

**Daganatos betegek komplex, intézményi ellátásának
OnkoNetwork által támogatott új rendszere, az
onkológiai ellátás hatékonyságának növelése céljából**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Lukács Gábor

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2021

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezetője:

Dr. Bódis József, egyetemi tanár

Programvezető:

Dr. Kiss István, egyetemi tanár

Témavezető:

Dr. med. habil Kovács Árpád, egyetemi docens

Társtémavezető:

Dr. Repa Imre, egyetemi tanár

**Daganatos betegek komplex, intézményi ellátásának
OnkoNetwork által támogatott új rendszere, az onkológiai ellátás
hatékonyságának növelése céljából**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Lukács Gábor

Pécs, 2021

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	6
Bevezetés.....	7
1. Célkitűzések.....	11
2. A rosszindulatú daganatos betegek ellátásában az időfaktor szerepe nemzetközi áttekintés tükrében	13
3. Az OnkoNetwork kialakítása, a rendszer felépítése és működése	17
3.1 Tervezési fázis.....	17
3.2 Az OnkoNetwork rendszer működésének megvalósítása.....	20
3.3 Célpopuláció	21
3.4 Az ellátás folyamatai	21
3.5 Onkológiai betegek alapkérdőíve az OnkoNetwork rendszerben.....	24
3.6 Szervspecifikus diagnosztikai tervek az OnkoNetwork rendszerben	25
3.7 A rosszindulatú daganatos folyamatok diagnosztikai tevékenységeinek koordinációja és dokumentációja az OnkoNetwork rendszeren keresztül	26
3.8 Onkológiai Bizottsági (Onkoteam) tevékenység	26
3.9 Rosszindulatú onkológiai betegség kezelése és nyomonkövetése	27
3.10 Az OnkoNetwork rendszer működése, vezetése, irányítása.....	28
3.11 Az OnkoNetwork rendszer szervezeti felépítése.....	30
3.11.1 A szervspecifikus klinikai osztályon dolgozó orvosok szerepének változása az OnkoNetwork rendszerben	30
3.11.2 A szervspecifikus klinikai osztályon dolgozó nem orvos szakemberek szerepének változása az OnkoNetwork rendszerben	31
3.12 Új szerepek, feladatok az OnkoNetwork rendszer működtetésében.....	32
3.12.1 OnkoNetwork Iroda adminisztrátorok (konduktorok).....	32
3.12.2 Az OnkoNetwork rendszer működésért felelős orvosok (Supervisor-ok).....	32
3.12.3 Akadályok és sikerek az OnkoNetwork rendszer működtetésében	33
3.13 Az OnkoNetwork rendszer informatikai háttere	34
3.13.1 Az OnkoNetwork rendszer működtetésének résztvevői	36
3.13.2 Az OnkoLogistic rendszer alapvető feladatai voltak	36
3.13.3 OnkoLogistic rendszer bevezetésének értékelése.....	38
3.13.4 OnkoNet (T-Systems) modul bevezetésének célja, elvárások vele szemben	41
3.13.5 Adatbázis, adattartalom, információ, elemzés és kutatás.....	41
3.14 Az időfaktor kiemelt szerepe az onkológiai betegút szervezésben	42
3.15 Egészség nyereség, hatékonyság.....	42
3.16 OnkoNetwork bevezetésének gazdasági vonzatai.....	43
3.17 OnkoNetwork finanszírozás.....	44
3.18 Az OnkoNetwork rendszer felépítése és általános összefoglalása	44

4	Időfaktor szerepe a hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos betegek ellátásában – nemzetközi irodalmi áttekintés	46
4.1	A nemzetközi irodalmi áttekintés alapja, anyag és módszer	46
4.2	Időfaktor szerepe a hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos betegek ellátásában	47
	A torzítás lehetséges forrásainak értékelése	47
4.3	A hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos folyamatainak áttekintése, eredmények – Nemzetközi irodalmi áttekintés	49
4.4	A hasnyálmirigy rosszindulatú daganatainak nemzetközi irodalmi áttekintés alapján - Megbeszélés	57
5	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos betegek adatainak elemzése	63
6	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos megbetegedések elemzése - Betegadatok és módszerek	65
6.1	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos megbetegedések bevásztási és kizárási kritériumai, paraméterei	65
6.2	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek, a vizsgálati kohorszok alapján történő összehasonlíthatósága és a különbségek kiküszöbölése	67
6.3	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - vizsgált paraméterek, leíró elemzések	68
6.4	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - egyes klinikai paraméterek bekövetkezési gyakoriságának meghatározása	70
6.5	Betegek túlélésének elemzése	71
6.6	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - Cox-regressziós modell alkalmazása a túléléssel kapcsolatban	71
6.7	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - Elemzések kivitelezése.....	72
7	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek elemzésének eredményei	74
7.1	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - Vizsgálati betegpopuláció	74
7.2	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - Vizsgálati kohorszok alapadatai és a különbségek kiküszöbölése	75
7.3	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - Klinikai paraméterek összehasonlítása	78

7.4	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - Egyes klinikai paraméterek bekövetkezési gyakorisága	81
7.5	A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - Betegek túlélési elemzésének eredménye	83
8	Következtetések	85
9	Az értekezés új, tudományos megállapításai	87
10	Kutatási ajánlások.....	88
11	Felhasznált irodalom	90
12	Köszönetnyilvánítás	98
13	Tudományos tevékenység.....	101
13.1	Az értekezés témájával kapcsolatos közlemények.....	101
13.2	Az értekezés alapjául szolgáló absztraktok	102
13.3	Egyéb tudományos tevékenység.....	102
	Melléklet	112
	Table S1. Database search queries	114
	Table S2. Study populations	115
	Table S3. Key characteristics of the included studies	120
	Table S4. Narrative summary of study findings	123
	Studies measuring delay from symptom onset.....	123
	Studies measuring delay from first specialist consultation.....	124
	Studies measuring delay from cross-sectional imaging	125
	Studies measuring delay from cancer diagnosis	127
	Table S5. Bias assessment in cohort studies (MINORS score)	128
	Table S6. PRISMA checklist (Source: [21])	130
	References to Supplementary Information	133

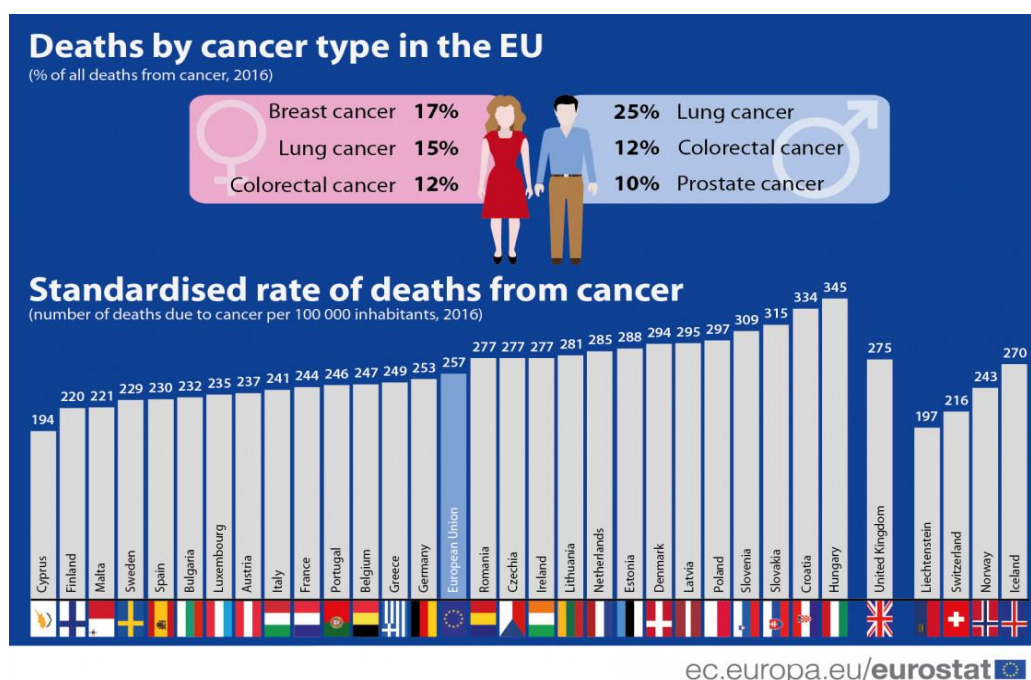
Rövidítések jegyzéke

ARIA – Varian Medical Systems onkológiai informatikai rendszere
ÁEEK – Állami Egészségügyi Ellátó Központ
BMI – Body Mass Index (testtömeg index)
BNO-kód – Betegségek Nemzetközi Osztályozására szolgáló kódrendszer
CATO - Computer Aided Therapy for Oncology (számítógép által támogatott onkológiai terápia, Premier G. Med. Kft.)
CI – Confidence Intarval (konfidencia intervallum)
CT – Computer Tomograf (Komputertomográfia)
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Keleti Szövetkezeti Onkológiai Csoport)
eMedSol – eMedsolution (T-Systems Magyarország Kft web alapú kórházi informatikai rendszere)
EndNote – Hivatkozáskezelő szoftver, cleverbridge AG
eRAD PACS – eRAD Picture Archiving Communication System (web alapú radiológiai informatikai rendszer, T-Systems)
Flowchart – folyamatábra
HIS – Hospital Information System (kórházi informatikai rendszer)
HR – Hazard ratio (kockázati arány)
ICT – Information and Communication Technology (információs és kommunikáció technológia)
IT – Information Technology (informatikai technológia)
IKT – interkvartilis tartomány
KSH – Központi Statisztikai Hivatal
Lead time bias – átfutási időtorzítás
Lenght bias – időtartam torzítás
LISTA – Library, Information Science and Technology Abstracts
MINORS – Methodological Index for NonRandomized Studies (nem randomizált vizsgálatok módszertani indexe)
MRI – Magnetic Resonance Imaging (mágneses rezonancia képlakotás)
NCI – National Cancer Institute (Nemzeti rákkutató Intézet – USA)
NEAK – Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
NOVODATA – ADG (ADG Apotheken-Dienstleistungsgesellschaft mbH) Novodata Zrt gyógyszerterári informatikai rendszere
NHS – National Health Service
NSCLC – Nem kissejtes tüdő carcinoma (Non-Small Cell Lung Cancer)
OR – Odds ratio (esélyhányados)
OEP – Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OncoLogistic – Hospitaly Kft onkológiai betegút menedzselő informatikai rendszere
OnkoNet – T-Systems Magyarország Kft onkológiai betegút menedzselő informatikai rendszere
OnkoNetwork – Onkológiai Betegút menedzselő hálózat
OT – Onkoteam, Onkológiai Bizottság
PDAC – pancreas ductalis adenocarcinoma
PET-CT – Positron Emission Tomography Computed Tomography
PR – propensity score (hajlandósági együttható)
PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Nemzetközi Áttekintések és Metaanalízisek Beszámolási irányelvei)
SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results (a Nemzeti rákkutató intézet adatbázisa – USA)
SZMSZ – Szervezeti és Működési Szabályzat
Wait time paradox – várakozási idő paradoxon/ellentmondás

Bevezetés

Magyarországon a népegészségügyi adatok alapján a szív- és érrendszeri folyamatok után a rosszindulatú daganatos megbetegedések vezetnek a morbiditási és mortalitási mutatókat. Évente több mint 70 ezer⁵⁴ új daganatos megbetegedés kerül felismerésre, mely komoly kihívást, terhet jelent az ország egészségügyi ellátó rendszere számára. Népegészségügyi adatok alapján, nemzetközi összehasonlításban Magyarország vezető helyet foglal el a tüdő, a bélrendszer, az emlő rosszindulatú daganatos folyamataival. Amennyiben a jelenlegi tendenciák nem változnak, várhatóan világszerte 2019 és 2040 között a jelenlegi közel 18 milliőről több mint 29 millióra növekszik az évi új daganatos megbetegedések száma.⁶⁸

Az Európai Unió területén 2016-ban, 100 000 lakosra számítva 257 daganatos haláleset fordult elő. 100 000 lakosra jutó 345 halálesetével, Magyarország a legmagasabb életkor szerinti standardizált daganatos halálozási arányt regisztrált az Európai Unió tagállamai között. Magas halálozási arányt regisztráltak még Horvátországban (334/100 000), Szlovákiában (315/100 000) és Szlovéniában (309/100 000) is.⁶⁸ (1. ábra)



1. ábra
Standardizált daganatos halálozási adatok az Európai Unióban (ec.europa.eu/eurostat)

A legfrissebb KSH adatbázis szerint, 2017-ben összesen 81022 új daganatos megbetegedést jelentettek Magyarországon (40349 férfi és 40673 nő), ezek a számok 2018-ban némileg csökkentek, a 78115 rosszindulatú daganatos beteg közül 38732 férfi és 39383 nő volt. A számok azt mutatták, hogy 100 ezer lakosra számítva 2017-ben közel 828 daganatos betegséget jelentettek, míg 2018-ban ez a szám 799-re csökkent. (1. táblázat)

Év	Férfi	Nő	100.000 lakosra			
			Összesen	Férfi	Nő	Összesen
2017	40349	40673	81022	863,4	795,2	827,8
2018	38732	39383	78115	828,7	771,9	799,1

1. táblázat
Daganatos megbetegedések előfordulása Magyarországon (KSH adatbázis 2021)

A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2017-ben Somogy megyében 1533 nő és 1495 férfi hunyt el valamilyen - nem hematológiai eredetű - daganatos betegségben.

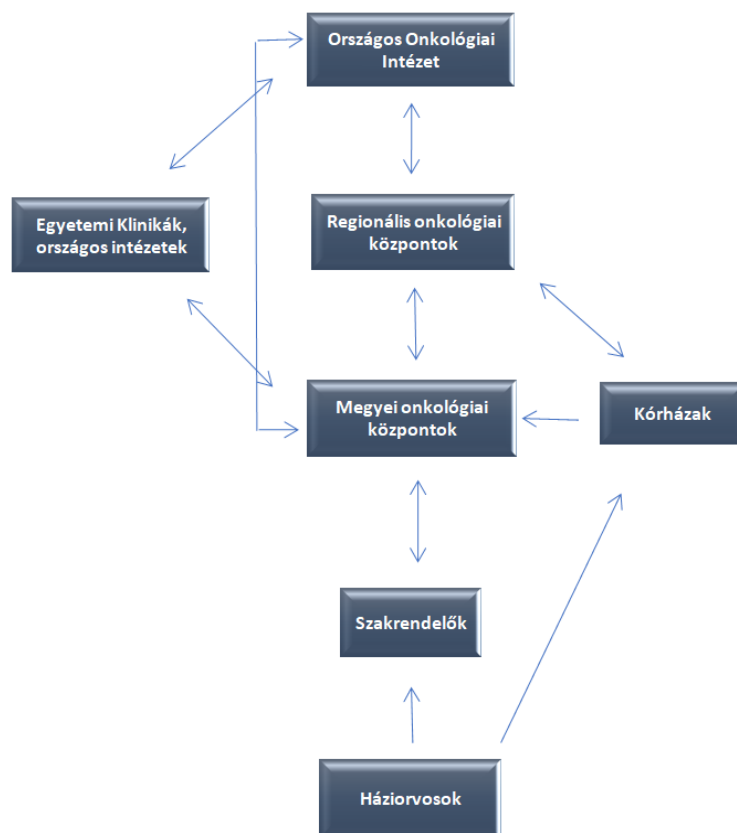
Az ismert népegészségügyi adatok és tények miatt, miszerint a daganatos megbetegedések gyakoriságában Magyarország a világ élvonalába tartozik, valamint Somogy megyében kiemelkedően rossz morbiditási és mortalitási számok láthatók, a daganatos betegek komplex ellátásának megújítása, javítása végett a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház (továbbiakban SM KMOK) vezetése megoldást keresett. Az intézmény vezetése kiemelt feladatnak tekintette, hogy az Onkológiai betegek ellátása során mennyiben lehetséges a meglévő gyakorlaton változtatni, valamint segíteni a daganatos betegek kivizsgálását, kezelését, nyomonkövetését, mely magában foglalja a járó-, fekvő, krónikus és hospice beteg ellátást, továbbá az összes klinikai és diagnosztikai osztályát az intézménynek, melyek a daganatos betegségekkel találkoznak.

Közel egyéves előkészítő munka után, melynek során az onkológiai betegellátás újragondolásra került, OnkoNetwork néven betegút menedzselő rendszer jött létre, mely 2015. november elsejétől mind a mai napig segíti az onkológiai betegek komplex ellátását.

A létrehozott új rendszer egy olyan megyei szintű kórházban került kialakításra, melyben a betegellátás csaknem teljes klinikai vertikuma jelen van.

Az intézmény nincs abban a helyzetben, hogy csak daganatos betegekkel foglalkozzon, mert poliklinikai jellegű 24 órás ellátást kell biztosítani. Az SM KMOK-ban a daganatos betegek ellátása 2015 óta prioritást élvez, de mindez nem a többi betegség illetve beteg ellátásának rovására történt.

A magyarországi onkológiai ellátási struktúra csúcsán az Országos Onkológiai Intézet áll, mely ellátási profilját tekintve kizárólag rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő betegek komplex onkológiai ellátását végzi. Az országos onkológiai struktúrát a 2. ábra mutatja.



2. ábra
Onkológiai ellátási struktúra

A rosszindulatú daganatok kialakulásának okaival megszámlálhatatlan tudományos cikk, folyóirat foglalkozik illetve foglalkozott az elmúlt évtizedekben.

A daganatos megbetegedések esetében viszonylag jól meghatározott rizikófaktorok ismertek, úgymint

- dohányzás,
- rendszeres alkoholfogyasztás,
- anyagcsere betegségek (diabetes mellitus, pajzsmirigy folyamatok),
- immunrendszer folyamatok,
- kóros túlsúlyosság,
- nem megfelelő étkezési szokások (pl. elégtelen mennyiségű zöldség- és gyümölcsfogyasztás stb.),
- mozgásszegény életmód,
- a lakosság jelentős százalékának pszichás, mentális zavarai,
- a lakosság egészségtudatosságának hiánya.

A lakosság egészségtudatosságának alacsony szintjét legjobban a Magyarországon rendszeresített és finanszírozott szűrővizsgálatokon történő nagyon alacsony részvétel jellemzi annak ellenére, hogy Magyarországon jelenleg is emlő, vastagbél, nőgyógyászati, tüdő rosszindulatú daganatos megbetegedéseinek szervezett szűrése zajlik.

1. Célkitűzések

A magyarországi és somogy megyei rosszindulatú daganatok kiemelkedően magas morbiditási- és mortalitási mutatói miatt, valamint a daganatos betegségek hatékonyabb ellátása céljából a SM KMOK vezetése, magyarországi és nemzetközi viszonylatban is egyedülálló rendszert hozott létre OnkoNetwork néven, megközelítőleg 500 000 lakos onkológiai betegségeinek ellátása céljából.

A rendszer kialakítására a következő célokkal került sor:

1. A SM KMOK és társintézményeihez területi ellátási kötelezettség alapján tartózó kb. 500 ezer lakos komplex onkológiai ellátásának egységes rendszerben történő megszervezése.
2. Egységes, protokoll alapú, konszenzus alapján létrejött, a teljes onkológiai ellátásra kiterjedő betegút menedzselő rendszer létrehozása (OnkoNetwork).
3. Időfaktor bevezetése a komplex Onkológiai ellátás során
4. A daganatos betegek ellátásának összetettsége és a résztvevő osztályok valamint ellátó helyek sokaságából eredő, "elkallódott" betegek számának csökkentése.
5. Az onkológiai betegek teljes körű, onkológiai nyomonkövetése rendszer szinten.
6. Szakmai felelősségi és kompetencia viszonyok felépítése.
7. A rendszer működését biztosító, a betegadatokat menedzselő egyedi informatikai program létrehozása.
8. Egységes, paraméterezett, informatikailag lekérdezhető alapkérdőív kialakítása, mely minden egyes onkológiai beteg, teljeskörű anamnesztikus adatát tartalmazza.
9. Adott populáció valid, egységes, elérhető onkológiai adatbázisának kialakítása.
10. Az Onkonetwork rendszer hatékonyságának vizsgálata hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában
11. Irodalmi adatok áttekintése történt az időfaktor szerepének tisztázása céljából hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos betegek ellátása során

12. A nemzetközi adatok összehasonlítása a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban talált adatokkal, a hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos folyamatok esetében.

2. Az időfaktor szerepe a rosszindulatú daganatos betegek ellátásában nemzetközi áttekintés tükrében

A feltételezeten, illetve igazoltan daganatos betegek számára, az időbeni és folyamatos ellátás biztosítása még a legfejlettebb egészségügyi ellátórendszerrel, valamint elegendő egészségügyi szakemberrel rendelkező országokban is komoly kihívást jelent. Svédországban a Nemzeti Rákprogram 2015-ben standardizálta az onkológiai betegutakat, határidőket szabott a különböző időtartamokra már a „jól megalapozott gyanú” esetétől kezdve, amelyet az egyes daganattípusoknál külön-külön határoztak meg. A svéd kezdeményezés célja a várakozási idők csökkentése, a betegelégedettség növelése és a regionális egyenlőtlenségek mérséklése volt Svédországban, ahol a daganatos betegek túlélési aránya jellemzően magas a többi uniós tagállaméhoz képest⁴⁴.

Dániában egy háromrészes stratégiát javasoltak a daganatok időbeni diagnózisára azon betegek sürgős beutalásával, akiknél daganat-specifikus tünetek, illetve nem specifikus, de súlyos tünetek jelentkeznek, továbbá „igen-nem ambulanciák” vagy multidiszciplináris diagnosztikai központok könnyen és gyorsan elérhetővé tételével gyakori és nem súlyos, daganatos betegség gyanúját keltő tüneteket mutató betegek számára³⁵.

Az Egyesült Királyság kormánya az NHS Daganatellenes Terv részeként 2000-ben vezette be a „célzott daganatos várakozási időt”, amely előírja, hogy feltételezett daganatos betegség esetén a beteget 14 napon belül szakorvosnak kell megvizsgálnia és a kezelést 48 napon belül el kell kezdeni. A feltételezett daganat miatti beutalástól a diagnózisig és a kezelés megkezdéséig eltelt idő nem haladhatja meg a 62 napot⁶³. A nem specifikus tüneteket mutató betegeknél a daganat időben történő felismerése az Egyesült Királyságban a kutatási területek élvonalában szerepel, a Daganatellenes Munkacsoport Stratégia Angliában hasonló multidiszciplináris központok létrehozásának lehetőségét vizsgálja, mint Dániában⁶⁴.

A betegút kezelő programok célja, hogy a veszélyeztetett helyzetben lévő népesség gyógyítási eredményeit igyekszik javítani azáltal, hogy megszüntetik a

rákos megbetegedések, vagy más krónikus betegségek időben történő diagnosztizálásának és kezelésének akadályait¹⁷.

Az Egyesült Államokban 1990-ben vezették be az első betegút kezelő programot a New York-i Harlem Hospital Center-ben azzal a céllal, hogy ingyenes, illetve az olcsó vizsgálatok közé sorolt mammográfiás szűréseket szervezettebbé tegyék annak érdekében, hogy időben diagnosztizálni és kezelni lehessen az emlődaganatos megbetegedéseket. A program bevezetését követően, a diagnózis felállításának idején a 3–4-ik stádiumú emlődaganatos betegek aránya 49%-ról 21%-ra csökkent, míg az 5 éves túlélési arány 39%-ról 70%-ra javult az említett egészségügyi központban. A program azt is megmutatta, hogy a társadalmi-gazdasági nélkülözéssel összefüggő jelentős, a páciens egyéni szintjén jelentkező korlátok, valamint maga az orvosi rendszer kapacitása és szervezettsége is korlátozhatja a daganatos ellátás időszerűségét.

Az Egyesült Államokban számos betegút kezelő rendszert alkalmazó intézmény található^{48,65}, mindazonáltal a daganatos páciensek ellátásának adott betegút-szakaszainak tekintetében megállapított késedelmi küszöbértékek bevezetésére vonatkozó megalapozott bizonyítékokat gyakran vitatják a szakirodalomban, valamint mindezek a különböző daganattípusoktól függően eltérőek lehetnek^{12,49,19}. Meglehetősen ritkák a véletlenszerű, kontrollcsoportos vizsgálatok ezen a területen. Míg számos megfigyelésen alapuló tanulmány számolt be rövidebb késedelmekről és ezek mellett is jobb klinikai eredményekről különböző daganatos megbetegedések kapcsán, addig mások paradox módon hosszabb késedelmek mellett tapasztaltak jobb eredményeket³⁶. Az ilyen, paradox összefüggések a módszertani torzítások különböző típusaiból eredhetnek, amint azt az [2. táblázat](#) is áttekinti és magyarázza. Az ellentmondásos eredmények tükrözhetik a vizsgált népességcsoportok széleskörű heterogenitását, a késedelem fogalom-magyarázatait, a kohorszok közötti késedelmi különbségeket, valamint a vizsgálatok közötti minták méreteit is.

Az OnkoNetwork hatékonyságát többféle daganattípussal - tüdő nem-kissejtes rosszindulatú daganata (NSCLC), hasnyálmirigy adenokarcinoma, gyomordaganatok - kapcsolatban került megvizsgálásra (az eredmények publikálása folyamatban).

A pancreascarcinoma a malignus daganatok mindössze 3%-át teszi ki³¹, ugyanakkor gyakorisága folyamatosan emelkedik²⁹. Magyarország Európában a 3-ik helyet foglalja el incidenciája (10-15/100 000 lakos/év) és prevalencia tekintetében²⁹, ugyanakkor a mortalitás a közép-európai régióban, Európát tekintve a legmagasabb³³. A diagnosztikában és a terápiában bekövetkezett fejlődés ellenére igen rossz a prognózis: az átlagos 5 éves túlélés a legalacsonyabb az összes daganat közül, mindösszesen 6%⁷ és ez az elmúlt 40 évben nem változott⁶⁶. A késői diagnózis és az alacsony rezekciós arány az oka a rossz prognózisnak. A nagy, specializált centrumokban is csak a daganatok 20%-a operálható³². Azonban ezen betegek többségében is rövid időn belül recidíva jelentkezik, így kuratív műtét esetén is csak 25% az 5 éves túlélés³⁰. Mivel a sebészi rezekció az egyetlen kuratív terápia, a betegség prognózisa a korai diagnózist lehetővé tevő szűrővizsgálatok segítségével lenne javítható. A betegség rizikófaktorai ismertek, ennek ellenére a fokozott rizikóval bíró betegek standardizált szűrővizsgálata jelenleg sehol a világon nem áll rendelkezésre. A közlemény a pancreascarcinomával kapcsolatos legújabb eredményeket foglalja össze, hangsúlyozva a kockázati tényezőket, a diagnózist, a megelőzést és az onkológiai kezelés fejlődését.

Jelen értekezés keretében, csak a rosszindulatú hasnyálmirigy daganatok ellátásának adatai kerültek feldolgozásra.

Torzítás típusai (Bias type)	Magyarázat	Torzítás iránya	Torzítások lehetséges kontrollja
Várakozási idő (Waiting time paradox) ^{21,33}	Azon betegek akiknek a legsúlyosabb/legrosszabb prognózisú betegségük van jutnak legkorábban ellátáshoz, ugyanakkor a legrosszabb a betegség kimenetele.	A hosszabb késések paradox összefüggése jobb eredményekkel.	Késések véletlenszerű hozzárendelése; vagy azon betegek kizárása, akiket nagyon gyorsan diagnosztizálnak és / vagy nagyon rossz kimenetelűek, például korai halál.
Átfutási idő torzítás (Lead time bias) ³⁴	Ugyanazon daganat korábbi diagnózisa látszólag hosszabb túlélést jelent, még akkor is ha a betegség lefolyása változatlan.	Láthatóan hosszabb túlélés a korábbi diagnózissal rendelkező betegeknél.	Az események időbeliségének elemzéséhez megfelelő időpontok kiválasztása szükséges az egyes vizsgálati karok/kohorszok összehasonlíthatósága kedvéért.
Időtartam torzítás (Length bias) ³⁴	A legrosszabb stádiumú betegek még a pontos diagnózis illetve terápia megkezdése előtt meghalnak, éppen ezért jelentősen alulreprezentáltak a hosszan késő kohorszokban.	A hosszabb késések paradox összefüggése jobb eredményekkel.	Írja le és elemezze az ellátásban megszakított / kizárt betegek arányait okok szerint.
Zavaró tényező ³⁵⁻³⁷	A rövidebb és hosszabb késésekkel rendelkező betegek szisztematikusan különbözhetnek a mérhető vagy nem mérhető zavaró tényezők tekintetében.	Torzítás mindkét irányban előfordulhat.	Tervezés szerint: az ellátás késedelmeinek randomizált elosztása Elemzéssel: az összehasonlított populációk összehasonlítása vagy súlyozása mérhető zavarókra az elemzés előtt; kiigazítás mérhető zavarókra a többváltozós elemzés során.
A feltételezett okozati lánc paramétereinek kiigazítása ^{37,38}	A közbülső eredményekhez való igazítás elrejtheti a kapcsolatot a végeredménnyel	Fals negatív eredmények a késésekkel kapcsolatban.	Ne állítsa be a többváltozós elemzéseket a köztes eredmények, azaz a feltételezett kauzális lánc függő változói szempontjából.

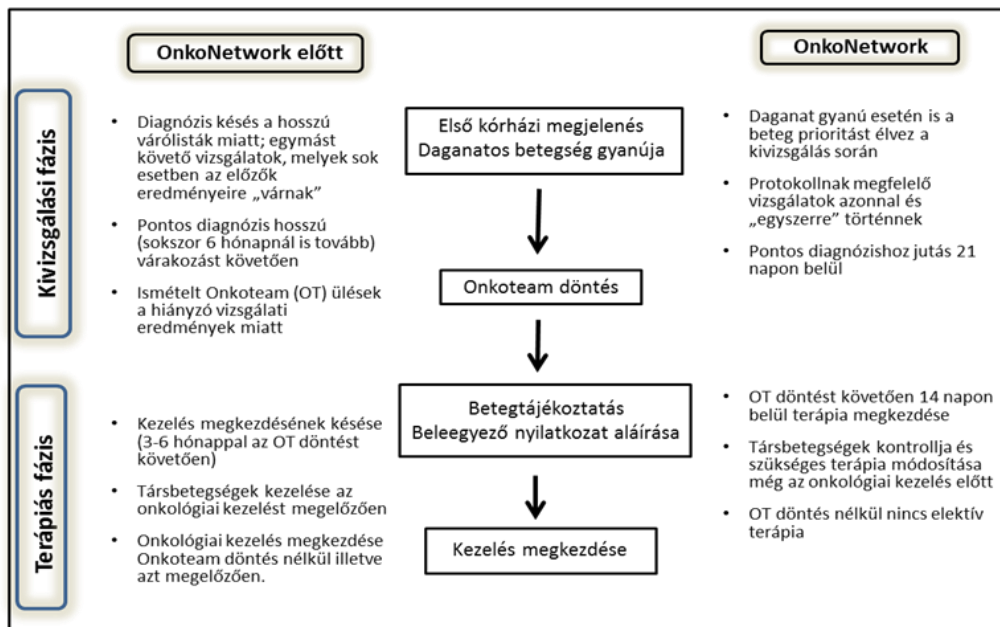
2. táblázat
A torzítások lehetséges okai, forrásai

3. Az OnkoNetwork kialakítása, a rendszer felépítése és működése

3.1 Tervezési fázis

Az OnkoNetwork ötlete először 2014 júliusában merült fel, amikor a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház vezetése egy interdiszciplináris csapatot hívott életre, hogy feltárják a magas magyarországi- és somogy megyei daganatos halálozás hátterét, okait²¹. A SM KMOK körülbelül 500 ezer lakos komplex onkológiai ellátásáért felel, korábban szoros együttműködésben a Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrumával (amely a CT, MRI, PET/CT, PET/MR vizsgálatokat, valamint a sugárkezelést végzi), mely idő közben a kórház integrált részévé vált, valamint a kórház más helyszíneken működő járóbeteg-ellátó egységeivel (Siófok, Nagyatád, Marcali), valamint a mosdósi és Marcali Hospice osztállyal⁴³. A létrehozott munkacsoport olyan nagy variabilitást mutató, kvantitatív indikátorokat keresett, amelyek az említett intézmények által befolyásolhatóak, illetve szabályozhatóak az onkológiai ellátás javítása céljából.

