

**PTE Egészségtudományi Kar**  
**Egészségtudományi Doktori Iskola vezetője:**  
Prof. Dr. Bódis József MTA doktora  
egyetemi tanár, dékán

## **Humán papillomavírus a XXI. század kihívása**

Doktori (Ph.D.) értekezés

**Dr. Kornya László**

**Doktori Iskola programvezető:**  
Prof. Dr. Bódis József MTA doktora  
egyetemi tanár, dékán

**Témavezetők:**  
Prof. Dr. Bódis József MTA doktora  
egyetemi tanár, dékán

Dr. Kriszbacher Ildikó  
egyetemi docens, dékánhelyettes

**Pécs**  
**2010**

## **1. Bevezetés**

### **A méhnyakrák**

A humán papillomavírus (HPV) fertőzés világszerte a leggyakoribb vírusos eredetű, szexuális úton terjedő betegség, amely évente az összes daganatos, nagyrészt méhnyakrák megbetegedés több mint 6%-ának kialakulásáért felelős. Napjainkban ismét előtérbe került a cervixrák kérdése, hazánk az Európai Unió legtöbb tagállamával ellentétben a daganatos halálozásokban folyamatosan emelkedő tendenciát mutat, még a szűrhető megbetegedések vonatkozásában is. A XXI. században már nem szabadna meghalni méhnyakrákban egyetlen nőnek sem.

A méhnyakrák a porción kialakuló rosszindulatú daganatok gyűjtőfogalma, amely Magyarországon még napjainkban is évente körülbelül 500 nő életét követeli. Legjellemzőbb kiindulási pontja a nyakcsatorna hengerhámjának és a porció laphámjának találkozási helye, az úgynevezett átmeneti zóna (szkvamo–kolumnáris junkció).

Általában laphámmetaplázia kialakulása útján át vezető, több éven át tartó folyamat. Ez ad lehetőséget a szűrésre, mivel így még a rákmegelőző állapotok felismerésével, a daganat kialakulása előtt lehetőség nyílik a beavatkozásra. Leggyakrabban laphámrákkal találkozunk, de nem szabad elfelejtkezni a sokkal ritkább endocervikális mirigyrákról sem. A női nemi szervek daganatainak stádium beosztását a FIGO sokszor módosította. (1)

Mai ismereteink szerint a rosszindulatú daganat kialakulása a genomban létrejövő több pontra is kiterjedő mutáció, amely érinti a sejtciklus szabályozásának folyamatát, valamint az apoptózist és ennek gátlását okozza. A cervixráknak egyik alapvető oka egy vírus, amely a DNS-be jutva megváltoztatja a sejtosztódás folyamatát.

### **A human papillomavírus (HPV)**

A human papillomavírusnak több mint 100 azonosított törzse ismert napjainkban. Ezeknek a vírusoknak két fő alkotórésze van. Az egyik a vírus burka (kapszid), amely 72 kapszomérből áll. A kapszomérek két fehérjéből épülnek fel (L1 és L2).

A másik alkotóelem a vírus genomja, amely duplaszálú gyűrű alakú és mintegy nyolcezer nukleotidpár alkotja. A papilloma vírusnak nincsenek szerotípusai, az immunszelekció hosszú évek alatt alakul ki és a citotoxikus immunitás következménye.

A DNS szabályozó szakasza, a nem kódoló régió (LCR) felelős a különböző mértékű daganatkeltő képességéért. A korai fehérjéket kódoló gének közül az E5, E6 és az E7 a HPV

onkogénjei. Az általuk kódolt onkoproteinek megkötik a gazdasejt p53-as tumorszupresszor génjeit, ezzel okozva a kontrollálatlan sejtproliferációt. Ez a vírus kizárólag hámszövetet támad meg, itt is elsősorban a gyorsan osztódó sejtekben telepszik meg.

A vírusgenom törése és az E2 gén károsodása eredményezi azt, hogy a vírus beleolvad a sejt DNS-be (kovalens integráció) és ott kialakulnak a rosszindulatú elfajulás feltételei. A 8-as kromoszóma és a c-myc onkogén is szerepet játszik a kontrollálatlan sejtnövekedés, a méhnyakrák kialakulásának folyamatában.(2)

A fentebb említett száz törzs 30%-ának van szerepe a genitális fertőzésekben. A genitális HPV-t szinte kizárólag szexuális úton lehet elkapni. Ezeknek a vírusoknak a törzseit kiskockázatú és nagykockázatú csoportokra osztják. Ezeket a csoportokat aszerint különítik el, hogy a fertőzést követően idővel milyen valószínűséggel fejlődik ki cervikális betegség. A kis kockázati tényezőt jelentő típusok (6, 11, 42, 43 és 44) jóindulatú kondilómát okoznak.

A nagy kockázati tényezőt jelentő típusok (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 és 68) a méhnyakrákos szövetek 99,7%-ban megtalálhatók.(3)

Magyarországon a statisztikai adatok szerint ma már több mint 5000 új HPV fertőzött esetet fedeznek fel évente. (1. táblázat)

#### Magyarországon új HPV esetszám 2004-2008 között

év	nő	férfi	összesen
<b>2004</b>	2776	674	3450
<b>2005</b>	3107	743	3850
<b>2006</b>	3926	897	4823
<b>2007</b>	4127	1 079	5206
<b>2008</b>	4394	1 246	5640
<b>Összesen:</b>	<b>18330</b>	<b>4 639</b>	<b>22969</b>

1. táblázat

## **2. Célkitűzés**

Értekezésem központi témája a human papillomavírus (HPV) prevalenciájának tanulmányozása és a fertőzés diagnosztikájának módszertana a HPV típusának meghatározása reproduktív korú, cytológiailag negatív, egészséges nők körében.

Ugyancsak vizsgáltuk a human papillomavírus prevalenciájával kapcsolatban a méhnyakrák rizikófaktorait.

