

Populációalapú „pilot” colorectalis rákszűrés eredményessége

Csongrád megye, 2015

Rutka Mariann dr.¹ ■ Molnár Tamás dr.¹ ■ Bor Renáta dr.¹
Farkas Klaudia dr.¹ ■ Fábíán Anna dr.¹ ■ Gyórfi Márk¹
Bálint Anita dr.¹ ■ Milassin Ágnes dr.¹ ■ Szűcs Mónika²
Tiszlavicz László dr.³ ■ Nagy Ferenc dr.¹ ■ Szepes Zoltán dr.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹I. Belgyógyászati Klinika,
²Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, ³I. Patológiai Intézet, Szeged

Bevezetés: Magyarországon a vastagbélrák rendkívül kedvezőtlen mortalitási adatainak javítása érdekében országos szintű colorectalis rákszűrő program bevezetését tervezik.

Célkitűzés: Tanulmányunkban a 2015. év folyamán lezajlott, Csongrád megyei pilot szűrés során nyert tapasztalatokat összegeztük és értékeltük rövid távú hatékonyságát.

Betegek és módszer: A kétlépcsős, széklet-okkultvér kimutatásán és kolonoszkópián alapuló szűrésben átlagos vastagbélrák-kockázatú, 50–70 év közötti, panaszmentes személyek vettek részt. A szűrés eredményességének értékelésénél figyelembe vettük a részvételi arányt, a vizsgálómódszerek pozitív prediktív értékét és a tumordetektációs rátát. A szűrés rövid távú hatékonyságát a Szegeden és vonzáskörzetében a 2013. és 2015. évi vastagbélrák incidenciájában és a kezdeti stádiumában bekövetkezett változás alapján határoztuk meg.

Eredmények: A szűrőprogramba 22 130 személy kapott meghívást. A 46,4%-os részvételi arány mellett 1343 (13%) egyénnél bizonyult a székletminta „nem negatívnak”, közülük 766 beteg (7,5%) vállalta a szűrés keretein belül a kolonoszkópiát, illetve 711 betegnél került sor a vastagbél teljes átvizsgálására. A lejelentések alapján a vastagbél-tükrözés során 358 (50,3%) személynél adenoma és 42 személynél (5,9%) rosszindulatú daganat igazolódott. A szűrés évében a rectumcarcinomák esetén nem, de a coloncarcinomák esetén szignifikáns eltérés mutatkozott az incidenciában (183 vs. 228; $p = 0,026$) és a daganatok mélységi kiterjedésében ($p = 0,002$). A nyirokcsomó-érintettség aránya 2015-ben szignifikánsan alacsonyabb volt (48,3% vs. 37,1%; $p = 0,049$).

Következtetés: A Csongrád megyei populációs szintű colorectalis carcinoma szűrés a részvételi hajlandóság, valamint a daganatok incidenciájában és stádiumában bekövetkezett változás alapján, rövid távon egyértelműen sikeresnek bizonyult, ezért országos kiterjesztése szükséges.

Orv Hetil. 2017; 158(42): 1658–1667.

Kulcsszavak: colorectalis rák, populációalapú, szűrőprogram

Efficacy of the population-based pilot colorectal screening program

Hungary, Csongrád county, 2015

Introduction: In Hungary, a nationwide colorectal screening program is about to be introduced in order to improve the extremely high mortality rate of colorectal cancer (CRC).

Aim: The aim of our study was to summarize experiences and assess short-term efficacy of the population-based pilot colorectal screening program in 2015 in Csongrád County, Hungary.

Patients and method: Asymptomatic individuals between the ages of 50 and 70 with average risk of colorectal cancer participated in the program that was based on the two-step screening method (i.e. immune fecal blood test and colonoscopy). The short-term efficacy of the screening program was assessed as the change in total CRC incidence and initial tumor stage in the screening year (2015) compared to a control year (2013) in Szeged and its surroundings. Participation rate, positive predictive value of the screening methods and tumor detection rate was assessed.

Results: 22,130 individuals were invited, the participation rate was 46.4%. Immune fecal blood test proved to be non-negative in 1,343 cases (13%), screening colonoscopy was performed in 766 of them (7.5%). Total colonoscopy

was performed in 711 individuals. Based on the reports, adenoma was detected in 358 (50.3%) and malignancy in 42 (5.9%) individuals. In the background population, the incidence of colon cancer was significantly higher (183 vs. 228; $p = 0.026$) and was diagnosed at significantly earlier stage ($p = 0.002$). Lymph node involvement was significantly lower in 2015 (48.3% vs. 37.1%; $p = 0.049$).

Conclusion: The Csongrád county population-based colorectal cancer screening was evidently successful on the short term considering participation rate, and the changes in CRC incidence and stage, thus its national extension is necessary.

Keywords: colorectal cancer, colon cancer, screening

Rutka M, Molnár T, Bor R, Farkas K, Fábrián A, Gyórfi M, Bálint A, Milassin Á, Szűcs M, Tizslavicz L, Nagy F, Szepes Z. [Efficacy of the population-based pilot colorectal screening program, Hungary. Csongrád county, 2015]. *Orv Hetil.* 2017; 158(42): 1658–1667.

(Beérkezett: 2017. június 5., elfogadva: 2017. augusztus 13.)

Rövidítések

ACG = American College of Gastroenterology (Amerikai Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium); AGA = American Gastroenterological Association (Amerikai Gasztroenterológiai Társaság); ASGE = American Society for Gastrointestinal Endoscopy (Amerikai Gasztroenterológiai Endoszkópos Társaság); ÁNTSZ = Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat; CRC = colorectalis carcinoma (vastag- és végbél rosszindulatú daganata); cTNM = klinikai TNM-osztályozás; ESGE = European Society of Gastrointestinal Endoscopy (Európai Gasztroenterológiai Endoszkópos Társaság); FOBT = fecal occult blood test (széklet-okkultvér kimutatásán alapuló teszt); iFOBT = immun fecal occult blood test (immun széklet-okkultvér kimutatásán alapuló teszt); OTH = Országos Tisztifőorvosi Hivatal; PPV = pozitív prediktív érték; pTNM = patológiai TNM-osztályozás; SBÖO = Sürgősségi Betegellátó Önálló Osztály; SZTE = Szegedi Tudományegyetem; TÁMOP = Társadalmi Megújulás Operatív Program; TNM = tumor, a nyirokcsomó és a metasztázis

A colorectalis carcinoma (CRC) világszerte hatalmas népegészségügyi problémát jelent. Világviszonylatban a férfiak körében a harmadik (746 000 új eset/év, 10,0%/összdaganat), a nők esetén a második leggyakoribb (évi 614 000 új esettel, 9,2%/összdaganat) daganattípus, és mindkét nemből egyértelműen a vezető daganatos halálokok között tartják számon [1, 2].