Végeredményben két módosítható, illetve befolyásolható paramétert sikerült azonosítani. Egyrészt a diagnosztikai késedelem a kórházi ellátás során (a részt vevő intézmények medikai rendszerében a daganatos betegség első gyanújának felvetésétől az onkoteam ülésig és a végleges diagnózisig eltelt idő) mely több esetben akár 6 hónapot is meghaladhatta, másrészt a kezelés megkezdésének késlekedése (a végleges diagnózistól az első kezelési napig eltelt idő) számos betegeknél szintén hosszabb volt, mint az optimálisan elvárható lett volna. (3. ábra)

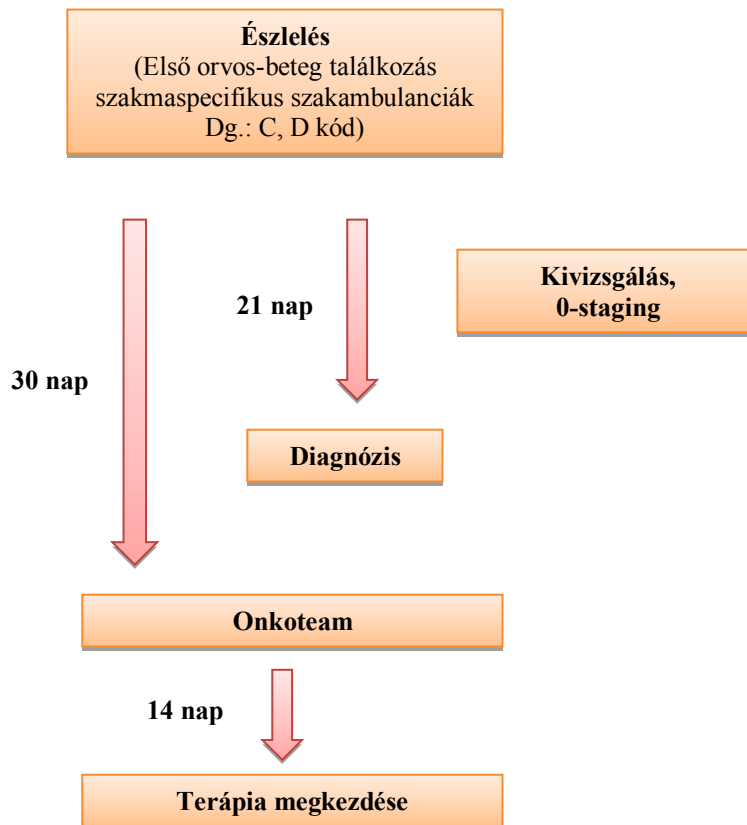


3. ábra
A komplex onkológiai ellátás feltárt problémái illetve hiányosságai és az OnkoNetwork rendszer által kínált megoldása

Annak érdekében, hogy a kórház ellátási területén csökkentsék ezeket az időablakokat, helyi kezdeményezésként egy új rendszert javasoltak az onkológiai betegeket menedzselésére és optimalizálására. A tervezési szakasz intenzív csapatmunkán alapult, melyben részt vett a kórház vezetése, valamint a daganatos betegek diagnosztikájában és kezelésében résztvevő osztályok vezetői, továbbá külső meghívott szaktekintélyek. Rendszeres egyeztetések és megbeszélések után az OnkoNetwork rendszer végső célját a következőképpen fogalmazták meg: „*időbeni és egyenlő hozzáférés biztosítása az átfogó és integrált onkológiai ellátáshoz informatikai hálózat kialakításával*”^{4,5}. A lehetséges gazdasági előnyök (úgy mint az átlagos kezelési költségek csökkenése) nem tartoztak a tervezési szakasz elsődleges fókuszába, mivel ezt csak többévi működést követően lehet vizsgálni, csakúgy, mint a rendszer hatékonyságából eredő “egészség nyereséget”.

Az OnkoNetwork rendszer számos alapelvre épül:

- A minőségbiztosítást szervspecifikus, bizonyítékokon alapuló klinikai protokollok kialakításával és bevezetésével sikerült megkönnyíteni.
- Folyamatossá kellett tenni az egyes betegek nyomon követését egy kijelölt, felelős kezelőorvos segítségével, hogy megakadályozzák a betegek “elkallódását”.
- Kvantitatív indikátorok kerültek meghatározásra: az időfaktor kialakítása, hogy az onkoteamnek a javasolt terápiával kapcsolatos, végleges döntését a OnkoNetwork rendszerbe történő belépést követően 30 napon belül kell meghoznia, majd a kezelést további 14 napon belül kell megkezdeni (4. ábra).



4. ábra
A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban ellátásra kerülő betegek
komplex, onkológiai ellátásának időbelisége

Ezen alapelvek támogatása érdekében az onkológiai betegek klinikai dokumentációjának valós idejű összegyűjtésére és nyomon követésére egy új, betegfolyamatra szabott informatikai rendszer (IT) kifejlesztéséről született döntés⁴³.

A kórházban működő e-MedSol informatikai rendszer volumene és bonyolultsága miatt, kezdetben az volt a törekvés, hogy egy új IT rendszer kerüljön kifejlesztésre, amely párhuzamosan fut a meglévő medikai IT alkalmazásokkal, kapcsolódva azokhoz, nem pedig átvéve azok helyét, ezzel kialakítva egy onkológiai informatikai hálózatot.

3.2 Az OnkoNetwork rendszer működésének megvalósítása

Az OnkoNetwork rendszer bevezetése egy előre eltervezett, többszörösen átgondolt változáskezelési folyamat eredményeképpen történt. Az első lépés a szervspecifikus diagnosztikai algoritmusok kidolgozása volt: a rendelkezésre álló klinikai protokollok, amelyek jellemzően néhány opcionális vizsgálo eljárást tartalmaztak, amelyeket nem teljesen egyértelmű feltételek szerint kellett kiválasztani, szervspecifikus algoritmusokká lettek alakítva, melyek az érintett szerv daganatos folyamatainak a szükséges összes diagnosztikai eljárás egységes protokollját tartalmazzák. A diagnosztikai eljárások a következők:

- labordiagnosztika,
- képalkotás,
- patológia,
- endoszkópia.

Az egyes kórházi klinikai osztályokon harmonizált, rosszindulatú daganat ellátási folyamatleírások kerültek kialakításra. Konszenzust követően egy egyedi IT alkalmazás (OncoLogistic) kifejlesztése kezdődött meg, valamint ezzel egyidejűleg a betegek komplex onkológiai ellátásában résztvevő osztályok és szervezeti egységek szükséges újjászervezése is megtörtént⁴. Mivel Magyarországon ezt megelőzően (illetve azóta) még csak hasonló rendszer sem működött, így a munkafolyamatok leírását és az új szakmai szerepek meghatározását az alapoktól kellett kezdeni az összes érdekelt féllel folytatott

részletes megbeszélés alapján. Létrehozásra került az OnkoNetwork Iroda (lásd később), mindeközben az OncoLogistic program folyamatos revízióra került igyekezve, igyekezve egy egyszerű, átlátható, illeszkedő informatikai rendszert létrehozni.

2015. november 1-jén, 1 hónapos tesztidőszakot követően, a SM KMOK-ban és társintézményeiben hivatalosan is elindult az OnkoNetwork rendszer, melynek szabályozása és működtetése főigazgatói utasítás útján véglegesítésre került, és az ezzel kapcsolatos komplex rendelkezések a kórház Szervezeti és Működési Szabályzatában is rögzítve lettek.

3.3 Célpopuláció

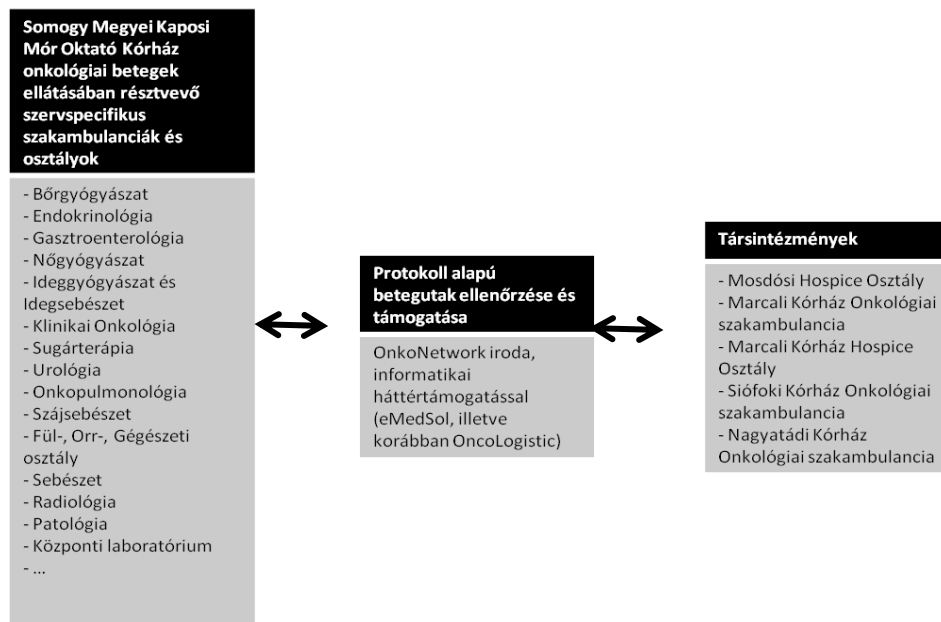
Az OnkoNetwork célpopulációját olyan felnőtt (≥ 18 éves) betegek képezik, akiknél szolid daganatos betegség gyanúja vagy új diagnózisa áll fenn („C” vagy „D” kezdetű BNO kód), kivéve hematológiai rosszindulatú daganatos betegségeket és egyes ritka tumorokat, amelyek ellátása erre specializált centrumokban kerül sor országosan. Ez az ellátási terület durván megfelel az 500 ezer lakosú Somogy megyének, beleértve azokat a betegeket, akiket a nagyatádi és siófoki városi kórházak onkológiai járóbeteg-ellátó részlegeiben vizsgálnak ki, illetve gondoznak, de Dombóvárról, Nagykanizsáról, Keszthelyről, Szigetvárról is fogad betegeket az intézmény, a sugárterápia esetében pedig Zalaegerszegről is.

3.4 Az ellátás folyamatai

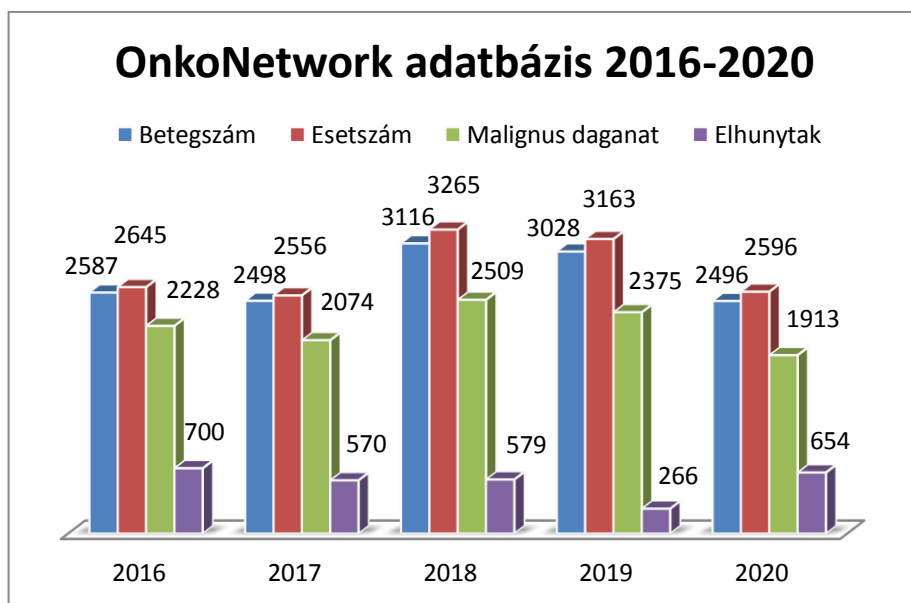
A rendszer hatékony működésének egyik legalapvetőbb feltétele azon intézményi vezetői döntés, miszerint a SM KMOK-ban az onkológiai beteg ellátása elsőbbséget élvez. Az OnkoNetwork által felügyelt és támogatott ellátás során elsőbbséget, betegre szabott ellátási útvonalakat és minőségbiztosítással rendelkező egészségügyi szolgáltatások időbeni elérhetőségét biztosítja a bevont betegek számára, a kórházi medikai rendszerben történő első megjelenésüktől kezdve.

Az első orvos-beteg találkozás során kerül ismertetésre a beteggel az OnkoNetwork ellátási modell, valamint ennek előnye, a beteg írásbeli beleegyezését biztosítandó. A SM KMOK-ban megjelenő összes beteg, akinél rosszindulatú daganat igazolódik illetve a klinikai kép, valamint az előzetesen elvégzett képkeltető vizsgálat alapján felmerül a malignus folyamat gyanúja, az adott szakmaspecifikus szakambulancián rögzítésre kerül az OnkoNetwork rendszerben.

Az elmúlt 5 év adatait megnézve, évente kb. 2500-3000 új daganatos-, vagy daganat gyanús beteg került bevonásra és jutott komplex onkológiai ellátáshoz intézményünkben. (5. ábra)



5. ábra
Az OnkoNetwork rendszer szervezeti felépítése



6. ábra

Az elmúlt 5 évben (2016-2020) az OnkoNetwork rendszer keretein belül ellátott új betegek száma

A rendszer bevezetését követően a második illetve többedik malignus kórképek meglepően magas száma észlelhető. Ebből is adódik az esetek és a betegek számában látható eltérés. Az utóbbi másfél évben tapasztalható betegszám-csökkenés illetve ennek oka, esetleges kapcsolata a koronavírus járvánnyal további vizsgálatokat tesz szükségessé, mely jelen dolgozat kereteit meghaladja.

A rendszer a 2015. november 1-i kezdés óta (2021.05.01-ig bezárólag) 15740 új onkológiai beteg komplex onkológiai ellátásával kapcsolatos (diagnosztikai, terápiás és onkológiai nyomonkövetési) adatait, leleteit a 6. ábra és 3. táblázat tartalmazza.

Eset / Beteg	Aktív	Lezárt	Összesen
Esetek száma	9005	8025	17030
Betegek száma	8352	7388	15740

3. táblázat









































OnkoNetwork rendszer jelenlegi (2021.05.01.) betegadat státusza

A jelenlegi adatbázis a hozzá tartozó informatikai rendszerrel kiegészítve úgy hazai, mint nemzetközi összehasonlításban is egyedülálló.

3.5 Onkológiai betegek alapkérdőíve az OnkoNetwork rendszerben

A rendszer és annak informatikai hátterének kialakítása során kiemelt figyelmet kapott az onkológiai betegek egységes kórelőzmény-adatainak rögzíthetősége. Társszakmákkal történt, részletekbe menő megbeszélések alapján került kialakításra az egységes, reprodukálható, a minél eredményesebb ellátás alapjait meghatározó onkológiai Alapkérdőív. Az Alapkérdőív többek között tartalmazza a beteg kórelőzményét, családi anamnézis adatait, a vérszerinti rokonok daganatos- és kardiovaszkuláris kórelőzményeit. Közismert tény, hogy a daganatok kialakulásában a környezeti tényezőknek, káros szenvedélyeknek alapvető szerepe van. Éppen ezért külön panel foglalkozik a beteg foglalkozásából eredő esetleges káros mellékhatásokkal, a beteg dohányzási és alkoholfogyasztási szokásaival. Ugyancsak fontos paraméterek a későbbi komplex ellátás “megtervezésénél” az esetleges trombo-emboliás kórelőzménynek, a transfúziós kórelőzménynek, a társbetegségeknek, korábbi műtéti ellátásoknak, valamint az esetleges komorbiditások miatti gyógyszerzedésnek. Az onkológiai betegek ellátásának nehézségei és összetettsége közé tartozik a gyakran előforduló társbetegségek egyidejű “menedzselése”.

A későbbi lekérdezhetőség céljából, a teljes alapkérdőív informatikai paraméterezésre került, a “lenyíló ablakokban” a megfelelő információk kiválaszthatóak, így későbbi vizsgálatok számára informatikailag könnyen hozzáférhetőek (7. ábra).

Betegkapcsolt adatok	
Foglalkozás	 
Elszenvedett káros mh. hatások	 
Dohányzás	 
Alkoholfogyasztás (napi átlag)	 
Családi anamnézis	 
Daganatos betegség:	
Nem ismert	
Szív-, érrendszeri betegség:	
<input type="text"/>	
Egyéb betegség, megjegyzés:	
<input type="text"/>	
.	 
.	 
Vércsoport	 
Transzfúzió	 
TBC	 
Mélyvénás trombózis	 
Tüdőembolia	 
Allergia (gyógyszer,pollen, stb)	 
Diéta(cukor, táplálék allergia)	 
Hormonkezelésben részesült-e?	 
Rendszeresen szedett gyógyszerek	 
Korábbi egyéb betegségek	 
Onkológiai betegségek	 
.	 
.	 

7. ábra
Alapkérdőív az e-MedSol rendszer részeként

3.6 Szervspecifikus diagnosztikai folyamatok az OnkoNetwork rendszerben

Az anamnézissel, kockázati tényezőkkel, társbetegségekkel és jelenlegi gyógyszeres kezelésekkkel, családi anamnézissel kapcsolatos, standardizált onkológiai alapkérdőív kitöltése után minden bevont beteghez hozzárendelődik egy felelős kezelőorvos. A diagnosztikai szakasz szerv- és betegség-specifikus protokollok alapján történik, ugyanakkor a felelős kezelőorvos indokolt esetben az adott diagnosztikai protokolltól eltérhet, de ennek okát pontosan dokumentálni köteles.

A társbetegségek diagnosztikája és kezelése során szintén be kell tartani a daganatos betegség diagnosztikájára és a daganatellenes kezelés megkezdésére vonatkozó határidőket.

3.7 A rosszindulatú daganatos folyamatok diagnosztikai tevékenységeinek koordinációja és dokumentációja az OnkoNetwork rendszeren keresztül

Az OnkoNetwork rendszer bevezetését megelőző időkből a diagnosztikai (labor, képalkotó, endoszkópos, patológiai) vizsgálatok megszervezése jelentős terhet rótt a kezelőorvosokra, rengeteg nem hatékony telefonhívással, valamint a korábbi időpontokért vívott gyakori küzdelemmel, mely "eredményessége" erősen függött az érintett orvos informális kapcsolataitól.

Az OnkoNetwork rendszer bevezetésével és a daganatos betegek prioritási státuszának kijelölésével a lerövidített kivizsgálási fázis kellően korai időpontjai folyamatosan elérhetőek, így az OnkoNetwork rendszer szakmaspecifikus ambulanciáinak szakasszisztensei könnyedén lefoglalhatják azokat. Az OnkoNetwork rendszer keretein belül ellátásra kerülő betegek csökkent kivizsgálási időablaka nem befolyásolta negatívan a többi, nem onkológiai beteg diagnosztikai vizsgálatokhoz történő hozzáférést. A betegek kérései szintén figyelembe vételre kerülnek, így például több diagnosztikai vizsgálat egyazon napra történő szervezése csökkenti a szükségtelen többszöri utazást és ezek költségeit. *Az első orvos-beteg találkozó során a beteg megkapja az összes beutalót a szükséges diagnosztikai vizsgálatra, hogy ezáltal elkerüljék az ismételt kórházi látogatásokat csupán a következő diagnosztikai eljárás megszervezése céljából.*

3.8 Onkológiai Bizottsági (Onkoteam) tevékenység

A nemzetközi és hazai onkológiai ellátás alapvető, meghatározó fóruma az Onkoteam bizottság működése. Az Onkoteam tagjai onkológiai, onkoradiológiai, képalkotó és radiológiai, patológiai szakemberek mellett a klinikum vezetői szakmai személyiségei. Minden egyes betegnél különböző szervspecifikus folyamatok esetében meghatározásra kerül az Onkoteam tevékenysége során a beteg rosszindulatú daganatos folyamata, stadium besorolása, majd ezt követően

a követendő kezelések milyensége, elindítása, sorrendisége – műtét, kemoterápia, sugárterápia és az onkológiai nyomonkövetés.

Minden rosszindulatú daganatos betegnél amint az összes protokoll szerinti szükséges diagnosztikai vizsgálat megtörtént, az eset az OnkoNetwork rendszerbe történő belépéstől számított 30 napon belül az Onkológiai Bizottság (Onkoteam) elé kell, hogy kerüljön^{43,34}.

Az OnkoNetwork létrehozása nem módosította a hetenkénti daganatspecifikus Onkoteam ülések összetételét illetve gyakoriságát, azonban segítette a működését azáltal, hogy az ülés előtt validálásra kerül a beteg dokumentációjának teljessége, valamint online hozzáférést biztosít az ülésen a diagnosztikai eredményekhez.

Néhány nappal az Onkoteam ülését követően a felelős kezelőorvos tájékoztatja a beteget a kezelési tervről. A beteg elfogadhatja vagy elutasíthatja a felajánlott kezelési stratégiát, azonban amennyiben ez szakmailag lehetséges, alternatív kezelési lehetőségek közül is választhat.

3.9 Rosszindulatú onkológiai betegség kezelése és nyomonkövetése

A jóváhagyott onkológiai kezelést, lehetőség szerint az Onkoteam döntésétől számított 14 napon belül meg kell kezdeni. A felelős kezelőorvosnak indokolnia és dokumentálnia kell minden egyes késedelmet, amely a betegnek az Onkoteam elé történő terjesztésében, illetve a terápia elindításában adódik. Elektív, multidiszciplináris konszenzusnak megfelelő daganatellenes kezelés Onkoteam döntés nélkül nem megengedett, ugyanakkor az akut esetekben utólagos Onkológiai Bizottsági döntés szükséges. Az akut beavatkozások elvégzését követően újraértékelik a betegek stádiumbeosztását, adott esetben további vizsgálatokat indikálnak. A releváns társbetegségek klinikai kezelésével nem kell megvárni az Onkoteam döntését.

Az OnkoNetwork Iroda számos feladata közül az egyik legfontosabb az intézményi rendszeren belül “elkallódott” betegek beazonosítása és visszahelyezése az ellátási rendszerbe (lásd akut betegek).

3.10 Az OnkoNetwork rendszer működése, vezetése, irányítása

A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház igazgatósága, szakemberek, szakértők, informatikusok, a tudományos életben elismert szakemberek, akadémikusok proaktív és vezető szerepet játszottak az OnkoNetwork koncepciójának kialakításában, atervezésben és a megvalósításban. A megvalósítási fázisban a kórház Főigazgatónője az OnkoNetwork rendszer felsővezetői felelőseként a kórház Stratégiai Igazgatóját jelölte ki⁴³. Megjegyzendő, hogy az OnkoNetwork rendszer legtöbb tevékenységének a SM KMOK adott helyszínt, amely megyei kórházként vezető szerepet játszik a régióban az egészségügyi ellátás szervezésében.

Az intézmény vezetése folyamatos erőfeszítéseket tett annak érdekében, hogy az interaktív üléseken egyetértésen alapuló döntéseket érjenek el, és minden visszajelzést komolyan megvizsgáltak a megvalósítási folyamat során. A program elindulását az igazgatótanács hagyta jóvá, a kórház Főigazgatója jelentette be és a rendszer megléte valamint működtetése a SM KMOK SZMSZ-be (Szervezeti és Működési Szabályzat) is bekerült^{43,34}.

Az OnkoNetwork rendszer szervezeti struktúráját és annak főbb jellemzőit a [4. és 5. ábra](#) mutatja be. A megvalósításnál tapasztalható volt a változástól való félelem és az egyéni vagy osztályos ösztönzőkön alapuló status quo védelme. Kezdetben számos orvosnak meg kellett tanulnia, hogy egy adott beteg ellátásával kapcsolatban egymagában nem hozhat stratégiai terápiás döntéseket, illetve együtt kell dolgoznia más egészségügyi szakemberekkel, hogy ezáltal integrált, multidiszciplináris ellátást nyújthassanak minden beteg számára. Az intézményi felsővezetés sikeresen feloldotta a kezdeti ellenállást az OnkoNetwork rendszer alapelveinek folyamatos megerősítése által. Az OnkoNetwork rendszer egy változáskezelési folyamat alapján, a munkaköri leírások szisztematikus módosításával került bevezetésre.

A sikeres megvalósításhoz hozzájárultak a rendszeresen megtartott oktatások és képzések, a felhasználók részére kiadott írásos útmutatások, valamint a

gyakorlati tanulási lehetőség a tesztidőszak alatt. A komplex onkológiai ellátóközpont számára szükséges valamennyi diagnosztikai és terápiás modalitás rendelkezésre állása, valamint a legmodernebb onkológiai ellátás érdekében az utóbbi 10-15 évben a kórház infrastrukturális háttérfejlesztése és konzisztens fejlesztési stratégiája szintén jelentős sikertényezők voltak Kaposváron az OnkoNetwork rendszer számára. Az OnkoNetwork rendszer működésének ellenőrzése egymásra épülő szinteken folyik, a 4 teljes munkaidőben dolgozó adminisztrátorból és az irodavezetőből álló projektirodától (OnkoNetwork Iroda) a két felügyelő orvoson át a felsővezetésig. A stratégiai vezetőknek nem kell napi szinten részt vennie az OnkoNetwork működésében, azonban hetente tájékoztatást kap a késedelmet szenvedő betegekről illetve problémás esetekről.

A kórház főigazgatója ritka, kirívó esetekben szintén beavatkozhat, például ha egy adott osztályon nem tartják be a szabályokat.

A SM KMOK autonómiájának köszönhetően nem volt szükség a külső jogi keretrendszer makroszintű, felsőbb szakmai irányítói engedélyezésére, illetve módosítására. Az OnkoNetwork rendszer központi kormányzat általi szakmapolitikai támogatása sajnos mind a mai napig véleményes. A program kiválóságát elsőként a Magyar Egészség-gazdaságtani Társaság ismerte el, amely fontos szerepet játszott a bizonyítékokon alapuló egészségügyi politika népszerűsítésében²⁴. Ezt követően az általános média és más régiók hozzáférhetőséggel küzdő betegei is elismerték a program lehetséges előnyeit. A régióban a többi onkológiai centrum véleménye az OnkoNetwork rendszerről kezdetben negatív volt, később azonban megértették, hogy annak legfőbb célja a jobb, átlátható, gyors betegutak szervezése. Végül az Emberi Erőforrások Minisztériumának államtitkársága is felismerte az OnkoNetwork rendszer fontosságát és előnyeit. Az egészségügyben végzett, példamutató szakmai munkájukért az Emberi Erőforrások Minisztere kitüntetésben részesítette az OnkoNetwork rendszert és a csapatot 2016-ban.

Az OnkoNetwork rendszer más, regionális központokra (például komplex onkológiai ellátást nyújtó megyei kórházak) való kiterjesztése nyilvánvaló

lehetőség szakmapolitikai döntéshozók számára, ezért a modell részletes megismerése, értékelése fontos döntéstámogató szereppel bír.

3.11 Az OnkoNetwork rendszer szervezeti felépítése

Az OnkoNetwork új szakmai szerepeket vezetett be és újraalakította a meglévőket az alábbiak szerint.

3.11.1 A szervspecifikus klinikai osztályon dolgozó orvosok szerepének változása az OnkoNetwork rendszerben

Az OnkoNetwork rendszer bevezetése előtt a diagnosztikai vizsgálatok megszervezése időigényes és sok esetben konfliktusokkal teli adminisztrációs terhet jelentett az orvosok számára, akiknek meg kellett küzdeniük betegeik számára a mielőbbi vizsgálati időpontokért. Az OnkoNetwork rendszer prioritási státuszt adott az igazoltan, illetve feltételezetten daganatos betegek számára, az ellátásukkal járó szervezési feladatokat kiválasztott osztályos adminisztrátorokra bízva. A kezelőorvosok az így felszabadult idejüket a beteggel való átfogó kommunikációra, az egy nap alatt ellátott betegek számának növelésére vagy más szakmai feladatokra fordíthatják. Másrésről a program bizonyos szempontból korlátozta az orvosok öncélú függetlenségét és arra szorította őket, hogy együttműködjenek egymással a személyre szabott, multidiszciplináris, diagnosztikai és terápiás tervek mentén. Az ellátás folyamatosságának biztosítása érdekében minden bevont beteg mellé egy felelős kezelőorvost jelölnek ki, aki kompetens dönteni a diagnosztikai vizsgálatokról és felelős minden késedelemért a diagnózisban és a terápia megkezdésében. A felelős kezelőorvos személye a beteg ellátása során idővel változik: a releváns szervspecifikus osztály szakorvosa a diagnosztikai szakaszban, egy sebész, urológus, nőgyógyász, idegsebész, fül-orr-gégész, szájsebész, belgyógyász, bőrgyógyász a műtéti időszakban, sugárterápiás szakorvos a sugárkezelések idején, illetve onkológus a kemoterápia valamint az onkológiai nyomokövetések döntő többségében. A felelős

kezelőorvosnak rendelkezésre kell állnia a felügyelő orvossal történő konzultáció céljára, és elérhető az osztályos OnkoNetwork adminisztrátorok számára, azonban szakmai kérdésekben az OnkoNetwork Iroda adminisztrátorai nem kompetensek, így nem dolgozunk az adott szakorvossal való konzultáció (lásd az új szerepek leírását alább).

3.11.2 A szervspecifikus klinikai osztályon dolgozó nem orvos szakemberek szerepének változása az OnkoNetwork rendszerben

A szakmaspecifikus osztályokon 1-3 asszisztens és/vagy adminisztrátor került kiválasztásra az OnkoNetwork-kel kapcsolatos feladatok ellátására, majd mindezt a felsővezetés általi kinevezés és személyre szabott képzés követett. Megjegyzendő, hogy a klinikai onkológia osztályon minden egyes szakambulancián, a szakorvosok mellett dolgozó szakasszisztens ebbe a csoportba tartozik.

Ide vonatkozó feladataik a következők:

- Az OnkoNetwork alapkérdőív kitöltésének ellenőrzése a programba történő belépésnél. Amennyiben ez hiányzik, figyelmezteti a felelős kezelőorvost (Az alapkérdőív kikérdezése illetve kitöltése orvosi feladat).
- A protokoll által meghatározott és a felelős kezelőorvos által elindított diagnosztikai vizsgálatok előjegyzése.
- Adatrögzítés a medikai rendszerben, beleértve a felelős kezelőorvos magyarázatát az esetleges késsedelemmel vagy a protokolltól való eltéréssel kapcsolatosan.
- A terápia megkezdésének ellenőrzése az onkoteam döntését követően.

Az OnkoNetwork adminisztrátorai párhuzamosan rögzítik az adatokat az e-MedSol OnkoNetwork felületen.

3.12 Új szerepek, feladatok az OnkoNetwork rendszer működtetésében

3.12.1 OnkoNetwork Iroda adminisztrátorok

Az előzőekben bemutatott osztályos OnkoNetwork adminisztrátorokkal ellentétben az újonnan kialakított OnkoNetwork Iroda adminisztrátorok (konduktorok) nem tartoznak egyik kórházi osztályhoz sem, feladataik közé tartozik:

- A betegutak nyomon követése és menedzselése közvetlenül vagy a kapcsolódó osztályok OnkoNetwork adminisztrátorain keresztül.
- Egy átlagos munkanapon, az OnkoNetwork Iroda körülbelül 40-50 OnkoNetwork-jelölt beteget azonosít, és szisztematikusan ellenőrzi, hogy a meghatározott BNO kódok alapján a betegeket bevonták-e az OnkoNetwork rendszerbe.
- A konduktorok emellett napi szinten ellenőrzik, hogy a bevont betegek nem szenvedtek-e késedelmet az ellátásukban.

Amennyiben nyilvánvaló késedelmet találnak egy adott betegnél, felveszik a kapcsolatot a releváns osztály OnkoNetwork adminisztrátoraival az okok tisztázása érdekében. Az adminisztrátorok értesítik a felügyelő orvost (lásd alább) a megoldatlan problémákról.

3.12.2 Az OnkoNetwork rendszer szakmai működésért felelős orvosok (Supervisor-ok)

Az intézmény vezetése a szakmai munka illetve a mindennapi adminisztratív munka során felmerülő szakmai kérdések illetve problémák menedzselése céljából két, klinikai onkológia szakvizsgával rendelkező szakorvost kért fel majd jelölt ki, az említett feladatok elvégzésére. Egyikük a kórházban dolgozik, míg a másik a SM KMOK Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központban (korábban Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrumában), tekintettel a két munkahely földrajzi távolságára.

A felügyelő orvosok legfőbb feladata, hogy a vitás, tisztázatlan kérdésekben konzultáljanak az osztályos orvosokkal az OnkoNetwork rendszerrel kapcsolatos azon kérdésekben, amelyeket az OnkoNetwork adminisztrátorok nem tudnak illetve megfelelő szakmai kompetencia hiányában nem feladatuk megoldani, valamint a fennmaradó megoldatlan problémákat a kórház stratégiai vezetője elé terjesszék. A felügyelő orvos kérheti a diagnosztikai szakasz késedelmének indoklását, azonban nem szólhat bele az osztályos orvosok szakmai döntéseibe. A kiválasztott felügyelő orvosok személye jelentősen csökkenti az irodai adminisztrátorokra nehezedő pszichés stresszt.

3.12.3 Akadályok és sikerek az OnkoNetwork rendszer működtetésében

Magyarországon sem korábban, sem azóta nem létezett/létezik az OnkoNetwork-höz hasonló betegút-menedzselő rendszer, ezért a munkafolyamatok leírását és az új szakmai szerepek tisztázását, meghatározását az alapoktól kellett újra felépíteni. Az érdekelt felekkel folytatott, részletes megbeszélések és az egyhangú megállapodások fontos sikertényezők voltak ebben az időszakban.

Az OnkoNetwork Iroda létrehozása, valamint a személyre szabott IT alkalmazás (OncoLogistic, majd e-MedSol) szintén jelentős sikertényezők voltak, lehetővé téve a valós idejű teljesítmény ellenőrzést. Az új szerepekkel kapcsolatos képzés tartalmazott interaktív előadásokat a modell koncepcióiról, valamint gyakorlat-orientált technikai prezentációkat.

A felhasználók számára kiadásra került egy írásos útmutató, azonban a technikai nyelvezet megértése nehézkes volt, ugyanakkor a néhány hónapos gyakorlati tanulásból szerzett tapasztalat elégséges volt minden adminisztrátor számára, hogy képes legyen professzionálisan használni az OncoLogistic majd MedSol rendszert. A rendszer bevezetésénél néhány, komoly tapasztalattal rendelkező orvost, különösen zavart, hogy egyedül nem hozhattak döntést elektív kezelésekről, legyen szó műtéti ellátásról illetve onkológiai kezeléstről.