A részletes módszertant és az eredményeket az egyes fejezeteknél ismertetjük, melyek a témában megjelent publikációkra épülnek. Az eredmények alapján a módszer elhelyezése a nőgyógyászati rákszűrés folyamatában.

### 3. Humán papillomavírus (HPV) infekció prevalenciája Magyarországon

#### Összefoglalás

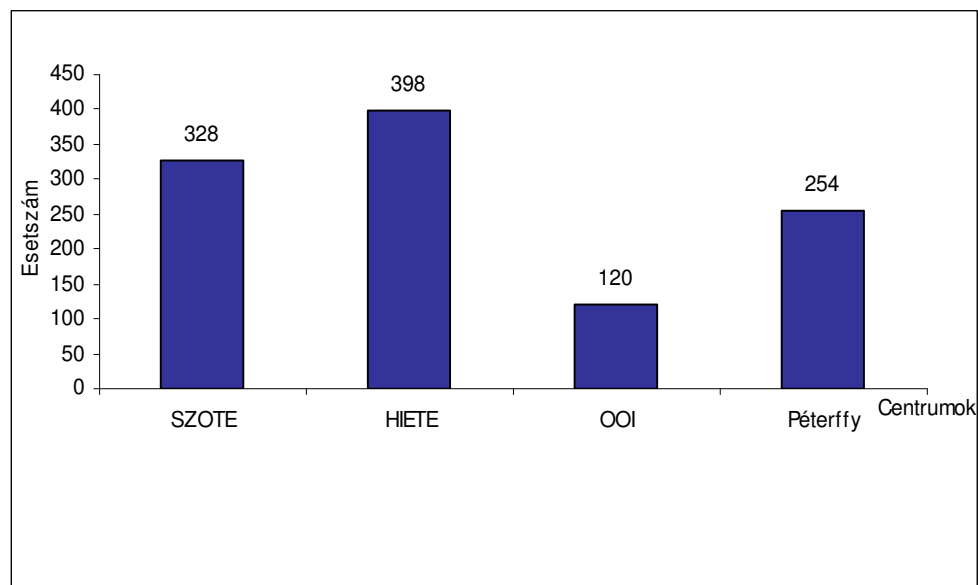
*Cél:* A Human papillomavírus (HPV) prevalencia kimutatása és típusának meghatározása történt reprodukív korú, cytológiailag negatív, egészséges nők körében.

*Módszer:* Szerzők 1121 önként jelentkező, cytológiai negatív nőknél HPV nukleinsav kimutatást végeztek az endocervixből vett váladékból Digéne Hybrid Capture HPV DNS esszével. A hybridizációs antibody capture teszt segítségével 14 HPV típust (low risk, intermediate és high risk) mutattak ki.

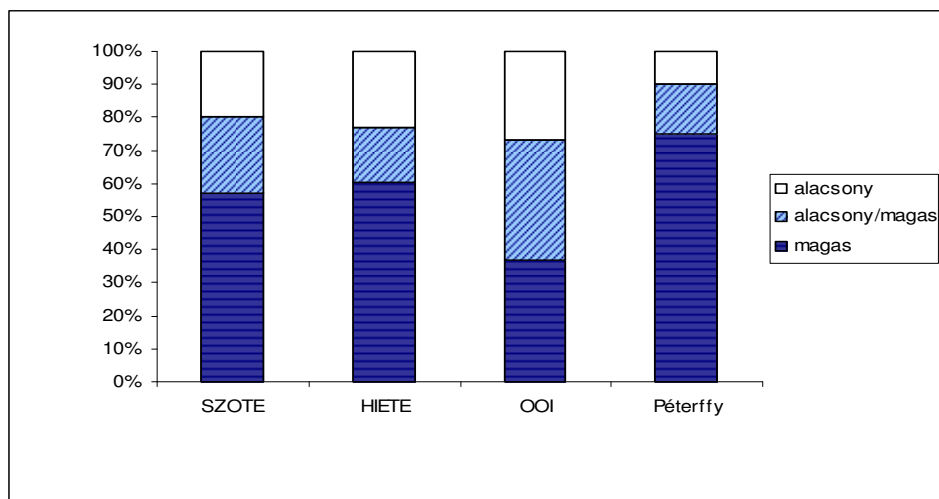
*Eredmények:* A HPV prevalenciát az egész anyagra vonatkoztatva 17,54%-nak találták. Érdekes területi elosztást észleltek, amíg a szegedi központban szűrésre került nők 27,65%-a bizonyult HPV pozitívnak, addig három budapesti központ egyikében sem haladta meg a HPV prevalencia a 15%-ot. A vidéki magas HPV prevalencia mind a low risk, mind az intermediate és high risk HPV hordozók esetében megfigyelhető. A HPV fertőzés szempontjából veszélyeztető tényezők a szexuális partnerek nagy száma, az életkor, iskolai végzettség és a nemi élet kezdési ideje.

*Következtetés:* Mivel a HPV-vel fertőzött nők esetén nagyobb a CIN kialakulásának a veszélye, ajánlatos a HPV meghatározás és tipizálás elvégzése az ún. „veszélyeztetett” csoportokban. A molekuláris virológiai eredményei prognosztikai és terápiás konzekvenciákkal is bíztatnak.

