

Hibrid képalkotó eljárások alkalmazása immunológiai és daganatos betegségekben

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Bakos Annamária

Témavezető: Dr. med. habil. Besenyi Zsuzsanna, Ph.D.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

Nukleáris Medicina Intézet és Teranosztikus Központ

Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar

Fizika Doktori Iskola



Szeged

2026

Rövidítések jegyzéke.....	6
1. Bevezetés.....	9
1.1. Hibrid képalkotás	9
1.1.1. Pozitronemissziós tomográfia (PET).....	10
1.1.2. PET radionuklidok.....	10
1.1.3. Egyfoton-emissziós komputer tomográfia (SPECT).....	11
1.1.4. SPECT radionuklidok.....	12
1.1.5. Vizuális és kvantitatív értékelés	12
1.2. A hibrid képalkotás szerepe a klinikai gyakorlatban	13
1.2.1. Nagyér-vaszkulitiszek	13
1.2.1.1. Patomechanizmus.....	14
1.2.1.2. Klinikai jellemzők	15
1.2.1.3. Diagnózis.....	16
1.2.1.4. Radiofarmakonok	17
1.2.2. Preoperatív tervezés a májsebészetben	20
1.2.2.1. A máj szegmentális anatómiája.....	20
1.2.2.2. A máj primer és szekunder tumorai	21
1.2.2.3. Poszthepatektómias májelégtelenség	23
1.2.2.4. Globális májfunkció mérése.....	24
1.2.2.5. A májfibrózis kvantitatív értékelése.....	25
1.2.2.6. Komputer tomográfia alapú volumetria	26
1.2.2.7. A májfunkció értékelése nukleáris medicina módszereivel	26
1.2.2.8. Parenchima moduláció	28
1.2.3. Neuroendokrin tumorok	29
1.2.3.1. Szomatosztatin receptor képalkotás	29
1.2.3.2. Peptid-receptor radionuklid terápia	29
2. Célkitűzés	31

3. Anyag és módszer	32
3.1. A nagyér-vaszkulitisz [^{18}F]FDG-PET/CT-vizsgálata	32
3.1.1. Betegek	32
3.1.2. Leképezés	34
3.1.3. Vizuális értékelés.....	34
3.1.4. Kvantitatív értékelés	35
3.1.5. Statisztikai módszerek	35
3.2. Preoperatív vizsgálati módszerek kiterjesztett májreszekció előtt.....	36
3.2.1. Betegek, beválogatási kritériumok	36
3.2.2. Májfunkció preoperatív értékelése	36
3.2.2.1. Laboratóriumi pontrendszerek és ICG teszt.....	36
3.2.2.2. Májfibrózis mérése	37
3.2.3. Dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT-vizsgálat metodikája	37
3.2.3.1. Leképezés.....	38
3.2.3.2. Térfogati régiók kijelölése és májfiltrációs paraméterek számítása SPECT/CT alapján	38
3.2.3.3. Az FLR-funkcionális térfogatarány (FLR-FV%) és az FLR-térfogatarány (FLR-V%) meghatározása.....	41
3.2.3.4. Kontroll dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT-vizsgálat	41
3.2.4. A műtéti kimenetel értékelése	42
3.2.4.1. A post-hepatektómiás májelégtelenség definíciója	42
3.2.4.2. Morbiditás meghatározása.....	42
3.2.4.3. Mortalitás meghatározása.....	42
3.2.5. Statisztikai elemzés.....	43
4. Eredmények.....	44
4.1. [^{18}F]FDG-PET/CT alapú értékelés eredményei nagyér-vaszkulitiszben	44
4.1.1. Vizuális értékelés eredményei	44
4.1.2. Kvantitatív értékelés eredményei	47

