

**AZ INNOVATÍV ENDOSZKÓPOS ELJÁRÁSOK HATÉKONYSÁGA ÉS  
BIZTONSÁGOSSÁGA A FELSŐ TÁPCSATORNAI DAGANATOK  
DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS PALLIÁCIÓJÁBAN**

**Ph.D. TÉZIS**

**Dr. Bor Renáta**



**Belgyógyászati Klinika**

**Szegedi Tudományegyetem**

**Szeged**

**2020**

## A TÉZIS TÁRGYÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Bor R**, Vasas B, Fábíán A, Bálint A, Farkas K, Milassin Á, Czakó L, Rutka M, Molnár T, Szűcs M, Tiszlavicz L, Kaizer L, Hamar S, Szepes Z. Prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic cancer. *BMC Gastroenterol.* 2019 Jan;19(1):6. IF: 2.252 (Medicine Q1)
- II. **Bor R**, Vasas B, Fábíán A, Szűcs M, Füredi Á, Czakó L, Rutka M, Farkas K, Molnár T, Milassin Á, Bálint A, Szántó K, Hamar S, Kaizer L, Tiszlavicz L, Szepes Z. Slow-pull technique yields better quality smears – prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Scand. J. Gastroenterol.* 2020; Article in press. (Published online: 05 Oct 2020) IF: 2.130 (Gastroenterology Q2)\*
- III. **Bor R**, Fábíán A, Bálint A, Farkas K, Szűcs M, Milassin Á, Czakó L, Rutka M, Molnár T, Szepes Z. Endoscopic management of complications of self-expandable metal stents for treatment of malignant esophageal stenosis and tracheoesophageal fistulas. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017 Aug;10(8):599-607. IF: 4.168 (Gastroenterology Q1)
- IV. Daróczi T, **Bor R**, Fábíán A, Szabó E, Farkas K, Bálint A, Czakó L, Rutka M, Szűcs M, Milassin Á, Molnár T, Szepes Z. [Cost-effectiveness trial of self-expandable metal stents and plastic biliary stents in malignant biliary obstruction]. *Orv Hetil.* 2016 Feb;157(7):268-74. Hungarian. IF: 0.349 (Medicine Q4)

## A TÉZIS TÁRGYÁHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Bor R**, Farkas K, Bálint A, Szűcs M, Ábrahám Sz, Baradnay G, Wittmann T, Szepes Z, Nagy F, Molnár T. [Efficacy of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in fistulising perianal Crohn's disease]. *Orv Hetil.* 2013 Dec;154(49):1943-8. Hungarian. IF: - (Medicine Q4)
- II. Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Papp M, Palatka K, Bálint A, **Bor R**, Wittmann T, Molnár T: Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2013;48(12):1394–8. IF: 2.329 (Gastroenterology Q2)
- III. **Bor R**, Fabian A, Farkas K, Balint A, Tiszlavicz L, Wittmann T, Nagy F, Molnar T, Szepes Z. [The role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of rectal cancers]. *Orv. Hetil.*, 2013 Aug, 154(34):1337–44. Hungarian. IF: - (Medicine Q4)
- IV. Farkas K, Bálint A, Valkusz Zs, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, **Bor R**, Wittmann T, Molnár T. Bolus administration of steroid therapy is more favorable than the conventional use in preventing decrease of bone density and the increase of body fat percentage in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Sep;8(9):992-7. IF: 6.234 (Gastroenterology Q1)

- V. **Bor R**, Farkas K, Bálint A, Wittmann T, Nagy F, Tiszlavicz L, Molnár T, Szepes Z. [Autoimmune pancreatitis in a patient with ulcerative colitis simulating a pancreatic tumor]. *Orv Hetil.* 2014 Jun;155(25):1000-4. Hungarian. IF: - (Medicine Q4)
- VI. Farkas K, Bálint A, **Bor R**, Földesi I, Szűcs M, Nagy F, Szepes Z, Annaházi A, Róka R, Molnár T. Faecal matrix metalloprotease-9 is a more sensitive marker for diagnosing pouchitis than faecal calprotectin: results from a pilot study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;9(3):387-92. IF: 1.9 (Gastroenterology Q2)
- VII. **Bor R**, Farkas K, Bálint A, Molnár T, Nagy F, Valkusz Zs, Sepp K, Tiszlavicz L, Hamar S, Szepes Z. [Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation: an alternative option for the treatment of pancreatic insulinoma]. *Orv Hetil.* 2014 Oct;155(41):1647-51. Hungarian. IF: - (Medicine Q4)
- VIII. **Bor R**, Farkas K, Szepes Z, Bálint A, Nagy F, Wittmann T, Szűcs M, Baradnay G, Ábrahám Sz, Molnár T. Efficacy of Combined Anti-TNF-alpha and Surgical Therapy in Perianal and Enterocutaneous Fistulising Crohn's Disease – Clinical Observations from a Tertiary Eastern European Centre. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015 Feb;50(2):182-7. IF: 2.199 (Gastroenterology Q2)
- IX. **Bor R**, Balanyi Z, Farkas K, Bálint A, Rutka M, Szűcs M, Milassin Á, Szepes Z, Nagy F, Molnár T. [Comparison of symptoms, laboratory parameters and illness perception in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease]. *Orv Hetil.* 2015 Jun;156(23):933-8. Hungarian. IF: 0.291 (Medicine Q4)
- X. Farkas K, Saródi Z, Bálint A, Földesi I, Tiszlavicz L, Szűcs M, Nyári T, Tajti J, Nagy F, Szepes Z, **Bor R**, Annaházi A, Róka R, Molnár T. The diagnostic value of a new fecal marker, matrix metalloprotease-9, in different types of inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015 Mar;9(3):231-7. IF: 6.585 (Gastroenterology Q1)
- XI. Farkas K, Rutka M, Bálint A, Nagy F, **Bor R**, Milassin Á, Szepes Z, Molnár T. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(9):1257-62. IF: 3.438 (Clinical Biochemistry Q1)
- XII. Rutka M, Milassin Á, Szepes Z, Szűcs M, Nyári T, Bálint A, **Bor R**, Molnár T, Farkas K. Is mucosal healing more common than clinical remission in ulcerative colitis? - Is it the truth or only a myth coming from the studies? *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):985-90. IF: 2,199 (Gastroenterology Q2)
- XIII. **Bor R**, Madácsy L, Fábíán A, Szepes A, Szepes Z. Endoscopic retrograde pancreatography: When should we do it? *World J Gastrointest Endosc.* 2015 Aug;7(11):1023-31. IF: -
- XIV. Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rác I, Hegede G, Vincze Á, Horváth G, Szabó A, Nagy F, Szepes Z, Gábor Z, Zsigmond F, Zsóri Á, Juhász M, Csontos Á, Szűcs M, **Bor R**, Milassin Á, Rutka M, Molnár T. Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative

- Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. 2016 Jan;10(1):26-30. IF: 5.813 (Gastroenterology Q1)
- XV. Fábíán A, **Bor R**, Farkas K, Bálint A, Milassin Á, Rutka M, Tizslavicz L, Wittmann T, Nagy F, Molnár T, Szepes Z. Rectal Tumour Staging with Endorectal Ultrasound: Is There Any Difference between Western and Eastern European Countries? *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:8631381. IF: 1.863 (Gastroenterology Q2)
- XVI. Rutka M, Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rácz I, Hegede G, Vincze Á, Horváth G, Szabó A, Nagy F, Szepes Z, Gábor Z, Zsigmond F, Zsóri Á, Juhász M, Csontos Á, Szűcs M, **Bor R**, Milassin Á, Molnár T. [Long-term adalimumab therapy in ulcerative colitis in clinical practice: result of the Hungarian multicenter prospective study]. *Orv Hetil*. 2016 May 1;157(18):706-11. *Hungarian*.IF: 0.349 (Medicine Q4)
- XVII. Rutka M, **Bor R**, Bálint A, Fábíán A, Milassin Á, Nagy F, Szepes Z, Szűcs M, Tizslavicz L, Farkas K, Molnár T. Diagnostic Accuracy of Five Different Fecal Markers for the Detection of Precancerous and Cancerous Lesions of the Colorectum. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016:2492081. IF: 3.232 (Immunology Q2)
- XVIII. Farkas K, Rutka M, Golovics PA, Végh Z, Lovász BD, Nyári T, Gecse KB, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Hrubá V, Lukás M, Mitrova K, Malickova K, Bálint A, Nagy F, **Bor R**, Milassin Á, Szepes Z, Palatka K, Lakatos PL, Lukás M, Molnár T. Efficacy of Infliximab Biosimilar CT-P13 Induction Therapy on Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2016 Nov;10(11):1273-1278. IF: 5.813 (Gastroenterology Q1)
- XIX. **Bor R**, Farkas K, Bálint A, Szűcs M, Ábrahám S, Milassin Á, Rutka M, Nagy F, Milassin P, Szepes Z, Molnár T. Prospective Comparison of Magnetic Resonance Imaging, Transrectal and Transperineal Sonography, and Surgical Findings in Complicated Perianal Crohn Disease. *J Ultrasound Med*. 2016 Nov;35(11):2367-2372. IF: 1.547 (Medicine Q2)
- XX. Fábíán A, **Bor R**, Bálint A, Farkas K, Milassin Á, Rutka M, Tizslavicz L, Nagy F, Molnár T, Szepes Z. [Neoadjuvant treatment as a limiting factor to rectal ultrasonography]. *Orv Hetil*. 2016 Jul;157(30):1193-7. *Hungarian*.IF: 0.349 (Medicine Q4)
- XXI. Gönczi L, Vegh Z, Golovics PA, Rutka M, Gecse KB, **Bor R**, Farkas K, Szamosi T, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Papp M, Patai Á, Salamon Á, Tóth GT, Vincze Á, Biro E, Lovasz BD, Kurti Z, Szepes Z, Molnár T, Lakatos PL. Prediction of Short- and Medium-term Efficacy of Biosimilar Infliximab Therapy. Do Trough Levels and Antidrug Antibody Levels or Clinical And Biochemical Markers Play the More Important Role? *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):697-705. IF: 5.813 (Gastroenterology Q1)
- XXII. **Bor R**, Fábíán A, Szepes Z. Role of ultrasound in colorectal diseases. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 21;22(43):9477-9487. IF: 3.365 (Gastroenterology Q1)
- XXIII. Bálint A, Berényi A, Farkas K, Pallagi Kunstár É, Altörjay Á, Csonka A, Krizsán M, Szűcs M, Pál A, Fábíán A, **Bor R**, Milassin Á, Szulcsán Á, Mariann R, Szepes Z, Molnár T. Pregnancy

does not affect fecal calprotectin concentration in healthy women. *Turk J Gastroenterol.* 2017 May;28(3):171-175. IF: 0.932 (Gastroenterology Q3)