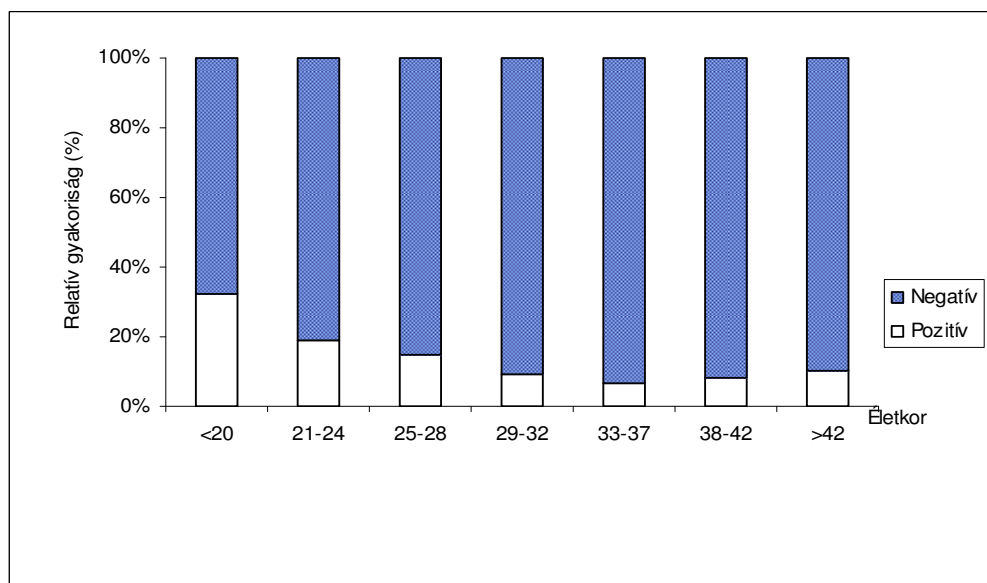
1. ábra A HPV szűrésben résztvevők életkor szerinti megoszlása



2. ábra Az alacsony, valamint közepes és magas rizikócsoportha tartozó HPV pozitív nők központok szerinti (geográfiai) megoszlása (n=193)

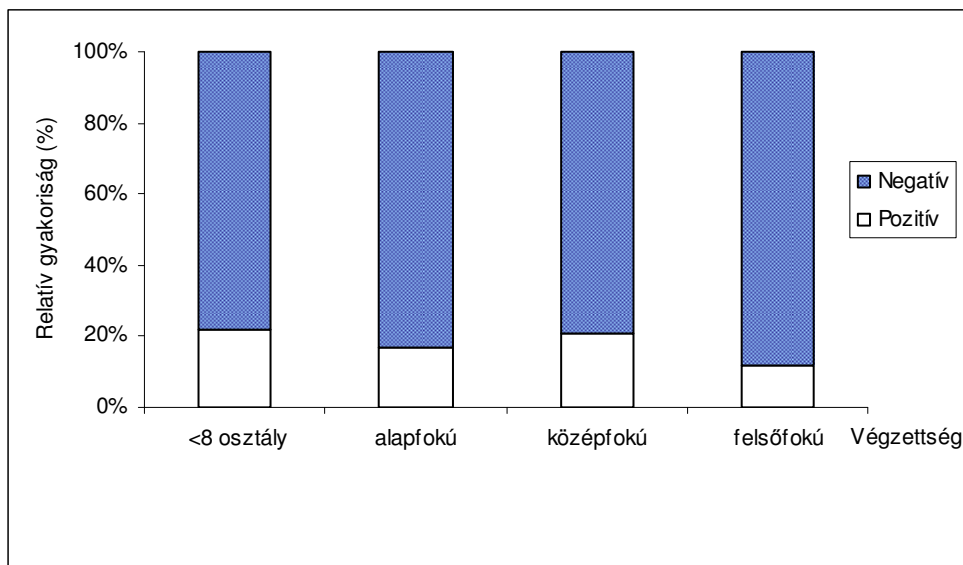


3. ábra: A HPV fertőzöttség aránya az életkor függvényében (n=1100)



4. ábra: A HPV szűrésben résztvevők iskolai végzettség szerinti megoszlása

(n=1100)



#### 4. Humán papillomavírus-fertőzés kimutatás nukleinsav hibridizációs módszerrel (multicentrikus tanulmány)

##### Összefoglalás

*Cél:* A méhnyakrák kialakulásában a human papillomavírus-fertőzés fontos kockázati tényezőnek bizonyult.

##### *Módszer*

A szerzők multicentrikus felmérés során a fertilis korban lévő 1200 nő HPV-fertőzöttségét vizsgálták. A klinikai mintavétellel egyidejűleg kérdőíves interjú történt, mely a megkérdezettek életmódját, szociológiai helyzetét és szexuális életét jellemző kérdésekből állt. 1200 nő cervix mintáit nukleinsav hibridizációs és citológiai módszerrel vizsgálták. A kolposzkópos vizsgálat is minden esetben megtörtént.

##### *Eredmények*

A vizsgált nők 17,4%-a bizonyult human-papillomavírus-fertőzöttnek (3,9%-a alacsony, 10,1%-a magas, 3,4%-a alacsony és magas kockázatú vírustípust aquirált).

### Következtetés

A cervix citológiával egyidejűleg elvégzett HPV nukleinsav hibridizációs vizsgálat elősegíti a méhnyak rákelőző állapotainak és rizikófaktorainak felismerését és gyógyítását.

1. táblázat: A multicentrikus HPV szűrésben részt vevő nők kor szerinti megoszlása  
(n=1070)

Kor/év	n	HPV poz.	% poz.
14-16	1	0	
17-19	50	15	30,00
20-22	127	38	29,92
23-25	149	28	18,79
26-28	133	23	17,29
29-31	129	24	18,60
32-34	105	16	15,24
35-37	78	11	14,10
38-40	61	5	8,20
41-43	80	6	7,50
44-46	67	4	5,97
47-49	39	4	10,26
≥ 50	51	3	5,88
Összesen	1070 *	177	16,54

\* 14 esetben nem állt rendelkezésünkre adat.

2. táblázat: Multicentrikus HPV DNS-meghatározás eredménye  
(n=1084)

Eredmény	n	(%)
Negatív	895	82,6
Alacsony kockázatú HPV poz.	42	3,9
Magas kockázatú HPV poz.	110	10,1
Alacsony és magas kockázatú HPV poz.	37	3,4
Összesen	1084	100,0

3. táblázat: Rizikótényezők szerepe a vizsgált populációban.

