

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**MODERN MÓDSZEREK A GYOMOR ADENOKARCINÓMA  
ÉS AZ EMLŐRÁK PROGNÓZISÁNAK VIZSGÁLATÁBAN**

Dr. Varga Zsolt

**Témavezető: Dr. Tóth Dezső**



**DEBRECENI EGYETEM**  
**Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

Debrecen, 2023

# MODERN MÓDSZEREK A GYOMOR ADENOKARCINÓMA ÉS AZ EMLŐRÁK PROGNÓZISÁNAK VIZSGÁLATÁBAN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a Klinikai  
Orvostudományok tudományágban

**Írta:** Dr. Varga Zsolt okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája  
(Experimentális és operatív orvostudományok programja) keretében

**Témavezető:** Dr. Tóth Dezső, PhD

## **Az értekezés bírálói:**

Dr. Papp András, PhD  
Dr. Furka Andrea, PhD

## **A bírálóbizottság:**

elnök: Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora  
tagok: Dr. Szűcs Ákos, PhD  
Dr. Ottlakán Aurél, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:  
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Belgyógyászati Intézet, A épület tanterme  
2023. november 6. 13:00

# 1. BEVEZETÉS

A nyirokrendszer, a nyirokerek és nyirokszervek bonyolult hálózata nélkülözhetetlen szerepet játszik a szervezet folyadékgyensúlyának, valamint immunológiai szerepe által a szervezet védekezőképességének fenntartásában. Paradox módon azonban szűrő funkciójából adódóan otthonául szolgálhat a rákos sejtek disszeminációjának is. A szolid tumorok nyirokcsomó-áttéteinek megjelenése rendkívüli jelentőséggel bír. Egyrészt prognosztikai szerepe van: jelzi, hogy a malignus elváltozás - ha távoli áttétet még nem is adott, túllépett az adott szerv határain, lokoregionális folyamattá vált. Ebben a stádiumban már drasztikusan romlanak a várható túlélési eredmények, emelkedik a kiújulás kockázata. Másrészt terápiás következménye is van: a betegség ellátása agresszívabb, potenciálisan nagyobb megterhelést jelentő kezelést igényel. A sebészi beavatkozások a mai napig a szolid daganatok kezelésének alapját képezik, annak invazivitását és kiterjedését is befolyásolja a limfogén áttétek jelenléte. A jelenlegi kutatások egyik fő fókuszusa a sebész és sebészet szerepének vizsgálata a szolid tumorok prognózisában.

Az értekezés első felében egy a gyomorrák nyirokcsomó áttéteinek felismerésére alkalmazott újszerű módszert vizsgáltam. A legfrissebb GLOBOCAN 2020 becslés szerint a gyomorrák az ötödik leggyakoribb ráktípus világszerte. Az új esetek számát évi 1 089 103-ra becsülik, amely együtt jár 768 793 halálessel. A magas halálozási arány oka, hogy a gyomorrák diagnózisa gyakran csak előrehaladott stádiumban állapítható meg. Már több mint 140 éve annak, hogy Theodor Billroth (1829-1894) 1881-ben először hajtott végre sikeres gyomor-reszekciót gyomorrák miatt. A tudományos és technológiai fejlődés ellenére a gyomorrák kezelésének alapját továbbra is egy olyan multidiszciplináris megközelítés képezi, mely a reszekcióra (legyen az sebészi vagy endoszkópos) támaszkodik. A stádium-adaptált, vagyis egyénre szabott kezelés elengedhetetlen a legkedvezőbb onkológiai eredmények eléréséhez. A műtét alapvető célja a helyi kontroll elérése a szabad, daganatmentes reszekciós szélek biztosításán és a regionális, potenciálisan érintett nyirokcsomók eltávolítása által. A beteg jelentős hányadának azonban nincs nyirokcsomó érintettsége R0 reszekció után. Az elmúlt évtizedekben számos vita folyt a nyirokcsomó-eltávolítás optimális mértékéről, mivel mind a posztoperatív morbiditást, mind pedig a stádiumbeosztás pontosságát jelentősen befolyásolja a nyirokcsomó-eltávolítás mértéke. Elégtelen nyirokcsomó-eltávolítás esetén a beteg stádiumának alulbecslése és nem megfelelő kezelése fordulhat elő. Ennek az ellenkezője is igaz, a szükségtelenül kiterjesztett nyirokcsomó-eltávolítás következtében emelkedik a posztoperatív szövődmények gyakorisága.