- XXIV. **Bor R**, Farkas K, Fábián A, Bálint A, Milassin Á, Rutka M, Matuz M, Nagy F, Szepes Z, Molnár T. Clinical role, optimal timing and frequency of serum infliximab and anti-infliximab antibody level measurements in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2017 Mar 31;12(3):e0172916. IF: 2.806 (Medicine Q1)
- XXV. Bálint A, Rutka M, Végh Z, Kürti Z, Gecse KB, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Patai Á, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, **Bor R**, Milassin Á, Fábián A, Nagy F, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hrubá V, Lukas M, Mitrova K, Malickova K, Lukas M, Lakatos PL, Molnár T, Farkas K. Frequency and characteristics of infusion reactions during biosimilar infliximab treatment in inflammatory bowel diseases: results from Central European nationwide cohort. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Aug;16(8):885-890. IF: 3.439 (Medicine Q1)
- XXVI. Farkas K, Rutka M, Ferenci T, Nagy F, Bálint A, **Bor R**, Milassin Á, Fábián A, Szántó K, Végh Z, Kürti Z, Lakatos PL, Szepes Z, Molnár T. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective and safe in maintaining remission in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Nov;17(11):1325-1332. IF: 3.684 (Clinical Biochemistry Q1)
- XXVII. Milassin Á, Sejbén A, Tiszlavicz L, Reisz Z, Lázár G, Szűcs M, **Bor R**, Bálint A, Rutka M, Szepes Z, Nagy F, Farkas K, Molnár T. Analysis of risk factors - especially different types of plexitis - for postoperative relapse in Crohn's disease. *World J Gastrointest Surg.* 2017 Jul 27;9(7):167-173. IF: - (Surgery Q3)
- XXVIII. Rutka M, Molnár T, **Bor R**, Farkas K, Fábián A, Györfi M, Bálint A, Milassin Á, Szűcs M, Tiszlavicz L, Nagy F, Szepes Z. [Efficacy of the population-based pilot colorectal screening program. Hungary, Csongrád county, 2015]. *Orv Hetil.* 2017 Oct;158(42):1658-1667. *Hungarian*. IF: 0.349 (Medicine Q4)
- XXIX. Bálint A, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Tiszlavicz L, **Bor R**, Milassin Á, Rutka M, Fábián A, Molnár T. How disease extent can be included in the endoscopic activity index of ulcerative colitis: the panMayo score, a promising scoring system. *BMC Gastroenterol.* 2018 Jan 8;18(1):7. IF: 2.212 (Medicine Q1)
- XXX. Fábián A, Rutka M, Ferenci T, **Bor R**, Bálint A, Farkas K, Milassin Á, Szántó K, Lénárt Z, Nagy F, Szepes Z, Molnár T. The Use of Complementary and Alternative Medicine Is Less Frequent in Patients with Inflammatory Bowel Disease Than in Patients with Other Chronic Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Apr 3;2018:9137805. IF: 1.863 (Gastroenterology Q2)
- XXXI. **Bor R**, Fábián A, Farkas K, Molnár T, Szepes Z. Human mesenchymal stem cell therapy in the management of luminal and perianal fistulizing Crohn's disease - review of pathomechanism

and existing clinical data. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Jul;18(7):737-745.IF: 3.585 (Clinical Biochemistry Q1)

- XXXII. Szántó K, Nyári T, Bálint A, **Bor R**, Milassin Á, Rutka M, Fábíán A, Szepes Z, Nagy F, Molnár T, Farkas K. Biological therapy and surgery rates in inflammatory bowel diseases - Data analysis of almost 1000 patients from a Hungarian tertiary IBD center. *PLoS One.* 2018 Jul 30;13(7):e0200824.IF: 2.776 (Medicine Q1)
- XXXIII. Bálint A, Rutka M, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hruby V, Lukas M, Mitrova K, Malickova K, Lukas M, Szepes Z, Nagy F, Palatka K, Lovas S, Végh Z, Kürti Z, Csontos Á, Miheller P, Nyári T, **Bor R**, Milassin Á, Fábíán A, Szántó K, Lakatos PL, Molnár T, Farkas K. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis - results from multicenter observational cohort. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Nov;18(11):1181-1187. IF: 3.585 (Clinical Biochemistry Q1)
- XXXIV. Szántó K, Szűcs D, Vass N, Várkonyi Á, Bálint A, **Bor R**, Fábíán A, Milassin Á, Rutka M, Szepes Z, Nagy F, Molnár T, Farkas K. [Transfer of care of adolescent inflammatory bowel disease patients without longitudinal transition. Lesson from 10 years experiences]. *Orv Hetil.* 2018 Nov;159(44):1789-1793. Hungarian. IF: 0.564 (Medicine Q4)
- XXXV. **Bor R**, Fábíán A, Matuz M, Szepes Z, Farkas K, Miheller P, Szamosi T, Vincze Á, Rutka M, Szántó K, Bálint A, Nagy F, Milassin Á, Tóth T, Zsigmond F, Bajor J, Müllner K, Lakner L, Papp M, Salamon Á, Horváth G, Sarang K, Schäfer E, Sarlós P, Palatka K, Molnár T. Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease - A nationwide Hungarian cohort study. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 Feb;20(2):205-213.IF: 3.224 (Clinical Biochemistry Q1)
- XXXVI. Rutka M, **Bor R**, Molnár T, Farkas K, Fábíán A, Györffy M, Bálint A, Milassin Á, Sz Cs M, Tizslavicz L, Nagy F, Szepes Z. Efficacy of a population-based colorectal cancer screening pilot. *Turk J Med Sci.* 2020 Mar 10;50(4):756-763. IF: 0.717 (Medicine Q3)
- XXXVII. Fábíán A, **Bor R**, Gede N, Bacsur P, Pécsi D, Hegyi P, Tóth B, Szakács Z, Vincze Á, Ruzsics I, Rakonczay Z Jr, Eröss B, Sepp R, Szepes Z. Double Stenting for Malignant Biliary and Duodenal Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020 Apr;11(4):e00161.IF: 4.803\* (Gastroenterology Q1)

Közlemények száma:

**41**

Kumulatív impakt faktor:

**96.754**

## **RÖVIDÍTÉSEK LISTÁJA**

AIP: autoimmun pancreatitis

CA19-9: carcinoma antigén 19-9

CBD: közös epevezeték (common bile duct)

CP: idült pancreatitis (chronic pancreatitis)

CT: computer tomográfia

EUH: endoszkópos ultrahang

EUH-FNA: endoszkópos ultrahang vezérelt finomtű aspiráció

ERCP: endoszkópos retrográd cholangio-pancreatográfia

ESGE: Európai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság (European Society of Gastrointestinal Endoscopy)

IPAS: intrapancreaticus járulékos lép (intrapancreatic accessory spleen)

IPM: intrapancreaticus metastasis

IPMN: intraductalis papillaris mucinosus neoplázia

HCC: hepatocellularis carcinoma

HE: hematoxylin-eosin

LN: nyirokcsomó (lymph node)

MCAC: mucinosus cystadenocarcinoma

MCN: mucinosus cysticus neoplázia

MPD: fő pancreas vezeték (main pancreatic duct)

MRI: mágneses rezonanciás képalkotás

NET: neuroendocrin tumor

NPV: negatív prediktív érték

PDAC: pancreas ductalis adenocarcinoma

PS: plasztik sztent

PSCC: pancreas laphámcarcinoma (pancreatic squamous cell carcinoma)

ROSE: gyors helyszíni patológiai értékelés (rapid on-site evaluation)

SEMS: öntáguló fémsztent (self-expandable metal stent)

SP: lassú visszahúzás (slow-pull technique)

PPV: pozitív prediktív érték

SR: alakváltozási ráta (strain ratio)

SS: standard szívóerő

TEF: tracheo-oesophagealis fisztula

## 1. BEVEZETÉS

A felső gasztrointesztinális és pancreatobiliaris carcinomák világszerte a leggyakoribb daganatos megbetegedések közé tartoznak, és vezető helyen állnak a daganattal összefüggő halálozás tekintetében is. Az endoszkópia esetükben az arany standard diagnosztikus eljárás, bár a hagyományos gasztroszkópia csak a tápcsatorna nyálkahártyájának felszíni vizsgálatát teszi lehetővé és gyakran alkalmatlan a kis léziók kimutatására. Az utóbbi évtizedekben az endoszkópia drámai fejlődésen esett át, mely több hatékony, innovatív diagnosztikus és terápiás modalitás megjelenéséhez vezetett, beértve az endoszkópos retrográd cholangio-pancreatográfiát (ERCP) és az endoszkópos ultrahang vizsgálatot (EUH). Az ERCP egy invazív eljárás, mely lehetővé teszi epeúrendszer és a pancreasvezeték radiológiai vizualizációját a közös epevezetékbe (common bile duct, CBD) és fő pancreas vezetékbe (main pancreatic duct, MPD) injektált kontrasztanyag segítségével. Ezzel szemben EUH egy minimálisan invazív eljárás, mely kombinálja az endoszkópia és ultrahangvizsgálat előnyeit. Itt a transzducer a testen belül, a vizsgálandó szerv közvetlen közelében helyezkedik el, melynek eredményeképpen magas ultrahang frekvencia alkalmazására van lehetőség. A magas frekvencia szöveti penetrációs képessége alacsony, de nagy felbontást biztosít. Az eljárás jelenleg nélkülözhetetlen a nyelőcső-, gyomor-, pancreas- és végbéldaganatok lokális stádiummeghatározásában, sőt az utóbbi években egyre nagyobb jelentőséggel bíró terápiás eszközzé vált. Az ERCP diagnosztikus modalitásból szinte kizárólagosan terápiás eljárássá alakult át. Ezek az endoszkópos technikák a hagyományos sebészeti beavatkozásokkal szemben kevésbé invazívak, kisebb megterhelést jelentenek a beteg számára, nem feltétlenül igényelnek általános anesztéziát, és csökkentik a kórházi tartózkodás időtartamát. Különösen előnyösek az idős, rossz általános állapotú betegek számára, és nem késleltetik az onkológiai kezelést. Habár a nemzetközi irányelvek igyekeznek pontosan meghatározni az innovatív endoszkópos eljárások indikációs körét és technikai aspektusait, jelenleg is számos nyitott kérdés maradt velük kapcsolatban.