#### I. Életkor

	HPV-fertőzött*	Negatív	p	t-próba
Átlagos életkor ± (SD)	27,9 ± 7,9	32,9 ± 9,7	0,001	7,49
Átlagos életkor ± (SD) a szexuális élet kezdetekor	17,4 ± 1,7	18,1 ± 2,3	0,01	3,88
Átlagos életkor ± (SD) a menstruáció kezdetekor	13,2 ± 1,3	13,2 ± 1,4	NS	

\* HPV-fertőzött. Alacsony, magas, valamint alacsony és magas kockázatú HPV-fertőzött, p: szignifikancia



6. táblázat: Rizikótényezők szerepe a vizsgált populációban.

IV. Nőgyógyászati tumorok családi előfordulása.

	HPV fertőzött*	Negatív	P
Nőgyógyászati tumor családi előfordulása			NS
igen	30	168	
nem	159	727	
Nőgyógyászati tumor halmozott családi előfordulása			NS
igen	8	36	
nem	181	859	

\* HPV fertőzött: alacsony, magas valamint alacsony és magas kockázatú HPV fertőzött, p: szignifikancia

**5. Humán papillomavírus (HPV) a XXI. század kihívása**

**Összefoglalás**

A méhnyakrák a második leggyakoribb tumor világszerte a nők körében és napjainkban is az egyik vezető halálok világszerte, jóllehet az incidencia és a halálozás még a fejlődő országokban is csökkent az egyre szélesebben bevezetett szűrővizsgálatok eredményeként (1). Ugyanakkor a non-invazív cervicalis intraepitheliális lesiók aránya relative stabil maradt. Világviszonylatban ötmillió új megbetegedés keletkezik, melyek fele halálos kimenetelű. Az USA-ban a hatodik leggyakoribb malignus megbetegedés, s mint halálok, 13. a „rangsorban”. Hazánk az EU-tagállamok között második/harmadik helyen áll mind a gyakoriság, mind a halálozás tekintetében. Magyarországon 2004-ben 1250 új cervix carcinomás esetet fedeztek fel. A korszerű kezelések hatására a mortalitási mutatók az elmúlt 3 évben ugyan javultak, ennek ellenére még napjainkban is évi 450 körüli halálessettel kell számolnunk. Magyarországon a betegség incidenciája és mortalitása jóval magasabb, mint az európai átlag.

### A genitális humán papillómavírus (HPV) klinikai megjelenési formái

Klinikai forma	Alacsony rizikójú HPV	Közepes és magas rizikójú HPV
Klinikai	Condyloma accuminatum	Carcinoma
Szubklinikai	Flat condyloma (lapos)	Intraepithelialis carcinoma
Látens	Minimális változás	Minimális változás

1. táblázat

A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium irányelveket fogadott el a rákszűrésről. Bósze P, Göcze P, Hernádi Z, Pap K, Ungár L: A méhnyakrák szűrésének szempontjai: hazai irányelvek. A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium útmutatója. Nőgyógyászati Onkológia 2009; 14:11-17.

## 6. Összefoglalás

### A jövő lehetséges útjai

Európában keresik azokat a megoldásokat, amivel javítani, egyszerűbbé, érzékenyebbé és specifikusabbá lehetne tenni a szűrést. A hagyományos citológia nagyrészt szubjektív, és jelentősen függ a vizsgáló személyétől, gyakorlottságától. Több próbálkozás is volt és van arra, hogy helyettesíthető-e a módszer más, nagyobb érzékenységgű és specificitású módszerrel.

Ezek egyike a fluoreszcens spektroszkópia, aminek alapja a NADH, FADH, elasztin és kollagén, valamint adszorbens hemoglobin autofluoreszcenciája, amely alapján mennyisége méréssel meghatározható. Mivel ezeknek a mennyisége az ép, a daganatelőző állapotban, valamint a daganatos elváltozásban eltérő, lehetőséget ad ezen állapotok elkülönítésére.

Előnye, hogy nem invazív, azonnali eredményhez jutunk, in vivo láthatjuk az elváltozás kiterjedését, mivel száloptikán keresztül monokromatikus fényt a méhnyakra irányítva hozzuk azt a látótérbe. Ennek a módszernek az érzékenysége 86%, fajlagossága 74%, tehát érzékenyebb az átlagos citológiai módszernél.

Hasonló elven alapszik a Raman spektroszkópia is, amely a fajlagosságot hivatott javítani. A gyulladás és benignus folyamatok az előző módszernél is álpozitív eredményt okozhatnak, ezt küszöböli ki e módszer.

A technika a Raman féle, vagy rugalmatlan szóródáson alapul, amely a molekulák vibrációs, vagy rotációs átalakulásából ered. A spektroszkópia az eredeti és a szövetbe hatoló foton energiakülönbségét értékeli, és  $\text{cm}^{-1}$  egységben adja meg. Előnye, hogy a természetben lévő valamennyi molekula Raman-aktív, és a közeli infravörös tartományban jellegzetes spektruma van. Az in vivo Raman spektrum 90 másodperc alatt felvehető. Még további kutatások tárgya a vastagbél, emlő, agy, húgyhólyag, méh és petefészek tumorainak ilyen módszerrel történő vizsgálata. Azért ma még Európában a legolcsóbb és legelérhetőbb a kenetvétellel történő szűrés.(1)

## **Szűrés helyzete Európában**

Azokban az országokban, ahol jól szervezett szűrés folyt és folyik (Dánia, Finnország, Izland és Svédország), a méhnyakrák előfordulása bizonyítottan csökkent, szemben Norvégiával, ahol kezdetleges a szűrés. Az Egyesült Királyságban, ahol 1980-tól a szűréseken részt vevők arányát 25%-ról 85%-ra emelték, évi 7%-os csökkenés következett be az elhalálozás arányában, és ez a tendencia a mai napig tart.(2)

Hazánk sajnos a gyengén átszűrő országok közé tartozik, és így Európában a WHO által ajánlott mortalitást csökkentő 80%-os átszűrési arányt meg sem közelíti. A cervix program kezdő éveiben elérte az 50%-ot, azonban ez sajnos nem emelkedik, hanem csökkenő tendenciát mutat.

