

**HUMÁN PAPILLOMA VÍRUS SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA
MÉHNYAKRÁK KIALAKULÁSÁBAN DÉL-KELET
MAGYARORSZÁGON**

EPIDEMIOLOGIAI ÉS KÖLTSÉG-HASZON TANULMÁNY

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Kalmár László

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Klinikai doktori iskola

Programvezető : Dr. Kovács László egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Nyári Tibor egyetemi docens

Szeged

2009

Bevezetés

A HPV vírus kutatás hosszú történet. Ősidők óta ismert a HPV és sok betegség – magában foglalva az STD betegségeket – kapcsolata. Dominico Antonio Rigoni – Stern Verona tisztiorvosa a város halálozási okaira előremutató statisztikát készített 1760-1839 közötti időszakban, melynek eredményeit 1842-ben az Olasz Tudósok IV. Kongresszusán közölte.

Prof. Baló József és Korpássy Béla, a szegedi egyetem híres patológusai Németországban publikáltak egy monográfiát, melyet az utóbbi években gyakran citáltak HPV kutatók.

1975-ben Zur Hausen és mtsai bemutattak két HPV-t, amelyeket 70%-ban megtaláltak méhnyakrák biopsziás mintáiban. Napjainkban az egyik leggyakoribb STD-ként ismerjük a HPV fertőzést.

A Papilloma vírusok jellemzően epithel sejtekben élnek és okoznak proliferatív elváltozást. Közismert néven szemölcs vírusok, bár sok közülük csak minimális elváltozást okoz. Bizonyos típusok benignus, bizonyos típusok malignus elváltozást okoznak. Egyes malignus bőr betegségeken újszerű HPV genotípusokat mutattak ki. A HPV fertőzés szoros genitális kontaktussal történik anális, orális vagy manuális úton. A vírusok mikroléziókon át jutnak a testbe. Bőr és a mucosa membrán jó- és rosszindulatú betegségét okozva. A külső genitálékon főként jóindulatú elváltozások jönnek létre HPV 6 és 11 fertőzés következtében.

A méhnyak, végbélnyílás, szeméremtest és hímvessző rákos megbetegedéséért 70%-ban a 16-os és 18-as HPV típus felelős. Ezen szervek malignus betegségeinek legtöbbszörében kimutatható az emberi genomba integrálódott HPV DNS.

HPV fertőzés klinikai aspektusa a nőgyógyászatban

Az anogenitális traktusban néhány papilloma vírus fertőzés condyloma acuminatum megbetegedést vagy más intraepiteliális neoplasiát okoz. A genitális szemölcsök kb. 60%-ban HPV 6 és kb. 30%-ban HPV 11 típust tartalmaznak. Karfiolszerű tumoros elváltozás alakul ki. Szövettanilag acanthosis, papillomatosis és a felszíni rétegekben koilocytosis jellemzi. Ugyanezen vírus típusok ellentétes gyakorisággal vannak jelen pl. laryngealis papillomáknál. A condyloma egy ritka típusa a Buschke-Löwenstein tumor. Ezek óriási condylomák, melyek invazív növekedést mutatnak, de metasztázist csak ritkán adnak. Ezen vírusok felelősek egy verrucosus cc. Speciális formájáért is.

A másik nagy manifesztációja a HPV fertőzéseknek a méhnyak intraepiteliális léziója vagy más anogenitális régiók léziója gyakran mint Bowen betegség vagy bowenoid papulosis. Cervicalis intraepiteliális léziót (CIN) több mint 30 különböző HPV típus okoz, néhány közülük enyhe fokú léziókban, néhány pedig súlyos fokú léziókban dominál.

A leggyakrabban megfigyelt HPV típus az utóbbi időkben a 16-os, a tanulmányok többsége több mint 50%-ban teszi felelőssé ezekben a léziókban, melyet a 18-as vírus követ, Dél-Kelet Ázsiában pedig az 58-as.

A fertőzések ezen vírusokkal – melyek rendszerint az anogenitális malignus tumorok biopsziájából is kimutathatók – magas kockázatúak, malignus átalakulásért felelősek. Következésképp ezen típusokat magas kockázatúaknak „high risk” hívjuk szemben a közönséges szemölcsöket okozó vírusokkal. Ezek későbbiekben is csak nagyon ritkán válnak malignussá, ezért ezeket alacsony kockázatúaknak „low risk” nevezzük.