4.1.3. Szteroid hatása az aktív nagyér-vaszkulitiszes betegcsoportban.....	48
4.1.4. Remisszió igazolása.....	49
4.1.5. Vértékei paraméterek eredményei	50
4.1.6. Klinikai követés eredményei	51
4.2. [^{99m} Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT-alapú funkcionális paraméterek klinikai jelentősége	52
4.2.1. Korreláció a globális májfunkciós paraméterekkel	53
4.2.2. PHLF előrejelzése ROC analízis alapján.....	53
4.2.3. Betegek, akiknél az elegendő FLR-ellenére a tervezett májreszekció nem valósult meg	56
4.2.4. Betegek, akiknél a nem megfelelő FLR arány miatt meg kellett változtatni az eredeti terápiás tervet.....	56
4.2.5. Parenchima modulációs eljárások hatása	57
4.2.6. Mortalitási és morbiditási eredmények.....	58
5. Esetbemutatás.....	59
5.1. Első preoperatív tervezés és műtéti eljárás	60
5.2. Második preoperatív tervezés és műtéti eljárás	64
5.3. Utánkövetés, betegségprogresszió és annak kezelése.....	65
5.4. Hisztopatológiai eredmények.....	70
6. Megbeszélés	73
6.1. [¹⁸ F]FDG-PET/CT-vel szerzett tapasztalataink az aktív nagyér-vaszkulitiszek diagnosztikájában.....	73
6.1.1. Hibaforrások	76
6.2. Dinamikus [^{99m} Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT szerepe a májreszekció preoperatív tervezésében.....	77
6.2.1. Hibaforrások	80
6.3. Hibrid képalkotó eljárások értékelése a pankreász neuroendokrin tumorok diagnosztikájában és kezelésében	81

6.3.1. Hibaforrások	87
7. Következtetések	88
8. Köszönetnyilvánítás	89
9. Irodalomjegyzék.....	90
10. Összefoglalás.....	109
10.1. Magyar nyelvű összefoglaló	109
10.2. Summary	112
11. Publikációs lista.....	116

Rövidítések jegyzéke

[¹⁸F]FDG: 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose, 2-[¹⁸F]-fluoro-2-dezoxi-D-glükóz

2D: two-dimensional, két dimenziós

2D-SWE: two-dimensional shear wave elastography, kétdimenziós nyíróhullám-elasztográfia

3D: three-dimensional, három dimenziós

^{99m}Tc: metastable technetium, metastabil technécium

ACR: American College of Rheumatology, Amerikai Reumatológus Kollégium

ALPPS: Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy, májmegosztással és portális vénalekötéssel végzett kétlépcsős hepatektómia

APRI: AST to Platelet Ratio Index, aminoszén-tartalom és vérlemezkeszám arányán alapuló index

ASGP-R: asialoglycoprotein receptor, aszialoglikoprotein-receptor

AUC: area under the curve, görbe alatti terület

BMI: body mass index, testtömegindex

BSA: body surface area, testfelszín

CCA: cholangiocarcinoma, kolangiokarcinóma

CgA: chromogranin A, kromogranin A

CI: confidence interval, konfidencia intervallum

CRLM: colorectal liver metastasis, kolorektális májmetasztázis

CRP: C-reactive protein, C-reaktív protein

CT: computed tomography, komputer tomográfia

CTP: Child-Turcotte-Pugh

CSC: cancer stem cells, daganatos őssejtek

DC: dendritic cell, dendritikus sejt

DVE: dual vein embolisation, kettős vénás embolizáció

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, Keleti Szövetkezeti Onkológiai Csoport

EMT: epithelial-mesenchymal transition, epitheliális-mezenchimális átmenet

ESMO: European Society for Medical Oncology, Európai Orvosi Onkológiai Társaság

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology, Európai Reumatológiai Társaságok Szövetsége

EUS-FNA: endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, endoszkópos ultrahang-vezérelt vékonytű-aspiráció

FLR: future liver remnant, jövőbeni májmaradvány

FLR-F: future liver remnant filtration, jövőbeni májmaradvány filtráció

FLR-FV: future liver remnant functional volume, jövőbeni májmaradvány funkcionális térfogat

FLR-V: future liver remnant volume, jövőbeni májmaradvány térfogat

FOV: field of view, látómező

GCA: giant cell arteritis, óriássejtes arteritisz

GEP-NET: gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, gasztroenteropankreatikus neuroendokrin tumor

GSA: galactosyl serum albumin, galaktozilált szérum albumin

HCC: hepatocellular carcinoma, hepatocelluláris karcinóma

ICG: indocyanine green, indocianin zöld

ICG-R15: indocyanine green retention rate at 15 min, indocianin zöld 15 perces retenció aránya

IFN- γ : interferon-gamma

IQR: interquartile range, interkvartilis tartomány

ISGLS: International Study Group of Liver Surgery, Májsebészeti Nemzetközi Kutatócsoport

kV: kilovolt

keV: kiloelectronvolt, kiloelektronvolt

LAR: long-acting repeatable, hosszú hatású, ismételtető

LEHR: low energy high resolution, alacsony energiájú nagy felbontású

mAs: miliamper secundum, miliamper szekundum

MELD-Na: Model for End-Stage Liver Disease-sodium, nátrium értékkel kiegészített végstádiumú májbetegség modell

