

A vastag- és végbéldaganatok szűrésének vitatott kérdései: klinikai és népegészségügyi nézőpontok ütközése

Döbrössy Lajos dr.¹ ■ Kovács Attila dr.¹
Budai András dr.¹ ■ Simon Judit dr.² ■ Horváth Andrea Rita dr.³
Cornides Ágnes dr.⁴ ■ Tulassay Zsolt dr.⁵

¹Országos Tisztifőorvosi Hivatal, Budapest

²Állami Egészségügyi Központ, Központi Laboratóriumi Diagnosztikai Osztály, Budapest

³SEALS North, Department of Clinical Chemistry, Sydney

⁴Budapest Főváros Kormányhivatala Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Magyarországon a vastag- és végbélrákból származó halálozás drámaian magas, és népegészségügyi méretű beavatkozást sürget, ezért a halálozás mérséklése a népegészségügyi lakosság szűrés révén kiemelt helyet foglal el a Nemzeti Népegészségügyi Program célkitűzései között. A szerzők modelltanulmányokban szűrővizsgálati módszerként a székletbeli rejtett vér *humán specifikus laboratóriumi kimutatását* alkalmazták, átlagosan 32%-os lakossági részvétellel. A vastag- és végbéldaganatok szűrésére vonatkozó célok azonban nem teljesültek. Ennek oka – egyéb akadályozó tényezők mellett – egy, a szakmát megosztó vitában keresendő, amely a szűrés módszertanát és stratégiáját érinti. A közlemény kritikusan tárgyalja a vitatott kérdéseket azzal a meggyőződéssel, hogy a vastag- és végbélrák magyarországi epidemiológiai helyzete a mortalitás mérséklésének ez idő szerint legígéretesebb stratégiájának, a lakossági szűrésnek a folytatását sürgeti. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1223–1232.

Kulcsszavak: szervezett vastagbél szűrés, szűrési stratégia, kolonoszkópia, székletvér-kimutatás

Controversial issues in colorectal screening in Hungary

In Hungary, mortality rates from colorectal cancer are dramatically high, therefore the reduction by population screening as a public health measure is considered as one of the priorities of National Public Health Program. In the beginning, a human-specific immunological test was applied in the „model programs”, as a screening tool, to detect the occult blood in the stool; compliance was 32% in average. However, the objectives of the model programs have not been achieved, because – among other reasons – a debate on method to choice and the strategy to follow have divided the professional public opinion. In this study the debated issues are critically discussed, being convinced that – at present – population screening seems to be the most promising way to alleviate the burden of colorectal cancer. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1223–1232.

Keywords: organized colorectal screening, screening strategies, colonoscopy, immunological fecal blood test

(Beérkezett: 2011. május 23.; elfogadva: 2011. június 15.)

Rövidítések

ESZCSM = Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium; gFOBT = (guajac fecal occult blood test) székletvér kimutatása kémiai módszerrel; IDCA = (Independent Diag-

nostic Clinics Association) Független Diagnosztikai Klinikák Szövetsége; iFOBT = (immune fecal occult blood test) székletvér kimutatása immunkémiai módszerrel; ILCO = Magyar ILCO Szövetség (azaz a colostomával élők érdekvédelmi

szövetsége); NM = Népjóléti Minisztérium; NORCCAPP = Norwegian Colorectal Cancer Prevention; OTH = Országos Tisztifőorvosi Hivatal; RCT = (randomized controlled trial) randomizált, ellenőrzött vizsgálat; UICC = (Unio Internationalis Contra Cancrum) Nemzetközi Rákellenes Unió; WHO/IARC = (World Health Organization/International Agency for Research on Cancer) Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Rákkutató Ügynöksége

A vastag- és végbéldaganat a fejlett országokban a második leggyakoribb, mindkét nemet érintő daganatos halál. Az egyébként jól operálható daganatok jelentős hányadát még ma is már operálhatatlan állapotban ismerik fel, ennek következménye a magas halálozás. Korai felfedezésük és korai kezelésük várhatóan enyhítené a súlyos népegészségügyi helyzetet. Teljes az egyetértés abban, hogy a halálozás mérséklése elodázhatatlan, és ennek legígéretesebb eszköze a panasz- és tünetmentes személyek szervezett szűrővizsgálata.

Az Európa Tanács 2003-ban közzétett ajánlásában szorgalmazza, hogy a tagállamok létesítsenek a székletbeli rejtett vér kimutatásán alapuló szűrőprogramokat [1]. A vastagbéliszűrés fontosságát hangsúlyozza a 2007. május 9-én kelt „Brüsszeli Deklaráció” is, amelyet a tudományos szervezetek és társaságok, rákligák, betegszervezetek, alapítványok, egészségbiztosító társaságok képviselői mellett az Európai Parlament számos képviselője is aláírt. A deklaráció sürgeti az Európa Bizottságot, hogy készítsen cselekvési tervet a vastag- és végbélrák okozta betegségteher csökkentésére („Europe Against Colorectal Cancer”), és minden eszközzel támogassa a tagországok kormányait hatékony, személyes meghíváson alapuló, azaz *szervezett* lakossági szűrőprogram létesítésében [2]. Az Európa Bizottság – az Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Rákkutató Ügynöksége (WHO/IARC) útján – 2011-ben részletes útmutatót adott ki a vastagbéliszűrés minőségbiztosításában alkalmazandó eljárásokról [3].

A magyar Országgyűlés és kormány – a Nemzeti Népegészségügyi Program keretében – 2002-ben célul tűzte ki „a székletvér laboratóriumi kimutatásán alapuló vastag- és végbéliszűrés rendszerének megszervezését a székletbeli *humán specifikus vérzés laboratórium kimutatása útján*, és a vastag- és végbéldaganatok által okozott halálozás 20%-os csökkentését 2010-ig” [4, 5]. Az Állami Számvevőszék ugyanakkor az egyes szűrési programokra fordított pénzeszközök hasznosulásának ellenőrzéséről 2008-ban kiadott jelentésében megállapította [6], hogy „a kitűzött célok nem teljesültek”. Ennek oka – egyéb akadályozó tényezők mellett – egy, a szakmai közvéleményt megosztó vitában keresendő. A vita a szűrés stratégiáját és módszertanát érinti, és két fronton folyik:

– Alkalmasság szűrővizsgálati módszer-e a széles körben alkalmazott „kétlépcsős” eljárás, ahol az első lépcső a *székletvér-kimutatás*, amelyet nem negatív esetben – második lépésként – kolonoszkópos vizsgálat kö-

vet, avagy helyette az „*egylépcsős*” kolonoszkópos szűrést kellene lakossági szinten, „nemzeti programként” bevezetni?

– Amennyiben a kétlépcsős eljárásra esik a választás, annak székletvér-kimutatási fázisában alkalmas-e a hazánkban a korábban folytatott mintaprogramokban alkalmazott bispecifikus immunkémiai módszer, vagy a székletbeli *rejtett vér kimutatására* az általános laboratóriumi gyakorlatban használt *kémiai vagy immunkémiai* (iFOBT) módszerek valamelyikét kell alkalmazni?

Ennek a vitának a mélyére kíván hatolni ez a tényfeltáró közlemény, és a szakterület mai állásának elemzésével kíván állást foglalni a vitatott kérdésekben.