Funkcionális differenciálás lehetségessé vált ezen vírus típusoknál: high risk vírusok gyorsan vezetnek kromoszóma instabilitáshoz és aneuploid karyotípushoz, low risk vírusok ezt nem tudják. Mind tapasztalati, mind epidemiológiai adatok alátámasztják a high risk HPV szerepét méhnyakrák kialakulásában: vírus specifikus E6/E7 gének mutatók ki tumor biopsziákból. A biopsziák kb. 2/3-ában vírus DNS integrálódott a gazdasejt genomjába, ami az E6/E7 onkoproteinek élettartamát meghosszabbítja.

DNS módosulás a gazdasejtben géneken belül szabályozó jelek mentén interferálva vírus onkogén expresszióval és transzkripcióval történik, mely a vírus onkogen aktivitás szabályozatlanságát eredményezve malignus fenotípusok progresszióját segíti elő. A tapasztalati adatokat alátámasztja

számos epidemiológiai vizsgálat, rámutatva a magas kockázatú HPV kiemelt, esetenként egyedüli rizikó tényezőnek tartott szerepére, mint a méhnyakrák kialakulásáért felelős okra. Így a méhnyakrák – mint az egyik leggyakoribb malignus betegség nőkben világszerte – bizonyítottan vírus etiológiájú malignus betegség.

A magas kockázatú HPV vulva, penis, anus és hüvely malignus betegségeiben is jól kimutatható. Vulva intraepithelialis neoplasiák és vulvarákok 40-60 %-ában, valamint hüvely rákonál is hasonló arányban high risk HPV fertőzés kimutatható. Irodalmi adatok penis rákban 54%-ban adják meg a prevalenciát. Anális és perianális malignus elváltozásoknál 60%-nál nagyobb a prevalencia. A többi esetben, ahol a HPV DNS-t nem sikerült kimutatni, felmerül vajon különböző típusú tumorról van szó, vagy más egyéb oki tényező játszik e szerepet.

HPV fertőzés epidemiológiája.

Megfigyelhetőek földrajzi különbségek a HPV fertőzés prevalenciájában. A HPV 58-as Dél-Kelet Ázsiában nagyobb gyakorisággal fordul elő és a 18-as, 45-ös Afrikában és Indonéziában sűrűbben kimutatható, mint Európában. Számos vizsgálat foglalkozott a genitális rákokhoz kapcsolódó HPV fertőzés rizikójának megbecslésével CIN-ben és az azt követő invazív rákoknál. Ezekben a vizsgálatokban a relatív kockázat, illetve esélyhányados értékei többnyire 10-nél nagyobbak találtak.

Csak az epidemiológiai adatokból arra következtettünk, hogy szerte a világon a méhnyakrákok több mint 90%-ában szerepe van a HPV fertőzésnek.

Magyarországon az 1980-as évek végétől végeznek HPV meghatározásokat. Az első publikációk Debrecenből majd Szegedről jelentek meg.

Az 1990-es évek közepéig nem készült országos felmérés a HPV fertőzésről. Néhány kutató centrumban a HPV diagnosztikus módszerek rendelkezésre álltak; az eredmények szegényesen dokumentáltak.

1997-ben több központú epidemiológiai vizsgálatot végeztek tünetmentes nőknél Magyarországon a HPV prevalenciája és néhány kockázati tényező meghatározása céljából perzisztáló cervicális HPV fertőzéseknél. Az összes bevont esetet figyelembe véve 12,5% és 27,5% között volt a HPV fertőzés. A szegedi régióban 27,5% volt a prevalencia. Egy újabb tanulmányban Hernádi és mtsai Debrecenben 28,9%-os HPV fertőzöttséget találtak.

Célkitűzések

1. A genitális HPV fertőzés prevalenciájának és rizikótényezőinek meghatározása tünetmentes női populációban Dél-kelet Magyarországon (Keresztmetszeti vizsgálat)
2. A HPV fertőzés incidenciája és szerepe a méhnyak enyhe fokú (LSIL) citológiai elváltozásában a fertőzés szempontjából alacsony kockázatú női populációban Dél-kelet Magyarországon (Követéses vizsgálat)
3. A HPV fertőzés incidenciájának meghatározása méhnyakrákos nőknél , azért, hogy a betegség kialakulásának kockázat bizonyos csoportokban (magas kockázatú HPV fertőzöttek) könnyebb legyen megjósolni. (Eset-kontroll vizsgálat)
4. A női populáció HPV-fertőzés szűrésének költség-haszon vizsgálata.

