

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

**AZ ENDOSZKÓPOS ULTRAHANGVEZÉRELT
FINOMTŰ-ASPIRÁCIÓS CITOLÓGIA
DIAGNOSZTIKUS ÉRTELMEZÉSE ÉS A
MALIGNITÁSI RIZIKÓ ÉRTÉKELÉSE SOLID
PANCREAS ELVÁLTOZÁSOK ESETÉN**

Ph.D. Tézis

Jelölt: Dr. Vasas Béla

Patológiai Intézet

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

Szegedi Tudományegyetem

Témavezetők:

Dr. habil. Szepes Zoltán Gábor, Ph.D.

Dr. Bor Renáta, Ph.D.

Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Centrum

Szegedi Tudományegyetem



Szeged

2024.

A tézis témájához közvetlenül kapcsolódó publikációk listája:

- I. **Vasas B**, Fábíán A, Bósze Zs, Hamar S, Kaizer L, Tóth T, Bacsur P, Resál T, Bálint A, Farkas K, Molnár T, Szepes Z and Bor R. **Comparison of risk of malignancy and predictive value of diagnostic categories defined by Papanicolaou Society of Cytopathology System and WHO Reporting System for Pancreaticobiliary Cytopathology in solid pancreatic lesions.** *Therap Adv Gastroenterol.* 2024; Publication: 35142208. Subject area and category: Scopus - Gastroenterology SJR indicator: Q1. IF: 3.9 *
- II. Bor R[#], **Vasas B[#]**, Fábíán A, Szűcs M, Bósze Zs, Bálint A, Rutka M, Farkas K, Tóth T, Resál T, Bacsur P, Molnár T, Szepes Z. **Risk Factors and Interpretation of Inconclusive Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Solid Pancreatic Lesions.** *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(17): 2841. Publication: 34129891. Subject area and category: Scopus - Clinical Biochemistry SJR indicator: Q2. IF: 3.0 ([#]Co-first authors)

1. BEVEZETÉS

A solid hasnyálmirigy-elváltozások közé részben daganatos (benignus, premalignus, malignus), részben nem daganatos betegségek sorolhatók. A solid daganatok többsége ductalis adenocarcinoma (PDAC), azonban neuroendokrin tumorok (NET), solid pseudopapilláris neoplazmák (SPN) és metasztázisok is előfordulnak. A nem neoplasztikus térfoglaló folyamatok, mint a krónikus pancreatitis és az autoimmun pancreatitis valódi daganatokat utánozhatnak és differenciáldiagnosztikai problémákat okozhatnak. Az endoszkópos ultrahang vezérelt mintavétel (EUS-TA) finomtű aspirációval (FNA) és biopsziával (FNB) döntő fontosságú ezen elváltozások kórismezésében, és a jó- és a rosszindulatú állapotok elkülönítésében. A vizsgálat magas szenzitivitással, specificitással, pontossággal és biztonságossággal rendelkezik, megkönnyítve a terápiás döntéshozatalt, beleértve a stádiumbesorolást és a sebészi reszekábilítást megítélését. Az Európai Emésztőszervi Endoszkópos Társaság (ESGE) az EUS-FNA-t ajánlja első vonalbeli mintavételi technikaként a solid pancreas elváltozások diagnosztikájában. Azonban az inkonkluzív eredmények, például a sejtszegény kenetek vagy a meghatározatlan jelentőségű atípusos sejtek jelenléte továbbra is kihívást jelent, ami megnehezíti a végleges diagnózis felállítását és késlelteti a kezelést. A kisméretű sejt- és szövetszövetminták növekvő száma a patológusok számára is

kihívást jelent a minták megfelelő és következetes interpretációjában. Ezek rávilágítanak arra, hogy minimalizálni szükséges az inkonkluzív minták arányát, és javítani kell a patológusok és a pancreasrákot kezelő multidiszciplináris csapat közötti kommunikációt, különösen akkor, ha a mintavételi eredmények nem egyértelműek.

Dolgozatom két retrospektív klinikai vizsgálaton alapul. Az első az inkonkluzív EUS-FNA eredmények előfordulásának gyakoriságát és kockázati tényezőit vizsgálja, valamint ezek klinikai kimeneteleit a malignitási kockázattal (risk of malignancy, ROM) összefüggésben. A második vizsgálat két standardizált citopatológiai leletezési rendszert hasonlít össze: a Papanicolaou Citopatológiai Társaság (PSC) rendszerét és

PSC osztályzási rendszer		WHO osztályzási rendszer	
Kategória	Specifikus léziók		Kategória
I.	Nem-diagnosztikus		Inadekvát/elégtelen/nem-diagnosztikus I.
II.	Malignitásra negatív	Kizárólag nem neoplasztikus léziók	Benignus/Malignitásra negatív II.
III.	Atípusos		Atípusos III.
IV.	Neoplasztikus		
IVa.	Neoplasztikus: benignus	SCA	Low-grade MCN, Low-grade IPMN, Low-grade PanIN, BiIN Pancreatobiliaris neoplázia – alacsony rizikó/low grade (PaN-low) IV.
IVb.	Neoplasztikus: egyéb	IPMN, MCN, PanNET, SPN, IOPN, ITPN, PanIN, BiIN	High-grade MCN, High-grade IPMN, IOPN, ITPN, High-grade PanIN, BiIN Pancreatobiliaris neoplázia – magas rizikó/high grade (PaN-high) V.
V.	Malignitás gyanúja		Malignitás gyanúja VI.
VI.	Malignus	PDAC, Acinussejtes carcinoma, PanNEC, PBL	PDAC, Acinus sejtes carcinoma, PanNET, PanNEC, SPN, PBL Malignus VII.

