

Szemfelszíni daganatok modern diagnosztikája és kezelési  
lehetőségei

Doktori (Ph.D.) – értekezés tézisei

Dr. Kozma Kincső Boglárka

Gyógyszertudományok Doktori Iskola  
Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika  
Programvezető: Prof. Dr. Hegyi Péter  
Témavezető: Dr. Szalai Eszter

Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT

Pécs

2026

## 1. Bevezetés

A humán szaruhártya a szemgolyó külső rostos burkának az elülső része, amely óraüvegszerűen kapcsolódik az ínhártyához, amelyet a transzparens és gazdagon erezett kötőhártya borít. Emberben mind a szaru-, mind a kötőhártya (összefoglaló nevén: szemfelszín) érintett lehet bizonyos jó- és rosszindulatú daganatos megbetegedésekben. A szemfelszíni tumorok három típusát különböztetjük meg: epiteliális tumorok (melanocitás és nem melanocitás tumorok), stromalis daganatok (vaszkuláris, fibrózus, neurális, histiocitás, miogén, lipomatozus, limfoproliferatív, choristoma) és a szekunder, illetve metasztatikus daganatok.<sup>1,2</sup> Jóllehet ezen daganatok ritkán fordulnak elő; a szemfelszíni laphám neoplázia incidenciája (OSSN) 0,1-35 eset / 1000000 fő míg a conjunctiva melanoma incidenciája 0,06-1,5 eset / 1000000 fő, a betegek morbiditására, valamint mortalitására is jelentős hatással vannak.<sup>3,4</sup> Klinikai tapasztalataink alapján egyre fiatalabb életkorban diagnosztizálunk rosszindulatú kötőhártya daganatokat.<sup>3</sup>

A korai és pontos diagnózis elengedhetetlen a megfelelő kezelési modalitás kiválasztásában és a további egészségkárosodás megelőzésében. Standard diagnosztikában hagyományosan az excíziós biopszia és szövettan játszanak szerepet, a klinikai vizsgálaton alapuló diagnózis rendszerint nehézkes és bizonytalan. Magas felbontású in vivo képalkotó berendezések, mint az in vivo konfokális mikroszkópia (IVCM) és az elülső szegmentum swept source optikai koherencia tomográfia (SS-OCT), valós időben képesek szövet- és sejtszintű felvételeket képezni biológiai rendszerekről, így a könnyen hozzáférhető szaru- és kötőhártyáról is.<sup>5,6</sup> Az utóbbi években a mesterséges intelligencia (MI) alapú automatizált rendszerek egyre nagyobb teret kapnak a szemészeti diagnosztikában.<sup>7</sup>

A szemfelszín rosszindulatú daganatainak kezelése hagyományosan a sebészi excíziót (széles ép széllel és „no touch” technikával) jelentette kiegészítő krioterápiával.<sup>1,2</sup> Azonban a recidíva nagy arányú előfordulása, illetve a reoperáció limbális össejt-elégtelenséget magában hordozó veszélye miatt a gyógyszeres kezelés egyre elterjedtebbé vált.<sup>8</sup> A helyi farmakoterápia (kemo-, illetve immunterápia) mind önmagában, mind a sebészi beavatkozást kiegészítve alkalmazható.<sup>8,9</sup>

## 2. Célkitűzés

Kutatásunk célja a szemfelszíni daganatok modern diagnosztikai és terápiás lehetőségeinek komplex vizsgálata, kiemelt figyelmet fordítva a szemfelszíni laphám neopláziára. A kutatás három egymást kiegészítő irányban törekszik a diagnosztikus és terápiás döntések támogatására:

1. Sebészi excízió és topikális farmakoterápiás szerekkel (IFN, MMC, 5-FU) való kezelés hatékonyságának összehasonlításából irodalmi áttekintést és meta-analízis készítettünk. Ezen adatok függvényében elemezzük a betegség lefolyását és kimenetelét a különböző kezelési csoportokban.
2. A swept-source optikai koherencia tomográfia szerepének vizsgálata a szemfelszíni elváltozások differenciáldiagnosztikájában, különös tekintettel a benignus, gyulladós és malignus folyamatok elkülönítésére. Az SS-OCT-vel nyert különböző szemfelszíni elváltozások jellemzőinek összehasonlítása a szövettani eredményekkel. A cél a technika diagnosztikai értékének meghatározása és prediktív morfológiai markerek azonosítása.
3. Mesterséges intelligencián alapuló módszer kidolgozása in vivo konfokális mikroszkópia alkalmazásával a szemfelszíni laphámneoplázia elkülönítésére más szemfelszíni elváltozásoktól, valamint különböző, ismert mesterséges intelligencia alapú algoritmusok diagnosztikai teljesítményének összehasonlítása.