A sentinel nyirokcsomó (sentinel lymph node, SLN) definíció szerint a daganatból érkező nyirokáramlás első (őrszem) állomása, amely elméletileg reprezentálja a többi regionális nyirokcsomó állapotát is. A sentinel nyirokcsomó által navigált műtét (sentinel node navigation surgery, SNNS) egy olyan sebészeti technika, amely során az SLN-t eltávolítjuk és szövettani vizsgálattal megállapítjuk, hogy tartalmaz-e daganatos sejteket. SNNS során egy kolloidális jelzőanyagot injektálunk a daganat környezetébe, amely a nyirokerkbe felszívódva az őrszem nyirokcsomó(k)ba vándorol és ott méreténél fogva akkumulálódik. A gyomorrák műtét során különféle jelzőanyagokat próbáltak már: vitális kék festéket, indocián-zöld (*indocyanine green, ICG*) festéket, radiokolloidokat és azok kombinációit. Bizonyos daganattípusok esetén az SNNS alkalmazása során a szükséges nyirokcsomó disszekció mértéke a sentinel nyirokcsomó állapotától függően dönthető el. Gyomorrák esetében ez a terápiás lépés még a klinikai vizsgálatok stádiumában jár. Az ilyen vizsgálatok során arra kérdésre keresik a választ, hogy amennyiben az eltávolított sentinel nyirokcsomó mentes az áttéktől, akkor a gyomor reszekciója és D2 nyirokcsomó disszekció feltétlenül szükséges-e. Ez az ígéretes megközelítés kisebb műtéti megterheléshez, magasabb arányban történő szervmegtartó beavatkozásokhoz, ezáltal gyorsabb posztoperatív felépüléshez és jobb életminőséghez vezethet anélkül, hogy veszélyeztetné a betegbiztonságot. Ezzel párhuzamosan felhívja az operáló sebész figyelmét a kritikus nyirokcsomó állomásokra, így javítva a nyirokcsomó-eltávolítás hatékonyságát minden egyes betegnél. Sajnos az áttétes nyirokcsomók nem mindig jelölődnek, ahogy ennek ellenkezője is igaz, a jelölődött nyirokcsomók nem feltétlenül áttétesek. Ezt az egyébként sem egyszerű helyzetet bonyolítja, hogy az egyes tumorok nyirokelvezetési mintázata jelentősen eltérhet nem csak az egyes betegek, de még ugyanazon daganat különböző területei között is. Ez a változékonyság gyakran kiszámíthatatlan elhelyezkedésű sentinel nyirokcsomókhoz vezethet, amelyet a műtét során esetleg nem vesz észre a sebész. Amennyiben a metasztatikus nyirokcsomókban akkumulálódó tumorsejtek lezárják a drenáló a nyirokutat, akkor a sentinel nyirokcsomó azonosítására használt jelzőanyag is elterelődhet egy másik nyirokcsomóba, álnegatív eredményhez vezetve.

A Maruyama Számítógépes Programot (*Maruyama Computer Program, MCP*) Keiichi Maruyama fejlesztette ki 1989-ben. A program egy 4302 gyomorrákos beteg paramétereiből álló adatbázist használ, akiket a Tokiói Nemzeti Rákközpont Kórházában kezeltek 1968 és 1989 között. A szoftver különböző prognosztikai tényezők alapján képes megbecsülni az 1-16. számú nyirokcsomó állomásokon a nyirokcsomók tumoros érintettségének valószínűségét. Az adatok manuális bevitelét követően a szoftver egy valószínűségi értéket számol minden állomásra.

Két modern technika, az őrszem nyirokcsomó biopszia és a Maruyama Computer Program egymást kiegészítő felhasználásának lehetőségére fókuszáltunk. Szerettük volna meghatározni gyomor adenocarcinoma esetén a nyirokcsomó áttétek

kialakulásának valószínűségét és az érintett nyirokcsomók lokalizációját. Célunk volt annak mérése, hogy milyen pontossággal becsülhető meg a nyirokcsomó áttétek elhelyezkedése őrszem nyirokcsomó biopsziával, Maruyama Számítógépes Programmal, valamint ezek kombinációjával. Utóbbi kombinált technikával próbáltunk meghatározni egy olyan algoritmust, mellyel lehetséges minden érintett nyirokcsomó azonosítása.