1. táblázat. A PSC és WHO rendszerek összehasonlítása: A pirossal jelölt elváltozások a léziók besorolásának változásait mutatják.

az Egészségügyi Világszervezet (WHO) nemrégiben publikált rendszerét. Mindkét keretrendszer segít a patológusoknak abban, hogy következetesen kategorizálják az elváltozásokat, és egységes diagnosztikai információkat nyújtsanak. A PSC rendszeren alapuló új WHO rendszer finomítja a tumorok kategorizálását, és bizonyos elváltozásokat a ROM alapján átcsoportosít és új kategóriákba sorol (1. táblázat). Vizsgálatunk értékeli és összehasonlítja a WHO és a PSC rendszerek prediktív értékét és ROM-ját a solid hasnyálmirigy-elváltozások diagnosztizálásában.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Az inkonkluzív EUS-FNA citológia klinikai jelentőségének értékelése a solid hasnyálmirigy-elváltozások diagnosztizálásában

2.1.1. *Az inkonkluzív citológiai eredményeinek gyakoriságának és prediktív tényezőinek meghatározása az első pancreas EUS-FNA mintavétel során*

2.1.2. *A betegség kimenetelének meghatározása inkonkluzív citológiai eredményekkel rendelkező betegek esetében*

2.1.3. *Az EUS-FNA mintavétel ROM-ját befolyásoló klinikai tényezők azonosítása*

2.2. A PSC és a WHO Pancreatobiliaris Citopatológiai Leletezési Rendszer által meghatározott diagnosztikai kategóriák klinikai értékének összehasonlítása solid pancreas elváltozások esetén

2.2.1. *A PSC és a WHO rendszer által meghatározott diagnosztikai kategóriák ROM-jának összehasonlítása solid pancreas elváltozások esetén*

2.2.2. *A PSC és a WHO rendszer által meghatározott diagnosztikai kategóriák prediktív értékeinek összehasonlítása solid pancreas elváltozások esetén*

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Betegek bevonása, alcsoportok meghatározása és végpontok leírása

3.1.1. *Az inkonkluzív EUS-FNA citológia klinikai jelentőségének értékelése a solid hasnyálmirigy-elváltozások diagnosztizálásában*

Ez a retrospektív, egycentrumos kohorszvizsgálat a Szegedi Tudományegyetem gasztroenterológiai központjában készült a patológiai intézettel együttműködésben. A vizsgálatba valamennyi beteget bevonásra került, akiknél 2014 januárja és 2021 decembere között solid pancreas elváltozások miatt EUS-FNA mintavétel történt. A betegeket az EUS-FNA minták diagnosztikai értéke alapján két alcsoportba soroltuk: konkluzív és inkonkluzív citológiai eredménnyel rendelkezők. Az inkonkluzív eredményeket a PSC rendszer segítségével határoztuk meg: a „nem diagnosztikus” (I) vagy „atípusos” (III) kategóriákba sorolt esetek mellett a „malignitásra negatív” (II) kategóriába sorolt azon eseteket is inkonkluzívnak definiáltuk, amelyeknél a negatív citológiai vélemény ellenére klinikailag malignitás alapos gyanúja állt fenn. Minden más PSC kategóriát konkluzív citológiai alcsoportnak minősítettünk, beleértve a „malignitás gyanúja” (V) kategóriát is, mivel a megfelelő klinikai kontextusban ezen kategória ROM értéke magas.

A vizsgálat célja az inkonkluzív eredmények rizikótényezőinek azonosítása volt, mely során beteggel kapcsolatos (életkor, nem, elváltozás helye, mérete, jó- vagy rosszindulatú diagnózis) és a beavatkozással kapcsolatos tényezőket (vizsgáló személy, tűátmérő, szúrások száma, epeúti stent jelenléte, EUS kép alapján történő diagnózis) vizsgáltuk. A ROM értéket a felállított végső diagnózis alapján határoztuk meg, amely az utánkövetés során végzett vizsgálatok (ismételt biopsziák, sebészeti beavatkozás, boncolás vagy a betegség klinikai lefolyása) eredményein alapult. A ROM érték az egyes PSC kategóriákban lévő malignus esetek számának és a kategóriába sorolt összes eset számának a hányadosa. Az álpozitív és az álnegatív eseteket a citológiai diagnózisok és a végső diagnózis összevetésével azonosítottuk. Az inkonkluzív „nem diagnosztikus” (I) és „atípusos” (III) kategóriákat valódi negatívnak tekintettük benignus végső diagnózis, és álnegatívnak malignus végső diagnózis esetén.