### 2.1. Kutatómunka fő feltevései

1. Feltételezzük, hogy a topikális farmakoterápia, úgy mint interferon alfa 2b, mitomycin C és 5-fluorouracil hatékony és biztonságos kezelési alternatívát jelent a szemfelszíni daganatok, különösen a szemfelszíni laphámneoplázia esetén, az arany standardként alkalmazott sebészi excízió mellett.
2. Feltételezzük, hogy a swept-source OCT képes azonosítani azokat a strukturális eltéréseket, amelyek lehetővé teszik a szemfelszíni daganatok differenciálását egymástól, valamint nem daganatos elváltozásoktól, és kvantitatív paraméterei prediktív értékkel bírnak az OSSN diagnosztikájában.
3. Feltételezzük, hogy a mesterséges intelligencián alapuló képfeldolgozó algoritmus képes az OSSN-re jellemző mikroszkópos mintázatok felismerésére IVCM-képeken, ezzel támogatva az objektív, gyors és pontos diagnózist a klinikai gyakorlatban.

### **3. Anyagok és Módszerek**

#### **3.1. Topikális farmakoterápiás kezelés a szemfelszíni laphám-neopláziák esetében: irodalmi áttekintés és meta-analízis**

Meta-analízist végeztünk a population intervention-control-outcomes (PICO) módszer segítségével. Olyan tanulmányokat kerestünk, ahol a páciensek szemfelszíni laphám-neopláziával voltak diagnosztizálva (P). Valamint kezelésként lokális topikális farmakoterápiás szert (IFN, MMC vagy 5-FU) alkalmaztak vagy az elváltozást sebészeti excízióval távolították el és ezt a két módszert összehasonlították (I és C). Klinikai sikerességet, recidívát és mellékhatásokat (hiperémia, fájdalom, keratopátia limbális össejt-elégtelenséggel vagy nélküle, szemszárazság valamint szisztémás betegségek) vizsgáltunk a különböző kezelési módszerek esetében.

*Keresési és szelekciós módszer:*

Elektronikus adatbázisokat, mint Medline, Embase és Cochrane Central Register of Controlled Trials, szisztematikusan áttekintettünk, témánknak megfelelő releváns publikációk után kutatva, egy összetett, több tagból álló keresésikulcs segítségével, melyet többszöri keresések alkalmával optimalizáltunk.

A keresés eredményezte cikkeket EndNote program segítségével feldolgoztuk. Duplikátum szűrést végeztünk, majd a cikkeket egyesével cím, absztrakt és teljes szöveg alapján szelektáltuk ki. A szelekciót két szerző külön-külön végezte el.

Az adatokat többféle szempont alapján gyűjtöttük ki minden közleményből: esetszámok, demográfiai adatok, kezelési módszer, klinikai sikerráta, recidíva, valamint komplikációk.

A protokolt sikeresen regisztráltuk a PROSPERO adatbázisban.

Topikális farmakoterápiás szerek alkalmazását összehasonlítottuk sebészi excízióval klinikai sikerráta és recidíva alapján, ezekből statisztikai számításokat végeztünk. Eredményeinket erdő- és tölcsérdiagramok segítségével jelenítettük meg.

