

Az alacsony dózisú CT-vel végzett tüdőrákszűrés magyarországi egészség-gazdaságtani elemzésének koncepcionális terve

Vokó Zoltán dr.^{1, 2} ■ Barra Magdolna dr.¹ ■ Molnár Anett¹
Kerpel-Fronius Anna dr.³ ■ Bajzik Gábor dr.⁴ ■ Horváth Ildikó dr.³
Moizs Mariann dr.⁵ ■ Nagy Balázs dr.^{1, 2}

¹ELTE Társadalomtudományi Kar, Egészségpolitika és Egészség-gazdaságtani Tanszék, Budapest

²Syreon Kutató Intézet, Budapest

³Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézet, Budapest

⁴Kaposvári Egyetem Egészségügyi Központ, Kaposvár

⁵Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár

Bevezetés: A tüdőrák gyors lefolyású, jellemzően végzetes kimenetelű betegség, amely világszerte jelentős terhet ró a társadalomra. A magyar egészségügy forrásoldalának szűkösségét ismerve egészségpolitikai szempontból alapvető jelentőségű a szűrés bevezetésével kapcsolatban a költség-hatékonyság kérdése.

Célkitűzés: A tanulmány célja a magyarországi alacsony dózisú komputertomográfiával végzett tüdőrákszűrés költség-hatékonysági modell koncepciójának kialakítása, illetve az elemzés megvalósításához szükséges lépések számbavétele.

Módszer: Célzott irodalomkutatást végeztünk a szűrés hatásosságára és költség-hatékonyságára vonatkozó bizonyítékok azonosítására, majd a találatokat a magyarországi viszonyokra való általánosíthatóság alapján értékeltük. Emellett áttekintettük a hazai tudományos bizonyítékokat és rekonstruáltuk a szűrés során előforduló betegutakat.

Eredmények: Mindezek alapján Magyarországon az alacsony dózisú komputertomográfiával végzett tüdőrákszűrés teljes körű gazdasági elemzéséhez egy komplex, több almodellből álló modellstruktúrát javasunk, amely alkalmas a kockázatnak kitett populáció élethosszig tartó követésére.

Következtetések: A költség-hatékonysági modell adatokat szolgáltatathat további olyan elemzésekhez, amelyek segítik az alacsony dózisú komputertomográfiával végzett tüdőrákszűrés népegészségügyi programként történő bevezetésére vonatkozó szakmai döntések meghozatalát.

Orv Hetil. 2017; 158(25): 963–975.

Kulcsszavak: alacsony dózisú CT, tüdőrákszűrés, egészség-gazdaságtani modell, költség-hatékonyság

Model concept of the health economic evaluation of low-dose CT lung cancer screening in Hungary

Introduction: Lung cancer is a rapidly progressing, often life-threatening disease that constitutes a huge societal burden. Because of the scarce resources of the Hungarian health care system, the cost-effectiveness of introducing low-dose computed tomography screening is a relevant health policy matter.

Aim: The aim of this study is to design a model concept for assessing the cost-effectiveness of low-dose computed tomography lung cancer screening in Hungary, and to define the required steps for performing the analysis.

Method: A targeted literature review was conducted to identify and synthesize the evidence on efficacy and effectiveness of screening, and results were evaluated based on adaptability to Hungarian settings. We also summarized the available Hungarian scientific evidence and reconstructed the potential patient pathways.

Results: In accordance with these findings, we recommend to perform the full health-economic evaluation of low-dose computed tomography lung cancer screening using a complex model structure that consists of several sub-models and is capable to follow the population at risk on life-time horizon.

Conclusions: The proposed cost-effectiveness model will be suitable to provide data for further analyses that support decision-making on introducing low-dose computed tomography lung cancer screening as public health program.

Keywords: low-dose CT, lung cancer screening, health economic model, cost-effectiveness, Hungary

Vokó Z, Barra M, Molnár A, Kerpel-Fronius A, Bajzik G, Horváth I, Moizs M, Nagy B. [Model concept of the health economic evaluation of low-dose CT lung cancer screening in Hungary]. *Orv Hetil.* 2017; 158(25): 963–975.

(Beérkezett: 2017. február 11.; elfogadva: 2017. április 28.)

Rövidítések

CUA = költség-hasznossági elemzés; DTS = digitális tomoszintézis; ELCAP = Early Lung Cancer Action Project; IARC = Nemzetközi Rákkutató Ügynökség; ICER = inkrementális költség-hatékonysági hányados; LDCT = alacsony dózisu komputertomográfia; NELSON = Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek; NLST = National Lung Screening Trial; QALY = életminőséggel korrigált életév

A légcső-, hörgő-, tüdőrák (továbbiakban tüdőrák) agresszív, gyors lefolyású és jellemzően végzetes kimenetelű betegség, amely világszerte jelentős terhet ró a társadalomra. 2012-ben 1,8 millió megbetegedést és 1,59 millió halált okozott, így a daganatos megbetegedésekből származó halálozások 19,4%-áért felelős [1]. Az Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Rákkutató Ügynökségének (IARC) GLOBOCAN adatbázisa szerint 2012-ben Magyarország világszerte első volt mind a tüdőrák incidenciája, mind mortalitása terén: 51,6 új megbetegedés és 43,3 haláleset jutott 100 000 lakosra [2]. A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján az újonnan felfedezett esetek száma évente 11 000 felett van hazánkban (2012-ben 11 555, 2013-ban 11 360, 2014-ben 11 646). A Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint a tüdőrákban elhunytak száma évente megközelíti a 9000-et (2012-ben 8871, 2013-ban 8569) [3].

Az utóbbi évtizedekben a sebészeti, kemoterápiás és radioterápiás kezelés területén történt fejlődés ellenére a betegség hosszú távú túlélése továbbra is alacsony maradt [4]. Az ötéves átlagos túlélés 15% körüli, és közvetlenül függ a felfedezéskori stádiumtól. Mivel előrehaladott stádiumban a tüdőrák ritkán gyógyítható [1], a magas halálozás nagyrészt a késői diagnózis következménye. Ezzel szemben a korai stádiumban felfedezett, operált betegek ötéves túlélése elérheti a 60–70%-ot [5]. Hazánkban a tüdőrákok 17,6%-át I. stádiumban, 10,7%-át II. stádiumban, 24,5%-át III. stádiumban, 45,3%-át IV. stádiumban, míg 1,9%-át a beteg halála után fedezik fel [6]. A tüdőrák okozta halálozás csökkentésének legfontosabb lehetősége a szűrővizsgálattal való korai felismerés és kezelés.

A tüdőrák korai stádiumban való kimutatására már régóta tesznek kísérleteket. Magyarországon a korábban igen gyakori tuberkulózisra való tekintettel jelenleg is kiterjedt tüdőszűrő hálózat működik, emellett a mellkas-

röntgennel végzett szűrés olcsó és alacsony sugárterhelést jelent a beteg számára, ezért elvben érdemes elgondolkozni a mellkas-röntgenfelvétellel történő tüdőrákszűrés lehetőségén. Ennek azonban a tudományos bizonyítékok ellentmondanak. Több nagy, randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat sem tudta igazolni, hogy a mellkas-röntgenfelvétellel való tüdőszűrés csökkentené a tüdőrákos mortalitást a nem szűrt csoporthoz képest [7, 8]. Emellett nemrég publikált szisztematikus irodalomkutatás és metaanalízisek eredményei is azt bizonyítják, hogy a mellkasröntgennel végzett eljárás nem hatékony módja a célzott tüdőrákszűrésnek [9, 10]. Hiába csökken ugyanis a reszekábilis stádiumban felfedezett betegek aránya, ha eközben a kedvezőtlen tesztjellegű eredmények miatt a szűrési eljárás hatásossága alacsony és nem javul a betegek életésélye.

A fentiek miatt a mellkasröntgennel történő tüdőrákszűrés helyett az érdeklődés az alacsony dózisu komputertomográfiával (LDCT-vel) végzett tüdőrákszűrés felé fordult. Az Amerikai Egyesült Államokban 2011-ben közzétették egy több mint 53 000 főt bevonó, randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat, a National Lung Screening Trial (NLST) eredményeit, amelyben az alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrést hasonlították a mellkasröntgennel végzett tüdőszűréshez. Az alacsony dózisu CT-vel történő szűrés 20%-os tüdőrák-mortalitást csökkentő hatását mutatták ki [4], majd a vizsgálat mentén végzett gazdasági értékelésben a CT-szűrés költség-hatékonyságát is igazolták az Egyesült Államokra vonatkozóan [11]. Az alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrést Európában is élénk érdeklődés övezi, jelenleg több randomizált, kontrollált vizsgálat zajlik a CT-szűrés hatásosságának megítélésére. A legnagyobb ilyen kutatás – a több mint 15 000 főt bevonó holland és belga, randomizált, kontrollált NELSON (Nederlands-Leuven Longkanker Screenings ONderzoek) vizsgálat – végleges eredményeit Európa-szerte várják [12]. Ezzel párhuzamosan a CT-vel történő tüdőrákszűrés európai költség-hatékonyságának kérdése is kiemelt figyelemben részesül [12].