A probléma súlyossága: epidemiológia

A vastag- és végbélrák Magyarországon is súlyos népegészségügyi probléma: mind az új megbetegedések számát, mind a halálhóly szerezpet tekintve – a tüdőrák mögött – a második helyet foglalja el. A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint hazánkban az évente bejelentett új vastag- és végbélrákesetek száma (C18-21) 9000 körül van. A Központi Statisztikai Hivatal évente mintegy 5000 vastag- és végbélrák által okozott halálesetről számol be. Európában elfoglalt kedvezőtlen helyünket részben a megbetegedés gyakorisága, ám döntően a magas halálozási arány határozza meg [7], amely a kezelésbe vett daganatok stádiummegoszlásának függvénye.

A vastag- és végbélrák megelőző állapotai, kialakulásuk, fejlődésük

A hazai epidemiológiai helyzet azért különösen drámai, mert a vastag- és végbélrák biológiai és patológiai jellegzetességei miatt *szűrővizsgálatra* különösen alkalmas betegség. Ismeretes, hogy a vastag- és végbélrákok keletkezését többnyire jóindulatú mirigyes polipok, ritkábban egyes idővel gyulladással vastagbél-betegségek előzik meg. A vastagbél mirigyes polipjai – gyakoriságuk miatt – jelentős népegészségügyi problémát jelentenek, mert a tünetmentes átlagnépesség mintegy 5–10%-ában, az 50 évnél idősebb átlagos kockázatu népesség akár 20–25%-ában is megtalálhatók [8]. Fennáll egy meghatározott családi hajlam: az „adenomahordozók” elsőfokú rokonainál négyszer nagyobb az adenomák valószínűsége, mint az átlagpopulációban.

„*Adenoma-carcinoma szekvencia*” néven ismert az a fejlődési láncolat, amelynek során a súlyos fokú hámatípiát mutató mirigyes polipból még a mirigyek alapjáráján belül maradó „*in situ*” rák, majd az azt áttörő invazív rák fejlődik ki [9]. Az összefüggést támogatja, hogy egy adott népességben endoszkópos polipeltávolítás után csökken a vastagbélrák előfordulásának gyakorisága [10, 11]. Patológiai adatok szerint az adenomák 5–10%-a alakul át rákká. Ha egy adenomát nem távolít-

tanak el, a felismeréstől számított 5, 10 vagy 20 év múlva a rák kialakulásának valószínűsége 2,5%, 8%, illetve 24%.

Összefüggés áll fenn a polip mérete és a rosszindulatúvá válás valószínűsége között. A vastagbélrákok többsége (az úgynevezett sporadikus rákok) mintegy 75–80%-a 10 mm-nél nagyobb átmérőjű polipokból átlagos kockázatú személyekben alakul ki [12, 13].

Szűrővizsgálatok

A szűrővizsgálatok célja az *átlagos kockázatú* személyekben kialakuló *sporadikus vastagbélrák* megelőző állapotának tekinthető 10 mm-nél nagyobb átmérőjű, bolyhos szerkezetű mirigyes polipok felfedezése és eltávolítása (amely a vastagbélrák kialakulásának megelőzését is szolgálja, ezért a legmagasabb szintű elsődleges megelőzési tevékenységnek fogható fel), valamint a már kialakult, de még csak a bélnyálkahártyára szorító rákok minél korábbi felismerése és kezelése. További cél az egyéb vérzésforrások felderítése a vastagbélben, és azok gyógyítása. Hazánkban a népegészségügyi lakosságszűrés a személyes meghíváson és szükség esetén visszahíváson és követésen alapuló szervezett szűrővizsgálatok mellett kötelezte el magát, szemben a más orvosi ténykedés során végzett alkalmoszerű szűrővizsgálattal.

Elvárások a szűrővizsgálati módszerektől

A népesség nagy, életkor szerint veszélyeztetettnek minősülő csoportjaira kiterjedő, népegészségügyi szűrővizsgálatának követelményrendszerét a WHO 1968-ban határozta meg [14]; a kritériumok ma is érvényesek. Kívánalmak:

- a célbetegség népegészségügyi fontosságú legyen;
- legyen ismert a fejlődésment, legyen jól felismerhető a tünetmentes szakasza;
- a felismert betegség kezelése biztosított legyen, a betegutak meghatározottak legyenek;
- legyen gazdaságos: a ráfordítás arányos legyen a várt „haszonnal”.

A követelményeket később, a „nemzeti programok” kívánalmainak megfelelően továbbfejlesztették [15]. A tünetmentes polipok és korai rákok kimutatására alkalmas módszerektől elvárás, hogy egyszerűek, olcsók és megbízhatók legyenek. További kívánalom, hogy érzékenységük (szenzitivitás), fajlagosságuk (specifitás), pozitív jósló (prediktív) értékük megfelelő legyen. Ugyancsak elvárás, hogy legyenek veszélytelenek, azaz ne (vagy csak ritkán) okozzanak szövődményt, és csupán elfogadható megterhelést jelentsenek a vizsgált személyek számára, következképpen megfelelő arányú legyen a felkínált szűrővizsgálati módszer társadalmi elfogadottsága, azaz a lakossági részvétel („compliance”). Előnyös, ha a vizsgálati módszer nem testüregbe hatoló,

azaz *nem invazív*. Kívánalom – a szűrés nemkívánatos lélektani mellékhatásainak mérséklése érdekében – az eredmény gyors közlése.

A vastag- és végbélrákok szűrővizsgálatának módszerei

Jóllehet, a vastagbéliszűrés módszertani arzenálja gazdagnak tűnik, látni kell, hogy mindmáig nem rendelkezünk olyan szűrővizsgálati módszerrel, amely minden igényt kielégítene, mert vagy korlátozott az elérhetősége, érzékenysége és fajlagossága, vagy potenciális kockázattal jár, vagy elfogadottsága a vizsgált személyek körében távolról sem optimális [16, 17].

A székletbeli rejtett vér kimutatása

A módszerek alapja az a feltételezés, hogy a rákmegelőző mirigyes polipok és a vastag- és végbéldaganatok időszakosan vérezgetnek, és a székletbeli rejtett, azaz szabad szemmel nem látható vér valamelyik alkotóeleme kimutatható [18]. A keresett elváltozások egy hányada nem vagy csak időben szakaszosan vérzik, ezért – az esélyeket javítandó – fontos, hogy több egymást követő bélmozgásból vett székletmintát vizsgáljanak. A nem negatív lelet csupán vér jelenlétét jelzi, tekintet nélkül annak mennyiségére és a vérzés helyére. A vérzés helyének és okának felderítése már a klinikai orvoslás feladata: tisztázásuk céljából endoszkópos vizsgálatot kell végeztenni.

A székletbeli rejtett vérzés kimutatására kémiai és immunkémiai módszerek használatosak.

A székletvér kémiai kimutatása (guajac fecal occult blood test, gFOBT): A guajakalapú reakció során a hemoglobin hem komponensének peroxidánszerű aktivitásának köszönhetően a guajakkal átitatott szűrőpapíron kék elszíneződés adódik. Ezek a tesztek gyűjtőnéven „hemocult teszt”-ként ismertek. A reakció *nem specifikus* emberi hemoglobinra, ezért nagyon szigorú étrendi megszorítást, egyes gyógyszerektől való tartózkodást követelnek meg a részt vevő személyektől. A szigorú diéta kívánalma sokakat visszatart a szűréstől. A „tilalom” áthágása viszont tévesen pozitív eredményt okoz, így zavaró hatású, mert a további tisztázó vizsgálatok súlyos többletköltséggel járnak az egészségügyi ellátórendszer, és elkerülhető aggodalommal a vizsgált személy számára.