#### **3.2. A swept-source optikai koherencia tomográfia differenciáldiagnosztikai jelentősége a szemfelszíni elváltozásokban**

A retrospektív tanulmány célja a különböző szemfelszíni elváltozások jellemzőinek elemzése elülső szegmentum optikai koherencia tomográfia segítségével, és ezeknek a jellemzőknek az

összehasonlítása a szövettani elváltozásokkal. Az elülső szegmentum képalkotását egy nagy felbontású, swept-source (söpörő fényforrású) Fourier-tartományú OCT-rendszerrel (ANTERION, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Németország) végeztük, 1310 nm hullámhosszú lézerforrással. Minden esetben incíziós vagy excíziós biopsziát végeztünk, a nyert mintát szövettani vizsgálatra küldtük. A szövettani metszeteket hematoxin-eozin (H&E) festéssel preparálták, immunhisztokémiai (IHC) analízishez pedig Ki-67 és p40 markereket alkalmaztak. A réslámpás vizsgálaton alapuló klinikai diagnózist összevetettük az elváltozás optikai koherencia tomográfias jellemzőivel és a szövettani eredménnyel. Minden esetben a réslámpás vizsgálatot és a fényképes dokumentációt az OCT-felvételek áttekintése előtt végeztük el és elemeztük, előzetes klinikai diagnózis felállítására céljából. Ezt követően az OCT-értékelés önállóan, a szövettani eredmények ismerete nélkül történt. A szövettani elemzés minden esetben utolsó lépésként zajlott. Ez a lépésenkénti értékelés lehetővé tette az egyes diagnosztikus módszerek pontosságának torzításmentes összehasonlítását.

### **3.3. Mesterséges intelligencia alkalmazása a szemfelszíni laphám neoplázia diagnosztikájában in vivo konfokális mikroszkóp segítségével**

Az adatbázisunk 2 774 IVCN képből állt, melyeket öt osztályba soroltunk: OSSN (745 kép), normál szaruhártya (1 559 kép), melanoma (270 kép), pterygium (115 kép) és keratitis (85 kép). A betegenkénti elosztás biztosította, hogy a tanító és validációs adatkészletek között ne legyen átfedés, ezáltal megelőzve a túltanulást és a modell betegspecifikus jellemzőkre való rátanulását. Az OSSN csoportban 745 kép szerepelt, amelyek OSSN elváltozásokat tartalmaztak, míg a nem-OSSN csoportba pterygium, keratitis, kötőhártya melanoma és normál szaruhártya tartozott; nem-OSSN elváltozások összesen 2029 képen voltak jelen. Három mélytanulási modellt képeztünk ki: ResNet50V2, Yolov8x, VGG19, és ezek teljesítményeit hasonlítottuk össze. Célja az egészséges és a patológiás IVCN-képek megkülönböztetése, az OSSN-hez kapcsolódó jelek osztályozása ("csillagos égbolt", hiperkeratózis, mitózis és megnagyobbodott irreguláris epitelsejtek), betegspecifikus jelzők megtalálása az IVCN felvételeken, valamint a sejtek nagy pontosságú osztályozása.

Az osztályegyensúly javítása érdekében egy új, négyzet alapú adataugmentációs stratégiát dolgoztunk ki. A modellek döntési folyamatait Shapley-értékek és Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) elemzés segítségével értelmeztük, ezzel növelve az algoritmusok átláthatóságát.

## 4. Eredmények

### 4.1. Topikális farmakoterápiás kezelés szemfelszíni laphám-neopláziák esetében: irodalmi áttekintés és meta-analízis

Keresési kulcsunk összesen 7859 közleményt eredményezett. Duplikátum szűrést végeztünk manuálisan, valamint a program segítségével, így 5669 közlemény maradt a témában. Ezt követően a cikkeket egyesével cím alapján szelektáltuk ki, mely után 1129 cikk maradt. Ezt követte az absztrakt szerinti szelekció, mely után 59 teljes közleményt néztünk át, ami alapján 7 cikket választottunk ki adatfeldolgozásra.

Az adatokat többféle szempont alapján gyűjtöttük ki minden cikkből: esetszámok, demográfiai adatok, kezelési módszer, klinikai sikerráta, recidíva, valamint komplikációk.

A kvalitatív szintézisbe négy közleményt választottunk be, valamint további három közleményt felhasználtunk a kvantitatív szintézishez. A négy kohorsz vizsgálatban összesen 159 szemfelszíni laphám neopláziával diagnosztizált beteg szerepelt. A kvantitatív szintézisben pedig összesen 318 beteg volt beválasztva. A kvantitatív szintézisbe olyan cikkeket válogattunk be, ahol a sebészi excízió eredményességét hasonlítják össze a topikális farmakoterápiás szerekekkel elért eredményekkel klinikai sikerráta és recidíva alapján. A kvalitatív szintézisbe pedig még három olyan közleményt is beválogattunk, amiben különböző farmakoterápiás szereket egymással hasonlítanak össze, itt a kezeléseket utáni komplikációkat is vizsgáltuk.