3.1.2. A PSC és a WHO Pancreatobiliaris Citopatológiai Leletezési Rendszer által meghatározott diagnosztikai kategóriák klinikai értékének összehasonlítása solid hasnyálmirigy-elváltozások esetén

A retrospektív kohorszvizsgálat azon betegeket foglalta magába, akik 2014 januárja és 2021 decembere között a Szegedi Tudományegyetemen EUS-FNA mintavételre estek át solid pancreas elváltozások miatt. Kizárásra kerültek a pancreas cisztás elváltozásai, az extrapancreaticus elváltozások, valamint azon betegek, akik az adataik tudományos célú felhasználásához nem járultak hozzá. Minden citológiai eredményt összehasonlítottunk a későbbi patológiai vagy klinikai adatokkal az egyes kategóriák abszolút ROM értékének meghatározása céljából. Az abszolút ROM értéket a végleges malignus diagnózisok arányaként számították ki, amit az utánkövetés során nyert szövettani, klinikai (pl. testsúlycsökkenés, tumormarkerek emelkedése) vagy radiológiai bizonyítékok támogattak. Klinikailag vagy radiológiailag nem igazolt, illetve a követés során nem progrediáló betegség benignus elváltozást jelzett. A relatív ROM érték az egyes kategóriák abszolút ROM értékének, és a „malignitásra negatív” kategória ROM értékének hányadosa.

A citológiai kategóriák diagnosztikai prediktív értékét szenzitivitás, specifitás, pozitív prediktív érték (PPV) és negatív prediktív érték (NPV) alapján értékeltük. A „nem diagnosztikus” kategóriák az értékelésből kizárásra kerültek. Az álpozitív esetek benignus elváltozások malignusként történő téves diagnózisát, míg az álnegatív esetek

malignus elváltozások benignusként történő téves diagnózisát jelentették. Az „atípusos” kategória értelmezésének nehézségei miatt ezt három módszerrel elemeztük: malignitásra negatívnak, majd malignitásra pozitívnak tekintettük, ezt követően inkonkluzívnak tekintve kizártuk az értékelésből.

3.2. Az EUS-FNA mintavétel és patológiai vizsgálat

Az EUS-FNA mintavételeket két tapasztalt endoszkópos végezte különböző tűméretekkel (19G, 22G, 25G) és technikákkal (standard szívás [SS], és „slow pull”, [SP] technika) a lézió jellemzőitől függően. A mintákból alkoholban rögzített direkt kenetek, formalinban fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) sejtblokkok és citospin kenetek készültek. A patológiai diagnózis a hematoxilin-eozinnal festett kenetek, FFPE minták és citospinek együttes értékelése alapján került felállításra. Az immunhisztokémiai vizsgálatok a legtöbb FFPE szöveten és szelektált direkt keneteken történtek. A PSC kategóriákba való besorolás prospektív, a WHO rendszerbe történő osztályozás retrospektív módon történt.

3.3. Etikai jóváhagyás

A vizsgálatokat a Szegedi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (engedélyszám: 182/2015 SZTE).

3.4. Statisztikai analízis

Az adatok kiértékelését az R statisztikai program 3.6.0 verziójával és az SPSS 28 programmal végeztük; szignifikánsnak tekintettük a 0,05 alatti p értékeket. A leíró statisztikák során a kategórikus változókat eseményrátaival és gyakorisággal, míg a folyamatos változókat átlagértékkel és szórással jellemeztük. Az inkonkluzív citológiát és a ROM-ot befolyásoló tényezők azonosítására logisztikus regresszió, Pearson Chi-négyzet próbát és Fisher-féle egzakt teszteseteket használták.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az inkonkluzív EUS-FNA citológia klinikai jelentőségének értékelése a solid hasnyálmirigy-elváltozások diagnosztizálásában

A betegek és az EUS-FNA vizsgálatok klinikai jellemzőit a 2. táblázat foglalja össze. A citológiai vizsgálat 340 esetben (71,88%) igazolt neoplasztikus eredetet, amelyeket a „malignus”, a „malignitás gyanúja” vagy „neoplasztikus: egyéb” kategóriákba lettek sorolva. Mindössze 33 mintát (6,98%) soroltak a „malignitásra negatív” kategóriába. Az átlagosan 13,77 hónapos követési idő után 392 esetben (82,88%) igazolódott

malignus daganat. A végleges diagnózis 185 esetben (39,11%) szövettanilag is alátámasztásra került, míg a fennmaradó 288 betegnél (60,89%) a klinikai utánkövetés alapján került megállapításra. Az első EUS-FNA mintavétel szenzitivitása, specificitása és diagnosztikai pontossága 85,43%, 100,00% és 87,74% volt, amely ismételt mintavétel után 89,92%-ra, 100,00%-ra és 91,54%-ra javult. Szövődmények öt esetben fordultak elő, beleértve a duodenum perforációját, vérzést, hasnyálmirigy-gyulladást és amidalázszint emelkedést.