A székletvér immunkémiai kimutatása (immune fecal occult blood test, iFOBT) javíthat a helyzeten. Az immunkémiai módszerek a humán hemoglobin fehérjekomponense, a globinnal szemben kialakított antigén-antitest reakció kimutatására épülnek. Humán vére specifikusak, ezért diétás megszorításokat nem tesznek szükségessé. A reakció eredménye automatizált eszköz segítségével leolvasható; a vizsgálónak módja van megválasztani az ellenanyag-koncentrációnak azt a határértékét („cut-off point”), amely felett a teszt pozitív

minősül. Japánban 1992 óta alkalmazzák tömeges vizsgálatokban [19].

Kézenfekvő igyekezet az immunológiai tesztek érzékenyebbé tétele egy második marker beállításával. A jelentősebb vérfehérjék közül párhuzamos vizsgálatra kipróbálták a transferrin, laktoferrin, alfa-1-antitripszin kimutatását [20, 21]. Legtöbb tapasztalat és szűrési eredmény az *albuminnal*, a vér hemogloblin utáni második legnagyobb koncentrációjú fehérjéjével áll rendelkezésre [22, 23].

Magyarországon a székletvér-kimutató korábban alkalmazott módszere a hazai fejlesztésű, *bispecifikus immunokémiai módszer* (Feca-teszt) volt, amelyben a vér kimutatására emberre specifikus antihemoglobin és antialbumin immunszérumot alkalmaznak [24]. *Modellprogramokban* (Budapest számos kerületében, Ajkán, Balatonfüreden, Békéscsabán stb.) szűrővizsgálatra meghívott 50–70 év közötti férfi és nő közül 35 379 (32%) jelent meg a szűrővizsgálaton. A minták 4,4%-a bizonyult nem negatívnak; ezek arányában is jelentős szórás volt (3,2–8,4%). A pozitív teszteredményű személyeknek mindössze 60%-a jelent meg a javasolt teljes kolonoszkópos tisztázó vizsgálaton. A kolonoszkópos vizsgálat (n = 1362) 3,4%-ban rákot, 24,5%-ban mirigyes polipot, 36,5%-ban egyéb, figyelmet érdemlő vérzésforrást mutatott ki (diverticulosis, aranyeres csomó, Crohn-betegség, gyulladás); 33,6%-ban nem mutatott ki kóros eltérést. *A vizsgálat hozama ezer szűrőre eső személyre számolva 1,16 rákeset (1,16‰); a rákmegelőző állapotnak tekinthető mirigyes polip gyakorisága 8,8‰ volt.* (A tévesen negatív eredmények tetten érésének lehetőségét az akkori jogszabályok megakadályozták.) A modellvizsgálatok igazolták az eljárás alkalmazhatóságát és eredményességét: a szűréssel felfedezett rákok és mirigyes polipok arányával kifejezve megközelíti mind az irodalomban közöltek, mind más szűrővizsgálati módokhoz [25].

Az alkalmazott módszert technikai és minőségbiztosítási oldalról súlyos kritikák érték. Az Orvosi Laboratóriumi Vizsgálatok Szakmai Kollégiuma (OLVSZK) álláspontja szerint a módszer kivitelezése laboratóriumi szakmai módszertan szempontjából elavult, számos manuális elemet tartalmaz, a használt immunsavó standard jellege megkérdőjelezhető, továbbá nagymértékben élőmunka-igényes, és nem rendelkezik európai forgalomba hozatali engedéllyel (CE jelzés), ezért finanszírozása szabályellenes. Az eljárást a témaszakértők – jelen állapotában – kísérleti szakaszban lévőnek minősítették, és alkalmazásának mellőzését javasolták.

Endoszkópos módszerek

Az endoszkópos módszerek alkalmazásával a vastagbél belvilága a vastagbél teljes hosszában vagy annak egy részletében látótérbe hozható, azaz a szűrés célállapotai a vizsgáló szem számára közvetlenül láthatóvá tehető.

A *kolonoszkópos vizsgálat* a vastagbélvizsgálatok legmegbízhatóbb módszere, „*arany standardja*”. A szűrővizsgálattal összefüggésben alkalmazása kötelezően ajánlott minden, más módszerrel (gFOBT, iFOBT, flexibilis szigmoidoszkópia) nem negatív eredménnyel járó eset tisztázó vizsgálatára, ám alkalmazzák önálló, „elsődleges” szűrőmódszerként is „*egyszer az életben 50 év után*” („*once in a life-time colonoscopy*”) [26, 27]. Kolonoszkópos vizsgálat a vastagbél az ileocaecalis hajlatig vizsgálható. Lehetőséget ad a talált polipok eltávolítására (így jól szolgálja a vastagbél szűrés elsődleges célját), és az eltávolított szövetrészek kórszöveti feldolgozására és kórismézésére. *Hátrányául* róható fel, hogy a „*minőségi kolonoszkópos vizsgálat*” eszközt, időt és szakértelmet igénylő, valamint nem teljesen veszélytelen.

Flexibilis szigmoidoszkóp a végbélbe és a vastagbél lezárt, a léphajlatig (flexura lienalis) terjedő szakaszába mintegy 60 cm-re vezethető fel, és az itt található elváltozásokat hozza látótérbe, azaz a bal colonfél belvilága válik szemmel láthatóvá. *Hátránya*, hogy a rendellenességek mintegy harmada (a léphajlattól proximális vastagbélszakasz) kívül esik az eljárás hatókörén. Pozitív lelet esetén teljes kolonoszkópos vizsgálatot kell végezni.

Egyéb módszerek

A „*hagyományos*” *rectalis digitális vizsgálat* csak a végbélgyűrűtől számított 7–10 cm-es távolságon belül elhelyezkedő polipok és daganatok észlelésére képes, ezért *vastagbél szűrésre önmagában alkalmatlan*. Mint-hogy azonban a daganatoknak mintegy fele a végbélben, a vizsgáló ujj számára elérhető távolságban helyezkedik el, kívánatos, hogy ez a vizsgáló eljárás a klinikai vizsgálat elengedhetetlen része legyen.

A kettős kontrasztos *irrigoszkópia* [16] hovatovább idejétmúlt eljárás; érzékenysége és fajlagossága kifogásolható; szűrővizsgálati módszerként nem javasolják.

A jövő módszereinek tekinthetők a molekuláris biológiai technikák: *székletbeli DNS* [28], *k-ras-mutáció* [29] vagy a *széklet piruvátkináz-tartalmának meghatározása (M2-PK)* [30, 31], valamint a *virtuális kolonoszkópia (CT-kolonográfia)* [32], *kapszulaendoszkópia* [33]. Ezeket az eljárásokat népszerűségvizsgálatokban még nem alkalmazzák.