A meta-analízisbe beválogatott publikációk eredményei konzisztensnek bizonyultak. A statisztikai analízis nem mutatott szignifikáns eltérést a klinikai sikeresség szempontjából a topikális farmakoterápia és a sebészi excízió esetében, [esélyhányados (EH): 0,785; konfidencia intervallum (KI): 0,130-4,736;  $p = 0,792$ ]. Nem találtunk szignifikáns különbséget a sebészi excízió és topikális farmakoterápia között a recidívát tekintve (EH: 0,746; KI: 0,213-2,609;  $p = 0,646$ ). A leggyakrabban észlelt mellékhatás a szemszárazság volt a különböző kezelési módszereket tekintve. A legmagasabb százalékban (59%) a száraz szem sebészi excízió alkalmazása esetében alakult ki.

## 4.2. A swept-source optikai koherencia tomográfia differenciáldiagnosztikai jelentősége a szemfelszíni elváltozásokban

Harminchét beteg (19 férfi és 18 nő) 38 szemét vontuk be a vizsgálatba. Az átlagéletkor  $60,36 \pm 17,29$  év volt (8 és 85 év között). Huszonhét betegnél excíziós, 10 betegnél incíziós biopsziát végeztünk. Tizenhárom elváltozás pigmentált volt és 25 nem-pigmentált. Az OCT-felvételek elemzése alapján 11 elváltozás érintette a hámat, amelyből 5 esetben csak hám érintettség volt jelen. Hat esetben mind az epitelium, mind pedig a szubepitelium érintett volt, továbbá huszonhét esetben az elváltozás csak a szubepiteliumra terjedt ki. Az esetek 57%-ban (6/11) a szövettani diagnózis és az OCT felvétel korrelált az epiteliális érintettség esetében, a szubepiteliális érintettség esetében ez az érték már 84% volt (28/33). Huszonöt esetben (65%) a klinikai diagnózis megegyezett a szövettani eredménnyel. Tizehárom esetben (35%) a klinikai gyanú eltért a végleges szövettani diagnózistól. Ezen 13 eset közül 8 esetben a nagyfelbontású OCT-vizsgálat eredményei összhangban voltak a szövettani lelettel. Öt esetben az OCT nem befolyásolta a réslámpás vizsgálaton alapuló klinikai gyanút.

A szövettani vizsgálatok alapján 7 daganat malignusnak bizonyult (megoszlás szerint 2 melanóma malignum, 3 conjunctivális limfóma és 2 laphámrák), míg 4 elváltozás premalignus természetű volt (2 primer szerzett melanózis és 2 corneális intraepiteliális neoplázia). Három elváltozás gyulladáshoz vezetett, a fennmaradó esetek pedig benignus növedékek voltak: 10 conjunctivális naevus, 3 laphámpapillóma, 5 pterygium, 2 conjunctivális inklúziós ciszta, 1 granulációs szövet, 1 Salzmann-féle noduláris degeneráció, 1 limfangiectazia és 1 conjunctivális vénás tó.

Tíz elváltozás esetében volt kimutatható a szaruhártya érintettsége. Három elváltozás a fornixot, további három a tarzális conjunctivát érintette, míg négy esetben a képlet elérte a carunculát is. Cisztózus képletek összesen 13 esetben voltak megfigyelhetők különböző etiológiai háttérrel. Nyolc esetben a ciszták intralézionálisan, míg öt esetben extralézionálisan helyezkedtek el. Hat esetben, ahol mind az epiteliális, mind a szubepiteliális réteg érintett volt, a klinikai és a szövettani diagnózis nem egyezett meg. Ez az eltérés különösen szembetűnő volt a benignus, premalignus és malignus elváltozások elkülönítésében. Ezen esetek közül kettőben az OCT-leletek sugallták a szövettani diagnózist.