Az EUH vezérelt finomtű aspirációs mintavétel (EUH-FNA) egyre gyakoribb alkalmazása ellenére nem állnak rendelkezésre a technikai kivitelezést, és a kenetek elkészítési módját pontosan definiáló szakmai ajánlások. Ebben a tekintetben ezért jelentős eltérés mutatkozik az egyézségügyi intézmények gyakorlata között. Az optimális mintavételi eljárás relatív kevés, de megfelelő minőségű kenetet eredményezne, melyre jellemző a nagy sejtdússág és mindössze kismértékű vér kontamináció. Az EUH-FNA egyik számottevő hátránya a magas kenetszám, mely növeli a patológiai diagnosztika költségét és megnyújtja az értékelés időtartamát. A kenetminőséget a mintavételnél alkalmazott tű, és a minta kinyeréséhez használt szívóerő egyaránt befolyásolja, valamint kihat rá a vizsgált képlet vaszkularizáltsága és szöveti keménysége is. A mintavételnél a szívóerőt több módszerrel hozhatjuk létre. A mandrin lassú visszahúzásával gyenge kapilláris szívóerőt generálunk (lassú visszahúzási technika, slow-pull technique; SP), ezzel szemben erősebb, konstans szívóerő hozható létre a tű végére helyezett 5 vagy 10 ml-es vákuum fecskendő segítségével (standard szívóerő technikája, standard suction technique, SS). A hipotézis szerint a kemény, fibrotikus tumorkok mintavétele nagyobb szívóerőt



igényel, míg a vaszkularizált elváltozásoknál ugyanez a szívóerő a patológiai diagnózist nehezítő mértékű vérességet eredményez. EUH elasztográfia segíthet a szöveti keménység meghatározásában, valamint ez alapján a benignus és a malignus léziók differenciálásban, ugyanakkor ez a legtöbb egészségügyi intézményben még nem elérhető. A mintavételi technika kiválasztásánál így csak a célszerv daganatainak általános jellemzőit vehetjük alapul. A pancreas adenocarcinomák tipikusan kemény, a prominens kötőszövetképződés miatt a kvantitatív elasztográfias vizsgálattal kék színnel ábrázolódó elváltozások. A benignus nyirokcsomók ezzel szemben predominantán puha, zöld lézióként jelennek meg a kvalitatív elasztográfias képen, a kék területek megjelenése bennük malignitás gyanúját kelti. A szöveti keménység mellett a szerv parenchymájának érdúsága is befolyásolja a kenetek vérességét, így szem előtt kell tartani például, hogy a máj tipikusan vaszkularizált szerv. Az Európai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) technikai irányelve a folyamatos szívóerő alkalmazását javasolja a szolid és cysticus pancreasdaganatok EUH-FNA mintavétele során. A közelmúltban megjelent összehasonlító tanulmányok azonban ellentmondásos eredményre jutottak ezzel kapcsolatban. Egy részük azt sugallja, hogy a SP technikával nyert kenetek jobb minőségűek, míg mások elvetik ezt. Az extrapancreaticus szervek (máj, nyirokcsomó, lép, mediastinum stb.) esetében azonban csak döntően retrospektív vizsgálatokból származó adatok állnak rendelkezésre, így az ajánlás rájuk vonatkozó része alacsony evidencia szintű.

A nyelőcső és pancreatobiliaris daganatok gyakran lokálisan előrehaladott vagy metastaticus stádiumban kerülnek felismerésre, amikor a kuratív műtétre már nincs lehetőség, és a terápiás lehetőségek az onkológiai kezelésre és a tünetek palliációjára szűkülnek. Az öntáguló fémstent (self-expandable metal stent, SEMS) implantáció a tumoros eredetű dysphagia esetén leggyakrabban alkalmazott palliatív eljárás, és hatékonyan bizonyult a malignus tracheo-oesophagealis fisztulák (TEF) kezelésében is. Ez a minimálisan invazív endoszkópos beavatkozás gyorsan javítja a beteg tüneteit, de az esetek 30-50%-ában szövődmények jönnek létre a nyelési nehezítettség visszatérését eredményezve. A szövődmények korai felismerése és kezelése számottevően befolyásolja a terápiás sikerességet. Minimális invazivitása és a beteg kis megterhelése miatt az endoszkópos megoldás javasolt elsődlegesen. Bár az első SEMS implantációja magas technikai és funkcionális sikerességi rátájú, a komplikációk kezelése már nagy kihívást jelenthet a tapasztalt endoszkóposoknak is.

A pancreasdaganatok közel 70%-ban a diagnózis időpontjában már valamilyen szintű epeelfolyási zavar áll fenn függetlenül a daganat stádiumától, és ez gyakran a túlélési idő csökkenését eredményezi. Az ERCP és a plasztik (PS) vagy SEMS implantáció az elsődlegesen választantó palliatív eljárás az infrahiláris epeúti obstrukciók kezelésében. A tradicionális szemlélet szerint, a stent kiválasztását a betegség stádiuma és a beteg klinikai állapota, várható túlélése határozza meg. A PS előnye, hogy könnyen felvezethető és olcsó, ugyanakkor minden 3-4 hónapban cserélni kell a szövődmények (elzáródás, migráció, cholangitis stb.) megelőzése vagy kezelése érdekében. A SEMS magas költségét a hosszabb átjárhatósági ideje kompenzálhatja. A 2012-ben megjelent ESGE irányelv malignitás gyanúja illetve 4 hónapnál rövidebb várható túlélés esetén a 10 Fr-es PS alkalmazását

javasolta. Ezzel szemben az új, 2017-ben megjelent iránymutatás már a SEMS prioritását hangsúlyozza a daganat stádiumától függetlenül. Ennek ellenére a PS használatában számottevő csökkenés még nem következett be az alacsony ára miatt. A SEMS és PS költséghatékonyságát a napi klinikai gyakorlatban még teljesen most sem támasztották alá.

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

### **2.1. Az EUH-FNA SP és SS technikáival nyert kenetek diagnosztikus értékének összehasonlítása**

- Prospektív módon összevetni az EUH-FNA SP és SS technikáival nyert kenetek diagnosztikus értékét a malignus pancreas léziók mintavételében a diagnosztikus kenetszám, sejtdússág és véresség alapján.
- Prospektív módon összevetni az EUH-FNA SP és SS technikáival nyert kenetek diagnosztikus értékét a pancreas- és az extrapancreaticus daganatok mintavételében.

### **2.2. Az endoszkópos SEMS implantáció eredményességének, biztonságosságának és költséghatékonyságának értékelése a felső tápcsatornai daganatok palliációjában**

- Retrospektív módon értékelni a nyelőcsőbe történő SEMS implantáció sikerességét és szövődményrátáját, valamint meghatározni a stent szövődményekkel összefüggő ismételt endoszkópos intervenciók szükségességének gyakoriságát és eredményességét.
- Retrospektív módon összevetni a SEMS és PS terápiás hatékonyságát és költséghatékonyságát a primer malignus epeúti obstrukciók kezelésében.

## **3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

### **3.1. Az EUH-FNA SP és SS technikáival nyert kenetek diagnosztikus értékének összehasonlítása**

#### **3.1.1. Az EUH-FNA technikai aspektusai**

Legalább egy szűrés történt SS és SP technikával minden EUH-FNA mintavétel során, melyeknél átlagosan 7-10 le-fel mozgást végeztünk legyezőszerűen a lézióban folyamatos ultrahang ellenőrzés mellett. Az SP technika esetében a szívóerőt a mandrin lassú kihúzásával hoztuk létre, míg SS technika esetében a tű végére 5 ml vákuumot tartalmazó fecskendő került a mandrin gyors kihúzását követően. A szűrást technikailag sikeresnek tekintettük abban az esetben, ha szívóerő képes volt a patológiai értékelésre alkalmas minta kinyerésére a célszervből, függetlenül annak diagnosztikus értékétől. A nyert mintát a tű belsejéből a mandrin visszahelyezésével nyertük ki és juttattuk a tárgylemezre. Az összefüggő szövetdarabokat a lemezekről eltávolítottuk és 10%-os formalinban fixáltuk. A megmaradt anyagból keneteket készítettünk, melyeket ezt követően 96%-os metanolban 10 percig fixáltunk.

#### **3.1.2. Patológiai értékelés**

A patológiai diagnózis a citológiai és hisztológiai vizsgálat együttes értékelésén alapult. A formalinban fixált, paraffinba ágyazott szövetet az endoszkópos biopsziás minták feldolgozásának standard protokollja szerint dolgoztuk fel és értékeltük. A citológiai keneteket hematoxylin-eozinnal

(HE) festettük meg, immunhisztokémiai vizsgálatra csak válogatott esetben, kifejezetten sejtdús kenetknél került sor. A kenetek sejtdúságát és vérességét 0-tól 3-ig terjedő pontértékű szemikantitativ skálán értékeltük.

### 3.1.3. Az EUH-FNA SP és SS technikáival nyert kenetek diagnosztikus értéke a malignus pancreas léziók mintavételében

92 beteget vontuk be a vizsgálatba, akiknél EUH-FNA mintavétel történt pancreas tumor gyanúja miatt. A bevonási kritériumok a következők voltak: 1) megelőzően keresztmetszeti képalkotó vizsgálattal igazolt malignitás gyanúját felvető szolid pancreas lézió; 2) inoperábilis stádium a lokális kiterjedés és/vagy távoli disszemináció miatt, vagy a beteg nem alkalmas a műtéti beavatkozásra gyenge általános állapota, súlyos társbetegséget miatt, vagy nem egyezik bele a műtéti beavatkozásba; 3) a pancreasdaganat citológiai és hisztológiai verifikációjára volt szükség a további terápiás döntéshozatalhoz. Az EUH-FNA mintavétel eredményességét és diagnosztikus értékét a Papanicolaou Citopatológiai Társaság ajánlása alapján határoztuk meg. A mintavételt diagnosztikusnak tekintettük, amennyiben egyértelműen igazolta egy nem-neoplasztikus (Papanicolaou II kategória) vagy neoplasztikus (Papanicolaou IV és VI kategóriák) pancreas lézió jelenlétét, vagy amennyiben a patológus „malignitás alapos gyanúja” (Papanicolaou V) kategóriába sorolta a mintát, összhangban a klinikailag felvetett malignus morfológiai jegyeket mutató tumorról.

### 3.1.4. Az EUH-FNA SP és SS technikáival nyert kenetek eredményességének összevetése a pancreas és extrapancreaticus léziók mintavételében

A betegek bevonása az következő kritériumok szerint történt: (1) keresztmetszeti képalkotó vizsgálattal igazolt, malignitás gyanúját keltő szolid pancreas vagy extrapancreaticus lézió, (2) a daganat citológiai és hisztológiai verifikációjára szükséges a további adekvát terápiás döntéshozatalhoz. A jelentős protokoll deviációk képezték a kizárési kritériumokat: (1) 25G, 19G vagy ProCore tűk használata, (2) csak az egyik mintavételi technika alkalmazása vagy (3) más protokolltól eltérő mintavételi technika használata.

Az EUH-FNA mintavétel során nyert kenetek minőségének értékelésénél a nyert kenetpárok számát, a diagnosztikus kenetpárok arányát, a sejtdúságot és vérességet vettük alapul. A diagnosztikus pontosság meghatározásánál az EUH-FNA diagnózist a végső diagnózissal vetettük össze. A végső diagnózis egyrészt a műtéti reszekátumok, a kórboncolás vagy ismételt mintavétel patológiai értékelésén alapulhatott. Másrészt ezek hiányában a 6 hónapos utánkövetés alapján határoztuk meg: a malignus diagnózist megerősítette a tumor progressziója és/vagy metastasis képzése, ugyanakkor benignus lézió mellett szólt a stagnáló, romló tendenciát nem mutató klinikai lefolyás.

### 3.1.5. Etikai bizottsági jóváhagyás, beleegyező nyilatkozat

A kutatási tervet a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (klinikai vizsgálat regisztrációs száma: 3679 SZTE). A tanulmányt Helsinki Nyilatkozat kritériumainak megfelelően végeztük el.

## **3.2. Az endoszkópos SEMS implantáció eredményességének, biztonságosságának és költséghatékonyságának értékelése a felső tápcsatornai daganatok palliációjában**

### 3.2.1. A nyelőcső SEMS implantáció sikerességének és szövődmenyrátájának értékelése, valamint a stent szövődmenyekkel összefüggő ismételt endoszkópos intervenciók szükségességének és eredményességének meghatározása

212 beteget vontunk be a vizsgálatba, akik 2007 és 2014 között nyelőcső SEMS implantáción estek át malignus nyelőcső tumor és/vagy TEF miatt. Bevonási kritériumok: 1) endoszkópos és/vagy nyelés röntgen vizsgálattal igazolt nyelőcső carcinoma és/vagy malignus TEF; 2) szövettani vizsgálattal igazolt nyelőcső carcinoma; 3) kiterjedése vagy a beteg rossz általános állapota miatt inoperábilis tumor; 4) onkoteam onkológiai kezelést és/vagy palliatív endoszkópos SEMS implantációt javasolt.