Az értekezés második felében a 2003-ban bevezetett lakossági emlőrákszűrő program sebészi kezelésre gyakorolt hatását, a rövidtávú, valamint 10 éves túlélési eredményeit elemzem. Hazánkban ezeket a paramétereket még senki nem vizsgálta, illetve ilyen irányú közlemény nem született - pedig ez az egyik legfontosabb mérőszáma minden egyes onkológiai szűrőprogramnak. Ezek a hiányzó adatok nehezítik a szűrőprogram hatékonyságának értékelését, hiányukban nem lehet pontos képet alkotni a program működéséről, továbbá nem lehet megalapozott döntéseket hozni a program fejlesztéséről. Hiányukban kevésbé tudunk tanulni a szűrőprogramokból és kevésbé tudjuk ezeket az ismereteket átültetni más, hasonló népegészségügyi programokba. Az eredményekből levont tanulságok tehetnék lehetővé az egészségügyi ellátás javulását. Az emlőrák a nők körében leggyakoribb ráktípus, melyből évente mintegy 2,3 millió új esetet diagnosztizálnak világszerte. Bár az emlőrák a nők nagy tömegét érinti, a halálozási arányok az 2000-es évek eleje óta folyamatosan csökkennek. Sajnos ennek ellenére a mellrák 2020-ban önmagában körülbelül 685 000 haláletért volt felelős. A halálozási arányok csökkenése jelentős mértékben a korai felismerés és a kezelési lehetőségek fejlődésének köszönhető. Előbbire kiváló példa a szervezett, lakossági mammográfiás szűrőprogramok bevezetése volt, amely az Egészségügyi Világszervezet becslése szerint körülbelül 20%-kal csökkentette a mellrákkal összefüggésbe hozható halálozást. Magyarországon 2002-ben indult el a fizikális vizsgálatból és mammográfiából álló emlőszűrés, mint népegészségügyi program, amely a 45-65 éves korosztályba tartozó nőket célozta meg. A program azóta is folyamatosan működik, minden, ebbe a korcsoportba tartozó nő két évente egyszer egy személyes, nevére szóló levél útján meghívást kap a szűrővizsgálatra. A szűrések célja a tüneteket és panaszokat még nem okozó daganatok (és rákmegelőző állapotok) felismerése a későbbi, súlyosabb következmények megelőzése érdekében. A mai napig forrongó vita tárgya, hogy a modern onkológiai kezelésekk mellett vajon az emlőrákszűrés valóban javítja-e a betegek túlélését. A szűrőprogram hatékonyságát megkérdőjelezőknek több érve is van: a tünetek jelentkezése csupán a jéghegy csúcsa, hiszen a daganat biológiai kialakulásától a tünetek jelentkezéséig tartó preklinikai szak rendkívül változékony lehet. Ezen preklinikai szakban is csupán egy még rövidebb intervallumban lehetséges klinikai vizsgálatokkal kimutatni a daganat jelenlétét. Viszont ez nem jelenti azt, hogy a daganat már ettől korábban ne lehetett volna képes távoli áttéteket képezni. Egy 1 mm-es daganat kb  $10^6$  sejtől áll, amely már képest az angiogenezisre.

Elemezni kívántuk a lakossági emlőrákszűrés bevezetését követően a műtétre kerülő betegek klinikai és patológiai jellemzőit, valamint a felismerés módjának megoszlását. Ezen túl szeretnénk volna felmérni az emlőrákszűrés program hatását a műtétet követő, életminőséget jelentősen befolyásoló rövidtávú eredményekre, mint az emlőmegtartó műtétek gyakoriságára és az onkológiai kezelések szükségességére. Célunk volt megvizsgálni, hogy a 10 éves túlélési adatokban észlelhető-e különbség az emlőrák felismerési módjának függvényében, valamint azonosítani, hogy milyen tényezők befolyásolják az emlőrákos betegek 10 éves betegség-specifikus túlélését.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Meghatározni gyomor adenokarcinóma esetén a nyirokcsomó áttétek kialakulásának valószínűségét és az érintett nyirokcsomók lokalizációját.
2. Meghatározni, hogy gyomor adenokarcinóma esetén milyen pontossággal becsülhető meg a nyirokcsomó áttétek elhelyezkedése őrszem nyirokcsomó biopsziával, Maruyama Számítógépes Programmal, valamint ezek kombinációjával.
3. A világon elsőként megvizsgálni, hogy az utóbbi kombinált technikával felállítható-e egy olyan algoritmus, mellyel lehetséges minden érintett nyirokcsomó azonosítása.
4. Elemezni a lakossági emlőrákszűrés bevezetését követően a műtetre kerülő betegek klinikai és patológiai jellemzőit, valamint a felismerés módjának megoszlását.
5. Felmérni a lakossági emlőrákszűrés hatását a műtétet követő, életminőséget jelentősen befolyásoló rövidtávú eredményekre, mint az emlőmegtartó műtétek gyakoriságára és az onkológiai kezelések szükségességére.
6. Hazánkban elsőként megvizsgálni, hogy a 10 éves túlélési adatokban észlelhető-e különbség az emlőrák felismerési módjának függvényében.
7. Azonosítani, hogy milyen tényezők befolyásolják az emlőrákos betegek 10 éves betegség-specifikus túlélését.