További akadályt jelentett számos orvos szakmán belüli korábbi szocializációja, akik nem voltak felkészülve a nem-orvos kollégák új szakmai szerepeire. Az OnkoNetwork ugyan nem változtatta meg az orvosok ezen hozzáállását, azonban megkerülte a kellemetlen helyzeteket azáltal, hogy létrehozta a felügyelő orvos szerepét a modellben. Az orvosok sokkal inkább elfogadják partnerként a felügyelő orvosokat, mint a nem-orvos csapattagokat.

Kapcsolat a többi szolgáltatóval Magyarországon a komplexebb egészségügyi ellátást igénylő betegeknek hosszú ideig kell várniuk a végleges ellátásra még egyetlen intézményen belül is^{4,5}. Ennek megfelelően az OnkoNetwork fő véleményformálói úgy határoztak, hogy először azokra az ellátási folyamatokra összpontosítanak, amelyeket irányításuk alatt tartanak a régióban, vagyis a kórházi ellátásra és a másodlagos járóbeteg-ellátás nyújtására. Ennek ellenére felismerték, hogy az integrált ellátásnak le kell fednie a betegek holisztikus igényeit, beleértve a megelőzést, az elsődleges egészségügyi ellátást, a szociális ellátást, a pszichés támogatást, a rehabilitációt és a diétás tanácsadást. Az OnkoNetwork vezetősége az elsődleges ellátást és a daganatszűrő programokat kulcsfontosságú tényezőkként azonosította a feltételezett daganatok korai felismerésében.

Magyarországon speciális egészségfejlesztő irodák szervezik a daganatszűrési programokat, ezek pedig sok esetben nem állnak kapcsolatban az onkológiai központokkal és nem rendelkeznek utánkövetési rendszerrel az azonosított pozitív esetek számára. Kiemelendő, hogy 2008-ban a SM KMOK-ban az országban elsőként, modell-értékkel nyílt meg a Prevenációs és Egészségfejlesztési Iroda. A kórház vezetésének már a rendszer kialakításakor egyik fontos törekvése volt, az OnkoNetwork regionális integrációja a daganatszűrési programokba.

3.13 Az OnkoNetwork rendszer informatikai háttere

Az OnkoNetwork előtt már számos ICT (információ- és kommunikáció technológiai) alkalmazást vezettek be a rendszernek helyet adó intézményekben.

Az OnkoNetwork célja eredetileg nem ezen IT rendszerek leváltása, hanem azokkal párhuzamosan egy új, protokoll alapú ellátásra szabott IT alkalmazás

(OncoLogistic) kifejlesztése volt a betegutak menedzselésének és dokumentálásának támogatása, valamint az OnkoNetwork hatékonyságának ellenőrzése érdekében. A standardizált, szervspecifikus diagnosztikai protokollok integrálva lettek az OncoLogistic rendszerbe, ezáltal a diagnosztikai vizsgálatok előjegyzését át lehetett ruházni azokra a nem-orvos felhasználókra, akik ezt a rendszert alkalmazzák, működtetik. Az IT fejlesztés legnagyobb kihívását az jelentette, hogy összeköttetést építsenek ki az OncoLogistic és más medikai IT rendszerek között az intézményen belül. Ez elsődlegesen a SM KMOK-ban működő e-MedSol rendszerre vonatkozott, mely évtizedek óta biztosítja az intézmény járó, fekvő, krónikus, hospice beteg ellátásának informatikai rendszerét. Ezen rendszer elsődlegesen a finanszírozás felé történő elszámoló rendszer, ezért nem beteg, hanem esetalapú. Tehát nagy feladat volt a betegalapú Onkonetwork és az eset alapú e-MedSol rendszer összehangolása. Az OnkoLogistic rendszert következő lépésben harmonizálni kellett a diagnosztika és az onkológiai ellátás során működő különböző informatikai rendszerekkel úgy mint: eRAD képalkotás, CATO onkológiai kemoterápiás, Novodata gyógyszerértári, ARIA onkoradiológiai rendszer. Nem utolsósorban a Computrend gazdasági rendszerrel és az egyedi elszámolásokhoz tartozó OEP, NEAK finanszírozási rendszerekkel is összhangba kellett hozni. Ez a folyamat nem befejezett, nagyon sok kézi "korrekcióra" szorul, mely többek között az egyik legnehezebb feladata az OnkoNetwork Irodának. Az informatikai rendszer kialakítása során alapvető kihívást jelentett, hogy Magyarországon a BNO és beavatkozási kódokat csupán finanszírozási célra alakították ki, és azok nincsenek kellőképpen felosztva ahhoz, hogy különbséget lehessen tenni a betegségek és beavatkozások altípusai között a betegút-algoritmuskok során. Az onkológiai betegút menedzselésének informatikai hátterét eredetileg a Hospitaly Kft. OnkoLogistic informatikai rendszere biztosította.

Az OnkoLogistic rendszer legfontosabb feladatai közé tartoztak az onkológiai betegek pontos diagnózisának korai felismerése, a betegút menedzselése egységes, beteg központú szemlélettel.

3.13.1 Az OnkoNetwork rendszer működtetésének résztvevői

- SM KMOK onkológiai ellátásában résztvevő összes klinikai egysége (fekvő, járó, krónikus, hospice, valamint az összes diagnosztikai munkahely),
- Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézet, Egészségügyi Centrum (jelenleg SM KMOK Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ) és a PET Medicopus Kft. mint a kórház stratégiai partnerei,
- Somogy megye azon egészségügyi intézményei, ahol Onkológiai Gondozó, szakrendelés működik.

3.13.2 Az OnkoLogistic rendszer alapvető feladatai voltak

- Azon betegek beléptetése az OnkoNetwork rendszerbe, akiknél felmerül a daganatos betegség lehetősége. Beteg alapadatok, előzmény adatok átvétele a medikai rendszerekből.
- A kórházi szakmai protokollok alapján figyelje, hogy az onkoteam döntéshez szükséges a daganatos betegség stádiumát meghatározó vizsgálatok megtörténnek-e.
- Figyelje, hogy a gyanú felfedezését követően a beteg 30 napon belül Onkoteam elé kerüljön.
- Figyelje, hogy az Onkoteam döntést követően a javasolt terápia 14 napon belül megkezdődjön.
- Tartsa nyilván a beteg kezelőorvosait.
- Multimorbiditás támogatása a páciens krónikus betegségeinek nyilvántartása segítségével.
- Lekérdezési lehetőség biztosítása.

A feladat komplexitása, valamint a résztvevők számossága egységes informatikai háttérrel kíván.

Ezen az onkológiai informatikai network-ön keresztül valósulhat meg az onkológiai betegellátást menedzselő OnkoNetwork rendszer. Szembesülni kellett azzal a ténnyel, hogy az egyes intézmények eltérő HIS (Hospital Information System – medikai informatikai rendszer) rendszereket használnak. Annak érdekében, hogy az amúgy is sok adminisztrációs munka ne növekedjen, továbbá a betegellátásra vonatkozó adatokat ne kelljen többszörösen rögzíteni, biztosítva legyen a lehető legpontosabb egyezőség az úgynevezett központi HIS rendszerrel elkerülhetetlenné vált az egyes HIS rendszerek közötti illesztés.

Az illesztés főbb szempontjai:

- új onkológiai beteg törzsadatainak, alapadatainak átvétele,
- beteg adatok módosulásának átvétele,
- betegellátással kapcsolatos dokumentumok listájának lekérdezhetősége,
- dokumentumok átadása:
 - orvosok, felhasználók számára HIS rendszerrel megegyező formátumban (PDF) és adattartalomban,
 - OnkoLogistic rendszer számára úgynevezett „továbbfeldolgozás” céljából (HL7 formátumban) időpont figyelés, folyamatvezérlés megvalósításához,
 - a betegek HIS rendszeren belüli előjegyzési időpontjainak átadása,
 - onkológiai protokoll rendszer átadása tovább szerkeszthető formátumban,
 - valamint egy adott beteg protokolljának átadása.

Az említett illesztés eredetileg két, egymástól független HIS rendszerrel valósult meg, egyrészt a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház központi és külső telephelyein alkalmazott T-Systems Magyarország Zrt. e-Medsolution medikai rendszerével másrészt a SOFTIC Kft. Betegadmin rendszerével, amely 2019-ben kiváltásra került az e-MedSol-lal.

3.13.3 OnkoLogistic rendszer bevezetésének értékelése

Összességében elmondható, hogy az informatikai rendszerrel szemben támasztott elvárások csak részben valósultak meg. Sajnos ez igaz valamennyi fentebb felsorolt követelmény pontra is. A hétköznapi felhasználás során számtalan nehézséggel, problémával kellett szembesülnünk.

Meglévő hiányosságok:

- hiányosan kerültek át a betegek alapadatai, törzsadatai,
- automatizmus részbeni illetve teljes hiánya az onkológiai esetek egyes szakaszaiban, fázisaiban pl.: műtéti, gyógyszeres és egyéb terápiás részben,
- sok esetben a feladatok sokasága szempontjából már már elfogadhatatlan mennyiségű manuális munkafolyamatra, dupla rögzítésre volt szükség, mely pontatlanságot eredményezhetett,
- úgynevezett szinkronizációs problémák adódtak, úgymint:
- leletek átvétele és a megfelelő helyükre kerülése során pl. műtéti leírás, képfalkotó, labor leletek esetenként duplán, háromszorosan jelentek meg, mivel nem volt megfelelően kezelve az eredmény módosítás funkció,
- endoscopos eredmények átvételi problémája, melyek csak ritkán „érkeztek meg”,
- nem került szelektálásra, hogy csak az onkológiai ellátással kapcsolatos dokumentumokra, vizsgálati eredményekre van szükség,
- nem volt visszacsatolás a medikai rendszerek felé, hogy egy adott beteg kiléptetésre került az OnkoNetwork rendszerből.
- „6 hónapnyi beteg” valamennyi diagnózisa átvételre került. A rendszer nem jelölte a BNO kódok típusát, hogy adott esetben krónikus, daganatos vagy egyéb megbetegedésről van e szó, manuálisan kellett egyenként a megfelelő kódot bejelölni. Azon betegeknél, akiknek több különböző ambulancián, osztályon

volt megjelenése, nagyon nagy pótlólagos adminisztrációs munkát jelentett,

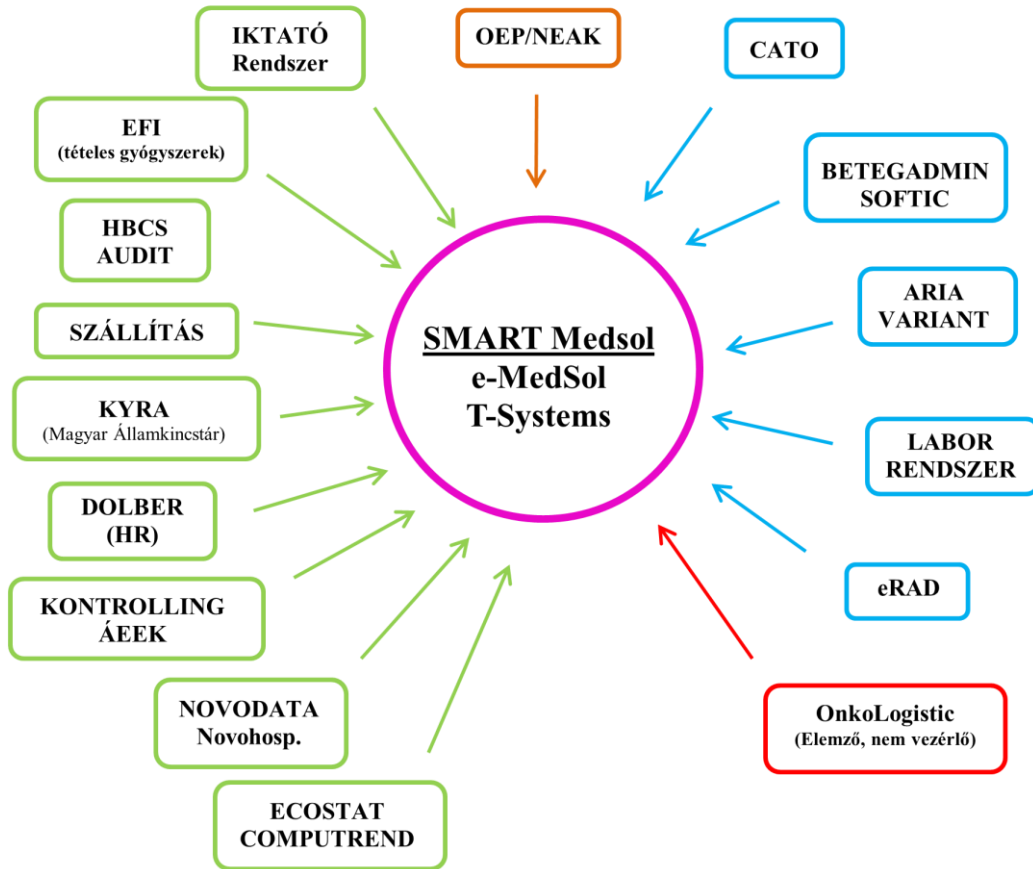
- nem tudta kezelni a NEAK által közzétett Kemoterápiás Kézikönyv protokolljait,
- nem kezelte a finanszírozási szempontból e-Medsolution rendszerben rögzített terápiára vonatkozó adatokat,
- hiányos volt a lekérdezési lehetőség, a rendszer lekérdezési modulja nem adott lehetőséget a felhasználó általi tetszőleges lista összeállítására a nyilvántartott adatokra vonatkozóan,
- a rendszer úgynevezett beépített listákkal dolgozott, ahol a felhasználónak az adatkört illetően szűkítési lehetősége volt csupán.
- Szükség volt arra is, hogy az OnkoNetwork Iroda a rendszertől függetlenül excel táblát vezessen statisztikai adatok kinyeréséhez. (Erre jó példa, hogy az úgynevezett Alapkérdőív rögzítése történik ilyen módon mivel az Alapkérdőív adatai felépítéséből adódóan elektronikusan nem voltak visszanyerhetők illetve lekérdezhetők.)

A programmal kapcsolatos hiányosságokat elemezve az látszott, hogy a problémák nagy része a HIS rendszerekkel kialakított kapcsolati-, illetve illesztési problémákra vezethetők vissza. (8.ábra) Legeredményesebb és leggyorsabb megoldásnak a menedzsment számára az tűnt, ha a betegút követést nem egy medikai rendszerre ráépülő különálló keretrendszerrel valósítja meg, hanem egy különálló de a HIS rendszer szerves részeként működő modullal.

Így került felkérésre a T-Systems Magyarország Zrt., az intézményben alkalmazott e-Medsolution betegdokumentációs rendszer OnkoNet moduljának kifejlesztésére. A fent említett problémák megoldására került létrehozásra az OnkoNet modul az eMedSol rendszeren belül illetve ennek részeként.

GAZDASÁGI

SZAKMAI
HIS, RIS, DICOM
Hosp. Rad.



ILLESZTÉS!!!
ADATBÁZIS!!!
NTG hálózat

8. ábra
A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház informatikai hálózata

3.13.4 OnkoNet (T-Systems) modul bevezetésének célja, elvárások vele szemben

A modul célja, az OnkoNetwork Iroda működésének, illetve azon onkológiai betegek kezelésében, betegút szervezésének támogatásában részt vevő orvosok, egészségügyi szakdolgozók informatikai támogatása:

- a végrehajtandó folyamatok, protokollok modellezése, az orvosi folyamatokkal, tevékenységekkel történő kapcsolat megvalósítása,
- az adminisztrációs terhek csökkentése, a lehetséges automatizmusok beépítése, a folyamatok kezdeményezésének és követésének minőségi javítása,
- a betegkiválasztás kiterjesztése, a daganatos betegek észlelésének könnyítése, az érintett külső diagnosztikai rendszerek illesztése – lehetőségek szerint

továbbá:

- házi orvosok becsatlakoztatása
- a tárolt adatok standardizálása, ezáltal a statisztikai minőségbiztosítási igények kielégítése

3.13.5 Adatbázis, adattartalom, információ, elemzés és kutatás

Az OnkoNetwork hatékonyságával kapcsolatos elemzések jelenleg is zajlanak. A bevezetést követően eltelt már az onkológiában is meghatározónak számító 5 év, így pontosabb túlélési mutatókat is tudunk vizsgálni. Az adatok feldolgozását első körben a közismerten legrosszabb prognózisú daganattípusokkal kezdtük, úgymint tüdődaganatok valamint hasnyálmirigy daganatok. Jelen dolgozat keretében a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban az évek során ellátásra került hasnyálmirigy daganatos betegek adatai kerültek feldolgozásra.

3.14 Az időfaktor kiemelt szerepe az onkológiai betegút szervezésben

A kezdeti elemzések szerint lerövidült a diagnosztika és a kezelés megkezdésének ideje, ahogy azt várták. Beszámolók szerint a kórházban a kezdeti iránydiagnózistól az onkoteam ülésig eltelt idő 21-22 nap az OnkoNetwork rendszerben, a standard szórás pedig 14 nap. Az OnkoNetwork előtt a Centrumban az átlagos időtartam 64 nap volt, a standard szórás pedig 40 nap.

Összehasonlításként más magyarországi kórházakban a daganatos betegség diagnózisáig eltelt idő akár 110 nap is lehet⁶¹.

A megkérdezettek azt várták, hogy az OnkoNetwork eredményeként javul a betegek együttműködése a diagnosztikai szakaszban, csökken a betegek magánegészségügyi szolgáltatói megkeresése a diagnosztikai folyamatok felgyorsítása céljából, gyorsabb lesz a társbetegségek diagnosztikája és kezelése, kevesebb lesz a döntés nélküli onkoteam ülés, korábban kezdődik a kezelés, csökken a diagnózis felállításakor már áttétes betegek aránya, meghosszabbodik a betegek túlélése.

A klinikai kimenetek jövőbeni értékelését egyszerűbbé teszi a folyamatos, betegszintű adatgyűjtés az IT rendszerben, mivel az OnkoNetwork Iroda ellenőrzi és biztosítja a bevitt adatok teljességét, időszerűségét és érvényességét.

3.15 Egészség nyereség, hatékonyság

A dolgozatnak nem volt célja az egészség nyereség és gyógyító hatékonyság elemzése. Nemzetközileg és hazai OEP befogadás vonatkozásában az egészség nyereség és a gyógyítás hatékonyságának megadását fő szempontnak tekintik a költséghatékonyság mellett. Egészség nyereség és gyógyító hatékonyság vonatkozásában a túlélési idő meghatározó tényező, melynek alsó határa 5 év. Az OnkoNetwork elért abba a "korba", hogy más dolgozatok, tanulmányok a rendelkezésre álló valós adatbázis alapján különböző kórfolyamatoknál ezt az értékelést elvégezhesse.

Sajnos az is megállapítható, hogy a 2020-21-es év a SARS-CoV-2 (Covid 2019) járvány miatt jelentősen módosítja az adatokat, fals pozitív és fals negatív irányba. Ez is egy külön tanulmány célja lehet ezen két “járványos év” tapasztalatainak, adatainak feldolgozása.

3.16 OnkoNetwork bevezetésének gazdasági vonzatai

Eddig még nem történt átfogó gazdasági elemzés az OnkoNetwork rendszerrel kapcsolatban. Az OnkoNetwork jelenlegi üzemeltetési és működési költségei a humán erőforrás költségére korlátozódnak, amely nagyjából a 4 teljes állású alkalmazottat és az irodavezetőt jelenti az OnkoNetwork Irodában. Általánosságban várható változás a diagnosztikai vizsgálatok számában: az ambuláns megjelenések száma betegenként várhatóan csökken, azonban úgy véljük, hogy ezt a csökkenést ellensúlyozza majd a valamelyest nagyobb betegforgalom. A képalkotó diagnosztikai protokollokban 3 éve egy új központi egészségügyi politikai irányítás miatt átalakításra került sor, mely szerint minden betegnél a képalkotó vizsgálatok által okozott sugárterhelés nagyságát csökkenteni kell – amennyire lehetséges. Ez elsősorban az onkológiai nyomonkövetés diagnosztikai protokolljait írta át, melynek során a nyomonkövetéses vizsgálatoknál a PET/CT, PET/MR jóval kisebb sugárterhelés miatt előtérbe került. Az értekezésnek nem témája a költséghatékonyság vizsgálata, de a képalkotó diagnosztikai vizsgálatoknál PET/CT, PET/MR alkalmazása számottevően csökkenti nemcsak a sugárterhelést, hanem a költségeket is.

Ezzel szemben a nemzeti egészségügyi finanszírozó és a társadalom szintjén jelentős gazdasági előnyök várhatók a daganatstádiumok megoszlásának kevésbé előrehaladott stádium felé történő eltolódása által, amely hatékonyabb és ezáltal kevésbé költséges kezelést és jobb klinikai kimenetelt tesz lehetővé. Az OnkoNetwork transzparens, a konszenzus alapján kialakított protokolláris alapok miatt egy egységes betegút menedzselő rendszerként jelentősen redukálta a felesleges vizsgálatok, beavatkozások számát. A nemzetközileg is magas szintű diagnosztikai arzenál lehetővé tette második, harmadik, sokadik tumor

felismerését, módosítva azonkológiai terápiais tervet, felesleges rendkívül drága kezelések alkalmazását elkerülve. A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban jelentős szakmai előrelépés történt az agyi és máj metastasiok műtéti ellátása, eltávolítása területén. Ezen új szakmai beavatkozások szintén rendkívül drága kezelések kiváltását eredményezte. Ezen értekezésnek nem volt célja az ilyen típusú elemzések, összegzések elvégzése, mely későbbi tanulmányok során mindenképpen sorra kell, hogy kerüljenek.

3.17 OnkoNetwork finanszírozás

Az OnkoNetwork egy regionális kezdeményezés, amelynek nincs specifikus makroszintű támogatási rendszere/ösztönzőrendszere, kivéve az OncoLogistic fejlesztéséhez korábban uniós forrásból érkezett finanszírozási támogatás. A modell valamennyi üzemeltetési és működési költségét a normál fekvőbeteg- és járóbeteg-finanszírozási forrásokból fedezik, amelyek a nemzeti egészségügyi finanszírozótól érkeznek. Az Állami Egészségügyi Ellátó Központ (ÁEEK), amely a magyarországi kórházak finanszírozásáért és fenntartásáért felelős kormányzati intézmény, ismeri a programot és korábban jutalomban részesítette azt¹⁰. Ugyanakkor az OnkoNetwork fenntartásához és fejlesztéséhez nem biztosítottak központi többletforrást. Nem világos, hogy a magyar egészségügyi finanszírozási rendszerben létrehozna-e a jövőben további finaciális ösztönzőket a betegutak menedzselésére. Az OnkoNetwork szellemi tulajdonjogát a kórház főigazgatója birtokolja, ő mindezt közjónak tekinti és rendelkezésre bocsátja térítésmentesen a magyar egészségügyi rendszer javítása érdekében.

Mindez azt jelenti, hogy a rendszer kezdeti és jövőbeni fejlesztéséhez történő anyagi hozzájárulás ellenében lehetséges annak kiterjesztése más régiókra is.

3.18 Az OnkoNetwork rendszer felépítése és általános összefoglalása

Az OnkoNetwork rendszer 2014-ben jött létre a SM KMOK-ban azzal a céllal, hogy időbeni, folyamatos és minőségbiztosítással rendelkező ellátást nyújtson a

résztevő intézmények ellátási körzetében azon betegek számára, akiknél felmerül szolid daganat gyanúja illetve daganatos megbetegedés igazolódott.

Az OnkoNetwork egy rendkívül innovatív megközelítés ebben a kontextusban (új szakmai szerepek és munkafolyamatok, támogató, egyedi IT hálózat). A modell financiálisan fenntartható anélkül, hogy jelenleg makroszintű pénzügyi ösztönzőket kapna a működéséhez.

4 Időfaktor szerepe a hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos betegek ellátásában – nemzetközi irodalmi áttekintés

4.1 A nemzetközi irodalmi áttekintés alapja, anyag és módszer

Nemzetközi szakirodalmi áttekintés történt 5 adatbázist vizsgálva:

- PubMed,
- Scopus,
- Cochrane Database of Systematic Reviews,
- LISTA és
- Library of Congress,

Ezen adatbázisok áttekintése összehasonlítás céljából történt a pancreas rosszindulatú daganatos folyamatainak kezelése késésének és a beteg gyógyulásának összefüggéseiről, betartva a Nemzetközi Áttekintések és Metaanalízisek Preferált Beszámolási (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA) irányelveit (a PRISMA ellenőrzőlistát a mellékletben található *S6 (Supplimentary Online Materials – online kiegészítő anyagok)* táblázat tartalmazza. A PubMed és a Scopus keresések a hasnyálmirigyrákhoz és a késedelmes ellátáshoz kapcsolódó kifejezések kombinációjából tevődtek össze, míg a Cochrane Szisztematikus Áttekintések Adatbázisában (Cochrane Database of Systematic Reviews) való keresés a hasnyálmiriggyel kapcsolatos összes cikkre kiterjedt. A LISTA (Library, Information Science & Technology Abstracts) és a Kongresszusi Könyvtár (Library of Congress) keresések a hasnyálmirigyrákkal kapcsolatos összes cikkre vonatkoztak. *(A konkrét keresési szintaxist lásd, az online kiegészítő anyagok S1 – mellékletben szereplő - táblázatában)*; a keresések a 2000–2017 közötti időszakra vonatkoztak. A keresési adatbázisok duplikációi kiszűrésre kerültek, majd két független kutató az EndNote szoftver segítségével cím- és kivonatszűrést végeztek el rajtuk, az ellentmondó véleményeket pedig egy vezető kutató oldotta fel.

Az angol kivonat nélküli, az exokrin hasnyálmirigyrákhoz nem kapcsolódó és/vagy eredeti kutatási eredményeket (pl. a nem szisztematikus áttekintéseket) nélkülöző cikkeket kizárták a szűrési szakaszból.

A teljesség kedvéért vegyes vagy ismeretlen szövettani periampulláris rákkutatási eredmények is bevonásra kerültek, míg a kizárólag Vater-papilla és/vagy epevezeték daganatokkal (epeúti adenoc., cholangiocellularis cc., stb) kapcsolatos vizsgálatok ki lettek zárva.

A cím- és kivonatszűrésen átesett összes bejegyzést két kutató olvasta végig azok teljes szövegében, valamint ellenőrizte megfelelőségüket. Az alkalmassági kritériumok a teljes szöveges áttekintés szakaszában az olyan hasnyálmirigy daganattal kapcsolatos értekezések voltak, amelyek tartalmazzák az ellátás késedelmére vonatkozó adatokat és legalább egy következtetést, amelyet a késedelem függvényében lehetett levonni. A nem ellenőrzött cikkek, a konferenciaposzterek, valamint a teljes szövegben nem elérhető bejegyzések, szintén kizárásra kerültek.

Az összes alkalmas bejegyzés hivatkozási listája megvizsgálásra került további releváns cikkek tekintetében, amelyek ugyanazon, a fentiek szerinti szűrésen és a teljes szöveget érintő áttekintési folyamaton mentek keresztül. A tanulmány jellemzőivel, a vizsgált népességszabványokkal, a késedelemmel kapcsolatos definíciókkal és időtartamokkal, a tanulmányok eredményeivel kapcsolatos adatok kinyerését egy kutató végezte, amit egy másik kutató ellenőrzött.

4.2 Időfaktor szerepe a hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos betegek ellátásában

A torzítás lehetséges forrásainak értékelése

Az azonosított bejegyzések minőségének értékelése a szisztematikus szakirodalmi áttekintések szerves részét képezi¹⁰. A torzítás lehetséges kockázata a randomizált és kontrollált vizsgálatokhoz használt Cochrane-féle Minőségértékelési Eszközrendszer (Cochrane Collaboration Quality Assessment Tool) illetve a Nem Randomizált Vizsgálatok Módszertani Indexe (Methodological Index for NonRandomized Studies - MINORS) segítségével került értékelésre³⁴.

Mindkét minőségértékelési eszközben a torzítás kockázatával kapcsolatos végső döntéseket egyetlen értékelő szakember hozta meg, amit egy másik értékelő ellenőrzött le. A fenti általános torzításértékelő eszközökön túl, pontos felmérésre kerültek a korábban ebben a kutatási kontextusban leírt specifikus torzítások kockázatai (2. táblázat).

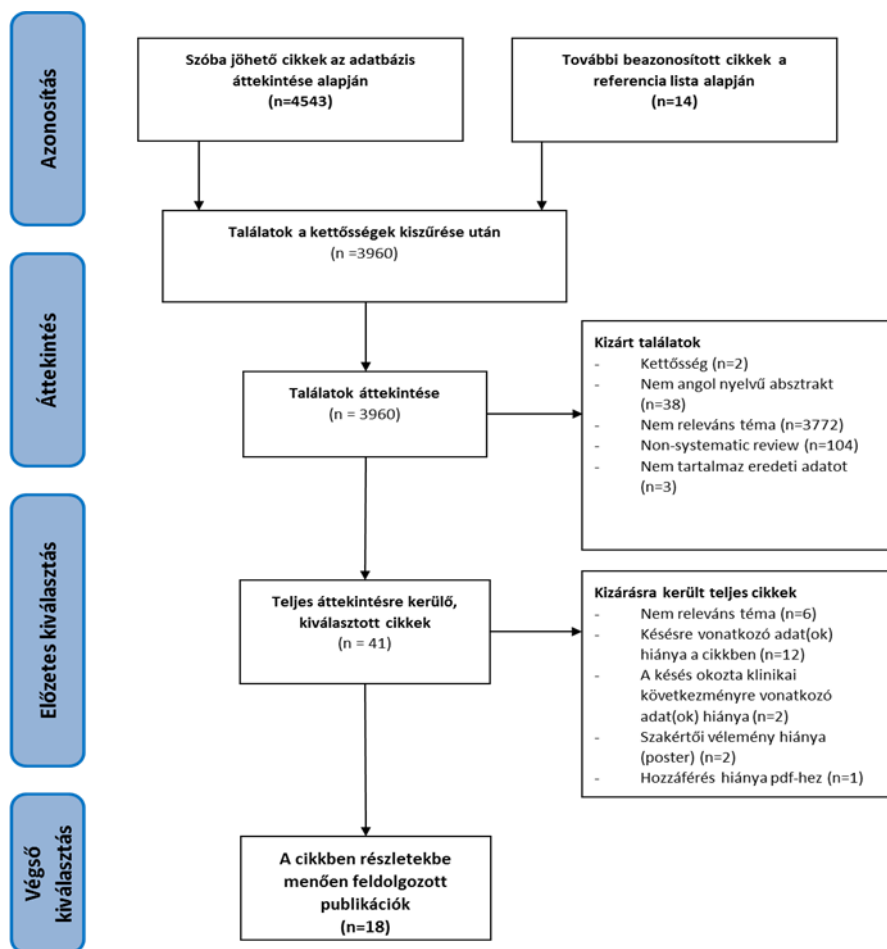
A *Wait time paradox*-ból (várakozási idő paradoxona) adódó torzítás kockázata kizárásra került, amennyiben az ellátási késedelem időtartama véletlenszerűen került meghatározásra. Amennyiben a betegeket nagyon gyorsan diagnosztizálták, és/vagy a nagyon rossz végkimeneteket (pl. korai halál) kizárták az elemzésekből.^{36,3}

A *Lead time bias* (átfutási idő torzítása) a túlélés látszólagos javulását tükrözi, amikor a túlélési időt természet tudományilag egy korábbi időponttól mérik.²⁶ A *Lead time bias*-t kizártuk a túlélési elemzésekben, ahol az időmérés kezdőeseményére nem hatottak az ellátási késedelmek okozta különbségek, pl. a tünetek jelentkezésétől vagy a randomizálás idejétől kezdődő mérések. Ezenkívül az átfutási idő torzulásának kockázata alacsonynak tűnt, ha a kohorszok közötti túlélési idő különbsége egyértelműen hosszabb volt, mint az időmérést elindító esemény megfigyelt eltolódása. A *Length bias* (időhossz torzítás) a súlyosabb betegek magasabb mortalitását tükrözi, és ennélfogva a kevésbé agresszív betegségben szenvedő betegek gyakoribbá válását olyan kohorszokban, amelyekre a hosszabb késedelem jellemző.²⁶ A *Length bias* kizárásra került az olyan tanulmányoknál, ahol a kutatás végéig teljes mértékben nyomon követték a betegeket. A zavaró tényezők^{39,9} kockázata magasnak minősült a többváltozós elemzés nélküli vizsgálatokban és alacsonynak a többváltozós elemzésekkel végzett vizsgálatokban, amelyeket az elsődleges tumor szövettana, a hasnyálmirigyen belüli elhelyezkedés vagy a kezdeti tünetek típusa szerint korrigáltak. A feltételezett ok-okozati lánc paramétereinek kiigazításából adódó torzítás kockázata akkor merült fel, ha a többváltozós elemzéseket az időközi eredményekhez igazították, például a vizsgált késedelmi időszakok végén a túlélési elemzéseket igazították a tumor stádium paramétereire vagy a rezekciós lehetőséghez.^{9,55}

4.3 A pancreas rosszindulatú daganatos folyamatainak áttekintése, eredmények– Nemzetközi irodalmi áttekintés

4.3.1 Nemzetközi irodalomban szereplő és fellelhető eredmények

Az azonosított, kiszűrt és kizárt tanulmányok számát az [9.ábra](#) PRISMA folyamatábrája (flowchart)¹¹ sorolja fel. Összesen 18 hasnyálmirigy rosszindulatú daganattal kapcsolatos vizsgálat volt alkalmas arra, hogy bekerüljön a szisztematikus áttekintésbe. *(A mellékelt vizsgálatok fő jellemzőit az S3 Táblázat (online kiegészítő anyagok) sorolja fel).* A legtöbb tanulmány egy hasnyálmirigy daganatok ellátásával foglalkozó központ adatait vizsgáló, retrospektív elemzés volt. A vizsgált tanulmányok a végkimenetek és a késedelmek meghatározásának széles körét, valamint a statisztikai elemzési módszereit alkalmazták, és különféle vizsgálati populációkat érintettek (például az adott daganat szövettanát, stádium beosztás és késedelem mértéke szerint).