A CRC kiemelkedően magas incidenciája és mortalitása különösképpen jellemző azokra a közép-európai országokra – így hazánkra is –, ahol napjainkig még nem történt meg az országos szintű szűrőprogram bevezetése [2]. Kiemelendő, hogy a magyarországi mortalitási adatok rendkívül kedvezőtlenek még a többi európai országhoz képest is (incidencia 84,8 új eset/100 000 lakos, mortalitás 42,3/100 000 lakos) [3–5]. Mivel a rákmegelőző állapot jól azonosítható és a carcinogenesis lassú, a sporadikus CRC alapvetően a jól szűrhető daganattípusok közé tartozik, és ez lehetőséget nyújt az időben történő beavatkozásra. A korai stádiumban a sikeres kezelés aránya jóval magasabb, ami a társadalom számára

is hasznos életek megmentését eredményezi. Az országos szűrőprogram hiányában a klinikailag „néma” elváltozások hosszú ideig rejtve maradhatnak. A tünetek jelentkezésekor végzett endoszkópos vizsgálat többnyire már csak előrehaladott stádiumú daganatok felismerésére ad lehetőséget.

A 2000-es évek elejétől kezdődően egyre intenzívebb nemzetközi kezdeményezések történtek hol tudományos célú, hol pilot jellegű colorectalis szűrőprogramok megszervezésére. Ezen szűrőprogramok tapasztalatai segítettek az aktuális populációs méretnek, egészségügyi szolgáltatatórendszernek és a finanszírozási szempontoknak is megfelelő screening stratégiák kidolgozásában [6].

2003-ban az Európa Tanács szorgalmazta a tagállamokban a széklet-okkultvér kimutatásán alapuló teszt (FOBT) első vonalbeli alkalmazásával az úgynevezett kétlépcsős szervezett szűrőprogram bevezetését [7]. Több európai ország eleget tett a felhívásnak: míg 2007-ben 12 tagállamban indult/működött vastagbél-szűrési program [8], addig 2009-ben már a 27-ből 19 tagállamban [9], többségükben populációs szintű kiterjesztéssel.

Magyarországon 2002-ben az országgyűlési határozattal jóváhagyott „Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001–2010” keretén belül indult kezdeményezés a vastagbélrákszűrő program bevezetésére, amely kisebb hazai pilot programok szintjén valósult meg, az országos kiterjesztése viszont napjainkig sem történt meg [10]. Ez többek között azért alakulhatott így, mert a program metodikáját, például az alkalmazott székletteszt típusát illetően számos megoldatlan szakmai és finanszírozási kérdés is felmerült. Azóta ezek a kérdések megoldódni látszanak. A szakma egyetért abban, hogy az ország lehetőségeihez mérten a lakossági szintű szűrésben a kétlépcsős szűrési stratégia a realitás az immun széklet-okkultvér kimutatásán alapuló teszt (iFOBT – immun fecal occult blood test) első vonalbeli alkalmazásával, amelynek pozitivitása esetén végzendő el a kolonoszkópia. Az országos szintű vastagbélrákszűrés bevezetése előtt, tapasztalatgyűjtés céljából, a költségek és

eredmények modellezése érdekében egy pilot szűrés elvégzése mellett döntött az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (ÁNTSZ) a Társadalmi Megújulás Operatív Program (TÁMOP) 6.1.3.A-13-2013-001 támogatásával és keretein belül Csongrád megyében.

Vizsgálatunk célja volt a magyarországi populációalapú, Csongrád megyei pilot CRC-szűrő program tapasztalatainak összegzése, valamint a szűrés rövid távú hatékonyságának értékelése a program CRC-incidenciára gyakorolt hatása alapján.

Betegek és módszer

A Csongrád megyei, populációsintű CRC-szűrésre az Európai Unió támogatásával a TÁMOP konstrukció keretén belül 2013 júliusa és 2015 júliusa között került sor. Átlagos vastagbélrák-kockázatú, 50–70 év közötti, tünet- és panaszmentes férfiak és nők vettek részt a szűrésben. A személyek kiválasztása központilag, szervezeten történt, figyelembe vették a háziorvosok listával kapcsolatos visszajelzéseit. Kizárták azokat a személyeket, akik már nem tartoztak a körzetükhöz, elhunytak vagy olyan betegségben szenvedtek, ami miatt nem feleltek meg a szűrési kritériumoknak. A véglegesített listán szereplő lakosok meghívólevelet kaptak írásos tájékoztatóanyag kíséretében, amely a szűrés menetéről és a rosszindulatú vastag- és végbél daganatokról tartalmazott alapvető információkat a betegek számára közérthető formában. A szűrés módja a kétlépcsős stratégián alapult: iFOBT, majd nem negatív teszteredmény esetén vastagbéltükrözés történt.

Együttműködő praxisok

Csongrád megyéhez hét járás és 60 település tartozik, 419 366 lakossal. Összesen 117 háziorvosi praxis vállalta el a vizsgálatban való aktív részvételt (szegedi járás: 58, hódmezővásárhelyi járás: 13, makói járás: 12, mórhalmai járás: 11, kisteleki járás: 9, csongrádi járás: 7 és szentesi járás: 7). A pilot programban a háziorvosok csatlakozása önkéntes volt, a szűrőprogramban a jelentkezés alapján a megyei praxisok 40,48%-a vett részt.

Széketokkultúr-teszt, az első lépcső

Az önkéntes hozzájárulás megadását követően minden résztvevő speciálisan iFOBT-vizsgálathoz szükséges két darab mintavételi tartályt kapott egy úgynevezett páciensomag tartalmaként, amely két egymást követő székletből történő székletminta gyűjtésére volt alkalmas. A mintavétel módjáról és a minták leadásáról a résztvevők pontos tájékoztatást kaptak. A minták vizsgálata az Országos Tisztifőorvosi Hivatal (OTH) által kijelölt központi laboratóriumban immunokémiai módszeren alapuló tesztkezelt alkalmazásával történt.