### 3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

#### 3.1. A gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó áttéteinek vizsgálata

2008 és 2018 között munkacsoportunk az etikai engedélyeztetést követően prospektív módon gyűjtött adatokat gyomor adenokarcinóma miatt kuratív céllal operált betegekről. Ez egy egyintézetes vizsgálat volt, melynek az összes műtétjét a Kenézy Gyula Egyetemi Kórházban (jelenlegi neve: Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Kenézy Campus) végeztük. Kizárólag olyan felnőtt (18 év fölötti) betegeket vontunk be, akik hajlandóak voltak részt venni a vizsgálatban és ehhez írásos beleegyezésüket adták. További követelmény volt, hogy a betegnek szövettannal igazolt gyomor adenokarcinómája legyen, melyből a műtétet megelőző gasztroduodenoszkópia során mintavétel történt. A beválogatás a teljes onkológiai staging (mellkas, has és kismedence CT-vizsgálat) és a műtetre való alkalmasság elbírálását követően történt meg. Kizárási kritériumok voltak a peritoneum makroszkopikus vagy bármely szomszédos szerv direkt infiltrációja, az anamnézisben szereplő gyomorműtét, a cardiában elhelyezkedő daganat (<5 cm távolság a gyomor-nyelőső átmenettől) és a távoli áttétek megléte.

Az elsődleges és másodlagos végpontjaink a nyirokcsomó-negatív betegek arányának és kombinált technikánk pontosságának felmérése volt. Ehhez 100 egymást követően operált beteg adatait gyűjtöttük össze. Rögzítettünk a betegek korát, nemét, társbetegségeit, a tumor elhelyezkedését, hisztológiai típusát, valamint a daganat klinikai és patológiai stádiumát.

A műtéti beavatkozás előtt a Maruyama Számítógépes Programot használtuk a nyirokcsomó-áttét valószínűségének meghatározására az egyes nyirokcsomó állomásokon. A szoftver által generált százalékos Maruyama Indexet (MI) feljegyeztük minden beteg minden egyes nyirokcsomó állomáshoz.

A műtét során a daganat körüli - szubszerózus vagy szubmukózus technikával - 2 ml kék festéket (*Bleu Patente V 2.5/100 mg, Guerbet, Franciaország*) injektáltunk az őrszem nyirokcsomók feltérképezéséhez (6. ábra). A festék bejuttatása után 10 percet vártunk a nyirokáramlás megindulására. Ezután gasztrektómiát, szubtotális vagy disztális gyomor-reszekciót végeztünk standard D2 nyirokcsomó disszekcióval, nyitott vagy laparoszkópos technikával. A kék festékkel megjelölt őrszem nyirokcsomókat intraoperatív gyorsfagyasztott szövettani vizsgálatra is elküldtük. A D3 kompartment (13-16 állomások) és a 10. (léphilusi) állomás nyirokcsomóit csak távolítottuk el, ha klinikailag erős gyanúnk volt, hogy ott a metasztatikus nyirokcsomót találjunk.

A műtét befejezése után a specimen ex vivo disszekcióját és a nyirokcsomók állomásonkénti szétválogatását az operáló sebész végezte. Az összes eltávolított nyirokcsomót végleges (paraffin beágyazással történő) szövettani vizsgálatra küldtük. A kék festékkel megjelölt állomásokról származó nyirokcsomókat 0,2 mm-es

szeletenként vizsgáltuk a mikrometasztázisok jelenlétét keresve. Egyebekben azokból a nyirokcsomók hossz tengelyével párhuzamosan 2 mm-es intervallum metszetek készültek. A paraffin blokkokból hematoxilin és eozin (HE) festéssel hagyományos szövettani, valamint pan-citokeratin festéssel immunhisztokémiai vizsgálatok történtek.