9. ábra
PRISMA folyamatábra a metaanalízis áttekintéséhez.

A késedelmi periódusokat 6 tanulmány esetén a tünetek megjelenésétől, 2 tanulmányban az első szakorvosi konzultációtól, 9 tanulmányban az első vagy utolsó keresztmetszeti képalkotástól, míg 1 tanulmány esetén a rák diagnózisától kezdődően írták le a szerzők. A vizsgálatokon belüli késedelem eloszlások jellemzően jobbra torzultak, ezért az átlagértékek alig mondhatók informatívnak - meg kell jegyezni, hogy a jelentéstétel idején a szórás mindig magasabb volt, mint az átlagos késedelem (4. táblázat). Számos tanulmány csak bizonyos késedelmi küszöbértékeket meghaladó arányokat jelentett. A kvartilisek és a mediánok részletesebb információt nyújtanak a nem normális eloszlásokról.

A késedelem mediánértékének időbeli vagy országonkénti egyértelmű tendenciája nem volt kimutatható.

Tanulmány	Ország	Évek	Kohorsz	Átlag (SD) hónap*	Átlag (IKT) hónap*	Tartomány (hónapban)*
Beteg miatti késés (az első tünettől az első kórházi megjelenésig)						
19	Japán	1991-2000	Összes beteg	1.4 (1.8)	0.7 (0.1-2.0)	NA
30	Görögország	1994-2000	Kiindulási dg. pontos (40 %) Kiindulási dg. téves (60 %)	NA NA	1 (NA) 1.4 (NA)	NA NA
36	Kanada	2000-2008	Rezekábilis (61.7 %) Nem rezekálható (38.3 %)	1.2 (1.6) 1.7 (3.2)	NA NA	NA NA
31	USA	2000-2010	Kiindulási dg. pontos (68.7 %) Kiindulási dg. téves (31.3 %)	NA NA	0.7 (0.3-1.4) 0.5 (0.2-1.4)	NA NA
Diagnosztikai késés (az első kórházi megjelenéstől a végső diagnózisig)						
30	Görögország	1994-2000	Kiindulási dg. pontos (40 %) Kiindulási dg. téves (60 %)	NA NA	0 (NA) 3 (NA)	NA NA
41	Németország	1994-2000	Kiindulási dg. téves (9 %)	NA	5 (2-10)	1-24
31	USA	2000-2010	Kiindulási dg. pontos (40 %) Kiindulási dg. téves (60%)	NA NA	0.6 (0.3-1.2) 3.5 (1.6-6.3)	NA NA
Beteg miatti késés + diagnosztikai késés						
32	Olaszország	2001-2010	Összes beteg	NA	2.0 (NA)	0.1-10.4
Terápia késés az első képzővizsgát követően						
33	UK	2006-2014	Összes beteg	NA	1.6 (NA)	0.0-18.4
41	Kanada	2008-2012	1 képzővizsgát (21.5%) 2 vizsgát (42.3%) 3 vizsgát (23.8%) 4 vizsgát (5.4%) 5 vizsgát (6.2%)	1.5 (NA) 1.8 (NA) 2.0 (NA) 2.7 (NA) 4.1 (NA)	NA NA NA NA NA	NA NA NA NA NA
29	Svédország	2008-2014	Összes beteg	NA	1.4 (NA)	0.3-5.3
34	Írország	2010-2015	Rezekált (87.9%) Nemvárt progresszió (12.1%)	NA NA	1.0 (NA) 1.5 (NA)	NA NA
Terápia késés az utolsó képzővizsgát követően						
18	Hollandia	2003-2008	randomizált korai műtétre Randomizált epeúti drenázsra	0.3 (NA) 1.2 ()	NA NA	NA NA
42	USA	2004-2009	Proximális, nem metasztatikus Proximális, metasztatikus	0.6 (NA) 0.8 (NA)	NA NA	0.0-2.9
43	USA	2006-2007	Összes beteg	NA	0.5 (NA)	0.0-6.6

Megjegyzés: * A napokban vagy hetekben megadott adatok 30 nap/hónap arány alkalmazásával került átalakításra.

Rövidítés: Dg, diagnosis; ITK: interkvartilis tartomány.

4. táblázat
A késések okainak (beteg miatti, diagnosztikai és terápiás) mértéke
hasnyálmirigy daganatos betegek esetében

Kezdeti téves diagnózist jelentettek a betegek 60%-ánál, 31,3%-ánál és 9%-ánál a görögországi, az egyesült államokbeli és a németországi vizsgálatokban^{2,40,4}, e betegek megfelelő ellátását néhány hónappal el lehetne halasztani: medián diagnosztikai késedelmük a 3–5 hónapos tartományba esett, és 25%-uk >6,3 hónap diagnosztikai késedelmet szenvedett az Egyesült Államokban, illetve >10 hónapot Németországban. A legszélsőségesebb késedelmeket 24 hónapos diagnosztikai késésként jelentették Németországban és 18,4 hónapos késedelemként az Egyesült Királyságban (4. táblázat). *(A felvett betegpopulációról és a legfontosabb vizsgálati eredmények összefoglalása az online kiegészítő anyagok S2 - S4 táblázataiban olvasható.)* A bevont tanulmányokban azonosított lehetséges módszertani torzításokat alább kerülnek leírásra.

4.3.2 A hasnyálmirigy rosszindulatú daganatok nemzetközi áttekintése során talált torzítások értékelési eredményei ismert és elfogadott statisztikai eszközök felhasználásával

Az egyetlen randomizált, kontrollált vizsgálat¹³ a Cochrane eszközrendszer által figyelembe vett, minden szempontból alacsony torzítási kockázattal bírt. A nem randomizált összehasonlító vizsgálatok esetében a MINORS pontszámok 13²⁰ és 20⁵⁷ között változtak, ahol a skála 0 és 24 között volt (minél magasabb, annál jobb). A nulla pontszámok a végpontok vakon történő értékelése, a vizsgálat méretének és erejének prospektív kiszámítása, valamint a csoportok kiindulási egyenértékűsége esetén voltak jellemzőek. *(Részletek az online kiegészítő anyagok S5 táblázatában olvashatók)* Ezen eredmények alapján egyetlen tanulmány sem került kizárásra a célirányos szintézisből.

4.3.3 A hasnyálmirigy rosszindulatú daganat nemzetközi áttekintése során található torzítás specifikus forrásainak értékelése

Kifejezetten a *Wait time paradox*-t egyik azonosított tanulmány sem említette. Egyik vizsgálat sem zárta ki a fő vagy érzékenységi elemzésből a nagyon rövid várakozási idővel rendelkező betegeket, és csak egy vizsgálat zárta ki a túlélési elemzésekből a legrosszabb prognózisú (kórházban fekvő és 30 napos mortalitású) betegeket⁴⁶. A véletlenszerűen kontrollált eljárás hatékony mód a *Wait time paradox* ellenőrzésére a két megközelítés közötti összehasonlításokban.

A kemoradio-terápián átesett vizsgálati populáció regressziós elemzésében azonban nem zárhatók ki bizonyos reziduális torzítások, mivel a megközelítésen belüli heterogenitás is formálja ezeket az eredményeket; ugyanakkor például Eshuis és mtsai tanulmányában, a randomizálást a klinikai döntések felülírták a vizsgálatban résztvevők körülbelül 4%-ában.¹³

A *Lead time bias*-t 2 tanulmányban megfelelően kontrollálták, és ezek a tanulmányok a túlélési idő hosszát a tünetek jelentkezésétől², vagy a randomizálás idejétől kezdődően számolták¹³. Más vizsgálatokban a túlélést a diagnózis idejétől^{44,45,46} vagy a műtét időpontjától kezdve számolták^{45,46,57}, vagy nem határozták meg az idő mérésének kezdeti időpontját.^{15,28,53,22} Öt tanulmány statisztikailag szignifikáns túlélési esély javulást jelentett a rövidebb ellátási késedelemmel rendelkező betegeknél. Az átfutási idő torzításának mértéke ezek közül négyben valószínűleg marginális volt, vagy a túlélési periódus definíciója miatt², vagy azért, mert a megfigyelt késedelem különbségeknél is lényegesen nagyobb volt a túlélési esély javulása^{27,53,22}.

Egy tanulmány azonban kismértékű, de statisztikailag jelentős túlélési esély javulást jelzett (kb. 2 hónap különbség a medián túlélésben, $p=0,014$) olyan betegek érzékenységi vizsgálata esetén, akiknél a tünetek megjelenése és a beutaló kiállítása között 143 nap telt el¹⁵. Mivel a túlélési idő mérésének kezdő időpontját nem adták meg ebben a tanulmányban, és a látszólagos túlélési esély javulás mértékében összehasonlítható a késedelmek különbségével, a megállapítás tükrözheti a *Lead time bias*-t.

A *Length bias* nem fordulhat elő lemorzsolódás nélküli vizsgálatokban^{8,46,2,40,20,41,4}, azonban sok tanulmány kizárt minden olyan beteget az elemzésekből, akik nem fejezték be a diagnosztikai fázist²⁷ vagy nem estek át műtéten^{13,47,57,28,53,22,18,42} vagy más kezelésen^{45,15}. Tekintettel arra, hogy a legagresszívabb betegségben szenvedő betegek a hosszabb késedelmet elszenvedő kohorszokban nagyobb arányban halhatnak meg vagy válhatnak nem operálhatóvá, ezek a vizsgálatok időhossz torzításnak vannak kitéve. A zavaró tényezőket csak egy tanulmányban kellett randomizált tervezéssel kontrollálni¹³, mely tanulmány sajnos a kiindulási állapotban jelentősen kiegyensúlyozatlan volt a betegek korának és a BMI-nek a tekintetében. Az elemzés előtt egyik vizsgálat sem alkalmazta a kohorsz populációk összehangolását vagy súlyozását a mérhető és a kapcsolódó zavaró tényezők összehasonlíthatóságának biztosítására, de a tanulmány felvételi kritériumai esetenként korlátozták a vizsgálati populációkat szövettani típus vagy tumor stádium szerint. A 18 érintett vizsgálat közül csak 8 számolt be többváltozós elemzésekről a késedelmes ellátás és az eredmények összefüggésében. Ezek közül sok esetében nem sikerült a szövettanhoz és az elsődleges lokációhoz vagy a kezdeti tünettípusokhoz való igazítás (5. táblázat). A feltételezett ok-okozati lánc paramétereinek kiigazítása egy kivételével minden, többváltozós elemzésben megtörtént (5. táblázat), felhívva vagy csökkentve a hosszabb ellátási késedelmek és a rosszabb prognózis összefüggését.

4.3.4 A hasnyálmirigy rosszindulatú daganatok vizsgálati eredményeinek áttekintése

Az azonosított tanulmányok többváltozós elemzéseit a 5. táblázat foglalja össze. Noha több torzító forrás negatív vagy paradox eredmények felé tolt a megállapításokat, a többváltozós elemzésről beszámoló nyolc tanulmány közül ötben kimutatták, a rövidebb késedelmek és a jobb klinikai kimenetel közötti statisztikailag szignifikáns összefüggéseket. A vizsgálati eredményeket és a módszertani torzításokat, valamint azok célirányos szintézisének részletes értelmezését lásd a *Megbeszélés* részben.

Vizsgálat	Vizsgálat betegpopuláció	Végpontok	Megállapítások többváltozós elemzésekben	A zavaró tényezők és / vagy a közbelső eredmények kiigazításának lehetséges forrásai
30	Hasnyálmirigy daganat	Az első tünettől az első orvos-beteg találkozásig eltelt idő több mint 30 nap	Áttét előfordulása: OR 1.2 (95% CI 0.8-1.8)	Statisztikailag nem korrigál a vizsgálati betegcsoportok közötti különbséggel a szövettani típusok és az első orvos-beteg találkozás és metasztázis megjelenéséig.
		Az első orvos-beteg találkozástól a kezelés kezdetéig eltelt idő több mint 29 nap	Áttét előfordulása: OR 0.5 (95% CI 0.3-0.9) Kezelés fajtája: műtét OR 0.7 (95% CI 0.3-1.7), kemo-és/vagy radioterápia OR 2.1 (95% CI 1.0-4.4). Kiigazítva korra, nemre, <i>Charlston comorbidity index</i> -re, az első vizsgáló orvos szakirányára (sebész, gasztroenterolus, sürgősségi szakorvos,...) és szocioökonómiai kvintilisekre.	Statisztikailag nem korrigál a vizsgálati betegcsoportok közötti különbséggel a szövettani típusok és az első orvos-beteg találkozás és metasztázis megjelenéséig. <i>Wait time paradox; Length bias</i> (kezelésre nem kerülő betegek kizárása)
		Teljes túlélés	Az első tünettől az első orvos-beteg találkozásig > 30 nap: HR 1.09 (95% CI 0.74-1.63); Az első szakvizsgálattól a terápia kezdetéig eltelt idő ≥ 29 nap: HR 0.73 (95% CI 0.51-1.06); Mindkét periódus a küszöbérték felett: HR 0.84 (95% CI 0.60-1.17). Kiigazítva korra, nemre, szocioökonómiai kvintilisekre és daganat stádiumra ill. a sebészi ellátás radikalitására (M0 R0 rezekcióval/M0 R0 rezekció nélkül/M1)	Statisztikailag nem korrigál a vizsgálati betegcsoportok közötti különbséggel a szövettani típusok, a daganat pancreas-on belüli elhelyezkedése és az első tünet típusával. Kiigazítva köztes eredményekre (R0 rezekció és távoli áttét megléte) <i>Wait time paradox; Length bias</i> (kezelésre nem kerülő betegek kizárása)
31	Mindazon betegek akik sebészeti ellátásra kerültek, függetlenül a periampularis tumor szövettani típusától, szérum bilirubin szint 2.3-14.6 mg/dl, CT-vel nem igazolt lokális irrezekabilitás illetve távoli áttét jelenléte.	Teljes túlélés	Randomizációtól a műtéti eltelt idő hetekben mérve: HR 0.91 (95% CI 0.84-0.99). Kiigazítva korra, nemre, bilirubin kvartilisekre a randomizációkor, valamint intraoperatív transzfúzióra és sebészi komplikációkra.	A tervezés szerinti kiigazítás (RCT) tökéletlen volt a nemek és BMI-k alapján. Statisztikailag nem korrigál a vizsgálati betegcsoportok közötti különbséggel a szövettani típusok. Kiigazítva köztes eredményekre (daganat rezekálhatósága sebészi exploráció során). <i>Length bias</i> (sebészi ellátásra kerülő betegek kizárása)

	Rezekciós műtéten átesett álcsoport		Randomizációtól a műtétig eltelt idő hetekben mérve: HR 0.85 (95% CI 0.75-0.96). Kiigazítva korra, nemre, szövettanra (ductalis adenoc., stb), nyirokcsomó státuszra, R1 rezekcióra, bilirubin kvartilisekre a randomizációkor és sebészi komplikációkra.	A tervezés szerinti kiigazítás (RCT) tökéletlen és kiegyensúlyozatlan volt a nemek és BMI-k alapján. Kiigazítva köztes eredményekre (nyirokcsomó státusz és R1 rezekció). <i>Length bias</i> (sikertelen rezekció esetén kerülő betegek kizárása)
32	Minden igazolt szolid tumor	A diagnózis felállításakor távoli áttét megléte.	Az első tünettől az első orvos-beteg találkozásig hónapokban mérve: OR 0.97 (95% CI 0.96-0.99). Kiigazítva korszoportokra és nemre.	Statisztikailag nem korrigál a vizsgálati betegcsoportok közötti különbséggel a szövettani típusok, a daganat pancreas-on belüli elhelyezkedése, illetve az elsődleges tünettől és az első orvos-beteg találkoástól a diagnózisig tartó késéssel. <i>Wait time paradox</i> ;
Vizsgálat	Vizsgálat betegpopuláció	Végpontok	Megállapítások többváltozós elemzésekben	A zavaró tényezők és / vagy a közbenső eredmények kiigazításának lehetséges forrásai
42	Képkalkotó vizsgálatok alapján várhatóan operábilis PADC-s betegek	Inoperábilis esetek előfordulása	A képkalkotástól a műtétig eltelt idő ≤ 32 nap: OR* 0.35 (95% CI 0.14-0.90)#. Kiigazítva preoperatív tumorméretre (<30 mm)# és preop. nagyér érintettségre (nem vagy gyaníthatóan nem)	Statisztikailag nem korrigál a vizsgálati betegcsoportok közötti különbséggel az életkorral, nemmel és az tünetekkel. Nincs kiigazítva köztes eredményekre. Statisztikailag korrigál a karok közötti különbséggel az; <i>Length bias</i> ; <i>Wait time paradox</i> .
45	Hasnyálmirigy daganat, a betegek többsége kemoterápiát is kapott.	Teljes túlélés	Az első tünettől a diagnózisig eltelt idő hetekben mérve: HR 1.0240 (95% CI 1.0117-1.0365)#; Kiigazítva korra, nemre, a tumor szerven belüli elhelyezkedésére (fej/egyéb), szövettani típusra (PDAC/egyéb), stádiumra (I+II/III+IV), tumorméretre #§, műtétre (R0/ egyéb)#	Kiigazítva köztes eredményekre (teljes rezekció), továbbá azokban az esetekben amikor a pontos stádium a specimen szövettani feldolgozásával állapítják meg. <i>Wait time paradox</i> ; <i>Length bias</i> (A nem teljesen kivizsgált betegek kizárása).

48	PADC, minden Vater-papilla tumoros beteg kizárásra került.	Teljes túlélés	Első tünetektől a beutalásig eltelt idő napokban mérve: HR 1.001 (95% CI 1.000-1.002, p=0,010)# Időbeliség a beutalástól a terápiáig: NS, HR nem említett. Kiigazítva korra, nemre, tünetekre, operabilitásra#	Kiigazítva köztes eredményekre (operabilitás). <i>Wait time paradox</i> ; <i>Length bias</i> (A kezelésre nem kerülő betegek kizárása). Az átfutási idő torzulásának kockázata a betegek késésének 143 napos küszöbértékének érzékenységi elemzésében.
51	Rezekciós műtéten átesett betegek.	Teljes túlélés	A diagnózistól a terápia kezdésig eltelt idő > 31 nap: HR 1.23 (95% CI 1.07-1.41)#. Kiigazítva korra, nemre, Charlston comorbidity index-re, adott kórház progresszivitási szintjére, biztosításra, postop. Sugárterápiára, postop. Kemoterápiára, kórházi kapacitásra#, a diagnózis évszámára. (A kórházi kapacitást leszámítva a kovariánsok szignifikanciájáról nincs információ).	Statisztikailag nem korrigál a vizsgálati betegcsoportok közötti különbséggel az életkorral, nemmel és az tünetekkel. Kiigazítva köztes eredményekre (sugárterápiában és kemoterápiában részestül betegek teljes műtétet követően, feltehetően R1 rezekció miatt). <i>Wait time paradox</i> ; <i>Length bias</i> (A kezelésre nem kerülő betegek kizárása).

Megjegyzések:

statisztikailag szignifikáns összefüggések;

§ paradox összefüggések;

* HR-ként jelzik, de leggyakrabban OR-ként szerepel a statisztikai elemzésekben.

Rövidítések:

CI, confidence interval;

HR: hazard ratio;

OR: odds ratio;

PDAC: pancreatic ductal adenocarcinoma.

5. táblázat

Hasnyálmirigy rosszindulatú daganatok ellátásával kapcsolatos késések többváltozós vizsgálatai

4.4 A hasnyálmirigy rosszindulatú daganatainak nemzetközi irodalmi áttekintés alapján - Megbeszélés

A rendelkezésre álló adatok szerint ez a legnagyobb szisztematikus szakirodalmi áttekintés az ellátási késedelem és a hasnyálmirigyekben szenvedő betegek gyógyulásának összefüggéseiről. Összehasonlításképpen az összes szervspecifikus daganattal kapcsolatos késedelem legutóbbi szisztematikus áttekintése öt³⁶ és kettő⁵⁸ hasnyálmirigydaganattal kapcsolatos vizsgálatot tartalmazott. Az alábbiakban a rendelkezésre álló bizonyítékok és kutatási ajánlások kerülnek bemutatásra, értelmezésre.

4.4.1 A hasnyálmirigy rosszindulatú daganatok - Rendelkezésre álló bizonyítékok értelmezése

A 18 vizsgált tanulmány mindegyikében felfedezhető volt egy vagy több lehetséges módszertani torzítás. Az összehasonlított populációk párosítását / súlyozását, valamint a többváltozós elemzéseket mellőző nem randomizált vizsgálatok különösen hajlamosak a torzításra, ezáltal gyenge minőségű bizonyítékokkal szolgálnak. Az egyetlen randomizált, kontrollált vizsgálat statisztikailag szignifikáns paradox összefüggéseket talált: a műtét elhalasztásának minden hete 9%-kal csökkentette a mortalitás kockázatát azoknál a periampulláris daganatos betegeknél, akiknél nem állt fenn CT-vel bizonyított, lokoregionális, nem operálható vagy metasztatikus betegség⁶. Ennek ellenére az elemzés során figyelembe vették az operabilitást (67% a korai műtéti vizsgálatban és 56% az elhalasztott műtéti vizsgálatban), ez ami egy olyan köztes eredmény, amely elrejtetheti a késedelmek valódi összefüggését a halálozási kockázattal.

A rezekciós műtétek alcsoportjának elemzése azt mutatta, hogy a műtét elhalasztásának minden további hetében 15%-kal csökkent a mortalitás veszélye, ha a korai műtéti vizsgálatban ritkábban előforduló köztes eredményekhez (mikroszkópos méretű visszamaradó betegség és tumor-pozitív nyirokcsomók) igazították azokat. Ezek a paradox megállapítások egyértelműen jelzik, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálat megtervezése önmagában nem garantálja a torzítás nélküli hatásbecslést, és az alkalmazandó analitikai módszerek alapos mérlegelésére van szükség.

Néhány nem randomizált, többváltozós elemzéssel végzett tanulmány statisztikailag szignifikáns paradox összefüggéseket is jelentett. Tokuda és mtsai azt találták, hogy a beteg késedelmes megjelenése az ellátórendszerben minden hónapban hozzávetőlegesen 3%-kal csökkentette a távoli metasztázis esélyét a diagnózis felállításának idején⁸; Mindazonáltal, ez az elemzés minden parenchymás szervi daganatot figyelembe vett és nem korrigálták azt az elsődleges szervek vagy szövettan tekintetében. Jooste és mtsai azt találták, hogy az első konzultációtól az első kezelésig tartó >29 napos késés a távoli áttétek 50%-kal alacsonyabb kockázatával járt, de nem korrigálták a tanulmányt a szövettani típus, a hasnyálmirigyen belüli elhelyezkedés vagy a beteg késedelmes

kezelésének tekintetében⁴⁵. A tanulmányokat nem kontrollálták a várakozási idő paradoxonjának vonatkozásában, továbbá az utóbbi tanulmányra időhossz torzítás volt jellemző, több érvet is szolgáltatva a fenti, klinikailag értelmetlen asszociációk magyarázatára.

A legnagyobb, többváltozós elemzést tartalmazó, nem randomizált tanulmányt Yun és mtsai tették közzé, akik 2309 beteget elemeztek retrospektív módon, és megállapították, hogy a diagnózis és a végleges kezelés közötti >31 napos késés több kovariánusra, de szövettanra és a hasnyálmirigyen belüli daganat elhelyezkedésre nem korrigálva ~23%-os halálozási kockázat növekedéssel jár²². Gobbi és mtsa. arról számoltak be, hogy az első tünettől a diagnózishoz képest minden további késedelmes héttel ~2,4%-kal nőtt a halálozási kockázat, korrigálva az életkor, nem, a hasnyálmirigyen belüli elhelyezkedés, szövettan, stádium, méret és a műtéti típus szerint²⁷. Raptis és mtsai csak a nem periampulláris PDAC betegeket vizsgálták, és megállapították, hogy a beteg késedelmes kezelésének minden napja a halálozási kockázat kismértékű, de statisztikailag szignifikáns növekedésével járt, míg az első beutalástól a kezelésig eltelt idő nem volt szignifikáns összefüggésben a mortalitással¹⁵. Utóbbi közlemény szerzői kijelentették, hogy „a többváltozós elemzés kizárta, hogy a beutalástól a kezelésig eltelt idő a túlélés ($p=0,108$) független előjelző tényezője legyen”, ami két okból is ellentmondásos következtetés volt.

Először is, a statisztikailag nem jelentős megállapítás általában nem bizonyíték az asszociációval szemben, hanem az elégtelen statisztikai erőből vagy a köztes eredmények figyelembe vételéből eredhet (pl. műthetőség és kimetszhetőség ebben az elemzésben). Másodszor, a folyamat szempontjából nem logikus a következtetés, hogy az első orvosi beutalás előtti idő fontos, az azt követő időszak ugyanakkor nem fontos. Egy ilyen következtetés azt feltételezné, hogy a daganat viselkedése megváltozik az első orvosi szakvizsgálatkor. Tényleges összefüggések még erősebbek lehetnek ezekben a vizsgálatokban a *Wait time paradox*, a *Length bias* és az egy vagy több közbenső eredményhez való igazodás miatt (5. táblázat).

Az egyetlen nem randomizált vizsgálatot, amely mind a *Wait time paradox*-t, mind a *Length bias*-t kontrollálta, valamint a többváltozós

elemzésekben nem igazodott a köztes eredményekhez, Sanjeevi és mtsai publikálták⁴⁶. Ez a tanulmány a képalkotástól a kimetszésig / felülvizsgálatig (IR - imaging-to-resection/reassessment) terjedő intervallum és a lokálisan előrehaladott/metasztatikus betegség gyógyító rezekciójával való összeegyeztethetlenség összefüggéseit vizsgálta 349, műtetre váró pancreas ductalis adenocarcinoma-val (PDAC) diagnosztizált betegnél. Az operabilitási arány nulla volt azoknál a betegeknél, akiknek IR-értéke ≤ 22 nap volt, és szignifikánsan alacsonyabb volt ≤ 32 napos IR-intervallum esetén a hosszabb várakozási időkhöz viszonyítva (HR 0,42, 95% CI 0,21–0,89). Azoknál a betegeknél, akiken rezekciós műtétet végeztek, a ≤ 32 napos IR-intervallum nem volt szignifikáns mértékben összeköthető a csökkent halálozási kockázattal (HR 0,88, 95% CI 0,61–1,26). Tekintettel arra, hogy a hasnyálmirigy daganatos betegek estében az operabilitás köztudottan jó előrejelzője a mortalitásnak, utóbbi megállapítás tükrözheti e vizsgálat alacsony statisztikai erejét, de azt is, hogy ha a beteg potenciálisan operábilis stádiumban kerül műtetre, akkor az IR-nek nincs előrejelző szerepe. Ezzel szemben, amint azt a végső eredmény is mutatja, az IR erősen meghatározza az operabilitást.

A közelmúltban Deshwar és mtsai, egy releváns tanulmányt tettek közzé szisztematikus szakirodalmi áttekintésünk bevonási időszakán túl⁵⁹. 116 duktális hasnyálmirigy adenokarcinomás (PDAC) beteg adatainak retrospektív áttekintését készítették el, és megvizsgálták a betegek, a diagnosztika és a kezelések késedelmeinek összefüggését az operabilitás arányával. Az életkor, a nem, arasz és minden késedelmi periódus küszöbértékekkel korrigált többváltozós elemzésében, a páciens ≤ 30 napos valamint a diagnosztika ≤ 60 napos késedelme volt az rezekabilitás jelentős előrejelzője (OR 3,41, 95% CI 1,08–13,2; és OR 15,68, 95 % CI 2,95–291,00), míg a ≤ 30 napos kezelési késedelem nem volt annak mondható (OR 1,81, 95% CI 0,68–5,01).

Ez a tanulmány nem kontrollálta a *Wait time paradox*-t, és kizárt minden kezeletlen beteget; ezért időhossz torzításnak volt kitéve, ennél fogva a késedelmek és az operabilitás valódi összefüggései még erősebbek is lehetnének.

Összességében csak szöveges áttekintésre, szintézisre került sor, mivel a definíciók és a populációk heterogenitása, valamint a módszertani korlátok

megakadályozzák a vizsgálatok kvantitatív metaanalízisét. Annak ellenére, hogy egyik tanulmány sem számolt be statisztikai erő számításról, és 8 vizsgálatból 7 szenvedett olyan egyéb torzításoktól, amelyek negatív és paradox eredmények felé terelték a megállapításokat, a 8 vizsgálatból 5 statisztikailag szignifikáns összefüggést mutatott ki a késedelmes hasnyálmirigy-rák ellátás és a negatív hatású klinikai következmények között, különösen a potenciálisan gyógyítható betegségben szenvedő betegek esetén. Fontos, hogy minden egyes tanulmány a rövidebb késedelmek „jobb mint a másik” („superiority”) mivoltát tesztelte azzal a nullhipotézissel, hogy a rövidebb késedelmek nem eredményeznek jobb eredményeket.

Ezekben a „jobb mint a másik” vizsgálatokban, a statisztikailag szignifikáns eredmények hiányát úgy kell értelmezni, hogy nincs semmilyen statisztikai bizonyíték a nullhipotézis elvetésére. Az ilyen, és ehhez hasonló megállapítások azonban nem szolgáltatnak elegendő bizonyítékot a vizsgált összefüggésekkel szemben, vagyis nem zárják ki, hogy a rövidebb késedelem jobb eredményt hozna; egyszerűen nem nyújtanak elegendő bizonyítékot ehhez a következtetéshez. Ez különösen igaz a kis mintaméretű és alacsony statisztikai erejű vizsgálatokra. Statisztikai erő számításokat egyik azonosított vizsgálat sem jelentett; ezért nem zárható ki az alacsony kutatási bizonyító erő kockázata.

A „jobb mint a másik” elemzések helyett más típusú statisztikai módszerek, például a „nem rosszabb, mint a másik” („noninferiority”) és az „ekvivalencia” elemzések lehetnének indokoltak a korábbi diagnózis és kezelés klinikai előnyeinek nagy valószínűséggel történő kizárására, az előre meghatározott ekvivalencia zónák alapján.^{23,1} Az azonosított tanulmányok egyike sem számolt be azonban ennek megfelelő elemzésről, ami teszteli azokat a hipotéziseket, hogy a hosszabb késedelmekkel történő ellátás nem eredményez-e rosszabb vagy egyenértékű eredményt, mint a rövidebb késedellel kapott ellátás. Az ekvivalencia vagy a „nem rosszabb, mint a másik” típusú konklúzió megállapítása a „jobb mint a másik” nem szignifikáns eredményei alapján egyértelműen nem megfelelő¹.

A fentiekből következik, hogy a hasnyálmirigy-rák gyanúja esetén a betegek időben történő ellátására irányuló folyamatos erőfeszítéseket empirikus

bizonyítékok támasztják alá, miközben az ellentétes állítások / ajánlások mögött nincs érvényes tudományos racionalitás.

Figyelemre méltó továbbá, hogy minden tanulmány a klinikai eredményekre összpontosított, például a stádiumok eloszlására, a kimetszhetőségre és az általános túlélésre, annak ellenére, hogy az egészségügyi folyamatban a beteg tapasztalata és az egészségügyi erőforrások kihasználása szintén fontos szempont, amelyet figyelembe kell venni az egészségpolitikai döntésekben, az egészségügy Hármas Céljának keretein belül⁶⁷. Ez kritikus jelentőségű bizonyítékbeli hiányosság: a hasnyálmirigy-rák ellátás időszereiségének javítására irányuló programok egészségügyi-gazdasági szempontból nem értékelhetőek megbízhatóan e megfontolások nélkül. Az egészségügyi rendszer kapacitásfejlesztésének többletköltségeit, valamint az ellátási folyamatban a betegek által tapasztaltakra gyakorolt hatásokat szintén gondosan figyelembe kell venni a rákellenes ellátáshoz való időben történő hozzáférés javítását célzó beavatkozásokkal kapcsolatos egészségügyi szakpolitikai döntések megalkotásakor. A vizsgálat velejáró korlátja, hogy az azonosított tanulmányokat általában nem randomizálták és kontrollálták.

Tekintettel arra, hogy a korai diagnózist és kezelést a betegek hosszabb túlélésével hozzák összefüggésbe, a hasnyálmirigy-rák kezelés hosszabb késedelmeinek hatására vonatkozó randomizált, kontrollált vizsgálatok végrehajtása etikai szempontból aligha elfogadható. Ezért a megfigyelésen alapuló vizsgálatok, azok módszertani korlátai ellenére is fontos szerepet játszanak a bizonyíték kimutatásában. A bevont, megfigyelésen alapuló vizsgálatok a potenciális torzítás többféle forrásától szenvedtek, többnyire negatív vagy paradox megállapításokra hajlamosítva azokat, valamint heterogén definíciókat alkalmaztak a késedelem és az eredmények meghatározására, amelyek megakadályozták a megállapításoknak a tanulmányok közötti kvantitatív integrálását. A szisztematikus áttekintési módszertan azonban megalapozott és egyedülálló, széleskörű volt, és a célirányos szintézis során szisztematikusan figyelembe vette a módszertani torzítás lehetséges forrásait.