MIP: maximum intensity projection, maximum intenzitás vetítés

MR: magnetic resonance, mágneses rezonancia

MRP2: Multidrug resistance-associated protein 2, multidrog rezisztencia protein 2

n: number, elemszám

NET: neuroendocrine tumor, neuroendokrin tumor

OATP1B1: organic anion transporting polypeptide 1B1, szerves aniont szállító polipeptid 1B1

OATP1B3: organic anion transporting polypeptide 1B3, szerves aniont szállító polipeptid 1B3

OS: overall survival, teljes túlélés

PanNET: pancreatic neuroendocrine tumor, pankreász neuroendokrin tumor

PDGF: platelet-derived growth factor,
vérlemezke eredetű növekedési faktor

PET: positron emission tomography,
pozitron-emissziós tomográfia

PFS: progression-free survival,
progresszió mentes túlélés

PHLF: post-hepatectomy liver failure,
poszthepektómiás májelégtelenség

PKD1: protein kinase D1, protein kináz
D1

PRRT: peptide receptor radionuclide
therapy, peptid receptor radionuklid terápia

PVE: portal vein embolisation, portális
véna embolizáció

PVL: portal vein ligation, portális véna
ligatúra

PVO: portal vein occlusion, portális véna
oklúzió

RFA: radiofrequency ablation,
radiofrekvenciás abláció

ROC: receiver operating characteristic,
vevő működési karakterisztika

ROI: region of interest, érdeklődési terület

SE: standard error, standard hiba

SPECT: single photon emission computed
tomography, egyfoton-emissziós komputer
tomográfia

SSTR: somatostatin receptor,
szomatosztatin receptor

SUV: standardized uptake value,
standardizált felvételi érték

TA: Takayasu-arteritis, Takayasu-arteritisz

TAC: time activity curve, idő-aktivitás
görbe

TL-C: total liver counts, teljes máj
beütésszám

TL-F: total liver filtration, teljes máj
filtrációja

TNM: tumor-node-metastasis, tumor-
nyirokcsomó-metasztázis

TSPO: Translocator protein, transzlokátor
protein fehérje

UH: ultrahang

VOI: volume of interest, érdeklődési
térfogat

We: Westergren, vörösvértest-süllyedés

1. Bevezetés

1.1. Hibrid képalkotás

Az orvosi képalkotás és a radiofarmakológia fejlődését két tudós felfedezése készítette elő a 19. század végén. Wilhelm Conrad Roentgen 1895-ben fedezte fel az X-sugarakat, mely mérföldkönek számított, mivel először nyújtott betekintést a test belső szerkezetébe. Henri Becquerel 1896-ban kimutatta, hogy bizonyos természetes anyagok sugárzást bocsátanak ki, jelenlétük detektálható. Marie Curie és Pierre Curie pedig igazolta, hogy az urán és a polónium is rendelkezik ezzel a tulajdonsággal, és ezt a jelenséget radioaktivitásnak nevezték el. Hamarosan világossá vált, hogy ezek a sugárzások számos tudományos területen, többek között az orvostudományban is alkalmazhatók. Hevesy György kidolgozta a nyomjelző (tracer) elvet, melynek lényege, hogy radioaktív anyagot olyan kis mennyiségben tudunk az emberi testbe juttatni, hogy az ne zavarja a molekuláris folyamatokat, azonban eloszlása kimutatható, így a test anyagsere-funkcióiról pontos információt nyújt. Felfedezése, melyért 1943-ban Nobel-díjat kapott, kiváló lehetőséget kínál a diagnosztikában és a terápiában. [1] A hibrid nukleáris medicina képalkotás egyre nagyobb szerepet kap a diagnosztikában, mivel lehetővé teszi a különböző képalkotó módszerek kombinálását, ezáltal javítva a diagnosztikai pontosságot. A molekuláris képalkotás nem invazív módszer, amely az alkalmazott radioaktív vegyület nyomon követésével különböző biológiai, biokémiai folyamatok vizualizálását teszi lehetővé. A molekuláris képalkotó technikák általában magas kontrasztfelbontással, de alacsonyabb térbeli felbontással rendelkeznek a strukturális képalkotó módszerekhez képest, így a molekuláris és strukturális képalkotás kölcsönösen kiegészítik egymást. Jelenleg a legelterjedtebb hibrid képalkotó technológiák közé tartozik a pozitronemissziós tomográfia (PET) és a komputer tomográfia (CT), illetve az egyfoton-emissziós komputer tomográfia (SPECT) és CT rendszerek kombinációja. A hibrid képalkotás előnye, hogy egyidőben lehetővé teszi a funkcionális (PET vagy SPECT) és a morfológiai (komputer tomográfia-CT, mágneses rezonancia-MR) képalkotás során nyert információk egyesítését. Ez a kombináció segít a betegség aktivitásának megítélése mellett a pontos anatómiai lokalizálásban, a patológiás és fiziológiás folyamatok elkülönítésében, valamint a szöveti sugárelnyelés korrekciójával a funkcionális képalkotó modalitások képminőségének javításában. A hibrid képalkotás fontos szerepet játszik a személyre szabott kezelések tervezésében és a terápiás válasz mérésében, amely hozzájárul a betegség kezelésének hatékonyságához, és végső soron jobb prognózist biztosít a beteg számára. [2; 3] A pozitron-emissziós tomográfia (PET) és az egyfoton-emissziós komputer tomográfia (SPECT) gamma-