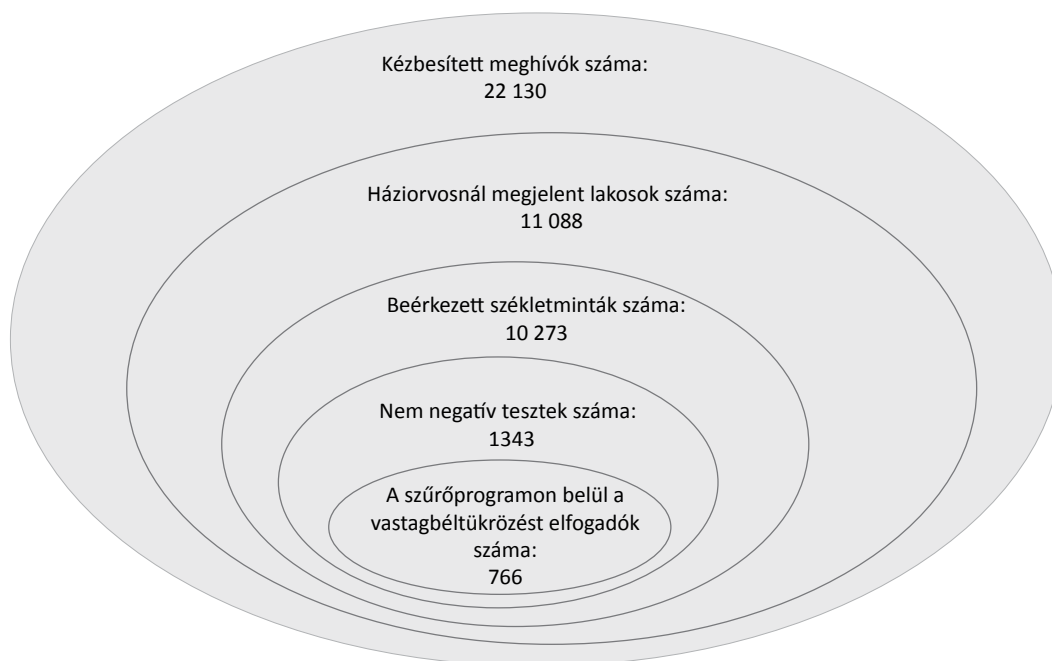
A tesztkezelt működési elve a humán hemoglobin fehérjekomponensével, a globinnal szemben kialakított antigén–antitest reakció kimutatásán alapult. Ezek a tesztek emberi vérré fajlagosak, ezért diétás megszorításra nem volt szükség. A tesztek eredményeiről a háziorvosok tájékoztatást kaptak. A „nem negatív” teszteredménnyel rendelkező személyeket a háziorvosok további gasztroenterológiai (endoszkópos) kivizsgálásra küldték.

Vastagbéltükrözés, a második lépcső

Megyéinkben öt intézményben történtek meg az úgynevezett „tisztázó kolonoszkópiás vizsgálatok”: Szegedi Tudományegyetem (SZTE), Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika; Vasútegészségügyi Nonprofit Kft. (MÁV); Kisteleki Térségi Egészségügyi Központ; Dr. Bugyi István Kórház (Szentés); Csongrád Megyei Egészségügyi Ellátó Központ (Hódmezővásárhely–Makó). A vizsgálatokat kolonoszkópiában gyakorlott gasztroenterológus szakorvosok végezték megfelelő a minőségi kolonoszkópia kritériumainak, de sem az éves vizgálat számuk, sem a korábbi polipdetektálási rátájuk nem volt ismert. A vastagbélrákszűrésben részt vevők demográfiai adatait és a kolonoszkópia eredményét az összes vizsgálólhelyen egy egységesített szempontok alapján megszerkesztett elektronikus táblázatba rögzítették. A jelen tanulmányban szereplő adatok összesítése és feldolgozása az SZTE Általános Orvostudományi Kar I. Belgyógyászati Klinikáján történt. Az első szűrési célú vastagbéltükrözésekre 2015 februárjában, az utolsó 2015 decemberében került sor.

A szűrés hatásának értékelése

A szűrés rövid távú hatásosságát az úgynevezett háttérpopulációban, vagyis az adott területen (Szeged és vonzáskörzete), a lakosságban egy naptári évben előforduló, CRC-vel újonnan felismert esetek összegyűjtésével és a klinikai stádium (TNM) szerinti megoszlásának értékelésével mértük fel. Elemzési évnak (a szűrés éve) a 2015. január 1. és 2015. december 31. közötti időszakot, kontrollperiódusnak a 2013. január 1. és 2013. december 31. közötti időszakot (szűrés előtti időszak) választottuk. Feltételeztük, hogy a két év alatt a populáció összetétele nem változott. A biopsziás minták és műtéti reszekátumok szövettani vizsgálatát és pTNM-stádium-besorolását az érvényben lévő szakmai ajánlások alapján az SZTE Patológiai Intézet munkatársai végezték el [11]. Elsődlegesen (primer) onkológiai kezelésben részesülő betegek esetén a tumor stádiumbesorolását a neoadjuváns kezelés előtti képalkotó vizsgálatok (rectalis ultrahang- vagy komputertomográfias vizsgálat) eredményére alapoztuk (cTNM). A két év közötti különbségek statisztikai elemzéshez χ^2 -próbát használtunk.



1. ábra | A Csongrád megyei pilot szűrés meghívásos periódusának eredményei

Eredmények

A szűrési program kivitelezése, adatai

A vastagbélűzés két tervezett meghívásos periódusból épült fel. Első körben, 2015 januárjában összesen 10 431, a második körben, 2015 márciusában pedig 11 699 fő 50–70 év közötti férfi és nő kapott meghívót szűrővizsgálatra a háziorvosához [12].

Az első lépcső eredményei

A vizsgálatban részt vevő 117 háziorvosi praxis lakosai (összesen 419 336 lakos) számára összesen a két periódusban 22 130 vastagbélűzésre szóló meghívót kézbesítettek. A levél alapján a háziorvosnál megjelent és pácienssomagot átvett lakosoktól 2015. szeptember 1-jéig 10 273 értékelhető minta érkezett be a vizsgáló kémiai laboratóriumba, ami azt jelentette, hogy 46,4%-os volt a részvételi arány. A mintát adók közül összesen 1343 (13%) egyénnél bizonyult a minta „nem negatívnak”. A betegek 7,5%-ánál jelentettek le colorectalis szűrőprogramon belül kolonoszkópiás vizsgálatot. A szűrési program által okozott, a napi rutinton felüli endoszkópos és adminisztrációs terhelésre jellemző adat, hogy a szentesi szűrőcentrumban nem készült el a lejelentő táblázat, így innen származó adatok hiányoznak az értékelésből, amelynek szerepe lehetett a hiányzó 5,5% kialakulásában. Ehhez hozzájárulhatott továbbá a szabad orvosválasztás is, amelynek következtében a betegek egy része nem a szűrésre kijelölt orvosoknál, hanem egyéb rendelőintézetben vagy magánpraxisban végeztette el a szükséges tisztázó kolonoszkópiát. Éppen ezért nem rendelkezünk

azon személyek pontos számára vonatkozó adattal, akik a „nem negatív” iFOBT eredménye ellenére sem jelentek meg endoszkópos kivizsgáláson. Így a második lépcsőn való részvételi hajlandóságról nem tudunk számszerűen nyilatkozni, ugyanakkor ez egy fontos és potenciálisan javítható minőségi mutató lenne. A kolonoszkópiától való félelem a betegek számára a szűréstől való visszatartó erő. Altatásos endoszkópia végzésére a szűrés során nem volt mód, reklámtevékenység és betegedukáció sem előzte meg. A Csongrád megyei szűrőprogram első lépcsőjének, azaz a meghívásos periódusnak az eredményeit az 1. ábra szemlélteti.

A projekt zárása után az OTH saját forrásból vállalta a Csongrád megyei szűrési program folytatását a projektben megkezdett feltételekkel.