BETEGEK KLINIKAI JELLEMZŐI		MINTAVÉTELEK JELLEMZŐI	
Férfi/nő	229/244	Vizsgáló orvos A/B:	348/125
Életkor (év)	66,63±11,81 (18-95; medián: 68)	Szűrások átlagos száma vizsgálatonként	3,44±1,07
Lézió átlagos mérete (mm)	33,83±14,18	Szűrások száma vizsgálatonként	
Lézió mérete		≤ 2 szűrés	90 (53,93%)
≤20 mm	76 (16,07%)	3-4 szűrés	311 (14,78%)
20-40 mm	257 (54,33%)	> 4 szűrés	72 (19,19%)
≥ 40 mm	140 (29,60%)	Kenetek átlagos száma vizsgálatonként	2,11±1,01
Lézió lokalizációja		Mintavételi technika	
fej	255 (53,91%)	csak „slow pull” (SP)	73 (15,43%)
processus uncinatus	67 (14,16%)	csak standard szívás (SS)	46 (9,73%)
test	90 (19,03%)	mindkettő (SP és SS)	354 (74,84%)
farok	60 (12,68%)	EUS-FNA tú átmérője	
diffúz	1 (0,21%)	19G	33 (6,98%)
Lézió szövettana		22G	395 (83,51%)
Ductalis adenocarcinoma	352 (74,42%)	25G	45 (9,51%)
Primer epeúti carcinoma	2 (0,42%)	Epeúti stent	129 (27,27%)
Solid pseudopapillaris npl.	3 (0,63%)	A lézió típusa az EUS kép alapján	
Jól-differenciált NET	15 (3,17%)	benignus	54 (11,42%)
Neuroendocrín carcinoma	3 (0,63%)	malignus	419 (88,58%)
Low-grade IPMN	1 (0,21%)	Citológiai eredmény a PSC osztályzási rendszer szerint	
High grade IPMN (klinikailag malignitás gyanújával)	2 (0,42%)	“nem-diagnosztikus”	72 (15,22%)
Myxofibrosarcoma	1 (0,21%)	“benignus”	33 (6,97%)
Hematolymphoid tumor	2 (0,42%)	“atípusos”	28 (5,92%)
Metastaticus carcinoma	15 (3,17%)	“neoplasztikus: egyéb”	19 (4,02%)
Ancient schwannoma	1 (0,21%)	“malignitás gyanúja”	31 (6,55%)
Serosus cystadenoma	1 (0,21%)	“malignus”	290 (61,31%)
Intrapancreaticus lép	1 (0,21%)		
Acut nekrotizáló pancreatitis	12 (2,54%)		
Autoimmun pancreatitis	4 (0,85%)		
Krónikus pancreatitis	31 (6,55%)		
Utánkövetés során eltűnt, szövettanilag meg nem erősített fokális lézió	27 (5,71%)		

2. táblázat. A betegek és az EUS-FNA mintavételek jellemzői

A diagnosztikai hibák között szerepelt két esetben a PDAC téves NET-ként történő diagnosztizálása, valamint két krónikus pancreatitis rosszindulatú elváltozásként való

azonosítása; egy PDAC esetében kezdetben low grade IPMN-t vélelményeztek a valószínűleg peritumorális mintavétel miatt.

4.1.1. *Az inkonkluzív citológiai eredmények gyakorisága és prediktív tényezői*

Az első EUS-FNA mintavétel 108 esetben (22,83%) adott inkonkluzív eredményt, ez az arány időben minimálisan változott. Az inkonkluzív citológiai eredmények esélyét jelentősen növelte a benignus végleges diagnózis (OR 11,20; 95% CI 6,56–19,54, $p < 0,001$), valamint a 25G-s tűk használata a 22G-s tűkhöz képest (OR 2,12; 95% CI 1,09–4,01, $p = 0,023$). Emellett az inkonkluzív citológia kockázata emelkedett, ha egyetlen EUS-FNA technikát alkalmaztak a SP és a SS technika kombinált alkalmazása helyett (OR 1,70; 95% CI 1,06–2,70, $p = 0,027$), és ha a lézióból kevesebb, mint három szúrászt végeztek egy vizsgálat során (OR 2,49; 95% CI 1,49–4,14, $p < 0,001$). Csökkent az inkonkluzív citológiai eredmények kockázata a 2–4 cm közötti (OR 0,40; 95% CI 0,23–0,68, $p = 0,001$) és a > 4 cm-es elváltozások esetében (OR 0,16; 95% CI 0,08–0,31, $p < 0,001$) a ≤ 2 cm-es elváltozásokhoz képest. Azoknál az EUS-FNA mintáknál, amelyekből direkt kenetek és FFPE minták egyaránt készültek, nem volt kimutatható csökkenés az inkonkluzív citológia arányában a csak direkt keneteket eredményező mintákhoz képest (26,32% vs. 22,53%, $p = 0,594$). A szúrásonkénti kenetek száma és az epetüti stent jelenléte nem befolyásolta jelentősen az inkonkluzív eredmények arányát. A pancreasfarkokban elhelyezkedő elváltozások rendkívül alacsony inkonkluzív aránnyal jártak (6,67%).