A megfelelő rizikócsoport alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrésének lehetősége és szükségessége Magyarországon is felmerült [13–15], hatásosságának megítélésére két vizsgálat indult hazánkban [15, 16]. *Moizs és mtsai* a CT-vel történő tüdőrákszűrés esetleges

hazai bevezetése kapcsán felmerülő egészség-gazdaságtani szempontokkal is foglalkoztak, és megállapították, hogy a tüdőrák népegészségügyi keretek között történő szűrésére vonatkozó döntés előtt elengedhetetlen az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés költség-hatékonysági vizsgálata [17]. A jelentős népegészségügyi szükséglet, valamint az orvosi szakma oldaláról az igény és a szándék az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés magyarországi bevezetésére nem elegendő. A magyar egészségügy forrásoldalának szűkösségét ismerve egészségpolitikai szempontból felmerül a szűrés bevezetésével kapcsolatban a költség-hatékonyság kérdése, ilyen vizsgálatot azonban napjainkig Magyarországon még nem végeztek.

Az alacsony dóziszú CT-vel történő célzott tüdőrákszűrés mellett a digitális tomoszintézissel (DTS) történő szűrés alternatíváját is érdemes megfontolni. A DTS-vizsgálat során egyenként egészen alacsony röntgendózissal készülnek felvételek, így a vizsgálat összdózisa egy hagyományos mellkas-röntgenfelvételhez szükséges dózis összege körül alakul. Ezekből a számítógép rekonstrukciós algoritmusok segítségével számítja ki a coronalis síkokat. A vizsgálat igényeinek megfelelően 70 és 200 közötti szeletszám állítható be a rekonstrukció időigényének függvényében. Egy 100 szeletes vizsgálat során a test körülbelül 3–3,5 mm vastagságú tartománya képeződik le egy szeletre. A vizsgálat értékelése a sík miatt a mellkasröntgen értékeléséhez hasonlít, azonban a rétegek mozgásával a CT-vizsgálathoz hasonló módszereket is lehet alkalmazni. A mellkas-DTS-vizsgálatok előnye a summációs röntgenfelvételekhez képest a parenchymának a jobb felbontású ábrázolása és kis elváltozások, elsősorban a parenchymás góccok megjelenítése. E tekintetben a DTS szenzitivitása lényegesen jobb, és lehetővé teszi már a tüdőrákszűrés szempontjából releváns, 5 mm körüli átmérőjű nodulusok felismerését. Egy tervezett költség-hatékonysági vizsgálatnak, amint megfelelő bizonyítékok állnak rendelkezésre, alkalmasnak kell lennie a DTS-sel történő tüdőrákszűrés elemzésére is.

Célkitűzés

A tanulmány célja a magyarországi alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés költség-hatékonysági elemzési koncepciójának kialakítása. A következőkben bemutatjuk az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés magyarországi költség-hatékonysági elemzése kapcsán felmerülő módszertani kérdéseket, kialakítjuk egy ilyen elemzéshez szükséges költség-hatékonysági modell koncepcióját és tárgyaljuk az elemzés megvalósításának további lépéseit.

Módszer

Az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés költség-hatékonysági elemzési koncepciójának kialakításához áttekintettük a szűrés folyamatának jellegzetességeit,

a szűrés során előforduló módszertani kérdéseket és a szűrés hatásosságára és költség-hatékonyságára vonatkozó bizonyítékokat, amelyhez irodalomkutatással kerestünk forrásokat a MEDLINE adatbázisában, a Google-ben és Google Tudós-ban. Az elemzés magyarországi háttérnek vizsgálatához a keresést kibővítettük a MATARKA adatbázisával. Az irodalomkutatásnál alkalmazott keresési stratégiát a *Mellékletben* közöljük. A szűrés hatásosságára vonatkozó bizonyítékokat a tudományos bizonyítékok hierarchiája és a magyarországi viszonyokra való általánosíthatóság szempontjai alapján értékeltük, és ezek alapján kerestük azt a vizsgálatot, amelynek betegútjai az elemzés céljainak leginkább megfelelőek és jól rekonstruálhatóak voltak. Az így meghatározott betegutak és a szűrés modellezésének módszertani áttekintése alapján kialakítottuk az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés költség-hatékonysági elemzésénél alkalmazható modellszerkezetet.

Irodalomkeresési eredmények

Hatásosság

Az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés hatásosságát több vizsgálat eredménye is alátámasztja. Az Amerikai Egyesült Államokban az Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) kohorszvizsgálat megállapította, hogy az alacsony dóziszú CT-vel történő szűréssel megnő a korai stádiumban felfedezett tüdődaganatok száma [18]. Az International Early Lung Cancer Action Projectben (I-ELCAP) a szerzők eredményeiket történeti kontrollcsoporthoz hasonlították, és azt a következtetésre vonták le, hogy a CT-tüdőszűréssel a betegek nagyobb aránya fedezhető fel jobb prognózissal, korábbi stádiumban [19].

Az első nagy, randomizált, kontrollált vizsgálat, amely az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrést vizsgálta, az amerikai National Lung Screening Trial volt. 2002 és 2004 között több mint 53 000 beteget vontak be a vizsgálatba, akiknek felét három éven keresztül, évente egyszer alacsony dóziszú CT-vel, míg a betegek másik felét ugyanilyen időközönként mellkas-röntgenfelvétellel szűrték, a szűrés befejezése után a betegek 2009-ig követték. A szűrt csoportban több korai és kevesebb késői stádiumú daganatot fedeztek fel a kontrollcsoporthoz képest. A követés végén a tüdőrák-specifikus halálozás a CT-vel szűrt tüdőrákos esetek halálozásának 20%-os relatív rizikó-csökkenését mutatta [4].

A legnagyobb európai randomizált, kontrollált vizsgálatot, a NELSON-t, 2003-ban indították Hollandiában és Belgiumban, amelyben az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés hatásosságát vizsgálják azzal az alternatívával szemben, amikor nem történik szűrés. A NELSON vizsgálat utolsó szűrési körének eredményeit 2016 nyarán közzétették [20], további eredmények közzételezése folyamatban van. Hazánkban két vizsgálat ismert, amely az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés hatásossá-

gának megítélésével foglalkozik. *Moizs és mtsai* 963 főt vontak be vizsgálatukba [16]. A betegeket digitális mellkasröntgennel szűrték, majd negatív eredmény esetén lehetőségük volt önkéntesen részt venni az alacsony dóziszú CT-vizsgálattal történő tüdőrákszűrésen is. A digitális mellkasröntgenszűrésen két személyt emeltek ki. A negatív mellkasröntgen-eredménnyel rendelkezők közül 173 személyt szűrték alacsony dóziszú CT-vel, és 65 főt vizsgáltak tovább a CT-felvételen látható eltérések miatt, majd a vizsgálatok után egy fő került kiemelésre [16]. A HUNCHEST vizsgálatot 2014-ben indították el az Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézetben [15], első eredményei 2017-re várhatóak.

Az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés hatásosságának megítélésére 2016-ban három különböző metaanalízis eredménye is publikálásra került. *Fu és mtsai* kilenc randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat eredményeit elemezték [21]. Öt vizsgálat szerint az LDCT-s tüdőrákszűrés csökkentette a szűrt betegek mortalitását a nem szűrt betegekhez képest, a további négy vizsgálat szerint az általános halálozás nem csökkent, de ezek is kimutatták a tüdőrák-specifikus halálozás szignifikáns csökkenését. *Usman és mtsai* 34 tanulmány eredményeit tekintették át [9]. A kisebb vizsgálatok összesített eredménye nem mutatott ki szignifikáns mortalitáscsökkenést az LDCT-vel szűrt karon, a legnagyobb randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat viszont 20%-os relatív kockázat-csökkenésről számolt be. *Wang és mtsai* nyolc vizsgálatot válogattak be az elemzésükbe, amely az alacsony dóziszú CT-vel történő szűrésnek a tüdőrák felfedezéskori stádiumára vonatkozó pozitív hatására szolgáltat bizonyítékot [10]. Az első stádiumban felfedezett tüdőrákok aránya 12,2%-kal volt magasabb az LDCT-vel szűrt betegek esetén a mellkasröntgenhez képest, és 46,5%-kal a nem szűrt betegekhez viszonyítva.

Költség-hatékonysági modellek

Az irodalomkutatás során 16 olyan költség-hatékonysági modellt találtunk a szakirodalomban, amely az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrést értékeli (*1. táblázat*) [8, 11, 22–35]. *Black és mtsai* az NLST vizsgálat mentén készült értékelésükben az alacsony dóziszú CT-vel történő szűrést a szűrés elmaradásának alternatívájával, valamint a mellkasröntgennel való szűréssel is összevetették. Ezen az elemzésen kívül az NLST vizsgálat eredményeit csak *Goffin és mtsai* használták fel a szűrés hatásosságának modellezésére. A többi értékelésben a korábbi ELCAP vizsgálatból vagy egyéb forrásból, esetenként becslésből származtak a modellezéshez felhasznált adatok. Az *1. táblázat* a költség-hatékonysági elemzések alapvető jellegzetességeit és eredményét foglalja össze.