Az összes vizsgálat során gyűjtött betegadatokat egy offline Microsoft Excel adatbázisban rögzítettük. A folyamatos változók normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. A normál eloszlású adatokat átlag  $\pm$  szórás formában, a nem normál eloszlású adatokat medián és tartomány formájában adjuk meg. Előbbieket a Student t-próbával és az ANOVA teszttel hasonlítottuk össze, utóbbi esetén a megfelelő nem parametrikus módszer (Mann-Whitney U-próba vagy Kruskal-Wallis teszt) segítségével. A kategorikus változókat számokban és százalékokban adjuk meg be, összehasonlításukat Fisher-teszttel végeztük. A statisztikai szignifikancia szintjét minden elemzésnél  $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.

Az őrszem nyirokcsomók detektálási arányát úgy határoztuk meg, hogy a sikeresen megjelölt őrszem nyirokcsomóval rendelkező betegek számát elosztottuk a betegek teljes számával. Az őrszem nyirokcsomó jelölés érzékenységét és specificitását az őrszem nyirokcsomót is tartalmazó állomásban lévő metasztatikus nyirokcsomókkal rendelkező betegek száma és a metasztatikus nyirokcsomókkal nem rendelkező betegek száma alapján számoltuk ki.

Minden statisztikai elemzést az IBM SPSS Statistics for Macintosh, 28.0 verzióval végeztünk.

### **3.2. Az emlőrák korai felismerésének hatásai**

A vizsgálatba a Kenézy Gyula Egyetemi Kórházban (jelenlegi neve: Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Kenézy Campus) 2002. január 1. és 2007. december 31. között műtéten átesett emlőrákos nőbetegeket vontuk be. Ebben egy emlőrakkal diagnosztizált betegeket tartalmazó, prospektíven vezetett adatbázis volt a segítségünkre. A beválasztási kritériumok a következők voltak: (1) szövettannal igazolt emlőrák és (2) a műtétet követő utánkövetési adatok rendelkezésre állása. A kizárási kritériumok között szerepelt: (1) a recidív emlőrák diagnózisa, (2) távoli áttétek jelenléte a diagnózis megállapításakor és (3) egyéb malignus daganat szinkron megléte. A betegeket annak megfelelően csoportosítottuk, hogy milyen módon történt az emlőrák felismerése. Az A-csoportba soroltuk azokat a betegeket, akiknél a lakossági szűrővizsgálat során vagy az azt követően 2 éven belül diagnosztizáltak emlőrákot. Utóbbival az intervallum karcinómák pontosabb azonosítása volt a célunk, mely hozzátartozik a szűrési folyamat minőségbiztosításához. A B-csoportot azok a 45 és 65 év közötti betegek alkották, akiknél a mellrákot önvizsgálatot vagy tünetek miatt végzett orvosi vizsgálatot követően született diagnózis.

A műtéti beavatkozást követően a következő klinikai adatokat rögzítettük: a műtét idején a beteg életkorát, a daganat szövettani és immunhisztokémiai altípusát, a tumor méretét, valamint a pT és pN stádiumot. Dokumentáltuk az elvégzett műtét típusát (így a masztektómia és axilláris limfadenektómia arányát), valamint az adjuváns és neoadjuváns onkológiai kezelések szükségességét. A vizsgált hosszútávú onkológiai paraméterek között szerepelt a 10 éves teljes túlélés (overall survival, OS), betegségspecifikus túlélés (disease-specific survival, DSS) és betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS).

Az A- és B-csoport összehasonlításán túl vizsgáltuk a betegségspecifikus túlélésre ható prognosztikai tényezőket mind egyváltozós, mind pedig többváltozós analízis segítségével. A statisztikai elemzéseket az IBM SPSS Statistics 24.0 verziója segítségével végeztük. A klinikai és patológiai kategorikus változókat esetszámokban és azok százalékos megoszlásával mutatjuk be, míg a folytonos változók esetében mediánokat használunk a hozzájuk tartozó minimum és maximum értékekkel. A kategorikus változók elemzése során a Pearson khi-négyzet tesztet és Fisher-tesztet alkalmaztuk, míg a folytonos változók eloszlását a Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. Ennek függvényében Mann-Whitney teszteket alkalmaztuk nem normál eloszlású adatsorok esetén. Mantel-Cox log rank tesztet használtuk az A- és B-csoport túlélési eredményeinek (OS, DSS, DFS) összehasonlítására, valamint Kaplan-Meier túlélési függvényeket számoltunk 120 hónapra a 10 éves túlélési arány megállapításához. Cox-féle arányos kockázati modellt (*Cox's proportional hazard model*) használtuk a többváltozós analízis során, mely modellbe az egyváltozós vizsgálatok során szignifikáns különbséget mutató releváns faktorokat vontuk bele. A statisztikai szignifikancia határát minden elemzésnél  $p < 0,05$  értéknél határoztuk meg. Az utánkövetés idejét az emlőrák diagnózisától az utolsó eseménymentes látogatás, a helyi és/vagy távoli kiújulás, illetve a halál bekövetkezéséig tartó időintervallumban határoztuk meg.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. Eredményeink a gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó áttéteinek azonosításában

A gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó metasztázisainak azonosításában használt két modern technika, az őrszem nyirokcsomó biopszia és a Maruyama Computer Program egymást szinergista módon kiegészítő felhasználásával sikeresen azonosítottunk egy olyan algoritmust, melynek segítségével mind korai, mind előrehaladott gyomorrákban 100%-os biztonsággal tudjuk előre jelezni a metasztatikus nyirokcsomó állomásokat.

Az őrszem nyirokcsomó jelölés érzékenysége a sikeresen megjelölt betegeknél ( $n=97$ ) 94,23% volt (95%CI=84,36%-98,43%), 100% specificitással (95%CI= 92,73%-100%),  $p<0,001$ . Ez az érzékenység kiválónak tekinthető, azonban, ha kizárólag erre a technikára támaszkodnánk, három betegnél nem ismertük volna fel a nyirokcsomó áttétek jelenlétét.

Az MCP előrejelzéseinek, valamint a végleges szövettani leletek áttekintésével megállapítottuk, hogy  $MI \geq 28$  küszöbértékkel biztosítható a kívánt 100%-os érzékenységi szint. Önmagában csak az MCP segítségével  $MI \geq 28$  küszöbérték mellett az 52 beteg nyirokcsomó beteg közül 44 beteget tudtunk volna azonosítani. Így az MCP önálló érzékenysége 84,62%-nak (95%CI=72,48%-91,99%), specificitása 52,08%-nak (95%CI=38,33%-65,53%) bizonyult. A pozitív prediktív érték 65,57% volt (95%CI=53,73%-75,81%), a negatív prediktív érték 75,00% volt (95%CI=57,89%-86,75%).

A fenti két technika hatékony integrációjaként tehát megvizsgáltunk egy klinikumban is használható algoritmust. Azoknál a betegeknél, akiknél az őrszem nyirokcsomó vizsgálata negatívnak bizonyult, a MCP-ban  $MI \geq 28$  rendelkező nyirokcsomó állomásokat eltávolítva azonosítható minden áttétes nyirokcsomó. Ezzel a megközelítéssel képesek vagyunk elérni 100%-os érzékenységet és negatív prediktív értéket (95%CI=93,12%-100% és 88,30%-100%), valamint 60,42%-os specificitást (95%CI=46,31%-72,98%). A pozitív prediktív érték 73,42% (95%CI=61,95%-82,15%) volt. Az így eltávolításra kerülő további (nem festődő, de  $MI \geq 28$ ) nyirokcsomó állomások medián száma 1 volt, 1-5 közötti tartományban.

Az ismertetett vizsgálattal bizonyítottuk, hogy ennek a két modern technikának a hiányosságait azok kombinálásával ki lehet küszöbölni és együtt hatékonyan alkalmazhatóak. Nem javasoljuk, hogy a klinikai gyakorlatban mellőzzük a preoperatív nyirokcsomó staging alkalmazását vagy hagyjuk el a standard D2 nyirokcsomó disszekciót. A célunk sokkal inkább az, hogy felhívjuk a figyelmet egy olyan potenciálisan hasznos eszközre, amely azáltal, hogy jelzi a sebész számára a kritikus nyirokcsomó állomásokat, javítja a nyirokcsomó-eltávolítás hatékonyságát. Ennek

ellenére eredményeink azt mutatják, hogy válogatott esetekben a nyirokcsomó eltávolítás kiterjesztését ezzel a módszerrel biztonságosan lehet csökkenteni.

#### **4.2. Az emlőrák korai felismerésének eredményei**

A 2003-ban bevezetett lakossági emlőrákszűrő programmal kapcsolatban bizonyítottuk, hogy már a program korai szakaszában is jelentősen növekedett a szűrés által felismert tumoros beteg körében az emlőmegtartó műtétek aránya (68,8% vs. 59,4%;  $p=0,032$ ).