A módszerek hatásossága

Székletvér-kimutató

Az egyes módszerek hatásossága jelentősen eltérő. Randomizált, ellenőrzött vizsgálatokban (RCT) bizonyították [34, 35, 36, 37], majd metaanalízisek útján igazolták [38, 39], hogy az évenkénti vagy kétevenként végzett gFOBT-vizsgálat 15–33%-kal mérsékli a vastagbélrákból eredő halálozást. Az iFOBT halálozást csökkentő hatását egyetlen RCT-ben vizsgálták [40]: a végbélrák okozta halálozásban 2%-os csökkenést ta-

láltak, ám a colonrák okozta halálozás nem csökkent. (Magyarázatul szolgálhat, hogy az iFOBT-pozitív esetek követését flexibilis szigmoidoszkóp segítségével ellenőrizték, valamint, hogy a randomizálást nem egyénileg, hanem területi alapon végezték.) Eset-kontroll tanulmányokban japán szerzők 21–81% közötti halálozáscsökkenést találtak [41, 42].

Endoszkópos módszerek

A kolonoszkópos szűrés hatásosságát RCT-ben máig nem vizsgálták; ilyen vizsgálatok számos országban folyamatban vannak. Az eddig közölt adatok korlátozott értékűek. Megfigyelésen alapuló tanulmányok („observational study”) szerint a vizsgált népességben – a referenciánépességhez mérten – a vastagbélrák előfordulása 76–90%-kal csökkent [17, 43]. (Ezt az adatot azonban óvatosan kell fogadni, mert a vizsgálatokban összehasonlításként merőben más összetételű „történelmi kontrollt” alkalmaztak.) Más, hasonló vizsgálatban a szűrt egyénekben 67%-os morbiditás és 65%-os halálozáscsökkenés szerepel [44]. Újabb adatok szerint a kolonoszkópos szűrés a jobb colonfélben kevésbé hatásos, mint a vastagbél egyéb szakáiban [45, 46].

A szigmoidoszkópos szűrés hatásossága mellett gyér számú adat érvel. Újabb az Egyesült Királyság több szűrőközpontot érintő randomizált tanulmányából egyszeri szűrővizsgálat után 31%-os halálozáscsökkenést közöltek jelentős morbiditáscsökkenés mellett [47]. Zavaró, hogy a Norvégiából származó NORCCAP vizsgálatok az összes daganatból eredő halálozás emelkedését mutatták [48]. A szigmoidoszkópia kombinálása évenkénti vagy kétévenkénti székletvér-kimutatással nem járt jobb eredménnyel, mint a szigmoidoszkópos vizsgálat magában [49].

A módszerek érzékenysége és fajlagossága

A székletvér-kimutatás érzékenysége egyszeri alkalmazás esetén – a rákfelismerésben 40–60% között, mások szerint 30–50% között, a polipok felismerésében 20–30% között van, minthogy a rákok egy része, és a pre-malignus elváltozások többsége, csak szakaszosan vérzik. Fajlagosságát 84–96%-nak adják meg, a gyakorlat azonban azt mutatja, hogy a tévesen pozitív esetek gyakoriak. A székletvér-kimutatás „találati biztonságát” évente-kétévente megismételt vizsgálatokkal lehet növelni; kétévente ismételve mintegy 10 év alatt elérheti az összes rákeset 90%-ának felismerését [50, 51, 52].

A jól előkészített kolonoszkópos vizsgálat érzékenysége és fajlagossága mind a rák, mind a polipok felismerésében 95%–100%, mert látóteréből a célállapotoknak legfeljebb csak mintegy 5%-a marad ki (tévesen negatív eredmény). A flexibilis szigmoidoszkóppal végzett vizsgálat érzékenysége – a vastagbél egész hosszára vonatkoztatva 35–70%, csak a jobb colonfél elváltozásai maradnak észrevétlenek [53].

Lakossági részvétel („compliance”)

A szűrőprogramok szakmai eredményességének és gazdaságosságának előfeltétele a megfelelő lakossági részvétel. Figyelembe kell venni, hogy a szűrővizsgálat célcsoportját átlagos kockázatú, tünet- és panaszmentes, tehát egészséges vagy magukat egészségesnek vélő 50–70 év közötti férfiak és nők alkotják, akiknek tűrőképessége jelentősen alacsonyabb, mint a panaszok miatt orvoshoz fordulóké.

A székletvér-kimutatáson alapuló vastagbélvizsgálat hatásosságára bizonyítékot szolgáltató RCT-ben a „beválogatott” személyek viszonylag nagyobb hányada (54–67%) fogadta el a felajánlott lehetőséget, és vett részt a szűrővizsgálat „első körében”, és ezek többsége az időről időre megismételt vizsgálatokban is [33, 34, 35, 36]. Népeségvizsgálatokban a lakossági részvétel messze az optimális alatt marad (30–50% közötti). A gFOBT- és iFOBT-vizsgálat között lakossági részvételben nem mutatkozik eltérés.

Úgy tűnik, hogy a tünet- és panaszmentes személyek vonakodnak elfogadni a testüregbe hatoló, invazív módszert [54, 55], amely a vizsgált személy számára nem kellemes, sőt, megterhelő. A fájdalomtól való félelem, az altatás és a fájdalomcsillapítás miatt kevesen (körülbelül 3–10%) jelentkeznek kolonoszkópos szűrővizsgálatra még ott is, ahol nyomatékosan ajánlják [56].

Gazdaságosság

Az iFOB-tesztek drágábbak a gFOBT-nél [57]; az endoszkópos módszerek jelentősen költségigényesebbek [58], azonban népeségvizsgálatokra annál inkább alkalmasak, ám valamennyi módszer költséghatékonysága az elfogadható küszöbérték alatt marad [3].

A vastagbélvizsgálat kétféle stratégiája

A „kétlépcsős” szűrővizsgálati stratégia az első lépésben a székletbeli rejtett vér kimutatására törekszik erre alkalmasnak vélt módszerrel, majd a nem negatív szűrővizsgálati eredménnyel járó esetekben kolonoszkópos „tisztázó” vizsgálatot végeznek annak eldöntésére, hogy igazolható-e a valószínűsített célbetegség vagy sem. A „kétlépcsős” stratégia mellett a népegészségügyi elkötelezettségű, mértékadó szakmai szervezetek, úgymint az Egészségügyi Világszervezet (WHO), annak Nemzetközi Rákkutatási Ügynöksége (IARC), a Nemzetközi Rákellenes Unió (UICC) érvelnek, és ez a stratégia szerepel az Európa Tanács ajánlásaiban [1].

Ezzel szemben áll a vastagbélvizsgálat „egylépcsős” stratégiája, amely a szűrővizsgálat egyedüli módszerként a kolonoszkópos vizsgálat alkalmazását jelenti. Támogatói mindenekelőtt az endoszkópos-kolonoszkópos vizsgálatok végzésében járatos klinikai szakemberek és gasztroenterológiai vagy sebészeti irányultságú klinikai tudományos társaságok, mint az Amerikai Gasztroen-

terológiai Társaság, Amerikai Ráktársaság. Befolyásuk a „progresszív orvosi szemléletre” jelentős.

Mára a kétféle stratégia különbözősége világszerte kiéleződött: a klinikai és népegészségügyi álláspont ütközik. Az „orvosi álláspont” széles körű hangoztatása hitelteleníteni látszik a központi akarattal támogatott „népegészségügyi szemléletet”, és annak lakosságszűrési tevékenységben való megtestesülését is.