A második lépcső eredményei

Az első vizsgálatokra 2015 februárjában, míg az utolsó, szűrés jellegű kolonoszkópiákra november végén került sor. Az öt ellátóhelyen végzett, a vizsgálatok lejelentésére szolgáló táblázatok feldolgozásából született eredményeket az 1. táblázat foglalja össze.

Kézenfekvő lenne a szűréssel megemelkedő terheket a kolonoszkópiák számának közvetlen emelkedésével jellemezni. A Csongrád megyei endoszkópos laborok forgalmának növekedését azonban nem volt egyszerű kiszámolni. Az SZTE I. Belgyógyászati Klinika kolonoszkópiás teljesítménye a korábbi átlagosan évi 2900 vizsgálatról 2015-ben 3755-re emelkedett. A vizsgálat-számot a szűrés mellett növelte az intézményi integrációból fakadó járulékos teher, azaz a korábban önkormányzat által üzemeltetett Szeged Megyei Jogú Város II.

1. táblázat | A Csongrád megyei pilot szűrés eredményei vizsgálóhelyekre lebontva

| | SZTE | MÁV | HMVH | Makó | Kistelek | Összes |
|--|------|-----|------|------|----------|--------|
| Kolonoszkópiás vizsgálaton megjelent | 236 | 267 | 85 | 133 | 65 | 786 |
| Vizsgálatot elfogadta (betegszám) | 236 | 254 | 85 | 132 | 59 | 766 |
| Vizsgálat visszautasítása (betegszám) | 0 | 13 | 0 | 1 | 6 | 20 |
| Komplett vizsgálatok száma (betegszám) | 219 | 231 | 84 | 125 | 52 | 711 |
| Inkomplett (betegszám) | 17 | 23 | 1 | 7 | 7 | 55 |
| <i>Szövetteni értékelés (betegszám)</i> | | | | | | |
| Biopsziás minták | 11 | 16 | 0 | 0 | 2 | 29 |
| Low grade | 8 | 10 | 0 | 0 | 1 | 19 |
| High grade | 3 | 6 | 0 | 0 | 1 | 10 |
| Polypectomiás preparátum | | | | | | |
| Low grade | 73 | 68 | 27 | 45 | 15 | 228 |
| High grade | 24 | 34 | 3 | 4 | 13 | 78 |
| Biopsziás és polypectomiás preparátum (együtt) | | | | | | |
| Low grade (összes) | 81 | 75 | 27 | 45 | 13 | 247 |
| High grade (összes) | 27 | 40 | 3 | 4 | 11 | 88 |
| Összes adenoma (low + high grade) | 108 | 115 | 30 | 49 | 24 | 335 |
| Nincs szövettan | 9 | 6 | 0 | 5 | 3 | 23 |
| Malignus elváltozás | 12 | 15 | 0 | 8 | 7 | 42 |
| Nem adenoma (diverticulum, aranyér, nem malignus potenciálú polip) | 90 | 95 | 54 | 63 | 18 | 320 |
| Teljesen negatív | 34 | 14 | 17 | 39 | 4 | 108 |
| Vizsgáló orvosok | 7 | 2 | 5 | 2 | 4 | 20 |

HMVH = Csongrád Megyei Egészségügyi Ellátó Központ (Hódmezővásárhely); Kistelek = Kisteleki Térségi Egészségügyi Központ; Makó = Csongrád Megyei Egészségügyi Ellátó Központ (Makó); SZTE = Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika

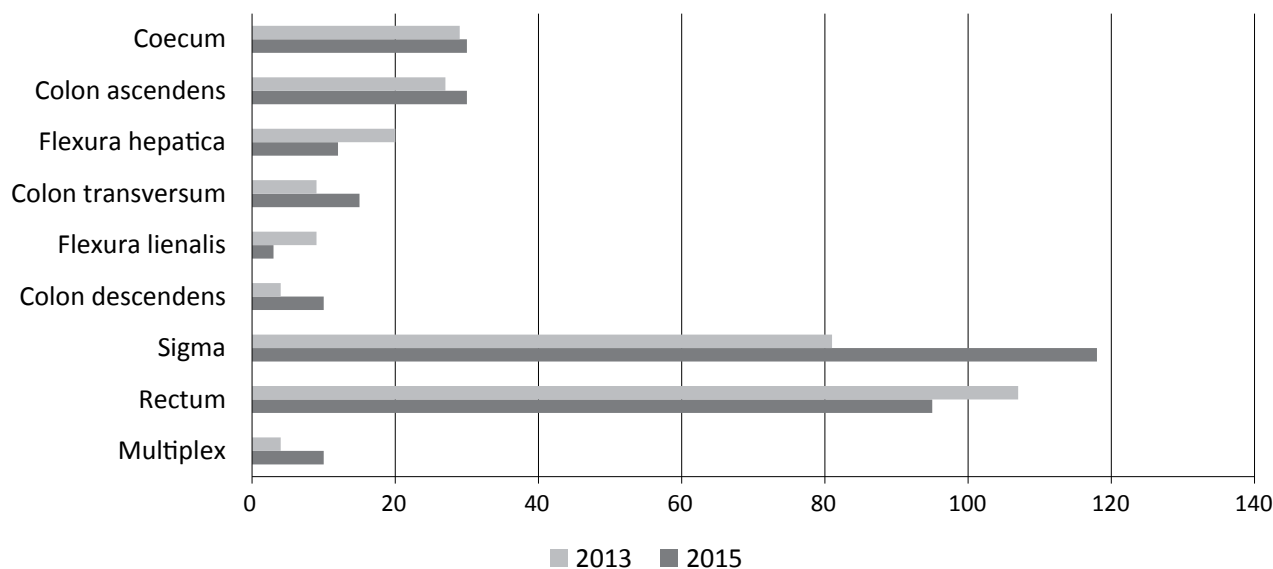
Kórháza, valamint a központi Sürgősségi Betegellátó Önálló Osztály (SBÖO), amelynek megnyílása ebben az időszakban történt. Ugyanakkor csökkentette a szegedi Vasútegészségügyi Nonprofit Kft.-ben 2014 októberében megnyílt endoszkópos labor működése. (Itt összesen 610 kolonoszkópia történt 2015-ben.) Kisteleken 2015-ben a szűréssel együtt érdemben nem változott a vizsgálatok száma a korábbi évekhez viszonyítva. Makó és Hódmezővásárhely kórházainak összevonása is az elmúlt években zajlott. Ugyanakkor ezen utóbbi intézményekben az évek óta stabilan működő két önálló endoszkópos labor megmaradt, az innen származó adatokat nézve a szűréssel körülbelül 25%-os esetszám-növekedés volt tapasztalható mindkét helyen, amely adat általánosságban vonatkoztatható a többi endoszkópos laborra is.

