszközei a **humán papillomavírus (a továbbiakban: HPV) elleni védőoltás bevezetése és integrálása a magyar oltási naptárba 2014-től**, valamint az elsődleges (védőoltás) és másodlagos megelőzési stratégiák (szűrés) konvergenciája és harmonizálása, és ezáltal a méhnyakrák prevenció programok hatékonyságának javítása.

Magyarországon a védőoltások elfogadottsága, és a lakosság bizalma az állami védőoltási rendszerben a mai napig magas, amely abban is megmutatkozik, hogy a védőoltásokhoz alapvetően jobb a compliance, mint a szűrésekhez. A méhnyakrák elleni védőoltás és a méhnyakszűrés azonban nem egymás alternatívái, ezért ez a két prevenció stratégia integrált rendszerben kezelendő. A jelenlegi népegészségügyi szűrővizsgálatok kiegészítése a HPV elleni védőoltások bevezetésével hosszabb távon jelentősen csökkentheti a méhnyakrák előfordulását. Házi orvosok, házi gyermekorvosok, nőgyógyászok, védőnők és egyéb népegészségügyi szakemberek összefogására van szükség az oltási és a szűrési program sikeres végrehajtásához annak érdekében, hogy a méhnyakrák elleni harc sikeres legyen.

Jelen dokumentum a HPV-vel és a méhnyakrákkal kapcsolatos alapvető szakmai tudnivalókat tartalmazza. Azoknak az egészségügyi szakembereknek készült, akik az átfogó méhnyakrák megelőzésében részt vesznek, illetve közülük is elsősorban azoknak, akik a HPV elleni védőoltás 2014. évi, iskolai kampányoltások keretében történő bevezetésében és végrehajtásában közreműködnek.

4. A humán papillomavírus

A HPV fehérje burokból és vírus DNS-ből áll. A HPV genom összesen 7 gént tartalmaz. A felületi fehérjék a laphámsejten való megtapadást segítik, míg az egyéb fehérjék a megtámadott sejt apoptózisáért felelős gén kikapcsolását segítik elő.

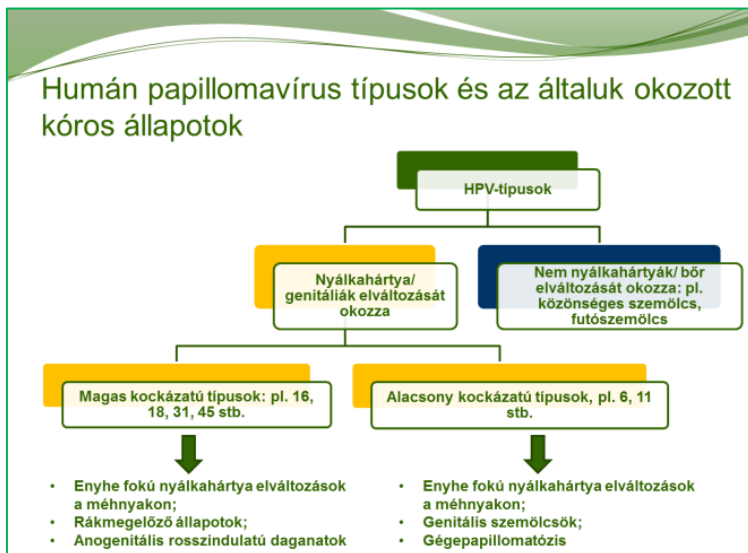


A humán papillomavírus

- Fehérjeburokból és DNS-ből áll;
- Eddig több, mint 130 különböző HPV törzset különítettek el, amelyek az L1 kapszid fehérje genetikai szekvenciájában különböznek egymástól;
- A bőrön és a nyálkahártyákon okozhatnak elváltozásokat.

Eddig több mint 130 különböző HPV törzset különítettek el, amelyek az L1 kapszid fehérje genetikai szekvenciájában különböznek. Egyes típusok a bőrön (pl. közöséges szemölcs, futószemölcs), más típusok a nyálkahártyákon okoznak elváltozásokat (pl. kondilóma). A HPV típusokat daganatképző tulajdonságuk alapján magas (high risk HPV, HR-HPV), vagy alacsony rizikójú (low risk HPV, LR-HPV) csoportba soroljuk. A legtöbb HPV típus (LR-HPV, mint például a 6-os és a 11-es) a méhnyak sejteinek enyhe abnormalitását, illetve a nemi szervek jóindulatú szemölcsét okozza. Egyes alacsony

kockázatú törzsek tehető felelőssé a gégepapillomatózis kialakulásáért.



A magas kockázatú HPV típusok onkogén hatásúak, és a méhnyakrák, valamint egyéb anogenitális rosszindulatú elváltozások kialakulásáért felelősek. Ilyen típusok pl. a 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 stb. A méhnyakrák kialakulásában a leggyakrabban szerepet játszó típusok a HPV 16 és 18, melyeket a méhnyakrákos esetek mintegy 70%-ában lehet kimutatni. A többi magas rizikójú típus a méhnyakrákok háttérében csak kisebb arányban mutatható ki. Világszerte a HPV prevalenciája a méhnyakrákos betegek körében több mint 99%¹. Ritkábban más laphám rákok kialakulásában is szerepet

játszhat a magas kockázatú HPV-fertőzés, pl. vulva, hüvely rectum, szájüregi rákok esetén.

A HPV-fertőzés szükséges, de nem elégséges feltétel a méhnyakrákok kialakulásához, mivel a HPV-fertőzésen átesett nők többségénél nem alakul ki méhnyakrák.

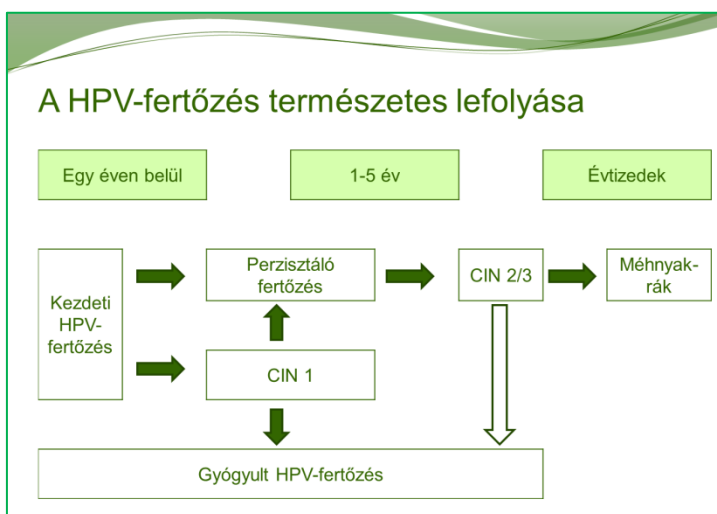
Az alacsony rizikójú típusok bizonyíthatóan nem hozhatók összefüggésbe a méhnyakrákkal.

5. A HPV-fertőzés, és az annak következtében végbemenő biológiai folyamatok

5.1. A HPV-fertőzés

Az anogenitális HPV-fertőzés bőr-bőr, vagy nyálkahártya-nyálkahártya kontaktus útján terjed egyik emberről a másikra. A HPV-fertőzés létrejöttének feltételei: a kontaktus során legyen jelen HPV, laphám sérülés és fogékony szervezet (és ne legyen jelen HPV ellenes antitest).

A vírus a laphám mikro-makro sérülésein keresztül jut a méhnyak hámjának bazális sejtjeihez, ahol a sejtekbe hatol, átalakítja a sejt működését és rákényszeríti a sejtet, hogy a HPV felépítéséhez szükséges fehérjéket és DNS-t szintetizáljon. Ezután a sejt – a méhnyakhám kiérésének megfelelően a felszínére jutva – a kifejlett vírusokat a méhnyak nyákba juttatja, melynek eredményeképpen szexuális úton a vírusfertőzés továbbadható.



A HPV-fertőzés gyakorisága a népességben magas, azonban a fertőzések többsége magától gyógyul. A különböző HPV típusok terjedési módja azonos, így a fertőzöttek körében gyakori a több típusú egyidejű fertőzöttség. A szexuálisan aktív népesség jelentős hányada az élete folyamán minden bizonnyal megfertőződik egy vagy akár több HPV típusúval is. A fertőzésnek kitettség mértékének becslésére pontos adatok nem állnak rendelkezésre, mert a vírus DNS csak átmeneti ideig kimutatható és a szerológia pedig nem megbízható.

A DNS-vizsgálattal megerősített HPV-fertőzött nők többségénél nem mutatható ki citopatológiás elváltozás, egy részüknél pedig kimutatható ugyan abnormalitás, de csak enyhe fokú, amely az esetek többségében spontán gyógyul.

Súlyos elváltozás csak a fertőzött nők kis hányadában alakul ki, és jellemzően perzisztáló fertőzés esetén. Ekkor a vírus a sejthártyán átjut, majd a vírus DNS hozzákapcsolódik a sejt DNS-éhez, és megváltoztatva azt a sejt apoptózisát „kikapcsolja”. Így a sejt kontrollálatlan osztódás útjára lépve először kóros sejté, majd daganatos sejté alakul át. Az ilyen sejt tovább él, korlátlanul osztódik, előbb a hámrétegben (praecancerosis), majd a bazálmembránt áttörve a méhnyakba, később a környező szervekbe, nyirokcsomókba terjed.

5.2. A HPV-fertőzés megszűnése vagy perzisztálása

A HPV-fertőzés önmagában nem jelent rákmegelőző állapotot. A nők igen nagy százaléka esik át ugyanis HPV-fertőzésen, de többségükönél mégsem alakul ki sejt-atípiá, illetve méhnyakrák.