5 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos betegek adatainak elemzése

Az elemzés célja az OnkoNetwork betegút menedzselő rendszer hatékonyságának vizsgálata a SM KMOK hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos betegeinek komplex ellátása kapcsán az ellátáshoz jutás időbeliségén keresztül, valamint vizsgálva a rendszer hatékonyságát a betegség kimenetelével összefüggésben. Figyelembe lettek véve a korábbiakban említett, az adott betegcsoport ellátásával kapcsolatos tanulmányok ellentmondásos eredményei, illetve elsődleges cél volt ezen ellentmondások elkerülése.

Az exokrin hasnyálmirigy-rák a fejlett egészségügyi ellátó rendszerrel rendelkező országokban a daganatos halálozás egyik vezető oka, valamint világszerte az egyik legnagyobb mortalitású rosszindulatú daganat^{37,66}. A hasnyálmirigy-rák halálozási aránya majdnem megegyezik az előfordulásával, mivel a legtöbb hasnyálmirigy-rákos beteget lokálisan előrehaladott vagy áttétes stádiumban diagnosztizálják, amikor az egyetlen gyógyító kezelési lehetőség, a teljes műtéti reszekció már nem kivitelezhető^{25,50,51}.

Elméletileg az időben megállapított diagnózis és a hasnyálmirigy-rák kezelésének megkezdése hozzájárulhat a beteg jobb gyógyulási kilátásaihoz az alábbi megállapítások figyelembevételével:

- A hasnyálmirigy-adenokarcinómák progressziójának ideje a T1 stádiumtól a T4 stádiumig a becslések szerint alig több mint 1 év³⁸;
- A nagyméretű (>2 cm) hasnyálmirigy daganatok átlagosan 3,5 hónap alatt (1,2–8,4 hónap között változóan) alakulnak CT által azonosítható áttétté;⁵²
- Exponenciális daganatnövekedést feltételezve a daganatsejtek replikációjának sebessége a természetes folyamat utolsó heteiben a legmagasabb, még a kezelés megindítása előtt²⁹.

A hasnyálmirigy-rák megbízható szűrési lehetőségei jelenleg sem ismertek. Ennek megfelelően a hosszú várakozási időt elszenvedő, tünetekkel járó

hasnyálmirigyrákos betegek számára előnyt jelent a késedelmek csökkentése, valamint a korábbi diagnózis és kezelés. Számos tanulmány azonban statisztikailag szignifikáns paradox összefüggést mutatott a hosszabb várakozási idők mellett jobb klinikai eredményeket mutató hasnyálmirigyrákban szenvedő betegeknél^{45,13,8}.

Ahhoz, hogy jobban el lehessen igazodni a fontos területet érintő, egymásnak ellentmondó bizonyítékok erdejében, áttekintésre került az összes megjelent olyan tanulmány, rendszerszintű szakirodalom, amelyek a késedelmes kezelések okozta hatásokat elemezték az exokrin hasnyálmirigyrákban szenvedő betegek gyógyulásában.

Az elemzés céljai az alábbiak voltak:

- Az egyes vizsgálatokban meghatározni a módszertani torzítás lehetséges forrásait;
- A rendelkezésre álló bizonyítékok szintetizálása, figyelembe véve a módszertani torzítás ismert forrásait;
- Ajánlások megfogalmazása a jelenlegi bizonyítékok hiányosságainak további kutatásához.

6 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos megbetegedések elemzése - Betegadatok és módszerek

6.1 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos megbetegedések bevásztási és kizárási kritériumai, paraméterei

A kutatási tervet, valamint annak szükséges kiegészítését a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Intézeti Etikai Bizottsága megvizsgálta és engedélyezte (TUKEB, IG/03901-000/2016).

Az OnkoNetwork mint betegút menedzselő rendszer hatékonysága illetve a betegség kimeneteléhez adott többletértékének vizsgálatamegtörtént. A rendszer 1 hónapos próbaidőt követően, 2015 novemberben indult. 545 hasnyálmirigy rosszindulatú daganat BNO kóddal diagnosztizált beteg adataiból került kialakításra az adatbázis. Két kohorsz jött létre, melybe 296 úgynevezett OnkoNetwork előtti beteg (kontroll csoport) és 250 OnkoNetwork keretében illetve támogatásával komplex ellátásban részesült beteg (program csoport) került bevonásra. A vizsgált időszaka 2010-2015 szeptember illetve 2015 november – 2019 december közötti periódust érintette, mely során a kórházi e-MedSol medikai rendszer, valamint a betegek elérhető, szabad, szöveges dokumentációinak egyenkénti áttekintése került vizsgálatra. A lehető legpontosabb összehasonlíthatóság céljából a bevásztás során kizárólag pancreas ductalis adenocarcinoma szövettani diagnózisokra lett szűkítve a beválogatás, az terápiás (elsősorban kemoterápiás) eltérésekből adódó esetleges betegség kimenetek elkerülése céljából. Az elkészült „nyers adatbázist” 2 független vizsgáló többször is ellenőrizte minden egyes beteg részletes betegdokumentációját, adott esetben patológiai leletei alapján, így fokozatosan leszűkítve a végső betegpopulációt. Számos esetben történt téves kódolás (téves BNO kód rögzítése).

Mindazon betegek esetében, akiknél a kivizsgálás végén krónikus pancreatitis, epeúti adenocarcinoma, cholangiocelluláris carcinoma, Klatskin tumor stb. igazolódott, kizárásra kerültek. Az OnkoNetwork program egy hónapos próbaideje alatt diagnosztizált 9 beteg is kizárásra került a végső adatelemzésből. A végső statisztikai elemzés alapját képező adatbázis létrehozásához a meglévő kohorszok további szűkítésre, illetve pontosításra kerültek.

Számos olyan tényezőt is figyelembe kellett venni, mely kizárása nélkül téves végeredményt adott volna. Ide tartoztak a következő betegek:

- Ismert hasnyálmirigy daganatos betegek.
- Onkológiai kezelése kevesebb, mint 7 napon belül megkezdődött (Ezen betegek kivizsgálása más intézményben történt, a SM KMOK-ba további ellátás céljából érkeztek).
- Azon betegek akik más intézmény(ek)ben történt kivizsgálást követően „csak” sebészeti ellátás céljából érkeztek.
- Műtéti ellátás céljából érkezett betegek, akik esetében a leletek áttekintése alapján a folyamat inoperábilisnak bizonyult, így műtéti ellátás nem történt, a további ellátás céljából a területileg illetékes intézménybe lett visszaküldve.
- Hasnyálmirigy daganat miatt más intézményben történt komplex ellátása, ugyanakkor a beteg általános állapota nem tett lehetővé további kezelés(ek)e)t, így a további ellátás, szupportív terápia, BSC (best supportive care) céljából került kórházunkba.
- Más intézményben történt a beteg kivizsgálása, intézményünkbe Onkoteam döntés és kezelés céljából érkezett.
- Az első BNO kód és az Onkoteam döntés között kevesebb, mint 3 nap telt el.
- Azon betegek, akik a rendkívül rossz, gyenge állapotuk miatt (ECOG: 4) még Onkoteam-re kerülés előtt elhunytak. (10. ábra)

6.2 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek, a vizsgálati kohorszok alapján történő összehasonlíthatósága és a különbségek kiküszöbölése

A kétkarú, retrospektív vizsgálatban az OnkoNetwork időszakhoz való „tartozás” előnyei kerültek elemzésre. Úgynevezett *Propensity Score* statisztikai elemzés történt, így lehetővé téve, hogy a két betegcsoport a lehető „leg hasonlóbb” legyen egymáshoz.

Mindenekelőtt meghatározásra került egy logisztikai regressziós elemzésben, hogy milyen betegjellemzők határozzák meg az OnkoNetwork időszakhoz tartozást; majd ezekből minden beteg esetében egy pontszám került kialakításra (propensity score - PS), és a kontroll kohorszban a pontszámokból képzett súlyokkal korrigálva lettek figyelembe véve az adott betegek. Ennek egyik legfőbb oka az volt, hogy az OnkoNetwork betegcsoport esetében az első tünet és az első orvos – betegtalálkozás között jelentősen rövidebb idő telt el, mint a kontroll csoport esetén. Az adatgyűjtés során minden egyes beteg dokumentációja átolvasásra került és olyan utalásokat valamint pontos időpontok kerültek beazonosításra, mely alapján biztosan tudni lehetett, hogy mi volt az első, hasnyálmirigy daganatra utaló jel, tünet, úgymint hasi fájdalom miatt elvégzett ultrahang vizsgálat során leírt tumor illetve erre utaló radiológiai lelet. Mivel a vizsgálatban az OnkoNetwork rendszer hatékonysága illetve a klinikai kimenetelre gyakorolt hatása volt a fő vizsgálati cél, az említett különbséget illetve ebből adódó torzítást ki kellett küszöbölni.

Az OnkoNetwork- és kontroll betegcsoport úgynevezett betegösszetétel különbségéből adódó torzítások csökkentésére a betegek vizsgálata alcsoportonként történt, mely során a megfigyelt változók alapján statisztikailag rétegeződhetett volna, majd ezt követően az egyes alcsoportokban az OnkoNetwork-höz „tartozás” hatását lehetett volna összehasonlítani. Amennyiben minden kovariáns érték szerint történt volna a rétegezés, túl sok alcsoportot került volna kialakításra és az alacsony betegszám miatt a becslések pontatlanok lettek volna, így az összehasonlítás sem lett volna elvégezhető. Ez az elaprózódás a propenzitás (*propensity score*) alapú súlyozás segítségével elkerülhetővé vált.

A *propensity score* elemzést az R program segítségével került elvégzésre. A *propensity score* módszertannal a vizsgált kohorszoknak egy úgynevezett súlyozott adatbázisa jött létre, amelyben a két kohorsz összetétele vizsgált betegjellemzők szempontjából jól egyezett.

A továbbiakban bemutatott elemzések alapesetben ezeken a súlyozott adatbázisokon történtek meg. Ugyanakkor egyes elemzések elvégzésre kerültek a súlyozás nélküli adatbázisokon is, szcenárió elemzés céljából. Ennek részletei a módszertan későbbi fejezetében kerülnek bemutatásra.

6.3 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - vizsgált paraméterek, leíró elemzések

A vizsgált kohorszok súlyozott adatain leíró jellegű összehasonlítás került elvégzésre az alábbi paraméterek segítségével. Az ehhez szükséges adatok a kórházi rendszer kódolt, valamint a betegek elérhető, szabad, szöveges dokumentációjából került ki. A leíró elemzések során χ -négyzet próbák kerültek a kategorikus változókra, kétmintás t-próbát az életkorra valamint a daganat stádiumára.

A vizsgált paraméterek közé tartozott az Onkoteam-re kerülés százalékos aránya, mely során vizsgálva lett, hogy a két kohorsz kapcsán az OnkoNetwork és ennek szabályrendszere tudott-e javítani egyrészt az onkológiai bizottsági döntés alapján elkezdett terápiák arányán, továbbá a megcélzott határidőn (az első orvos-beteg találkozástól, az Onkoteam döntésig eltelt idő ne tartson tovább 30 napnál) belül elvégzett vizsgálatok és a betegek dokumentációjának onkológiai bizottság elé terjesztéséig eltelt időt. Szintén vizsgálat részét képezte az ellátásra kerülő betegek ECOG-státusza. A hasnyálmirigy daganatos betegek életkilátásait alapvetően meghatározza a betegség stádiuma, így figyelembe let véve a TNM stádium, különös tekintettel az úgynevezett korai stádiumokra (Ia-Ib illetve IIa) illetve ezen esetek százalékos előfordulási arányaira. Amikor az OnkoNetwork rendszer kialakításra került, fontos szempont volt, hogy a betegek a kivizsgálást követően az Onkoteam döntésnek megfelelően, mielőbb (az OnkoNetwork-be

történő bevonást követően legfeljebb 40 napon belül) kezelésre kerüljenek. Ennek megfelelően került vizsgálatra, hogy milyen százalékban kezdődött az említett időintervallumon belül sugár- és/vagy kemoterápiás kezelés illetve kerültek a betegek műtéti ellátásra.

A hasnyálmirigy feji részéből kiinduló daganatok az epeutak elzárásával epepangást okoznak, amit a sárgaság és a bőrviszketés jelezhet. Az operábilis esetek döntő többségében, cT1-3cN0cM0 stádiumú daganatok akár korai stádiumban is okozhatnak úgynevezett obstructio icterust, mely alapján a diagnózis viszonylag gyorsan felállítható. Ezért az adatgyűjtés során külön figyelmet kapott a sárgaság, mint első tünet.

Az OnkoNetwork működésének egyik sarkalatos eleme az időbeliség, minden egyes beteg esetében az anamnesztikus adatokat áttekintve megállapításra került az első, a daganatos betegségre utaló tünet (sárgaság, övszerű hasi fájdalom stb.) illetve az első képzővizsgálaton (ez az esetek döntő többségében a házi orvos által kért hasi ultrahang vizsgálat) leírásra került daganatos betegség dátuma, valamint az első, daganatos BNO kód időpontja. Az Onkológiai Bizottsági döntésig, valamint a terápia megkezdésének dátumáig eltelt időt, a kórházi medikai rendszerben megjelent első daganatos kód dátumától ugyancsak elemzésre került.

Az American Cancer Society, a National Cancer Institute (NCI) által gondozott SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) adatbázisból származó adatok alapján naprakész statisztikai elemzéseket készít a különféle daganattípusok, 5-éves relatív túlélési adataival kapcsolatban. A hasnyálmirigy daganattal kapcsolatban az egyes stádiumok esetében az 5-éves relatív túlélési eredmények azt mutatják, hogy amíg a daganatos folyamat csak az adott szervre lokalizálódik, a várható 5 éves relatív túlélési arány 39%, a nyirokcsomó pozitív esetekben ez a hányad már csak 13 %, addig a távoli áttétes betegek esetében ez az arány mindössze 3 %^{69,60}. A klinikai eredmények tekintetében számos szignifikáns különbség látható a két kohorsz között (8. táblázat).

A két betegcsoport között jelentős különbség található már a beválasztás során az általános állapot tekintetében (ECOG-performansz státusz, *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Az egyes ECOG-stádiumok, valamint az Onkoteam-re kerülés arányai a két kar között szintén vizsgálat tárgyát képezték. Amint az a korábbiakban már említésre került, a létrehozott rendszer számos sarkalatos szabálya közül az egyik legfontosabb, hogy onkológiai beteg elektív ellátása, terápiája nem kezdődhet meg Onkológiai Bizottsági döntés nélkül.

6.4 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - egyes klinikai paraméterek bekövetkezési gyakoriságának meghatározása

Egyes klinikai paraméterek esetén az időbeli bekövetkezési gyakoriság, *propensity score* módszertannal létrehozott súlyozott adatokkal történt. A rendelkezésre álló adatok segítségével meghatározásra került, hogy a két vizsgálati kohorsz esetében mekkora a vizsgált paraméterhez kapcsolódó esemény bekövetkezésének gyakorisága az összes betegre vonatkozóan. Ehhez az R program segítségével kialakításra került egy olyan „túlélés-jellegű” görbe, amely az idő függvényében ábrázolja az adott események kumulatív bekövetkezésének gyakoriságát. A bekövetkezési gyakoriság akkor éri el a maximális értékét, ideális esetben az 1-et, ha a vizsgálati kohorszokban lévő minden egyes beteg esetében bekövetkezik az esemény (pl. megvalósul az Onkoteam).

Egy esemény egy betegnél csak egyszer került feltüntetésre ebben az elemzésben. Amennyiben a vizsgált esemény nem minden beteg esetén történt meg, akkor a maximális érték 1-nél kisebb.

Az adott elemzéssel vizsgálható és összevethető, hogy mennyi idő telt el addig, amíg a betegek egy meghatározott hányadában bekövetkezik a vizsgált esemény. A bekövetkezési gyakoriságok az alábbi paraméterekre lettek meghatározva:

- Az első Onkoteam eseménye az első daganatos kód megjelenésétől számítva.
- Kemoterápia vagy sugárterápia megkezdése az első daganatos kód megjelenésétől számítva.

- Kemoterápia vagy sugárterápia vagy műtéti kezelés megkezdése az első daganatoskód megjelenésétől számítva.

6.5 Betegek túlélésének elemzése

A két vizsgálati kohorsz betegeinek túlélése, a rendelkezésre álló adatok alapján került meghatározásra. Az intervenciós és a kontrollkarok esetén Kaplan-Meier görbék meghatározása történt.

A Kaplan-Meier görbék a propensity score matching módszertannal létrehozott súlyozott adatokra vonatkozóan kerültek meghatározásra. A túlélési elemzés kezdő időpontja (T0), az első kórházi dokumentációban megjelenő daganat kódjának időpontja. Mivel az OnkoNetwork betegcsoport betegeinek számottevő hányada mind a mai napig életben van, a két kohorsz klasszikus túlélésbeli különbségeit nem tudjuk jelenleg kiszámolni. A betegek nyomonkövetési periódusának vége a halál dátumaként vagy az adott páciens utolsó kórházi rendszerben történő megjelenésének dátumaként került meghatározásra, így a „látókörünkől” kikerülő betegeket statisztikailag cenzoráltuk az adott dátumtól.

6.6 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek- Cox-regressziós modell alkalmazása a túléléssel kapcsolatban

Annak érdekében, hogy az OnkoNetwork program hatását a betegek állapotától és kezelésétől függetlenül lehessen vizsgálni, többváltozós Cox-regressziós elemzés történt. A [8. táblázatban](#) felsorolt, mérhető- és vizsgálható kiindulási paramétereket, diagnosztikai adatokat, kezelési módokat, valamint eredményeket a teljes túlélés lehetséges előrejelzőjeként let megvizsgálva egy- és többváltozós súlyozott Cox regressziós modellekben. A többváltozós modellek vagy az összes kiindulási paramétert magukba foglalták (hiszen súlyozott adatokon végeztük az elemzést), vagy az összes, kiindulás utáni változót vették figyelembe, hiszen ezen utóbbiak is köztes végpontként és így lehetséges

magyarázó változóként tekinthetők. Az elemzés során a nem szignifikáns változók nem kerültek eltávolításra a végleges modellekből. A modellben a figyelembe vett kiindulás utáni változók a következők:

- ECOG: ECOG 1 állapotú betegekhez lett hasonlítva az ECOG 2, 3 és 4 állapotú.
- AJCC stádium: AJCC 1 stádiumú betegekhez lettek hasonlítva az AJCC 2, 3 és 4 stádiumúakat, valamint azokat is, akiknek hiányzott ez az adat.
- Sugárkezelés: A kezelést kapó betegekhez lettek hasonlítva azok, akik nem kaptak.
- Kemoterápia: A kezelést kapó betegekhez lettek hasonlítva azok, akik nem kaptak.
- Műtét: A kezelést kapó betegekhez lettek hasonlítva azok, akik nem kaptak.
- Különböző szignifikancia szintek lettek figyelembe véve: <0.001 , <0.01 , <0.05 , <0.1

6.7 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek - Elemzések kivitelezése

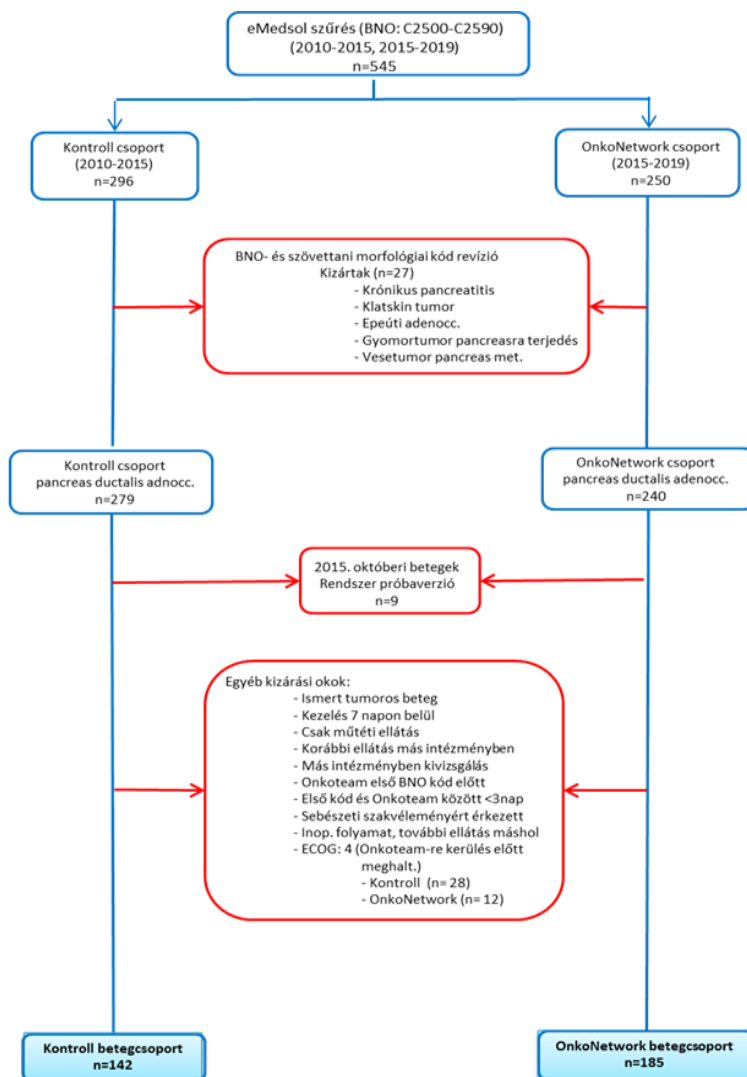
Az egyes klinikai paraméterek bekövetkezési gyakoriságának elemzését, a betegek túlélésének meghatározását és a többváltozós Cox-regressziós modellek vizsgálatát szcenárió elemzés keretein belül került elvégzésre a nem súlyozott adatokon is. Ebben az esetben az elemzéseket nem kellett korrigálni az alapadatokban lévő különbségekre. Ennek oka, hogy feltételezhető az is, hogy az OnkoNetwork hatással van az alapadatok azon paramétereire, amelyekben szignifikáns különbség volt (sárgaság, valamint az első kórházi kód megjelenése). Bár ennek a feltételnek az igazolásához egy különálló vizsgálat lenne szükséges, nem zárható ki teljes mértékben az, hogy egyes betegek azért kerültek előbb kórházi kivizsgálásra, mert az OnkoNetwork program pontosabbá tette az ellátás igénybe vételét.

Az OnkoNetwork program az alapellátásban dolgozók figyelmét is ráirányíthatta arra, hogy a daganat gyanús egyének kivizsgálását és ellátását szervezettebben és minél gyorsabban szükséges elvégezni és fontos az onkológiai gyanú kódjának rögzítése. Bár arról nincs pontos információ, hogy az OnkoNetwork publicitása milyen mértékben volt hatással az alapellátásban lévő daganat gyanús egyének kivizsgálására, egy scenárió elemzés keretein belül érdemes azt megvizsgálni, hogy ha teljes mértékben az OnkoNetwork a felelős a korábbi kórházba kerülésért és a sárgaság nélküli egyének nagyobb arányban történő kivizsgálásáért, akkor hogyan változik a program vélt hatása a betegek kimeneteli függvényében.

7 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek elemzésének eredményei

7.1 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek- Vizsgálati betegpopuláció

Az e-MedSol adatai alapján az eredetileg kiemelt 545 C2500-C2590-es BNO kód valamelyikét kapó beteg közül, a fent említett beválasztási és kizárási kritériumok alapján a végső, vizsgálatra kerülő betegek száma a kontroll csoportban 142, az OnkoNetwork csoport esetében 185 lett. A végső betegpopuláció nemek szerinti megoszlása alapján 164 női és 165 férfi beteg került beválasztásra. Sem a nemek, sem a kor, sem pedig az első tünetként megjelenő sárgaság esetén sem volt szignifikáns különbség a két kohorsz között az alapadatok tekintetében.



10. ábra
A végső, vizsgált betegcsoportok kialakításához vezető folyamatábra

7.2 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek- Vizsgálati kohorszok alapadatai és a különbségek kiküszöbölése

A korábban említett *propensity score*-t követően a súlyozás nélküli esetleges szignifikáns különbségek a várakozásnak megfelelően „eltűntek”. Amint azt korábban említettük, az első, dokumentált tünettől az első orvos-beteg találkozásig, illetve az első onkológiai kód megjelenéséig jelentős különbséget lehetett tapasztalni a két betegcsoport között a súlyozatlan adatokon.

A végső klinikai kimenetellel kapcsolatban ennek is jelentős hozadéka lehet, ugyanakkor ezt a különbséget mindenképpen ki kellett küszöbölni, mert komoly mértékben torzíthatta volna a rendszer hatékonyságának megítélését.

A 6. és 7. táblázatban az „Első tünettől az első kódig” kvartilisek adatai kapcsán ez a különbség különösen jól látszik.

A kontroll csoport esetében a 0-2 nap között orvoshoz jutó betegek aránya 12 % volt, míg az OnkoNetwork csoportban ez a hányad 38,9 % volt. Az alapadatok tekintetében a két kar közötti különbségeket a PS értékekkel sikerült kiegyenlíteni, melyet a Rubin R és Rubin B indikátorok alatti értéke jól mutat (Súlyozatlan betegcsoport Rubin B értéke 112.509 vs. súlyozott populáció 0.045 értékkel). Amennyiben áttekintjük a variancia hányadosokat, akkor az látható, hogy súlyozás előtt a Rubin R hányados 1.576 volt, míg súlyozást követően 1.008.

Súlyozás nélküli alapadatok			
	Kontroll csoport	OnkoNetwork csoport	p-érték
Betegszám	142	185	
Kor (átlag – SD)	65.34507 (11.00164)	66.10270 (9.84528)	0.51815677
Nem (férfi - %)	68.0 (47.9)	95.0 (51.4)	0.53567895
Icterus előfordulása	78.0 (54.9)	111.0 (60.0)	0.35888882
Első tünettől az első kódig (C2500-C2590), (nap, %), kvartilisek			
[0,2]	17.0 (12.0)	72.0 (38.9)	
(2, 12]	24.0 (16.9)	57.0 (30.8)	
(12, 34]	33.0 (23.2)	35.0 (18.9)	
(34, 365]	63.0 (44.4)	16.0 (8.6)	
Egyik sem	5.0 (3.5)	5.0 (2.7)	
Az első onkológiai kódig (C2500-C2590-) eltelt idő (nap), átlag (SD)	47.66423 (57.59607)	13.22778 (29.20976)	<0.0000001
Propensity score (átlag, SD)	0.42746 (0.24031)	0.67190 (0.19146)	<0.0000001

6. táblázat
Súlyozás nélküli alapadatok

Súlyozást követően az alapadatok			
	Kontroll csoport	OnkoNetwork csoport	p-érték
Betegszám	184.95134	185.00000	
Kor (átlag – SD)	66.36723 (10.86236)	66.10270 (9.84528)	0.85363762
Nem (férfi - %)	98.9 (53.5)	95.0 (51.4)	0.77856446
Icterus előfordulása	111.1 (60.1)	111.0 (60.0)	0.35888882
Első tünettől az első kódig (C2500-C2590), (nap, %), kvartilisek			
[0,2]	70.5 (38.1)	72.0 (38.9)	
(2, 12]	56.8 (30.7)	57.0 (30.8)	
(12, 34]	35.5 (19.2)	35.0 (18.9)	
(34, 365]	16.0 (8.6)	16.0 (8.6)	
Egyik sem	6.2 (3.4)	5.0 (2.7)	
Az első onkológiai kódig (C2500-C2590) eltelt idő (nap), átlag (SD)	14.47512 (28.10379)	13.22778 (29.20976)	0.66782386
Propensity score (átlag, SD)	0.67181 (0.19085)	0.67190 (0.19146)	0.99735278

7. táblázat
Súlyozást követő alapadatok

7.3 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek- Klinikai paraméterek összehasonlítása

Klinikai eredmények			
	Kontroll csoport	OnkoNetwork csoport	p-érték
Betegszám (n)	185.0	185.0	
Onkoteam (%)	174.0 (94.1)	184.0 (99.5)	0.00523458
Onkoteam < 30 nap (%)	85.2 (46.1)	79.0 (42.7)	0.65434136
ECOG			0.04962195
ECOG:0	44.9 (24.3)	51.0 (27.6)	
ECOG:1	50.9 (27.5)	63.0 (34.1)	
ECOG:2	39.2 (21.2)	23.0 (12.4)	
ECOG:3	45.7 (24.7)	30.0 (16.2)	
ECOG:4	4.3 (2.3)	18.0 (9.7)	
cT-stádium (%)			0.63835972
T1	9.5 (5.1)	15.0 (8.1)	
T2	65.6 (35.5)	72.0 (38.9)	
T3	63.0 (34.1)	62.0 (33.5)	
T4	46.8 (25.3)	35.0 (18.9)	
Tx	0.0 (0.0)	1.0 (0.5)	
cN-stádium (%)			0.03597479
N0	88.0 (47.6)	93.0 (50.3)	
N1	75.6 (40.9)	87.0 (47.0)	
N2	21.3 (11.5)	4.0 (2.2)	
Nx	0.0 (0.0)	1.0 (0.5)	
cM-stádium (%)			0.24510255
M0	117.1 (63.3)	103.0 (55.7)	
M1	67.9 (36.7)	79.0 (42.7)	
Mx	0.0 (0.0)	3.0 (1.6)	

Klinikai eredmények (folytatás)			
	Kontroll csoport	OnkoNetwork csoport	p-érték
Klinikai AJCC-stádium (%)			0.32162173
St. Ia	4.3 (2.3)	11.0 (5.9)	
St. Ib	31.8 (17.2)	39.0 (21.1)	
St. IIa	14.9 (8.1)	15.0 (8.1)	
St. IIb	42.2 (22.8)	25.0 (13.5)	
St. III	23.8 (12.9)	15.0 (8.1)	
St. IV	67.9 (36.7)	79.0 (42.7)	
Klinikai AJCC stádium (rövidített, (%))			0.25436120
St. I	36.1 (19.5)	50.0 (27.0)	
St. II	57.1 (30.9)	40.0 (21.6)	
St. III	23.8 (12.9)	15.0 (8.1)	
St. IV	67.9 (36.7)	79.0 (42.7)	
Korai stádium (IIa-ig, (%))	51.1 (27.6)	65.0 (35.1)	0.26504689
Korai stádium (Ib-ig, (%))	36.1 (19.5)	50.0 (27.0)	0.23488226
Sugárterápia (%)	8.3 (4.5)	7.0 (3.8)	0.78954511
Kemoterápia (%)	85.0 (45.9)	100.0 (54.1)	0.28289658
Kemo-radio terápia (%)	86.1 (46.6)	102.0 (55.1)	0.25661009
Műtét (%)	76.6 (41.4)	103.0 (55.7)	0.05263523
Kezelésben részesült betegek (%)	119.4 (64.6)	159.0 (85.9)	0.00047052
Kezelésben részesült betegek <40 nap (%)	86.7 (46.9)	107.0 (57.8)	0.14633721

8. táblázat
Klinikai eredmények

Az akut, életmentő beavatkozások (pl. fenyegető, vagy teljes bélelzáródás miatti műtéti ellátás), tartós egészségkárosodás veszélyével járó kórállapotok, fenyegető harántlézióval járó gerincáttétek akut idegsebészeti és/vagy sugárterápiás ellátása esetén természetesen ezt megelőzően nincs szükség a terápiás döntéshez Onkológiai Bizottsági jóváhagyásra, de utólagosan igen.

A daganatos betegek komplex ellátása az egyik legösszetettebb feladat a modern betegellátásban, mely számos szakma legmagasabb szintű együttműködését igényli. A technológiai fejlődés egyre pontosabbá és egyre inkább testreszabottá tette a daganatok ellátását, legyen szó célzott- és/vagy kemoterápiáról, műtéti ellátásról valamint adott esetben sugárkezelésről, sztereotaxiás radioterápiáról, illetve ezen kezelések kombinációjáról. Az elmúlt évtizedekben számos tudományos cikk igazolta a multidiszciplináris onkológiai bizottságok által hozott terápiás döntések pozitív hatásait a betegségek klinikai kimenetelére.

A klinikai stádiumok tekintetében (minden „rövidített” stádium esetében, St. I, St. II, St. III, St. IV) χ^2 -próba került elvégzésre (9. táblázat). Egyik stádium esetében sem található szignifikáns különbség a két betegcsoport között.

