

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

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

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

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Lukács Gábor

Pécs, 2021

1. Bevezetés

Magyarországon a népegészségügyi mutatók alapján a szív- és érrendszeri folyamatok után a rosszindulatú daganatos megbetegedések vezetnek a morbiditási és mortalitási mutatókat. Évente több mint 70 ezer új daganatos megbetegedés kerül felismerésre, mely komoly kihívást, terhet jelent az ország egészségügyi ellátó rendszerére. Népegészségügyi adatok alapján Magyarország vezető helyet foglal el a tüdő, a bélrendszer, az emlő rosszindulatú daganatos folyamatainál nemzetközi összehasonlítás alapján.

Az Európai Unió területén, 100 ezer lakosra számítva 257 daganatos haláleset fordult elő 2016-ban. 100 ezer lakosra jutó 345 halálesetével Magyarország a legmagasabb életkor szerinti standardizált daganatos halálozási arányt regisztrálta az Európai Unió tagállamai között. 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 jelentett, míg 2018-ban 799-re csökkent. 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 rosszindulatú daganatos betegségek, a daganatos betegek komplex ellátásának megújítása, javítása végett megoldást keresett a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház vezetése. Feladatnak tekintette az intézmény vezetése, hogy az Onkológiai betegek ellátása során mennyire tud a meglévő gyakorlaton változtatni, segíteni a daganatos betegek kivizsgálása, kezelése, nyomonkövetése területén, mely magában foglalja járó-, fekvő, krónikus és hospice beteg ellátást, valamint 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 ellátását. A létrehozott új rendszer egy olyan megyei szintű kórházban került kialakításra, melyben a betegellátás csaknem teljes klinikai vertikuma jelen van. Nincs abban a helyzetben az intézmény, hogy csak daganatos betegekkel foglalkozzon, mert poliklinikai jellegű 24 órás

ellátást kell biztosítani. A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban a daganatos betegek ellátása 2015 óta prioritást kapott, de nem a többi betegség rovására.

2. Célkitűzések

A magyarországi és somogy megyei rosszindulatú daganatok kiemelkedően magas morbiditási- és mortalitási mutatói miatt, valamint a daganatos betegségek hatékonyabb ellátása céljából a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház vezetése, magyarországi és nemzetközi viszonylatban is egyedülálló rendszert hozott létre OnkoNetwork néven, megközelítőleg 500 000 lakos onkológiai betegségének ellátása céljából.

A rendszer kialakítására a következő célokkal került sor:

1. A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház és társintézményeihez területi ellátási kötelezettség alapján tartozó kb. 500 ezer lakos komplex onkológiai ellátásának egységes rendszerben történő szervezése.
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 és 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.

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

A feltételezeten daganatos betegek számára az időbeni és folyamatos ellátás biztosítása még a legfejlettebbegészségügyi ellátórendszerrel, valamint elegendő egészségügyi szakemberrel rendelkező országokban is komoly kihívást jelent. Svédországban a Nemzeti Rákprogram 2015-ben standardizálta az onkológiai betegutakat és határidőket szabott a különböző időtartamokra 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 tagállamhoz képest.

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 számára.

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 napot. 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 létrehozását vizsgálja, mint Dániában.

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 olcsó vizsgálatokat, mammográfiás szűréseket és betegút ellátást nyújtsanak annak érdekében, hogy időben diagnosztizálni és kezelni tudják az emlődaganatos megbetegedéseket. A program bevezetését követően, a diagnózis felállításának idején a 3–4. stádiumú emlődaganatos betegek aránya 49%-ról 21%-ra csökkent, míg az 5 éves túlélési arányuk 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. 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. Ritkák a véletlenszerű, kontrollcsoportos vizsgálatok ezen a területen.

Jelen értekezés keretében csak a rosszindulatú hasnyálmirigy daganatok ellátásának adatai kerültek feldolgozásra. A pancreascarcinoma a malignus daganatok mindössze 3%-át teszi ki, ugyanakkor gyakorisága folyamatosan emelkedik. Magyarország Európában a 3. helyet foglalja el incidenciája (10-15/100 000 lakos/év) és prevalencia tekintetében, a mortalitás a közép-európai régióban a legmagasabb. 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% és ez az elmúlt 40 évben nem változott. A késői diagnózis és az alacsony rezekciós arány az oka a rossz prognózisnak. A nagy, specializált centrumokban is csak a daganatok 20%-a operálható. Azonban ezen betegek többségében is rövid időn belül recidíva jelentkezik, így kuratív műtét esetén is csak 25% az 5 éves túlélés. 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.

4. Az OnkoNetwork kialakítása, a rendszer felépítése és működése

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, okait. 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 paraméter 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. Annak érdekében, hogy a kórház ellátási területén csökkentsék ezeket az időablakokat, helyi kezdeményezésként egy új rendszert javasoltak az onkológiai betegutak menedzselésére és optimalizálására. 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”*.