Anyag és módszer

Diagnosztikai módszerek

HPV-t nem lehet megbízhatóan tenyésztani laboratóiumi keretek között, ezért megbízható HPV diagnosztika a molekuláris technológiával kimutatott HPV DNS cervikális/hüvelyi mintából. Számptalan molekuláris technológia létezik, melyeket nem részletezünk, úgy mint nukleinsav kimutatásán alapuló tesztek vagy PCR. Ezen megerősítésen alapuló technikák további 3 kategóriába sorolhatók : „target amplifikáció” melyben a vizsgálat megerősíti/kimutatja a célzott nukleinsavat (PCR); „signal amplifikáció” amikor bizonyos jellemzőt/jelet vegyületek vagy kötési technológiák segítségével kimutathatóan növelünk; „probe amplifikáció” melyben magát a vizsgált molekulát mutatjuk ki. Mai napig a target és signal megerősítési technikát használjuk HPV kimutatáshoz. Mivel sok különböző onkogen erejű HPV típus van, diagnosztikai tesztek nem csak a HPV DNS-t kell kimutassák, hanem a jelenlévő konkrét HPV fajtát is. A legszélesebb körben elterjedt módszer az ún. „ hybrid capture test” Ezt a DIGENE cég fejlesztette ki, és közvetlen a célzott nukleinsavat mutatja ki. Két termék került kifejlesztésre HPV kimutatásra: az első generációs HCT és a jelenleg elterjedtebb HCT II. Mindkét módszer alkalmas a high risk HPV kimutatására. A HCT I detektálja a : 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 és 59-es vírust. Azonban a HCT II még 4 high risk típus kimutatására alkalmas : 39, 58, 59 és 68.

PCR-t gyakran használják, mint diagnosztikus eszközt HPV epidemiológiai vizsgálatban, de a társult költségek és technológiai követelmények gyakran alkalmatlanok átfogó szűrőprogramokhoz.

A vizsgálati populáció

Keresztmetszeti vizsgálat

Egy keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk 2000 tavaszán a szegedi egyetem Szül-Nőgyógy klinikáján. A Női kllinika ambulanciáján fertilis korú nőktől méhnyak kenetet vettünk citológiai vizsgálatra és HPV meghatározáshoz. Minden esetben a rutin nőgyógyászati vizsgálatot elvégeztük, mely tartalmazta a kolposzkópos vizsgálatot is. Citológia értékelésekor a Papanicolau beosztást alkalmaztuk. A HPV minták transzportjához és HPV DNS meghatározáshoz a HPV hybrid capture tesztet használtuk, a gyártó cég utasításai szerint. A minták számának meghatározására a Hsieh's statisztikai formulát alkalmaztuk. Abból a célból, hogy vizsgálatunk statisztikailag releváns legyen 396 nőt kellett bevonnunk. A páciensek dokumentációjából vettük az adatokat életkorra, foglalkozásra, életmódra szexuális szokásaikra és egészségügyi állapotukra vonatkozólag.

Követéses (kohort) vizsgálat.

1998 júliusa és 2002 januárja között 464 szexuálisan aktív 20-60 év közötti nem dohányzó, férjes vagy tartós kapcsolatban élő nőt – akik a klinikánk ambulanciáján jelentkeztek rákszűrésre – vontunk be egy prospektív vizsgálatba, hogy a cervikális HPV fertőzés előfordulását kimutassuk. Csak azok a nők kerültek be a vizsgálatba, akiknél korábban sem közvetlen rákmegelőző állapot, sem kezdődő méhnyakrák miatt nem történt sem conisatio, sem pedig méheltávolítás, és önként vállalták a vizsgálatban való részvételt. A tanulmányba bevontak vállalták egy kérdőív kitöltését a méhnyakrák rizikójával kapcsolatban, és alávetették magukat egy nőgyógyászati vizsgálatnak citológiai kenettel, és HPV mintavétellel kiegészítve. Továbbiakban csak azokat a mintákat használtuk, ahol a citológiai vizsgálat eredménye nem volt kóros. A következő vizit 3 hónap múlva történt, melynek során megismételtük a nőgyógyászati, citológiai és HPV vizsgálatot. A citológiai kenetek értékelésére a Bethesda módszert használtuk. A vírusokat két csoportba osztottuk: alacsony kockázatú és magas kockázatú vírusok.