X ² -próba (klinikai stádiumok alapján)	
Stádium (klinikai)	P=érték
St. I	0.1094082
St. II	0.05668461
St. III	0.1599737
St. IV	0.2664882

9. táblázat
Stádium besorolás alapján elvégzett khi-négyzet próba

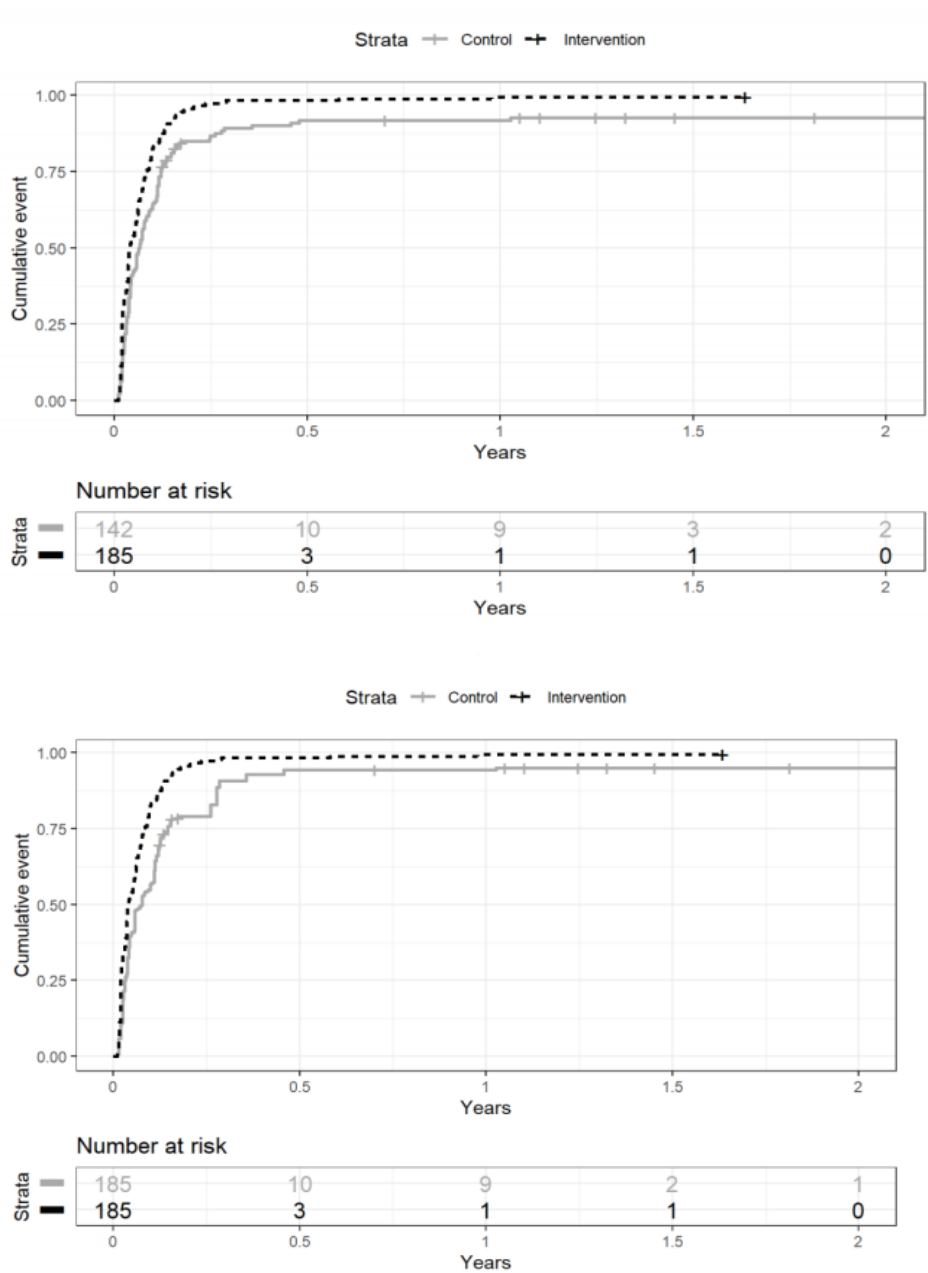
A súlyozott adatok azt mutatták, hogy jelentős, szignifikáns különbség volt a két betegcsoport között az Onkoteam-re kerülés esetében (94.1 % vs 99.5 %, p=0.00523458).

Ugyancsak jelentős szignifikáns különbség van az OnkoNetwork program és kontroll csoport betegei között a terápiára kerüléssel kapcsolatban (64.6 % vs 85.9 %, $p= 0.00047052$). Szignifikáns különbség ($p > 0.05$) látható az ECOG-státuszokkal kapcsolatban is ($p= 0.04962195$).

Mindkét betegcsoport esetében külön-külön áttekintésre kerültek a kivizsgálás részeként elvégzett mellkas-has CT, illetve adott esetben máj-pancreas MRI vizsgálatok leletei, a pontos 0-staging cTNM stádium megállapítása céljából és az eredmények azt mutatják, hogy szintén szignifikáns különbséget tapasztaltunk a 0-staging nyirokcsomó stádiumok (cN) esetében ($p= 0.03597479$).

7.4 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek- Egyes klinikai paraméterek bekövetkezési gyakorisága

A két betegcsoport teljes dokumentációjának áttekintése azt mutatta, hogy mindkét vizsgált csoportban a betegek döntő többségénél a megkezdett terápia Onkoteam döntés alapján, azt követően történt, ugyanakkor mindkét betegcsoport esetében előfordult, hogy a beteg kezelőorvosa, az általa megkezdett kemoterápiás kezelést utólagosan hagyta jóvá az intézeti Onkológiai Bizottsággal. A cenzorált adatok mind a súlyozatlan, mind a súlyozott eredmények esetében jelentős előrelépést mutattak az OnkoNetwork betegcsoport esetében (11. ábra).



11.ábra

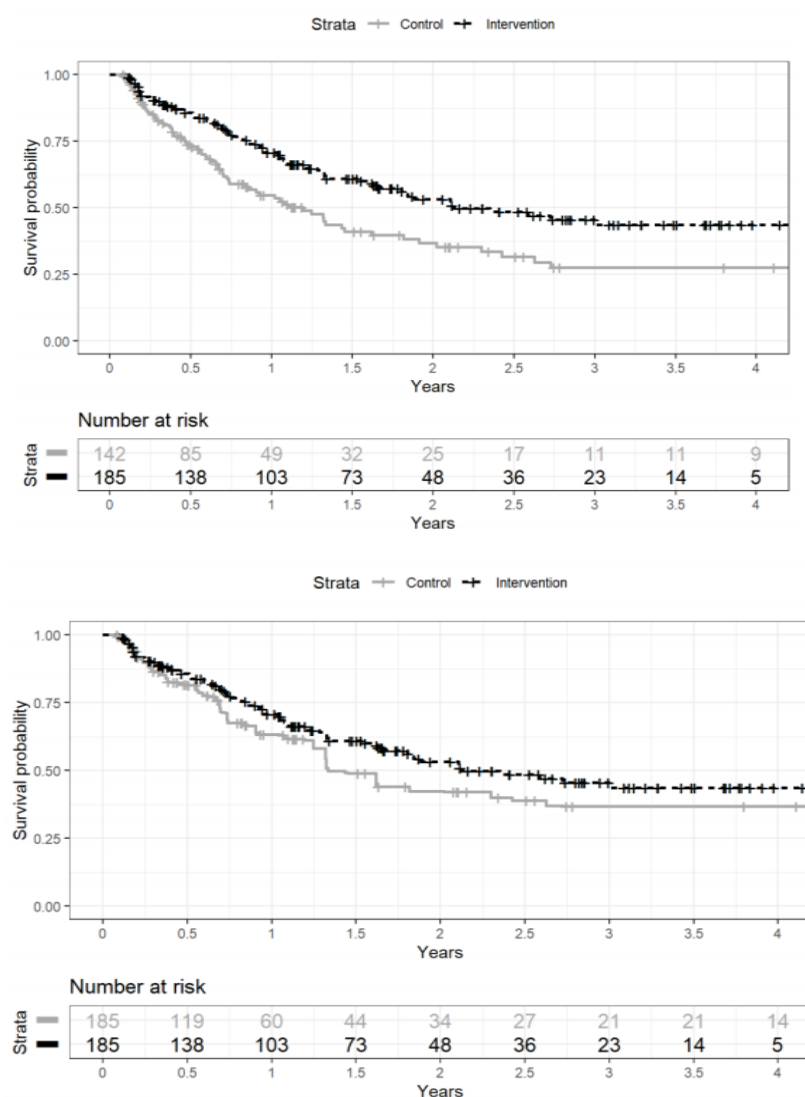
Az első onkológiai kezelés megkezdése előtti Onkoteam időpontjától a terápia megkezdéséig eltelt idő, illetve az Onkoteam-re kerülés valószínűsége, súlyozatlan és súlyozott adatokkal

A görbék kezdeti meredekségéből adódó különbség azt is megmutatja, hogy az OnkoNetwork keretei közt ellátott betegek gyorsabban kerültek a betegség felismeréséről (első C25-ös BNO kód) a terápiát megelőző Onkológiai Bizottsági ülésre, mint a kontroll kohorsz betegek.

7.5 A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban előforduló pancreas rosszindulatú daganatos esetek- Betegek túlélési elemzésének eredménye

Az OnkoNetwork túlélésre gyakorolt hatása a súlyozott és nem-súlyozott betegcsoportok esetében egyváltozós és többváltozós Cox-regressziós modellel került vizsgálatra. Amint az a Kaplan-Meier görbék alapján is látható

(12. ábra), szignifikáns különbség található az OnkoNetwork betegcsoport javára.



12. ábra
Cox-regressziós modellek eredményei

A többváltozós, súlyozott Cox-regressziós, teljes túlélési elemzés eredményei alapján a betegek túlélését szignifikánsan rontotta a diagnosishoz felállításkor talált 2 vagy magasabb ECOG performance státusz pontszám (referencia: ECOG 0), valamint a daganat III.vagy IV.stádiuma (referencia: I. stádium), ugyanakkor szignifikánsan javította, ha a beteg sebészeti kezelésben is részesült. A sugárterápiának is kedvező irányú hatása volt, de ez nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Mindezen tényezőkre és a kemoterápia hatására is illesztve, az OnkoNetwork kohorszhoz tartozásnak további független, statisztikailag szignifikáns kedvező hatása volt (HR 0.68, 95%CI 0.48-0.99, p = 0.0427).

Az OnkoNetwork rendszer kedvező hatásának részletesebb megismerése érdekében további kutatás(ok) folytatása indokolt. (10. táblázat).

	Koefficiens	HR [95%CI]	p-érték
OnkoNetwork kohorsz (vs. kontroll csoport)	- 0.3779	0.685 [0.476 - 0.988]	0.0427 *
ECOG 1 (vs. ECOG 0)	- 0.2280	0.796 [0.431 - 1.470]	0.4661
ECOG 2(vs. ECOG 0)	1.4552	4.2852 [2.411- 7.615]	7.06e-07 ***
ECOG 3 (vs. ECOG 0)	1.6930	5.4355 [2.959- 9.987]	4.92e-08 ***
ECOG 4(vs. ECOG 0)	3.1036	22.2777 [10.175- 48.774]	8.31e-15 ***
AJCC St. II.	0.2828	1.3268 [0.742- 2.373]	0.3404
AJCC St. III.	0.7679	2.1552 [1.140- 4.075]	0.0182 *
AJCC St. IV.	0.7745	2.1695 [1.193- 3.945]	0.0111 *
AJCC Stádium ismeretlen	0.4333	1.5424 [0.195- 12.228]	0.6817
Sugárterápia	-1.8149	0.1629 [0.022- 1.186]	0.0732 #
Kemoterápia	-0.1945	0.8232 [0.558- 1.215]	0.3271
Műtéti ellátás	-0.4478	0.6390 [0.437- 0.935]	0.0213 *

Megjegyzések: szignifikanciakódok: *** p<0.001; ** p<0.01; * p<0.05; # p<0.1

10. táblázat
Többváltozós, súlyozott Cox-regressziós elemzés eredményei

8 Következtetések

Az értekezés bevezetésében leírásra került, hogy a daganatos megbetegedések előfordulásában, valamint a daganatos halálozás tekintetében az Európai Unióban Magyarország az élen jár. Figyelembe véve azon tényt, hogy az európai és magyar lakosság folyamatosan öregszik, az adott folyamat egyre aggasztóbb méreteket ölt. A SM KMOK, a rendelkezésére álló lehetőségeivel élve, az ellátás során az általa befolyásolható tényezőket módosítva igyekszik ezen tendencia ellen hatékonyan tenni. Az intézményben kialakított, mind a mai napig egyedi és egyedülálló OnkoNetwork rendszernek köszönhetően, az eddig vizsgált (hasnyálmirigy- és tüdődaganatos) kórképek gyógyításában szignifikáns előrelépést sikerült elérni. A rendszer hatékonyságának vizsgálata ezzel természetesen nem ért véget. Számos olyan további daganatos kórkép van, ahol az ellátás során az időfaktornak van pozitív hozadéka egyértelmű a klinikai kimenetel kapcsán (pl. melanoma malignum, gyomor-, epehólyag- és epeúti, bélrendszeri daganatok, agytumorok, nőgyógyászati és urológiai daganatok), ugyanakkor elképzelhető, hogy egyes daganatok esetében (pl. hormonreceptor pozitív emlőrák, prosztatata rosszindulatú daganata) nem biztos, hogy az OnkoNetwork rendszerhez való tartozás a túlélésben jelentő előnyt jelenthet. Természetesen ezen feltételezések igazolásához további kutatások, elemzések szükségesek. Fontos megállapítani, hogy az OnkoNetwork kialakítása során meghatározott időfaktoron kívül nagyon fontos hozadéka a rendszer alkalmazásának, hogy sokkal szervezettebbé vált a daganatos betegek ellátása, mint az korábban volt. A betegút menedzselő rendsze számos ellenőrző pontja a betegellátásban – ha teljesen megakadályozni nem is tudja – jelentősen csökkenti az “elkallódott” betegek számát, akik így egy esetleges végső gyógyulást kínáló lehetőségtől esnek el. Az Onkonetwork, valamint az ellátási folyamat hatékonyságát tovább lehetne optimalizálni, amennyiben az adott onkológiai centrum ellátási körzetéhez tartozó háziorvosi hálózat, valamint az onkológiai szűrőprogramok vizsgálóhelyei szintén résztvevői lehetnének a rendszernek, így még korábban aktív kivizsgálásra kerülhetnének a malignus daganatos kórképek.

Ennek eredményeképpen az első tünettől a kivizsgálás végéig, továbbá a terápiaig eltelt időt tovább lehetne csökkenteni.

Az OnkoNetwork rendszer felépítése valamint erőforrás igénye teljesen optimálissá teszimegyei onkológiai centrumokban történő alkalmazását. Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy szélesebb körű bevezetése mindenképpen megfontolandó volna országos egészségpolitikai szinten a népegészségügyi szempontok figyelembevételével.

9 Az értekezés új, tudományos megállapításai

Tekintettel a magyarországi és somogy megyei rosszindulatú daganatok morbiditási- és mortalitási mutatóira a daganatellátás hatékonyságának javítása céljából a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház vezetése, magyarországi és nemzetközi viszonylatban is egyedülálló betegút menedzselő rendszert hozott létre OnkoNetwork néven.

A rendszer kialakításával a következő célok valósultak meg:

1. A bevezetett időkorlátok és azok ellenőrzése eredményeképpen a betegek komplex kivizsgálása, terápiára kerülése valamint ellátása a SM KMOK-ban és társintézményeiben hatékonyabbá vált.
2. A létrehozott rendszer jellegéből adódóan az ellátás során “elkallódott”, így a sikeres és hatékony ellátáshoz kisebb eséllyel jutó betegek számát sikerült jelentősen csökkenteni.
3. A létrehozott valós adatbázis és annak informatikailag lekérdezhető, elemezhető formája hazai- és nemzetközi pályázatokban való részvételt tesz lehetővé.
4. Olyan egyedülálló, onkológiai betegek ellátásával és anamnesztikus adatait tartalmazó adatbankot sikerült létrehozni, mely lehetővé teszi retrospektív módon különböző daganattípusokkal kapcsolatos átfogó elemzéseket beleértve a betegek diagnosztikai, terápiás és onkológiai nyomonkövetési vizsgálatainak folyamatát, hatékonyságát.
5. Az OnkoNetwork működéséből adódóan a daganatos szűrővizsgálatok integrálása a rendszerbe, komoly előrelépést jelenthet a complex és minél sikeresebb daganatellátásban.
6. A klinikai kimenetellel kapcsolatban sikerült igazolni az időfaktor jelentőségét a rosszindulatú hasnyálmirigy daganatos betegek complex onkológiai ellátásában.

10 Kutatási ajánlások

A jövőbeni nem randomizált vizsgálatoknak figyelembe kell venni és megfelelően meg kell hogy vitassák a várakozási idő paradoxonját, az időhossz torzítását, az átfutási idő torzítását és a zavaró tényezők torzítását, és óvakodni kell a többváltozós elemzéseknek a feltételezett kauzális lánc közbenső eredményeihez történő illesztésétől. A késedelem, betegség prognózisára gyakorolt hatását daganattípusonként kell tanulmányozni. A zavaró tényezők megfelelő kizárását úgy lehet elérni, hogy a vizsgálati csoportok a kezdeti prognosztikai tényezők szempontjából összevetésrevagy súlyozásra kerültek; a gyakorlatban azonban a kontrolljuk az elemzésben megvalósíthatóbb és hatékonyabb. A tumor progressziós mutatói (pl. stádium vagy kimetszhetőség) a vizsgált késedelmi periódus kezdetén fontosak a kohorszok közötti összehasonlíthatóság javítása érdekében végzett kontrollhoz. Ugyanakkor a későbbi időpontokban, például a vizsgált késedelmi időszak végén mért ugyanazon mutatókat az ok-okozati lánc közbenső eredményeinek kell tekinteni a hosszabb távú előnyök, köztük a betegek túlélése szempontjából. A klinikai eredményeken túl a beteg tapasztalatait, valamint az erőforrás-felhasználás és az ellátás költségeit is meg kell vizsgálni az egészségügyi-gazdasági elemzések és az azt követő, bizonyítékokon alapuló egészségpolitikai döntések támogatása érdekében.

Kritikusan ki kell értékelni a vizsgálati eredmények más populációkra és egészségügyi rendszerekre történő extrapolálását is, szem előtt tartva a vizsgálati populációk és az egészségügyi rendszerek jelenlegi teljesítményének különbségeit, például a várólisták eltérő hosszúságát.

Az OnkoNetwork hatékonyságának további értékelése a betegek egészségi állapota, tapasztalatai és a forrásfelhasználási eredmények széles köre mentén jelentősen hozzájárul a jelenleg is zajló tudományos vitához, a hazai kontextusban releváns bizonyítékok bemutatásával.

A különböző érdekelt felek nézőpontjainak, az előmozdító tényezők és akadályok mélyre ható megértése lehetővé teszi a szakemberek számára, hogy megismerjen egy gondosan megtervezett, az időbeni és integrált ellátást célzó regionális kezdeményezést, amely megvalósíthatónak és fenntarthatónak bizonyult egy közép- és kelet-európai EU tagország egészségügyi rendszerében.

Az OnkoNetwork kvantitatív hatására vonatkozóan rendelkezésre álló adatok az indítás óta eltelt idő viszonylagos rövidege miatt korlátozottak (Pitter et al. BMC Health Services Research (2019) 19:131 13/11. oldal).

Mivel az integrált ellátási modelleket úgy alakítják ki, hogy a helyet adó ország speciális körülményeihez illeszkedjenek, az a kevés modell, amelyet Közép- és Kelet-Európában létrehoztak és fenntarthatók, fontos mérföldkövek a jövőbeni modellek számára a régióban¹². Az OnkoNetwork tervezésének, megvalósításának és működtetésének átfogó leírása a főbb sikertényezőkkel és akadályokkal segítheti újabb integrált ellátási modellek fejlesztését, különösen a közép- és kelet-európai országokban.

11 Felhasznált irodalom jegyzéke

1. European Medicines Agency. ICH Topic E9. Statistical principles for clinical trials. 1998. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf, Accessed June 6, 2019.
2. Nikou GC, Tsatali E, Th A, et al. The significance of the early detection of clinical symptoms in the overall survival of patients with pancreatic cancer. *Ann Gastroenterol.* 2001;14(1):33–36.
3. Crawford SC, Davis JA, Siddiqui NA, et al. The waiting time paradox: population based retrospective study of treatment delay and survival of women with endometrial cancer in Scotland. *BMJ.* 2002;325(7357):196. doi:10.1136/bmj.325.7357.196
4. Ghadimi BM, Horstmann O, Jacobsen K, et al. Delay of diagnosis in pancreatic cancer due to suspected symptomatic cholelithiasis. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(12):1437–1439. doi:10.1080/003655202762671
5. Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for nonrandomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73:712–716. doi:10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x
6. Mehrara E, Forsell-Aronsson E, Ahlman H, et al. Specific growth rate versus doubling time for quantitative characterization of tumor growth rate. *Cancer Res.* 2007;67(8):3970–3975. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-3822
7. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 58–62.
8. Tokuda Y, Chinen K, Obara H, et al. Intervals between symptom onset and clinical presentation in cancer patients. *Intern Med.* 2009;48(11):899–905. doi:10.2169/internalmedicine.48.1720
9. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology.* 2009;20 (4):488–495.

- doi:10.1097/EDE.0b013e3181a819a1
10. University of York. Centre for Reviews and Dissemination, Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care. University of York, Centre for Reviews & Dissemination; 2009.
 11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
doi:10.1371/journal.pmed.1000097
 12. Sharpe D, Williams RN, Ubhi SS, et al. The "two-week wait" referral pathway allows prompt treatment but does not improve outcome for patients with oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(10):977–981. doi:10.1016/j.ejso.2010.07.002
 13. Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EAJ, et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg*. 2010;252(5):840– 849. doi:10.1097/SLA.0b013e3181fd36a2
 14. Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci*. 2010;25(1):1–21. doi:10.1214/09-STS313
 15. Raptis DA, Fessas C, Belasyse-Smith P, et al. Clinical presentation and waiting time targets do not affect prognosis in patients with pancreatic cancer. *Surgeon*. 2010;8(5):239–246. doi:10.1016/j.surge.2010.03.001
 16. Gillen S, Schuster T, Meyer ZBC, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; 7: e1000267.
 17. Freeman HP, Rodriguez RL. History and principles of patient navigation. *Cancer*. 2011;117(S15):3537–3540. doi:10.1002/cncr.v117.15s
 18. Glant JA, Waters JA, House MG, et al. Does the interval from imaging to operation affect the rate of unanticipated metastasis encountered during operation for pancreatic adenocarcinoma? *Surgery*. 2011;150(4):607–616. doi:10.1016/j.surg.2011.07.048

19. Meechan D, Gildea C, Hollingworth L, et al. Variation in use of the 2-week referral pathway for suspected cancer: a cross-sectional analysis. *Br J Gen Pract.* 2012;62(602):e590–7. doi:10.3399/bjgp12X654551
20. Deriban G, Andreevski B, Mishevski J, et al. Obstructive jaundice caused by pancreatic head malignancies are there predictive factors for successful endoscopic biliary stenting? *Prilozi.* 2012;33(2):59–71.
21. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374–403.
22. Yun YH, Kim YA, Min YH, et al. The influence of hospital volume and surgical treatment delay on long-term survival after cancer surgery. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2731–2737. doi:10.1093/annonc/mds101
23. Tanaka S, Kinjo Y, Kataoka Y, et al. Statistical issues and recommendations for noninferiority trials in oncology: a systematic review. *Clin Cancer Res.* 2012;18(7):1837–1847. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-1653
24. Kaló Z, Bodrogi J, Boncz I, Dózsa C, Jóna G, Kövi R, et al. Capacity building for HTA implementation in middle-income countries: the case of Hungary. *Value Health Reg Issues.* 2013;2(2):264–6.
25. Oberstein PE, Olive KP. Pancreatic cancer: why is it so hard to treat? *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(4):321–337. doi:10.1177/1756283X13478680
26. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, et al. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Ann Surg.* 2013;257(1):17–26. doi:10.1097/SLA.0b013e31825fffbf
27. Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, et al. The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(2):186–190. doi:10.1016/j.canep.2012.12.002
28. McLean SR, KARSANJI D, WILSON J, et al. The effect of wait times on oncological outcomes from periampullary adenocarcinomas. *J Surg Oncol.* 2013;107(8):853–858. doi:10.1002/jso.23338

29. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 792–800.
30. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed December 2013.
31. Welley SL, Jill PS, Gail M, et al. Novel strategies for managing pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14717–14725.
32. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9–29.
33. Szmola R, Farkas G, Hegyi P, et al.; Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport, Hungarian Pancreatic Study Group. Pancreatic cancer. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group. *Orv Hetil* 2015; 156: 326–39.
34. Moizs M, Ruzsa Á, Repa I, Csellik Z, Völgyi Z, Király G. Onkológiai betegút menedzselés gyakorlati megvalósítása [article in Hungarian]. *Interdiszciplináris Magyar Egészségügy*. 2015;14(6):50–4.
35. Vedsted P, Olesen F. A differentiated approach to referrals from general practice to support early cancer diagnosis – the Danish three-legged strategy. *Br J Cancer*. 2015;112:S65–9.
36. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015;112(Suppl S1):S92– S107. doi:10.1038/bjc.2015.48
37. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–E86. doi:10.1002/ijc.29210
38. Yu J, Blackford AL, Dal Molin M, et al. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. *Gut*. 2015;64(11):gutjnl-2014-308653.

39. Schwartz S, Campbell UB, Gatto NM, et al. Toward a clarification of the taxonomy of “bias” in epidemiology textbooks. *Epidemiology*. 2015;26(2):216–222.
doi:10.1097/EDE.0000000000000224
40. Swords DS, Mone MC, Zhang C, et al. Initial misdiagnosis of proximal pancreatic adenocarcinoma is associated with delay in diagnosis and advanced stage at presentation. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(10):1813–1821. doi:10.1007/s11605-015-2923-z
41. Driedger MR, Dixon E, Mohamed R, et al. The diagnostic pathway for solid pancreatic neoplasms: are we applying too many tests? *J Surg Res*. 2015;199(1):39–43.
doi:10.1016/j.jss.2015.04.026
42. Raman SP, Reddy S, Weiss MJ, et al. Impact of the time interval between MDCT imaging and surgery on the accuracy of identifying metastatic disease in patients with pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(1):W37–W42. doi:10.2214/AJR.13.12439
43. Moizs M, Király G, Repa I. OnkoNetwork – Az onkológiai betegútszervezés új magyar modellje [article in Hungarian]. *Orvostovábbképző Szemle 2016; April Special issue: The current situation of oncological care*:46–50.
44. Wilkens J, Thulesius H, Schmidt I, Carlsson C. The 2015 National Cancer Program in Sweden: introducing standardized care pathways in a decentralized system. *Health Policy*. 2016;120(12):1378–82.
45. Jooste V, Dejaridin O, Bouvier V, et al. Pancreatic cancer: wait times from presentation to treatment and survival in a population-based study. *Int J Cancer*. 2016;139(5):1073–1080. doi:10.1002/ijc.30166
46. Sanjeevi S, Ivanics T, Lundell L, et al. Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2016;103(3):267–275. doi:10.1002/bjs.2016.103.issue-3
47. Amr B, Shahtahmassebi G, Briggs CD, et al. Assessment of the effect of interval from presentation to surgery on outcome in patients with peri-

- ampullary malignancy. *HPB (Oxford)*. 2016;18(4):354–359. doi:10.1016/j.hpb.2015.10.013
48. Gorin SS, Haggstrom D, Han PKJ, et al. Cancer care coordination: a systematic review and meta-analysis of over 30 years of empirical studies. *Ann Behav Med*. 2017;51(4):532–546. doi:10.1007/s12160-017-9876-2
 49. Aslam MI, Chaudhri S, Singh B, et al. The “two-week wait” referral pathway is not associated with improved survival for patients with colorectal cancer. *Int J Surg*. 2017;43:181–185. doi:10.1016/j.ijso.2017.05.046
 50. Kenner BJ, Go VLW, Chari ST, et al. Early detection of pancreatic cancer: the role of industry in the development of biomarkers. *Pancreas*. 2017;46(10):1238–1241. doi:10.1097/MPA.0000000000000939
 51. Fric P, Škrha J, Šedo A, et al. Precursors of pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(3):e13–e18. doi:10.1097/MEG.0000000000000810
 52. Ahn SJ, Choi SJ, Kim HS. Time to progression of pancreatic cancer: evaluation with multi-detector computed tomography. *J Gastrointest Cancer*. 2017;48(2):164–169. doi:10.1007/s12029-016-9876-7
 53. Marchegiani G, Andrianello S, Perri G, et al. Does the surgical waiting list affect pathological and survival outcome in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma? *HPB*. 2017. doi:10.1016/j.hpb.2017.10.017
 54. Ferlay J. *GLOBOCAN 2018*. Lyon: World Health Organization International Agency for Research on Cancer, 2018
 55. Pitter JG, Lukács G, Csanádi M, et al. Clinical impact of treatment delay in pancreatic cancer patients revisited. *Int J Cancer*. 2018;142 (12):2621–2622. doi:10.1002/ijc.31263
 56. Krausz V. Életmentő protokoll [article in Hungarian]. 2016. https://www.vasarnapihirek.hu/fokusz/eletmento_protokoll. Accessed 21 Apr 2018. Accessed 20 Feb 2019.
 57. Healy GM, Redmond CE, Murphy S, et al. Preoperative CT in patients with surgically resectable pancreatic adenocarcinoma: does the time

- interval between CT and surgery affect survival? *Abdom Radiol* (NY). 2018;43(3):620–628. doi:10.1007/s00261-017-1254-9
58. Mangel L, Tornóczky T, Zemplényi A, et al. Az első onkológiai ellátás időfaktorának szerepe a daganatos betegségek túlélési mutatóiban. *Irodalmi áttekintés. Orv Hetil.* 2018;159(14):535–546. doi:10.1556/650.2018.30920
59. Deshwar AB, Sugar E, Torto D, et al. Diagnostic intervals and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) resectability: a singlecenter retrospective analysis. *Ann Pancreat Cancer.* 2018;1.
60. Ruhl JL, Callaghan C, Hurlbut A, Ries LAG, Adamo P, Dickie L, Schussler N (eds.) *Summary Stage 2018: Codes and Coding Instructions*, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2018.
61. Pitter JG, Csanádi M, Csetneki K, Kaló Z, Moizs M, Repa I, et al. Thick description of OnkoNetwork https://www.selfie2020.eu/wp-content/uploads/2016/12/SELFIE_WP2_Hungary_Final-thick-descriptions.pdf. Accessed 20 Feb 2019.
62. TIOP-2.3.3–13/1. Nemzeti Egészségügyi Informatikai (e-egészségügy) Rendszer - Térségi, funkcionálisan integrált intézményközi információs rendszerek kiépítéséhez szükséges helyi infrastruktúra fejlesztések. 2013. <https://www.palyazat.gov.hu/doc/4279>. Accessed 20 Feb 2019.
63. Department of Health. The NHS Cancer Plan. 2000. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130222181549/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4014513.pdf. Accessed 20 Feb 2019.
64. Bartelt L. Could new NHS diagnostic centres tackle vague cancer symptoms? *Cancer Research UK science blog.* 2016. <http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2016/02/03/could-new-nhs-diagnostic-centres-tackle-vague-cancer-symptoms/>. Accessed 20 Feb 2019.
65. Department of Health, The NHS Cancer Plan. 2000. Available from: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130222181549/http://>

- www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4014513.pdf Accessed June 6, 2019.
66. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2018. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed June 6, 2019.
67. Institute for Healthcare Improvement, IHI triple aim initiative. 2017. Available from: <http://www.ihl.org/Engage/Initiatives/TripleAim/Pages/default.aspx>. Accessed June 6, 2019.
68. https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news_04/02/2020
69. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2021.

12 Köszönetnyilvánítás

Az értekezés keretében bemutatott rendszer kialakítása, folyamatos fejlesztése, működtetése óriási kihívást jelentett és mind a mai napig jelent sokunk számára. Nagyon sok kiváló szakember segítette és segíti a munkánkat, akik nélkül ezen doktori értekezés nem jöhetett volna létre.

Értekezésemben ismertetett eredményeink közel 5 év kutatómunkájának eredményei, melynek eléréséhez egy munkacsoport áldozatos munkája, számos kiváló szakember együttműködésére volt szükség. A köszönetnyilvánításban azokat az embereket, kollegákat említem meg külön kiemelve, akik a legtöbbet segítettek munkám elvégzésében:

Dr. Moizs Mariann PhD - Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Főigazgatónő, aki vezetői szerepet vállalt az OnkoNetwork létrehozásában, működtetésében, munkámban anyagi, erkölcsi, szakmai segítségével mellett tanácsaival, javaslataival támogatott.

Prof. Dr. Repa Imre – Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, stratégiai vezető, társ-témavezetőm, munkámhoz mind anyagi, mind szakmai, téren minden segítséget megadott.

Dr. med habil Kovács Árpád - Klinika igazgató, témavezetőm, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkoradiológiai Klinika.

Dr. Pitter János PhD – kutató, Syreon Kft. Nélküle a dolgozat jelen formájában nem jöhetett volna létre. A statisztikai elemzések, valamint dolgozat szerkezeti kialakításában nyújtott pótolhatatlan segítségét külön szeretném megköszönni. Ugyancsak szeretném megköszönni a támogatást és segítséget **Csanádi Marcellnek**.

Továbbá szeretnék köszönetet mondani **Dr. Somogyiné Dr. Ezer Éva** főorvos Nőnek, a szakmai támogatásáért.

Külön köszönöm a mindennapos Klinikai együttműködést **Dr. med. habil Káosztás Zsolt** főorvos Úrnak, aki nemzetközileg is elismert szakembere a hasnyálmirigy sebészetnek valamint **Prof. Dr. Pap Ákos** főorvos Úrnak aki

szintén nemzetközileg elismert, kiemelkedő szaktekintélye a hasnyálmirigy betegségek gastroenterológiai ellátásának.

Ezúton is köszönöm **Prof. Dr. Hunyady Béla** főorvos Úrnak, illetve az általa vezetett Gasztroenterológia Osztállyal történt együttműködést.