Magyarországi költség-hatékonysági vizsgálat alapjai

Magyarországon napjainkig nem publikáltak olyan adatokat, amellyel az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés szűrési protokollját és hatásosságát modellezni lehetne, így valamelyik nagy, nemzetközi, randomizált, kontrollált tüdőrákszűrés vizsgálat eredményei vehetők alapul egy költség-hatékonysági elemzés során. Az NLST vizsgálat ugyan már lezárult, míg a NELSON jelenleg is tart, azonban az európai NELSON vizsgálat eredményei várhatóan jobban általánosíthatóak a magyar populációra, mint az amerikai NLST vizsgálat eredményei. A NELSON vizsgálat másik előnye, hogy szűrési protokollja jóval kevesebb pozitív és fals pozitív eredményhez vezet, és a protokoll kialakításából adódóan alacsonyabb a túldiagnosztizáltság aránya is, így a NELSON vizsgálat protokolljának alkalmazásával a szűrés negatív hatásai jobban csökkenthetők. A NELSON vizsgálat tumornövekedési ütemet is figyelembe vevő protokolljának és a vizsgálat egyéb jellegzetességeinek következtében a résztvevőknek összesen csak 3%-a kapott pozitív szűrési eredményt és igényelt további diagnosztikus vizsgálatokat. Az alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés más vizsgálataiban ez a szám általában magasabb, 15% körüli, az NLST vizsgálatban például 24% volt a pozitív eredmények aránya. A NELSON vizsgálatban a szűrés pozitív prediktív értéke 40,4%, az első szűrés szenzitivitása 92,5%, specificitása 98,3% volt, míg az NLST vizsgálatban ezek az értékek 3,8%, 93,8% és 73,4% voltak. A NELSON vizsgálat protokollja ebből kifolyólag csökkentheti az álnegatív eredmények számát, a túldiagnosztizálást, az egy főre jutó szűrővizsgálatok számát és a röntgensugárzáshoz köthető káros hatásokat [36]. Az eddig publikált költség-hatékonysági elemzések egyike sem használta a NELSON vizsgálat adatait a modell szerkezetének felépítéséhez, valamint a szűrési torzításokat (lásd később) vagy nem vették figyelembe, vagy a torzítások kezelésére alkalmazott módszerek leírása nem volt kellően transzparens, így közvetlen magyarországi adaptálásra egyiket sem találtuk alkalmasnak.

A szűrés célcsoportjának megválasztása befolyásolja a szűrés hatásosságát, ezáltal költség-hatékonyságát is. A szűrés eredményességéhez azonosítani kell a népesség magas rizikójú alcsoportjait [37]. A tüdőrák bizonyított rizikófaktora – az életkoron kívül – a dohányzás, és a betegség kialakulásának kockázata mind a dohányzás intenzitásával, mind időtartamával növekszik. A NELSON vizsgálat protokollja alapján Magyarországon az 50 és 75 év közötti, dohányzási anamnézis alapján tüdőrák szempontjából magas kockázatú (25 éven keresztül napi 15 szálnál több vagy 30 éven keresztül napi 10 szálnál több cigarettát elszívó, vagy a megelőző 10 évben leszokott) populáció alacsony dóziszú CT-vel való tüdőrákszűrésének

1. táblázat | Az alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrés költség-hatékonysági elemzése

Első szerző, év	Ország	Az elemzés típusa	Nézőpont	Az elemzés időtávja	Modell típusa	Populáció életkora, kohorsz mérete	Dohányzási szokások	Beavatkozás	Komparátor	Pénz-nem (év)	ICER
Chirikos, 2002 [22]	Amerikai Egyesült Államok	CEA	Finan-szírozói	15 év	NK	≥60 év	≥10 csomag-év	Évenkénti LDCT-szűrés öt éven keresztül	Nincs szűrés	USD (2000)	48 357
Mahadevia, 2003 [23]	Amerikai Egyesült Államok	CUA	Társadalmi	40 év	Markov-modell	60–80 év	≥20 csomag-év	Évenkénti LDCT-szűrés 20 éven keresztül	Nincs szűrés	USD (2001)	116 300
Manser, 2005 [24]	Ausztrália	CEA CUA	Finan-szírozói	15 év	Markov-modell	60–64 év, férfiak, 10 000 fő	Napi 40 cigaretta 40 éven keresztül	Évenkénti LDCT-szűrés öt éven keresztül	Nincs szűrés	AUSD (2002)	57 325 105 090
Marshall, 2001A [25]	Amerikai Egyesült Államok	CEA	NK	5 év	Döntési fa	60–74 év, 100 000 fő	45 csomag-év	Egyszeri LDCT-szűrés	Nincs szűrés	USD (1999)	5941
Marshall, 2001B [26]	Amerikai Egyesült Államok	CEA CUA	NK	5 év	NK	61–74 év, 100 000 fő	45 csomag-év	Évenkénti LDCT-szűrés öt éven keresztül	Nincs szűrés	USD (1999)	18 968 19 533
McMahon, 2011 [27]	Amerikai Egyesült Államok	CUA	Társadalmi	10 év	Mikro-szimulációs modell	50–74 év közötti kohorszok	≥20 csomag-év	Évenkénti LDCT-szűrés	Nincs szűrés	USD (2006)	126 000– 169 000
Pyenson, 2012 [28]	Amerikai Egyesült Államok	CEA	Magán-biztosítói	15 év	Aktuárius-modell	50–64 év	≥30 csomag-év és leszokottak	Évenkénti LDCT-szűrés	Nincs szűrés	USD (2012)	18 862
Pyenson, 2014 [29]	Amerikai Egyesült Államok	CEA	Medicare	NK	Aktuárius-modell	55–80 év, 4,9 millió fő	≥30 csomag-év az elmúlt 15 évben	Évenkénti LDCT-szűrés	Nincs szűrés	USD (2014)	18 452
Villanti, 2013 [30]	Amerikai Egyesült Államok	CUA	Magán-biztosítói	15 év	Aktuárius-modell	50–64 év, 18 millió fő	≥30 csomag-év	Évenkénti LDCT-szűrés 15 éven keresztül	Nincs szűrés	USD (2012)	28 240
Wisnivesky, 2003 [31]	Amerikai Egyesült Államok	CEA	Finan-szírozói	NK	Döntési fa	≥60 év	≥10 csomag-év	Egyszeri LDCT-szűrés	Nincs szűrés	USD (2000)	2500
Black, 2014 [11]	USA Amerikai Egyesült Államok	CEA CUA	Társadalmi	Élet-tartam	Klinikai vizsgálat mentén végzett gazdasági értékelés	55–74 év	≥30 csomag-év az elmúlt 15 évben	Évenkénti LDCT-szűrés három éven keresztül	Nincs szűrés; mellkas-röntgen-szűrés	USD (2009)	52 000 (CEA) 81 000 (CUA); LDCT dominál (CEA) LDCT dominál (CUA)
Kanarkiewicz, 2015 [32]	Lengyelország	CEA	NK	NK	NK	NK	NK	Egyszeri LDCT-szűrés	Nincs szűrés	EUR (2010)	1353,64
Goffin, 2015 [33]	Kanada	CEA CUA	Finan-szírozói	20 év	Mikro-szimulációs modell	55–74 év, 1,4 millió fő	≥30 csomag-év az elmúlt 15 évben	Évenkénti LDCT-szűrés 20 éven keresztül	Nincs szűrés	CAD (2008)	21 000 52 000
Shmueli, 2013 [34]	Izrael	CUA	Finan-szírozói	Élet-tartam	Döntési fa	≥45 év	Dohányzók	Egyszeri LDCT-szűrés	Nincs szűrés	USD (2011)	1464
Whynes, 2008 [35]	Egyesült Királyság	CUA	NK	40 év	Mate-matikai modell	61 év	Magas kockázatú	Egyszeri CT-szűrés	Nincs szűrés	GBP (2004)	13 910
Tabata, 2014 [8]	Japán	CEA	NK	NK	Mate-matikai modell	55–74 év közötti kohorszok	Dohányzók	Évenkénti LDCT-szűrés	Mellkas-röntgen-szűrés	JPY (NK)	268 000 – 1 942 000

CEA = költség-hatékonysági elemzés; CUA = költség-hasznossági elemzés; ICER = inkrementális költség-hatékonysági hányados; csomag-év = naponta 20 szál cigaretta elszívása 12 hónapon keresztül (lásd = 1 csomag-év = naponta 20 szál cigaretta 1 éven keresztül); NK = nem közölték

költség-hatékonysági elemzése látszik indokoltnak. Az így definiált célpopuláció a magyarországi kormegoszlás és dohányzási szokásokra támaszkodó szakértői becslés alapján egymillió fő szűrését eredményezné. A modellt azonban alkalmazhatóvá kell tenni különböző kockázati csoportokon elvégzett szűrési programok összehasonlítására, különös tekintettel azokra, amelyek a hazai modellprogramokban szerepelnek (például COPD-ben szenvedő betegek), illetve egy kiterjesztett szűrés célcsoportja lehetnek. A megfelelő célcsoport azonosítása nemcsak finanszírozói szempontból fontos, hanem a magyarországi alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrésre vonatkozó szakmai irányelv kialakításának is alapjául szolgál.