A többváltozós elemzés az inkonkluzív eredmények négy prediktív tényezőjét azonosította: a pancreasfarkokban való elhelyezkedés (OR 0,13; 95% CI [0,03–0,42], $p = 0,002$), a > 4 cm-es átmérő (OR 0,24; 95% CI [0,10–0,54], $p = 0,001$), a malignus EUS morfológia (OR 0,11; 95% CI [0,02–0,38], $p = 0,002$) csökkent, míg a lézió benignus viselkedése (OR 56,97; 95% CI [17,40–272,78], $p < 0,001$) az inkonkluzív eredmények fokozott kockázatával társultak.

4.1.2. *Az inkonkluzív citológiai eredményekkel rendelkező betegek kimenetele*

Az utánkövetési idő végére az inkonkluzív citológiai eredményű esetek 52,78%-ában későbbi hisztopatológiai vizsgálat vagy a betegség klinikai lefolyása alapján malignitás igazolódott. Néhány betegnél benignus megbetegedés került kórismezésre, beleértve az akut, krónikus és autoimmun pancreatitist, míg másoknál a nem verifikált elváltozások

a követés során eltűntek. Tizenhárom betegnél nem végeztek újabb biopsziát a rossz prognózis vagy a kezelés elutasítása miatt.

4.1.3. Az EUS-FNA mintavétel ROM-ját befolyásoló klinikai tényezők

Az EUS-FNA vizsgálatok összesített ROM értéke 83,51% volt. A ROM érték nőknél 88,11%, míg férfiaknál 78,60% volt ($p=0,006$), és az idősebb betegek esetében magasabb ROM érték figyelhető meg ($67,4\pm 10,9$ év vs. $62,4\pm 15,1$ év, $p=0,001$). A <2 cm-es elváltozások nagyobb valószínűséggel voltak benignusak, míg a nagyobb elváltozások magasabb ROM értékkel társultak ($p<0,001$). A CA19-9 és a CEA tumormarkerek emelkedése szintén összefüggést mutatott a malignitással ($p<0,001$). Az inkonkluzív alcsoportba csak azok a „malignitásra negatív” (II) citológiai minták tartoztak, amelyeknél az EUS alapján malignitás gyanúja merült fel, ezen esetek 11,11%-ában igazolódott a malignitás. Malignitást valószínűsítő EUS kép esetén a ROM érték 70,00% volt, míg ha az EUS benignus elváltozást jelzett, a ROM mindössze 3,57% volt. A ROM a malignus EUS morfológia és a nagyobb átmérő együttes jelentkezésekor emelkedett, különösen az „atípusos” (III) kategóriában, ahol a ROM a >2 cm-es elváltozások esetében elérte a 94,74%-ot. Ezzel szemben a kisméretű elváltozások normál CA19-9 szintek és benignus EUS morfológia esetén a ROM jelentősen alacsonyabb volt.

4.2. A PSC és a WHO leletezési rendszer által meghatározott diagnosztikai kategóriák klinikai értékének összehasonlítása solid pancreas elváltozások esetén

A nyolcéves periódus alatt összesen 473 szolid pancreas lézióval rendelkező beteg 521 EUS-FNA-val vett mintájának feldolgozása történt. A férfiak és nők aránya 229:244 volt, az átlagéletkor 66,61 év. A legtöbb elváltozás a pancreasfejen és a processus uncinatusban helyezkedett el (68,71%) és az átlagos átmérőjük 33,63 mm volt. A végleges diagnózisok 95 esetben benignus betegséget (18,43%) és 426 esetben malignitást (81,76%) tártak fel.

A végleges diagnózis verifikálására szövettani adatok 205 esetben voltak elérhetőek, míg a klinikai követési adatok 316 esetet fedtek le. A hisztológiai verifikáció ismételt biopsziákból, sebészeti eltávolításból és kórboncolásokból származott. 60 esetben az EUS-FNA minták nem voltak diagnosztikusak vagy az „atípusos” kategóriába kerültek,

140 esetben diagnosztikus értékű EUS-FNA mintavétel után megerősítő szövettani eredményt kaptunk, és 5 esetben diagnosztikai hibák történtek.

A PSC és WHO rendszerek több diagnosztikai kategóriában átfedtek egymást, beleértve a „nem diagnosztikus”, „malignitásra negatív”, az „atípusos” és „malignitás gyanúja” kategóriákat. A PSC IVb („neoplasztikus: egyéb”) kategóriába sorolt 20 eset többsége a WHO VII kategóriába került át. A PaN-low (WHO IV) kategóriában nem voltak esetek. Minden PSC VI kategóriába tartozó malignus esetet a WHO VII kategóriába került.