A nemzetközi gyakorlatban alkalmazott stratégiák

Az Európai Unió 27 tagállamából 19 országban a vastagbélvizsgálás az egészségpolitika hivatalosan is deklarált eleme [59, 60]. Ebből 12 ország fogadta el az Európa Tanács 2003-as ajánlásait, és működtet vagy készül működtetni országos méretű vagy regionális népegészségügyi lakosságszűrő programot. Ezek a céllakosság különböző hányadára és különböző korcsoportokra terjednek ki. A vizsgálat elfogadottságáról, azaz a lakossági részvételről („compliance”) nem közölnek adatokat.

A szűrési stratégiák használhatóságát mértékadó nemzetközi szakmai szervezetek, mint az International Colorectal Cancer Screening Network (ICRCN) [61] vizsgálják. Megállapítják, hogy a népességszűrés általánosan elfogadott stratégiája a széktelvér-kimutatáson alapuló „kétlépcsős” stratégia. A vastagbélvizsgálás „egylépcsős” stratégiáját népeségi vizsgálatokban a teljes, életkor alapján veszélyeztetett lakosságcsoportokra kiterjedő „nemzeti programként” a vizsgált országok egyikében sem alkalmazzák. Ahol a szűrés elsődleges módszerként a kolonoszkópos vizsgálatot ajánlják, alternatívaként a széktelvérteszt is választható.

Az IDCA felmérése egyedülként a lengyelországi „egylépcsős” vastagbélvizsgálásról szóló beszámolót emeli ki: mintegy 40 endoszkópos centrumból *opportunistikus módon* toboroztak részben fokozott, részben átlagos kockázatú személyeket *kolonoszkópos vizsgálatra*. Közölt eredményeik a vizsgálatokon alapulnak [62].

Az Amerikai Egyesült Államokban a kolonoszkópos szűrés – szakmai szervezetek, társaságok ajánlásai szerint – elterjedtebb, azonban az átlagos kockázatú személyek személyes meghívását alkalmazó, szervezett „nemzeti program” nem működik; teljes kolonoszkópos vizsgálatot csak a National Colonoscopy Project első fázisaként végeztek [63].

A hazai népegészségügyi gyakorlat: „kétlépcsős” stratégia

A népegészségügyi lakosságszűrés magyarországi helyzetéről, különös tekintettel a vastag- és végbélvizsgálási mintaprogramokra az *Orvosi Hetilap* hasábjain korábban beszámoltunk [64, 65]. A hatályos protokoll szerint a szűrővizsgálat „kétlépcsős”. A hazai rendelkezések azért döntöttek a széktelveli okkult vér kimutatásának

alkalmazása mellett, mert jóllehet érzékenysége és fajlagossága is korlátozottabb az endoszkópos módszerek hasonló mutatóinál, és viszonylag gyakoribb ismétlése szükséges, nem invazív módszer, ezért – a tapasztalatok szerint – társadalmi elfogadottsága, azaz a szűrésen részt vettek aránya – ha korlátozott is – magasabb, mint az eszközös, endoszkópos vizsgálatoké.

Alternatív javaslat az „egylépcsős” stratégia bevezetésére

Eközben *állásfoglalás és javaslat* született az „egylépcsős” stratégián alapuló „nemzeti szűrőprogram” bevezetésére. A Sebészeti és Gasztroenterológiai Szakmai Kollégiumok közös állásfoglalásukban [66, 67] utaltak a vastag- és végbélrák által okozott súlyos betegségterherre; a szűrővizsgálatok várható hasznára. Hangsúlyozták, hogy a szűrés elsődleges célja a mirigyes polipok kimutatása és eltávolítása, ami által a vastag- és végbélrák már a kialakulás szakaszában felismerhető és megelőzhető, és az általuk okozott mortalitás 20–30%-kal csökkenthető. Hangsúlyozzák, hogy „önálló szűrőmódszerként a kolonoszkópos vizsgálat a legreményteljesebb”, mert már „egy ülésben” polipeltávolítás is elvégezhető, így egyben terápiás beavatkozás is. Mindezzel az „egylépcsős” stratégia mellett érvelnek, mondván, „*egyszer az életben 50 év után*” stratégia bevezetése *nemzeti szűrőprogramként* megfontolandó, egyúttal javasolt. Ezzel egyenértékű módszertani ajánlás látott napvilágot a *LAM* egyik 2008. évi számában [68], amely hivatkozik a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium 2007. szeptember 19-én tartott ülésén elfogadottakra. Megállapítják, hogy „annak ellenére, hogy még nem áll rendelkezésre olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, amely bizonyítja a primer kolonoszkópos szűrés halálozást csökkentő hatását, *néhány országban a kolonoszkópos vizsgálat jelenti az ingyenesen javasolt nemzeti, azaz országos méretű vastagbélvizsgáló módszert*”. Úgy vélik, hogy „indokoltnak látszik a stratégiai célok újbóli megfogalmazása, és a döntéshozók figyelmébe ajánlása”.

Egy- vagy kétlépcsős szűrési stratégia?

Nem vitatott, hogy a *teljes kolonoszkópos vizsgálat* a vastagbélvizsgálás „arany standard” módszere: a „kétlépcsős” szűrési stratégiában is a nem negatív szűrővizsgálat után kötelezően elvégzendő tisztázó klinikai vizsgálat eszköze. Egyedül a kolonoszkópos vizsgálat képes kizárni vagy igazolni a felmerült gyanút, ezzel jelentősen hozzájárul a vastag- és végbélrákból eredő halálozás mérsékléséhez. Eszerint a „kétlépcsős stratégia” értéke is lényegében a kolonoszkópos vizsgálatoknak tulajdonítható.

Mindazonáltal a kolonoszkópos vizsgálat összetett orvosi, diagnosztikai és nem népegészségügyi szűrővizsgálati módszer.

A vizsgálat a fizikális státus rutinvizsgálatát, laboratóriumi és koagulációs paraméterek meghatározását igényli. Szükségessé teszi a béltraktus alapos megtisztítását, szedálást, esetleg altatást is. Elvégzése orvosi szakértelemhez és gyakorlathoz, évente legalább 1000–2000 vizsgálat elvégzéséhez, egyes országokban jártasságvizsgálóhoz, akkreditációhoz kötött. A vizsgálat időigényes: csak az eszköz kihúzása („withdrawal time”) nem történhet hat percnél rövidebb ideig. A vizsgálattal járó szövödmények – vérzés, perforáció – előfordulása (mintegy 1:2000) a beavatkozást követően szoros betegmegfigyelést (esetleg hospitalizációt) tesz szükségessé [69].

A hazai *kolonoszkópos kapacitás* korlátozottsága jelentős nehézséget jelent. A szűrőprogram országos kiterjesztése esetén 50%-os részvétellel és 6%-os pozitivitással számolva, évente mintegy 35 000 többletkolonoszkópos vizsgálatra a jelenlegi eszközpark, úgy tűnik, nem alkalmas. A szűrővizsgálatokból az endoszkópos szakhálózatra háruló teher a kolonoszkópos kapacitás legalább másfélszeres megnövelését, személyi és infrastrukturális fejlesztést, azaz jelentős állami áldozatvállalást tesz szükségessé.