Modellkonceptió

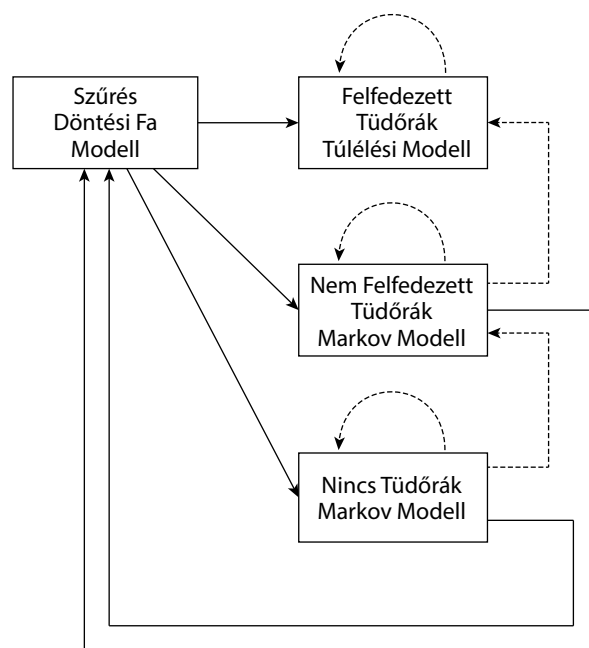
Modell felépítése

A gyógyszer-támogatási eljárásokkal szemben hazánkban jelenleg nem kötelező a prevenciók bevezetése előtt azok egészség-gazdaságtani értékelése [38], pedig a közpénz-felhasználással járó prevenciók esetében ugyanolyan lényeges a költség-hatékonyság számszerűsítése, mint az innovatív egészségügyi technológiák támogatáspolitikai döntéseinek [39]. Magyarországon az alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrés költség-hatékonyságának vizsgálatát teljes körű gazdasági elemzéssel, azon belül költség-hasznossági elemzéssel (CUA) érdemes elvégezni, amely figyelembe veszi mind a költségeket, mind az egészségnyereséget, azaz az életminőséggel korrigált életévnyereséget (QALY-t). A modell elsődleges célja az alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrés népegészségügyi programként történő bevezetésére vonatkozó döntés szakmai támogatása. Mint ilyen, a modell finanszírozói nézőpontot tükröz.

A korábbi elemzések nagy többségében (1. táblázat) a komparátor a szűrés elmaradásának alternatívája. Ez az adott országra jellemző általános ellátást jelenti, azaz azt az esetet, amikor nincs szervezett tüdőrákszűrés, és a tüdőrák diagnózisa a tünetek útján való felismerést foglalja magába. A modellszerkezet kialakítása során magunk is a célzott szűrés elmaradásának alternatíváját modellezzük komparátorként.

A modellezett betegutakat, az előző fejezetben tárgyalt tulajdonságai miatt, a NELSON vizsgálat protokollja alapján alakítottuk ki. Amennyiben a szűrési protokollt, a szűrés ismétlődő voltát, valamint a szűrési folyamatban rejlő torzításokat (lásd lentebb) figyelembe szeretnénk venni a modellezésnél, egy komplex, több almodellből álló modellstruktúrát érdemes felépíteni, amelynek egységei a következők:

- Döntési fa a szűrés modellezésére, valamint az ehhez kapcsolódó alagút állapotok (Szűrés Döntési Fa Modell).
- Túlélési modell a felfedezett tüdőrákos betegek követésére (Felfedezett Tüdőrák Túlélési Modell).



1. ábra | A betegek mozgása az almodellek között

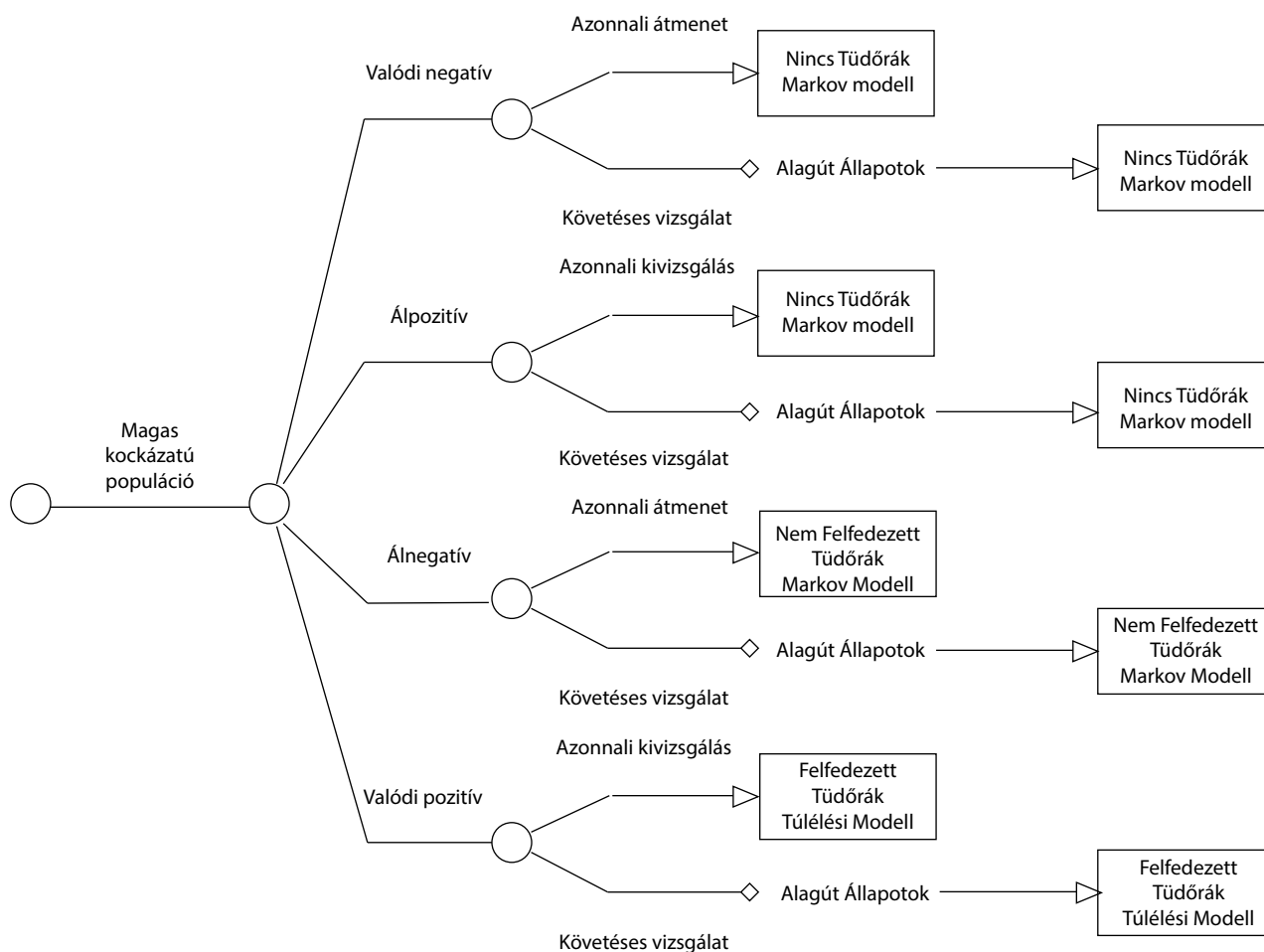
- Markov-modell azon magas kockázatú betegek követésére, akiknek nincs tüdőrákjuk (Nincs Tüdőrák Markov Modell).
- Markov-modell azon magas kockázatú betegek követésére, akiknek tüdőrákjuk van, amit azonban még nem fedeztek fel (Nem Felfedezett Tüdőrák Markov Modell).

A modellben a szűrésen részt vevő népesség először egy szűrővizsgálaton esik át, amelyet egy döntési fa reprezentál, majd a szűrés eredményeképp a betegek úgynevezett betegségprogressziós modellekbe kerülhetnek: felfedezett, nem felfedezett és nincs tüdőrák modellek. A szűrés időről időre megismétlődhet, ekkor a betegek újra a Szűrés Döntési Fa Modellbe kerülnek. Az 1. ábrán folytonos vonal mutatja a betegek mozgását szűrési periódusban, és szaggatott vonal jelöli a modellek közötti mozgást a szűrés nélküli periódusban.

A modell úgynevezett ciklusokkal számol, amelyek hossza a CT-vizsgálatot követő vizsgálatok legrövidebb időintervallumaihoz igazodva négy hét. A modell döntési fa részében minimum egy, maximum 13 ciklust (52 hét) tölthetnek el a betegek (lásd még Szűrési modellek fejezetben), míg a többi almodellben ennél több cikluson keresztül is tartózkodhatnak (lásd még Szűrés nélküli időszak fejezetben). A betegek bármely modellben és ciklusban meghalhatnak.