A legtöbb HPV-fertőzés spontán elmúlik, illetve a sejt-mediálta immunválasz következtében a szervezetünk leküzdí az fertőzést követő 1-2 éven belül. A több évig perzisztáló karcinogén fertőzések aránya alacsony (10% körüli), azonban a perzisztencia magas kockázatot jelent prekancerózus állapot kialakulására.

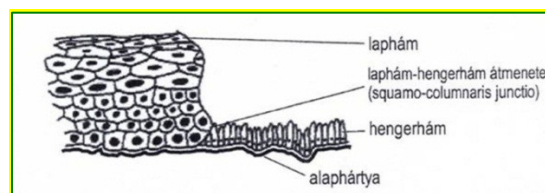
A fertőzés megszűnését követően az azonos HPV-típus néha ismét megjelenhet ugyanazon nőnél. Egyelőre nem tudni, hogy a méhnyak „feltisztulása” során a vírus teljesen eltűnik-e a szervezetből, vagy látens állapotban megmarad az epithelium bazális sejteiben. Ha egy adott népességben a HPV-fertőzésnek egy második csúcsa is megjelenik a nők körében pl. a postmenopausát követően, az bekövetkezhet a sejt-mediálta immunrendszer gyengülése, a későbbi életkorokban létesített új partnerkapcsolatok, vagy pedig kohorszhatás következtében is.

A rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából tehát az első figyelemfelhívó kockázati tényező az egy éven túli, azonos HPV-törzshöz kapcsolt fertőzés fennállása (perzisztenciája). A HPV-szűrés módszerével lehetőség van a méhnyakból vett mintavétellel a HPV-fertőzés igazolására, illetve azt okozó HPV típusának meghatározására.

5.3. Progresszió a rákmegelőző állapotokba, majd rosszindulatú daganatba

A méhnyakrák a lassan kialakuló rákok közé tartozik. Először rákot megelőző állapot – praecancerosis – alakul ki, majd több éves fennállást követően (átlagosan 5–10 év) invazív rákká alakul.

A perzisztáló HPV-fertőzés – eddig nem ismert okból – jellemzően különböző típusú epithelium sejtek találkozásánál okoz daganatos elváltozásokat (pl. cervix, anus, oropharynx). A méhnyak rosszindulatú daganata leggyakrabban az úgynevezett transzformációs zónából indul ki (latinul squamo-columnaris junctio), mely a laphám és mirigyhám találkozásánál található. (1. sz. ábra).



1. sz. ábra

A méhnyak hámjának két típusa és a kétféle hám átmenete¹

¹ Comprehensive Cervical Cancer Control – a guide to essential practise. WHO. 2006

A laphám-mirigyhám vetélkedése kóros sejtosztódást eredményezhet, úgynevezett atípusos sejtek keletkeznek, melyekben kóros DNS állomány jöhet létre. A sejtekben ezek kijavítására javító (repair) funkciók működnek. Ez a funkció, a DNS állományban lévő génekben van kódolva pl.: p21, p27, p53, p107, p130 génben. Szerepüket leegyszerűsítve úgy lehet meghatározni, hogy ezen gének „figyelik” az adott sejt genetikai állományát, működését, és ha nagyfokú zavart észlelnek, akkor a sejt elpusztítja önmagát. Ezt az önpusztító rendszert apoptózisnak (tervezett sejthalálnak) nevezzük. Ha ez a funkció jól működik, a kialakuló atípusos vagy rákos sejtek időben elpusztításra kerülnek, így a praecancerosus vagy rákos átalakulás nem jöhet létre.

A prekancerózus állapot esetén mintegy 20-30% a kockázata annak, hogy ez az állapot invazív méhnyakrákká progrediál.² Az invazív daganattá történő átalakulás szempontjából kockázati tényezőket jelentenek az életkoron kívül a HPV bizonyos típusaival történő fertőződés (16, 18, 45 stb.).

A rákmegelőző állapotot (praecancerosis) számos módon próbálták leírni, osztályozni. Az 1950-es évektől a méhnyakból vett sejt minta (kenetek) citológiai leírására a Papanicolau-beosztás terjedt el, mely „P” beosztásként ismert. Szerepe historikus, de a mai leleteken gyakran fel van tüntetve. A Papanicolau kenetértékelő rendszer hiányosságainak megszüntetésére 1988-ban létrehozták a Bethesda-beosztást, melyet azóta már többször megújítottak.

Azokban a populációkban, ahol az átszűrtség nem magas, az invazív méhnyakrák kockázata korábbi életkorokban éri el a csúcát, mint más daganatok esetén: a 35-55 éves korosztályban. Ez abból adódik, hogy a méhnyakrákos megbetegedések jellemzően a késő tizenéves, kora huszonéves korosztályokban bekövetkezett HPV-fertőzésekkel alakulnak ki.

5.4. Szöveti klasszifikáció

A HPV a sejtekbe jutva koilocytosist okoz, melyet a sejtek atípusossá válása követ. A méhnyakszűrés – a külső méhszájról és a nyakcsatornából vett sejt minta (kenet) citológiai vizsgálata – során ezeket az atípusos sejteket keresik.

A ma használatos Bethesda-osztályozás fontos eleme, hogy megállapítja a kenet értékelhetőségét, pl. a kenet nem megfelelő, vagy csak korlátozott értékű; és ennek okait, pl. gyulladás, vérzés és főleg a nyakcsatornából származó (endocervicalis) sejt hiánya. Külön kezeli a kenetben a sejt-atípiát, vagy a biztos daganatsejtet. A Bethesda szerinti értékeléstől elvárható, hogy a citológiai lelet jó egyezést mutasson a szükség esetén elvégzett szövettani anyagvétel eredményével, utaljon a kórokozókra, a reaktív, vagy reparatív jellegű elváltozásokra és azok kórlényegére (gyulladás, sorvadás, sugárhatás, méhbe helyezhető fogamzásgátló eszköz [IUD], vagy egyéb), sőt a hormonális státust is értékelje. Leglényegesebb eleme a hámelváltozások leírása és minősítése: a hámrendellenesség súlyosságának a minősítése mellett utal annak eredetére is. Tájékoztató, hogy laphám- vagy mirigyhám-ból indul a folyamat, és enyhe, vagy súlyos fokú rendellenességéről van-e szó.

Az enyhe fokú sejt elváltozást low grade squamous intraepithelialis lesionak (L-SIL) nevezzük, mely esetén szoros citológiai és HPV tipizálásos követés ajánlott. A súlyos fokú sejt elváltozás a high grade squamous intraepithelialis lesio (H-SIL) szövettani anyagvételt tesz szükségessé. Ez a méhszájból szövetkimetszéssel történik.

A H-SIL csoportnál végzett szövettani mintavétel valódi rákot is kimutathat. A beosztás használja a cervicalis intraepithelialis carcinoma (CIN) megnevezést és ennek fokozatait. Tájékoztatót ad arról, hogy az atípusos sejtek a cervix hám mekkora részét érintik. Fokozatai: CIN 1: bazálmembrán feletti 1/3 hámréteget, CIN II bazálmembrán feletti 2/3 hámréteget, vagy CIN 3 a teljes hámréteget érintik a kóros sejtek. Ezek a fokozatok a praecancerosis előrehaladásának lépéseit is jelzik. A szakmai irányelv szerint a CIN 1 és ettől kisebb fokú atípiát még nem tekinthető a méhnyakrák praecancerosisának, de fokozott ellenőrzés indokolt, míg a CIN 2 és ettől súlyosabb fokú laphám atípiát beavatkozást igényel.

A mirigyhámra vonatkozó megállapításokat hasonló elven osztották fel. A nehéz hozzáférés és bizonytalan követés miatt ezen eredmények esetén egyéb szövettani igazolásra van szükség.

6. A HPV-fertőzés és a méhnyakrák fejlődésmenete, klinikai megjelenése

A fentiek alapján látható, hogy a méhnyakrák kialakulása négy lépésben történik: (1) HPV-fertőzés; (2) HR-HPV perzisztencia; (3) a perzisztensen fertőzött sejtek egy klónjának progressziója prekancerózus állapotú sejtekké; (4) a kórosan átalakult sejtek inváziója.



A karcinogén HPV-törzsekkel való fertőzöttség többnyire átmeneti, a fertőzést követő 1-2 éven belül jellemzően megszűnik.³ A nők körében az átmeneti HPV-fertőzés prevalenciája a csúcst a szexuális élet megkezdését követően a késő tizenéves korban, illetve a 20-as években éri el. A cervikális precancerosus állapotok prevalenciájának csúcsa ezt követően mintegy 10 évvel később következik be. Az invazív méhnyakrák előfordulása 40-50 éves korban a legmagasabb.² A karcinogén HPV-fertőzések alacsony hányada (mintegy 10%-a) perzisztál

több évig, a perzisztencia azonban magas kockázatot jelent prekancerosus állapot kialakulására.⁴

A fentiekben ismertetett események láncolata a rák fejlődéstörténetét öleli fel a biológiai kezdetektől a végkifejletig. Eszerint a rák kialakulása időben elhúzódó, akár évtizedekig tartó, több, fokozódó súlyosságú fejlődési szakaszból álló folyamat eredménye.

7. Klinikai megjelenés

A HPV-fertőzések többsége tünetmentes, és semmilyen kóros elváltozást nem okoz. Az esetek egy részében azonban a fertőzés következtében – a fertőzést előidéző HPV-típustól függően – klinikai tünetek alakulhatnak ki.