Eset-kontroll vizsgálat

2002 januárja és 2003 szeptembere között egy ún. „nested case control” vizsgálatot végeztünk, tanulmányozva a kapcsolatot a HPV fertőzés és méhnyakrák között. A citológiai és HPV mintákat a

Női Klinika Ambulanciáján jelentkező nőktől vettük. Nőgyógyászati vizsgálat és kolposzkópia minden esetben történt. Mind Papanicolau, mind Bethesda értékelést használtuk a citológia mintáknál. A HPV kimutatása második generációs hybrid capture teszttel történt.

Költség-haszon elemzés

Hipotetikus kohorsz vizsgálat keretében végeztünk költség-haszon elemzést, döntési analízist és Markov modellt alkalmazva.. A költségszámításokhoz a 2008-ban érvényben lévő OEP finanszírozási összegeket használtuk.

Statisztikai analízis

Egy változós módszerek közül chi-négyzet és t-próbát alkalmaztunk. A többváltozós modellezésnél Cox- és logisztikus-regresszió , valamint Nelson-Aalen statisztikai eljárásokat használtuk.

Eredmények

Keresztmetszet vizsgálat

397 nőt vizsgáltunk, 35,5 éves átlag életkorral / SD 9,7 /. A HPV fertőzés aránya 23% volt (91/397). High risk HPV-t 15 esetben diagnosztizáltunk, ami 16%-a az összes fertőzésnek. A 15 high risk fertőzésből 11 (69%) kóros citológiai lelettel társult. Összesen 16 esetben találtunk condylomát (4%), melyből 10-nél alacsony kockázatú HPV, 4-nél magas kockázatú HPV volt jelen. A különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (Fischer's $p=0,001$) Vizsgáltuk a HPV fertőzés lehetséges rizikófaktorait. Fiatal életkor (kor < 24 év) bizonyult a legszignifikánsabb tényezőnek. A különbség statisztikailag szignifikáns volt HPV fertőzött és nem fertőzött nők életkora között attól függően, mikor kezdték a nemi életet.

Nagyobb arányban találtunk HPV pozitív eseteket dohányzók körében 28% (33/114), míg nem dohányzóknál csak 20,5% (58/283). A különbség majdnem szignifikáns ($p=0,07$). Nem házas nőknél szintén magasabb volt az arány 27% (49/181) összehasonlítva a házasságban élőkkel, ahol 19% (42/216). A HPV fertőzés aránya alacsonyabb volt a már szült nőknél 21%, összehasonlítva a nem szült nőkkel 29%.

Fordított arányosság volt kimutatható az iskolai végzettség foka és a HPV fertőzés között. 8 osztályt vagy annál kevesebbet végzettek között kissé magasabb volt a fertőzés aránya 26% összehasonlítva az iskolázottabbaknál 22%, azonban ez a különbség nem volt szignifikáns.

A több változós logisztikai regressziós analízisben 3 változót találtunk, ami HPV fertőzéssel összefüggésben van. Esélyhányadosok (odds ratio/OR) ezekre a változókra voltak kiszámítva; 24 év alatti életkor (OR=2,6 95%KI: 1,44 – 4,82 $p=0,002$), kóros citológia (OR=11,1 95% KI 3,68 – 33,4 $p<0,001$) és condyloma (OR= 4,9 95% CI 1,72 – 14,1 $p=0,003$). Dohányzás, családi állapot és megelőző szülések száma nem mutatott szignifikáns kapcsolatot HPV fertőzéssel a többváltozós regressziós modellel vizsgálva.

Nyomon követéses vizsgálat

464 nőt vontunk be a vizsgálatba. Az átlag életkor 31,1 év volt Az összes követési idő 16923 hónap volt, az egy nőre eső átlagos követési idő pedig 34,3 hónap. HPV fertőzés 20 esetben lett diagnosztizálva a követési idő alatt (14 magas kockázatú és 6 alacsony kockázatú vírus). Így összességében a HPV fertőzés incidenciája 0,12/100 személy-hónap. HPV fertőzés életkor specifikus incidenciája 5 éves intervallumot tekintve 20-24 éves kortól 45-49 éves korig és 50 év feletti korcsoportos bontásban: 0,23/100hó, 0,13/100hó, 0,04/100hó, 0,11/100hó, 0,07/100hó, 0,05/100 hó és 0,11/100 hó volt. Bármely HPV-t tekintve a legnagyobb incidenciát a 20-24 éves csoportban figyeltük meg. ASCUS 19 esetről volt a citológiai eredmény és ennek 21%-a HPV pozitív volt. 18 nőnél lett LSIL diagnosztizálva Közülük 13-an voltak HPV pozitívak (10 magas és 3 alacsony kockázatú vírus).