Szűrési modellek

A szűrési modellekben a magas kockázatú betegeknél megtörténik a szűrés, azaz belépnek a Szűrés Döntési Fa Modellbe, amely az adott szűrési kör első vizsgálatát (és az azt követő 4–52 hetes időszakot) írja le. A döntési



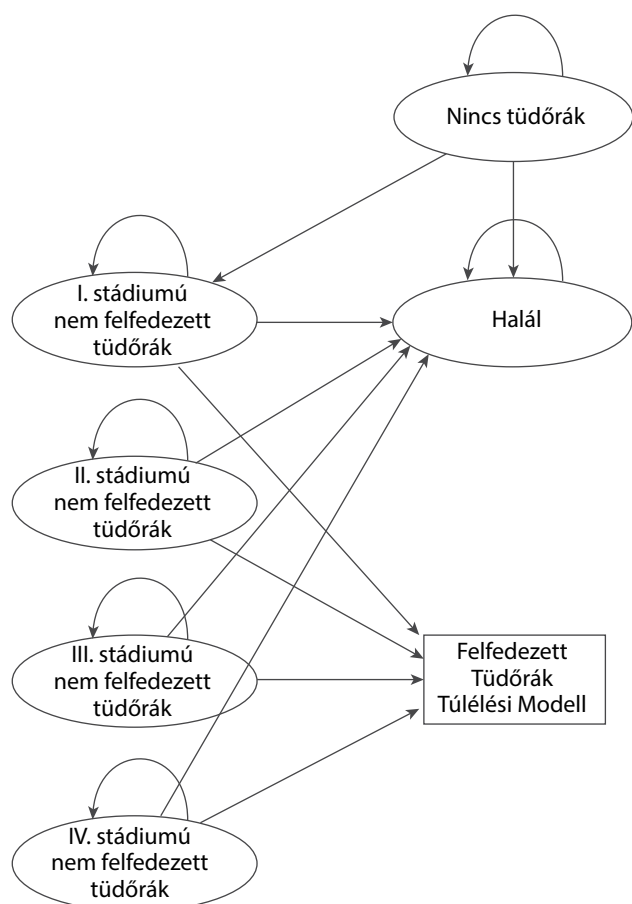
2. ábra | Szűrés Döntési Fa Modell CT-szűrés esetén

fába belépő betegek az első CT-vizsgálat alapján a tesztkarakteristikáknak megfelelően oszlanak el valódi pozitív, valódi negatív, álpozitív, illetve álnegatív kategóriákban. A szűrési protokoll különböző betegútjain keresztül a további besorolásuk többféleképpen alakulhat (2. ábra). Az első vizsgálatkor valódi negatív eredménnyel bíró személyek a döntési fából a ciklus végén a szűrés nélküli ciklus Nincs Tüdőrák Markov Modelljének 'Nincs tüdőrák' állapotába juthatnak. A bizonytalan eredményű, egészséges személyek a követéses vizsgálat alatti időt úgynevezett alagút állapotokban töltik, amelyek végén a szűrés nélküli ciklus Nincs Tüdőrák Markov Modelljének 'Nincs tüdőrák' állapotába jutnak. A CT-vizsgálaton átesett betegeknél az álpozitív eredménnyel bírók egy csoportja az első CT-vizsgálat után kivizsgáláson esik át, és még az adott ciklusban kiderül, hogy az első eredmény álpozitív volt. Ezek a betegek a ciklus végén átkerülnek a Nincs Tüdőrák Markov Modell 'Nincs tüdőrák' állapotába. Az álpozitív eredménnyel bírók másik csoportja, akiknek első CT-vizsgálata bizonytalan eredményű lett, követéses CT-vizsgálaton, majd a pozitív követéses vizsgálat után még egy kivizsgáláson esnek át, ahol nem zárják ki a tüdőrákot. A kapcsolódó alagút

állapot megegyezik a valódi negatív eredmény esetén bemutatottal.

Az álnegatív eredménnyel rendelkezők – az első CT-vizsgálatkor negatív eredményű, illetve az első vizsgálatkor bizonytalan, majd a követés során negatív leletű személyek, akiknek valójában tüdőrákjuk van – a döntési fa álnegatív ágán keresztül a Nem Felfedezett Tüdőrák Markov Modell 'Nem felfedezett tüdőrák' állapotába, illetve az ezt megelőző alagút állapotokba juthatnak. A valódi pozitív betegek a döntési fa valódi pozitív ágán a Felfedezett Tüdőrák Túlélési Modellbe jutnak, ha az első vizsgálatkor pozitív az eredmény, majd kivizsgálással igazolják a tüdőrákot. Az első vizsgálatkor bizonytalan eredményű, majd a követéses vizsgálatnál pozitív leletű és kivizsgálással igazolt tüdőrákos betegek a követéses vizsgálatot jelző ágon keresztül a Felfedezett Tüdőrák alagút állapotokba kerülnek a szűrési ciklus végén.

Az első szűrési körben a teljes kohorsz a szűrés modellező döntési fából (Szűrés Döntési Fa Modell) indul (2. ábra). A NELSON vizsgálatban az első szűrési körben az első CT-vizsgálat utáni követéses vizsgálatot három-négy hónap elteltével végezték, míg a későbbi szűrési körökben ez az idő nyolc vagy 52 hét volt. Ebből kifolyólag az első szűrési körben a követéses vizsgálatig



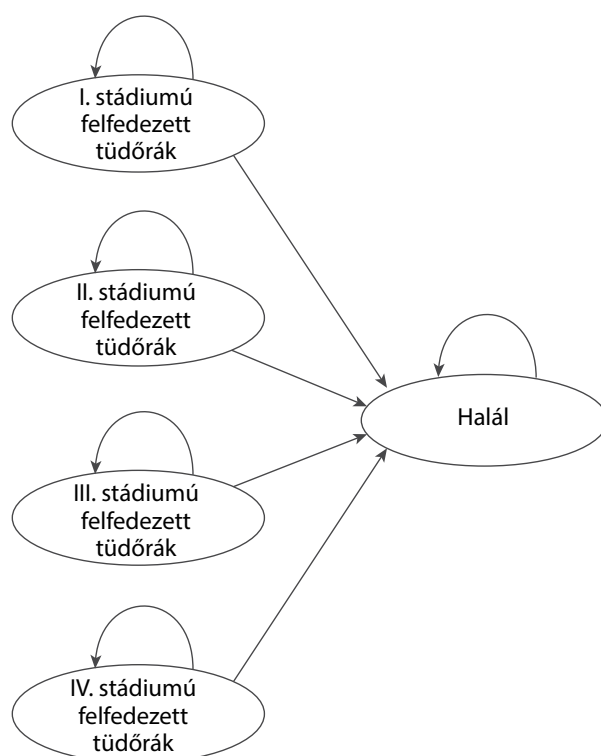
3. ábra | Nincs Tüdőrák és Nem Felfedezett Tüdőrák Markov Modellek

eltelt időt modellező alagút állapotok a 16. hétig tartanak, azaz a követés három ciklus hosszúságú (egy ciklus szűrés + három ciklus a követéses vizsgálat). A második szűrési körtől kezdődően ezzel szemben nyolc vagy 52 hetes követéses vizsgálatot végeznek.

Szűrés nélküli időszak

Szűrés nélküli periódusokban a vizsgált populáció két Markov- és egy túlélési modell között oszlik el. Azon betegek, akiknek valóban nincs tüdőrákja, a Nincs Tüdőrák Markov Modellben (3. ábra) vannak, amelybe a Szűrés Döntési Fa Modellből jutnak el. A betegek minden ciklusban maradhatnak a „Nincs tüdőrák” állapotban, meghalhatnak vagy tüdőrák alakulhat ki náluk, aminek következtében átkerülnek a Nem Felfedezett Tüdőrák Markov Modell 'I. stádiumú nem felfedezett tüdőrák' állapotába. Szűrési időszakban az ebben a modellben tartózkodó összes beteg átkerül a Szűrés Döntési Fa Modellbe.

A Nem Felfedezett Tüdőrák Markov Modellnek (3. ábra) öt állapota van: I–IV. stádiumban lévő nem felfedezett tüdőrák és a halál. A döntési fából és Nincs Tüdőrák Markov Modellből érkező betegek ebben a modellben a megfelelő stádiumok valószínűsége szerint oszla-



4. ábra | Felfedezett Tüdőrák Túlélési Modell

nak el. Az I–IV. stádiumú nem felfedezett tüdőrák állapotokban lévő betegek minden ciklusban maradhatnak az adott állapotban, az eggyel előrehaladottabb stádiumú tüdőráknak megfelelő állapotba kerülhetnek, betegségüket felfedezhetik tünetek által, aminek következtében átkerülhetnek a Felfedezett Tüdőrák Túlélési Modellbe vagy meghalhatnak. Szűrési ciklusban az ebben a modellben tartózkodó összes beteg átkerül a Szűrés Döntési Fa Modellbe.

A felfedezett tüdőrákos betegek attól a ciklustól kezdve, ahol felfedezték a betegségüket, a Felfedezett Tüdőrák Túlélési Modellben (4. ábra) tartózkodnak. A szűréssel felfedezett betegek a döntési fából jutnak a túlélési modellbe, a tünetek által felfedezett tüdőrákos betegek a Nem Felfedezett Tüdőrák Markov Modellből kerülhetnek a túlélési modellbe a szűrés nélküli ciklusokban. Mindkét esetben a felfedezett tüdőrák stádiumeloszlásának megfelelő valószínűséggel oszlanak el az állapotok között, amely a két esetben eltérő. A túlélési modellben lévő, korábbi ciklusokban felfedezett tüdőrákos betegek már nem lépnek be a döntési fába a következő szűrési periódusok során.