Eltérő nyelőcső sztenteket alkalmaztunk a vizsgálat során, melyeknek belső átmérője 18 vagy 20 mm volt, míg külső felszínének bevonata adott gyártónál megegyező volt (politetrafluor-etilén, szilikon, poliuretán stb.; nitinol, acél stb.). A mintázata (szőtt, fonott, kötött stb.) és alakja változatos volt függően az anatómiai szituációtól. Az alkalmazott sztent megválasztásánál a szűkület lokalizációját és a hosszát vettük alapul. Felső harmadi és cardia területi nyelőcsőtumor esetén speciális SEMS-et alkalmaztunk (cardia esernyő sztent, antireflux billentyűvel és antimigrációs tulajdonsággal rendelkező sztent stb.), melyek csökkentik az idegentest érzést a gége területén, és a refluxos tüneteket. A fedett és parciálisan fedett sztentek közötti döntés is személyre szabott volt: a teljesen fedett SEMS-et preferáltuk hosszú szakaszú jelentős fokú szűkületek esetén, míg a parciálisan fedett sztent alkalmaztunk a magas migrációs kockázat esetén. Arra törekedtünk, hogy a SEMS hossza legalább 2 cm-rel meghaladja a szűkület hosszát. Behelyezése során a szűkület proximális és disztális végét sugárfogó külső jelölővel jelöltük. Amennyiben az eszköz a szűkületen nem volt átvezethető, első lépésben endoszkópos ballondilatációt vagy bougie tágítást végeztünk, hogy pontosan azonosítani tudjuk a szűkület disztális végét is.

A SEMS implantáció eredményességét technikai és funkcionális sikerességi rátával jellemeztük. A beavatkozást technikailag sikeresnek tekintettük, amennyiben a sztent megfelelően kinyílt a jó pozícióban az endoszkópos és röntgenkép alapján. Funkcionálisan sikeres volt a sztentelés, amennyiben a beteg szájon át történő táplálása 24 órán belül sikeresen megkezdhető volt. Minor szövődmeny enyhe- és közepes súlyos eseményként definiáltuk, mely konzervatív kezeléssel uralható volt és nem igényelt osztályos felvételt (gastro-oesophagealis reflux, hányás, retrosternalis fájdalom, enyhe dysphagia, stb.). Minden beteg ópiát fájdalomcsillapítót és disztális szűkület esetén protonpumpa gátlót

kapott, szükség esetén prokinetikummal kiegészítve. Major szövődményt súlyos, gyakran életet veszélyeztető eseményként definiáltuk, mely kórházi felvételt és endoszkópos beavatkozást tett szükségessé (sztent migráció vagy obstrukció, aspiratiós pneumonia, arrhythmia, haematemesis, stb.).

### 3.2.2. A SEMS és a PS terápia hatékonyságának és költséghatékonyságának összevetése a primer malignus epeúti obstrukciók kezelésében

Azon betegek adatait gyűjtöttük össze, akik inoperábilis primer pancreatobiliaris daganat okozta disztális epeúti obstrukció miatt SEMS implantáción estek át 2008 és 2013 között. Minden esetben a malignus epeúti szűkületet képalkotó és/vagy szövettani vizsgálat igazolta, valamint reszekciós műtetre a sebészeti vélemény alapján nem volt lehetőség. Három esetben az operabilitás ellenére az epeúti sztent implantációt az ette szükségessé, hogy a beteg elutasította a műtétet. Kizárási kritérium volt: (1) reszekciós műtét vagy epeúti bypass kevesebb, mint 4 héttel a sztentelés előtt; (2) gyomorkimeneti obstrukció és malignus epeúti szűkületegyüttes fennállása; (3) májkapui vagy intrahepaticus epeúti obstrukció, mely alkalmatlan az endoszkópos kezelésre.

A sztent implantáció hatékonyságát technikai és funkcionális sikerességgel, sztent átjárhatósági idővel és szövődményrátaival jellemeztük. A beavatkozást technikailag sikeresnek tekintettük, amennyiben a sztent a szűkületet áthidalva a megfelelő pozícióba került az endoszkópos és röntgenkép alapján. A funkcionális sikerességet a megfelelő epeáramlás megindulásával definiáltuk, mely azonnal a sztent implantáció után endoszkóposan látható volt, valamint a szérum bilirubin érték 30%-ot meghaladó csökkenésével az egy hetes kontroll laboratóriumi vizsgálat során. A sztent átjárhatósági időt a sztent beültetés és a funkcionális elégtelenség, illetve halál közötti időtartammal jellemeztük. Funkcionális elégtelenség az epeúti obstrukció tüneteinek visszatérése esetén mondtuk ki: cholangitis tünetei (icterus, pruritus, hasi fájdalom, láz) és/vagy emelkedett májenzimek és/vagy szérum bilirubin érték.

A költséghatékonysági vizsgálat során csak azokat a költségeket vettük figyelembe, melyek direkt összefüggésben voltak az epeúti obstrukció ellátásával: sztentek ára (SEMS: 120.000 HUF; PS: 5.500 HUF), epeúti intervenciók (ERCP: 37.855 HUF; percutan transhepaticus drenázs: 79.086 HUF), és kórházi ellátási költségek összefüggésben az epeúti szűkülettel (egy ápolási napra jutó költség: 30.000 HUF). Palliatív sebészeti beavatkozások és ismételt kórházi felvételek költségét, melyet nem az epeúti obstrukció vagy szövődményeinek ellátása tett szükségessé, kizártuk az analízisből.

### 3.2.3. Etikai bizottsági jóváhagyás, beleegyező nyilatkozat

A kutatási tervet a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatás-etikai Bizottsága engedélyezte (klinikai vizsgálat regisztrációs száma: 3680 SZTE). A tanulmányt Helsinki Nyilatkozata kritériumainak megfelelően végeztük el.

### 3.3. Statisztikai értékelés

SPSS 22 és 24 szoftvereket (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), SigmaPlot 12.5-t (Systat Software Inc., San Jose, Kalifornia, USA) és R 3.4.2 szoftvert (R Foundation for Statistical Computing, <http://www.R-project.org>) alkalmaztuk a statisztikai analízis során. Leíró statisztikáknál a gyakoriságot (N), százalékos arányt (%) és a szórással kiegészített átlagot határoztuk meg, valamint a mediánt és az értéktartományokat. A minőségi mutatók közötti különbségeket az SS és SP technikák esetében kétmintás t-próbával, valamint Mann-Whitney próbával azonosítottuk. A kontinuos változókat, mint a túlélési idő, sztent átjárhatósági idő, független mintás t-próbával vetettük össze. A  $p < 0.05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Logisztikus regressziós analízist, Fisher egzakt tesztet és Khi négyzet próbát használtunk azon tényezők azonosításához, melyek befolyásolták a minőségi mutatókat EUH-FNA esetén, SEMS szövődmény kockázatát és a sztentek költséghatékonyságát

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. Az EUH-FNA SP és SS technikáival nyert kenetek diagnosztikus értékének összehasonlítása

#### 4.1.1. Az EUH-FNA SP és SS technikáival nyert kenetek diagnosztikus értéke a malignus pancreas léziók mintavételében

89 beteg 92 EUH-FNA mintavételét értékeltük a vizsgálat során. Három betegnél volt szükség a mintavétel ismétlésére nem-diagnosztikus kenetek miatt. A nemek tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség a vizsgálati csoportban. A betegek átlagos életkora a mintavétel időpontjában 66,1 év volt (tartomány 27-95; medián 69). A lézió leggyakrabban a pancreas fej területén helyezkedett el (N=71; 79,8%), átlagos nagysága 31,8 mm (tartomány 7-62; medián 30), és 44 esetben (47,2%) a carcinoma antigén 19-9 (CA19-9) emelkedett volt. A Cook Medical and Olympus EZ Shot 2 tűk alkalmazásában nem volt szignifikáns különbség (47 és 55 eset). EUH-FNA mintavételek során átlagosan 4 szúrás történt (tartomány 3-7; medián 4).

Az EUH-FNA mintavétel diagnosztikus volt 72 esetben (78,3%): 69 esetben a malignus diagnózist erősítette meg (Papanicolaou IV, V, VI), míg krónikus pancreatitis 3 esetben (Papanicolaou II) igazolódott. Nem volt szignifikáns különbség az SP és SS technika diagnosztikus értéke között (65,2% és 67,4%), de az SS csoportban a technikai sikerességi rátája tendenciózusan magasabb volt (92,4% és 100%). 31 esetben (33,7%) a tű átmosásával nyert minta citológiai vizsgálata megerősítette a diagnózist, sőt egye esetben csak ezen alapult a vizsgálat diagnosztikus értéke. Szövetteni minőségű mintát 60 esetben sikerült nyerni, és ebben a tekintetben az SS és SP technika között nem volt különbség (50,0% és 53,3%). Szignifikáns eltérés mutatkozott a csoportok között a szövettani minták diagnosztikus értéke tekintetében (58,7% és 63,2%). Az EUH-FNA mintavétel diagnosztikus értékét a vizsgáló személye, a tű típusa, a tumor mérete és lokalizációja nem befolyásolta.

A szúrásokként nyert kenetpárok átlagos száma szignifikánsan magasabb az SS technika esetén (3,56; tartomány 1-9,5; medián 3,5) az SP technikával összevetve (1,84; tartomány 0-7,5; medián 1,5), valamint az SS technika számottevően növelte a vérességet (1,50 és 2,19;  $p < 0,001$ ). A sejtdússág nem

tért el szignifikánsan a csoportok között (1,58 és 1,37;  $p=0,2554$ ). Ezzel szemben, a diagnosztikus kenetpárok aránya magasabb az SP technika esetében (41,8% és 30,0%;  $p=0,003$ ).

72-ből 69 esetben a diagnosztikus EUH-FNA mintavétel patológiai értékelése pancreas tumort mutatott, melyek közül a ductalis adenocarcinoma volt a leggyakoribb (64,1%). 5 esetben alacsony grádusú és egy esetben magas grádusú neuroendocrin tumor fordult elő (6,5%), de ez utóbbi kórboncolása során azonban ductalis adenocarcinoma igazolódott. Egy esetben észleltünk peccsétgyűrűsejtes carcinomát a szövettani vizsgálat során. Ismételt hisztológiai vizsgálat (5 kórboncolás, 8 műtéti reszekátum, 2 transcutan hengerbiopszia) erősítette meg a végső diagnózist 14 esetben, míg a fennmaradó 55 esetben a klinikai lefolyás alapján határoztuk meg a végső diagnózist. Egy EUH-FNA vizsgálaton alapuló idült pancreatitis diagnózisnál a Whipple műtét reszekátuma pancreas intraepithelialis neoplázia 1B-t mutatott a krónikus pancreatitis mellett. A 14 nem diagnosztikus esetből 5-ben (Papanicolaou I) benignus betegséget igazoltak a későbbi vizsgálatok (1 autoimmun and 3 krónikus pancreatitis: 1 infekció). A maradék 9 esetben ductalis adenocarcinomának (N=5), epeúti carcinomának (N=1), IPMN (N=1) illetve vesesejtes carcinoma metastasisának (N=2) bizonyult. Az atípusos sejtek háttérében mindössze egy esetben találtunk végül benignus betegséget (autoimmun pancreatitis).