Hálás vagyok mindazoknak, akik részt vettek a rendszer kialakításában, **Dr. Cselik Zsolt PhD** osztályvezető főorvos Úrnak, **Dr. Völgyi Zoltán** és **Dr. Toller Gábor PhD** főorvos Uraknak, **Szaszkóné Böjtös Gyöngyinek** az informatikai rendszer kialakításában és működtetésében való részvételért valamint a **Szigeti Annamária** vezette OnkoNetwork Iroda munkatársainak, illetve szeretnék további köszönetet mondani a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház minden dolgozójának a segítőkész munkáért és támogatásért.

Szeretnék köszönetet mondani a PTE ETK Doktori Iskolájának, **Prof. Dr. Bódis József** doktori Iskolavezetőnek, **Prof. Dr. Kiss István** programvezetőnek valamint minden oktatónak, kollégának, akik a felkészülésemet segítették.

Végül, de nem utolsó sorban a családomnak, szüleimnek szeretném megköszönni azt az állandó és mindig magától értetődő támogatást, amit tanulmányaim során kaptam, és amiért végig bíztak bennem, akkor is, amikor én már egyre kevésbé.

Végezetül azoknak szeretnék köszönetet mondani, aki nélkül ez az értekezés nem jöhetett volna létre, és akik nélkül nem az az ember lennék, aki ma vagyok. Köszönet feleségemnek, **Nórának** mindenért. És legvégül, de tulajdonképpen legelső sorban kisfiamnak **Ádámnak**, amiért türelemmel hagyta és engedte, hogy mindenféle tudományos dologgal töltssem részben azt az időt, melyet leginkább Vele kellett volna. Ezt a disszertációt nekik ajánlom.

13 Tudományos tevékenység

13.1 Az értekezés témájával kapcsolatos közlemények

János, György Pitter ✉; **Gábor, Lukács**; Marcell, Csanádi; Zoltán, Vokó
Clinical impact of treatment delay in pancreatic cancer patients revisited
INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER 142 : 12 pp. 2621-2622. , 2 p.
(2018)
DOI WoS Scopus PubMed
IF: 5.145

Lukacs, Gábor; Tóth, Zoltán; Sipos, D; Csimá, Melinda; Hadjiev, J; Bajzik, G
; Cselik, Zs; Semjen, D; Repa, I; Kovacs, A
***Longterm follow-up results of concomitant chemoradiotherapy followed by
adjuvant temozolomide therapy for glioblastoma multiforme patients. The
importance of MRI information in survival: Single-center experience***
IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 71 : 3-4 pp.
95-103. , 9 p. (2018)
DOI REAL-J WoS Scopus PubMed
IF: 0.327

Lukács, Gábor; Kovács, Árpád; Csanádi, Marcell; Moizs, Mariann; Repa,
Imre; Kaló, Zoltán; Vokó, Zoltán; Pitter, János György ✉
***Benefits of timely care in pancreatic cancer: A systematic review to navigate
through the contradictory evidence***
CANCER MANAGEMENT AND RESEARCH 11 pp. 9849-9861. , 13 p. (2019)
DOI WoS Scopus PubMed Egyéb URL
IF: 2.886

Pitter, János G. ✉; Csanádi, Marcell; Szigeti, Annamária; **Lukács, Gábor** ;
Kovács, Árpád; Moizs, Mariann; Repa, Imre; Zemplényi, Antal; Czypionka,
Thomas; Kraus, Markus et al.
***Planning, implementation and operation of a personalized patient management
system for subjects with first suspect of cancer (OnkoNetwork): system
description based on a qualitative study***
BMC HEALTH SERVICES RESEARCH 19 : 1 Paper: 131 (2019)
DOI WoS Scopus PubMed Egyéb URL
IF: 1.987

13.2 Az értekezés alapjául szolgáló absztraktok

Lukács, Gábor ; Tóth, Zoltán ; Cselik, Zsolt ; Bajzik, Gábor ; Toller, Gábor ; Ruzsa, Ágnes ; Moizs, Mariann ; Repa, Imre ; Kovács, Árpád
Daganatos betegek komplex, intézményi ellátásának OnkoNetwork által támogatott új rendszere, az ellátás hatékonyságának növelése céljából
KLINIKAI ONKOLOGIA 3 : Klsz Paper: 017 , 1 p. (2016)

Lukács Gábor, Moizs Mariann, Repa Imre, Pitter János
A prevención túl: onkológiai betegút-szervezés
Prevenációs és Egészségfejlesztési Iroda megalakulásának 10. évfordulója.
Tudományos ülés
Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, 2018.11.15.

13.3 Egyéb tudományos tevékenység

Lukács, Gábor ; Oláh, Tibor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Harsányi, László
A mikrotápanyagok szerepe a sebgyógyulásban.
MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA 2 : 8 pp. 27-30. , 4 p. (2009)
MOB
Közlemény:1358927

Lukács, Gábor ; Oláh, Tibor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Hartmann, Eszter ; Harsányi, László
A tápláltsági állapot vizsgálata hazai és nemzetközi sebészeti osztályokon.
MAGYAR SEBÉSZET 63 : 4 pp. 253-253. , 1 p. (2010)
DOI
Közlemény:1373308

Lukács, Gábor ; Bozóné, Kegyes Réka ; Lelovics, Zsuzsanna ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László
Effect of perioperative immunonutrition on body composition in patients undergoing elective colorectal surgery.
MAGYAR SEBÉSZET 63 : 4 pp. 180-180. , 1 p. (2010) DOI
Közlemény:1373305

Lelovics, Zsuzsanna ;**Lukács, Gábor** ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László
Táplálék nélkül nincs gyógyulás! A mikrotápanyagok szerepe a sebek gyógyulásában.
MAGYAR SEBÉSZET 63 : 4 pp. 241-242. , 2 p. (2010)DOI
Közlemény:1373307

Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László

A tápláltsági állapot szerepe és a táplálkozás befolyásoló lehetőségei a sebek gyógyhajlamára különböző életkorban.

In: Lelovics, Zsuzsanna; Kovács, Ildikó (szerk.) Legújabb eredmények a táplálkozás határterületeiről

Dunakeszi, Magyarország : Euro Medica (2010) 52 p. pp. 46-52. , 7 p.

Közlemény:1365226

Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Hartmann, Eszter ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László

A szociális intézmények sebészeti beavatkozáson átesett lakóinak tápláltsági állapota és műtét utáni követése.

REHABILITÁCIÓ: A MAGYAR REHABILITÁCIÓS TÁRSASÁG FOLYÓIRATA

20 : 3 pp. 216-216. , 1 p. (2010)

Közlemény:1372332

Lelovics, Zsuzsanna ; **Lukács, Gábor** ; Hartmann, Eszter ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László

Sebészeti beavatkozáson átesett idősotthonban élők tápláltsági és egészségi állapota, posztoperatív nyomon követése.

In: Semsei, Imre (szerk.) "Időskori oktatás, ápolás, szociális munka" 3. Nyíregyházi gerontológiai napok : Preventív Gerontológiai és Geriátriai Társaság 8. kongresszus program, összefoglalók

(2010) 35 p. pp. 23-23. , 1 p.

Közlemény:1411549

Lukács, Gábor ; Oláh, Tibor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Harsányi, László

Colorectalis daganat miatt elektív műtetre kerülő betegek perioperatív immuntáplálásával szerzett első eredményeink.

In: Magyar Sebész Társaság Coloproctologiai Szekció 2011. évi kongresszusa. Program és összefoglalók

Budapest, Magyarország : Magyar Sebész Társaság Coloproctologiai Szekció (2011) pp. 31-31. , 1 p.

Közlemény:1527010

Hartmann, Eszter ; Lelovics, Zsuzsanna ; **Lukács, Gábor** ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László

A szociális otthonokból a sebészeti beavatkozásig – okok és következmények.

In: Fiatal onkológusok és fiatal sebészek fóruma. Programfüzet, absztraktok

Budapest, Magyarország (2011) pp. 76-77. , 2 p.

Közlemény:1527017

Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna

Korai tapasztalataink a colorectalis daganat miatt műtetre kerülő betegek perioperatív immuntáplálásának testösszetételre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

In: Fiatal onkológusok és fiatal sebészek fóruma. Programfüzet, absztraktok

Budapest, Magyarország (2011) pp. 78-79. , 2 p.

Közlemény:1527020

Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna

A testösszetétel meghatározásának jelentősége mint preoperatív vizsgálat colorectalis daganat miatt műtétre kerülő betegeknél.

In: [Rácz, Károly] (szerk.)Semmelweis Egyetem PhD Tudományos Napok, 2011 Budapest, Magyarország : Semmelweis Egyetem (2011) 208 p. pp. 24-24. , 1 p.

Közlemény:1527023

Lelovics, Zsuzsanna ; Vági, Zsolt ; Lukács, Gábor

Preoperative body composition and nutrition of patients with colorectal cancer.

ZEITSCHRIFT FÜR GASTROENTEROLOGIE 49 : 5 pp. 650-650. , 1 p. (2011)

DOI

Közlemény:1606841

Lelovics, Zsuzsanna ; Vági, Zsolt ; Lukács, Gábor

Preoperative body composition and nutrition of patients with colorectal cancer.

In: Szalay, Ferenc (szerk.)Magyar Gasztroenterológiai Társaság 53. nagygyűlése program és előadáskivonatok [Program and Abstracts of 53rd Annual Meeting of the Hungarian Society of Gastroenterology]

Budapest, Magyarország : Magyar Gasztroenterológiai Társaság (2011) 150 p. pp. 111-111. , 1 p.

Közlemény:1805423

Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László

A testösszetétel-változás vizsgálatának lehetőségei a colorectalis daganatsebészetben.

In:Magyar Sebészeti Társaság Kísérletes Sebészeti Szekció 2011. évi 23. kísérletes sebész kongresszus, Kísérletes sebészeti továbbképző tanfolyam programfüzet

Budapest, Magyarország : Convention Budapest Kft. (2011) pp. 98-98. , 1 p.

Közlemény:1606847

Lukács, Gábor ; Vági, Zsolt ; Lelovics, Zsuzsanna

Colorectalis daganat miatt elektív műtétre kerülő betegek táplálkozása a preoperatív időszakban: az immuntáplálás szerepe és szükségessége.

In: Szappanyos, Melinda (szerk.)9. Országos interdiszciplináris Grastyán konferencia előadásai

Pécs, Magyarország : Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Szakkollégium (2011) 570 p. pp. 296-305. , 10 p.

Közlemény:1680098

Lelovics, Zsuzsanna ; Lukács, Gábor ; Völgyi, Zoltán ; Vági, Zsolt

Éhező kövérek elektív szakban – Colorectalis daganatban szenvedő betegek műtétet megelőző testösszetétele és táplálkozása.

PSYCHIATRIA HUNGARICA 4 : Suppl. 2 pp. 41-41. , 1 p. (2011)

Közlemény:1518611

Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László
A korszerű táplálkozás és táplálás hatása a sebek gyógyhajlamára.
STUDIUM & PRACTICUM: FÜGGETLEN GYÓGYSZERÉSZETI
FOLYÓIRAT 5 : 10 pp. 7-10. , 4 p. (2011)
Közlemény:1824533

Lukács, Gábor ; Oláh, Tibor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Harsányi, László
Effect of immunonutrition on body composition of patients undergoing elective surgery for colorectal cancer.
In: Szalay, Ferenc (szerk.)Magyar Gasztroenterológiai Társaság 53. nagygyűlése program és előadaskivonatok [Program and Abstracts of 53rd Annual Meeting of the Hungarian Society of Gastroenterology]
Budapest, Magyarország : Magyar Gasztroenterológiai Társaság (2011) 150 p. pp. 113-113. , 1 p.
Közlemény:1356999

Lelovics, Zsuzsanna ;**Lukács, Gábor** ; Vági, Zsolt ; Oláh, Tibor
Colorectalis daganat miatt elektív műtétre kerülő betegek táplálkozása a preoperatív időszakban.
In: Hunyady, Béla; Lelovics, Zsuzsanna (szerk.)
51. Somogyi Egészségügyi Napok - Pannon Egészségügyi Napok: Előadások és poszterek összefoglalói
Kaposvár, Magyarország : Kaposi Mór Oktató Kórház (2011) 52 p. pp. 27-27. , 1 p.
Közlemény:1688894

Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Oláh, Tibor ; Repa, Imre
Bioelektromos impedancia analízis alkalmazásának első eredményei a sebészetben.
In: Hunyady, Béla; Lelovics, Zsuzsanna (szerk.)
51. Somogyi Egészségügyi Napok - Pannon Egészségügyi Napok: Előadások és poszterek összefoglalói
Kaposvár, Magyarország : Kaposi Mór Oktató Kórház (2011) 52 p. pp. 28-28. , 1 p.
Közlemény:1686551

Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László
A testösszetétel-változás vizsgálatának lehetőségei a colorectalis daganatsebészetben
MAGYAR SEBÉSZET 64 : 3 pp. 168-168. , 1 p. (2011)
Közlemény:1658303

Lukács, Gábor ; Oláh, Tibor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Harsányi, László
Effect of immunonutrition on body composition of patients undergoing elective surgery for colorectal cancer
ZEITSCHRIFT FÜR GASTROENTEROLOGIE 49 : 5 pp. 651-651. , 1 p. (2011)
DOI Teljes dokumentum
Közlemény:1606842

Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Hartmann, Eszter ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László

Perioperative nutritional status of people from elderly home undergoing surgical treatment.

In: Oláh, A (szerk.)Book of abstracts : 4th Central European congress of surgery Prague, Csehország : Guarant (2011) 54 p. pp. 52-53. , 2 p.

Közlemény:1526998

Lukács, Gábor ; Oláh, Tibor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Harsányi, László
Changes of body composition in connection with perioperative immunoenhancing nutritional supplement.

In: Oláh, A (szerk.)Book of abstracts : 4th Central European congress of surgery Prague, Csehország : Guarant (2011) 54 p. pp. 8-8. , 1 p.

Közlemény:1526997

Lelovics, Zsuzsanna ; Lukács, Gábor ; Hartmann, Eszter ; Deé, Kitti ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László

Health and nutritional status of very old people who live in Central European nursing homes.

JOURNAL OF NUTRITION HEALTH & AGING 14 : 4 pp. 322-322. , 1 p. (2011)

Közlemény:2426966

Lelovics, Zsuzsanna ; Lukács, Gábor ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László

Colorectalis daganatos betegek dietoterápiája az aktív onkológiai kezelés idején – klinikai dietetikai eredmények és a betegek által követett gyakorlat.

In: Járay, Gyula (szerk.)Szolid tumorok célzott terápiaja Dunakeszi, Magyarország : Euro Medica (2011) pp. 20-21. , 2 p.

Közlemény:1518439

Deé, Kitti ; Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Oláh, Tibor

Importance of correct determination of the body weight, body height and the body mass index of people with lower limb amputation.

In: Szamonek, Vera (szerk.)10. Országos interdiszciplináris Grastyán konferencia előadásai

Pécs, Magyarország : Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Szakkollégium (2012) 432 p. pp. 66-72. , 7 p.

Közlemény:2183148

Lelovics, Zsuzsanna ; Lukács, Gábor ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László

A colorectalis carcinoma megelőzésének táplálkozási vonatkozásai, illetve a műtét utáni korszerű dietoterápia.

In: Lelovics, Zsuzsanna; Vági, Zsolt (szerk.)

A daganatos betegek korszerű dietoterápiájának legújabb eredményei Dunakeszi, Magyarország : Euro Medica (2012) 83 p. pp. 29-41. , 13 p.

Közlemény:2036172

Lukács, Gábor ; Lelovics, Zsuzsanna ; Oláh, Tibor ; Harsányi, László
Onkológiai betegek korszerű klinikai táplálása.
ONKOLOGIA (AZ ONCOLOGY MAGYAR KIADÁSA) 2 : 2 pp. 111-114. , 4
p. (2012)
Közlemény:1962230

Lukács Gábor, Lakosi Ferenc, Ruzsa Ágnes, Kander Klára, Herke László, Viski Anna, Tóth Zoltán, Repa Imre, Kovács Árpád
Regionálisan előrehaladott stádiumú emlőrák neoadjuváns kezelése során alkalmazott BIP-O-Twist Marker jelentősége komplett radiológiai regressziót követő emlőmegtartó műtét elvégezhetőségében
MKOT (Magyar Klinikai Onkológiai Társaság) IX. Kongresszusa, 2016.
NOVEMBER 17-19. GROUPAMA ARÉNA RENDEZVÉNYKÖZPONT,
BUDAPEST

Tóth Zoltán, **Lukács Gábor**, Zádori Péter, Cselik Zsolt, Lakosi Ferenc, Vecsera Tímea, Bajzik Gábor, Hadjiev Janaki, Repa Imre, Kovács Árpád
Radioterápia előtti FDG PET/CT vizsgálatokkal szerzett kezdeti tapasztalatok a Kaposvári Egyetem Egészségügyi Központjának PET Centrumában
MKOT (Magyar Klinikai Onkológiai Társaság) IX. Kongresszusa
2016. NOVEMBER 17-19. GROUPAMA ARÉNA RENDEZVÉNYKÖZPONT,
BUDAPEST

Zoltán, Tóth ; **Gábor, Lukács** ; András, Kedves ; Miklós, Emri ; Zsolt, Cselik ; Gábor, Toller ; Éva, Ferenczy ; Ferenc, Lakosi ; Janaki, Hadjiev ; Imre, Repa et al.
PREDICTIVE ROLE OF FDG PET/CT IN HEAD AND NECK CANCER TREATED WITH RADIOTHERAPY — PRELIMINARY RESULTS
NUCLEAR MEDICINE REVIEW: CENTRAL AND EASTERN EUROPE 20 : 2
Paper: T3-2 , 1 p. (2017)
Közlemény: 3233079

Zoltan, Toth ☒ ; **Gabor, Lukacs** ; Peter, Rajnics ; Gabor, Bajzik ; Miklos, Egyed ; Imre, Repa ; Arpad, Kovacs
PET/MR in Relapsed Multiple Myeloma
JOURNAL OF LEUKEMIA (LOS ANGELES) 5 : 1 Paper: 1000228 , 2 p. (2017)
DOI
Közlemény: 3206934
IF: 8.665

Zoltán, Tóth ; **Gábor, Lukács** ; Péter, Rajnis ; Miklós, Emri ; Zsolt, Cselik ; Livia, Zilahi ; Zsuzsanna, Gábor ; Miklós, Egyed ; Imre, Repa ; Árpád, Kovács
EVALUATION OF HEPATIC FDG UPTAKE DURING LYMPHOMA RESPONSE ASSESSMENT PET/CT
NUCLEAR MEDICINE REVIEW: CENTRAL AND EASTERN EUROPE 20 : 2
Paper: T3-3 , 1 p. (2017) Kiadónál
Közlemény:3233455

Kovács Á, Sipos D, **Lukács G**, Tóth Z, Vecsera T, Kedves A, Cselik Z, Pandur AA, Bajzik G, Repa I, Hadjiev J.

The predictive role of PET/CT imaging in clinical N and M staging and treatment decision process. Institutional experiences in Hungary.

Orv Hetil. 2018 Sep;159(39):1593-1601. doi: 10.1556/650.2018.31207. Hungarian.

Tóth, Z ;**Lukács, G** ; Cselik, Zs ; Bajzik, G ; Egyed, M ; Vajda, Zs ; Borbély, K ; Hadjiev, J ; Gyarmati, T ; Emri, M et al.

A PET/MR képzőképzés magyarországi klinikai alkalmazásának lehetőségei, első tapasztalatai [Hungarian clinical application opportunities of PET/MR imaging and first experiences]

ORVOSI HETILAP 159 : 34 pp. 1375-1384. , 10 p. (2018)

DOI WoS Scopus PubMed Maturka

Közlemény:3399541

IF: 0.534

Kovács, Árpád ; Sipos, Dávid ; **Lukács, Gábor** ; Tóth, Zoltán ; Vecsera, Tímea ; Kedves, András ; Cselik, Zsolt ; Pandur, Attila András ; Bajzik, Gábor ; Repa, Imre et al.

A PET/CT szerepe a sugárkezelésre kerülő betegek N és M klinikai stajingjében, a terápia meghatározásában: Intézeti tapasztalatok

ORVOSI HETILAP 159 : 39 pp. 1593-1601. , 9 p. (2018)

DOI REAL WoS Scopus PubMed Teljes dokumentum

Közlemény:30309302

IF: 0.534

Sipos, Dávid ; Tóth, Zoltán ; **Lukács, Gábor** ; Bajzik, Gábor ; Hadjiev, Janaki ; Cselik, Zsolt ; Repa, Imre ; Kovács, Árpád

18F-DOPA jelzett PET/CT-PET/MR alapú 3D besugárzás tervezés glioblastoma multiformes (GBM) betegen

In: Bódog, Ferenc; Csiszár, Beáta; Pónusz, Róbert (szerk.)

Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences : Book of Abstracts

Pécs, Magyarország : Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat (2018) pp. 15-15. , 1 p.

Közlemény:30325322

Tóth, Zoltán ; Fekésházy, Attila ; Emri, Miklós ; **Lukács, Gábor** ; Ruzsa, Ágnes ; Cselik, Zsolt ; Bajzik, Gábor ; Hadjiev, Janaki ; Repa, Imre ; Kovács, Árpád

Kaposvári kezdeti tapasztalatok multimodális DOPA PET-vizsgálatokkal

KLINIKAI ONKOLÓGIA 5 : Suppl. 3 Paper: 0129 , 1 p. (2018)

Közlemény:30611639

Sipos, David ; Toth, Zoltan ; **Lukacs, Gabor** ; Bajzik, Gabor ; Hadjiev, Janaki S ; Repa, Imre ; Kovacs, Arpad ; Moizs, Marianna

18F-FDOPA PET/MR Based Target Definition in the 3D Based Radiotherapy Treatment of Glioblastoma Multiform Patients: Early Results of a Single Institute Study

In: SnTomorrow's radiology today : 104th Scientific Assembly and Annual Meeting(2018) Paper: SSC14-08

Közlemény:30604661

Sipos, D ; Tóth, Z ; **Lukács, G** ; Bajzik, G ; Hadjiev, J ; Cselik, Zs ; Repa, I ; Kovács, Á

18F-DOPA jelzett PET/CT-PET/MR alapú modern 3D besugárzás tervezés glioblastoma multiformés (GBM) betegen

In:XXI. MRAE kongresszus(2018) p. online , 2 p. Egyéb URL

Közlemény:30392044

David, Sipos ; Zoltán, Tóth ; **Gábor, Lukács** ; Veronika, Varga ; Attila, Pandur ; Imre, Repa ; Árpád, Kovács

The role of postoperative MRI in patients with Glioblastoma Multiforme

In: Bódog, Ferenc; Csiszár, Beáta; Hayden, Zsófia; Mészáros, Orsolya; Sapolov, Anatolij; Pónusz, Róbert (szerk.)

VII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2018 Absztraktötet: Digitális, bővített kiadás = 7th interdisciplinary docotoral conference 2018 book of abstracts: Digital, extended edition

Pécs, Magyarország : Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat (2018) 207 p. pp. 186-186. , 1 p.

Közlemény:3394484

David, Sipos ; Zoltán, Tóth ; **Gábor, Lukács** ; Veronika, Varga ; Attila, Pandur ; Imre, Repa ; Árpád, Kovács

Additional value of PET-CT in staging process

In: Bódog, Ferenc; Csiszár, Beáta; Hayden, Zsófia; Mészáros, Orsolya; Sapolov, Anatolij; Pónusz, Róbert (szerk.)

VII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2018 Absztraktötet: Digitális, bővített kiadás = 7th interdisciplinary docotoral conference 2018 book of abstracts: Digital, extended edition

Pécs, Magyarország : Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat (2018) 207 p. pp. 185-185. , 1 p.

Közlemény:3394483

Sipos, Dávid ; Tóth, Zoltán ; **Lukács, Gábor** ; Bajzik, Gábor ; Hadjiev, Janaki ; Cselik, Zsolt ; Repa, Imre ; Kovács, Árpád

F-DOPA-jelzett PET/CT-PET/MR alapú modern 3D besugárzás tervezés glioblastoma multiformés (GBM-) betegek komplex kezelésében. Az első magyarországi tapasztalatok

IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 72 : 5-6 pp. 209-215. , 7 p. (2019)

DOI WoS REAL-J Scopus PubMed Teljes dokumentum

Közlemény:3387570

IF: 0.337

Zoltan, Toth ; Attila, Fekeshazy ; Jozsef, Mendly ; Miklos, Emri ; Daniel, Fajtai ; **Gabor, Lukacs** ; David, Sipos ; Zsolt, Cselik ; Gabor, Bajzik ; Janaki, Hadjiev et al.

Evaluation of 18-F DOPA PET and DWI MR based characteristics of brain tumors using PET/MR - initial experiences

JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 60 : Supplement 1 Paper: 397 (2019)

WoS Egyéb URL

Közlemény: 30706653

IF: 7.887

MTMT közlemény és idéző összefoglaló táblázat

Lukács Gábor adatai (2021.05.31)

Közlemény típusok	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összes	Részletezve	Független	Összes
Tudományos közlemények	8	---	---	---
I. Tudományos folyóiratcikk	8	---	---	---
külföldi kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	2	3	5
külföldi kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	1	3	3
hazai kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	5	6	6
II. Könyvek	0	---	---	---
a) Könyv, szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
b) Könyv, szerkesztőként²	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény folyóiratban vagy konferenciakötetben	3	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	3	0	0
Közlemények összesen (I.-IV.)	11	---	12	14
Absztrakt³	31	---	0	0
Kutatási adat	0	---	0	0
További tudományos művek⁴	3	---	4	7
Összes tudományos közlemény	45	---	16	21
Hirsch index⁵	3	---	---	---
Oktatási művek	2	---	---	---
Felsőoktatási művek	0	---	---	---
Felsőoktatási tankönyv idegen nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része idegen nyelven	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része magyar nyelven	---	0	0	0
Oktatási anyag	2	---	0	0
Oltalmi formák	0	---	0	0
Alkotás	0	---	0	0
Ismeretterjesztő művek	0	---	---	---
Folyóiratcikk	---	0	0	0
Könyvek	---	0	0	0
További ismeretterjesztő művek	---	0	0	0
Közérdekű vagy nem besorolt művek⁶	0	---	0	0
További közlemények⁷	0	---	0	0
Egyéb szerzőség⁸	0	---	0	0
Idézők szerkesztett művekre	---	---	0	0
Idézők disszertációban, egyéb típusban	---	---	0	0
Összes közlemény és összes idézőik	47	---	16	21

Melléklet

Melléklet (Supplementary Online Materials)

Table S1. Database search queries	114
Table S2. Study populations	115
Table S3. Key characteristics of the included studies.....	120
Table S4. Narrative summary of study findings.....	123
Studies measuring delay from symptom onset	123
Studies measuring delay from first specialist consultation	124
Studies measuring delay from first cross-sectional imaging.....	125
Studies measuring delay from cancer diagnosis	127
Table S5. Bias assessment in cohort studies (MINORS score)	128
Table S6. PRISMA checklist.....	130
References to Supplementary Information.....	133

Table S1. Database search queries

<p>PubMed query: search on 20th October 2017, 823 hits (((("pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields] OR "pancreatic"[All Fields]) OR ("pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields])) AND (("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) OR malign[All Fields]) AND (delay[All Fields] OR "time lag"[All Fields] OR "timelag"[All Fields] OR "late"[All Fields]) AND (("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms] AND (("2000/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms]) Update search on 3rd August 2018 for records created, completed, or modified in the 20 October – 31 December 2017 period: 93 records, by title/abstract scrolling none of them was relevant. (((("pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields] OR "pancreatic"[All Fields]) OR ("pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields])) AND (("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) OR malign[All Fields]) AND (delay[All Fields] OR "time lag"[All Fields] OR "timelag"[All Fields] OR "late"[All Fields]) AND (("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms] AND (("2000/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms])) AND (((("2017/10/20"[CRDAT] : "2017/12/31"[CRDAT]) OR ("2017/10/20"[CDAT] : "2017/12/31"[CDAT])) OR ("2017/10/20"[MDAT] : "2017/12/31"[MDAT]))</p>
<p>Scopus query: search on 18th April 2018, 3603 hits ((TITLE-ABS-KEY ("pancreas") OR TITLE-ABS-KEY ("pancreatic"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("neoplasm") OR TITLE-ABS-KEY ("cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("tumour") OR TITLE-ABS-KEY ("tumor") OR TITLE-ABS-KEY ("malign"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("delay") OR TITLE-ABS-KEY ("time lag") OR TITLE-ABS-KEY ("timelag") OR TITLE-ABS-KEY ("late"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("diagnosis") OR TITLE-ABS-KEY ("therapy") OR TITLE-ABS-KEY ("treatment") OR TITLE-ABS-KEY ("therapeutics"))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2009) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2008) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2007) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2006) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2005) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2004) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2003) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2002) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2001) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2000))</p>
<p>Cochrane Database of Systematic Reviews query: search on 17th April 2018, 117 hits "'pancreas" OR pancreatic in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'</p>
<p>Library, Information Science & Technology Abstracts database (EBSCO) search via embedded EndNote feature, 12th Sep 2019, 267 hits Any field contains "pancreas" OR any field contains "pancreatic" AND any field contains "cancer"</p>
<p>Library of Congress search via embedded EndNote feature, 12th Sep 2019, 22 hits; limited to years 2000-2019: 20 hits Any field contains "pancreas" OR any field contains "pancreatic" AND any field contains "cancer"</p>

Table S2. Study populations

Ref.	Arm/cohort ID	N	Age	% male	Cancer type	Stage	Grade	Other
Healy et al. ¹	Full cohort	239	Resected (N=210): mean 65.5, SD 9.4; Unexpected progression (N=29): mean 61.6, SD 10.7	Resected: 61%; Unexpected progression: 72%	all patients undergoing curative intent surgical exploration for pancreatic or periampullary adenocarcinoma. Periampullary cancers with intestinal histology were excluded.	The NCCN definition of resectability was used, which states that there can be no distant metastasis (including non-regional lymph nodes), no arterial tumor contact (coeliac artery, superior mesenteric artery, common hepatic artery), no tumor contact with the superior mesenteric vein or portal vein, or ≤180 degree vein contact without vein contour irregularity. Borderline resectable disease (defined by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines) was also exclusion criteria.	n.a.	Those who received neoadjuvant chemotherapy, and patients without preoperative contrastenhanced abdominal CT were excluded.
Marchegiani et al. ²	Full cohort	217	Median 66, range 37-85	47.5%	PDAC	Resectable (R0-R2) cases only. T1 4.1% T2 2.3% T3 92.2% T4 1.4% N1 85.3% Lymphovascular involvement 95.4%	G1 6.1%; G2 66.2%; G3 27.8%	Excluding patients treated with neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy, and with incomplete data. Macroscopically

Ref.	Arm/cohort ID	N	Age	% male	Cancer type	Stage	Grade	Other
						Perineural invasion 96.8%		incomplete resections were excluded from all survival analyses.
Jooste et al. ³	Full cohort	450	31.6% <65 36.4% 65-79 32.0% >79	48%	Pancreatic cancer (ICD C25)	M1: 54%	n.a.	n.a.
Amr et al. ⁴	Periampullary, cancer, full cohort	266	Median 67, range 41-86	57%	Periampullary cancer of pancreatic origin (N=149), of bile duct origin (N=46), or ampullary cancer (N=71)	100% completed resection surgery.	n.a.	n.a.
	Periampullary, pancreatic origin subgroup	149	Median 68, range 41-82	55%	Periampullary cancer of pancreatic origin	Resection surgery, N+ 85.2%, resection margin involved 79.9%		
Sanjeevi et al. ⁵	Full cohort	349	Median 68, range 42-86	56%	PDAC, histologically confirmed	Surgical candidates only, deemed resectable	I 55.3%; II 26.1%; IIIa 7.7%; IIIb 7.4%; IVa 1.1%; IVb 0.3%	Those who had completed neoadjuvant treatment for initially unresectable or borderline tumors had to have stable disease or remission
Swords et al. ⁶	Proper initial diagnosis	215	Mean 68.0, SD 10.1 years	53%	PDAC in proximal pancreas	I 6.1%, II 50.2%, III 20%, IV 23.7%	n.a.	Race: white 84.7%, other / missing 15.3%

Ref.	Arm/cohort ID	N	Age	% male	Cancer type	Stage	Grade	Other
	Initially misdiagnosed	98	Mean 62.8, SD 12.6	57%		I 5.1%, II 33.7%, III 21.4%, IV 39.8%		
Driedger et al. ⁷	Full cohort	133	Mean 63, range 36-86	42%	Solid pancreatic lesion concerning for a pancreatic adenocarcinoma on diagnostic imaging	n.a.	n.a.	n.a.
Raman et al. ⁸	Full cohort	256	Median 67, range 30-95	52%	Pathologically proven pancreatic adenocarcinoma	n.a.	n.a.	Patients who had undergone surgery with the intent to perform curative resection, surgical palliation, or diagnostic exploration, and a previous multidetector CT scan.
Gobbi et al. ⁹	Full cohort	170	Mean 65.8, SD 10.2, range 36-91	59%	Newly diagnosed pancreatic cancer. Neuroendocrine, ampullary or duodenal tumors were excluded.	I 3.5%, II 21.8%, III 16.5%, IV 58.2%	n.a.	Chemotherapy was a stratifying factor
McLean et al. ¹⁰	Periampullary adenocarcinoma subgroup	119	n.a.	n.a.	Periampullary cancer of pancreatic origin (N=83), of bile duct origin (N=15), ampullary cancer (N=16), or duodenum (N=5)	100% completed resection surgery	n.a.	n.a.