A nem szűrt betegek modelljei

A szűrés elmaradásának esetén a nem szűrt kohorsz egy túlélési modellből (Felfedezett Tüdőrák Túlélési Modell) és két Markov-modellből (Nincs Tüdőrák, illetve Nem Felfedezett Tüdőrák Markov Modellek) álló be-

tegütrendszer segítségével vizsgálható, amelyek szerkezete megfelel a CT-vel történő szűrésnél leírtaknak. A betegek mozgása a modellben megegyezik a szűrés nélküli ciklus eseményeivel, de az első ciklusban a teljes magas kockázatú populáció a 'Nincs tüdőrák' és az 'I–IV. stádiumú nem felfedezett tüdőrák' állapotok között oszlik meg, a nem felfedezett tüdődaganatok magas kockázatú populációban tapasztalt prevalenciája alapján.

Egyéb modellépítési kérdések

A költség-hatékonysági elemzések időhorizontjának megfelelően hosszúnak kell lenni ahhoz, hogy a modellezni kívánt döntés egészségnyereségre és költségekre gyakorolt hatásait figyelembe tudja venni. Így a szűrés hosszú távú hatásainak értékeléséhez legalább 30 éves időhossz választása célszerű. Az Emberi Erőforrások Minisztériumának egészség-gazdaságtani elemzésekhez készített szakmai irányelve alapján mind a költségeknél, mind az egészségnyereségnél 3,7%-os diszkontráta alkalmazása javasolt [40].

A modellépítéshez szükséges adatok

A CT-vel történő szűréshez tartozó döntési fában a valódi/álpozitív/negatív ágak valószínűségét a NELSON vizsgálat szenzitivitás- és specificitásértékei adják, a további valószínűségek a szűrés periódusok első CT-vizsgálatának és követéses vizsgálatainak pozitív, negatív és bizonytalan eredményei alapján kiszámíthatók. A NELSON vizsgálat hosszú távú eredményei ugyan nem állnak rendelkezésre, de a modellépítéshez szükséges adatok, azaz a betegek szűrés körében kapott eredményei már jelenleg is elérhetők. A valódi negatív és álpozitív tüdőrákos betegek halálzásának valószínűsége a kockázatnak kitett populáció halálzásával egyezik meg, a valódi pozitív és álnegatív betegek halálzásának valószínűsége a szűrés alatt és után (az alagút állapotokban), azaz még a kezelés megkezdése előtt, a kezeletlen tüdőrákos betegek mortalitása alapján számítható.

A Felfedezett Tüdőrák Túlélési Modellben a tüdőrákos betegek túlélésének és halálzásának valószínűsége a tüdőrákos betegek stádiumtól függő várható élettartamából számítható, ami a kockázatnak kitett populáció várható élettartamának a randomizált, kontrollált vizsgálatból származó stádiumspecifikus tüdőrák-mortalitással történő korrigálásával adható meg.

A Nincs Tüdőrák Markov Modell 'Nincs tüdőrák' állapota és a Nem Felfedezett Tüdőrák Markov Modell 'I. stádiumú nem felfedezett tüdőrák' állapota közötti átmenet a tüdődaganatok természetes kialakulási gyakoriságának felel meg, a halálzás valószínűsége a kockázatnak kitett populáció halálzásával egyenlő. A Nem Felfedezett Tüdőrák Markov Modell minden állapotában szükség van az adott stádiumból a későbbi stádiumokba történő progresszió valószínűségére, az adott stádiumban lévő tüdődaganat felfedezésének valószínűségére, vala-

mint az adott stádiumban lévő, nem kezelt tüdődaganat okozta halálzás valószínűségére.

Az egyes komparátorok teljes költségeinek összehasonlításához szükség van a modell összes egészségi állapotában és a döntési fa egyes ágaiban ciklusonként keletkező magyarországi költségek meghatározására, ezen belül a szűrés ciklusokban felmerülő költségek számbavételére. Jelenleg az alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrés hazai költség-hatékonysági elemzésének egyik fő kivitelezési nehézsége, hogy a modell betegútjaihoz megfelelő költségadatokat publikált forrásokban nem állnak rendelkezésre. *Moizs és mtsai* [17] beszámoltak egy pilot programról, amelyben részletesen gyűjtötték és elemezték a tüdőrákos betegek ellátási eseményeit és erőforrás-, valamint költségadatokat is gyűjtöttek. A mellkasröntgennel, késői stádiumban kimutatott tüdődaganatok kezelési költsége volt a legjelentősebb a teljes diagnosztika és az alacsony dózisu CT-vel kimutatott tumorok kezelési költségeivel összevetve. Elemi költségszámításaik alapján feltételezték, hogy a korai stádiumú tüdőrák LDCT-képpalkotással való kimutatása és kezelése költséghatékony lehet Magyarországon [14].

A költség-hatékonysági vizsgálatban az életminőséggel korrigált életvnyereség számításához meg kell határozni a modell egészségi állapotaihoz tartozó hasznosságértékeket (életminőségsúlyokat). A döntési fában a szűrővizsgálat valódi és álpozitív eredményeinek életminőségre gyakorolt hatása a NELSON vizsgálatban közölt, egészséggel kapcsolatos életminőség-adatok alapján becsült hasznosságok segítségével modellezhető.

Az álpozitív eredményű szűrésnek több káros hatása is lehet. Egyrészt pszichológiailag kedvezőtlen hatással van a betegre, szorongást és depressziót válthat ki, másrészt a pozitív eredmény után a beteg további kivizsgáláson, beavatkozásokon eshet át, amelyek mellékhatásokat okozhatnak, valamint jelentős anyagi terhet jelenthetnek a betegnek és az egészségügyi rendszernek egyaránt [41]. A modellépítés során a szűréshez kapcsolódó negatív hatásokat, a költségekhez hasonlóan, figyelembe kell venni.

Megbeszélés és limitációk

Az alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrés, mint szekunder prevenció, célja a betegség korai, rejtett, még panaszt nem okozó szakaszában való felismerése, ezáltal a beteg jó eséllyel, alacsonyabb költséggel való gyógyítása [42], valamint a korai kezeléssel a beteg tüdőrák okozta elhalálzásának megelőzése. A tüdőrákszűrés szempontjából fennálló kielégítetlen egészségügyi szükséglet igen jelentős. A későbbiekben a népegészségügyi programok keretei között alkalmazandó módszer kiválasztását támogatják a jelenleg tervezett és ehhez hasonló egészség-gazdaságtani vizsgálatok. A célzott szűrőprogramok nem csupán a lakosság egészségügyi állapotát hivatottak javítani, hanem a szűkösen rendelkezésre álló egészségügyi források hatékony elosztását is támogatják,

amennyiben a beavatkozás költség-hatékony. Jelen elemzésben az alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrés költség-hatékonyságának elemzéséhez a NELSON vizsgálat betegútjai alapján kialakított modellszerkezet kiindulási pontként használható.

Fontosnak tartjuk megemlíteni a tanulmányban bemutatott modellszerkezet limitációit. A javasolt kohorszmodell a szűrés nélküli ciklusok Nincs Tüdőrák és Nem Felfedezett Tüdőrák Markov Modelljének különböző állapotaiban lévő betegeket nem követi egyéni szinten a szűrési ciklusokban, ugyanis ezek a betegek, mint magas kockázatú betegek, a szűrési ciklusban belépnek a döntési fába. Amennyiben egyéni szintű szimulációs modell készül, a modell technikailag képes lesz követni a pontos betegutakat; ehhez azonban megfelelő minőségű és mennyiségű bemeneti adatokra is szükség lesz.

Jelentős különbségek lehetnek azok között, akik úgy döntenek, hogy részt vesznek egy szűrési programban és azok között, akik úgy döntenek, hogy elutasítják a résztvételt. A tapasztalatok azt mutatják, hogy azok, akik a részvétel mellett döntenek, magasabb iskolai végzettségűek, jobb anyagi helyzetűek és fogékonyabbak az egészséget érintő témákra, így több testmozgást végeznek, kevesebbet dohányoznak és kevesebb alkoholt fogyasztanak [41]. Ezáltal a szűrésen részt vevőknek általánosságban jobb az egészségi állapotuk és jobbak az életkilátásaik, mint a szűrés elutasítóknak, amely az önkéntes részvételtől származó torzításhoz vezet. Lévéen azonban, hogy ennek a szűrésnek a célpopulációja a tüdőrák szempontjából magas kockázatú populáció, ennek hatása az átlagnál jóval kisebb az eredményekre.