sugárzás detektálásán alapulnak. Az emissziós tomográfia alapjaival az 1950-es években kezdtek el kutatásokat végezni, melyek a Pennsylvanai Egyetem kutatóinak, David Edmund Kuhl és Roy Edwards nevéhez fűződnek [3].

1.1.1. Pozitronemissziós tomográfia (PET)

Carl Anderson 1932-ben kísérleti úton detektálta először a pozitront (azaz egy pozitív töltésű részecskét, amelynek tömege megegyezik az elektron tömegével), és később 1936-ban Nobel-díjat kapott érte. A pozitron-emissziós tomográfia esetében a különböző targethez kötött izotópok pozitront emittálnak bomlásuk során, majd az elektron-pozitron annihiláció következtében egymással ellentétes irányú - fotononként 511 keV energiájú - gamma foton pár keletkezik. Ezt a fotonpárt a PET detektorgyűrűben az egymással szemben elhelyezett szcintillációs detektor képes azonosítani, valamint ezen becsapódások időbeli eltéréséből azok keletkezési helyét is képes meghatározni. Az első PET-CT detektor prototípus 1998-ban jelent meg. A modern PET-CT készülékek gyors fejlődésen mentek keresztül, új detektor technológiákkal és szoftverfejlesztésekkel, amelyek jobb képfelbontást és alacsonyabb sugárterhelést biztosítanak, miközben gyorsabb és megbízhatóbb diagnosztikát tesznek lehetővé. A PET-detektorral párhuzamosan elhelyezett, közös betegágyat és kezelőkonzolt tartalmazó CT-t fejlesztettek ki az anatómiai és funkcionális képregisztráció megoldására, így a CT- és PET-adatok együlésben rögzíthetők. [4; 5; 6; 7]

1.1.2. PET radionuklidok

A pozitron emisszió a pozitív béta bomlás során jön létre, ha az atommagban a neutron/proton arány a protonok javára tolódik el. A szén, oxigén és nitrogén jelen van a biológiailag aktív vegyületekben, ezért, amikor ezeket a vegyületeket pozitron emittáló rövid felezési idejű szén-11 (^{11}C), oxigén-15 (^{15}O) vagy nitrogén-13 (^{13}N) izotóppal, vagy halogénezéssel könnyen beépíthető fluor-18 (^{18}F) izotóppal jelölik, a radiofarmakonok a nem radioaktív analógjaikkal azonos vagy hasonló módon metabolizálódnak. A ^{18}F izotóp kedvező tulajdonságú ciklotron termék, a leggyakrabban használt PET radionuklid, mely 109,8 perc felezési idővel stabil oxigénné (^{18}O) bomlik. A PET vizsgálatok legnagyobb arányban 2- ^{18}F -fluoro-2-dezoxi-D-glükózzal (^{18}F FDG -vel) történnek. A fluor bevitele a glükóz molekulába olyan változásokat eredményez, mely során a glükóz sejtekbe történő felvétele a cukormolekulával megegyező, azonban a hexokináz enzim hatására a ^{18}F FDG a 6-os

szénatomon foszforileződik. A foszforilezett molekula a glükóz-6-foszfátáz enzimnek nem szubsztrátja, így a sejten belül marad. Egyensúlyi állapot kialakulása után történő PET leképezés során a dúsulás mértéke a vizsgált képlet glükózmétabolizmusával arányos. A [^{18}F]FDG szintézis első leírója Tatsuo Ido, az első humán felhasználás pedig 1976-ban történt két önkéntesen, azzal a céllal, hogy feltérképezzék az agyi glükózanyagcserét [8; 9]. A [^{18}F]FDG jelenleg a leggyakrabban használt radiofarmakon az onkológiai indikációban, azonban különböző fertőzőes és gyulladásos betegségekben is egyre szélesebb körben használják.