Az ÁNTSZ szűréssel foglalkozó csoportjai keresik az utat, hogy ismét nőhessen a rákszűrésen való megjelenések száma. Ennek több módszerét is kidolgozták. Egyike a kommunikáció javítása, a szűrés fontosságának minden fórumon való hangoztatása. Az oktatási intézményekben az egészségügyi felvilágosítás része lehet, a média támogatásával széleskörű megismertetése. Az új szűrési program mielőbbi folyamatossá tétele, a lakosság aktív részvétele a HIV-szűrővizsgálatoknál fontos lenne. A humán és tárgyi feltételek biztosítottak, és tudatosítani kellene hazánkban is, hogy a korai pontos diagnózis után a megfelelő terápia pozitív hatású az esetleges kórfolyamatokra és a prognózisra is egyaránt. A védőoltás szerepének hangsúlyozása, a veszélyeztetett fiatal korcsoportnak a HPV-ellenes vakcina biztosítása. A speciális szűrési irányelvek segítik a rákszűrő szénéllyzet munkáját, de ezt csak akkor lehet sikeres, ha a nőgyógyászati vizsgálatokon a nők meg is jelennek a HPV okozta megbetegedések megelőzése céljából.

Számos oka lehet a szűrés hatékonyságának, egyik a nők érdektelensége, amit megfelelő kommunikációval korrigálni lehetne. Az egészségügyi személyzet szerepet vállalhatnak ebben. Meg kell győzni a lakosságot a szűrés fontosságáról, így lehetne a halálozási számadatokon is javítani, mert elfogadhatatlan, hogy a XXI. században még meghalnak egy időben felismert és 100%-ban gyógyítható betegségben.

## 7. Új eredmények, gyakorlati hasznosítás

Az értekezésben bemutatott kutatásaink új eredményeket és gyakorlati hasznosítási lehetőséget is produkáltak.

A munkánk során kapott új eredményeket az alábbiak szerint foglaljuk össze:

I. A HPV prevalenciát az egész anyagra vonatkoztatva 17,54%-nak találtuk. A HPV fertőzés szempontjából veszélyeztető tényezők a szexuális partnerek nagy száma, az életkor, iskolai végzettség és a nemi élet kezdési ideje. Mivel a HPV-vel fertőzött nők esetén nagyobb a CIN kialakulásának a veszélye, ajánlatos a HPV meghatározás és tipizálás elvégzése az ún. „veszélyeztetett” csoportokban. A molekuláris virológiai eredmények prognosztikai és terápiás konzekvenciákkal is bíztat.

II. Tekintettel arra, hogy vizsgált nők 17,4%-a bizonyult human-papillomavírus-fertőzöttnek (3,9%-a alacsony, 10,1%-a magas, 3,4%-a alacsony és magas kockázatú vírustípust aquirált). A cervix citológiával egyidejűleg elvégzett HPV nukleinsav hibridizációs vizsgálat elősegíti a méhnyak rákelelő állapotainak és rizikófaktorainak felismerését és gyógyítását.

III. Célszerű a nőgyógyászati rákszűrést két évvel a nemi élet megkezdése után, de legkésőbb a 21. életévtől elkezdni. Fogamzó korban 2 évenként, menopauzában 3 évenként ajánlott sejtkenet vétel.

A pozitív lelet értékelésének szempontjai és a hazai irányelvek szerinti teendők:

1. Sejtkenet-negatív, kolposzkópia pozitív:

a. Ha nagy kockázatú HPV nem igazolható, hathónaponként kolposzkópia és sejtkenet, évente HPV- vizsgálat javasolt. Amennyiben a kolposzkóppal látott elváltozás megszűnik és a sejtkenet is negatív, akkor visszatérhetünk a szokásos szűrésre. Amennyiben az elváltozás súlyosbodik szövettani vizsgálat szükséges.

b. Ha nagy kockázatú HPV mutatható ki, hathavonta sejtkenet, kolposzkópia és HPV-meghatározás is szükséges. Ha a kolposzkóppal látott elváltozás két év után is megmarad, valamint nagy kockázatú HPV is kimutatható, a célzott kimetszés javasolt, annak ellenére is, hogy a sejtkenet negatív.

A HPV- vizsgálat negatívvá válása az első jele a folyamat visszafejlődésének.

2. ASC-US, LSIL (ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesions, mild dyskaryosis):

Az ASC-US kenetek háttérében fiataloknál gyakran gyulladás, idősebb korban ösztrogén hiány áll. Ezek kezelése szükséges. Kezelésük után 3-4 héttel a kolposzkópiát és a kenetvételt is meg kell ismételni. HPV- vizsgálat csak akkor indokolt, ha a gyulladás és az ösztrogén hiány kizárható, valamint, ha kezelést követő ismételt sejtkenet eredménye ASC-US. Ha igazolható nagy kockázatú HPV jelenléte háromhavonta sejtkenet vétele, valamint kolposzkópia, félévente HPV- vizsgálat elvégzése javasolt.

Ha ezen elváltozás két év után is fennáll, szövettani vizsgálat, elsősorban a célzott kimetszés javasolt.

Ha a sejtkenet negatívvá válik, hat hónap múlva kell megismételni. Hathavonkénti vizsgálatoknál két negatív sejtkenet után, ha a kolposzkópia is negatív visszatérhetünk a szokványos szűrésre.