4.1.2. Az EUH-FNA SP és SS technikáival nyert kenetek eredményességének összevetése a pancreas és extrapancreaticus léziók mintavételében

201 beteget vontunk be prospektíven vizsgálatunkba, melyek közül 145 beteget soroltunk a pancreas tumor és 56 beteget (46 nyirokcsomó, 10 máj lézió) az extrapancreaticus tumor alcsoportba. A férfi és nő arány 85:116 volt. Az átlagos életkor 65,13 év volt (tartomány 19-94; medián 67).

Az Olympus EZ Shot 2 tűket szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk, mint az Echotip tűket (153 és 48;  $p<0,001$ ), és szignifikáns különbség mutatkozott a két vizsgáló vizsgálati számai között is (169 és 32;  $p<0,001$ ). A csoportok között a betegek neme, életkora, a vizsgálatot végző orvos és az alkalmazott tű tekintetében nem volt különbség.

Az EUH-FNA vizsgálatok során átlagosan 3,19 (tartomány 2-7; medián 4) szúrásra került sor, melyeknél az SS és SP technika aránya közel azonos volt (1,98 [tartomány 1-4; medián 2] és 1,94 [tartomány 1-5; medián 2]). A teljes technikai sikerességi ráta 100% volt. A mintavételi technikától független diagnosztikus pontosság 88,28% volt a pancreas tumorok és 75,00% az extrapancreaticus tumorok esetében, és ugyancsak magas volt a szenzitivitás, specificitás és PPV is. 42 esetben (20,90%) a diagnózis csak a citológiai minták eredményén alapult, míg a maradék 159 esetben (79,10%) szövettani és citológiai minta is rendelkezésre állt. A végső diagnózis jóindulatú betegség volt 24 esetben (11,94%). Az EUH-FNA vizsgálat a carcinoma diagnózist erősítette az pancreas tumor alcsoport eseteinek 90,34%-ban, míg ez az extrapancreaticus tumor alcsoportban 82,14% volt.

A technikai sikerességi ráta egyaránt magas volt pancreas és extrapancreaticus tumorok esetén is. A pancreas tumor alcsoportban a mintavételi technikák között nem volt különbség a diagnosztikus

pontosság, szenzitivitás, specificitás és a szövettani minták diagnosztikus értéke között. Ezzel szemben az extrapancreaticus tumor alcsoportban az SS technika számottevően magasabb diagnosztikus pontosságot ért el. A diagnosztikus pontosság (69,70% és 79,41%;  $p=0,699$ ), a technikai sikeresség (100% és 98,24%;  $p=0,998$ ) és az SS technikával nyert kenetek minőségi mutatói (sejtdússág:  $1,09\pm 1,10$  és  $1,14\pm 1,10$ ,  $p=0,811$ ; véresség:  $2,00\pm 0,90$  és  $2,07\pm 0,85$ ,  $p=0,678$ ; kenetpárok átlagos száma:  $3,21\pm 1,78$  és  $3,21\pm 1,95$ ,  $p=0,994$ ; diagnosztikus kenetpárok aránya: 32,45% és 35,38%,  $p=0,666$ ) nem mutatott eltérést a két vizsgáló között. Ezzel szemben, számottevő vizsgálófüggőség igazolódott a technikai sikeresség (81,82% és 97,06%;  $p<0,001$ ) és az SP technikával nyert kenetek minősége tekintetében (sejtdússág:  $1,03\pm 1,26$  és  $1,48\pm 1,20$ ;  $p=0,061$ ; véresség:  $1,12\pm 0,89$  és  $1,57\pm 0,84$ ;  $p=0,011$ ; kenetpárok átlagos száma:  $0,98\pm 0,71$  és  $1,85\pm 1,10$ ;  $p<0,001$ ; diagnosztikus kenetpárok aránya: 43,31% és 48,00%;  $p=0,597$ ), de diagnosztikus pontosság (63,64% és 78,82%;  $p=0,099$ ) nem különbözött. Az alcsoport analízis SS technika esetében nem mutatott különbséget a vizsgálók között. A tú típusa nem befolyásolta az SS és SP technikával nyert kenetek jellemzőit.

	PANCREAS TUMOR (N=145)			EXTRAPANCREATICUS TUMOR (N=56)		
	LASSÚ VISSZAHÚZÁS	STANDARD SZÍVÓERŐ	<i>p</i> -érték	LASSÚ VISSZAHÚZÁS	STANDARD SZÍVÓERŐ	<i>p</i> -érték
<b>Technikai sikerességi ráta</b>	134 (92,41%)	142 (97,93%)	0,788	52 (92,86%)	56 (100%)	0,869
<b>Szűrásonként nyert kenetpárok átlagos száma</b>	$1,74\pm 1,09$ (0-8; med. 1,5)	$3,19\pm 1,82$ (0-10; med. 3)	<0,001	$1,62\pm 1,11$ (0-6; med. 1)	$3,28\pm 1,19$ (1-9; med. 2,5)	<0,001
<b>Diagnosztikus kenetpárok aránya</b>	46,69%	36,33%	0,002	49,17%	30,67%	<0,001
<b>Hisztológiai minta nyerésének aránya</b>	96 (66,21%)	94 (64,83%)	0,623	44 (78,57%)	45 (80,36%)	0,999
<b>Hisztológiai minták diagnosztikus értéke</b>	73 (76,04%)	73 (77,66%)	0,999	32 (72,72%)	31 (68,89%)	0,999

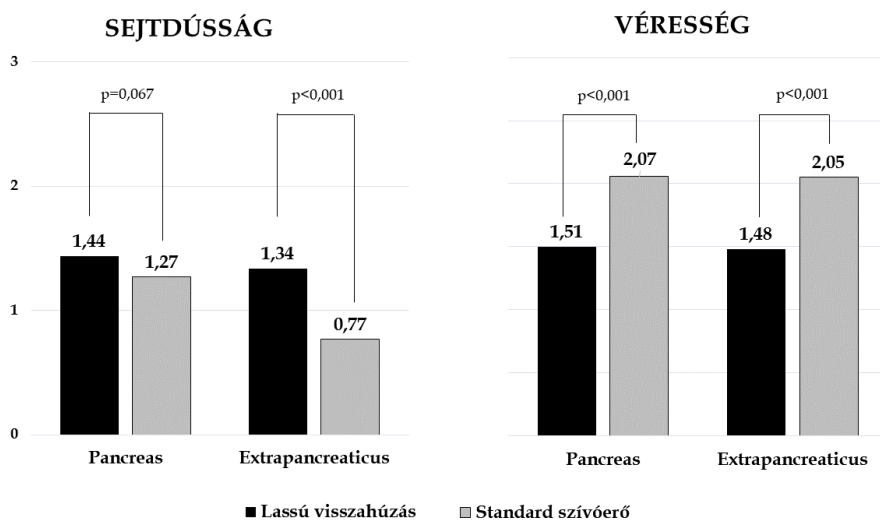
1. Táblázat: Az EUH-FNA SP és SS technikáinak eredményessége a pancreas és extrapancreaticus daganatok mintavétele esetében

	PANCREAS TUMOR (N=145)			EXTRAPANCREATICUS TUMOR (N=56)		
	LASSÚ VISSZAHÚZÁS	STANDARD SZÍVÓERŐ	ÖSSZESEN	LASSÚ VISSZAHÚZÁS	STANDARD SZÍVÓERŐ	ÖSSZESEN
<b>Szenzitivitás</b>	81,06%	83,33%	88,64%	68,10%	54,17%	72,34%
<b>Specificitás</b>	84,62%	84,62%	84,62%	88,89%	100%	88,89%
<b>NPV</b>	31,43%	33,33%	42,31%	34,78%	26,67%	38,10%
<b>PPV</b>	98,17%	98,21%	98,32%	96,97%	100%	97,14%
<b>Pontosság</b>	81,38%	83,45%	88,28%	71,41%	60,71%	75,00%

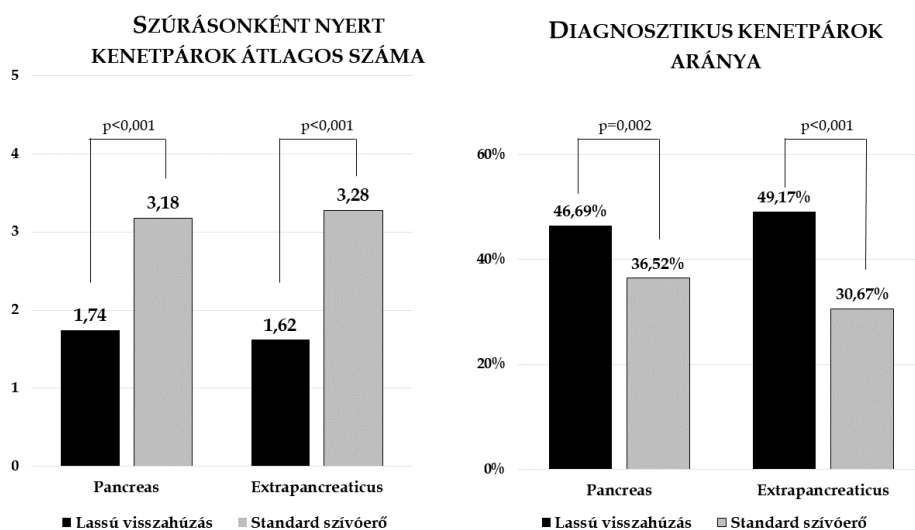
2. Táblázat: Nem igazolódott szignifikáns különbség az EUH-FNA SP és SS technikái között a diagnosztikus pontosság tekintetében a pancreas és az extrapancreaticus daganatok esetében



Az SS technika szignifikánsan magasabb szúrásoként nyert kenetpárt eredményezett pancreas és extrapancreaticus tumorok esetén egyaránt, ugyanakkor ez számottevően növekedett vérességgel és csökkent diagnosztikus kenetpár aránnyal járt. A megnövekedett szívóerő nem befolyásolta a sejtdúságot pancreas tumorok esetén, de extrapancreaticus daganatokban a megnövekedett vérszennyezettség fedte a tumorsejteket csökkentve a sejtdúságot.



1. Ábra: A minták minőségének jellemzése a sejtdúság és véresség alapján



2. Ábra: A minták minőségének jellemzése a szúrásoként nyert kenetpárok átlagos száma és a diagnosztikus kenetpárok aránya alapján

Enyhe EUH-FNA-val összefüggő szövődményt 5 esetben észleltünk (2,49%). A pancreas tumor alcsoportban 4 betegnél (2,76%) háromszoros emelkedés mutatkozott a szérum amiláz értékben 24 órával a mintavételt követően, mely három esetben nem okozott klinikai tüneteket. Ez extrapancreaticus tumor alcsoportban egy esetben (1,56%) enyhe peritonitis alakult ki máj mintavételt követően jelentős fokú ascitissel rendelkező betegnél. Súlyos szövődményt nem tapasztaltunk.