Új LSIL kialakulásának átlagos időtartama 20,1 hónap és 55,3 hónap HPV pozitív és HPV negatív csoportoknál, ami statisztikailag szignifikáns ($p<0,001$). Cox regressziós modellben az LSIL kialakulás HPV pozitív nőknél 90-es relatív kockázatú volt (95% CI:21,1-403,4) a HPV negatív nőkhöz viszonyítva.

Eset-kontroll vizsgálat

Összesen 347 nőt 42,9 év átlagéletkorral vontunk be ebbe a vizsgálatba. Közülük 178-nak negatív citológiai eredménye volt, ők alkották a kontroll csoportot. A 169 pozitív citológiai eredmény közül 39-nél invazív méhnyakrákot diagnosztizáltunk. Ezeket természetesen megfelelő kezelésben részesítettük. HPV fertőzés incidencia megoszlása 74% (méhnyakrákkal diagnosztizált csoport), 55% (pozitív citológiával diagnosztizált esetek) és 4% (negatív citológiával diagnosztizált kontroll csoport) a három csoportban.

Magas kockázatú HPV aránya 86% (25/29) volt a fertőzött méhnyakrákos eseteknél, és 16%-ban (12/72) a pozitív citológiájú csoport fertőzött esetei között. A pozitív citológiai csoportban 46, a negatív citológiai csoportban pedig 5 LSIL eset volt. A HPV fertőzés szignifikánsan növelte a

pozitív citológia (OR 30,5) és a méhnyakrák (OR 68,8) kockázatát . Amennyiben a pozitív citológia HPV fertőzéssel társult, a méhnyakrák kialakulásának kockázata megduplázódik.
Nem találtunk szignifikáns különbséget a HPV incidenciájában sem lakhely, sem szülészeti anamnézis vonatkozásában a vizsgált nők között.

Költség-haszon vizsgálatok eredménye

A hipotetikus kohorsz vizsgálat eredménye alapján a jelenleg évenként végzett nőgyógyászati rákszűrés a leghatékonyabb és leggazdaságosabb eljárás a méhnyakrák megelőzésére.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban demográfiai (életkor, családi állapot, nulliparitas) és viselkedési szokás (dohányzás) statisztikailag szignifikáns hajlamosító tényezők a HPV fertőzésre. A vizsgált populáció majdnem negyedénél diagnosztizáltunk HPV fertőzést, azonban a 24 év alatti csoportban a fertőzés aránya kiemelkedően magas (37%) volt.

A klinikai tünetek és a HPV fertőzés lehetőségei közötti kapcsolatot vizsgáltuk. Statisztikailag szignifikáns volt a különbség ($p < 0,001$) a citológiai eredmény miatt visszahívottaknál HPV pozitívitás tekintetében a HPV negatívitással összehasonlítva .

A prospektív vizsgálat eredményei a HPV fertőzés incidenciáját mutatják meg korcsoportos bontásban. Elsőként vizsgáltuk epidemiológiai módszerekkel az LSIL kialakulásának átlagos időtartamát és kockázatát a HPV fertőzés hatására.

Az eset-kontroll vizsgálat a HPV fertőzés incidenciája és a méhnyakrák közötti kapcsolatra fókuszált. A HPV fertőzéssel együtt járó pozitív citológia szignifikánsan korrelált a méhnyakrák kialakulásával.

A költség-haszon vizsgálatok eredménye alapján a jelenleg évenként végzett nőgyógyászati rákszűrés a leghatékonyabb és leggazdaságosabb eljárás a méhnyakrák megelőzésére.

A HPV fertőzések kb. 80%-a átmeneti és tünetmentes. Ezek a fertőzések nem okoznak csak 20%-ban morfológiai változást a cervikális epiéliumban.

Megerősítést nyert, hogy fiatal felötteknel a HPV fertőzés gyakoribb. A preventív stratégia célja - bevonva a citológiai szűrést - HPV fertőzés kimutatása tünetmentes fázisban. A méhnyak HPV szűrése szignifikánsan csökkenti a méhnyakrák kialakulását.