A HPV-fertőzés klinikai megjelenései a következők lehetnek: anogenitális szemölcsök, rekuráló respiratórikus papillomatózis, méhnyakrák-megelőző állapotok (cervicalis intraepithelialis neoplasia), valamint rosszindulatú daganatok, pl. méhnyakrák, anélis, vaginális, pénisz, vagy fejnyaki daganat.

8. A HPV-fertőzés járványtana

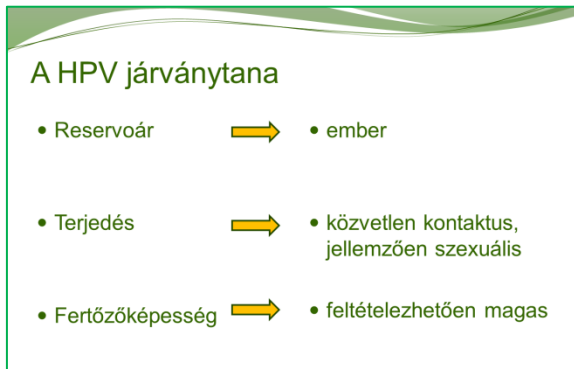
8.1. Rezervoár

A HPV természetes rezervoárja az ember.

8.2. Terjedés

A szexuális aktus során terjedő bakteriális, virális és gombás fertőzéseket szexuális úton történő fertőzéseknek, angolul sexual transmitted disease (STD) nevezzük. A fiatal felnőttek körében az egyik leggyakoribb STD a humán papillomavírus (HPV) fertőzés. (Becslések szerint a 3. leggyakoribb STD.)

² Schiffman M and, Castle PE: The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention. *N Engl J Med* 353;20: 2101-2104.



A HPV-fertőzés átvihető szexuális előjáték (bőr-bőr kontaktus, petting), hüvelyi, anális és orális aktus során, valamint szülés közben

Az anogenitalis HPV-típusok elsősorban szexuális kontaktus révén terjednek, az anogenitalis régió bármely pontjára eljuthatnak és fertőzhetik a szájüregi nyálkahártyát is. Szülés során a HPV az anyai genitáliákról az újszülött felső légútjaiba juthat.

8.3. Fertőzőképesség

A HPV-fertőzés továbbadható a fertőzés akut, valamint perzisztáló szakaszában. A fertőzőképesség nagy valószínűséggel magas. A fertőzőképesség nagymértékben függ a vírusürítéstől és a klinikai tünetektől. A klinikailag láthatatlan infekcióknak van a legnagyobb szerepe a fertőzés továbbadásában.

8.4. Kockázati tényezők

A HPV-fertőzés (és ezzel együtt a méhnyakrák) előfordulásának kockázata növekszik azok körében, akik a szexuális életet korai életkorban kezdik el, illetve akik nagyszámú partnerrel létesítenek szexuális kapcsolatot. A partner szexuális szokásai is kockázati tényezőt jelenthetnek. A fiatal kor (25 év alatt) szintén kockázatot jelent a HPV-fertőzésre. Az egyéb kockázati tényezők szerepe, mint pl. a nem rendszeres illetve a nem megfelelő óvszerhasználat, genetikai tényezők, dohányzás, orális fogamzásgátlók használata sem zárható ki, azonban ezek kevésbé tisztázottak.

9. A méhnyakrák előfordulása a népességben

2012-ben a méhnyakrák a világon a negyedik leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés volt a nők körében, és a 9. leggyakoribb rákos halálok (a nők és a férfiak körében együtt).³ A női nemi szervek rosszindulatú daganatainak több mint a fele a méhnyakból indul ki. Ez a daganattípus a fejlődő országokban gyakrabban fordul elő, és a mortalitás is kedvezőtlenebb, mint a fejlett országokban. Európában ez a 7. leggyakoribb daganat. A fejletlenebb egészségügyi rendszerrel rendelkező (pl. volt szocialista) országok sokkal kedvezőtlenebb képet mutatnak.

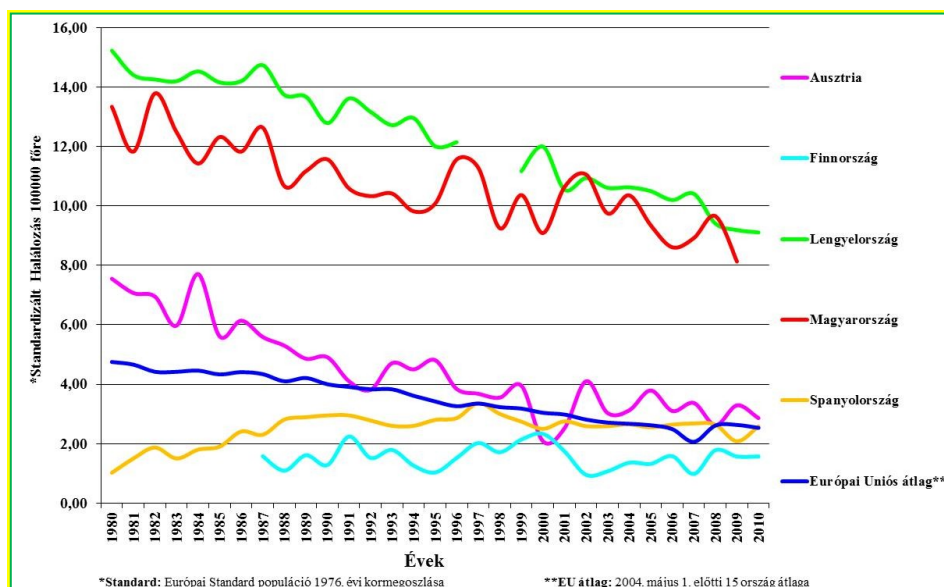
Magyarországon évente kb. 30-35 ezer ember hal meg különböző rosszindulatú daganatos betegségben. Hazánkban 2008 és 2012 között évente átlagosan 1490 új méhnyakrákos megbetegedést diagnosztizáltak. A betegség – ha időben felfedezik – gyógyítható, mégis 2008 és 2012 között Magyarországon évente átlagosan 407 nő halt meg méhnyakrák következtében.⁴ A női daganatos halálokok sorában a méhnyakrák jelenleg a 8. helyet foglalja el.

Magyarországon 2012-ben a méhnyakrák gyakorisága a 45-69 éves korban volt a legmagasabb. A méhnyakrák korszpecifikus halálozásának két csúcsa van. Az első csúcs a 45-49 éves korúaknál jelentkezik, a második a 65-69 évesek körében. Hazánkban 2009 és 2012 között a méhnyakrák a 15-44 éves nők körében a második leggyakoribb daganattípus volt.

³ WHO (http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)

⁴ Nemzeti Rákregiszter; KSH (<http://stainfo.ksh.hu/Stainfo/themeSelector.jsp?page=2&szst=WNH>)

Nemzetközi adatok alapján a 25-64 éves magyar nők körében a méhnyak rosszindulatú daganata miatti korai halálozás – más közép-kelet-európai országokhoz hasonlóan, így például Lengyelországhoz is – magas (2. ábra). Annak ellenére, hogy hazánkban a méhnyakrák miatti standardizált incidencia és halálozási kockázat is csökkent 2010-re (3. ábra), a relatív halálozási kockázat még így is magas: az Európai Unió országok átlagának mintegy háromszorosa, az osztrák nők halálozási szintjének pedig körülbelül két és félszerese volt 2009-ben (2-3. ábra, 1. táblázat).



2. ábra

A méhnyak rosszindulatú daganata miatti standardizált* korai (25-64 éves) halálozás változása Magyarországon, néhány európai országban és az EU átlagában, 1980-2010.⁵

	0-X évesek		25-64 évesek	
	Relatív Halálozási Kockázat			
	EU15-átlag=1,00	Ausztria=1,00	EU15-átlag=1,00	Ausztria=1,00
1980	2,78	1,70	2,81	1,77
1990	2,76	2,35	2,89	2,35
2000	2,91	2,89	2,99	4,37
2009	2,83	2,38	3,09	2,47

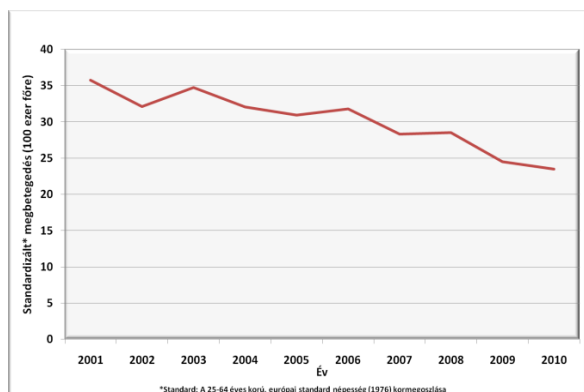
*EU-átlag: 2004. május 1. előtti 15 ország átlaga

1. táblázat

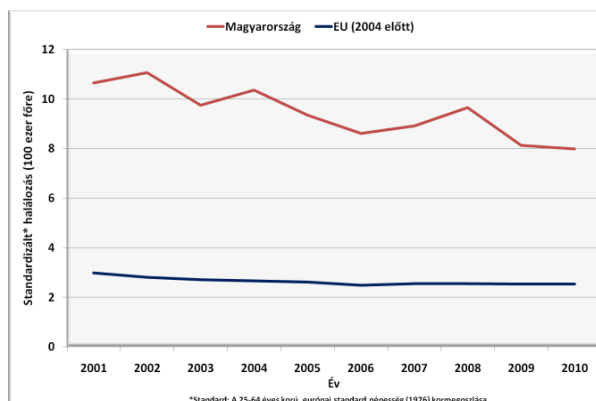
A 0-X éves és a 25-64 éves korcsoportú nők méhnyakrák miatti halálzásának relatív kockázata Magyarországon az EU-átlaggal* és Ausztriával szemben, 1980-2009.