3. HSIL, AIS, ASC-H, AGC (HSIL: high- grade squamous intraepithelial lesions, AIS: endocervical adenocarcinoma in situ, ASC-H: atypical squamous cells, cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesion, AGC: atypical glandular cells). A Bethesda-rendszer három fokozatra osztja a kóros mirigysejteket tartalmazó keneteket: AGC-NOS (atypical glandular cells not otherwise specified; AGC-FN (atypical glandular cells favor neoplasia); AIS (adenocarcinoma in situ):

a.) Ha egyértelműen nem látható a daganat klinikai vizsgálattal, curettage- kanállal kikaparjuk a nyakcsatornát napokkal a kúp- vagy hurokkimetszés előtt, mert ha a szövettan rákot igazol, a folyamat legalább IB-stádiumú. Ellátása Wertheim szerinti abdominalis radikális hysterectomia és kismedencei lymphadenectomia.

b.) A HSIL-(ASC-H)- kenetknél a kúpkimetszés a leghatékonyabb. 25 év alatt a kolposzkóppal vezérelt szövettani mintavétel javasolt. Amennyiben CIN3-at, vagy kezdeti rákot igazol, kúpkimetszést kell végezni.

c.) AIS- és AGC-FN kenetknél kúpkimetszés javasolt egyidejű méhkaparással.

d.) AGC-NOS (AGUS-) kenetknél első teendő a HPV meghatározás. Amennyiben ez és a további vizsgálatok – kolposzkópia, UH - is negatívak, akkor nem szükséges a szövettani vizsgálat. Félévente ezeket a vizsgálatokat ismételjük meg. Két negatív eredményt követően visszatérhetünk a szokásos szűrésre.

## **Köszönetnyilvánítás**

Ezúton is köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, Dr. Bódis József professzor úrnak, a PTE Egészségtudományi Kar egyetemi tanárának, dékánjának, a doktori iskola vezetőjének, és Kriszbacher Ildikó egyetemi docensnek a szakmai és emberi támogatásukért, mellyel segítséget nyújtottak kutatómunkámban és az értekezés elkészítésében.

Külön szeretném megköszönni a szerzőtársak munkáját és együttműködésüket, mellyel segítették munkámat.

Végül köszönöm családomnak és mindazoknak, akik támogatták tudományos tevékenységemet.

## Publikációs jegyzék

### Az értekezés témájában megjelent publikációk és előadások:

1. **Kornya L**, Kriszbacher I, Menyhárt Cs, Gőcze P, Bódis J. Humán papillomavírus (HPV) a XXI. század kihívása. Magyar Epidemiológia. 2010. (in press)
2. Ungár L, Pálfalvi L, **Kornya L**. A condylomák onkológiai vonatkozásai. Orvostovábbképző Szemle. 2009. 1-6.
3. Németh K, Szalai T, Karamánné P A, Dér A, **Kornya L**, Farkas Sz, Pálfiné I. Társas támogatás szerepe a malignus emlőtumorokban szenvedő páciensek megküzdésében. Magyar Epidemiológia. 2009. 6:205-216.
4. Németh K, Karamánné Pakai A, Szalai Tamásné, Dér A, Pálfiné Szabó I, Oláh A, **Kornya L**, Tiringer I. Megküzdési mechanizmusok malignus betegségekben szenvedő pácienseknél. Ápolásügy. 2009; 23.(2) pp. 13-16.
5. Gazdag L, Boncz I, Farkasné JE, Bodis J, Nemeth K, **Kornya L**, Vranics I, Gabara K, Kriszbacher I. Time delay of Occurrence of Secondary Malignant Tumors after Primary Breast cancer in the Female Population of Hungary Between 2003 and 2007. Value in Health, 2009, 12(3):A36. (IF:3,009) 2008
6. Gazdag L, Boncz I, Farkasné J. E, Bódis J, Tóth T, Németh K, **Kornya L**, Betlehem J, Oláh A, Kriszbacher I. Primér emlőtumoros megbetegedés talaján kialakuló rosszindulatú daganatok előfordulási gyakorisága Magyarország női lakosságában 2003-2007. év között. Magyar Epidemiológiai Társaság IV. Nemzetközi Kongresszusa Pécs, 2008. november 28-29. pp.142-143.
7. Németh K, Pakai A, Dér A, Szalai T. **Kornya L**, Koppán Á, Gazdag L, Kriszbacher I. Alkalmazott coping stratégiák malignus nőgyógyászati tumorban szenvedő pácienseknél. Magyar Epidemiológiai Társaság IV. Nemzetközi Kongresszusa Pécs, 2008. november 28-29. pp.161-162.
8. Gazdag L, Boncz I, Farkasné JE, Bodis J, Nemeth K, **Kornya L**, Vranics I, Gabara K, Kriszbacher I. The Frequency of Occurrence of Secondary Malignant Tumors Evolving on the Field of Primary Breast Cancer in the Female Population of Hungary Between 2003 and 2007. Value in Health, 2009, 12(3):A36. (IF: 3,009) 2008
9. **Kornya L**, Cseh I, Deak J, Bak M, Fulop V. The diagnostics and prevalence of genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungary. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002. 100(2):231-6 (IF: 0,854)