#### **4.2. Az endoszkópos SEMS implantáció eredményességének, biztonságosságának és költséghatékonyságának értékelése a felső tápcsatornai daganatok palliációjában**

5.3.1 A nyelőcső SEMS implantáció sikerességének és szövődmenyrátájának értékelése, valamint a stent szövődmenyekkel összefüggő ismételt endoszkópos intervenciók szükségességének és eredményességének meghatározása

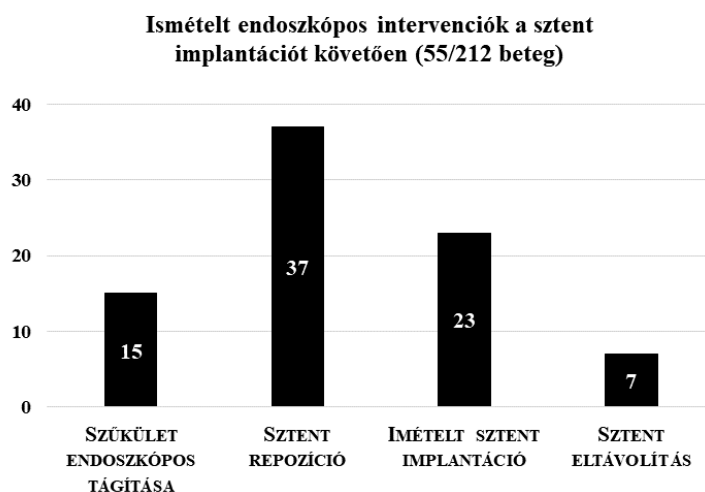
A 212 beteget vontunk be a vizsgálatba, akiknél 238 SEMS implantációra került sor tumoros nyelőcső szűkület miatt, mely döntően primer nyelőcsőrák (83,49%) és tüdőrák (13,68%) következtében alakult ki. A sztentelés időpontjában 33 esetben már TEF is létrejött.

Az első SEMS implantáció technikai sikerességi rátája 99,06% volt. Két esetben a cardia sztent spontán migrált a gyomorba közvetlenül a beültetést követően és repositionálásra nem volt lehetőség. Egy esetben a kialakult retrosternalis fájdalom és perzisztáló dysphagia miatt a beteg a SEMS-et nem tolerálta, három esetben pedig súlyos szövődmeny alakult ki (arrhythmia, pneumonia) a sztent eltávolítását szükségessé téve. Ezek miatt a funkcionális sikerességi ráta 97,64%-ra csökkent. A beavatkozással összefüggő halálozás 1,26% volt. 84 esetben (13,6%) alakult ki szövődmeny. A retrosternalis fájdalom (13,68%) és a sztent migráció (6,57%) volt a leggyakoribb korai szövődmeny, mely kevesebb, mint 4 héttel a beavatkozás után jelent meg. Fatális komplikáció 3 esetben alakult ki. Egy beteg elhunyt 24 órával a sztent implantációt követően aspirációs pneumonia, légzési elégtelenség és septicus sokk miatt. Két betegnél lépett fel malignus supraventricularis tachycardia okozta kardiovaszkuláris instabilitás közvetlenül a sztent behelyezését követően. A sztent azonnali eltávolítása és intenzív osztályos kezelés ellenére mindkét két meghalt. A 4 hetet meghaladó utánkövetés során a leggyakoribb hosszútávú szövődmeny a tumortúlnövés, illetve tumorbetörés okozta sztent elzáródás (15,09%), migráció (10,38%) és TEF képződés (7,08%) volt. Nem találtunk összefüggést a szövődmenyek kialakulása és a beteggel, illetve vizsgálattal összefüggő tényezők között (nem, életkor, daganat típusa, lokalizációja, nyelőcső tágítás szükségesség a sztentelés során, a sztent fedettsége, TEF a sztentelés időpontjában).

55 esetben (25,94%) ismételt endoszkópos beavatkozásra volt szükség. 16 esetben az első endoszkópia 24-48 órával a sztent implantáció után vált szükségessé korai SEMS migráció (N=12), supraventricularis tachycardia (N=2), dyspnoe (N=1) és tűrhetetlen retrosternalis fájdalom (N=1) miatt. Ebben a csoportban többszöri endoszkópiára került sor minden második beteg utánkövetése során. Azoknál a betegeknél, akiknél a korai posztimplantációs periódus (24-48 óra) szövődmenymentes volt, átlagosan 1,98 (tartomány 1-6; medián 2) reintervenciót végeztek 13,58 héttel (tartomány 1,5-48; medián 11 hét) az első sztent implantációja után. Ismételt SEMS beültetésre 23 esetben került sor: 21 beteg kapott kettő, egy beteg három és egy beteg négy SEMS-et migráció (N=7), okklúzió (N=10) vagy új TEF képződése (N=8) miatt. Szövődmeny miatti sztent eltávolítás (arrhythmia, retrosternalis fájdalom, migráció) elkerülhetetlen volt 7 esetben. Az 55 szövődmenyes betegből 48-nál (87,27%) a szájon át történő táplálás endoszkópos beavatkozásokkal megoldható volt, 6 esetben átmeneti vagy

tartós enterális táplálás vált szükségessé nasogastricus szonda illetve percutan endoszkópos gastrostoma (PEG) segítségével.

Nem találtunk szignifikáns összefüggést a klinikai, illetve beavatkozással összefüggő tényezők (nem, életkor, daganat típusa, lokalizáció, nyelőcső tágítás szükségessége a sztentelés során, a sztent fedettsége, TEF a sztentelés időpontjában) és az ismételt intervenciók szükségessége között.



**3. Ábra:** Ismételt endoszkópos beavatkozások a nyelőcső sztent implantációt követően.

4.2.1. A SEMS és a PS terápiás hatékonyságának és költséghatékonyságának összevetése a primer malignus epeúti obstrukciók kezelésében

74 beteget vontunk be a vizsgálatba, akik primer malignus epeúti obstrukció miatt sztent implantáción estek át. Közülük 37-37 beteget soroltunk a PS illetve SEMS alcsoportokba. A férfi és nő arány 40:34 volt. A vizsgálat időpontjában a betegek átlagos életkora 67,64 év (tartomány 25-94; medián 68) volt. Az epeúti szűkületet 46 esetben (61,62%) pancreas carcinoma, 13 esetben (17,57%) primer epeúti tumor és 5 esetben (6,76%) Vater-papilla tumor okozta. A fennmaradó 10 betegnél (13,51%) más szervek nyirokcsomó áttéte komprimálta az epeutat. Az alcsoportokban a betegek (nem, életkor) és daganat (szűkületet okozó tumor, szűkület lokalizációja, távoli áttét, onkológiai kezelés) klinikai jellemzői nem mutattak szignifikáns eltérést.

	SEMS	PS	p ÉRTÉK
Technikai sikerességi ráta (%)	100	97,29	
Funkcionális sikerességi ráta (%)	94,59	86,49	
Átlagos sztent átjárhatósági idő (hét)	19,11	8,29	<b>0,0041</b>
Szövődményráta (%)	37,84	56,76	0,16
Hospitalizációk száma	1,18	2,32	<b>0,05</b>
Hospitalizációk időtartama (nap)	10,89	13,7	0,19
Ismételt intervenció (beteg)	17	27	<b>0,033</b>

**3. Táblázat:** A SEMS és PS klinikai jellemzőinek összevetése

A technikai és funkcionális sikerességi ráta SEMS és PS esetében is hasonlóan magas volt és független a sztent típusától. Funkcionális elégtelenség a SEMS alcsoportban 2 esetben (5,41%) jelentkezett, míg ennek aránya 13,51 volt a PS esetében (N=5). A sztenttel összefüggő halálozás 0,014% volt: egyetlen beteg hunyt el cholangiosepsis miatt kevesebb, mint egy héttel az ERCP-t követően. A szövődésményráta alacsonyabb volt SEMS esetén, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A sztent elzáródás volt a leggyakoribb komplikáció az átlagos 23,41 hetes (tartomány 1-86; medián 16) utánkövetés során. A PS csoportban 31-nél, míg a SEMS csoportban 28-nál tudtuk értékelni a sztent átjárhatósági időt. Ez szignifikánsan hosszabb volt SEMS esetében.

A SEMS csoportban az epeúti sztent komplikációval összefüggő ismételt kórházi felvételek és az ismételt intervenciók aránya számottevően alacsonyabb volt a PS-sel összevetve, de a kórházi ápolás időtartamában nem volt mutatkozott eltérés. A PS alcsoportban többes sztentelés megnövelte azátjárhatósági időt, így két sztent esetén ez 7,68 hétről 10,75 hétre emelkedett.

A sztent komplikációk az esetek 78,30%-ában endoszkópos úton kezelhetőek voltak: ismételt ERCP vizsgálatra, újabb sztent implantáció vagy sztent csere történt. Percutan epeúti drenázsra volt szükség 4 esetben mindkét csoportban, míg PS esetében gyakrabban kellett sebészi beavatkozás (13 eset vs. 2 eset).

A SEMS csoportban, 13 alkalommal (62,16%) fedetlen, 8 esetben (21,62%) részlegesen fedett és 5 alkalommal (13,51%) teljesen fedett sztent beültetésére került sor. A PS csoportban átlagosan 1,32 sztent implantáció történt az első ERCP során: egyetlen sztent 26 esetben, kettő sztent 10 esetben és 3 sztent egy esetben. Ehhez hasonlóan, a további ERCP vizsgálatok során is átlagosan 1,38 PS-t helyeztek be egyidejűleg.

Nem találtunk szignifikáns különbséget a malignus epeúti obstrukció teljes ellátási költségében a két csoport között (SEMS: 499.329 HUF és PS: 512.793 HUF,  $p=0,848$ ; egy betegre vonatkoztatott különbség: 13.464 HUF). Amennyiben a betegek túlélési ideje meghaladta a két hónapot, a SEMS csoportban a kumulatív költség alacsonyabb volt, mint a PS csoportban.

## **5. MEGBESZÉLÉS**

Az EUH-FNA SP és SS technikáinak hatékonyságát szimultán értékelő két prospektív tanulmányunkban a módszerek közötti különbséget nemcsak a diagnosztikus pontosság, hanem a nyert kenetek és szövetminták minőségi mutatói alapján is meghatároztuk. A tanulmányok legfontosabb előnye, hogy külön-külön értékeli, majd összeveti mindkét módszert az eltérő jellemzőkkel rendelkező szervek EUH-FNA mintavétele során, de a két technikát ugyanazon beteg daganata esetén értékeli, ezáltal kiküszöböli a tumorok eltérő tulajdonságiból (méret, lokalizáció, vaszkularizáltság, szöveti keménység) és diagnosztikus folyamatból (premedikáció, endoszkóp, tű típusa és átmérője, endoszkópos orvos, asszisztens, patológus, stb.) eredő potenciális befolyásoló tényezőket. Kutatásunknak azonban vannak limitációi. Egyrészt ezek egycentrumos kohorsz vizsgálatok két vizsgáló orvos részvételével, melyekbe relatív alacsony számú beteg került bevonására randomizáció

nélkül. A vizsgálati protokoll pontosan definiálta az SP és SS technikák kivitelezését, de nem határozta meg a vizsgálati módszerek alkalmazási sorrendjét, ez a vizsgáló orvos preferenciáján múlt. Mindemellett, a résztvevő patológus a kenetek értékelése során tudta, mely technikát használták az adott minta kinyeréséhez.