Bármely módszer alkalmazásának kulcskérdése a *társadalmi elfogadottság*, azaz a lakossági részvétel. A vastagbélvizsgálás társadalmi elfogadottsága általában is korlátozott, a lakossági részvétel viszonylag alacsony. Ez megkérdőjelezi gazdaságosságát is. Általános tapasztalat, hogy a népesség vonakodik elfogadni a székletvizsgálaton alapuló szűrővizsgálatot is, de a kolonoszkópos vizsgálatot különösen kellemetlennek vélik, ezért a kolonoszkópos módszert – korlátozott társadalmi elfogadottsága miatt – nem tekintik az átlagos kockázatú népesség szűrési stratégiájának. Az „egylépcsős” és „kétlépcsős” stratégia népegészségügyi alkalmazhatóságát tehát a „társadalmi elfogadottság”, azaz a szervezett szűrés személyre szóló meghívását elfogadó, szűrésen részt vevő tünet- és panaszmentes személyek részvételi arányának különbsége dönti el a kétlépcsős stratégia javára.

A magyarországi Nemzeti Népegészségügyi Program – a népegészségügy mint szakterület jelenlegi állására hivatkozva és a mértékadó nemzetközi szervezetek (WHO/IARC, UICC, EU) ajánlásait követve – a veszélyeztetett korú, átlagos kockázatú személyek szervezett, azaz személyes meghívásra és követésre épülő szűrővizsgálatát tűzte ki célul. A szűrővizsgálat eszközeként a „humán specifikus vérzés laboratóriumi szűrése székletvizsgálattal” nevezte meg. Ez a „kétlépcsős” stratégia felel meg a népegészségügyi szűrővizsgálati módszerrel szemben támasztott kritériumoknak.

Kísérlet a szakmai konszenzus kialakítására

Tekintettel az ellentmondó szakmai álláspontokra, az egészségügyi miniszter 2007-ben a vastagbélvizsgálás országos kiterjesztését elhalasztotta, jöllehet, a döntés következményei – az epidemiológiai helyzet tükrében –

beláthatatlanul súlyosak. Úgy rendelkezett, hogy a továbblépéshez szükség van mind a tesztek használhatóságát, mind a szűrővizsgálatok stratégiáját illető szakmai konszenzusra.

A konszenzusz folyamatot – az Egészségügyi Minisztérium megbízása alapján – az Országos Tisztifőorvosi Hivatal bonyolította. Az év folyamán különböző szakmai fórumokon konszenzuskereső viták folytak, valamint a tárgy szerint érdekelt szakmai kollégiumok állást foglaltak a vitás kérdésekben, majd 2008. november 18-án vitázó konszenzuskonferenciára került sor. A konferencián részt vettek a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium és Társaság, annak colonszekciója, a Magyar Radiológiai Társaság, a Magyar Egészség-gazdaságtani Társaság, a Magyar Patológiai Társaság, az ILCO Szövetség, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár és az Országos Tisztifőorvosi Hivatal szűrési menedzsmentjének képviselői, valamint jelentős számú érdeklődő.

A konszenzuskonferencia ajánlásai

A konferencia áttekintette és megvitatta a szakterület szakmailag vitatott kérdéseit, majd az alábbi ajánlásokat tette:

- A vastag- és végbélrák által okozott betegségteher, a betegség epidemiológiai súlya, valamint a célbetegség szűrővizsgálatra alkalmassága a *tömegszűrés folytatását* sürgeti. *A késlekedésnek vagy a szűrővizsgálatok elmaradásának ára nagyszámú megmenthető életév elmaradása.*
- A bizonyítékon alapuló egészségpolitika (evidence-based health policy) és a bizonyítékon alapuló népegészségügy (evidence-based public health) jelenlegi állása szerint a teljes népesség átlagos kockázatú hányadának, azaz az 50–70 év közötti férfiak és nők vastag- és végbélvizsgálásának ajánlott módszere a *székletbeli rejtett vérzés kimutatása immunkémiai (FIT) módszerrel, amelyek hatásosságára tudományos bizonyíték áll rendelkezésre. A székletvérteszt nem negatív eseteiben teljes kolonoszkópos vizsgálatot kell végezni* annak megállapítására, hogy a vastagbélben azonosítható-e vérzésforrás.

Ez az ajánlás összhangban áll az Európa Tanács 2003/878/EC ajánlásával és a 43/2003. (VII. 16.) ESzCsM számú rendelettel módosított 51/1997. (XII. 18.) NM rendelettel, valamint a mértékadó nemzetközi szakmai szervezetek (Egészségügyi Világszervezet [WHO], annak Nemzetközi Rákkutatási Ügynöksége [WHO/IARC], Nemzetközi Rákellenes Unió [UICC]) ajánlásaival.

- Már a szervezett szűrésre szóló meghívólevélben a székletvértesztel párhuzamosan a népesség figyelmébe ajánlható, választható vizsgálati lehetőség a vastagbél teljes hosszára kiterjedő *minőségi kolonoszkópos vizsgálat*, hangsúlyozva annak minden előnyét, de megterhelő voltát is.

A konferencia – a fenti ajánlásokon túlmenően – a következő megállapításokat tette:

- A *székletvérteszt kiválasztásánál* tekintettel kell lenni a módszernek a szűrésben tapasztalt hatékonyságára, megbízhatóságára, egyszerűségére (amelynek mutatója a laboratóriumi folyamathoz és a minták leolvasásához szükséges idő), valamint CE minősítésére, *kereskedelmi elérhetőségére és költségkihatásaira*. A választott teszt előnyére szolgál, ha nem kíván diétás és gyógyszeres megszorításokat.
- A szűrőprogram szakmai eredményességét és gazdaságosságát döntően befolyásolja, hogy a *céllakosság milyen hányada vesz részt a szűrővizsgálaton* („compliance”), ezért a céllakosság mozgósítása a felajánlott szűrővizsgálaton való részvételre a kommunikáció minden lehetséges eszközének igénybevételével a szűrővizsgálatot szolgáltatók mindenekelőtt álló feladata.
- A kolonoszkópos vizsgálat mint tisztázó vizsgálat bevonása a népegészségügyi szűrővizsgálati rendszerbe szükségessé teszi a vizsgálat *feltételrendszerének meghatározását*, (*) a minőségi kolonoszkópos vizsgálat elvégzésére alkalmas endoszkópos egységek számának, ezek (*) szakmai felkészültségének és eszközellátásának felmérését, és mindezek (*) ellenőrzését és a működési engedély kiadását az OTH által.
- Szükséges, hogy a népegészségügyi szűrővizsgálat keretében elsődleges módszerként *a kolonoszkópos vizsgálatot választók vizsgálati adatait* (negatív, pozitív: polipméret, patológiai stádium) – egyelőre összesítve – az Országos Szűrési Regiszterbe csatlakoztassák.

A konszenzuskonferencia ajánlásait az Egészségügyi Minisztérium egészségpolitikai döntésként jóváhagyta.

A konszenzuskonferencia ajánlásainak végrehajtása

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal döntés-előkészítő tanulmány elkészítésére, az immuntesztek piacának feltárására témaszakértőket kért fel, minthogy a kereskedelmi forgalomban lévő számos gFOBT és iFOBT alkalmazhatósága népességi szűrővizsgálatban nem egyenértékű. Hozzáférhető irodalmi adatok tömege érvel egyik vagy másik mellett. A témaszakértők kritikusan áttekintették a független szakmai szervezetektől származó tanulmányokat, és ajánlásokat tettek magas szintű evidenciákkal alátámasztott, automatizált, kvantitatív immunkémiai szűrőteszt alkalmazására.