10. Zámbo K, Schmidt E, Hartmann T, **Kornya L**, Dehghani B, Tinneberg HR, Bódis J. Preliminary experiences with sentinel lymph node detection in cases of vulvar malignancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002. 29(9):1198-200 (**IF: 3,568**)
11. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Jakab I, Jármái J, Nagy E. Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridisation. *Acta Microbiol. Immunol. Hung*. 2000. 47. 118-119.
12. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Jakab I, Jármái J, Nagy E, Kovács L. Human papillomavírus-fertőzés kimutatás nukleinsav hibridizációs módszerrel (multicentrikus tanulmány). Detection of human papillomavirus infection by the nucleic acid hybridization method (a multicenter study). *Orv Hetil*. 1999. 140(3):115-20
13. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Mészáros Gy, Jakab I, Jármái J, Nagy E, Kovács L. Multicenter Study for Detection of Human Papillomaviruses with Hybrid Capture Assay in Hungary. *Acta Microbiol. Immunol. Hung*. 1999. 46. 92-93.
14. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Jakab I, Jármái J, Nagy E. Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridization. *Magyar Venerológiai Archívum*. 1998. 194-195.
15. Cseh I, Deák J, Pulay T, Szöllösi J, **Kornya L**, Nyári T, Thürmer A, Bak M, Jakab I, Jármái J. Human papillomavirus infekció prevalenciája Magyarországon. *Magyar Nőorvosok Lapja*. 1998. 61. 2-9.
16. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Jakab G, Jármái J, Nagy E, Kovács L. Multicentrikus vizsgálatok human papillomavírusok (HPV) kimutatására nukleinsav hibridizációs módszerrel. *Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina*. 1998. 25. 110.
17. **Kornya L**, Cseh I, Pulay T, Deák J, Nyári T, Szöllösi J, Jakab I, Jármái J. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) infection in Hungary. *First Interat. Conference on Human Papillomavirus Infections and Cervical Cancer*. Montreal. 1998. 254.
18. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, Kornya L, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Jakab I, Jármái J, Nagy E. Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridisation. *Worldwide Hung Med Acad. / ISOP* 1998.
19. Deák J, Cseh I, Szöllösi I, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Jakab I, Jármái J, Nagy E. Etiological Role of Human Papilloma Viruses in the Prevention of Clinical Cancer. *First Congress of International Society of Prevention in Clinical Medicine*. 1998.

20. **Kornya L**, et al. Multicentre Study for Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridization. *Clinical and Experimental Laboratory Medicine*. 1998. 110.
21. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Mészáros Gy, Jakab I, Jármai J, Nagy E, Kovács L. Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridization. *Proceeding of 4<sup>th</sup> Congress of WHMA*. 1998. 21.
22. **Kornya L**, et al. Multicentre Study for Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridization. *Proceeding of the Annual Assambly of the Hungarian Society of Microbiology*. 1998.

#### **Egyéb témában megjelent publikációk és előadások:**

1. Bódis J, Koppán M, **Kornya L**, Tinneberg HR, Török A. The effect of catecholamines, acetylcholine and histamine on progesterone release by human granulosa cells in a granulosa cell superfusion system. *Gynecol Endocrinol*. 2002. 16(4):259-64. **(IF: 0,899)**
2. Bódis J, Koppán M, **Kornya L**, Tinneberg HR, Török A. Influence of melatonin on basal and gonadotropin-stimulated progesterone and estradiol secretion of cultured human granulosa cells and in the superfused granulosa cell system. *Gynecol Obstet Invest*. 2001. 52(3):198-202 **(IF: 0,884)**
3. **Kornya L**, Bódis J, Koppán M, Tinneberg HR, Török A. Modulatory effect of acetylcholine on gonadotropin-stimulated human granulosa cell steroid secretion. *Gynecol Obstet Invest*. 2001. 52(2):104-7 **(IF: 0,884)**
4. **Kornya L**, Bódis J, Verzár Z, Török A, Tinneberg HR. Cigarette smoking and infertility. *Hum Reprod*. 1998. 13(12):3576 **(IF: 2,987)**
5. **Kornya L**. Clotrimazole as Local Therapy in Pregnancy. *Proceeding of IV. Symposium of the Hungarian Society of Obstetrics, Perinatology and Anaesthesiology*. 1998. 53.
6. Abkarovics G, Rác T, **Kornya L**, Krasznai P. Experiences with LLETZ Operations. 1998. *Proceedings of XXVI. General Assambly of the Hungarian Society of Obstetricians and Gynecologists*. 1998. 7-15
7. **Kornya L**, et al. Indications of Large Loop Excision of the Transformation Zone. *Proceedings of First International Conference on Human Papillomavirus Infections and Cervical Cancer*. 1998.
8. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Mészáros Gy, Jakab I, Jármai J, Nagy E, Kovács L. Multicentre Study for Detection of

- Human Papillomaviruses with Hybrid Capture Assay in Hungary. Proceedings of First International Conference on Human Papillomavirus Infections and Cervical Cancer. 1998.
9. **Kornya L**, et al. Indications of LLETZ in Diagnosis and Treatment of Cervical Disorders. Jerusalem International Symposium. 1998.
  10. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Jakab I, Nagy E. Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridization. 3<sup>rd</sup> Meeting of the Hungarian STD Society with International Participation – 4<sup>th</sup> Alpe-Adria-Danube STD Workshop. 1998.
  11. **Kornya L**, Bódis J, Tinneberg HR. Smoking and Infertility. Human Reproduction. 1998.
  12. **Kornya L**, Krasznai P, Bősze P. A női nemi szervek daganatainak a Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség, FIGO szerinti stádiumbeosztása. Nőgyógyászati Onkológia. 1998. 57-74.
  13. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Mészáros Gy, Jakab I, Jármay J, Nagy E, Kovács L. Multicenter Study for Detection of Human Papillomaviruses with Hybrid Capture Assay in Hungary. First Internat. Conference on Human Papillomavirus Infections and Cervical Cancer. Montreal. 1998. 273.
  14. Abkarovics G, Rác T, **Kornya L**, Nádor K, Krasznai P. Hurokkimetszéssel szerzett tapasztalataink 452 eset kapcsán. Nőgyógyászati Onkológia. 1997. 7-14.
  15. **Kornya L**, Krasznai P. Application of Pefloxacin in Obstetrics and Gynecology. Békés County Meeting of Medicine and Pharmacy. 1997.
  16. **Kornya L**. Human Replacement Therapy in General Practice. V. Annual Meeting of General Practitioners. 1997.
  17. **Kornya L**, Krasznai P. From Patient Oriented to Family Friendly Obstetrical Care. Family Friendly Obstetrics. 1996. 41-42
  18. **Kornya L**, Krasznai P. Toward a Family Friendly Obstetrical Care. Proceeding of II<sup>th</sup> Congress of European Association of Gynaecologists and Obstetrics. 1996.
  19. **Kornya L**, Orbán I, Czikmántory P. First Experiences with Utering 330 Cu. Proceeding of II<sup>th</sup> Congress of European Association of Gynaecologists and Obstetritians. 1996.
  20. **Kornya L**, Krasznai P. Is our Obstetrical Care Family Friendly? III. Symposium of the Hungarian Society of Obstetrics, Perinatology and Anaesthesiology. 1996.
  21. **Kornya L**, Tarnóczy P, Czikmántory P, Krasznai P. Laparoscopic Myomectomies. IV. Congress of the Hungarian Society of Gynecologic Endoscopy. 1996.
  22. **Kornya L**, Csaba I, Krasznai P, Zacher P, Asbóth Á, Rappai Á. Carbon Dioxide Laser and Radiowave length Electrosurgical Procedures in Extragenital and Abdominal

Operations. European Association of Gynaecologists and Obstetricians Hungarian Chapter VI. Annual Meeting. 1995.