A szűréssel kapcsolatban a jelentési kötelezettségének eleget tevő öt vizsgálóhelyen összesen 786 beteg jelentkezett, akik közül 766 beteg (97,4%) egyezett bele a kolonoszkópos vizsgálat elvégzésébe. A vizsgálatot elfogadó 766 beteg esetében összesen 811 vizsgálatot jelentettek le, tekintettel arra, hogy 45 esetben a kolonoszkópiás vizsgálat megismétlésére volt szükség az első vizsgálat inkomplett volta, nem megfelelő béltisztultság vagy a beteg intoleranciája miatt. Ismételt endoszkópiára került sor továbbá azokban az esetekben is, amikor post-

polypectomiás szövödmények kialakulása szempontjából magas kockázatú polypusok eltávolítása az adott vizsgálati helyen nem volt kivitelezhető intézeti osztályos háttér hiányában.

Az összesített coecumelérési ráta 92,9% volt. Az 55 inkomplett kolonoszkópia háttérében a beteg nem megfelelő toleranciája, anatómiai eltérések (korábbi műtét) vagy nem megfelelő béltisztultság állt. A szűrőprogram keretén belül ezek a betegek másik vizsgálóhelyen sem jelentkeztek további kivizsgálás céljából. Így a vastagbél teljes átvizsgálása egy vagy két ülésben 711 betegnél volt kivitelezhető. Továbbiakban az endoszkópos eltérések értékeléséhez a teljes kolonoszkópián átesett betegek számát fogadjuk el a teljes betegszám 100%-ának, és a további százalékos értékeket ehhez viszonyítjuk.

Az adenoma-, illetve a daganatdetektálási arányt betegszámra adtuk meg. Az adenomák besorolásánál az egy adott betegnél a szövettani vizsgálat alapján „legmagasabb” gradusúnak osztályozott elváltozást vettük figyelembe, így a low, illetve high grade dysplasiájú adenomák aránya nem a teljes adenomaszámra, hanem a komplett kolonoszkópián átesett betegszámra vonatkoztatott. Ennek tükrében 358 betegnél találtunk adenomát, amely alapján az iFOBT pozitív prediktív értéke (PPV) 50,4% volt. A betegek 69%-ánál szövettanilag a



2. ábra | Az újonnan diagnosztizált rosszindulatú vastagbél-daganatok lokalizáció szerinti megoszlása a két vizsgálati évben

legmagasabb gradusú adenoma low grade és 24,6%-ánál high grade dysplasiát mutatott. A makroszkópos kép alapján 23 betegnél (6,4%) adenomatosus polyp kinyerésére és szövettani vizsgálatára nem volt lehetőség. Rosszindulatú vastagbél-daganat 42 esetben (5,9%) a vastagbél-tükrözés során került felismerésre. Az iFOBT összesített PPV-je az adenoma/carcinoma szempontjából 56,3% volt.

A vastagbél-tükrözések során 108 betegnél (15,2%) nem találtunk kóros eltérést, vagyis az ő esetükben az iFOBT álpozitívnak bizonyult. 212 esetben (29,8%) egyéb, nem malignus polypoid laesio (hiperplasztikus/gyulladásos polyp), aranyérbetegség, bélgyulladás vagy diverticulosis igazolódott, amelyek magyarázhatták a nem negatív székletevizsgálatot.

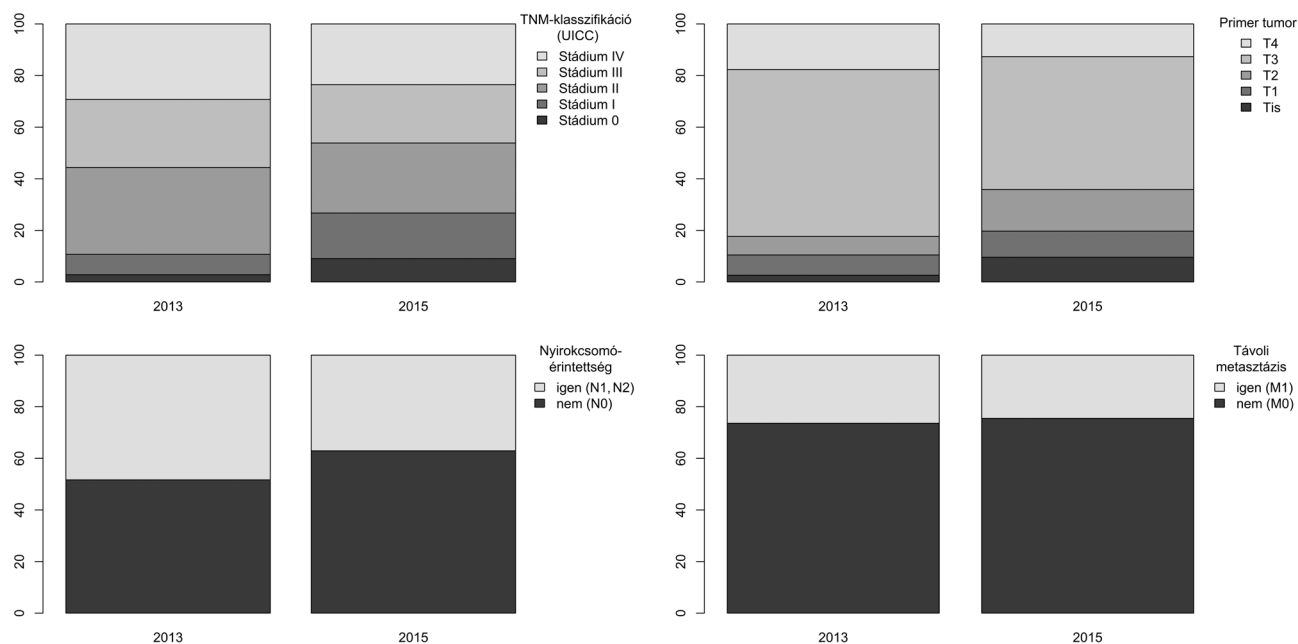
A szűrés rövid távú hatékonysága

A CRC incidenciája a 2013. és 2015. évet összevetve 11,3%-os növekedést mutatott: míg 2013-ban 290 (67,5 átlagéletkorú 124 nő és 166 férfi), addig 2015-ben 323 (67,5 átlagéletkorú 140 nő és 183 férfi) új esetet diagnosztizáltak. A TNM-stádium szerinti besorolás rögzítésére 2013-ban 272, míg 2015-ben 310 betegnél volt lehetőségünk. Az eredeti populációból 31 beteg (2013-ban 18 beteg, 2015-ben 13 beteg) kikerült a megfigyelésünk alól, vagy idősor miatt nem volt kivitelezhető sem a tumoreltávolító műtét, sem az onkológiai kezelés, így a stagingvizsgálatok sem zajlottak le.