Eredményeinkhez hasonlóan, a közelmúltban publikált tanulmányok sem találtak szignifikáns különbséget az SP és SS technika között a diagnosztikus pontosság tekintetében pancreas daganatok esetén, ugyanakkor hangsúlyozták, hogy az 22G tűvel SP technika által generált alacsonyabb szívóerő javíthatja a kenetek minőségét, mely megnyilvánul a szövetfragmentumok magasabb arányában, fokozott sejtdússágban és alacsonyabb vérességben. Ezzel szemben Puri és munkatársai magasabb szenzitivitásról és NPV-ről számoltak be SS technika alkalmazásával (85,7% és 66,7%), de megnövelte a nyert kenetek számát ( $17,8 \pm 7,1$  és  $10,2 \pm 5,5$ ;  $p=0,001$ ) és a vérességet. Lee és munkatársainak prospektív tanulmánya vitatta ezt, mivel szignifikánsan jobb diagnosztikus pontosságot észlelt SP technika esetében (88% és 71%,  $p=0,044$ ). Nakai és munkatársai az SP és SS technikák között csak 25G tűk alkalmazása esetén találtak (90% és 67%). Chen és munkatársai négy típusú szívóerő hatékonyságát (SP technika, SS technika 5 ml, 10 ml illetve 20 ml vákuummal) értékelték egy retrospektív vizsgálatában, melyben a citológiai minták diagnosztikus pontossága (90,3% és 63,2% és 58,8% és 55,6%,  $p=0,019$ ), a szenzitivitás (88,2% és 41,7% és 40,0% és 36,4%,  $p=0,009$ ) és a vér kontamináció ( $\geq 2$  pontérték: 29,0% és 52,6% és 70,6% és 72,2%,  $p=0,003$ ) tekintetében mutatkozott szignifikáns különbség.

Vizsgálatunk megerősítette, hogy a mintavétel diagnosztikus pontossága és szenzitivitása nem különbözött szignifikánsan a pancreas tumorok esetén az SP és SS technika alkalmazásakor, ugyanakkor számottevő csökkenést figyeltünk meg az extrapancreaticus daganatok (nyirokcsomó, máj) mintavétele során SS technika esetén. Habár az EUH-FNA optimális mintavételi technikáját pancreas daganatokban számos tanulmány értékelte, mindössze néhány foglalkozott a többi szerv esetében az EUH-FNA technikai aspektusaival. Wallace és munkatársai 42 lymphadenomegalia miatt történt EUH-FNA mintavétel eredményeit értékelve arra következtetésre jutott, hogy az SS technika növeli a sejtdússágot, de rontja a vérességet a vákuumszívás alkalmazása nélkül végzett vizsgálatokhoz képest, ezért nem javította érdemben a korrekt diagnózis felállításának valószínűségét (OR 1,52: 95% CI [0,81-2,85]). Bansal és munkatársainak randomizált kontrollált vizsgálata 300 nyirokcsomó és 65 pancreas lézió EUH-FNA mintavételének eredményét értékelve azt találta, hogy szignifikánsan több kenetpár és véralvadék nyerhető SS technika a SP technikával és a szívóerőt nem használó technikával összevetve. A diagnosztikus pontosság viszont hasonlóan magas volt minden csoportban (91%, 91% és 94%,  $p=0,67$ ), de ellentétben a mi eredményeinkkel, a nyirokcsomó és a pancreas daganatok EUH-FNA mintavétele esetén már nem különbözött szignifikánsan az SP és SS technika hatékonysága.

Az EUH-FNA során hagyományos tűket használva is képesek lehetünk citológiai mellett hisztológiai minőségű minták vételére is. A szövethengerekből nagyobb számban végezhető

immunhisztokémiai reakciók gyakran szükségesek a pontos diagnózis felállításához benignus léziók, ritka daganatok vagy metastasisok esetében. Tanulmányunkban szövetfragmentumokat a pancreas és extrapancreaticus daganatok esetében is azonos arányban nyertünk az SP és az SS technikák alkalmazásával. Ez korrelált a korábbi prospektív tanulmányok eredményével. Kida és munkatársai 83%-os szövetminta kinyerési rátát értek el, melynek 85%-os diagnosztikus pontossága volt. Habár szignifikánsan magasabb arányban sikerült citológiai minőségű mintát nyerniük, nem találtak statisztikai különbséget a citológiai és hisztológiai minták diagnosztikus pontosságában 22G FNA tűk esetén (66% és 75%). Park és munkatársai arra következtettek, hogy az együttes értékelésük szenzitívebb, mint a citológia vagy hisztológia önmagában (81,8% és 69,8% és 67,2%;  $p < 0,01$ ). Wang és munkatársai a szívóerő és a szövetfragmentumok diagnosztikus pontosságának összefüggését vizsgálva arra következtettek, hogy hogy 5 ml szívóerő alkalmazásával jobb hisztológiai diagnosztikusság érhető el, mint SP technika és 10 ml vákuum használatával. Hucl és munkatársai szignifikánsan kevesebb szűrással nyertek megfelelő szövetet 22G ProCore tűk alkalmazása esetén hagyományos 22G tűkkel összevetve ( $1,2 \pm 0,5$  és  $2,5 \pm 0,9$ ;  $< 0,001$ ), de a diagnosztikus pontosság összességében nem mutatott releváns különbséget. Vanbiervliet és munkatársai megerősítették ezt, valamint igazolták, hogy a minta minősége szignifikánsan jobb volt a 22G ProCore tűk használata esetén.

212 beteg bevonásával készült retrospektív obszervációs vizsgálatunk megerősítette, hogy a nyelőcső SEMS implantáció egyszerűen kivitelezhető, biztonságos és hatékony eljárás a nyelőcső malignus szűkületeinek és malignus TEF kezelésében. A SEMS implantáció fontossága a malignus nyelőcső obstrukció kezelésében megkérdőjelezhetetlen, mivel a nyelési nehezítettség azonnali és potenciális hosszútávú megszűnését eredményezi. Habár a korábbi tanulmányok rávilágítottak arra, hogy magas sztenteléssel összefüggő komplikációkkal kell számolni, de ezek gyakorisága az egyes publikációkban széles határok között, 22-50% között változik függően a tumor lokalizációjától, TEF meglététől, a konkomittáns onkológiai kezeléstől, daganat vaszkularizáltságától és a sztent jellemzőitől. A felső oesophagealis szűkületek sztentelése jelenti a legnagyobb kihívást, mivel fájdalom és idegentest érzés jelentkezhethet, valamint emelkedik az új TEF kialakulásának és aspirációs pneumoniának a kockázata. Ebben a lokalizációban speciális sztentek használata szükséges, melynek proximális vége 2 cm-es távolságot kell, hogy tartson a felső oesophagealis sphinctertől. A 104 felső harmadi nyelőcső tumor miatt SEMS implantáción átesett beteg klinikai adatait értékelő retrospektív tanulmány azt mutatta, hogy a SEMS ebben a lokalizációban is biztonságos és hatékony tud lenni, és nem emelkedik a szövődmények kockázata az alsó harmadi sztentelésekhez képest. A speciális, új típusú sztentek csökkenthetik bizonyos szövődmények esélyét, mint például a reflux esélyét az antireflux billentyűs sztentek, illetve a cardia esernyő sztentek. A korábbi tanulmányok eredményei jobb hosszútávú eredményességet igazoltak a parciálisan fedett, illetve fedett sztentek esetén a fedetlenekkel összevetve. A speciális sztentek megfelelő megválasztásával csökkenthetőek lehetnek a rövid- és hosszútávú

szövődmények. Saját betegeinknél teljesen fedett SEMS-et alkalmaztunk leggyakrabban (részlegesen fedett 16,39% és teljesen fedett 83,11%), és minden cardia és felső harmadi tumor esetében speciális sztentet ültettünk be. Szövődményt 84 esetben (39,62%) tapasztaltunk, mely nem mutatott összefüggést a tumor típusával, lokalizációjával, a sztent implantáció során szükséges nyelőcső tágítással, sztent fedettségével, valamint a TEF meglétével. Ezt a különbséget a korábbi vizsgálatokkal összevetve a rizikófaktorok tekintetében a vizsgálat retrospektív jellege és a komplikációk relatív alacsony száma okozhatja, ugyanakkor azt is sugallhatja, hogy betegeinknél a megfelelő sztent típust alkalmaztunk.

Tanulmányunk rávilágított arra, hogy a SEMS szövődmények döntő többsége endoszkópos úton sikeresen kezelhető (ismételt sztent implantáció, szűkület tágítása, sztent repozíció). Homann és munkatársai 133 inoperábilis nyelőcső tumor miatt kezelt beteg adatait értékelve azt találták, hogy szövődmény 53,4%-ban (133-ból 77 esetben) jelentkezett, de ezeket sikeresen tudták kezelni a szűkület tágításával (24%), ismételt sztent implantációval (27%), lézer terápiával (16%), és/vagy tápszonda behelyezésével (19%). Az ismételt endoszkópos intervención átesett várható élettartama szignifikánsan magasabb volt ( $222\pm 26$  nap és  $86\pm 14$  nap,  $p < 0,001$ ). A betegek harmadában visszatérő dysphagia jelentkezett a sztent tumor benövése vagy ránövése miatt, nem tumoros eredetű, granulációs szövet okozta szűkület vagy falat elakadása miatt. A sztent elzáródás esetén a sztent repozíció, argon plazma koaguláció, a sztent cseréje vagy újabb sztent beültetése egyaránt hatékonyan visszaállíthatja a nyelőcső átjárhatóságát. A sztent migráció incidenciája 4 és 36% között változik. Ez lehet tünetmentes vagy manifeszt is, megnyilvánulhat mellkasi fájdalom, nyelési nehezítettség vagy légszomj formájában is. Ezekben az esetekben a megoldást a sztent pozicionálása vagy eltávolítása másik sztent implantációjával jelentheti. Tanulmányukban az 55 szövődményes esetből 48-nál (87,27%) a szájon át történő táplálást az ismételt endoszkópos beavatkozással helyre tudtuk állítani.

A TEF kialakulására leggyakrabban a sztent proximális és disztális végénél kell számítani, melyért a lokális irritáció, radiális nyomóerő és kompressziós nekrosis okoz. Shin és munkatársai tanulmánya rávilágított arra, hogy a SEMS implantáció klinikailag sikeres a TEF esetek 90%-ában, de az utánkötés során minden harmadik betegnél újabb fisztula jött létre. Vizsgálatunkban mi is azt találtuk, hogy az új fisztula képződés esélye magasabb azoknál a betegeknél, akiknél az első SEMS beültetésénél már jelen volt TEF. A 11-ből 8 esetben (72,73%) az új fisztula a sztent repozicionálásával és/vagy új sztent beültetésével lehetővé tette a beteg szájon át való táplálását. Retrosternalis fájdalom gyakran jelentkezett a sztentelés után, de ez általában enyhe vagy középsúlyos volt, és ópiát típusú analgetikum adásával uralni lehetett. A minor szövődmények aránya széles határok között változik a tanulmányokban, 13% és 60% között függően a kritériumok szigorúságától. eredményeink korrelálnak a korábbi vizsgálatokéval: 29 betegnél (13,68%) tapasztaltunk retrosternalis fájdalmat, de csak kettő esetben igényelt endoszkópos ellátást, illetve sztent eltávolítást (6,89%).