Sem 10 éves teljes túlélés ( $p=0,427$ ), betegségspecifikus túlélés ( $p=0,245$ ), betegségmentes túlélés ( $p=0,074$ ) esetében nem tudunk statisztikai szempontból szignifikáns előnyt kimutatni a szűréssel felismert emlőrákos betegek esetén.

Egyváltozós elemzést végeztünk a 10 éves DSS-re ható tényezők vizsgálatával. Szignifikáns különbségeket figyeltünk meg a betegek életkora ( $p=0,004$ ), az immunhisztokémiai alcsoportok ( $p<0,001$ ), a daganat mérete ( $p<0,001$ ), a patológiai T-stádium ( $p<0,001$ ) és N-stádium ( $p<0,001$ ), az emlőműtét típusa ( $p<0,001$ ), valamint az adjuváns ( $p<0,001$ ) vagy neoadjuváns kemoterápia ( $p<0,001$ ) alkalmazását tekintve.

Multivariációs Cox-regressziós analízis során azt találtuk, hogy csak az immunhisztokémiai alcsoportok, a pT-, pN-stádium és a neoadjuváns terápia maradtak független prognosztikai tényezők a 10 éves betegségspecifikus túlélés (DSS) szempontjából.

Obszervációs vizsgálatunk során megállapítottuk, hogy bár magasabb arányban tudunk az emlőrákszűrés által emlőmegtartó műtéteket végezni, a korai felismerés nem társult az általunk vizsgálat betegpopulációban kedvezőbb túlélési eredményekkel.

## 5. FŐBB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

1. A világon elsőként sikerült egy olyan algoritmust felállítani gyomor adenokarcinóma esetén, amely az őrszem nyirokcsomó jelölés és a Maruyama számítógépes program korábban nem alkalmazott kombinációjával 100%-os szenzitivitás és negatív prediktív érték mellett (95%CI = 93,12%-100% és 88,30%-100%) 60,42%-os specificitással (95%CI = 46,31%-72,98%) és 73,42%-os (95%CI = 61,95%-82,15%) pozitív prediktív értékkel tudja azonosítani a tumorosan érintett nyirokcsomókat.
  2. Az emlőrákszűrési program által felismert emlőrákos betegek körében magasabb arányban tudunk az életminőség szempontjából kedvezőbb emlőmeztartó műtétet végezni (68,75% vs. 59,41%,  $p=0,032$ ).
  3. Hazánkban elsőként bizonyítottuk, hogy emlőrák esetén sem a 10 éves teljes túlélés ( $p=0,427$ ), betegségsspecifikus túlélés ( $p=0,245$ ), betegségmentes túlélés ( $p=0,074$ ) esetében nem lehetett statisztikai szempontból szignifikáns előnyt kimutatni a szűréssel felismert emlőrákos betegek esetén. Azonban az egyértelműen kimutatható trend miatt a hosszabb távú eredmények vizsgálata mindenképp indokolt.
1. A 10 éves betegségsspecifikus túlélésre ható tényezők vizsgálatával szignifikáns különbségeket figyeltünk meg az életkori ( $p<0,001$ ) és az immunhisztokémiai alcsoportok ( $p<0,001$ ), a daganat mérete ( $p<0,001$ ), a patológiai T-stádium ( $p<0,001$ ) és N-stádium ( $p<0,001$ ), az emlőműtét típusa ( $p<0,001$ ), valamint az adjuváns ( $p<0,001$ ) és neoadjuváns kemoterápia ( $p<0,001$ ) alkalmazását tekintve.
  2. Multivariációs Cox-regressziós analízissel az immunhisztokémiai alcsoportok, a pT-, pN-stádium és a neoadjuváns terápia alkalmazása független prognosztikai tényezőknek bizonyultak az emlőrák 10 éves betegségsspecifikus túlélése szempontjából.

# AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN SZÜLETETT PUBLIKÁCIÓK HITELESÍTETT LISTÁJA



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/308/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Varga Zsolt József

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

## A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Varga, Z. J.**, Biró, A., Török, M., Tóth, D.: A combined approach for individualized lymphadenectomy in gastric cancer patients.  
*Pathol. Oncol. Res.* 29, 1-10, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2023.1611270>  
IF: 2.874 (2021)
- Tóth, D., **Varga, Z. J.**, Tóth, J., Árkosy, P., Sebő, É.: Short- and Long-Term (10-year) Results of an Organized, Population-Based Breast Cancer Screening Program: comparative, Observational Study from Hungary.  
*World J.Surg.* 42 (5), 1396-1402, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-018-4486-0>  
IF: 2.768