2015. november 1-jén, 1 hónapos tesztidőszakot követően, a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban 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 Szabályzatába lettek rögzítve.

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

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

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**. A későbbi lekérdezhetőség céljából, a teljes alapkérdőív informatikai paraméterezésre került, a “lenyíló

ablakokban” a megfelelő információk kiválaszthatóak, így későbbi vizsgálatok számára informatikailag könnyen hozzáférhetőek. Az OnkoNetwork rendszer keretein belül ellátásra kerülő betegek csökkent kivizsgálási időablaka nem befolyásolta negatívan a többi, nem onkológiai beteg diagnosztikai hozzáférhetőségét. A betegek kéréseit 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.***

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. Az IT fejlesztés legnagyobb kihívását az jelentette, hogy összeköttetést építsenek ki az OncoLogistic és más medikai IT rendszerek között az intézményen belül. A programmal kapcsolatos hiányosságokat elemezve az látszott, hogy a problémák nagy része a HIS rendszerekkel kialakított kapcsolati-, illetve illesztési problémákra vezethetők vissza. Legeredményesebb és leggyorsabb megoldásnak a menedzsmet 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.

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. 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.

Az OnkoNetwork rendszer a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban azzal a céllal került kialakításra, hogy időbeni, folyamatos és minőségbiztosítással rendelkező ellátást nyújtson a résztvevő intézmények ellátási körzetében azon betegek számára, akiknél felmerül

szolid daganat gyanúja illetve daganatos megbetegedés igazolódott. Az OnkoNetwork rendszerről kijelenthető, hogy 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.

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

Nemzetközi szakirodalmi áttekintés során 5 adatbázis (*PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, LISTA és Library of Congress*) került átvizsgálásra. Ezen adatbázisok áttekintése összehasonlítás céljából történt a pancreas rosszindulatú daganatos folyamatainak kezelése késésének valamint a betegek gyógyulásának összefüggéseiről, betartva a *Nemzetközi Áttekintések és Metaanalízisek Preferált Beszámolási (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA)* irányelveit. 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 cikke kiterjedt. A *LISTA (Library, Information Science & Technology Abstracts)* és a *Kongresszusi Könyvtár (Library of Congress)* keresések a hasnyálmirigyekkel kapcsolatos összes cikke vonatkoztak. 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. A cím- és kivonatszűrésen átesett összes bejegyzést két kutató olvasta végig azok teljes szövegében, valamint ellenőrizte megfelelésüket. Az alkalmassági kritériumok a teljes szöveges áttekintés szakaszában az olyan hasnyálmirigydaganattal kapcsolatos értekezések voltak, amelyek tartalmazzák az ellátás késedelmére vonatkozó adatokat és legalább egy következtetést, amelyet a késedelem függvényében lehetett levonni. Az azonosított bejegyzések minőségének értékelése a szisztematikus szakirodalmi áttekintések szerves részét képezi. A torzítás lehetséges kockázatát a randomizált és kontrollált vizsgálatokhoz használt *Cochrane-féle Minőségértékelési Eszközrendszer (Cochrane Collaboration Quality Assessment Tool)* és a *Nem Randomizált Vizsgálatok Módszertani Indexe (Methodological Index for NonRandomized Studies - MINORS)* segítségével került értékelésre.

Mindkét minőségértékelési eszközben a torzítás kockázatával kapcsolatos ítéleteket egyetlen értékelő szakember hozta meg, amit egy másik értékelő ellenőrzött le. A fenti általános torzításértékelő eszközökön túl pontosan felmérésre kerültek a korábban ebben a kutatási kontextusban leírt specifikus torzítások kockázatai.

A *Wait time paradox*-ból (várakozási idő paradoxona) adódó torzítás kockázata kizárásra került, amennyiben az ellátási késedelem időtartama véletlenszerűen került meghatározásra. A *Lead time bias* (átfutási idő torzítása) a túlélés látszólagos javulását tükrözi, amikor a túlélési időt természet tudományilag egy korábbi időponttól mérik. A *Lead time bias*-t kizártuk a túlélési elemzésekben, ahol az időmérés kezdőeseményére nem hatottak az ellátási késedelmek okozta különbségek. 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. A *Length bias* kizárásra került az olyan tanulmányoknál, ahol a kutatás végéig teljes mértékben nyomon követték a betegeket.

Összesen 18 hasnyálmirigydagánattal kapcsolatos vizsgálat volt alkalmas arra, hogy bekerüljön a szisztematikus áttekintésbe. 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. Számos tanulmány csak bizonyos késedelmi küszöbértékeket meghaladó arányokat jelentett, ugyanakkor a késedelem mediánértékének időbeli vagy országonkénti egyértelmű tendenciája nem volt kimutatható.