Alcsoport elemzés történt a pigmentált és nem pigmentált elváltozások elkülönített értékelésére. A pigmentált alcsoportba 13 beteg tartozott (6 férfi és 7 nő), átlagéletkoruk  $40,07 \pm 21,65$  év volt (tartomány: 8–75 év). A szövettani vizsgálat 10 benignus, 2 premalignus

és 1 malignus elváltozást igazolt, köztük 9 conjunctivális naevust, 1 vénás tavat, 2 primer szerzett melanóvizist és 1 PAM talaján kialakult atípusos melanómát. A klinikai és szövettani diagnózis 11 esetben egyezett meg, míg a fennmaradó 2 esetben az OCT-lelet mutatott összhangot a szövettani eredménnyel. A nem pigmentált alcsoportban 25 beteg került elemzésre, köztük 13 férfi és 12 nő, átlagéletkoruk  $64,52 \pm 12,85$  év volt (tartomány: 41–85 év). A szövettani értékelés 17 benignus, 2 premalignus és 6 malignus elváltozást azonosított. A diagnózisok megoszlása a következő volt: 2 conjunctivális ciszta, 1 conjunctivális naevus, 3 laphámpapillóma, 5 pterygium, 3 gyulladással eredetű elváltozás, 1 nyirokértágulat, 1 granulációs szövet, 1 Salzmann-féle noduláris degeneráció, 2 conjunctivális intraepiteliális neoplázia, 2 laphámcarcinóma, 3 limfóma és 1 amelanotikus melanóma. A klinikai és szövettani diagnózis 14 esetben egyezett meg, míg a fennmaradó 11 eset közül 6-ban az OCT-leletek támogatták a szövettani diagnózist.

#### **4.3. Mesterséges intelligencia alkalmazása a szemfelszíni laphám neoplázia diagnosztikájában in vivo konfokális mikroszkóp segítségével**

##### *Az egészséges és kóros IVCN-képek osztályozási eredményei*

Az első bináris osztályozási feladatban mindhárom modell (Resnet50V2, Yolov8x és VGG19) 90% feletti pontosságot ért el. Mind a ResNet50V2, mind a Yolov8x 99%-os F1-értéket mutatott, míg a VGG19 több fals negatív értéket produkált, ami jelentősen csökkentette az F1-értékét.

##### *Az OSSN-hez kapcsolódó IVCN eltérések osztályozási eredményei*

A téglalap-jelölések négyzetekre bontásával sokat javítottunk a képzési és validálási eredményeken, de a modell átlagos pontossága még mindig 50% körül volt. Az összes OSSN-hez kapcsolódó eltérést egy csoportba gyűjtöttük, míg a nem OSSN-eredetű eltérések képezték a másik osztályt. Ezzel a megközelítéssel a ResNet50V2 modell 92%-os F1-pontosságot ért el, a Yolov8x esetében ez az érték 95% volt. A VGG19 ugyan a legalacsonyabb F1-értéket produkálta ebben a feladatban, de a 89%-os teljesítménye még mindig elfogadhatónak tekinthető.

##### *A betegség-specifikus képek osztályozási eredményei*

Mindhárom modell jó teljesítményt mutatott a betegség-specifikus OSSN-diagnózisú képek osztályozásában. A legmagasabb F1-pontszámértéket a ResNet50V2 produkálta, tehát a 3

betanított modell közül ez az a modell, amely a leginkább a betegspecifikus jellemzőkre fókuszál. Eközben a VGG 14%-kal rosszabbul teljesített ebben a feladatban. A ResNet50V2 adta a legjobb eredményt, a VGG19 pedig a legrosszabb eredményt az egészséges alanyok osztályozási feladatában. A különbségek azonban itt sokkal nagyobbak a modellek között. Ezen eredmények alapján úgy tűnik, hogy a ResNet50V2 a legérzékenyebb a betegspecifikus jellemzőkkel szemben. A Yolov8x és a VGG-19 kevésbé érzékeny lehet, ezek olyan képeken teljesíthetnek jobban, amelyeket nehezebb konkrét betegekhez rendelni