Új megállapítások

1. A HPV fertőzés aránya 23% volt A fiatal életkor (kor < 24 év) és pozitív citológiai eredmény bizonyult a legszignifikánsabb kockázati tényezőnek ($p=0,001$ és $p=0,005$).
2. A 464 fős vizsgálatban részt vevő nőnél HPV fertőzés jelentkezett 20 esetben a követési idő alatt, és 18-nál találtunk enyhe fokú ctológiai elváltozást (LSIL). 13 esetben volt kimutatható HPV fertőzés (10 magas és 3 alacsony kockázatú vírus) a 18 pozitív citológiában. Új LSIL kialakulásának átlagos időtartama 20,1 hónap [95%KI: 13,9–26,3 hó] és 55,3 hónap [95%KI: 45,7–64,9 hó] HPV pozitív és HPV negatív csoportoknál, ami statisztikailag szignifikáns ($p<0,001$). Az LSIL kialakulásának relatív kockázata 90- szeres volt HPV pozitív nőknél a HPV negatív nőkhöz viszonyítva.
3. HPV fertőzés incidencia megoszlása 74% (méhnyakrákkal diagnosztizált csoport), 55% (pozitív citológiával diagnosztizált esetek) és 4% (negatív citológiával diagnosztizált kontroll csoport) a három csoportban.
4. A költség-haszon vizsgálatok eredménye alapján a jelenleg évenként végzett nőgyógyászati rákszűrés a leghatékonyabb és leggazdaságosabb eljárás a méhnyakrák megelőzésére.

A TÉZISHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. **Kalmár L**, Szöllősi D, Thurzó L, Deák J, Nyári T, Kovács L and Pál A. High incidence of human papillomavirus infection in cervical carcinoma patients in South Hungary. *Acta Biologica Szegediens*, 2005: 49:15-17.
2. **Kalmár L**, Szöllősi D., Bohus K., Thurzó L., Pál A. A humán papilloma vírusos fertőzés és a méhnyakrák közötti kapcsolat vizsgálata Dél-Magyarországon *Magyar Nőorvosok Lapja* 2006;69 (6): 563-565.
3. Nyári T, **Kalmár L**, Nyári Cs, Parker L, Kovács L and Thurzó L. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of low-risk women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006;126:246-249. (If:1,273)
4. Nyári T.A., **Kalmár L**, Deák J., Szöllősi J., Farkas I., Kovács L. Prevalence and risk factors of Human Papilloma Virus infection in asymptomatic women in southeastern Hungary. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;115: 99-100. (If:0,955)

EGYÉB IMPAKT FAKTOROS KÖZLEMÉNY

1. von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, Marions L, My Huong NT, Tang OS, Fang AH, Wu SC, **Kalmár L**, Mittal S et al. Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomised factorial controlled equivalence trial. *BJOG*. 2009 Feb;116(3):381-9

A TÉZISHEZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

1. **Dr. Kalmár** HPV fertőzés és méhnyakrák Magyar Család és Nővédelmi Tudományos Társaság nagygyűlése 2007.11.15-17. Budapest
2. **Dr. Kalmár** HPV fertőzés és méhnyakrák Tisza-parti EstékGyermekgyógyászati Klinika Szeged 2007.03.16.
3. **Dr. Kalmár**. A méhnyakrák diagnózisa és kezelése MNOT Továbbképző Tanfolyam Budapest 2008.10.16-18
4. **László Kalmár**, Tibor A. Nyári, Elena Bernad, László Thurzó, Marius Craina, High incidence of human papillomavirus infection in cervical carcinoma patients in Csongrád county, Temesvár 2008.október.18-19

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönetet szeretnék mondani jelenlegi és korábbi intézetvezetőmnek Prof. Dr. Pál Attilának és Prof. Dr. Kovács Lászlónak, aki egyben programvezetőm is volt, támogató munkájukért és hasznos segítségükért.

Szeretném hálámat kifejezni Prof. Dr. Thurzó Lászlónak a rengeteg szakmai segítségért és a tudományos munkában való együttműködésért.

Köszönettel tartozom Dr. Nyári Tibor egyetemi docensnek, aki témavezetőként irányította a dolgozat elkészítését és a szükséges adatok statisztikai kiértékelését.

Köszönetet mondok Dr. Deák Judit egyetemi docensnek és Dr. Bohus Klára citopatológus szakorvosnak a tudományos munkához nélkülözhetetlen mikrobiológiai és patológiai vizsgálatok elvégzésért és szakmai konzultációkért.