## További közlemények

- Kolozsi, P., **Varga, Z. J.**, Tóth, D.: Indications and technical aspects of proximal gastrectomy.  
*Front. Surg.* 10, 1-8, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2023.1115139>  
IF: 2.568 (2021)
- Varga, Z. J.**, Nagy, K., Tóth, D.: Gyomorsebészet 100 év tükrében a debreceni Sebészeti Klinikán.  
*Magyar Seb.* 75 (1), 36-42, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/1046.2021.10008>
- Varga, Z. J.**, Kolozsi, P., Nagy, K., Tóth, D.: Optimal extent of lymph node dissection in gastric cancer.  
*Front. Surg.* 9, 1-8, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2022.1093324>  
IF: 2.568 (2021)





6. Biró, A., Kolozsi, P., Nagy, A. C., **Varga, Z. J.**, Káposztás, Z., Tóth, D.: Significance of preoperative blood tests in the prognosis of colorectal cancer: a prospective, multicenter study from Hungary.  
*J. Clin. Lab. Anal.* 36 (1), 1-8, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.24128>  
IF: 3.124 (2021)
7. **Varga, Z. J.**, Sárkány, P., Tóth, D.: Vissza a jövőbe: gastro-oesophagealis junctio subepitheliális tumorának laparoszkópos transgastrius resectiója.  
*Magyar Seb.* 74 (2), 43-48, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/1046.74.2021.2.3>
8. Tóth, D., Biró, A., **Varga, Z. J.**, Török, M., Árkosy, P.: Comparison of different lymph node staging systems in prognosis of gastric cancer: a bi-institutional study from Hungary.  
*Chin. J. Cancer. Res.* 29 (4), 323-332, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.211147j.issn.1000-9604.2017.04.05>  
IF: 3.689
9. **Varga, Z. J.**, Török, M., Sebő, É., Tóth, J., Tóth, D.: Breast Cancer in Surgical Site: unusual Presentation of an Ectopic Milk Line Malignancy.  
*Int. J. Clin. Res.* 3 (1), 1-3, 2016.
10. Tóth, D., **Varga, Z. J.**, Sebő, É., Török, M., Kovács, I.: Predictive Factors for Positive Margin and the Surgical Learning Curve in Non-Palpable Breast Cancer After Wire-Guided Localization - Prospective Study of 214 Consecutive Patients.  
*Pathol. Oncol. Res.* 22 (1), 209-215, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-015-9999-3>  
IF: 1.736

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 19,327**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,642**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudomány-metriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.



Debrecen, 2023.06.28.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani minden olyan embernek, aki hozzájárult kutatásaink sikeréhez és a doktori értekezésem megírásához.

Először is hálával tartozom Dr. Tóth Dezsőnek, aki nem csak a doktori képzés során volt a témavezetőm, de a sebési pályán is már több, mint 10 éve a mesterem. Ő vezetett be engem a műtéttechnikán túl az akadémiai sebészet izgalmas világába; lelkiismeretes munkájával, tudományos műveltségével és széles látókörével inspirál engem napról napra.

Ezen munka nem jöhetett volna létre a disszertáció alapján képző közlemények társszerzői nélkül. Köszönöm Dr. Sebő Évának, Dr. Török Miklósnak, Dr. Biró Adriennek, Dr. Tóth Juditnak és Dr. Árkosy Péternek az áldozatos, közös munkát!

Köszönet illeti a Debreceni Egyetem Sebészeti Klinikájának munkatársait; a Kenézy Campus Általános Sebészeti Osztályának orvosi- és ápolói kara nélkül a klinikai kutatásunk nem lett volna lehetséges. Hálás vagyok a kollégáimnak, akik támogattak és bátorítottak munkám során. Ki kell emeljem Dr. Kolozsi Péter barátomat, aki empátiájával és tanácsaival átsegített a nehéz pillanatokon.

Köszönöm a családomnak: szüleimnek, testvéremnek és feleségemnek, akik végtelen türelemmel és megértéssel segítettek nekem ezen az úton.

Végül, de nem utolsósorban hálás vagyok mindazoknak a betegeknek, akik hozzájárultak a kutatásainkhoz, idejüket áldozva annak érdekében, hogy megértsük a daganatos betegségek működését, jobbat tegyünk a rákbetegség kilátásait és javítsuk betegeink életminőségét. Köszönöm a beleegyezésüket, remélem, hogy az eredményeink hozzájárulnak a daganatos betegségek elleni harchoz.