⁵ Health for all database [offline database]. Copenhagen: WHO

Incidencia



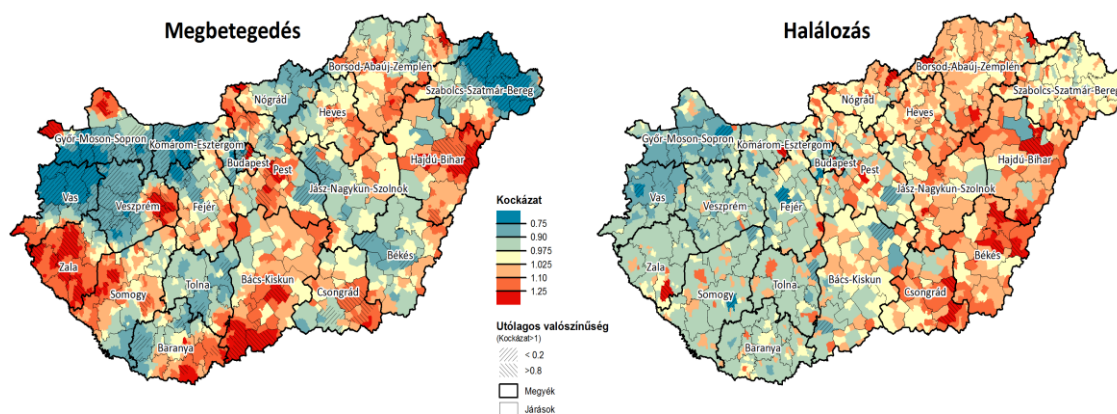
Halálozás



3. ábra

A méhnyak rosszindulatú daganata miatti standardizált* korai (25-64 éves) incidencia és halálozás változása Magyarországon, és az EU átlagában, 2001-2010.⁶

A település szintű eredmények alapján a 25-64 éves nők körében az országos átlagnál magasabb méhnyakrák halálozás figyelhető meg Budapest egyes kerületeiben, Bács-Kiskun és Pest megye egyes településein, valamint a keleti országrészben Nógrád, Hajdú-Bihar és Békés megye egyes területein. A méhnyak rosszindulatú daganata magas incidencia értékeket mutat Budapest egyes kerületeiben, Zala megye egészén, továbbá összefüggően Hajdú-Bihar, Veszprém, Fejér, Somogy, Nógrád, Borsod és Pest megye több településén, valamint a déli határszél településein (4. ábra).



4. ábra

A méhnyak rosszindulatú daganata miatti korai (25-64 éves) incidencia és halálozás területi egyenlőtlenségei Magyarországon, 2006-2010.⁷

⁶ Regional Office for Europe 2009. <http://www.euro.who.int/hfad> (letöltve 2013.01.21)

⁷ A térképeket készítette Juhász Attila, a Juhász Attila, Nagy Csilla, Páldy Anna, Kásler Miklós: A társadalmi-gazdasági helyzet és a jelentősebb rosszindulatú daganatok incidenciájának összefüggései Magyarországon, 2003-2008. *Népegészségügy*, 2010;4:320-330. közlés módszertana alapján

10. Megelőzés

10.1. Különböző prevencióstratégiák a méhnyakrák megelőzésére

A méhnyakrák megelőzés modellje a HPV-fertőzés és méhnyakrák kialakulás természetes fejlődésmenetére épül. A szervezett méhnyakrák elleni küzdelem alapelemei a primer prevenció, valamint a szűrővizsgálat segítségével történő korai felismerés, és a diagnózist követő kezelés. Az egészségtudatos magatartás, a felelős életvezetés az egészségmegőrzés alapja. A különböző egészségfejlesztési programok, mint pl. a túl fiatal korban elkezdett nemi élet megelőzése, a felelős szexuális magatartás promotálása, a következetesen használt gumióvszer mind egyéni, mind pedig populációs szinten képesek csökkenteni a méhnyakrák előfordulását.

A házasság előtti absztinencia, és az életfogytig tartó monogámia nem általánosan elterjedt, és a gumióvszer használata sem nyújt 100%-os védelmet a HPV-fertőzés ellen. **A HPV elleni védőoltás éppen ezért jelentős egészségnyereséget jelenthet a népesség számára, csakúgy, mint a szűrővizsgálat segítségével történő korai felismerés és az időben elkezdett orvosi kezelés.**

A rákellenes küzdelem eredményességét populációs szinten a jövőben döntően a HPV elleni védőoltással elért átoltottság és a szervezett szűrésen való részvételi hajlandóság fogja a leginkább meghatározni.

10.2. Primer prevenció

10.2.1. HPV védőoltás immunológiai alapja

A méhnyakrák és annak rákmegelőző állapotának kialakulásáért a humán papillomavírus a felelős. Bizonyítást nyert, hogy a HPV-fertőzés és a méhnyakrák között egyértelmű ok-okozati kapcsolat áll fenn.

A HPV okozta infekciók 90%-ában a vírus saját kópiájának sokszorosítására használja fel a sejtet (reproduktív állapot) anélkül, hogy a sejtben daganatképződést indítana el. A magas kockázatú HPV (HR-HPV) a cervix basalsejtjeit fertőzi meg, majd a hám kiérési folyamata során először a korai (early – E) géneket, majd az intermediér szakaszban a késői (late – L) géneket reprodukáltatja a sejtrel. A fertőzések ezen 10 százalékában azonban az E gének által kódolt fehérjék intracellulárisan aktiválódnak és a programozott sejthalálért felelős rendszert felfüggesztve, a sejt malignus transzformációját (transzformációs állapot) indítják el.

A HPV elleni védőoltás

- Az oltóanyag előállításához a méhnyakrákok kb. 70%-áért felelős HPV 16-os és a HPV 18-as típusok L1 fehérjét használták fel;
- Az L1 fehérjét rekombináns technológiával állítják elő;
- Az L1 fehérjéből vírusszerű részecskék alakulnak ki (VLP);
- A VLP nem-fertőző, és nem onkogén hatású.

A késői gének (L1, L2) azáltal, hogy a vírus fehérje köpenyéért felelősek, erős antigénként jelennek meg egy fertőzés során. A természetes fertőzés során a HPV L1 és L2 fehérjék, mint antigének váltják ki a humorális immunválaszt. Az antigén-antitest válaszreakció megakadályozza a HPV sejtbe történő bejutását, valamint a memória B sejtek aktiválódása biztosítja az ismételt HPV-fertőzésre adott prompt választ.^{5,6}

A HPV elleni védőoltás kifejlesztésekor az volt a cél, hogy erős és hosszantartó B sejt

immunválaszt generáljanak. Az oltóanyag előállításához a méhnyakrákok kb. 70%-áért felelős HPV 16-os és a HPV 18-as típusok L1 fehérjét használták fel. Az erős antigénként szereplő L1 capsid proteinek egy vírusszerű részecskévé álltak össze (VLP), amelyek külső szerkezetüket tekintve teljesen azonosak a vadvírussal, azonban a vírus DNS-t nem tartalmazták. Az „üres” VLP-k erős antigén struktúrájának köszönhetően gyors és magas antitest titer szintet emelkedést váltanak ki anélkül, hogy a sejt malignus transzformációjának veszélye fennállna.^{7,8}

10.2.2. HPV elleni vakcinák

A HPV oltás a méhnyakrák „elsődleges megelőzését” célozza. A HPV oltás és annak a megbetegedések számának mérséklődésével mérhető hatása (morbidity-csökkenés) között azonban hosszú idő – akár 12-15-20 év – is eltelhet („lag time”).

Az első HPV elleni oltóanyag – Gardasil, Silgard (MSD) – 2006 decemberében jelent meg az Európai Unió piacán. 2007 júliusában került forgalomba a második méhnyakrák elleni oltóanyag – Cervarix (GSK) – az Unió gyógyszerári kereskedelmében. Mindkét védőoltás mérföldkövet jelent a méhnyakrák elleni harcban.

Jelenleg is csak ez a kétféle HPV elleni oltóanyag áll rendelkezésre. Mindkettő rekombináns technológiával készült, tisztított L1 struktúrproteinek felhasználásával, melyek HPV típus specifikus, üres vírus-szerű partikulákat alkotnak. Egyik oltóanyag sem tartalmaz élő biológiai anyagot, vagy vírus DNS-t, ezért fertőzést nem képesek kiváltani. A HPV oltóanyagok elsődleges megelőzésre szolgálnak: a meglévő HPV-fertőzést, vagy a HPV-fertőzéssel összefüggő kóros állapotokat megszüntetni, meggyógyítani nem képesek.

A HPV-vírusok okozta megbetegedés megelőzésére két készítmény áll rendelkezésre Magyarországon. Mindkét oltás rekombináns, a HPV meghatározott típusainak tisztított fehérjéit tartalmazza két-, vagy négykomponensű formában.