Szűrés alkalmazásával a betegség diagnózisa időben előbbre kerül, és a szűréssel való felfedezés időpontja, valamint a tünetek általi lehetséges felfedezés időpontja között kialakul az úgynevezett időelőny (lead-time). Az ebből származó torzítás minden szűrővizsgálat esetén megjelenik [41]. Amennyiben a szűrés eredményességét a diagnózistól felállított túlélés megnövekedésében méri, akkor szűrés esetén a betegség mérhető túlélése minden esetben meghosszabbodik a diagnózis időpontjának előretolódása által, még akkor is, ha a korábbi stádiumban alkalmazott terápia nem képes késleltetni a beteg halálát. Ezt a jelenséget nevezzük időelőny-torzításnak (lead-time bias). A problémát a modell úgy kezeli, hogy a modellezés kiindulópontjától számítja a várható élettartamot és nem a diagnózistól.

Minden egyes tumor esetében létezik egy bizonyos időablak, a detektábilis preklinikai szakasz, amely alatt a tumor tünetmentes stádiumban felismerhető. Ez az időszak áll rendelkezésre a betegség szűréssel való felismerésére. Hosszát a teszt érzékenysége, valamint a tumor növekedésének üteme határozza meg. A gyorsan növekvő, feltehetően rosszabb indulatú tumorok esetén ez az idő rövidebb, mint a lassan növekvő, kevésbé rosszindulatú tumorok esetében, azaz a detektábilis preklinikai szakasz hossza fordítottan arányos a betegség progressziójának

fokával. A betegség szűréssel való felfedezésének valószínűsége pedig egyenesen arányos a detektábilis preklinikai szakasz hosszával [43]. Így a szűrés természeténél fogva nagyobb valószínűséggel azonosítja a lassabban növekvő, jobb prognózisú daganatokat, mint az agresszívabb tumorokat [41]. Ez a jelenség a preklinikai szakasz hosszából származó torzítás (length bias), ami olyan összehasonlítások esetén merül fel, ahol nem korrigálunk a betegség progressziójának eltérő ütemével [44]. Nem találtunk olyan modellszerkezetet, amely ezt a problémát kezelni tudta volna; az egyetlen lehetőség az lehetne, ha rendelkezésre állnának adatok az azonos stádiumú daganatok esetében a túlélésre vonatkozóan annak függvényében, hogy szűrés során vagy a tünetek alapján kerültek-e felfedezésre. Ilyen információt azonban a szakirodalomban nem találtunk.

A preklinikai szakasz hosszából származó torzítás következményeként olyan eltérések is felfedezhetővé válnak, amelyek lassú progressziója miatt csak időben jóval később, extrém esetekben egyáltalán nem is okoztak volna tüneteket. Ezen extrém eseteket a szakirodalomban általában külön, túldiagnosztizálásként (overdiagnosis bias) szokták említeni. Túldiagnosztizálás azokban az esetekben fordul elő, amikor olyan betegség kerül felfedezésre, amely egyébként a beteg más okból történő haláláig nem okozott volna tüneteket vagy halált. Ezt a jelenséget a javasolt modellkonceptió azzal, hogy a valódi diagnosztikai eredményeket használja, életszerűen szimulálja.

A modell, amint megfelelő bizonyítékok lesznek elérhetőek, alkalmas a digitális tomoszintézissel (DTS) történő tüdőrákszűrés költség-hatékonyságai elemzésének elvégzésére is. A digitális tomoszintézis egyik előnye a CT-szűréssel szemben, hogy kisebb az erőforrásigénye mind a szakemberek, mind a költségek vonatkozásában, emellett kevesebb a sugárzásához köthető káros hatása is [45]. A szűrés bizonytalansága azonban magasabb, így a DTS-szűrés mint első vonalas beavatkozás egyelőre nem használható.

Tekintve, hogy a NELSON vizsgálat alapján még nem készült költség-hatékonyságai elemzés, az áttekintett tanulmányok eredménye a tervezett modell struktúrájához szolgáltatnak információt, a közölt inkrementális költség-hatékonyságai hányadosokra (ICER) vonatkozó eredmények nem általánosíthatók a magyarországi viszonyokra. A modell hazai adatokkal történő futtatása előtt nem kívánunk várakozásokat megfogalmazni az alacsony dózisu CT-vel végzett tüdőrákszűrés magyarországi bevezetésének költség-hatékonyságával kapcsolatban, ugyanis ezek bizonytalanságát ismerve nem tudunk megbízható és felelős becslést tenni a várható eredményekre vonatkozóan.

A modell eredményei képesek lesznek támogatni a bizonyítékokon alapuló befogadáspolitikai döntést az alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrés esetében, vagy továbblepve, akár új szűrési stratégiák költség-hatékony

konysági elemzésének elkészítésére is alkalmasak lehetnek. A javasolt költség-hatékonysági elemzés különböző célcsoport-meghatározások után alapjául szolgálhat egy későbbi költségvetési hatásvizsgálatnak is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat elkészítésében minden szerző részt vett. A közlemény első vázlatát B. M. szakdolgozata alapján készítette, amelyet M. A. fejlesztett tovább N. B. szakmai felügyelete alatt. A munkát szakmailag ellenőrizte, javaslatokkal látta el V. Z., K.-F. A., B. G., H. I., M. M. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Puggina A, Broumas A, Ricciardi W, et al. Cost-effectiveness of screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic literature review. *Eur J Public Health* 2015; 26: 168–175.
- [2] GLOBOCAN. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- [3] Hungarian Central Statistical Office (KSH). European Health Interview Survey 2014. [Európai Lakossági Egészségfelmérés 2014.] *Statisztikai Tükör*. 2015; 29. Available from: <http://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/stattukor/elefl4.pdf> [Hungarian]
- [4] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *National Lung Screening Trial Research Team. N Engl J Med*. 2011; 365: 395–409.
- [5] Kovács G. Risk group chest X-ray for the early detection of lung cancer. [A mellkasi röntgen-szűrővizsgálat jelentősége a tüdőrák korai felismerésében a fokozott rizikójú népességcsoportban.] *Orv Hetil.* 2008; 149: 975–982. [Hungarian]
- [6] Ostoros Gy. Lung cancer. [Tüdőrák.] *Korányi Bulletin*. 2015; 1: 36–45. Available from: <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2015.pdf> [Hungarian]
- [7] Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *PLCO Project Team. JAMA* 2011; 306: 1865–1873.
- [8] Tabata H, Akita T, Matsuura A, et al. Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese smokers aged 55 to 74 years old. *Hiroshima J Med Sci*. 2014; 63: 13–22.
- [9] Usman AM, Miller J, Peirson L, et al. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2016; 89: 301–314.
- [10] Wang Z, Hu Y, Wang Y, et al. Can CT screening give rise to a beneficial stage shift in lung cancer patients? Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11: e0164416.
- [11] Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *National Lung Screening Trial Research Team. N Engl J Med*. 2014; 371: 1793–1802.
- [12] Field JK, Devaraj A, Duffy SW, et al. CT screening for lung cancer: Is the evidence strong enough? *Lung Cancer* 2016; 91: 29–35.
- [13] Moizs M, Bajzik G, Malbaski N, et al. Rethinking lung cancer screening: health-economic issues and considerations. [A tüdőrákszűrés újragondolása. Egészség-gazdaságtani kérdések és megfontolások.] *Egészségügyi Gazdasági Szemle* 2012; 50: 2–8. [Hungarian]
- [14] Moizs M. The status and new possibilities of lung cancer screening in Hungary with the application of low-dose CT imaging. PhD dissertation. [A tüdőrákszűrés magyarországi helyzete és új lehetőségei alacsony sugárdózisú CT képalkotás alkalmazásával. PhD-értekezés.] Debreceni Egyetem, Egészségtudományok Doktori Iskola, Debrecen, 2015. [Hungarian]
- [15] Kerpel-Fronius A. Lung cancer screening with low-dose CT – the HUNCHEST project. [Tüdőrák szűrése alacsony dózissal CT-vel – A HUNCHEST projekt.] *Korányi Bulletin*. 2015; 1: 25–26. Available from: <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2015.pdf> [Hungarian]
- [16] Moizs M, Bajzik G, Lelovics Z, et al. Preliminary experiences with low-dose computed tomography for lung cancer screening in Hungary. [Alacsony dózissal CT-vel történő tüdőrákszűrés magyarországi bevezetésének első tapasztalatai.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 383–388. [Hungarian]
- [17] Moizs M, Malbaski N, Bajzik G, et al. Health-economic considerations and initial steps of introducing low-dose CT lung cancer screening in Hungary. [Az alacsony dózissal CT-vel történő tüdőrák-szűrés hazai bevezethetőségének egészség-gazdaságtani megfontolásai és a vizsgálatok kezdeti lépései.] *IME* 2012; 11: 56–62. [Hungarian]
- [18] Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99–105.
- [19] Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *International Early Lung Cancer Action Program Investigators. N Engl J Med*. 2006; 355: 1763–1771. Erratum: *N Engl J Med*. 2008; 358: 1862.; *N Engl J Med*. 2008; 358: 1875.; *N Engl J Med*. 2008; 359: 871–873.
- [20] Yousof-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017; 72: 48–56. [Epub 2016 Jun 30]
- [21] Fu C, Liu Z, Zhu F, et al. A meta-analysis: is low-dose computed tomography a superior method for risky lung cancers screening population? *Clin Respir J*. 2016; 10: 333–341.
- [22] Chirikos TN, Hazelton T, Tockman M, et al. Screening for lung cancer with CT: a preliminary cost-effectiveness analysis. *Chest* 2002; 121: 1507–1514.
- [23] Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 289: 313–322.
- [24] Manser R, Dalton A, Carter R, et al. Cost-effectiveness analysis of screening for lung cancer with low dose spiral CT (computed tomography) in the Australian setting. *Lung Cancer* 2005; 48: 171–185.
- [25] Marshall D, Simpson KN, Earle CC, et al. Potential cost-effectiveness of one-time screening for lung cancer (LC) in a high risk cohort. *Lung Cancer* 2001; 32: 227–236.
- [26] Marshall D, Simpson KN, Earle CC, et al. Economic decision analysis model of screening for lung cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1759–1767.
- [27] McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 1841–1848.
- [28] Pyenson BS, Sander MS, Jiang Y, et al. An actuarial analysis shows that offering lung cancer screening as an insurance benefit would save lives at relatively low cost. *Health Aff (Millwood)*. 2012; 31: 770–779.