A colon és a rectum daganatait az eltérő klinikai viselkedésük, diagnosztikájuk és terápiás megközelítésük miatt érdemes külön entitásként tárgyalni. A két vizsgált évben újonnan diagnosztizált daganatok lokalizáció szerinti megoszlását szemlélteti a 2. ábra. Kiemelendő, hogy bár a szűrés évében a colon szinte minden szaka-

szán magasabb volt a carcinomaincidencia, a rectumtumorok ezt a tendenciát nem követték ($n = 107$ vs. $n = 95$). A coloncarcinomás eseteket külön értékelve azt találtuk, hogy 2013-ban 183 betegnél, míg 2015-ben 228 betegnél fedeztek fel az adott évben rosszindulatú vastagbél-daganatot, amely összesen 24,5%-os növekedést jelentett a két évet összevetve. A szűrés évében a coloncarcinomák szignifikánsan nagyobb számban ($p = 0,013$) és ami kiemelendő, korábbi ($p = 0,002$) stádiumban kerültek felismerésre. A TNM-stádium-besorolás (2013-ban 178, 2015-ben 221 beteg adatai) alapján a „carcinoma in situ” elváltozások észlelése 2013 és 2015 között 2,8%-ról ($n = 5$) 9,05%-ra ($n = 20$), az I. stádiumú daganatok esetén 7,8%-ról ($n = 14$) 17,65%-ra ($n = 39$) emelkedett. Ezzel szemben a II. stádiumú vastagbél-daganatok 33,7%-ról ($n = 60$) 27,15%-ra ($n = 60$), a III. stádiumú 26,4%-ról ($n = 47$) 22,6%-ra ($n = 50$) és a IV. stádiumú 29,2%-ról ($n = 52$) 23,5%-ra ($n = 52$) csökkentek. A T-stádiumot (mélységi kiterjedést) értékelve szignifikáns különbség volt megfigyelhető a két periódus között a korai daganatok javára ($p = 0,002$) a szűrés évében, valamint szignifikánsan kevesebb nyirokcsomóáttétet regisztráltunk (48,3% vs. 37,1%; $p = 0,049$) a diagnózis idejében. Távoli metasztázis tekintetében nem volt különbség a két évben. A coloncarcinomás esetek TNM-stádium szerinti besorolását a 3. ábra foglalja össze.

A két év viszonylatában a szűrés pozitív hatása inkább a colondaganatok esetén volt érezhető, ugyanis a rectum daganatainak esetén az újonnan felismert esetek száma inkább csökkent, bár nem szignifikáns mértékben ($p = 0,398$), illetve esetükben a TNM-stádiumok aránya sem mutatott kedvező változást. A rectumcarcinomás esetek TNM-stádium szerinti besorolását a 4. ábra foglalja össze.

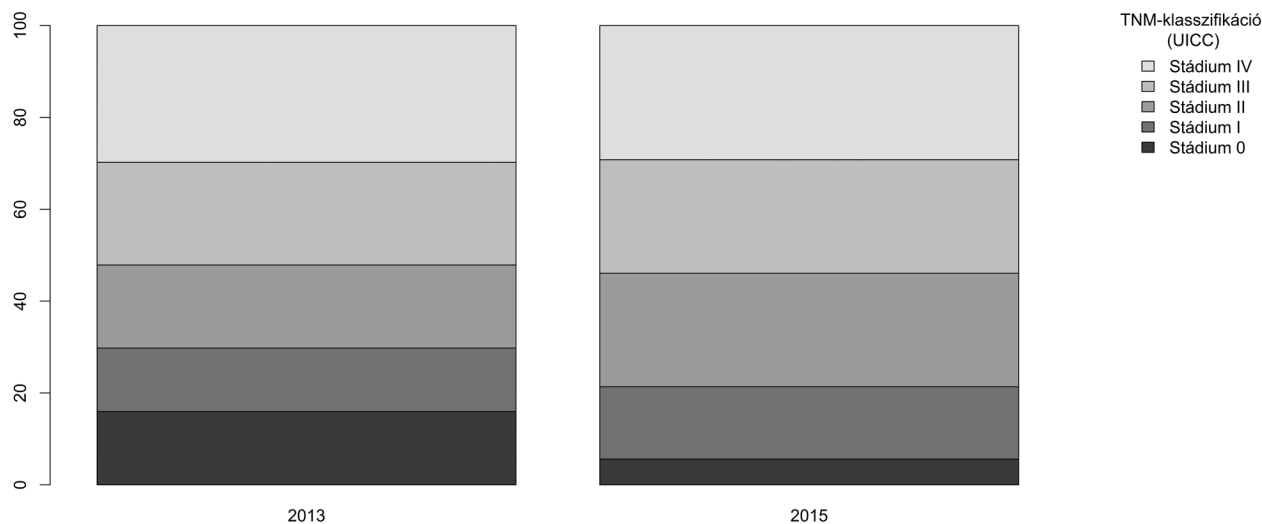


3. ábra | A coloncarcinomás esetek TNM-stádium szerinti besorolása

Megbeszélés

Vizsgálatunk a 2015-ben lezajlott, populációalapú, Csongrád megyei, modellértékű vastagbélrákszűrési eredményeit értékeli, valamint hatékonyságát méri fel. Az előzetes adatok alapján a colorectalis rákszűrés valamennyi formája költséghatékony és életeket ment [13], kiemelendő azonban, hogy a daganat incidenciájában látható csökkenés általában csak rendszeres szűrés hatására következik be egy adott populációban [14]. Ennek egyrészt az az oka, hogy az endoszkópos vizsgálatok során a tünetmentes egyénekben a malignus elváltozásokon kívül, azoknál sokkal nagyobb arányban rákmegelőző elváltozások, adenomák is észlelésre és eltávolításra

kerülnek. A polypectomia elvégzése szignifikánsan csökkenti a CRC kialakulásának kockázatát [15], sőt ezek kezelése lényegesen egyszerűbb és olcsóbb. *Sbroff és mtsai* [16] metaanalízisükben négy randomizált, kontrollált tanulmány adatait összesítve igazolták, hogy már a flexibilis szigmoidoszkópia-alapú szűrés is csökkenti a CRC mortalitását és incidenciáját. Halálozás tekintetében a szigmacarcinómák esetén 28%-os, míg distalis daganatok esetén 41%-os csökkenést észleltek. A komplett kolonoszkópiának az incidenciára és a mortalitásra gyakorolt hatását tekintve randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, megfigyeléses vizsgálatok azonban kellő adatot nyújtanak számunkra [17].



4. ábra | A rectumcarcinomás esetek TNM-stádium szerinti besorolása

Brenner és mtsai [18] azon publikációkat összesítették, amelyekben a teljes vastagbél áttekintése megtörtént. Tanulmányukban a Németországból, Svájc-ból, Kanadából és az Amerikai Egyesült Államokból származó eset-kontroll és kohorszvizsgálatok összesített eredményei alapján 56%-os csökkenés mutatkozott a proximális és 79%-os a distalis CRC kialakulásában. Az Egyesült Királyságban elvégzett National Polyp Study a hosszabb távú utánpótlás mellett hasonló eredményre jutott. A 2602 egy- vagy többszörös polypectomián átesett beteg esetén, a medián 16 éves követési idő után, az átlagpopulációval összehasonlítva 53%-os CRC-mortalitás-csökkenést észleltek az átlagpopulációval összevetve.