Ref.	Arm/cohort ID	N	Age	% male	Cancer type	Stage	Grade	Other
Deriban et al. ¹¹	Full cohort	50	Median 66, range 38-89	44%	Pancreatic head malignancy	n.a.	n.a.	n.a.
Yun et al. ¹²	Full cohort	2309	Minimum 20	n.a.	Pancreatic cancer (ICD C25) patients undergoing any type of surgery	n.a.	n.a.	n.a.
Glant et al. ¹³	Full cohort	487	n.a.	n.a.	PDAC or invasive intraductal papillary mucinous neoplasm confirmed by final pathology or intraoperative biopsy. Tumors in pancreatic head, proximal neck, or uncinate process were termed proximal PDAC and those of the body and tail as distal PDAC. Tumors involving both the proximal and distal pancreas were considered in the proximal PDAC group.	Patients with suspected metastases based on preoperative imaging were removed from further analysis.	n.a.	Patients receiving neoadjuvant chemotherapy or radiation therapy or who had previously undergone operation including an attempted or successful resection and exploratory laparoscopy were not included.
Eshuis et al. ¹⁴	Early surgery arm	90	Mean 64.6, SD 9.5	70%	Obstructive jaundice due to a suspected periampullary malignancy. Histology: pancreatic adenocarcinoma 57%, ampullary adenocarcinoma 23%, common bile duct adenocarcinoma 11%, duodenal	No evidence of locoregional irresectable or metastatic disease on computed tomography in last 4 days before randomization	n.a.	Serum total bilirubin level of 40 to 250 µmol/L (2.3–14.6 mg/dL)
	Preoperative biliary drainage arm	95	Mean 64.7, SD 10.3	54%				

Ref.	Arm/cohort ID	N	Age	% male	Cancer type	Stage	Grade	Other
					adenocarc 2%, neuroendocrine 1%, cystic tumour 6%			
Raptis et al. ¹⁵	Full cohort	355	Median 64, IQR 56-71	n.a.	PDAC	Inoperable 71%, resectable 10%, bypass surgery 19%	n.a.	n.a.
Tokuda et al. ¹⁶	Pancreas cancer subgroup	57	n.a.	n.a.	Pancreas cancer	Distant metastases in 57.9% (33/57) at first diagnostic workup	n.a.	Excluded patients who had developed no prior symptoms (incidentally identified cases) and asymptomatic patients who had been referred from cancer screening programs from the study.
Ghadimi et al. ¹⁷	Full cohort	186	Mean 63, range 40-79	n.a.	Histologically proven adenocarcinoma of the papilla Vateri, the pancreatic head and distal bile duct	n.a.	n.a.	n.a.
Nikou et al. ¹⁸	Early clinical suspicion of cancer	25	n.a.	n.a.	Adenocarcinoma of the pancreas	II: 12%; III: 8%; IV: 80%	n.a.	n.a.
	No initial clinical suspicion	37				II: 0%; III: 5.4%; IV: 94.6%		

Table S3. Key characteristics of the included studies

Study	Design	Study sites	Study years	Total N	Data on delay	Outcomes reported by delay
Jooste et al. ³	RC	France, 2 registries + GP survey	2009-2011	450	from symptom onset to first visit (mostly in primary care): threshold at 30 days; from first visit to treatment: threshold at 29 days	presence of metastasis at diagnosis; mortality hazard rate (FU 3 years)
Eshuis et al. ¹⁴	RCT	The Netherlands, 13 centers	2003-2008	185	from symptom onset to randomization: median 3, IQR 2-5 weeks. From randomization to cancer surgery: 2 study arms. Early cancer surgery arm: median 1.2, IQR 0.9-1.5 weeks; Prior biliary drainage surgery arm: median 5.1, IQR 4.8-5.5 weeks.	mortality hazard rate (FU 2 years); rate of resectability at surgery; rate of palliative bypass / exploration; rate of lymph node positivity at surgery; rate of microscopically residual disease at surgery; rate of surgery complications
Tokuda et al. ¹⁶	RC	Japan, 1 center	1991-2000	57	from first symptom to first visit: median 21, IQR 4-60, mean 42.7, SD 52.5 days.	delays in patients with / without distant metastasis at first diagnostic workup
Sanjeevi et al. ⁵	RC	Sweden, 1 center	2008-2014	349	from imaging to reassessment/resection: median 42 days, range 10-159 days. Cut-offs for analysis at 22, 32, 36, 50, 64, 77 days.	hazard of irresectability
Nikou et al. ¹⁸	PC	Greece, 1 center	1994-2000	65	from first symptoms to first visit: median 1 and 1.4 months; and from first visit to correct diagnosis: median 0 and 3 months, in patients with correct and with incorrect initial diagnosis, respectively.	overall survival (FU 5 years); stage distribution
Swords et al. ⁶	RC	USA, 1 center	2000-2010	315	from symptom onset to correct diagnosis: median 1.4, IQR 0.9-2.5 months with proper initial diagnosis, median 4.2, IQR 2.5-8.6 months in initially misdiagnosed cases	rate of stage III-IV disease at diagnosis; rate of resectability; overall survival

Study	Design	Study sites	Study years	Total N	Data on delay	Outcomes reported by delay
Gobbi et al. ⁹	RC	Italy, 1 center	2001-2010	170	from initial symptom to diagnosis: median 8.4, range 0.4–44.7 weeks.	mortality hazard rate (FU 5 years)
Amr et al. ⁴	RC	UK, 5 centers	2006-2014	266	from diagnostic imaging to surgery: threshold at 49 days	overall survival (FU up to 8 years)
Healy et al. ¹	RC	Ireland, 1 center	2010-2015	239	from abdominal CT to surgery: median 32.5, IQR 35, range 0–254 days.	overall and disease-specific survival (FU 2 years), mortality hazard rates; rate of curative resection, rate of local irresectability or abdominal metastasis; T stage, tumor size in mm, lymph node positivity, lymphovascular invasion.
Raptis et al. ¹⁵	RC	UK, 1 center	1997-2002	355	from symptom onset to GP referral letter: median 65, IQR 31-143 days; from referral letter to referral: median 17, IQR 8-28 days; from referral to diagnosis/treatment: median 11, IQR 6-21 days.	mortality hazard rate (FU 5 years); survival at 1, 3, and 5 years by delay quintiles; rate of resectability; rate of operability
McLean et al. ¹⁰	RC	Canada, 1 center	2000-2008	193	from surgical consultation to surgery: cut-offs at 14, 30, and 60 days; detailed data on delays in resectable and unresectable patients.	delays in resectable / non-resectable patients; T status; N positivity; resection margin positivity; survival (FU 5 years).
Marchegiani et al. ²	RC	Italy, 1 center	2010-2014	217	from diagnosis to surgery: median 29, range 1-230 days; cut-off at 30, 45, or 60 days.	increase in tumor size from preoperative CT to pathology (primary parameter); tumor stage, rate of R1 resections; overall survival (FU median 1.5 years), mortality hazard rate
Yun et al. ¹²	RC	South Korea, population registry	2001-2005	2309	from diagnosis to treatment initiation: cut-off at 31 days	mortality hazard rate (FU 5 years)
Deriban et al. ¹¹	PC	Macedonia, 1 center	n.a.	50	from jaundice to ERCP: 3 subgroups <2 weeks, in 2-4 weeks, in >4 weeks	rate of successful cannulation rate of successful stent insertion
Ghadimi et al. ¹⁷	RC	Germany, 1 center	1994-2000	186	from cholecystectomy in 17 misdiagnosed cases to cancer diagnosis: median 5, IQR 2-10 months	rate of curative resection; rate of palliative resection.

Study	Design	Study sites	Study years	Total N	Data on delay	Outcomes reported by delay
Driedger et al. ⁷	RC	Canada, 1 center	2008-2012	133	from first imaging to surgery: cohorts by number of extra imaging tests. 0: mean 45.4; +1: mean 53.4; +2: mean 61.0; +3: mean 81.4; +4: mean 122.6 days	rate of surgery of any type (resection or palliative); rate of palliative surgery
Glant et al. ¹³	RC	USA, 1 center	2004-2009	487	from most recent cross-sectional imaging to surgery: cut-offs at 7, 14, 21, 28, 35, 42, and 49 days.	rate of biopsy proven metastasis at surgery; for resected tumors: tumor size, grade, N positivity, vascular invasion, perineural invasion.
Raman et al. ⁸	RC	USA, 1 center	2006-2007	256	from multidetector CT scan to surgery: median 15.5, range 1-198 days; cut-offs at 5, 10, 15, 20, 25, and 30 days.	rate of metastases at surgery; sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of multidetector CT to detect metastatic disease.

ERCP, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography; FU, follow-up; GP, general practitioner; IQR, interquartile range; PC, prospective cohort; RC, retrospective cohort; RCT, randomized controlled trial.

Table S4. Narrative summary of study findings

Studies measuring delay from symptom onset	
Jooste et al. ³	Jooste et al investigated the association of patient and treatment delays with metastasis at diagnosis, and with overall mortality in a retrospective cohort of 554 pancreatic cancer patients recorded in two French cancer registries. Patient delay data was collected as categorical data (<1 or ≥1 month) from general practitioners. Treatment delay was also dichotomized, as less or more than the median time of 29 days. Highest rate of curative resection occurred in the group with shorter patient and treatment delays (52%, vs. 14%, 8% and 26% in other groups; p=0.011). However, in multivariate analysis, treatment delay ≥29 days showed a paradox, inverse association with positive metastasis status (OR 0.5, 95%CI 0.3-0.9) when adjusted for age, sex, Charlson comorbidity index, symptoms, first practitioner, treatment type (surgery, medical bypass, or chemo/radiotherapy), and European Deprivation Index (EDI) quintiles. Overall delay categories were not significantly associated with 3-year mortality in multivariate Cox regression analysis adjusted for age, sex, stage/radicality of surgery (M0 with R0, M0 without R0, M1), and EDI quintiles.
Swords et al. ⁶	Swords et al conducted a retrospective cohort study of 313 patients with proximal PDAC in a US center, and compared stage distribution and resectability of patients with correct initial diagnosis (N=215) to patients with initial misdiagnosis (N=98). The median diagnostic delay was 0.6 (IQR 0.3-1.2) and 3.5 (IQR 1.6-6.3) months in these subgroups, respectively (Wilcoxon rank sum test p<0.001). Median time from first symptom to first visit was similar across subgroups (0.7 month, IQR 0.3-1.4 and 0.5 month, IQR 0.2-1.4, respectively). Patients with initial misdiagnosis were more likely to have a stage III-IV disease when diagnosed (61.2% vs. 43.7%, relative risk: 1.4, 95 %CI 1.12–1.74). Resection rates and median overall survival was not statistically different across groups in chi-squared and log-rank tests, respectively.
Gobbi et al. ⁹	Gobbi et al conducted a retrospective chart review of 170 patients with newly diagnosed pancreatic cancer in an Italian cancer center, looking for the association of overall survival with time from symptom onset to diagnosis. The median time from first symptom to diagnosis was 8.4 weeks, range 0.4 to 44.7 weeks; and the median survival was 8.6 months (95%CI 7.1-10.2 months). In Kaplan-Meier analysis, overall survival was highest in patients with delay <4 weeks, lower in patients with a 4-16 weeks delay, and worst in patients with a delay of >16 weeks (p<0.0001 in log-rank test). In multivariate Cox regression analysis, mortality HR for a 1-week delay of diagnosis was 1.0240 (95%CI 1.0117-1.0365) when adjusted for age, sex, histology, tumor site within pancreas, tumor stage, tumor size in cm, and resectability, and stratified by chemotherapy.
Deriban et al. ¹¹	Deriban et al reported their experience with cannulation and stent insertion in a prospective cohort of 50, mostly irresectable patients in Macedonia with primary pancreato-biliary malignancies of the pancreatic head. Delay defined as time from onset of jaundice to ERCP was in 2 weeks in N=20, in 2-4 weeks in N=26, and beyond 4 weeks in 4 patients. Altogether, cannulation and stenting were successful in 86%

	and in 70%, respectively. Stent insertion was successful in 80%, 69%, and 25% and cannulation was successful in 90%, 84.6%, and 75% in patients with <2 weeks delay, 2-4 weeks delay, and >4 weeks delay of ERCP, respectively. No statistical tests were reported.
Raptis et al. ¹⁵	Raptis et al described a retrospective chart review of 355 PDAC patients in a UK university hospital, and compared overall survival rates at 1, 3, and 5 years after diagnosis/treatment across patient subgroups below or above prespecified delay thresholds. Three periods of delay were considered: time from symptom onset to the date of the letter referring the patient to the Pancreatic Unit of the Hospital (T1); the time from the referral date to the date of review at the Unit (either clinic appointment or admission for investigations, whichever came first) (T2); and time from date of review to the date of diagnosis/treatment (T3). Median (IQR) lengths for T1, T2, and T3 periods were 65 (31 – 143) days, 17 (8 – 28) days, and 11 (10 – 21) days, respectively. Median T1+T2+T3 duration was 102 days (IQR 56 – 182). The median survival was not statistically different across patients with T1 <31 days and T1 >31 days (8 month in both groups, p=0.492) or across patients with T1 <65 days and T1 >65 days (8 and 6 months, p=0.18), but a statistically significant difference was found between patients with T1 <143 days and T1 >143 days (8 and 6 months, p=0.014). Operability rates were 32% and 19% (p=0.039), and resectability rates were 34% and 21% (p=0.379) in these subgroups, respectively. There were no significant differences in operability, resectability, or median survival across patients with T2+T3 <62 days and patients with T2+T3 >62 days. In multivariate Cox regression analysis when age, sex, jaundice, abdominal pain, weight loss, T1 duration, T2+T3 duration, resectability, and inoperability were included only resectability and time from symptoms to referral turned to be statistically significant predictors of survival.
Tokuda et al. ¹⁶	Tokuda et al compared the periods from first symptom to first patient visit in a healthcare institution for their cancer-related symptoms, with or without identified metastasis at first diagnostic workup (including imaging studies, operative findings, or histological documentations) in a retrospective cohort study of 57 pancreatic cancer patients in a cancer center in Japan. The mean symptom to visit interval was 52.5 days (SD 58.3) in metastatic and 29.4 days (SD 40.6) in non-metastatic pancreatic cancer patients. The difference was statistically not significant in Student's t test.
Studies measuring delay from first specialist consultation	
Ghadimi et al. ¹⁷	<i>Ghadimi et al</i> compared the rate of curative resection between patients with correct initial diagnosis and initial misdiagnosis (suspected cholelithiasis and cholecystectomy surgery) of pancreatic cancer patients in a cancer center in Germany. Initial misdiagnosis resulted in additional diagnostic delay (median 5 months, IQR 2-10 months, range 1 month to 2 years) in 9% of all pancreatic cancer patients (17 of 186 cases). The rate of curative resection was 35% in the misdiagnosed subgroup versus 44% in the whole series. The rate of palliative resection was 24% in the misdiagnosed subgroup versus 10% in the whole series. No statistical tests were reported.
Nikou et al. ¹⁸	Nikou et al reported a prospective cohort study of 62 patients with pancreatic adenocarcinoma in a single center in Greece. Patients with initial clinical suspicion of cancer (N=25) were compared with patients without initial suspicion of cancer (N=37). In patients without initial cancer suspect, the median delay of diagnosis was 3 months longer (p<0.001). Most patients were in advanced stage at diagnosis in both groups (stage III-IV in 88% with and 100% without correct initial suspect, p=0.048). The median survival of stage IV patients (N=20 and

N=30, respectively) from presentation of symptoms was 6.5 months and 4.0 months, respectively (p=0.025).

Studies measuring delay from cross-sectional imaging

Healy et al. ¹	Healy et al reported a retrospective cohort study of 239 patients undergoing surgical exploration for pancreatic ductal adenocarcinoma or periampullary adenocarcinoma with curative intent at St. Vincent’s University Hospital, Ireland. Periampullary cancers with intestinal histology were excluded. All patients were classified as resectable at abdominal CT before surgery. Patients with unexpected disease progression at surgery (N=29) had longer CT to surgery period (median 46 vs. 29 days, IQRs 35 and 34 days, p=0.005). Imaging to surgery interval was ≥25 days in 55% of resected vs. 79% of unexpected progression patients (p=0.016). In the PDAC subgroup, neither disease-free nor overall survival were associated with imaging to surgery interval in univariate Cox regression analyses. Multivariate Cox regression analyses did not include the imaging to surgery interval.
Marchegiani et al. ²	Marchegiani et al. conducted a retrospective analysis of 217 resectable PDAC patient in an Italian center with complete data. Time from preoperative CT to surgery was dichotomized with a cut-off at 30 days. In patients with surgical wait time >30 days (N=105), tumor increase from radiology to pathology was significantly larger (median 3 vs. 1 mm, p=0.04). No significant difference was found in tumor stage or resection success (R0/R1/R2) between subgroups with >30 and ≤30 days surgery delay. Similar findings were reported applying a threshold at 45 days. Surgery wait time above thresholds at 30, 45, or 60 days was not significantly associated with mortality hazard in univariate Cox regression models and not tested in multivariate models. However, in a sensitivity analysis of patients with <20 mm tumor size, surgery delay >30 days was significantly associated with overall mortality (p=0.02 in log rank test). Macroscopically incomplete resections were excluded from all survival analyses.
Amr et al. ⁴	Amr et al reported a retrospective cohort study of 266 patients undergoing periampullary cancer resection in five UK hospitals. In the subgroup of pancreatic cancer patients (N=149), the median imaging to surgery period (time from first imaging test with cancer suspect to surgery) was 48 days, range 1-551 days. Lymph nodes were involved in 85.2% and resection margin was positive in 79.9% in this subgroup. Overall survival was not associated with imaging to surgery interval when patients with >49 days and ≤49 days intervals were compared in univariate Cox regression analysis.
Sanjeevi et al. ⁵	Sanjeevi et al conducted a retrospective cohort study of 349 surgical candidate patients with periductal adenocarcinoma of the pancreas at the Karolinska University Hospital in Sweden, looking for the association of imaging-to-resection/reassessment (IR) interval with progression to locally advanced/metastatic disease incompatible with curative resection. IR period was defined as time from diagnostic imaging (the basis for the multidisciplinary tumor board assessment) to reassessment (reimaging or surgical assessment at laparotomy). Median IR was 42 days, range 10-159 days. Of the 349 patients, 9 were unresectable based on radiological reassessment and 73 based on intraoperative surgical assessment. Unresectability rate was zero in patients with IR ≤22 days, and was significantly lower for an IR interval ≤32 days compared with longer waiting times (HR 0.42, 95% CI 0.21-0.89). In patients with resection surgery, IR interval ≤32 days was not significantly associated with reduced mortality hazard (HR 0.88, 95%CI 0.61-1.26).

Driedger et al. ⁷	Driedger et al investigated the impact of repeated imaging tests on treatment delay and tumor resectability in a retrospective cohort of 150 patients in a Canadian center with a solid pancreatic lesion concerning for a pancreatic adenocarcinoma on diagnostic imaging. Mean times from first imaging for suspected pancreatic cancer to the day of surgery were 45.4, 53.4, 61.0, 81.4, and 122.6 days in patients without and with 1, 2, 3, or 4 additional imaging tests, respectively. As the number of tests increased, the proportion of patients undergoing surgery of any type was unchanged, but the proportion of patients undergoing non-resective surgery increased ($p < 0.05$).
Raman et al. ⁸	Raman et al studied the negative predictive value of multi-detector CT (MDCT) scanning for unexpected metastases in a retrospective cohort of 256 patients who underwent MDCT and any operative intervention for pancreatic adenocarcinoma in a USA center. Median time between the most recent MDCT scan and surgery was 15.5 days (range 1–198 days). MDCT was statistically significantly less accurate at predicting the absence of metastatic disease when performed more than 25 days before surgery (77.0% vs. 89.3%, $p = 0.0097$). The negative predictive value decreased even further to 72.6% in patients with >30 days delay of surgery ($p = 0.004$).
McLean et al. ¹⁰	McLean et al reported a retrospective chart review of 193 patients with periampullary adenocarcinoma of various origin, all deemed resectable at preoperative surgery consultation in a Canadian center. Of the 193 patients, 74 turned to be unresectable at operation. Mean time from surgical consult to operation was 41 (SD 34) and 39 (SD 29) days in the resectable and unresectable groups (NS). Time from symptom onset to surgery consultation was also similar across groups (37 ± 48 and 50 ± 97 days, respectively). In resected cases, no statistically significant difference was found in T stage, N stage, and resection margin positivity between patients with >30 days and ≤ 30 days from surgery consultation to operation in chi-squared tests. Survival of patients with <30 days and >30 days treatment delay was similar in Kaplan-Meier analysis and log-rank test.
Glant et al. ¹³	Glant et al investigated whether the number of days elapsed from the most recent cross-sectional CT / MR scan to operation (imaging to operation interval, IOI) was associated with higher rate of unanticipated metastasis encountered during operation in a cancer center in the USA. The study enrolled 329 pancreatic adenocarcinoma patients without evidence of metastasis on preoperative cross-sectional imaging and with a defined imaging date, including 293 patients with proximal (head, proximal neck, uncinate process) and 36 with distal (body, tail) tumor of the pancreas. In patients with proximal tumor, the rate of unexpected metastasis was 12% in IOI ranges of 0-6, 7-13, or 14-20 days; while it was 35%, 29%, and 30% when IOI was in the 35-41, 42-48, and 49-86 days ranges, respectively. In the IOI range of 14 to 41 days, a strong linear regression was observed between unexpected metastasis rates and additional weeks of IOI (12%, 20%, 25%, and 35%, $R^2 = 0.99$, $p=0.006$). Mean IOI was 19 and 25 days in non-metastatic and metastatic proximal pancreas cancer patients ($p=0.007$). In patients with distal tumors, the rate of unexpected metastasis at operation was 22%, no clear trend was observed by IOI intervals, and the mean IOI was similar across non-metastatic and metastatic patients (32 and 29 days, $p = 0.67$).
Eshuis et al. ¹⁴	Eshuis et al reported a multicenter randomized controlled trial in 185 patients with cancer of the pancreatic head who had no CT evidence of locoregional irresectable or metastatic disease and had a serum total bilirubin level of 40 to 250 $\mu\text{mol/L}$. Patients were randomly assigned to early surgery (ES arm, $N=90$) or preoperative biliary drainage (PBD arm, $N=95$) within 4 days after CT. The time from randomization to cancer surgery was 1.2 weeks (95%CI 0.9 – 1.5) and 5.1 weeks (95%CI 4.8 – 5.5) in the ES and PBD arms, respectively. No statistically significant between-arm differences were observed in resectability, nodal status, microscopically residual disease, or median survival time. Multivariate Cox regression analysis of all patients undergoing resection, palliative gastrointestinal bypass or explorative surgery ($N=180$) showed a paradox association of higher mortality hazard rate with shorter treatment delays when adjusted

	<p>for age, sex, bilirubin quartiles, surgery type (resection/other), blood transfusions, and surgery/PBD complications (HR for 1-week increment in treatment delay: 0.91, 95%CI 0.84 – 0.99). A similar, paradox association was reported in the multivariate Cox regression analysis of a patient subgroup undergoing resection (N=113) when adjusted to the above parameters plus histology (adenocarcinoma), tumor positive lymph nodes (N1), and microscopically residual disease (R1). The mortality HR for 1-week increment in treatment delay was 0.85 (95%CI 0.75 – 0.96) in this analysis.</p>
<p>Studies measuring delay from cancer diagnosis</p>	
<p>Yun et al.¹²</p>	<p>Yun et al reported a population-based study in South Korea, based on the Korea Central Cancer Registry and the National Health Insurance claims database. The study enrolled 2309 patients with pancreatic cancer who underwent any type of surgery. Only treatment delay was considered, from cancer diagnosis to initiation of treatment, with a predefined threshold at 31 days. Treatment delay was ≤31 days in 1999 patients (86.6%). Five-year mortality hazard rate in patients with >31 days delay was 1.33 (95%CI 1.16-1.53) in univariate and 1.23 (95%CI 1.07-1.41) in multivariate Cox regression analysis adjusted for age, sex, Charlson scale, hospital type, insurance, radiotherapy, chemotherapy, type of medical care institution, year of diagnosis, and hospital volume (dichotomized by at least 5 pancreatic cancer operation per year). In a sensitivity analysis, the interaction of treatment delay and alternatively defined hospital volume (at least 11 pancreatic cancer operation per year) was investigated, adjusted for age, sex, Charlson scale, hospital type, insurance, radiotherapy, chemotherapy, type of medical care institution, year of diagnosis. In this sensitivity analysis, the adjusted HR for patients with delay was 1.07 (95%CI 0.84-1.36) and 1.60 (95%CI 1.33-1.92) in high and low volume hospitals, respectively.</p>

Table S5. Bias assessment in cohort studies (MINORS score)

Scoring: 0 (not reported), 1 (reported but inadequate), 2 (reported and adequate). The global ideal score is 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies. Source: Slim et al. ²⁰ ; <i>text in italics at items 2,10, and 12 reflect adaptation/interpretation by the authors of this paper.</i>	Deshwar 2018 ¹⁹	Healy 2018 ¹	Marchegiani 2017 ²	Jooste 2016 ³	Amr 2016 ⁴	Sanjeevi 2016 ⁵	Swords 2015 ⁶	Driedger 2015 ⁷	Raman 2015 ⁸	McLean 2013 ¹⁰	Gobbi 2013 ⁹	Deriban 2012 ¹¹	Yun 2012 ¹²	Glant 2011 ¹³	Raptis 2010 ¹⁵	Tokuda 2009 ¹⁶	Ghadimi 2002 ¹⁷	Nikou 2001 ¹⁸
1. A clearly stated aim: The question addressed should be precise and relevant in the light of available literature.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
2. Inclusion of consecutive patients: All patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion). <i>Studies with risk of length bias are scored as 1.</i>	1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	1	0	1	2	1	2	2	2
3. Prospective collection of data: Data were collected according to a protocol established before the beginning of the study.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
4. Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis.	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5. Unbiased assessment of the study endpoint: Blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated.	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study: The follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7. Loss to follow up less than 5%: All patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8. Prospective calculation of the study size: Information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9. An adequate control group (comparative studies only): Having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2
10. Contemporary groups (comparative studies only): Control and studied group should be managed during the same time period (no historical comparison). <i>Studies with 10+ years of enrolment are scored as 1.</i>	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	2
11. Baseline equivalence of groups (comparative studies only): The groups should be similar regarding the criteria other than the studied endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the results.	0	2	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
12. Adequate statistical analyses (comparative studies only): Whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk. <i>Studies reporting analyses not</i>	2	2	1	2	1	2	1	1	1	1	2	0	2	1	2	1	0	1

<p>Scoring: 0 (not reported), 1 (reported but inadequate), 2 (reported and adequate). The global ideal score is 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies. Source: Slim et al.²⁰; <i>text in italics at items 2,10, and 12 reflect adaptation/interpretation by the authors of this paper.</i></p>	Deshwar 2018 ¹⁹	Healy 2018 ¹	Marchegiani 2017 ²	Jooste 2016 ³	Amr 2016 ⁴	Sanjeevi 2016 ⁵	Swords 2015 ⁶	Driedger 2015 ⁷	Raman 2015 ⁸	McLean 2013 ¹⁰	Gobbi 2013 ⁹	Deriban 2012 ¹¹	Yun 2012 ¹²	Glant 2011 ¹³	Raptis 2010 ¹⁵	Tokuda 2009 ¹⁶	Ghadimi 2002 ¹⁷	Nikou 2001 ¹⁸
<i>adjusted for known and measured confounders are scored as 1; studies without statistical analyses are scored as 0.</i>																		
Total score	16	20	17	18	16	19	17	17	17	17	16	13	18	19	17	15	16	18

Table S6. PRISMA checklist (Source: [21])

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	unstructured abstract
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	2 – 4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4, 6
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	6
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	6
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6; Table S1
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Table S1
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	6 – 7

Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6 – 7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	6 – 7
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	7 – 8
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	NA (not restricted to specific outcomes)
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	22 (narrative synthesis)
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	NA (no quantitative synthesis)
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NA (no quantitative synthesis)
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Figure 1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Tables S2 – S3
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Figure 2, Discussion
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Table 3
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	NA

Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	NA
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	NA
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	20 – 25
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	24
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	24 – 25
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	25

References to Supplementary Information

1. Healy GM, Redmond CE, Murphy S, Fleming H, Haughey A, Kavanagh R, Swan N, Conlon KC, Malone DE, Ryan ER. Preoperative CT in patients with surgically resectable pancreatic adenocarcinoma: does the time interval between CT and surgery affect survival? *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:620-8.
2. Marchegiani G, Andrianello S, Perri G, Secchettin E, Maggino L, Malleo G, Bassi C, Salvia R. Does the surgical waiting list affect pathological and survival outcome in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma? *HPB* 2017;<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.10.017>.
3. Jooste V, Dejardin O, Bouvier V, Arveux P, Maynadie M, Launoy G, Bouvier AM. Pancreatic cancer: Wait times from presentation to treatment and survival in a population-based study. *Int J Cancer* 2016;139:1073-80.
4. Amr B, Shahtahmassebi G, Briggs CD, Bowles MJ, Aroori S, Stell DA. Assessment of the effect of interval from presentation to surgery on outcome in patients with peri-ampullary malignancy. *HPB (Oxford)* 2016;18:354-9.
5. Sanjeevi S, Ivanics T, Lundell L, Kartalis N, Andren-Sandberg A, Blomberg J, Del Chiaro M, Ansoorge C. Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2016;103:267-75.
6. Swords DS, Mone MC, Zhang C, Presson AP, Mulvihill SJ, Scaife CL. Initial Misdiagnosis of Proximal Pancreatic Adenocarcinoma Is Associated with Delay in Diagnosis and Advanced Stage at Presentation. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1813-21.
7. Driedger MR, Dixon E, Mohamed R, Sutherland FR, Bathe OF, Ball CG. The diagnostic pathway for solid pancreatic neoplasms: are we applying too many tests? *J Surg Res* 2015;199:39-43.
8. Raman SP, Reddy S, Weiss MJ, Manos LL, Cameron JL, Zheng L, Herman JM, Hruban RH, Fishman EK, Wolfgang CL. Impact of the time interval between MDCT imaging and surgery on the accuracy of identifying metastatic disease in patients with pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:W37-42.
9. Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, Villano L, Pozzoli D, Vanoli A, Dionigi P. The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol* 2013;37:186-90.
10. McLean SR, Karsanji D, Wilson J, Dixon E, Sutherland FR, Pasieka J, Ball C, Bathe OF. The effect of wait times on oncological outcomes from periampullary adenocarcinomas. *J Surg Oncol* 2013;107:853-8.
11. Deriban G, Andreevski B, Mishevski J, Krstevski M, Trajkovska M, Popova R, Joksimovic N, Serafimoski V. Obstructive jaundice caused by pancreatic head malignancies are there predictive factors for successful endoscopic biliary stenting? *Prilozi* 2012;33:59-71.
12. Yun YH, Kim YA, Min YH, Park S, Won YJ, Kim DY, Choi IJ, Kim YW, Park SJ, Kim JH, Lee DH, Yoon SJ, et al. The influence of hospital volume and surgical treatment delay on long-term survival after cancer surgery. *Ann Oncol* 2012;23:2731-7.
13. Glant JA, Waters JA, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Pitt HA, Lillemoe KD, Schmidt CM. Does the interval from imaging to operation affect the rate of unanticipated metastasis encountered during operation for pancreatic adenocarcinoma? *Surgery* 2011;150:607-16.
14. Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, Kuipers EJ, Coene PP, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg* 2010;252:840-9.
15. Raptis DA, Fessas C, Belasys-Smith P, Kurzawinski TR. Clinical presentation and waiting time targets do not affect prognosis in patients with pancreatic cancer. *Surgeon* 2010;8:239-46.
16. Tokuda Y, Chinen K, Obara H, Joishy SK. Intervals between symptom onset and clinical presentation in cancer patients. *Intern Med* 2009;48:899-905.

17. Ghadimi BM, Horstmann O, Jacobsen K, Feth J, Becker H. Delay of diagnosis in pancreatic cancer due to suspected symptomatic cholelithiasis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1437-9.
18. Nikou GC, Tsatali E, Arnaoutis TP, Giamarellos-Bourboulis EJ, Zoumboulis-Vafiadis I, Polyzos A, Katsilambros N. The significance of the early detection of clinical symptoms in the overall survival of patients with pancreatic cancer. *Annals of Gastroenterology* 2001;14:33-6.
19. Deshwar A.B., et al., Diagnostic intervals and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) resectability: a single-center retrospective analysis. *Ann Pancreat Cancer* 2018;1.pii:8; doi: 10.21037/apc.2018.02.01.
20. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies(MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg* 2003;73:712-6.
21. Moher D., et al., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

7. sz. melléklet

DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL

Alulírott

Név: **Dr. Lukács Gábor**

Születési név: **Lukács Gábor**

Anyja neve: **Gellért Éva**

Születési hely, idő: **Kaposvár, 1974.10.15.**

Daganatos betegek komplex, intézményi ellátásának OnkoNetwork által támogatott új rendszere, az onkológiai ellátás hatékonyságának növelése céljából című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

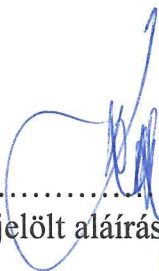
PTE ETK Doktori Iskola Onkológia – Egészségtudomány
Programjához/témacsoportjához

Témavezető(k) neve: ***Dr. med. habil KOVÁCS Árpád, Prof. Dr. REPA Imre***

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljeseek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum: Kaposvár, 2021.10.25.



.....
doktorjelölt aláírása



.....
témavezető aláírása



.....
társ-témavezető aláírása