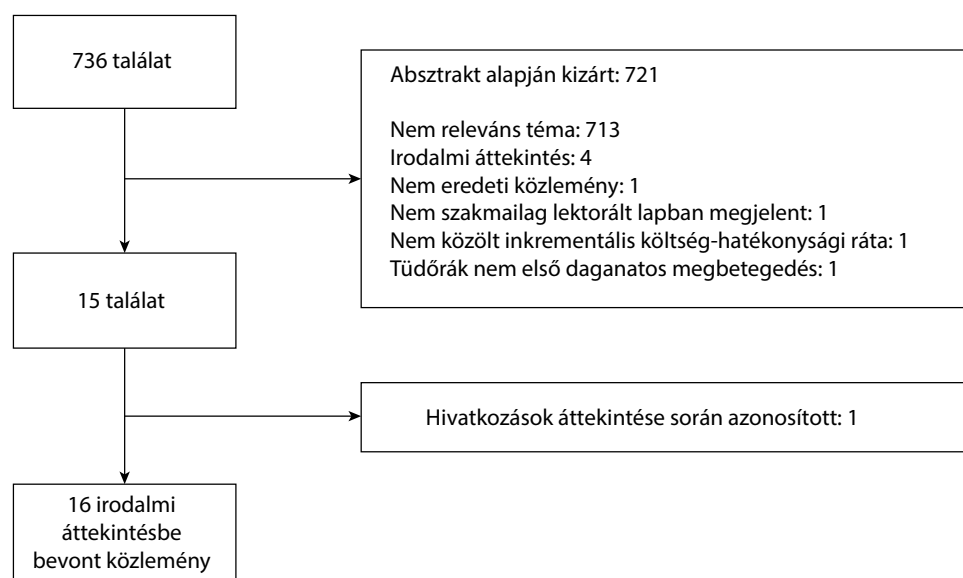
- [29] Pyenson BS, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Offering lung cancer screening to high-risk medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: an actuarial analysis. *Am Health Drug Benefits* 2014; 7: 272–282.
- [30] Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, et al. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PLoS ONE* 2013; 8: e71379.
- [31] Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, et al. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest* 2003; 124: 614–621.
- [32] Kanarkiewicz M, Szczesny TJ, Krysiński J, et al. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computerised tomography of the chest in Poland. *Contemp Oncol. (Pozn)* 2015; 19: 480–486.
- [33] Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, et al. Cost-effectiveness of Lung Cancer Screening in Canada. *JAMA Oncology* 2015; 1: 807–813.
- [34] Shmueli A, Fraifeld S, Peretz T, et al. Cost-effectiveness of baseline low-dose computed tomography screening for lung cancer: the Israeli experience. *Value Health* 2013; 16: 922–931.
- [35] Whyne DK. Could CT screening for lung cancer ever be cost effective in the United Kingdom? *Cost Eff Resour Alloc.* 2008; 6: 5.
- [36] Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1342–1350.
- [37] Marcus MW, Raji OY, Field JK. Lung cancer screening: identifying the high risk cohort. *J Thorac Dis.* 2015; 7(Suppl 2): 156–162.
- [38] Vokó Z, Kaló Z. Prevention – costs – effectiveness. [Prevenção – kiadások – hatékonyság.] *Egészségügyi Gazdasági Szemle* 2012; 50: 6–8. [Hungarian]
- [39] Kaló Z, Nagy B. Methodological questions in assessing the cost-effectiveness of prevention programs. [Módszertani kérdések a prevenció programok költség-hatékonyságának értékelésében.] *Egészségügyi Gazdasági Szemle* 2012; 50: 29–31. [Hungarian]
- [40] Ministry of Human Resources (EMMI). The Technical Guideline for the Making of Health-Economic Analyses by the Ministry of Human Resources. [Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez.] *Egészségügyi Közlöny* 2013; 63: 579–600. [Hungarian]
- [41] Crosswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol.* 2010; 37: 202–215.
- [42] Hungarian National Healthcare Services Center (ÁEEK). Health Science Library. [Egészségtudományi Fogalomtár.] Available from: <http://fogalomtar.eski.hu/index.php/Kezd%C5%91lap> [Hungarian]
- [43] Black WC, Welch HG. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1237–1243.
- [44] Black WC, Welch HG. Screening for disease. *Am J Roentgenol.* 1997; 168: 3–11.
- [45] Terzi A, Bertolaccini L, Viti A, et al. Lung cancer detection with digital chest tomosynthesis: baseline results from the observational study SOS. SOS Study Group. *J Thorac Oncol.* 2013; 8: 685–692.

Melléklet

Az irodalomkeresés módszere

A CT-s tüdőszűrés költség-hatékonysági elemzése koncepciójának kialakításához a MEDLINE adatbázisában, a Google-ben és Google Tudós-ban kerestünk forrásokat. Az elemzés magyarországi hátterének vizsgálatához a MATARKA és a MEDLINE adatbázisában, a Google-ben és Google Tudós-ban végeztünk irodalomkutatást.

A kereséshez a következő kereső kifejezést használtuk: (“lung neoplasms” [MeSH Terms] OR (“lung” [All Fields] AND “neoplasms” [All Fields]) OR “lung neoplasms” [All Fields] OR (“lung” [All Fields] AND “cancer” [All Fields]) OR “lung cancer” [All Fields]) AND (“diagnosis” [Subheading] OR “diagnosis” [All Fields] OR “screening” [All Fields] OR “mass screening” [MeSH Terms] OR (“mass” [All Fields] AND “screening” [All Fields]) OR “mass screening” [All Fields] OR



5. ábra | Irodalomkutatás

“screening” [All Fields] OR “early detection of cancer” [MeSH Terms] OR (“early” [All Fields] AND “detection” [All Fields] AND “cancer” [All Fields]) OR “early detection of cancer” [All Fields]) AND (“cost-benefit analysis” [MeSH Terms] OR (“cost-benefit” [All Fields] AND “analysis” [All Fields]) OR “cost-benefit analysis” [All Fields] OR (“cost” [All Fields] AND “effectiveness” [All Fields]) OR “cost effectiveness” [All Fields])

A keresést a 2016. február 29-ig megjelent közleményekre korlátoztuk. Az irodalmi áttekintésbe való bevonás kritériuma volt, hogy a közlemény témája az alacsony dózisu CT-vel történő tüdőrákszűrés költség-hatékonysági elemzésének szakmailag lektorált lapban megjelent, angol nyelvű, eredeti közleménye legyen.

A keresés 736 közleményt azonosított, amelyek címeinek és absztraktjainak áttekintése után 15 közlemény teljes szövegét és hivatkozásait olvastuk át. A hivatkozások között egy további közleményt találtunk. Így az irodalomkutatás során összesen 16, a kritériumoknak megfelelő közleményt azonosítottunk (5. ábra).

(Nagy Balázs dr.,
Budapest, Mexikói út 65/A, 1142
e-mail: balazs.nagy@syreon.eu)

„Nem azok a bűnösök, akik a rosszat kitalálják és terjesztik, hanem akik hagyják.”
(Einstein)

MEGHÍVÓ

A Szent Margit Kórház Intézeti Tudományos és Kutatás Etikai Bizottsága tisztelettel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére, amelyet a **Rehabilitációs Medicina Osztály** rendez.

Időpont: **2017. június 29.** (csütörtök) **14,30 óra**

A rendezvény helyszíne: **Szent Margit Kórház – Budapest III., Bécsi út 132.**

„A” épület, I. emelet, Konferenciaterem

Üléselnök: *Prof. Dr. Berényi Marianne*, ITKEB elnök

Előadások

Dr. Tomkó Éva: Az osztály szakmai tevékenységének bemutatása a Rehabilitációs Ellátási Programok tükrében

Kammerer Anita (dietetikus): A dietetikus szerepe a rehabilitációs teamben

Molnár-Királdi Andrea (gyógytornász): A gyógytornászok feladatai az osteoporosis miatt rehabilitációra szoruló betegek ellátásában

Lővei Simon Irén (főnővér): A rehabilitációs ápolás gyakorlata osztályunkon

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!