A plasztik és fém epeúti sztentek eredményességét és költséghatékonyságát összevető retrospektív vizsgálatunk azt mutatta, hogy a SEMS átjárhatósági ideje közel kétszeres a PS

átjárhatósági idejével összevetve, mely összhangban van a korábbi klinikai vizsgálatok eredményeivel. Moole és munkatársai 2016-ban publikált metaanalízise négy retrospektív és hét randomizált kontrollált tanulmány 984 betegének adatát értékelve kimutatta, hogy a SEMS átjárhatósági ideje (medián 167,7 nap; 95% CI: 159,2-176,3) magasabb a PS-sel összevetve (medián, 73,3 nap; 95% CI: 69,8-76,9), és alacsonyabb az elzáródás (OR: 0,48; 95% CI: 0,34-0,67) és reintervenciós ráta (OR: 1,1; 95% CI: 0,9-1,3), mint PS esetén (OR: 1,7; 95% CI: 1,5-1,9). A randomizált kontrollált tanulmányok összesített értékelése a PS és SEMS között nem igazolt különbséget a betegek túlélése (súlyozott átlagos különbség: 0,67 hónap; 95% CI: -0,66-1,99) és a 30 napos halálozási rizikóhányados (0,80; 95% CI: 0,52-1,24) tekintetében, de a tünetmentes túlélés a 6. hónapban magasabb volt (OR: 5,96; 95% CI: 1,71-20,81).

A korai klinikai vizsgálatok és metaanalízisek azt sugallták, hogy a SEMS implantáció költséghatékonysági szempontokat figyelembe véve csak akkor megfelelő választás, ha a beteg várható túlélési ideje meghaladja a 4 hónapot. Az ESGE 2012-ben megjelent irányelve szerint elsőként 10 Fr átmérőjű PS implantációja javasolt, amennyiben a malignus diagnózis még egyértelműen nem alátámasztott vagy a beteg várható túlélése nem éri el a 4 hónapot. Ezzel szemben több közelmúltban publikált tanulmány demonstrálta, hogy PS és SEMS implantáció egy betegre vonatkoztatott összköltsége nem tér el a rövid (3 hónapos) túlélés, illetve a metastaticus betegség esetén sem annak ellenére sem, hogy a SEMS beültetés induló költsége magas. Továbbá, az inoperábilis malignus epeúti obstrukcióban szenvedő betegek általános és betegség specifikus életminősége hosszútávon jobb SEMS esetén. Emellett, a SEMS elzáródás kezelését értékelő német retrospektív tanulmány nem talált különbséget a két sztent típus között a második sztent medián összesített átjárhatósági ideje (SEMS: 88 nap, PS: 143 nap;  $p=0,069$ ), medián reintervenciós ráta (SEMS: 53,4%, PS: 40,0%;  $p=0,501$ ) és az egy betegre vonatkoztatott medián költség (SEMS: 5.145€, PS: 3.473€;  $p=0,803$ ) tekintetében.

Az új bizonyítékok fényében az ESGE 2017-ben megjelent irányelve már a SEMS implantációt javasolja palliatív megoldásként a malignus extrahepaticus epeúti obstrukcióban függetlenül a beteg várható túlélési idejétől. Saját tanulmányunk megerősítette, hogy a PS használata költségek tekintetében sem előnyösebb SEMS-nél a rövid túlélés esetén sem ( $\leq 2$  hónap), de az ismételt kórházi felvételek és endoszkópos intervenció száma magasabb. Még jelenleg is vitatott, hogy melyik SEMS típus a legmegfelelőbb a malignus epeúti szűkületek kezelésére. A metaanalízisek nem mutattak ki szignifikáns különbséget a fedett és fedetlen sztentek között a túlélési haszon, az összesített szövődményráta, a sztent elégtelenség és az első sztent átjárhatósági ideje között. Ugyanakkor több tanulmány sugallja, hogy a fedett SEMS alacsonyabb daganat benövési kockázattal jár, de magasabb a végeknél a tumortúlnövés, epehomok képződés, sztent migráció és intervenciót követő cholecystitis esélye. Vizsgálati csoportunkban a sztentek fedettsége nem befolyásolták a technikai és funkcionális sikerességi rátát, stent átjárhatósági időt, szövődményrátát és a költséghatékonyságot sem.



## 6. KONKLÚZIÓ

Az EUH-FNA mintavételi lehetőségeit összevető két prospektív tanulmányunk kimutatta, hogy az SP technika hatékony és az SS technikával megegyező technikai sikerességi rátájú és diagnosztikus értékű metodika, továbbá az általa létrehozott alacsonyabb szívóerőnek köszönhetően a tumor szöveti keménységétől függetlenül jobb kenetminőség eredményez. A két technikánál a kenetek sejtdúsága és az összefüggő szövetfragmentumok nyeresének aránya megegyezik, ugyanakkor az SP technika esetén az alacsonyabb vér kontamináció és a kenetpárok kisebb száma gyorsabbá és költséghatékonyabbá teszi a patológiai diagnosztikát. Emellett az SS technikával generált nagyobb szívóerő csökkenti a diagnosztikus pontosságot extrapancreaticus daganatoknál, ezért a puha tumorok és szervek esetében beleértve a nyirokcsomókat és a máj daganatait is az SP technikát javasoljuk első mintavételi módszerként. A szolid pancreas daganatoknál ugyancsak ideális lehet első választásként, mely kiegészíthető SS technikával is, amennyiben hisztológiai mintára van szükség, vagy a kenetek a makroszkópos megjelenésük alapján nem tűnnek megfelelőnek a diagnózis felállítására. Figyelembe kell venni ugyanakkor az SP technika vizsgálófüggőségét is, mely bizonyos szempontból előnyös tulajdonságnak is tekinthető, mivel alkalmazásával a technikában járatos vizsgáló kimagaslóan jó diagnosztikus pontosságot érhet el. Ezzel ellentétben az SS technika előnye, hogy kompenzálja a vizsgálok közötti különbségeket.

A nyelőcső SEMS implantáció szövődményrátáját befolyásoló tényezőket és az ezek kezelésére irányuló ismételt endoszkópos intervenciók hatékonyságát elemző retrospektív tanulmányunk azt mutatta, hogy a betegek negyedénél számolni kell valamilyen szövődmény kialakulásával. A SEMS implantáció egyszerűsége és magas sikerességi rátája ellenére a komplikációk kezelése komoly kihívást jelent. Vizsgálatunk nem azonosított egyetlen klinikai tényezőt sem, mely segíthet a magas rizikójú betegek kiemelésében. Ennek ellenére, úgy véljük, hogy az individualizált sztent választás csökkentheti nem várt események gyakoriságát és megkönnyíthetik az ismételt endoszkópos intervenciókat. A SEMS szövődmények kezelésében az endoszkópos eljárásokat javasoljuk első lépésben, mivel az esetek döntő többségében tehetővé tudják tenni ismét a beteg száján át történő táplálását. A tanulmányunkban megfogalmazott, az optimális sztent kiválasztását megkönnyítő iránymutatások csökkenthetik a betegek megterhelését és költséghatékonyabbá tehetik a szövődmények ellátását.

A retrospektív összehasonlító tanulmányunk igazolta, hogy a SEMS a műanyag sztenthez viszonyítva előnyösebb választás a primer, inoperábilis malignus epeúti obstrukció kezelésében az eredményesség, hosszabb átjárhatósági idő és költséghatékonyág alapján egyaránt. A beteg várható túlélési idejétől függetlenül javasoljuk a SEMS alkalmazását, mivel nem találtunk különbséget a sztent típusok között a kumulatív kezelési költségek tekintetében rövid túlélési idő esetében sem. Eredményeink megerősítették, hogy a többes PS implantáció és a nagyobb sztent átmérő növeli a PS átjárhatósági idejét és csökkenti a reintervenciók rátát. Ez alapján, amennyiben SEMS nem elérhető, egyidejűleg legalább kettő PS beültetését javasoljuk.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni őszinte köszönetemet mindazoknak, akik segítettek és ösztönöztek a doktori képzésem során.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Dr. Szepes Zoltánnak** támogatásáért és útmutatásáért, valamint azért, mert felbecsülhetetlen értékű betekintést nyújtott számomra a fejlett endoszkópos technikákba. Külön köszönettel tartozom továbbá **Dr. Vasas Bélának** és **Dr. Fábíán Annának** megértésükért, bátorításukért és türelmükért. Hálás vagyok a befektetett idejükért, energiájukért, ötleteikért és támogatásukért, melyekkel ösztönözték PhD. képzésemet.

Köszönettel tartozom továbbá **Prof. Dr. Molnár Tamásnak** és **Dr. Farkas Klaudiának** a segítségükért, gyakorlatias tanácsaikért és konstruktív javaslataikért. Emellett szeretném megköszönni mindazt a segítséget, melyet a Colorectalis munkacsoport tagjaitól és asszisztenseitől kaptam, **Dr. Szántó Katának**, **Dr. Rutka Mariann-nak**, **Dr. Bálint Anitának**, **Dr. Milassin Ágnesnek**, **Tóth Tibornak**, **Dr. Resál Tamásnak**, **Dr. Pigniczki Daniellának**, **Tóth-Káli Csillának** és **Pócsik Gabriellának**.

Hálás vagyok **Prof. Dr. Wittmann Tibornak**, **Prof. Dr. Ábrahám Györgynek** and **Prof. Dr. Lengyel Csabának**, a Szegedi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinikájának korábbi és jelenlegi vezetőinek, akik lehetőséget biztosítottak az intézetükben végzett tudományos munkámra.

Végül, szeretném megköszönni a **családomnak** a szeretetüket, soha meg nem szűnő támogatásukat és végtelen türelmüket és bátorításukat. Nekik szeretném ajánlani tézisémet!

## Társszerzői lemondó nyilatkozat

Co-author certification

Alulírott **Dr. Daróczy Tímea** (felelős társszerző) kijelentem, hogy **Dr. Bor Renáta** (pályázó) PhD értekezésének tézispontjaiban bemutatott - közösen publikált - tudományos eredmények elérésében a pályázónak meghatározó szerepe volt, ezért ezeket a téziseket más a PhD fokozat megszerzését célzó minősítési eljárásban nem használta fel, illetve nem kívánja felhasználni.

2020.09.12.

dátum



.....  
szerző

A pályázó tézispontjaiban érintett, közösen publikált közlemények:

- Daróczy T, Bor R, Fábíán A, Szabó E, Farkas K, Bálint A, Czakó L, Rutka M, Szűcs M, Milassin Á, Molnár T, Szepes Z. [Cost-effectiveness trial of self-expandable metal stents and plastic biliary stents in malignant biliary obstruction]. Orv Hetil. 2016 Feb;157(7):268-74. Hungarian.