HPV elleni vakcinák

- Jelenleg **kétféle HPV elleni oltóanyag** áll rendelkezésre: egy bivalens és egy kvadrivalens.
- Mindkettő **rekombináns** technológiával készült tisztított L1 struktúrproteinek felhasználásával, melyek HPV típus specifikus, üres vírus-szerű partikulákat alkotnak. **Egyik oltóanyag sem tartalmaz élő biológiai anyagot, vagy vírus DNS-t**, ezért fertőzést nem képesek kiváltani.
- A **kétkomponensű oltóanyag (Cervarix)** a magas kockázatú **16-os és 18-as HPV típusok** ellen véd. A **négykomponensű (Gardasil/Silgard)** az **onkogén 16 és 18-as HPV típusai által okozott fertőzések és a 6-os és 11-es típusok által okozott genitális szemölcsök megelőzésére** is alkalmas. A kétféle oltóanyag között nincsen lényeges különbség a méhnyak rosszindulatú megbetegedéseinek megelőzését tekintve.

I. A Cervarix a HPV 2 típusának (16-os, és 18-as) tisztított fehérjéit tartalmazza. Az oltás a magas kockázatú HPV okozta méhnyakrák, méhnyakrák megelőző állapot, és perzisztáló fertőzés megelőzésére szolgál.

II. A Silgard a HPV 4 típusának (6-os, 11-es, 16-os, és 18-as) tisztított fehérjéit tartalmazó vakcina. Az oltás javasolt a méhnyak, vagy a külső nemi szervek fent említett HPV-típusok által okozott nagyfokú diszpláziája, premalignus analis laesiok a méhnyakrák, és analis carcinomák, továbbá a nemi szerveken kialakuló szemölcsök

megelőzésére.

Az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (ECDC) ajánlása szerint a 9-15 éves korú lányok tartoznak a HPV vakcináció elsődleges célcsoportjába. A vakcina a szexuálisan még nem aktív korosztályban a leghatékonyabb. A védőoltás beadása előtt HPV szűrővizsgálat nem szükséges. A vakcinák terápiás célra nem alkalmasak.

10.2.3. A HPV védőoltás bevezetése – Európai kitekintés

2010-ben felmérést végeztek a 27 EU tagország, valamint Izland és Norvégia bevonásával a HPV védőoltások bevezetésének állásáról.⁹ A project az ECDC finanszírozásával valósult meg. A vizsgálat idejéig a felmérésben résztvevő 29 ország közül 18 integrálta a HPV védőoltást az oltási naptárába. (2. táblázat)

Azóta a 29 ország közül 22 már rendelkezik HPV védőoltásról szóló ajánlással. Jelenleg 19 országban van HPV vakcinációs program; közülük 10-ben pedig felzárkóztató, ún. catch-up (célcsoporton kívüli) oltásra is lehetőség van. Az összes országban – Ausztria kivételével – az ajánlás a nőkre terjed ki. Az immunizációs célcsoport 9-től 18 éves korig terjed, a felzárkóztató oltások esetében pedig 12-től 40 éves korig.

Országok	Célcsoport (nem)	Célcsoport (életkor)	Átoltottság; 3 dózis, % (év)	Az oltási program kezdete	Megjegyzés
Ausztria	férfi/nő	9 éves kor felett	-	2006. nov.	
Belgium	nő	10-13	-	2007. nov.	
Csehország	nő	13-14	-	n.a.	A védőoltási naptárban szerepel, de a biztosítótársaságok finanszírozzák
Dánia	nő	12	58 (2010)	2009. jan.	
Egyesült Királyság	nő	12-13	80 (2009)	2008. szept.	
Franciaország	nő	14	24 (2008)	2007. júl.	
Görögország	nő	11-18	-	2008. jan.	
Hollandia	nő	12-13	-	2010. ápr.	
Írország	nő	12-13	-	2010. máj.	
Izland	nő	12	-	n.a.	
Lettország	nő	12	-	2010. szept.	
Lichtenstein	nő	11-15	-	n.a.	
Luxemburg	nő	12	17 (2009)	2008. márc.	
Németország	nő	12-17	-	2007. márc.	
Norvégia	nő	12-13	30 (2010)	2009. aug.	
Olaszország	nő	11	56 (2009)	2007. júliustól 2008. nov.	
Portugália	nő	13	81 (2009)	2008. okt.	
Románia	nő	12	-	2009. nov.	
Spanyolország	nő	11-14	-	2008. jan.	
Svédország	nő	10-12	-	2010. jan.	
Szlovénia	nő	11-12	-	2009. szept.	

2. táblázat

A HPV védőoltások integrálása a nemzeti immunizációs programokba Európában. A HPV védőoltások kezdete, célcsoport és átoltottság⁸

A HPV oltások beadása jellemzően a közfeladatot ellátó egészségügyi szolgáltatóknál történik: népegészségügyi központokban (Dánia, Olaszország, Hollandia és Portugália), az iskola-egészségügyi szolgálatokon keresztül (Írország, Norvégia, Szlovénia, Svédország), vagy mindkettőben (Lettország, Románia, Spanyolország és az Egyesült Királyság).

Az EU országok többségében a rutin HPV védőoltást térítésmentesen biztosítják (15/18), két ország (Belgium és Franciaország) co-paymentet vezetett be, Ausztriában pedig az oltás teljes költségét az oltandó állja.⁹

Azokban az országokban is elfogadják, és széleskörűen támogatják a HPV elleni védőoltást, ahol a nemzeti méhnyakrák szűrési program jól működik, és az invazív cervix carcinoma okozta morbiditás és mortalitás alacsony. Felismerték ugyanis, hogy a szűrési program mellett a HPV elleni oltás, mint primer prevenció eljárás, hosszútávon a cervix carcinoma eltűnéséhez vezethet.

⁸ A táblázat a 2010-es VENICE2 human papillomavirus vaccination survey⁹ adatai, valamint az ECDC honlapján közzétett aktuális nemzeti oltási naptárak alapján (<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/euvac/schedules>) került összeállításra.

10.2.4. Magyarországi helyzet

Hazánkban 2009-től kezdődően helyi kezdeményezésre, önkormányzatok által támogatott kampányoltások indultak el, amelynek keretében az önkormányzatok lányok vagy lányok és fiúk oltásához nyújtottak anyagi segítséget. Közel 300 önkormányzat döntött úgy, hogy 100%-ban vagy részben finanszírozza a településen élők méhnyakrák elleni védelmét. Az önkormányzatok által támogatott iskolai oltási programokon kívül számos szülő döntött úgy, hogy a gyógyszerári forgalomban saját forrásból megvásárolt oltóanyagot beadatja gyermekének.

Ezekről az oltásokról oltási regiszter nem áll rendelkezésre.

10.2.5. HPV elleni védőoltás által nyújtott védelem a rosszindulatú daganatok ellen

Védelem az onkogén HPV típusok okozta betegségek ellen:

- **A méhnyak rosszindulatú daganatai**

A vakcina terápiás javallata kiterjed a HPV 16-os és 18-as típusai által okozott nagyfokú cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN 3) és méhnyakrák megelőzésére.

- **Védelem az oltóanyagban nem előforduló típusok okozta rosszindulatú megbetegedések ellen (keresztimmunitás)**

A HPV 16-os és 18-as típusán kívül még számos onkogén HPV-típust leírtak (3. táblázat). A rendelkezésre álló adatok alapján a HPV elleni védőoltások a nem-vakcina típusok okozta rosszindulatú daganatokat mintegy 20-50%-os hatásossággal képesek megelőzni.

Jelenleg még nem ismert, hogy a keresztimmunitás milyen hosszú ideig áll fenn, arra azonban van bizonyíték, hogy a kereszt-neutralizáló antitest titerek szignifikánsan alacsonyabbak, mint a típus-specifikus antitest titerek.¹⁰

- **Nem a méhnyakon lokalizálódó rosszindulatú daganatok**

A HPV elleni oltóanyag véd a HPV 16-os és 18-as típusával való fertőzés következtében kialakuló vulva, vagina és az anus szöveteiben előforduló intraepithelialis neoplazia ellen, amelyek progrediálhatnak, és invazív karcinoma alakulhat ki némelyikből. A HPV 16-os és 18-as típusával való fertőzés a fentiekén túl összefüggést mutat a férfi nemi szervek és az oropharynx bizonyos rosszindulatú daganataival is, az oltás tehát ezek ellen is védelmet nyújthat.¹¹

Védelem az onkogén HPV típusok (16-os és 18-as típusok) okozta betegségek ellen

A HPV elleni oltóanyagok elsődleges megelőzésre szolgálnak: a meglévő HPV-fertőzést, vagy a HPV-fertőzéssel összefüggő kóros állapotokat megszüntetni, meggyógyítani nem képesek. A leghatékonyabb, ha a lányokat a szexuális élet megkezdését megelőzően oltjuk.

A HPV elleni oltás hatásos a:

- **A méhnyak rosszindulatú daganatainak megelőzése**

A kétféle oltóanyag között nincs lényeges különbség a méhnyak rosszindulatú megbetegedéseinek megelőzését tekintve. A bivalens oltóanyaggal átlagosan 80 egyént kell beoltani, ahhoz hogy egy CIN2+ premalignus transzformáció megelőzhető legyen.

- **Védelem az oltóanyagban nem előforduló típusok okozta rosszindulatú megbetegedések ellen (keresztimmunitás)**

A HPV 16-os és 18-as típusán kívül még számos onkogén HPV-típust leírtak. A HPV elleni védőoltások a nem-vakcina típusok okozta rosszindulatú daganatokat mintegy 20-50%-os hatásossággal képesek megelőzni. A kereszt-neutralizáló antitest titerek azonban szignifikánsan alacsonyabbak, mint a típus-specifikus antitest titerek.

- **Nem a méhnyakon lokalizálódó rosszindulatú daganatok**

A védőoltás véd a vulva, a vagina és az anus szöveteiben előforduló intraepithelialis neoplazia ellen, amelyek progrediálhatnak, és invazív karcinoma alakulhat ki némelyikből. A HPV 16-os és 18-as típusával való fertőzés a fentiekén túl összefüggést mutat a férfi nemi szervek és az oropharynx bizonyos rosszindulatú daganataival is, amelyek ellen az oltás szintén védelmet nyújthat.