A CRC kimenetelének legjobb prognosztikus tényezője a kezdeti TNM-stádium meghatározása. Amíg a korai stádiumú CRC-s betegek jó eséllyel gyógyíthatók, addig a távoli áttétet adó folyamat öt éves túlélési aránya nem éri el a 20%-ot [14]. Ebben a tekintetben viszont az utóbbi évtizedek jelentős változásokat hoztak. A 2006–2012 közötti periódust összevetve az 1970-es évek közepével az összesített öt éves túlélés, függetlenül a stádiumtól, a coloncarcinomák esetén 51%-ról 66%-ra, míg a rectumdaganatoknál 48%-ról 68%-ra [19] emelkedett. Ennek hátterében a javuló kezelési stratégia és az egyre korábbi stádiumban való felismerés játszhat szerepet. A két periódusban a korai daganatok aránya mindkét lokalizációban több mint 10%-os növekedést mutatott. A terápia hatékonyságának javulását jól szemlélteti, hogy a 30 év alatt, az egyazon stádiumba tartozó daganatok esetén, az öt éves várható túlélés ugrásszerűen emelkedett [20]. A nyirokcsomóáttétet adó colontumorkok öt éves túlélése 55%-ról 74%-ra, a rectumcarcinomáké 45%-ról 70%-ra nőtt [14], ami egy colorectalis szűrésből kiemelt beteg számára biztatóbb kilátást jelent.

A saját pilot tanulmányunk adatainak elemzése is rávilágított arra, hogy kezdetben a CRC-incidencia növekedésével kell számolnunk, amely átmenetileg közvetlen költség-növelő tényezőként szerepel. A korai stádiumú daganatok arányának növekedése mellett azonban még mindig a késői stádiumúak voltak többségben, ami nyilvánvalóan a megelőző szűrések elmaradásának a következménye. A késői stádiumú vastagbélrákok arányának csökkenése egy folyamatosan működő és rendszeres szűrést biztosító program többéves működésétől várható el. Ez a változás a betegek és hosszú távon az egészségügyi ellátórendszer számára is előnyös lehetne. Az objektív haszon megítélése a szűrt populáció 5–10–20 évig történő követésével válna lehetővé, amennyiben összevetjük mortalitási adataikat a nem szűrt populációval. Ilyen hosszú távú adatok az Egyesült Államokban állnak rendelkezésre. Hét költség-hatékonysági tanulmány adatainak összegzése igazolta, hogy minden egyes megmentett életév 10 000–25 000 dollár megtakarítást jelenthet [13].

A működőképes szűrőprogram feltétele a megfelelő részvételi arány. Az Egyesült Államokban 2013-ban a colorectalis szűrésen rendszeresen részt vevők aránya 61,2%

volt az 50–75 éves felnőttek körében [21]. A célpopuláció adekvát átszűrtségének aránya 52,3%-ról 65,4%-ra emelkedett 2002 és 2010 között, és jelenleg is stabil [22]. Ez a növekedés szintén szerepet játszhat abban, hogy a CRC incidenciája és mortalitása évtizedek óta csökkenő tendenciát mutat. A Csongrád megyei vastagbélrákszűrésben való részvételi arány 46,4% volt, amely megfelelő és széles körű felvilágosítással feltételezhetően javítható lenne. A Csongrád megyei pilot vizsgálatot semmilyen reklámkampány nem előzte meg. A lakosság figyelmének felhívása a vastagbélrák veszélyeire a háziorvosok és a média bevonásával feltételezhetően növelné a részvételi hajlandóságot. A résztvevők együttműködését a második lépcső során tovább javíthatná a betegoktatás, valamint az altatásos endoszkópia szélesebb körű elérhetősége.

A szűrés hatékonyságát a minőségi kolonoszkópia biztosítja. Ehhez szükséges egy olyan rendszer kialakítása, ahol helyszíntől függetlenül adottak az azonos minőségű szűrés feltételei egy követhető, ellenőrizhető, hosszú távon működőképes és költséghatékony módon. Ennek biztosítása és folyamatos kontrollja a gastroenterológiai szakma feladata. Az egyik legalapvetőbb minőségi mutató a coecumintubációs ráta, amely a Csongrád megyei pilot CRC-szűrésben 92,9% volt, amely eleget tett az ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) által elvárt aránynak [23]. Az ugyancsak fontos kihívási időre, a vizsgálat időtartamára, a colon tisztultsági fokára vonatkozóan nem állt rendelkezésre megbízható adat. Nem volt ismert továbbá a szűrésben részt vevő endoszkóposok éves vizsgálatszám, polipdetektációs rátája, valamint az endoszkópos laborok minőségi mutatói és technikai felszereltsége sem. Erőforrás hiányában a hat vizsgálati centrum egyikéből egyáltalán nem szolgáltatott információt a teljesített kolonoszkópiákról. Ezek a hiányosságok egy jól működő adminisztrációs háttér mellett kiküszöbölhetőek lehetnek. Szükségszerű egy egyszerű, áttekinthető regiszter létrehozása, amelyet szakképzett adminisztrátorok vezetnek. A vizsgálóktól mindemellett elvárt, hogy egységesített szempontok szerint írják meg leleteiket, amelyek tartalmazzák a fent említett minőségi mutatókra vonatkozó információkat. Alapvető elvárás, hogy a szűrést végző laborok a felszereltség, a technikai háttér és a személyi állomány tekintetében megfeleljenek a CRC-szűrésre kidolgozott minimumfeltételeknek.

A tervezett országos szintű szűrőprogram esetén az elvárt adenomadetektációs ráta meghatározása nem egyszerű, figyelembe kell venni a szűrt populáció összetételét (nem, életkor, megelőző szűrés), illetve az első lépcső során használt székletvérteszt érzékenységét és specifitását. Az iFOBT-alapú szűréssel szembeni követelményekről az American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), az American Gastroenterological Association (AGA) és az American College of Gastroenterology (ACG) együttesen hozott létre ajánlást [24]. Hatékony szűrésről akkor beszélhetünk, ha a meghívott

populáció legalább 60%-ánál megtörténik az iFOBT, és ennek értékelésénél a vizsgáló laboratóriumban legfeljebb 5%-os veszteség lép fel. Mindezek teljesülése mellett a pozitív teszteredménnyel rendelkező személyek legalább 80%-ának kell hajlandóságot mutatnia a kolonoszkópia elvégztetésére. A legfeljebb 20 µg/g küszöbértékű iFOBT alkalmazása mellett az adenomadetektációs aránynak férfiak esetében 45%, nők esetében 35% körüli arányt kell elérnie. Mivel számos országban egyáltalán nem állnak rendelkezésre vagy csak az utóbbi években születtek meg a szűrésre vonatkozó irányelvek, az eddig publikált eredmények eltérő metodikával végzett szűrőprogramokból származnak. Érthető ezek alapján, hogy a különböző országok esetében az adenoma- és CRC-detektációs rátára vonatkozóan jelentős eltérések észlelhetők. Az olasz szűrés során 30,2%-ban magas rizikójú adenomát és 3%-ban CRC-t igazoltak, ezek az arányok Szlovéniában 25,16% és 2,16% voltak, míg Franciaországban 19,6% és 7,5% [25]. A Csongrád megyei szűrésben az adenomadetektációs ráta 50,4% volt 5,9%-os CRC-detektáció mellett. Ez a magas adenomadetektációs arány szintén többek között a megelőző szűrések elmaradásának tulajdonítható.