#### *A sejtek osztályozási eredményei*

Mindhárom modell az F1-értékek 85%-ánál magasabb értéket produkált. A legjobb eredményeket a VGG19 modell érte el 90%-os F1-értékkal. A VGG19 pontossági és vesztességgörbéi nem mutattak túllilleszkedést, tehát a képzési folyamat sikeres volt. Az eredmények alapján a sejtszintű osztályozásra képzett modellek képesek a legstabilabb eredményeket produkálni az OSSN azonosítási problémában. Modelljeink pontosságát tovább növelte a sejtszintű eredmények aggregálása. Mindhárom modell F1-pontszáma meghaladta a 90%-ot. Ennek köszönhetően az OSSN-képek pontosan elkülöníthetők azoktól az IVCN-felvételektől, amelyeket a sejtszintű osztályozás nem sorolt az egészséges kategóriába. Ebben az esetben a modellek teljesítménymutatói rendkívül hasonló értékeket mutattak.

#### *Shapley-értékek*

A Shapley-értékek elemzése azt mutatta, hogy a modell döntéseit nem egy-egy pixel határozza meg, hanem a képi információk összessége. A legfontosabb területek a sejtek szélei és a sejtmag régiója voltak, ahol a szín- és alakinformációk nagy szerepet játszanak.

#### *UMAP-elemzés*

Az UMAP-elemzés szerint a neurális hálózat döntései több tényező együttes hatásán alapulnak. A projekciók során a klaszterek elkülönültek, de részleges átfedések megfigyelhetők voltak, ami azt jelzi, hogy a pontos osztályozás a különböző jellemzők kombinációjából származik, nem pedig egyetlen kiemelt mintázatból.

## 5. Diszkusszió

A szemfelszíni daganatok diagnosztikája és kezelése az elmúlt években jelentős szemléleti és technológiai átalakuláson ment keresztül. A hagyományos, főként klinikai megfigyelésen és excíziós, valamint incíziós biopszián alapuló megközelítéseket egyre inkább kiegészítik vagy részben felváltják korszerű, noninvazív képalkotó eszközök, valamint célzott topikális terápiák. Az utóbbi időben a mesterséges intelligencia eszköztára is megjelent a szemészetben, új perspektívát nyitva a differenciáldiagnosztika és az automatizált értékelés terén.<sup>10</sup>

A jelen értekezésben bemutatott három kutatás ezeket a fejlődési irányokat integrálja; a diagnosztikai képalkotás szerepének pontosítása, az új technológiák, elsősorban a mesterséges intelligencia bevonása, valamint a terápiás lehetőségek hatékonyságának elemzése, egy átfogóbb, pontosabb betegellátási modell kialakítása érdekében.

A swept-source optikai koherencia tomográfia napjainkban az egyik legelterjedtebb nem invazív vizsgálati módszer a szemfelszíni daganatok diagnosztikájában. A nagy felbontású elülső szegmentum OCT megbízhatóan képes az OSSN felismerésére, melyet többek között az epithelium megvastagodása, fokozott hiperreflektivitása, valamint az egészséges és kóros szövet közötti élesen elkülönülő hirtelen átmenet jellemez.<sup>11</sup> Megfigyeléseink szerint a vizsgált szemfelszíni elváltozások OCT-jellemzői hasonlóak voltak a szakirodalomban közöltekhez.<sup>12</sup> Mivel az IVCN egy noninvazív képalkotó eljárás, amely nagy mennyiségű, kiváló minőségű képi adat előállítását teszi lehetővé, ideális forrást biztosít a mesterséges intelligencia modellek tanításához és fejlesztéséhez.<sup>13</sup> Az IVCN-alapú mesterséges intelligencia modellünk nagy pontossággal tudta azonosítani az OSSN-t. Emellett a sejtszintű osztályozási eredmények visszavetíthetők voltak képszintre és betegszintre is. Az IVCN-felvételekben rejlő betegspecifikus információk ígéretes lehetőséget kínálnak a személyre szabott diagnosztika és a kezelések nyomon követése terén az szemészeti onkológiában.

A kezelési lehetőségek közül a topikális farmakoterápia egyre nagyobb hangsúlyt kap a klinikumban és kutatásokban.<sup>14</sup> Az általunk végzett metaanalízisben az 5-FU, a MMC és az IFN hatékonyságát és tolerálhatóságát hasonlítottuk össze a sebészi kimetszéssel. Az eredményeink alátámasztják, hogy a helyi farmakoterápia ugyanolyan hatékony és jól tolerálható, mint a sebészi kimetszés a klinikai sikeresség, a recidíva arány és a szövődmények tekintetében OSSN-ben szenvedő betegek esetében.