23. Czikmántory P, **Kornya L**. First Experiences of Large Loop Excision of the Transformation Zone Operations. European Association of Gynaecologists and Obstetricians Hungarian Chapter VI. Annual Meeting. 1995.
24. Rappai Á, **Kornya L**, Abkarovics G. Prevalence of Chlamydia Trachomatis Infection by Arteficial Abortions and the Possibility of Antibiotical Prophylaxis with Kovamycin. European Association of Gynaecologists and Obstetricians Hungarian Chapter VI. Annual Meeting. 1995.
25. Rappai Á, Krasznai P, **Kornya L**, Rácz T. Experiences of Gynecologic Chlamydia Trachomatis Screening in our Chlamydia Outpatient Department. European Association of Gynaecologists and Obstetricians Hungarian Chapter VI. Annual Meeting. 1995.
26. **Kornya L**. Advantages and Disadvantages of OB/GYN Residency Training in Hungary, Assesment of Training Programmes Session, Training in Obstetrics and Gynecology in Europe – Joint Meeting RCOG/ECOG 1994.
27. **Kornya L**, Kabdebó O. Laparoscopic Myomectomy after Gn-Rh Agonist Tretment. II. Congress of the Hungarian Society of Gynecologic Endoscopy. 1994.
28. **Kornya L**, Kabdebó O. Laparoscopic Adhesiolysis: Comparison of Thermal (Laser and Electrosurgery) and Non- Thermal Conventional Preparation and Hemostasis Techniques. Proceedings of Second International Congress of WHMA. 1994.
29. **Kornya L**, Csaba I F. Ex-vivo. Video Endoscopy. Proceedings of XXV. General Assambly of the Hungarian Society of Obstetricians and Gynecologists. 1994.
30. **Kornya L**, Csaba I F. Use of CO2 Lasers in Operative Gynecology. SPIE Proceedings on Assisted Reproduction and Lasers in Gynecology. 1993.
31. **Kornya L**. Use of CO2 Laser in Operative Gynecology (introduction paper). Proceedings Laser Bologna '92 – 3<sup>rd</sup> World Congress – International Society for Low Power Laser Applications in Medicine. 1992.
32. Csaba I F, **Kornya L**. Application of CO2 Surgical Lasers in Pécs Dept of OB/GYN (in Hungarian). Results, Impediments and Perspectives of Hungarian Laser Medicine. 1992. 184.
33. **Kornya L**. Video-Laser-Endoscopy Training (in Hungarian). Results, Impediments and Perspectives in Hungarian Laser Medicine. 1992. 160.
34. **Kornya L**. Gynecologic Laserendoscopy (Laserlaparoscopy – Laserhysteroscopy) (in Hungarian). Results, Impediments and Perspectives in Hungarian Laser Medicine. 1992. 145.

35. **Kornya L.** First Clinical Experiences with TLS 25 and TLS 61 CO2 Laser Equipments in Gynecologic Laser Surgery. SPIE Proceedings on Laparoscopes and Lasers for General Surgery. 1992. 1643-39.
36. **Kornya L.** CO2 Lasersurgical Operations in Gynecology. Lasers in Medical Science. 1992. (7) 205.
37. **Kornya L.** Gynecologic CO2 Laser Surgery (Preliminary Report of the First 200 Cases). Proceedings of the 7<sup>th</sup> Congress of the European Association of Gynecologists and Obstetricians. 1992.
38. Bódis J, Csaba I F, **Kornya L.** Ventrofixation of the Uterus by Laparoscopy (in Hungarian). Magyar Nőorvosok Lapja. 1992. (55) 253-257.
39. **Kornya L,** Csaba I F. Lasersystems in Gynecology (in Hungarian). Results, Impediments and Perspectives in Hungarian Laser Medicine. 1992. 144.
40. **Kornya L,** Csaba I F. Gynecologic Laser Surgery (An Overview and own Experiences). International Congress on Lasers and Optics in Medicine. 1991. 26.
41. **Kornya L,** Csaba I F, Bódis J, Török A. Laparoscopic Treatment of Tubal Ectopic Pregnancy. International Congress on Lasers and Optics in Medicine. 1991. 41.
42. **Kornya L.** Erste klinische Erfahrungen mit den TLS 25 und TLS 61 CO2 Lasergeräten. Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Lasermedizin. 1991. 250-260.
43. **Kornya L.** Lasersurgery in Gynecology – Plenary Session Paper (in Hungarian). XXIV<sup>th</sup> Congress of the Hungarian Society of Gynecologists and Obstetricians. 1991.
44. **Kornya L,** Csaba I F. Application of CO2 Surgical Lasers in the Pécs Dept. Of OB/GYN (in Hungarian). Proceedings of the XXIV<sup>th</sup> Congress of the Hungarian Society of Gynecologists and Obstetricians. 1991. 129.
45. Szabó I, Drozgyik I, **Kornya L.** Laserlaparoscopic Treatment by Pelvic Endometriosis (in Hungarian). XXIV<sup>th</sup> Congress of the Hungarian Society of Gynecologists and Obstetricians. 1991.

**Összesített impakt faktor: 16,094 (10,076+6,018 absztrakt)**