Az egészségügyi kormányzat vastagbéliszűrési program újjászervezése és felgyorsítása céljából „intézkedési tervet” fogadott el, ennek keretében vastagbéliszűrési mintaprogram megszervezését és lebonyolítását határozta el. 2009-ben és 2010-ben *vastagbéliszűrési mintaprogramokat* bonyolított le a legalkalmasabb szűrővizsgálati teszt felkutatása, valamint a háziorvosok szerepvállalási hajlandóságának felmérése céljából [70].

Összegezve: A vastagbélrák súlyos népegészségügyi probléma. Európában a vastagbélrák miatt meghaltak

arányát tekintve Magyarország vezető helyen van. A halálozás mérséklésének legígéretesebb módja a népesség rendszeres, szervezett szűrővizsgálata. Rendszerbe állítását szakmai viták késleltetik: a csak kolonoszkópos szűrővizsgálat szószólói vitatják a „kétlépcsős” szűrési gyakorlat helyességét. Irodalmi áttekintés kétségtelenné teszi, hogy a vastagbélvizsgálat „arany standard”-ja a kolonoszkópos vizsgálat, ám társadalmi elfogadottsága – a vizsgálat kellemetlen volta miatt – alacsony. Ezen túlmenően szaktudás- és munkaigényes, és a szövődmények kockázata miatt nem lépheti át az orvosi gyakorlat kereteit; nemzeti szűrőprogramként sehol nem alkalmazzák. A népegészségügy-méretű, szervezett szűrővizsgálat szuverén módszere a székletbeli rejtett vér kimutatása, leginkább immunkémiai módszerek felhasználásával. A tanulmány bemutatja a szakmai vitában a hazai konszenzuskeresés mikéntjét. Ezt az eljárást támogatja az Európa Tanács ajánlása is [1]. Teljes egyetértés van abban, hogy a vastagbéliszűrést folytatni, sőt, kiterjeszteni kell, mert a szűrővizsgálatok elmaradásának nagyszámú megmenthető életév elmaradása az ára, és ez felveti a felelősség kérdését.

Irodalom

- [1] Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. Official J. Eur. Union, 2003/878/EC. pp. 34–38.
- [2] Europe against colorectal cancer: Declaration of Brussels 9 May 2007. Z. Gastroenterol., 2008, 46 (Suppl. 1), S2–S3.
- [3] European guidelines for quality assurance in colorectal screening and diagnosis. First edition. European Commission. WHO/IARC, 2011.
- [4] „Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001–2010”. Egészségügyi Közlöny 2001/16. szám. 2001. augusztus 21.
- [5] 46/2003. (IV. 16.) OGY. Határozat az Egészség Évtizede Nemzeti Programjáról.
- [6] *Állami Számvevőszék: Jelentés az egyes onkológiai programokra fordított pénzeszközök hasznosulásának ellenőrzéséről*. 2008. május 8.
- [7] *Ferlay, J., Parkin, D. M., Steilarova-Foucher, E.*: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur. J. Cancer, 2010, 46, 765–781.
- [8] *Bajtai A.*: A colorectalis carcinoma patológiája. In: Tulassay Zs. (szerk.): A vastagbélrák megelőzése és kezelése. Springer Hungarica Kiadó, Budapest, 2004, 63–86.
- [9] *Morson, B. C.*: The evolution of colorectal carcinoma. Clin. Radiol., 1984, 35, 425–431.
- [10] *Winewer, S. J., Zauber, A. G., Ho, M. N.*: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workshop. N. Engl. J. Med., 1993, 329, 1977–1981.
- [11] *Ciattarda, F., Tomaselli, G., Capocaccia, R. és mtsai*: Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. Gut, 2001, 48, 812–815.
- [12] *Stryker, S. J., Wolff, B. G., Culp, C. E. és mtsai*: Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology, 1987, 93, 1009–1013.
- [13] *Schoen, R. E., Weissfeld, J. L., Pinsky, P. F. és mtsai*: Yields of advanced adenoma and cancer based on polyp size detected at screening flexible sigmoidoscopy. Gastroenterology, 2006, 131, 1683–1689.
- [14] *Wilson, J. M. G., Junger, G.*: Principles and practice of screening for disease. Report no. 34. WHO, Geneva, 1968.