Eredményeink rávilágítanak arra, hogy a szemfelszíni daganatok diagnosztikája és kezelése a modern képalkotó technológiák, a mesterséges intelligencia és a nem invazív terápiás

megközelítések integrálásával egyre pontosabbá, biztonságosabbá és személyre szabottabbá válik.

## **6. Új eredmények összefoglalása**

Tanulmányaink eredményei a szemfelszíni daganatok modern diagnosztikájának és kezelésének többdimenziós fejlődési irányait demonstrálják.

- A swept-source elülső szegmens OCT alkalmazásával igazoltuk, hogy a módszer nagy felbontásban képes ábrázolni a szemfelszíni elváltozások szerkezetét, mélységét és kiterjedését, ezáltal jelentős differenciáldiagnosztikai értékkel bír, és hozzájárul a praemalignus és malignus léziók korai felismeréséhez.
- Az in vivo konfokális mikroszkópián alapuló mesterséges intelligencia-modellünk bizonyította, hogy kis adathalmaz mellett is lehetőség nyílik a szemfelszíni laphámneopláziára jellemző sejtmorfológiai eltérések nagy pontosságú, objektív és automatizált azonosítására, amely a jövőben a diagnosztika és a terápiás döntéshozatal megbízható támogatását biztosíthatja.
- Szisztematikus áttekintésünk és meta-analízisünk eredményei megerősítették, hogy a topikális farmakoterápia hosszú távú hatékonysága és recidíva aránya nem marad el a sebészi excízió eredményeitől, így biztonságos, nem invazív terápiás alternatívát jelent a klinikai gyakorlatban.

## 7. Irodalomjegyzék

1. Honavar SG, Manjandavida FP. Tumors of the ocular surface: A review. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63: 187-203.
2. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49: 3-24.
3. Dalvin LA, Salomão DR, Patel SV. Population-based incidence of conjunctival tumours in Olmsted County, Minnesota. *Br J Ophthalmol.* 2018; 102: 1728-34.
4. Zhou C, Wang Y, Jia R, et al. Conjunctival Melanoma in Chinese Patients: Local Recurrence, Metastasis, Mortality, and Comparisons With Caucasian Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58: 5452-9.
5. Parrozzani R, Lazzarini D, Dario A, et al. In vivo confocal microscopy of ocular surface squamous neoplasia. *Eye (Lond).* 2011; 25: 455-60.
6. Messmer EM, Mackert MJ, Zapp DM, et al. In vivo confocal microscopy of pigmented conjunctival tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 244: 1437-45.
7. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol.* 2019 Feb;103(2):167-175.
8. Shields CL, Kaliki S, Kim HJ, et al. Interferon for ocular surface squamous neoplasia in 81 cases: Outcomes based on the American Joint Committee on Cancer classification. *Cornea* 2013; 32: 248-56.
9. Karp CL, Galor A, Chhabra S, et al. Subconjunctival/perilesional recombinant interferon a2b for ocular surface squamous neoplasia: A 10-year review. *Ophthalmology* 2010; 117: 2241-6.
10. Bansal R, Honavar SG. Oncological principles in the management of ocular surface squamous neoplasia - A Review. *Indian J Ophthalmol.* 2025;73(2):173-190.
11. Greenfield JA, Scherer R, Alba D, et al. Detection of Ocular Surface Squamous Neoplasia Using Artificial Intelligence With Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2025 May;273:182-191.
12. Ong SS, Vora GK, Gupta PK. Anterior Segment Imaging in Ocular Surface Squamous Neoplasia. *J Ophthalmol.* 2016;2016:5435092.
13. Kryszan, K. Wylęgała, A. Kijonka, et al. Artificial-Intelligence-Enhanced Analysis of In Vivo Confocal Microscopy in Corneal Diseases: A Review. *Diagnostics* 2024, 14, 694.

14. Sepulveda R, Pe'er J, Midena E, et al. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia: current status. Br J Ophthalmol. 2010 May;94(5):532-5.