4.2.1. A PSC rendszer és a WHO rendszer által meghatározott diagnosztikai kategóriák ROM-jának összehasonlítása solid pancreas elváltozások esetén

A 83 „nem diagnosztikus” (PSC I és WHO I) eset közül 40 esetben később neoplasztikus elváltozás igazolódott, beleértve 34 PDAC-át és egyéb malignitásokat. A

Diagnosztikus kategória a PSC osztályzási rendszer szerint	Abszolút ROM (%)	Relatív ROM (%)	p érték (malignitásra negatív kategóriával összevetve)
I – Nem-diagnosztikus	48,19	21,23	<0,0001
II – Malignitásra negatív	2,27	-	-
III – Atípusos	78,13	34,42	<0,0001
IVa – Neoplasztikus: benignus	-	-	-
IVb – Neoplasztikus: egyéb	100,00	44,05	<0,0001
V – Malignitás gyanúja	100,00	44,05	<0,0001
VI – Malignus	99,34	43,76	<0,0001

Diagnosztikus kategória a WHO osztályzási rendszer szerint	Abszolút ROM (%)	Relatív ROM (%)	p érték (malignitásra negatív kategóriával összevetve)
I – Nem-diagnosztikus	48,19	21,23	<0,0001
II – Malignitásra negatív	2,27	-	-
III – Atípusos	78,13	34,42	<0,0001
IV – PaN-low	-	-	-
V – PaN-high	100,00	44,05	<0,0001
VI – Malignitás gyanúja	100,00	44,05	<0,0001
VII – Malignus	99,38	43,78	<0,0001

3. táblázat. A citológiai kategóriák abszolút és relatív ROM értékei

krónikus pancreatitis és egyéb benignus állapotok az inkonkluzív esetekben voltak gyakoriak. Az abszolút és relatív ROM értékek ebben a kategóriában 48,19% és 21,23% volt, jelentősen magasabbak, mint a „malignitásra negatív” (PSC II és WHO II) eseteké. Az „atípusos” (PSC III és WHO III) kategóriában a ROM értékek 78,13% és 34,42% voltak, a bizonytalan diagnózisokhoz elsősorban a kenetek sejtzegénysége és a

véréssége járult hozzá. A heterogenitás ellenére a „neoplasztikus: egyéb” (PSC IVb) kategóriában az abszolút ROM 100% volt, hasonlóan a „malignitás gyanúja” (PSC V és WHO VI) kategóriához, amely minden esetben malignitást igazolt. A „malignus” (PSC VI és WHO VII) kategóriák ROM értékei 99% körüliek voltak a két álpozitív eset következtében (malignusnak véleményezett krónikus pancreatitis) (3. táblázat).

4.2.2. *A PSC és a WHO rendszer által meghatározott diagnosztikai kategóriák prediktív értékeinek összehasonlítása solid pancreas elváltozások esetén*

A „nem diagnosztikus” és az „atípusos” kategóriák kizárásával a PSC és WHO rendszerek szenzitivitása, specifitása, NPV, PPV és validitása azonos volt: 99,72%, 95,56%, 97,73%, 99,45% és 99,26%. Ha az „atípusos” kategóriát malignusnak tekintettük, a specifitás csökkent, míg ha benignusnak minősítettük, az érzékenység, NPV és validitás csökkent (4. táblázat).

	Malignusnak tekintett diagnosztikus kategória	Szenzitivitás	Specifitás	PPV	NPV	Validit:
PSC és WHO	“Neoplasztikus: egyéb”/“PaN-High” and “Malignitás gyanúja” and “Malignus” (“Atípusos” esetek malignitásra pozitívnak tekintve)	99,74%	82,69%	97,72%	97,73%	97,72%
	“Neoplasztikus: egyéb”/“PaN-High” and “Malignitás gyanúja” and “Malignus” (“Atípusos” esetek malignitásra negatívnak tekintve)	93,26%	96,15%	99,45%	65,79%	93,61%
	“Neoplasztikus: egyéb”/“PaN-High” and “Malignitás gyanúja” and “Malignus” (Kizárva: “Atípusos” esetek inkonkluzivitás miatt)	99,72%	95,56%	99,45%	97,73%	99,26%

4. táblázat. *A WHO és a PSC rendszerek által javasolt citológiai kategóriák prediktív értéke az érzékenység, specifitás, pozitív prediktív érték (PPV) és negatív prediktív érték (NPV) alapján.*

5. DISZKUSSZIÓ

5.1. Az inkonkluzív EUS-FNA citológia klinikai jelentőségének értékelése a solid hasnyálmirigy-elváltozások diagnosztizálásában

5.1.1. *Az első pancreas EUS-FNA mintavétel inkonkluzív citológiai eredményeinek gyakoriságának és prediktív tényezőinek meghatározása*

Tanulmányunk diagnosztikai pontossága összhangban van a nemzetközi eredményekkel, a poolozott szenzitivitás 84-89% között, míg a specifitás 96-99%

között mozog. Azonban a NPV alacsony (~50%) marad. A nagyobb tűátmérők csökkentették az inkonkluzív esetek számát, ami ellentmond néhány korábbi kutatásnak. A fejlettebb tűk, mint a Franseen és a fork-tip FNB tűk, magasabb diagnosztikai pontosságot mutatnak, különösen immunhisztokémiai vizsgálatokat igénylő tumoroknál, és felülmúlják a hagyományos tüket mind a pancreas, mind az egyéb szervek mintavételénél.