- [15] *Hanselaar, A. G.*: Criteria for organised screening programs. Special emphasis on the Netherlands program. *Acta Cytol.*, 2002, *46*, 619–629.
- [16] *Whitlock, E. P., Lin, J., Liles, E. és mtsai*: Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.*, 2008, *149*, 638–658.
- [17] *Pignone, M. P., Rich, M., Teutsch, S. M. és mtsai*: Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.*, 2002, *137*, 132–141.
- [18] *Fraser, C. G.*: Faecal occult blood tests – eliminate, enhance or update? *Ann. Clin. Biochem.*, 2007, *45*, 117–212.
- [19] *Saito, H., Soma, Y., Koeda, J. és mtsai*: Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical haemagglutination test. A case-control study. *Int. J. Cancer*, 1995, *61*, 465–469.
- [20] *Uchida, K., Mashiba, A.*: Usefulness of fecal lactoferrin and haemoglobin in diagnosis of colorectal cancer. *Clin. Chim. Acta*, 1990, *189*, 267–274.
- [21] *Moran, A., Robinson, M., Lawson, A. F. és mtsai*: Fecal alfa-1-antitripsin detection of colorectal neoplasia. *Ann. Clin. Biochem.*, 1990, *27*, 208–212.
- [22] *Ottó, Sz., Németh, M.*: Double immunochemical test (hemoglobin and albumin) for detection of occult intestinal bleeding. *J. Clin. Lab. Anal.*, 1993, *7*, 301–306.
- [23] *Sieg, A., Hertel, A., John, M. R. és mtsai*: Screening for colorectal neoplasms with a new immunological human faecal haemoglobin and albumin test. *Eur. J. Cancer Prev.*, 1998, *7*, 279–285.
- [24] *Ottó, Sz., Németh, M.*: Double immunochemical screening test (hemoglobin and albumin) for detection of occult intestinal bleeding. *J. Clin. Lab. Anal.*, 1993, *7*, 301–306.
- [25] *Ottó, Sz., Döbrösy, L.*: Screening for colorectal cancer with immunological FOBT. *Brit. J. Cancer*, 2004, *90*, 1871–1872.
- [26] *Kaminski, M. F., Regula J.*: Colorectal cancer screening by colonoscopy: current issues endoscopy. 2007, *39*, 168–173.
- [27] *Péntek Z., Tulassay Zs.*: A kolonoszkópia a vastagbélvizsgálás elsődleges módszere. *Orv. Hetil.*, 2009, *150*, 299–304.
- [28] *Imperiale, T. F., Rabsobhoff, D. E., Itzkowitz, S. H. és mtsai*: Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average risk population. *N. Engl. J. Med.*, 2004, *351*, 2704–2714.
- [29] *Frattini, M., Balestra, D., Pilotti, S. és mtsai*: Tumor location and detection of k-ras mutations in stool from colorectal cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, *95*, 72.
- [30] *Ewald, N., Schaller, M., Bayer, M. és mtsai*: Fecal pyruvate kinase M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer. *Anticancer Res.*, 2007, *27*, 1949–1952.
- [31] *Mulder, S. A., van Leerdam, M. E., van Vuuren, A. J. és mtsai*: Tumor pyruvate kinase isoenzyme type M2 and immunochemical fecal occult blood test: performance in screening for colorectal cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, *19*, 878–882.
- [32] *Pickhardt, P. J., Choi, J. R., Hwang, I.*: Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N. Engl. J. Med.*, 2003, *349*, 2191–2200.
- [33] *Fireman, Z., Kopelman, Y.*: The colon – the latest terrain for capsule endoscopy. *Dig. Liver Dis.*, 2007, *39*, 895–899.
- [34] *Mandel, J. S., Bond, J. H., Church, T. R.*: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N. Engl. J. Med.*, 1993, *328*, 1365–1371.
- [35] *Kronborg, O., Fenger, C., Olsen, J. és mtsai*: Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*, 1996, *348*, 1467–1471.
- [36] *Haedcastle, J. D., Chamberlain, J. O., Robinson, M. H. E. és mtsai*: Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*, 1996, *348*, 1472–1477.
- [37] *Mandel, J. S., Church, T. R., Ederer, J. H.*: Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood test. *J. National Cancer Inst.*, 1999, *91*, 434–437.
- [38] *Heresbach, D., Manfredi, S., D'halluin, P. N. és mtsai*: Review in depth and meta-analysis of controlled trials in colorectal screening by faecal occult blood test. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, *18*, 427–433.
- [39] *Kerr, J., Day, P., Broadstock, M. és mtsai*: Systematic review of effectiveness of population screening for colorectal cancer. *N. Z. Med. J.*, 2007, *120*, 455–462.
- [40] *Zheng, S., Chen, K., Liu, X. és mtsai*: Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum*, 2003, *46*, 51–58.
- [41] *Saito, H., Soma, Y., Nakajima, M. és mtsai*: A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemocult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol. Rep.*, 2000, *7*, 815–819.
- [42] *Nakajima, M., Saito, H., Soma, Y. és mtsai*: Prevention of advanced colorectal cancer by screening the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study. *Br. J. Cancer*, 2003, *89*, 23–28.
- [43] *Welsh, J. M., Terdiman, J. P.*: Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA*, 2003, *289*, 1288–1296.
- [44] *Kahl, C. J., Imperiale, T. F., Juliar, B. E. és mtsai*: Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, *7*, 770–775.
- [45] *Baxter, N. N., Goldwasser, M. A., Paszat, L. F. és mtsai*: Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann. Intern. Med.*, 2009, *150*, 1–8.
- [46] *Brenner, H., Hoffmeister, M., Arndt, V. és mtsai*: Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, *102*, 89–95.
- [47] *Atkin, W. S., Edwards, R., Kralj-Hans, I. és mtsai*: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2010, *375*, 1624–1633.
- [48] *Thiis-Evensen, E., Hoff, G. S., Sauar, J. és mtsai*: Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I. Scand. J. Gastroenterol.*, 1999, *34*, 414–420.
- [49] *Hoff, G., Grotmol, T., Skovlund, E. és mtsai*: Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening; randomized controlled trial. *Br. Med. J.*, 2009, *338*, b1846.
- [50] *Bonanno, E., Rulli, F., Galatà, G. és mtsai*: Stool test for colorectal cancer screening: what is going on? *Surg. Oncol.*, 2007, *16* (Suppl. 1), S43–S45.
- [51] *Faivre, J., Lepage, C.*: Evidence, efficacy and effectiveness of screening for colorectal cancer with fecal tests. *Z. Gastroenterol.*, 2008, *46* (Suppl. 1), S17–S19.
- [52] *Lieberman, D.*: Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. *Gastroenterology*, 2010, *138*, 2115–2126.
- [53] *World Gastroenterology Organisation*: Colorectal cancer screening. Practice guidelines. WGO, 2007.
- [54] *Federici, A., Miarinacci, C., Mangia, M. és mtsai*: Is the type of test used for mass colorectal cancer screening a determinant of compliance? A cluster-randomized controlled trial comparing fecal occult blood testing with flexible sigmoidoscopy. *Cancer Detect. Prev.*, 2006, *30*, 347–353.
- [55] *Vernon, S. W.*: Participation in colorectal cancer screening: a review. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997, *89*, 1406–1422.
- [56] *McGregor, S. E., Hildsen, R. J., Li, F. X.*: Low uptake of colorectal cancer screening 3 yr after release of national recommendation for screening. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, *102*, 1712–1735.
- [57] *Pignone, M. P., Rich, M., Teutsch, S. M. és mtsai*: Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.*, 2002, *137*, 132–141.
- [58] *Brenner, H.*: Efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of endoscopic screening methods. *Z. Gastroenterol.*, 2008, *46* (Suppl. 1), S20–S22.

- [59] *European Commission: Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendations on cancer screening. First Report. IARC, 2007.*
- [60] *Classen, M., Lambert, R., International Digestive Cancer Alliance: Colorectal cancer screening in Europe – a survey of the International Digestive Cancer Alliance between November 2004 and March 2007. Z. Gastroenterol., 2008, 46 (Suppl. 1), S23–S24.*
- [61] *Benson, V. S., Patnick, J., Davies, A. K. és mtsai: Colorectal cancer screening: A comparison of 35 initiatives in 17 countries. Int. J. Cancer, 2008, 122, 1357–1367.*
- [62] *Regula, J., Rupinski, M., Kraszewska, E. és mtsai: Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. N. Engl. J. Med., 2008, 355, 1863–1872.*
- [63] *Winaver, S. J., Zauber, A. G., Ho, M. N. és mtsai: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N. Engl. J. Med., 1993, 329, 1977–1981.*
- [64] *Kovács A., Döbrössy L., Budai A. és mtsai: A népegészségügyi lakosságszűrés helyzete Magyarországon 2006-ban. Orv. Hetil., 2007, 148, 435–440.*
- [65] *Döbrössy L., Kovács A., Budai A. és mtsai: A népegészségügyi vastag- és végbélszűrés helyzete Magyarországon: a mintaprogramok tanulságai. Orv. Hetil., 2007, 148, 1787–1793.*
- [66] *Sebészeti és Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium: Szakmai nyilatkozat a vastagbéliszűréssel kapcsolatban. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. (magyar kiadás), 2009, 13, 31–32.*
- [67] *Sebészeti Szakmai Kollégium: A vastag- és végbélrák szűrésével kapcsolatos etikai kérdésekről. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. (magyar kiadás), 2009, 13, 30.*
- [68] *Rácz I.: A colorectalis carcinoma egylépcsős, kolonoszkópos szűrési módja. A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium módszertani ajánlása. LAM, 2008, 18, 68–71.*
- [69] *Hersényi L., Lakatos G., Tulassay Zs.: Minőségi kolonoszkópia: feltételek és elvárások. Orv. Hetil., 2010, 151, 1331–1339.*
- [70] *Budai A., Símek Á., Kovács A. és mtsai: Vastagbéliszűrési mintaprogram – 2009. Családorvosi Fórum, 2010, 4, 30–33.*

(Döbrössy Lajos dr.,
Budapest, Gyáli út 2–6., 1097
e-mail: dobrossy.lajos@oth.antsz.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok
szakmai és továbbképző programjait,
az egészségüggyel, az orvostudománnyal
kapcsolatos **pályázatok felhívásait,**
ösztöndíj-felhívásait és
a kórházak, az egészségügyi intézmények
pályázati hirdetményeit
kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit
70 szó terjedelemig térítésmentesen
jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy
a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.