Karcinogén HPV típusok	Az összes méhnyakrák megbetegedéshez képest a HPV által előidézett méhnyakrákok	
	aránya	kumulált aránya
HPV16	54,6%	54,6%
HPV18	15,8%	70,4%
HPV33	4,4%	74,8%
HPV45	3,7%	78,5%
HPV31	3,5%	82,0%
HPV58	3,4%	85,4%
HPV52	2,5%	87,9%
HPV35	1,8%	89,7%
HPV59	1,1%	90,8%
HPV56	0,8%	92,2%
HPV51	0,7%	92,9%
HPV39	0,7%	93,6%
HPV73	0,5%	94,1%
HPV68	0,5%	94,6%
HPV82	0,2%	94,8%
Típus meghatározás nélküli	5,2%	100,0%

3. táblázat

A méhnyakrákok karcinogén HPV típusok által okozott aránya¹²

10.2.6. A HPV elleni védőoltások integrálása a nemzeti immunizációs programba Magyarországon

Az állam a méhnyakrákos megbetegedések és halálozások csökkentése érdekében, a 2014/2015-ös tanévtől biztosítja a HPV-fertőzés ellen a két adagból álló oltási sorozattal védelmet nyújtó Cervarix oltóanyagot. Az oltás nem kötelező, azonban a teljes oltási sorozat térítésmentes a jogszabályba foglalt oltási célcsoport számára.

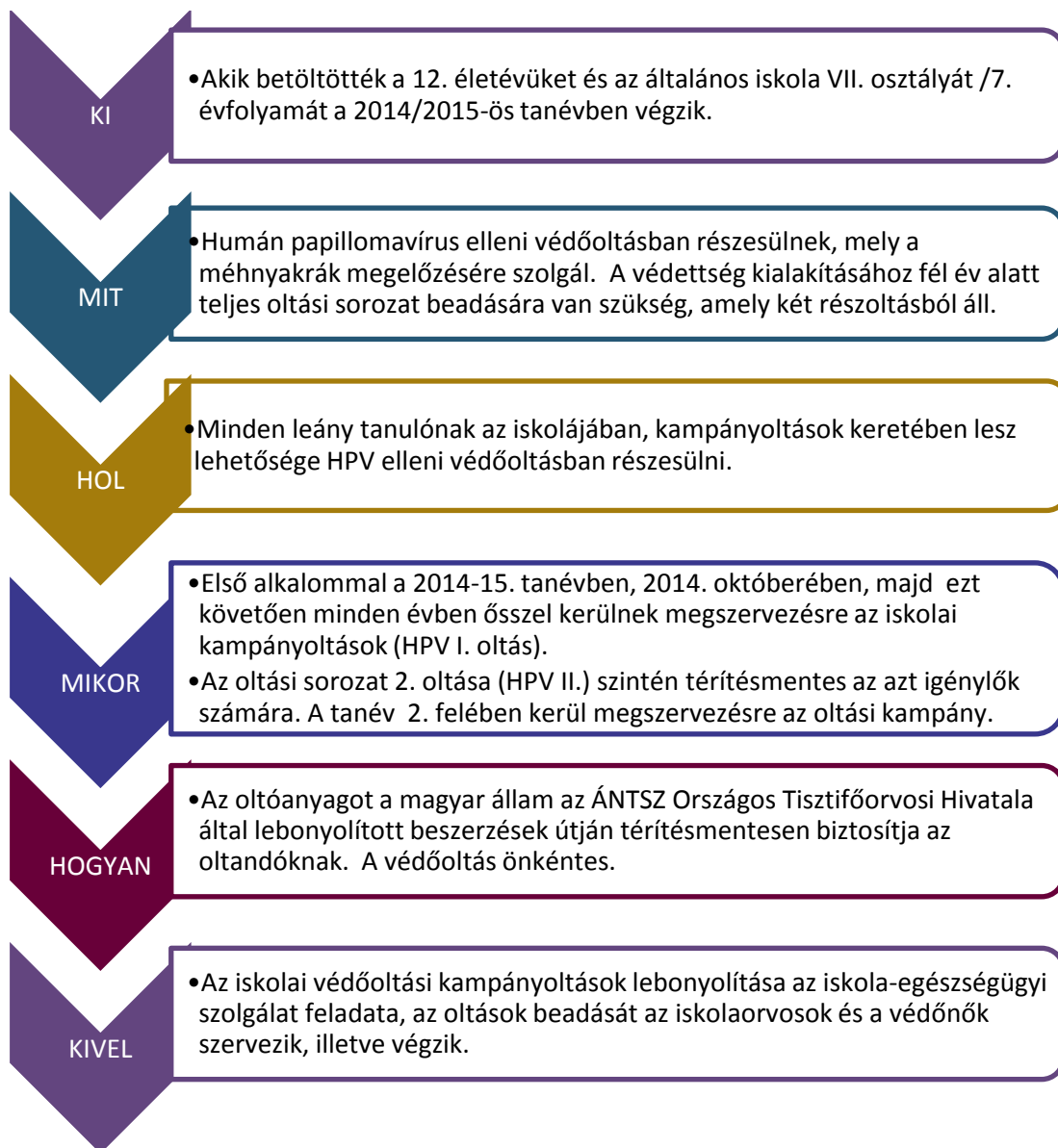
A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló **18/1998. (VI. 3.) NM rendeletet módosító jogszabály, mely 2014. szeptember 1-jével lép hatályba, folyamatban van.**

Az életkorhoz kötött kötelező védőoltási rendben a védőoltásokat a gyermekek hét éves korig ún. folyamatos oltások keretében kapják meg. Azokat a védőoltásokat, melyek a serdülőkorban esedékesek – köztük pl. a hepatitis B elleni immunizálást – iskolai kampányoltások keretében végzi el az illetékes egészségügyi szolgáltató. **A koncepció szerint a HPV elleni védőoltás a fenti rendszerbe kerül beillesztésre, az általános iskola 7. osztályában (12-13 éves korosztály).** A HPV elleni védőoltások a magyarországi jól bevált gyakorlat szerinti **iskolai kampányoltások** keretében kerülnek lebonyolításra, felhasználva a többi kampányoltásnál is alkalmazott módszereket, eszközöket és erőforrásokat. A védőoltások szervezésében közreműködik majd az iskola-egészségügyi szolgálat (iskolaorvos és iskolavédőnő). Az oltóanyagot a magyar állam az ÁNTSZ Országos Tisztifőorvosi Hivatala által lebonyolított beszerzések útján a megyei kormányhivatalok népegészségügyi szakigazgatási szervei és a járási népegészségügyi intézetek közreműködésével biztosítja térítésmentesen az érintett lakossági csoportnak. (5. ábra)

A HPV elleni védőoltás bevezetésének megalapozottsága

- Népegészségügyi szempontból jelentős probléma Magyarországon
- Szűréssel és időben elvégzett kezeléssel csökkenthető a méhnyakrák morbiditás és mortalitás. Magyarországon azonban az átszűrtség nem elég magas.
- Valamennyi méhnyakrák összefüggésbe hozható a humán papillomavírussal. A méhnyakrákos esetek 70%-ában a **HPV 16-os és 18-as típusok** felelősek az elváltozásokért.
- A HPV fertőzés megelőzésére létezik védőoltás, amely
 - × hatásos – nagy klinikai vizsgálatokkal bizonyítva
 - × biztonságos – kedvező mellékhatás spektrum
 - × eredményes – USA vizsgálat: 2007-10 között a vakcina-típusba tartozó HPV prevalencia 56%-kal (95% KI 38-69) csökkent a 14-19 éves lányok körében*
 - × költséghatékony
 - × megfinanszírozható (2014-től költségvetési forrás biztosított)
- A HPV elleni oltóanyagok **elsődleges megelőzésre** szolgálnak: a meglévő HPV-fertőzést, vagy a HPV-fertőzéssel összefüggő kóros állapotokat megszüntetni, meggyógyítani nem képesek. A leghatékonyabb, ha a lányokat a szexuális élet megkezdését megelőzően oltjuk.

Forrás: Markowitz L.E., Hariri S, Lin C et al. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health And Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. Journal of Infectious Diseases Advance Access published June 19, 2013



5. ábra

Alapvető információk a HPV-oltások bevezetéséről

10.3. Szűrés

10.3.1. Szervezett népegészségügyi méhnyakszűrés Magyarországon

A betegségek korai felismerésének eszköze a *szűrővizsgálat*. A szűrővizsgálat célja, hogy az elváltozás, a tünet észlelése esetén mielőbb történjen meg a diagnózis felállítása és a célzott gyógykezelés.

A szűrővizsgálat arra irányul, hogy beavatkozzék a betegség természetes fejlődésének menetébe, megszakítsa a betegség kialakulásának folyamatát, elejét vegye teljes kibontakozásának, ilyen módon az invazív, az áttétképző daganatának is. A szűrővizsgálat tehát un. *másodlagos megelőzés* – a súlyosabb következmények, a szövődmények, és a fatális kimenetel bekövetkezésének a megelőzését jelenti.

Hazánk 2003 óta biztosítja szervezett módon, az 51/1997. (XII.18.) NM rendelet alapján,⁹ a 25-65 év közötti nők számára a méhnyakszűrést. Az Országos Egészségpénztár (OEP) nyilvántartása alapján, azon nők, akik 3 évnél régebben nem voltak méhnyakszűrésen, postai úton meghívót kapnak méhnyakszűrésre.