A használt technika befolyásolja az eredményeket. A technikák kombinálása és a többszöri szúrás egy vizsgálat alatt minimalizálta az inkonkluzív eredményeket, a „fanning” technika pedig hatékonynak bizonyult. A 10 ml-es standard vákuum használatát javasoló 2017-es EUS-FNA irányelveket megkérdőjelezik az újabb kutatások eredményei, amelyek szerint a módosított nedves szívó technikák kevesebb vérszennyezéssel járó jobb mintaminőséget biztosítanak. Az optimális szúrások száma még nem tisztázott, az ajánlások a lézió mérete és a helyszíni citopatológiai gyorsdiagnosztika (ROSE) elérhetősége alapján változnak. A lézió mérete jelentősen befolyásolja az eredményeket; a kisebb léziók (<2 cm) nagyobb valószínűséggel vezetnek inkonkluzív eredményekhez, amit saját tanulmányunk is megerősített. Azonban nagy léziók esetében a nekrozis kockázata növekszik, ami miatt az elhalt területekről származó sejtek nem alkalmasak a diagnózisra. A daganat keménysége és fibrosis is csökkentheti a mintavétel hatékonyságát, gyakran erősebb szívóerőt igényelve. Egy tanulmány megállapította, hogy a fibrosis negatívan hatott az EUS-vezérelt szövetmintavételre. A saját tanulmányunkban a direkt kenetek és FFPE minták együttes jelenléte nem eredményezett több konkluzív eredményt, mivel számos FFPE minta hisztológiailag értékelhetetlen volt. A szövethengerek makroszkópos helyszíni értékelése (MOSE) javíthatja az FFPE minták megfelelőségét, amikor ROSE nem áll rendelkezésre.

5.1.2. Az inkonkluzív EUS-FNA mintavétel ROM-ját befolyásoló klinikai tényezők
Az PSC kategóriák, az EUS morfológia és a ROM között erős korrelációt találtunk. Például az „atípusos” kategóriában a ROM 75% volt, míg a „malignitásra negatív” kategóriában csupán 3,03%. A „nem diagnosztikus” kategória nem mutatott korrelációt a ROM-mal, ami a kategória korlátozott hasznosságát jelzi a további diagnosztikai lépések irányításában. Ezek az eredmények tükrözik a nemzetközi adatokat, és kiemelik a PSC kategóriák közötti ROM variabilitását.

5.2. A PSC és a WHO leletezési rendszer által meghatározott diagnosztikai kategóriák klinikai értékének összehasonlítása solid pancreas elváltozások esetén

5.2.1. A PSC rendszer és a WHO rendszer által meghatározott diagnosztikai kategóriák ROM-jának összehasonlítása solid pancreas elváltozások esetén

A PSC és WHO kategóriák közötti ROM értékek jelentős variabilitást mutatnak, kivéve a „malignitás gyanúja” és a „malignus” kategóriákat, amelyekben a ROM-ot minden tanulmányban magasnak találta. A PSC-ről WHO-ra történő átállás főként az IVa és IVb kategóriák esetében eredményezett reklassifikációt, de a ROM-ra gyakorolt hatás minimális volt a kohorszunkban. A cisztás és solid léziók közötti ROM jelentősen eltér, amit a lézió morfológiája és a citológusok közötti interobszerver variabilitás befolyásol.

5.2.2. A PSC és a WHO rendszer által meghatározott diagnosztikai kategóriák prediktív értékeinek összehasonlítása solid pancreas elváltozások esetén

Az „atípusos” kategória (PSC III és WHO III) kihívást jelent a benignus és malignus laesiók elkülönítésében, ami gyakran késlelteti a kezelést és növeli a költségeket. Ezen csoport a malignusként történő besorolása csökkenti a specificitást és növeli az álz pozitív eredmények számát, míg benignus minősítés esetén a NPV csökken és nő az álnegatív eredmények aránya. A legnagyobb validitás akkor érhető el, ha ezt a kategóriát kizárjuk, megerősítve annak inkonkluzivitását. Az „atípusos” diagnózisok arányának csökkentése javíthatja a diagnosztikai pontosságot, ezért az intézeteknek figyelemmel kell kísérniük és korlátozniuk kell e kategória használatát. Az inkonkluzív eredmények aránya, beleértve a „nem diagnosztikus” és „atípusos” kategóriákat, a léziók jellemzőitől és az EUS-FNA technikától függ. A citopatológusok közötti eltérések az indeterminált kategóriák használatában rávilágítanak a standardizált kritériumok és képzés szükségességére a diagnosztikai következetesség javítása érdekében. Jelenlegi irányelvek nem határozzák meg az „atípusos” arányt minőségi mutatóként.