A szűrőprogram kiterjesztése során számítani kell arra, hogy az országos program jelentős terhet fog róni a résztvevő endoszkópos laborokra. Ez folyamatos lesz, hiszen azok a betegek, akiknél szövettanilag megerősített adenoma került eltávolításra, magasabb kockázati csoportba sorolandók, amely alapján indokoltá válik az endoszkópos követésük [26–30]. A vastagbéltükrözés ismétlésének időintervallumait a szűrés kapcsán kiemelt betegnél optimális lenne egységes szempontok szerint meghatározni. Ehhez szükséges a magyarországi viszonyokra adaptált szakmai protokoll létrehozása, amelynek ki kell terjednie többek között a minőségi kolonoszkópiára, a postpolypectomiás gondozásra és a daganatok endoszkópos követésére.

A szűrés előmozdításán kívül érdemes lenne hangsúlyt fektetni a primer prevenciók módszereinek alkalmazására, kezdve ezt a lakosság egészségnevelésével és felvilágosításával a vastagbélrák kialakulásának kockázati tényezőivel kapcsolatosan.

Következtetés

A TÁMOP-6.1.3 projekt keretében a Csongrád megyei 50–70 éves lakosság körében megvalósult populációs szintű colorectalis carcinoma szűrés egyértelműen eredményesnek bizonyult. A program országos kiterjesztése várhatóan csökkentené a hazánkban észlelhető kedvezőtlen incidenciá- és mortalitási adatokat. Az nem kérdés, hogy Magyarországon is szükség van egy populációs szintű CRC-szűrő programra, ami a korai stádiumú rákok felfedezésével életéveket takarít meg és potenciálisan milliárdokat spórolhat az egészségügynek, azonban az ellátórendszer fel kell készíteni a megnövekedett terhek viselésére. Ezzel párhuzamosan a betegeket és az egészségügyi dolgozókat is érdekeltté kell tenni a programban való részvételben, ezáltal biztosítva a minőségi szűrés hosszú távú fenntartását.

ségügyi dolgozókat is érdekeltté kell tenni a programban való részvételben, ezáltal biztosítva a minőségi szűrés hosszú távú fenntartását.

Anyagi támogatás: A szűrés az ÁNTSZ, a TÁMOP 6.1.3.A-13-2013-001 támogatásával jött létre.

Szerzői munkamegosztás: R. M., B. R., Gy. M.: A kézirat megírása és szerkesztése, adatgyűjtés. B. A., F. A., M. Á.: Adatgyűjtés. T. L.: Patológiai értékelés. Sz. M.: Statisztikai elemzés. M. T., Sz. Z.: A kézirat revíziója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik

Irodalom

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386.
- [2] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–1403.
- [3] Data from the Hungarian Central Statistical Office. [A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai.] [Hungarian]
- [4] Altobelli E, Lattanzi A, Paduano R, et al. Colorectal cancer prevention in Europe: burden of disease and status of screening programs. *Prev Med*. 2014; 62: 132–141.
- [5] World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report, 2014*. <https://shop.iarc.fr/products/wcr2014>
- [6] Benson VS, Patnick J, Davies AK, et al. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer* 2008; 122: 1357–1367.
- [7] Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Official J Eur Union* 2003; L327: 34–38.
- [8] Von Karsa L, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening – First report. Available from: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf
- [9] Zavoral M, Suchanek S, Zavada F. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 5907–5915.
- [10] "Public Health Program for a Healthy Nation 2001–2010". [„Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001–2010”.] *Egészségügyi Közlöny* 2001/16. szám. 2001. augusztus 21. [Hungarian]
- [11] Hari DM, Leung AM, Lee JH, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg*. 2013; 217: 181–190.
- [12] National Public Health and Medical Officer Service website: Introduction and results of the sub-project of colorectal cancer screening program. [ÁNTSZ Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat honlap. Vastagbélvizsgáló alprojekt bemutatása, eredményei.] https://www.antsz.hu/data/cms70582/Vastagbelszuresi_alprojekt_bemutatasa__eredmenyei.pdf?query=rendszer%C3%A1ttekint%C5%91%20tanulm%C3%A1ny [Hungarian]
- [13] Pignone M, Saha S, Hoerger T, et al. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 96–104.

- [14] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 177–193.
- [15] Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1977–1981.
- [16] Shroff J, Thosani N, Batra S, et al. Reduced incidence and mortality from colorectal cancer with flexible-sigmoidoscopy screening: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 18466–18476.
- [17] Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012; 366: 687–696.
- [18] Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348: g2467.
- [19] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2016.
- [20] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available from: <https://seer.cancer.gov/data/seerstat/nov2015/>
- [21] Fedewa SA, Goodman M, Flanders WD. Elimination of cost-sharing and receipt of screening for colorectal and breast cancer. *Cancer* 2015; 121: 3272–3280.
- [22] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: Colorectal cancer screening, incidence, and mortality—United States, 2002–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60: 884–889.
- [23] Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012; 44: 957–968.
- [24] Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, et al. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2017; 152: 1217–1237.e3.
- [25] Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, et al. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 3632–3642.
- [26] Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002; 51(Suppl 5): V6–V9.
- [27] NICE (National Institute for Health Care Excellence) Colorectal cancer prevention: colonoscopic surveillance in adults with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas (CG118). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg118>
- [28] Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy* 2012; 44(Suppl 3): SE151–SE163.
- [29] Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844–857.
- [30] Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842–864.

(Rutka Mariann dr.,
Szeged, Korányi fasor 8., 6720
e-mail: rutka.mariann@gmail.com)



Megjelent az új szülészet-nőgyógyászati tankönyv!

Papp Zoltán professzor klinikaigazgatói nyugdíjazása (2007) után az elmúlt 10 évben sem hagyta abba a szülészeti-nőgyógyászati ténykedését. Így ötvenéves szülészorvosi pályafutása során szerzett klinikai, vezetői, oktatói és kutatói gyakorlata, funkcionális morfológiai és klinikusi pszichoszomatikus szemlélete, műtéttani felkészültsége, valamint pedagógusi öröksége és tapasztalata összeért egy tankönyvvé.

A könyv megvásárolható a Semmelweis Egyetem Nagyvárad téri Elméleti Tömbjében, a Semmelweis Könyvesboltban.