## **8. Tudományos közlemények és kongresszusi előadások jegyzéke**

### **Értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények:**

1. Kozma K, Kajtár B, Orosz ZZ, Nagy B, Csutak A, Szalai E. Differential diagnostic importance of swept-source optical coherence tomography in ocular surface lesions : Swept-source OCT in ocular surface lesions. BMC Ophthalmol. 2025 May 22;25(1):307. doi: 10.1186/s12886-025-04137-1. PMID: 40405099; PMCID: PMC12100801. Impact Factor: 1.7; Q2
2. Kozma K, Jánki ZR, Bilicki V, Csutak A, Szalai E. Artificial intelligence to enhance the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia. Sci Rep. 2025 Mar 20;15(1):9550. doi: 10.1038/s41598-025-94876-4. PMID: 40108432; PMCID: PMC11923146. Impact Factor: 3.9; Q1
3. Kozma K, Dömötör ZR, Csutak A, Szabó L, Hegyi P, Erőss B, Helyes Z, Molnár Z, Dembrovszky F, Szalai E. Topical pharmacotherapy for ocular surface squamous neoplasia: systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2022 Aug 20;12(1):14221. doi: 10.1038/s41598-022-18545-6. PMID: 35987957; PMCID: PMC9392743. Impact Factor: 4.6; D1

### **Értekezés alapjául szolgáló kongresszusi előadások:**

1. Kozma K, Kajtár B, Csutak A, Szalai E. A swept-source optikai koherencia tomográfia differenciáldiagnosztikai jelentősége a szemfelszíni elváltozásokban. Magyar Szemorvostársaság 2024. Évi Kongresszusa, Eger, 2024 június.
2. Kozma K, Jánki ZR, Bilicki V, Csutak A, Szalai E. Mesterséges intelligencia alkalmazása a szemfelszíni laphám neoplázia diagnosztikájában in vivo konfokális mikroszkóp

segítségével. Magyar Szemorvostársaság 2023. Évi Kongresszusa, Bükkfürdő, 2023 június.

3. Kozma K, Jánki ZR, Bilicki V, Csutak A, Szalai E. Artificial intelligence for the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia using in vivo confocal microscopy. ARVO Annual Meeting, USA, Louisiana, New Orleans, 2023 április
4. Kozma K, Dömötör RZ, Csutak A, Hegyi P, Dembromvszky F, Szalai E. Topikális farmakoterápia szemfelszíni laphám-neopláziák esetén: irodalmi áttekintés és meta-analízis. Magyar Szemorvostársaság 2022. Évi Kongresszusa, Bükkfürdő, 2022 június.

#### **Egyéb tudományos közlemények:**

1. Vajda M, Szakó L, Hegyi P, Erőss B, Görbe A, Molnár Z, Kozma K, Józsa G, Bucsí L, Schandl K. Tenodesis yields better functional results than tenotomy in long head of the biceps tendon operations-a systematic review and meta-analysis. Int Orthop. 2022 May;46(5):1037-1051. doi: 10.1007/s00264-022-05338-9. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35254476; PMCID: PMC9001564. Impact Factor: 3.479; Q1

Elsőszerzős közlemények összesített impakt faktora: 10,2

Társszerzős közlemények impakt faktorával kiegészített összesített impakt faktor: 13,679

## 9. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet fejezem ki családomnak a türelemért és a támogatásért, amely nélkülözhetetlen volt e munka megszületéséhez.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Csutak Adrienne Professzornőnek, a PTE KK Szemészeti Klinika intézetvezető egyetemi tanárának, hogy a kutatások elvégzéséhez szükséges háttérrel megteremtette és a doktori értekezésem elkészítését intézetében lehetővé tette.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Szalai Eszter egyetemi docensnek, aki felkeltette érdeklődésemet a szemfelszín elváltozásai iránt, és végig aktívan segítette a kutatást elméleti és gyakorlati tanácsaival.

Mindemellett köszönet illeti Jánki Zoltánt és Bilicki Vilmost, a Szegedi Tudományegyetem Informatikai Intézet munkatársait, akik nélkül a mesterséges intelligencia alapú program nem jöhetett volna létre.

Köszönöm továbbá a Szemészeti Klinika valamennyi munkatársának, akik segítségemre voltak a betegek kiválasztása és vizsgálata során.