5.2.3. A tanulmányok erősségei és limitációi

A tanulmányok erősségei közé tartozik a solid pancreas elváltozásokból álló nagy és egységes kohorsz, a solid és cisztás elváltozások közötti ROM különbségek alapos vizsgálata, valamint tapasztalt citológusok együttműködése, akik egységes osztályozási rendszert használtak a variabilitás csökkentése érdekében. A limitációk közé sorolható a vizsgálatok egycentrumos retrospektív jellege, a szövettani megerősítés helyett

sokszor az utánkövetésre való támaszkodás, a hiányos klinikai adatok, valamint a MOSE és ROSE hiánya, amelyek befolyásolhatták a minták megfelelőségét.

6. KONKLÚZIÓK

Az első retrospektív kohorsz tanulmányunk megállapította, hogy a solid pancreaselváltozások esetén az inkonkluzív EUS-FNA eredmények aránya csökkenthető nagyobb átmérőjű tűk (22G és 19G) alkalmazásával, valamint az SP és az SS technikák egy vizsgálatban történő kombinálásával. ROSE nélkül három vagy négy szűrés elvégzése mutatta a legnagyobb klinikai hatékonyságot; kevesebb mint két szűrés növelte az inkonkluzív esetek számát, míg négy szűrés felett a hatékonyság nem javult.

Az EUS morfológia szorosan korrelált a malignitás kockázatával (ROM), hangsúlyozva az endoszkópos szakértelem és az alapos vizsgálat fontosságát. Követést javasunk a betegek számára, ha az EUS morfológia benignus elváltozást jelez, és a citológia „malignitásra negatív” (PII) eredménnyel zárult. Azonban ismételt mintavétel szükséges, ha malignitás gyanúja merül fel, vagy ha az eredményt „nem diagnosztikus” (PI) vagy „atípusos” (PIII) kategóriába sorolták.

Második tanulmányunk megerősítette, hogy a WHO rendszer összhangban van a PSC rendszerrel a solid pancreas lasiók diagnosztizálásában a ROM és a kategóriák prediktív értékei tekintetében. A PSC IVb-ből a WHO VII kategóriába történő átsorolás javította az interdiszciplináris kommunikációt és csökkentette a patológiai eredmények félreértelmezésének kockázatát.

Két gyakorlati ajánlás emelhető ki: először, a „malignitásra negatív” kategóriában tapasztalt alacsony ROM arány (2,27%) a WHO rendszer diagnosztikai kritériumainak szigorú betartását tükrözi. Ezért ezen kategóriának a körültekintő alkalmazása javasolt, figyelembe véve a mintavételi hibákból eredő álnegatív eredmények kockázatát. Másodsor, az „atípusos” esetek közel 80%-a malignitással társul, de a kategória inkonkluzív természete miatt a végleges diagnózis késhet. Ennek enyhítésére az „atípusos” esetek arányának csökkentése javasolt speciális patológusképzéssel vagy a minták több patológus általi értékelésével.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni legmélyebb hálámat témavezetőimnek, **Dr. Szepes Zoltánnak** és **Dr. Bor Renátának** a rendíthetetlen támogatásukért és útmutatásukért. Dr. Szepes

értékes betekintései és szakértelme az endoszkópos ultrahang terén felbecsülhetetlenek voltak, míg Dr. Bor építő jellegű tanácsai és bátorítása kulcsfontosságúak voltak a projekt befejezésében.

Őszintén köszönöm a Szegedi Tudományegyetem Patológiai Intézetében dolgozó kollégáim, **Dr. Hamar Sándor** és **Dr. Kaizer László** nélkülözhetetlen együttműködését és elkötelezettségét, amellyel hozzájárultak a kutatásom sikeréhez. Köszönetet mondok továbbá a **patológiai asszisztenseknek** és valamennyi **kollégámnak**, akik támogatták kutatásomat.

Hálás vagyok az Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ interdiszciplináris csapatainak, különösen a **Prof. Dr. Molnár Tamás** által vezetett kolorektális munkacsoportnak, akik tudományos munkám értékét növelték. Külön köszönet illeti **Dr. Fábián Annát** és **Dr. Bősze Zsófiát** az alapvető hozzájárulásaikért.

Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Iványi Bélának**, **Prof. Dr. Tiszlavicz Lászlónak**, **Dr. Vörös Andrásnak**, a Szegedi Tudományegyetem Patológiai Intézetének volt és jelenlegi vezetőinek, valamint **Prof. Dr. Lengyel Csabának**, a Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinika jelenlegi vezetőjének, hogy lehetőséget adtak számomra, hogy az intézetükben dolgozhassak.

Végezetül szeretném megköszönni **családomnak** és **barátaimnak** a szeretetüket, végtelen támogatásukat és bátorításukat; nekik ajánlom ezt a dolgozatot.