Kifejezetten a *Wait time paradox*-t egyik azonosított tanulmány sem említette. A *Lead time bias*-t 2 tanulmányban megfelelően kontrollálták, és ezek a tanulmányok a túlélési idő hosszát a tünetek jelentkezésétől, vagy a randomizálás idejétől kezdődően számolták. A *Length bias* nem fordulhat elő lemorzsolódás nélküli vizsgálatokban, azonban sok tanulmány kizárt minden olyan beteget az elemzések közül, akik nem fejezték be a diagnosztikai fázist vagy nem estek át műtéten vagy más kezelésem.

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. A feltételezett ok-okozati lánc paramétereinek kiigazítása egy kivétellel minden, többváltozós elemzésben megtörtént, felhívva vagy csökkentve a hosszabb ellátási késedelmek és a rosszabb prognózis összefüggését. A rendelkezésre álló adatok szerint ez a legnagyobb szisztematikus szakirodalmi áttekintés az ellátási késedelem és a hasnyálmirigyrákban

szenvedő betegek gyógyulásának összefüggéseiről. Összehasonlításképpen az összes szervspecifikus daganattal kapcsolatos késedelem legutóbbi szisztematikus áttekintése öt és kettő hasnyálmirigydaganattal kapcsolatos vizsgálatot tartalmazott. 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.

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 (pl. Tokuda és mtsai, Jooste és mtsai) statisztikailag szignifikáns paradox összefüggéseket is jelentett.

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 jár.

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 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.

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 publikálták.

A közelmúltban Deshwar és mtsai, egy releváns tanulmányt tettek közzé szisztematikus szakirodalmi áttekintésünk bevonási időszakán túl. 116 duktális hasnyálmirigy adenokarcinomás beteg adatainak retrospektív áttekintését készítették el, és megvizsgálták a betegek, a diagnosztika és a kezelések késedelmének összefüggését az operabilitás arányával. 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-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. 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 késedelemmel 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.

Figyelemreméltó 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 időszerűségének javítására irányuló programok egészségügyi-gazdasági szempontból nem értékelhetőek megbízhatóan a megfontolások nélkül. Tekintettel arra, hogy a korai diagnózist és kezelést a betegek hosszabb túlélésével hozzák összefüggésbe, a hasnyálmirigy-rák kezelés hosszabb késedelmének 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.

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

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 kohorszjött 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 beválasztás során kizárólag pancreas ductalis adenocarcinoma szövettani diagnózisokra lett szűkítve a beválogatás, az terápiás (elsősorban kemoterápiás) eltérésekből adódó esetleges betegség kimenetelek elkerülése céljából. Az elkészült „nyers adatbázist” 2 független vizsgáló többször is ellenőrizte minden egyes beteg részletes betegdokumentációja, adott esetben pathológiai 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.

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 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 dokumentációiból került ki. A leíró elemzések során χ^2 -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 terápia 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 háziorvos 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.

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.

A két vizsgálati kohorsz betegeinek túlélése a rendelkezésre álló adatok alapján került meghatározásra. Az intervenció 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 „látókörekből” kikerülő betegeket statisztikailag cenzoráltak az adott dátumtól.

Annak érdekében, hogy az OnkoNetwork program hatását a betegek állapotától és kezelésétől függetlenül lehessen vizsgálni, többváltozós Cox-regressziós elemzés történt. 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 stádiumok tekintetében (minden „rövidített” stádium esetében, St. I, St. II, St. III, St. IV) χ^2 -próba került elvégzésre. Egyik stádium esetében sem található szignifikáns különbség a két betegcsoport között.

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 ($p=0.03597479$).

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

Az OnkoNetwork túlélésre gyakorolt hatása, a súlyozott és nem-súlyozott betegcsoportok esetében egyváltozós és többváltozós Cox-regressziós modellel került vizsgálatra. A Kaplan-Meier analízis szignifikáns különbség mutatkozott az OnkoNetwork betegcsoport javára.

A többváltozós, súlyozott Cox-regressziós, teljes túlélési elemzés eredményei alapján a betegek túlélését szignifikánsan rontotta a diagnosis felállításakor 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.

7. 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 tény, hogy az európai és magyar lakosság folyamatosan öregszik, az adott folyamat egyre aggasztóbb méreteket ölt. A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, 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 időfaktorok pozitív hozadéka egyértelmű a klinikai kimenetel kapcsán (pl. melanoma malignum, gyomor-, epehólyag- és epeúti, bélrendszeri daganatok, agytumrok, 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 háziiorvosi 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 terápiáig 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.

8. 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 Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban 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.

9. Tudományos tevékenység

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; Csima, 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; Czipionka, 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

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 ONKOLÓGIA 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.

10. 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 munkájára, 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 segítsége mellett tanácsaival, javaslataival támogatott.

Prof. Dr. Repa Imre – Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, stratégiai vezető, társtémavezetőm, 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 pótolhatatlan segítséget nyújtott. 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 Káposztás Zsolt** főorvos Úrnak, aki nemzetközileg is elismert szakembere a hasnyálmirigy sebészetnek.

Ezúton is köszönöm **Prof. Dr. Hunyady Béla** főorvos úr által 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, akik 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 kisleányomnak **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.