Szervezett népegészségügyi méhnyakszűrés Magyarországon

- Hazánkban a méhnyakszűrés jelen stratégiája az Európa Tanács 2003/878/EC. számú, jelenleg is hatályos ajánlásán nyugszik;
- Szervezett, országosan kiterjesztett méhnyakszűrés 2003. év óta működik folyamatosan;
- A morfológiai sejtvizsgálatot (citológia) 25 és 65 éves nőknél háromévenként ajánlott elvégezni. A nem-negatív szűrővizsgálati eredmény nőgyógyászati diagnosztikus vizsgálatot, esetleg kezelést indokol. A citológiai vizsgálaton való részvételi arány (szűrési és diagnosztikus kódon jelentettek) 2013-ban 32% volt.
- Magyarországon a hagyományosan kialakult szűrési gyakorlat szerint a méhnyakszűrést az ún. „nőgyógyászati szűréssel” azonosítják, azaz a méhnyakszűrés „kapuőrei” a nőgyógyászok.
- Komplex intézkedési terv készült a szolgáltatás közelebb vitelére a lakossághoz, amelynek keretében 2009-ben elindult a védőnői mintaprogram, majd a 2013. évben megtörtént a védőnői kenetvétel kiterjesztése valamennyi területen praktizáló védőnőre, valamint a kenetvétel oktatásának beépítése a graduális képzésbe.

A szervezett szűrővizsgálat során alkalmazott módszer – a külső méhszájról és nyakcsatornából vett sejtminták citológiai vizsgálata – lehetővé teszi a méhnyakrák, valamint megelőző állapotainak korai felismerését és korai kezelését, végső fokon a betegség teljes „eradikálását” igéri.

A cervikális citológiai kenetvizsgálatra alapozott népegészségügyi, szervezett méhnyakszűrés eredményessége bizonyított, az invazív méhnyakrákban megbetegedettek és meghaltak számának csökkenésével mérve.¹³ Bizonyítást nyert

az is, hogy a 25-65 év közötti nők – egyszeri negatív szűrővizsgálatát követően 3 évenkénti – szűrővizsgálata megfelelő védettséget biztosít.¹⁴ A mértékadó nemzetközi szakmai szervezetek – az Egészségügyi Világszervezet (EVSZ), Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (IARC), valamint a Nemzetközi Rákellenes Unió (UICC) ajánlásai is a hivatkozott megállapításon alapulnak.

A szervezett, 3 évenkénti méhnyakszűrés lehetőségével a nők egy része nem él. Vannak, akik rendszeres gyakorisággal járnak nőgyógyászhoz méhnyakszűrésre, mások viszont nem fordítanak időt – ismerethiány, vagy félelem miatt – a szűrésen való rendszeres, 3 évenkénti részvételre. Valószínűleg közülük kerülnek ki az elhanyagolt méhnyakrákos megbetegedések esetek.

Elsősorban ezen nők elérése, személyes megszólítása, szűrésre hívása, és számukra a szűrés helybeni biztosítása volt a Védőnői Méhnyakszűrő Mintaprogram (2009), illetve a Védőnői Méhnyakszűrő Programok (2010-2013) célja.

A Védőnői Méhnyakszűrő Mintaprogram/Programok (VMP)

A Védőnői Méhnyakszűrő Programok célul tűzték ki a védőnők felkészítését és bevonását a méhnyakrák-megelőzésben való aktívabb közreműködésre. Arra, hogy a védőnő aktívan vegyen részt a méhnyakrák megelőzésével kapcsolatos egészségfejlesztő tevékenységben, a szervezett méhnyakszűrés szervezésében, valamint a végzésében is.

A Programokban részt vett védőnők, a szervezett méhnyakszűrés végzésére felkészítő továbbképzést követően méhnyakszűrést végeztek körzetükben.

A „védőnői méhnyakszűrés” komplex prevenció program: a védőnők részt vesznek a méhnyakrák megbetegedés megelőzése érdekében a primer prevenció (tájékoztatás, személyes meghívás) és a szekunder prevenció tevékenységben (szűrés).

A szervezett szűrés nemzetközi gyakorlatához igazodás¹⁰ követelménye és a Védőnői Méhnyakszűrő Programok eredményei járultak hozzá, hogy a területi védőnői ellátásról szóló

⁹ A kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról szóló rendelet

¹⁰ Európa legtöbb országában a szervezett méhnyakszűrést képzett szakdolgozók végzik, és csak a nem-negatív eseteket küldik szakorvoshoz további vizsgálat, és kezelés céljából.

rendelet¹¹ 2015. május 1-től hatályos rendelkezése szerint, meghatározott személyi és tárgyi feltételek esetén, a védőnő népegészségügyi célú méhnyakszűrést végezhet.

A védőnők szervezett méhnyakszűrés végzésében való közreműködése által nemcsak a méhnyakszűrés nemzetközi gyakorlatához igazodhatunk (képzett szakdolgozók végzik a szűrést), hanem megvalósulhat a kisebb településeken élő lakosság személyes elérése és megnyerése a méhnyakszűrésen történő részvételre, valamint növekszik a méhnyakszűréshez való hozzáférhetőség, a kistépüléseken is elérhetővé válik a szűrés. Ugyanis különösen a községekben élő nők azok, aki idő, pénz és utazási nehézség miatt nem szívesen mennek el a távoli szakrendelőbe a nőgyógyász szakorvoshoz a szűrésre.

11. Átfogó méhnyakrák megelőzés: a különböző megelőzési stratégiák beillesztése egy programba

11.1. Az átfogó méhnyakrák-megelőzési program célja, eszközei és a főbb indikátorok általánosságban

A nemzeti méhnyakrák-megelőzési program alapvető célja: a méhnyakrák incidenciája és halálozásának csökkentése.

Az átfogó méhnyakrák-megelőzési program célja

Az átfogó méhnyakrák elleni program alapvető célja: **a méhnyakrák incidenciája és halálozásának csökkentése Magyarországon.**

A program rész céljai: a **HPV elleni védőoltás bevezetése** és integrálása a magyar oltási naptárba, valamint az **elsődleges (védőoltás) és másodlagos (szűrés) megelőzés konvergenciája, harmonizálása, a szűrési rendszer optimalizálása, és ez által a prevenció programok hatékonyságának javítása.**

A HPV vakcinációs program indikátorai

- A HPV vakcina bevezetése és integrálása az oltási naptárba: tervezetten 2014 őszén
- Átoltottság: országosan, az egyes oltási kohorszokban
- Átoltottság minden egyes oltandó korosztályra vonatkozóan: oltási dózisok szerint és területi bontásban is.

Méhnyak szűrés indikátorai

- Átszűrtség: a céllakosságból népegészségügyi szűrési célú vizsgálaton részt vevők aránya
- Visszahívási arány: nem-negatív lelet miatt további vizsgálatok elvégzése céljából visszahívottak aránya a szűrővizsgálaton megjelentek százájakában.
- CIN3 illetve invazív cervix carcinoma korszpecifikus előfordulási gyakorisága a népegészségügyi szűrésben részesültek között.
- Típus specifikus HPV prevalencia a népegészségügyi szűrésben részesültek között: CIN3 illetve invazív cervix carcinoma eredmény esetén.

Alapkövetelmény: a szűrési és az oltási egyedi regiszterek összekapcsolása egymással, továbbá a halál- és a rákregiszter adatokkal.

A program megvalósításának alapvető eszközei a HPV elleni védőoltás bevezetése és integrálása a Nemzeti Immunitációs Programba, valamint az elsődleges (védőoltás) és másodlagos (szűrés) megelőzés konvergenciája, harmonizálása, és hosszabb távon a szűrési rendszer optimalizálása, ezáltal a prevenció programok hatékonyságának javítása.

Indikátorok:

- (1) korai méhnyakrák incidenciája: 25-64 éves magyar nők körében (adatforrás: Rákregiszter),
- (2) standardizált méhnyakrák okozta korai halálozás: 25-64 éves magyar nők körében (adatforrás: KSH)

Megjegyzés: A HPV oltás eredményességének értékelésére – mint az értékelés „végpontja” – a CIN3 és az invazív méhnyakrák előfordulási gyakorisága szolgálhat leghamarabb 10-20 évvel a védőoltás bevezetése után. Ennél korábbi eredményeket HPV prevalencia vizsgálatok szolgáltathatnak az oltottak és a nem oltottak körében.

¹¹ 49/2004. (V.21.) ESZCSM rendelet

11.2. Az átfogó méhnyakrák-megelőzési program alapelvei általánosságban

- A méhnyakrák elsődleges és másodlagos prevenciója nem egymás alternatívái, ezért integrált rendszerben kezelendők.
- A méhnyakrák megelőzése része a Nemzeti Rákkontrol Programnak.
- Biztosítani kell a nők számára az esélyegyenlőséget a megfelelő minőségű szolgáltatást nyújtó méhnyakrák-megelőzési programokhoz való hozzáférésben.
- A méhnyakrák-megelőzési programokat úgy kell megtervezni és megvalósítani, hogy a célcsoportba tartozók – beleértve a kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzetben élőket is – könnyen hozzáférhessenek a szolgáltatásokhoz, mivel a program csak így módon lesz képes jelentősen csökkenteni a méhnyakrák morbiditást és mortalitást.
- A védőoltási és szűrési stratégiák értékeléséhez a megfelelő monitoring és értékelési rendszert kell kidolgozni, és már a program elejétől kezdve el kell kezdeni működtetni.
- A prevenció szolgáltatások nyújtásának legmegfelelőbb ellátási szintje az alapellátás, illetve a szolgáltatásokat olyan közel kell vinni a közösségekhez, amennyire csak lehetséges.
- Törekedni kell a célcsoportok teljes lefedettségének elérésére mind a védőoltási, mind a szűrési programot tekintve.
- Az oltási és a szűrési programokat össze kell kapcsolni egymással és az egészségügyi ellátórendszerrel: a megfelelő diagnosztikus vizsgálatok biztosításával és a precancerózus állapotok kezelésével.
- A jelenlegi népegészségügyi információs rendszereket és nyilvántartásokat meg kell erősíteni és harmonizálni kell annak érdekében, hogy az adatok összekapcsolhatók, elemezhetőek, és a program teljesítményét mérő indikátorok meghatározhatóak legyenek.
- Biztosítani kell az adatbázisok teljességét és minőségét, mindehhez pedig a humán erőforrásokat és a technikai feltételeket.

Szükség van-e változtatásokra a szervezett népegészségügyi méhnyakszűrési programban?

Rövidtávon NEM, mivel:

- a rosszindulatú méhnyakrákok mintegy 30%-át olyan típusok okozzák, amelyeket nem tartalmaz a védőoltás;
- az oltás nem nyújt 100%-os védelmet azok ellen a típusok ellen sem, amelyeket az oltóanyag tartalmaz;
- az oltott nők az oltást követően is megfertőződhetnek olyan karcinogén típusokkal, amelyek ellen az oltóanyag nem véd.
- a szexuálisan aktív nők már az oltást megelőzően is megfertőződhetnek magas kockázatú HPV-vel, ezt pedig az oltóanyag nem képes „gyógyítani”.

Oktatásban és képzésben kell részesíteni mindazokat a szakembereket, akik részt vesznek a méhnyakrák-megelőzési programok végrehajtásában, az adatbázisok feltöltésében, kezelésében és értékelésben.

11.3. A szűrési és a védőoltási program összehangolása

Fontos hangsúlyozni, hogy a védőoltás a rendszeres méhnyakszűrést nem helyettesíti!

Hazánkban a méhnyakszűrés jelen stratégiája az Európa Tanács 2003/878/EC. számú, jelenleg is hatályos ajánlásán nyugszik; ennek alapja az Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Rákkutatási Ügynöksége (EVSZ/IARC) és a Nemzetközi Rákellenes Unió (UICC) bizonyítékon alapuló állásfoglalása. A hagyományos méhnyakszűrési stratégia szerint a morfológiai sejtvizsgálatot (citológia) – daganatbiológiai és epidemiológiai megfontolások alapján – 25 és 65 éves nőknél háromévenként ajánlott elvégezni. A nem-negatív szűrővizsgálati eredmény nőgyógyászati diagnosztikus vizsgálatot, esetleg kezelést indokol.

A humán papillomavírus (HPV) szerepének felismerése a méhnyakrák keletkezésében két módon ígér kiaknázható lehetőséget a népegészségügyi cél elérésében:

- az egyik: a HPV elleni védőoltás lehetőségeinek kihasználása a méhnyakrák keletkezésének elsődleges megelőzésében; és ennek befolyása a hagyományos méhnyakszűrési stratégiára;
- a másik: a HPV-DNS, mint a HPV-fertőzés molekuláris markerének kimutatása, mint szűrővizsgálati teszt.

A HPV elleni védőoltási program bevezetése rövidtávon nem befolyásolja a szervezett népegészségügyi méhnyakszűrési programot, a szűrési célcsoportot, vagy a vizsgálat javasolt gyakoriságát!

Magas átoltottsági arány esetén, hosszútávon a szűrési metodika is változhat. Ez azt jelenti, hogy az oltott populációban a HPV alapú szűrés (HPV-citológia triage) alkalmazása megfontolandó, a vizsgálat közel 100%-os negatív prediktív értéke, és a HPV átfertőzöttségi arány csökkenése miatt.

A mérlegeléskor latba esnek a hagyományos szűrőprogramok fogyatékoságai, úgymint a citológiai módszer korlátozott érzékenysége és fajlagossága, a következményes, elkerülhetetlen tévesen negatív és pozitív eredmények, amelyek további vizsgálatokat tesznek szükségessé. Minthogy a méhnyak hámon belüli elváltozásai (CIN) nem szükségszerűen progrediálnak invazív rákká, gondolni kell a túlkezelés kockázataira, a kezelés lehetséges szövődményeire, valamint a szűrés nem kívánatos lélektani mellékhatásaira, a „rossz hírtől” való félelemre is, amely gyakran távol tartja a nőket a szűrővizsgálattól.

Más oldalról számításba kell venni, hogy

- a már bekövetkezett fertőzéssel szemben az oltásnak nincs gyógyító hatása;
- nem ismert, hogy meddig tart a HPV oltás védőhatása, a hosszú távú védelem kialakulását jelenleg is vizsgálják. Kutatások szerint azok, akik megkapják a HPV elleni vakcinát, magas szintű védelemre élvezhetnek legalább nyolc éven keresztül;
- az oltás nem nyújt teljes védelmet, mert egyrészt a bivalens (HPV 16/18), vagy kvadrivalens (HPV 6/11/16/18) oltóanyag az adott típusok ellen nem nyújt 100%-os védelmet, másrészt pedig az oltóanyagok hatósugarából kieső HPV-típusok is okozhatnak méhnyakrákot.

Bizonyítottá vált ugyanakkor, hogy a HPV oltásban részesülő serdülő lányoknál az oltást követően 10-15 évig tartós HPV-fertőzés kialakulásának a valószínűsége csekély, **ezért ennél a korosztálynál is 25 éves korban javasolt az első méhnyakszűrést elvégezni.**

A HPV-oltás bevezetése várhatóan hosszútávon csökkenteni fogja az enyhébb fokú hámelváltozások előfordulásának gyakoriságát, így egyszerűbb lesz a szűrővizsgálat egyik célállapotának, a rákmegelőző hámrendellenességeknek a követése, azaz kevesebb kolposzkópos kivizsgálásra és nőgyógyászati kezelésre lesz szükség, kevesebb lesz a műtéti szövődmény is.

12. Irodalomjegyzék

- ¹ Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J. Pathol. 1999;189:12–19.
- ² Kinlen LJ, SpringgsAI. Women with positive cervical smears but without surgical intervention. A follow-up study. Lancet 1978; 2:463-65
- ³ Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2006;24(Suppl 1):S16-22
- ⁴ Schiffmann M, Herrero R, Desalle R. et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. Virology 2005.; 337:76-84
- ⁵ Bősze, P.: A méhnyakrákszűrés időszzerű kérdései. Nőgyógy. Onkol., 2009;1:36-44.
- ⁶ Bősze, P.: Az emberi papillomavírus szerepe a rákképződésben: alapvető sejten belüli molekuláris változások. Nőgyógy. Onkol., 2008; 2: 75-89.
- ⁷ Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J.Pathol. 1999; 189:9-12
- ⁸ Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N.Engl.J.Med. 2003; 348:518-27
- ⁹ Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, O'Flanagan D, Lopalco PL, D'Ancona F, Lévy-Bruhl D, on behalf of the VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. Euro Surveill. 2010;15(47):pii=19730. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19730>
- ¹⁰ Schiller JT, Castellsague X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial result. Vaccine 2008;26 (suppl 10):K53-61.
- ¹¹ Parkin DM, Bray F. Chapter 2.: The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006;24(suppl 3):S3-11-S3/25
- ¹²Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rosriguez AC, Wacholder S. Human Papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007. (370):890-907
- ¹³ Lärä E, Day,NE Hakama,M: Trends in mortality from cervical cancer int he Nordic Countries: association with organized screening programmes. Lancet, i: 1247-1248. 1987.
- ¹⁴ Day NE: The epidemiological basis for evaluating different screening policies. Pp. 199-212. In: Screening for cancerr of uterine cercix, IARC. Sci.publ. No.76. 1986.

További felhasznált szakmai anyagok:

Védőnői Szakfelügyeleti Iránymutatás a népegészségügyi célú méhnyakszűrést végző területi védőnők feladatainak ellátásához (OTH)

Fehér Erika: A Védőnői Méhnyakszűrő Programok 3 éve (Védőnő című újság XXII. évfolyam 2. szám 2012.)

Továbbképzés a Védőnői Méhnyakszűrő Programban részt vett védőnők számára (ÁNTSZ Országos Tisztifőorvosi Hivatal, Budapest 2014.)

(A tananyagot a TÁMOP-6.1.3.A keretében a továbbképzésre jelentkező VMP-s védőnők számára biztosította az OTH.)

A védőnők felkészítése a népegészségügyi célú méhnyakszűrés szervezésére és végzésére című továbbképzési tananyag (ÁNTSZ Országos Tisztifőorvosi Hivatal, Budapest 2014.):

- Prof. Dr. Döbrössy Lajos: Népegészségügyi célú méhnyakszűrés; oktatási tananyag a védőnői méhnyakszűrés támogatására
- Dr. Pap Károly: Nőgyógyászati ismeretek a programhoz

(A tananyagot a TÁMOP-6.1.3.A keretében a „védőnői méhnyakszűrés” továbbképzésre jelentkező védőnők számára biztosítja az OTH.)

Prof. Dr. Döbrössy L. A daganatok szűrése. Minőségbiztosítási kézikönyv és módszertani útmutató. Országos Tisztifőorvosi Hivatal 2013. *(A könyvet 2014-ben valamennyi védőnői tanácsadó számára biztosította az OTH.)*