1.1.3. Egyfoton-emissziós komputer tomográfia (SPECT)

Az egyfoton-emissziós komputer tomográfia – komputer tomográfia (SPECT-CT) a pozitron-emissziós tomográfiával párhuzamosan fejlődő hibrid képalkotó technika, amely számos klinikai alkalmazással rendelkezik többek között az onkológia területén. Az első kereskedelmi forgalomban elérhető, dual-modalitású SPECT/CT kamerát 1999-ben vezették be a gyártók (GE Healthcare, Chalfont St Giles, Bucks, Egyesült Királyság). A mai napig nagy figyelem összpontosul a PET-CT előnyeire az onkológia terén, miközben a SPECT/CT klinikai hasznossága viszonylag kevesebb szakmai hangsúlyt kap. A PET előnye a magasabb felbontás és érzékenység, bár a technológia fejlődésének köszönhetően ez a különbség egyre kevésbé jelentős a SPECT-hez képest. A SPECT szélesebb körben hozzáférhető, valamint költséghatékonyabb eljárás. Az egyfoton-emissziós képalkotás (SPECT és a planáris szcintigráfia) a világon végzett összes nukleáris orvosi vizsgálat közel 80%-át teszi ki. [10; 11]

A PET-CT-hez hasonlóan a kombinált SPECT-CT kamerából származó anatómiai és funkcionális adatok pontos együttes regisztrációja szintén diagnosztikai információt nyújt. Mind az érzékenység (a betegség pontosabb detektálása), mind a specificitás (a fiziológias nyomjelző felvételéből adódó hamis pozitív eredmények kizárása) javul, és a keresztmetszeti képalkotáson észlelt morfológiai elváltozások funkcionális jelentősége meghatározható. Az alkalmazott SPECT radiofarmakonok esetében gamma-foton közvetlenül keletkezik az izotóp bomlása során. Az egyfotonos képalkotás magában foglalja a síkfelvételt-planáris leképezést, amely a betegben a radioaktivitás eloszlásának egy meghatározott szögben (pl. elülső, hátsó, oldalsó vagy ferde szögben) történő vetítését jelenti, valamint a tomográfiás felvételt, amely a látómező (field-of-view, FOV) körüli 360 fokos ív mentén történő vetítésből áll. Az egyfotonos képalkotó kamerák egy, két vagy három forgó detektorból állhatnak. Az egésztest planáris

leképezésnél a detektorok 180 fokos geometriában egymással szemben állnak, mindkét detektor egyszerre pásztázik egy előre beállított cm/perc vizsgálóágy-sebességgel. Az egyfotonos képalkotás során a rövid (1-5 másodperces) szekvenciális statikus felvételeket dinamikus felvételnak nevezik. Ez az üzemmód lehetővé teszi az aktuális radiofarmakon időbeli eloszlásának megjelenítését [10].

1.1.4. SPECT radionuklidok

A klinikumban leggyakrabban használt gamma-foton emittáló radioizotópok: ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{131}I , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{201}Tl , ^{81m}Kr , ^{133}Xe . A ^{99m}Tc egy gamma-sugárzó radionuklid, mely izomer magátalakulás során 6 óra felezési idővel bomlik (140,5 keV 98,6% és 142,6 keV 1,4%), a $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generátorokból könnyen elérhető. A ^{99m}Tc fizikai tulajdonságai közel ideálisak a planáris szcintigráfia és a SPECT képalkotáshoz: a 140,5 keV-os fotonenergia optimális a gamma kamerák számára. A ^{99m}Tc kémiai tulajdonsága lehetővé teszi, hogy számos, különböző biológiai folyamatok megjelenítésére alkalmas vegyületbe be lehessen építeni. A technécium-jelölt radiofarmakonok a leggyakrabban használt képalkotó radiógyógyszerek a nukleáris orvoslásban világszerte, és széles alkalmazási területet ölelnek fel az endokrinológiai, onkológiai, kardiológiai, gasztrointesztinális és neurológiai betegségek vizsgálatában. [11; 12]

1.1.5. Vizuális és kvantitatív értékelés

A vizsgálati képek értékelésekor mind az elnyelés korrekcióval készült, mind a korrigálatlan felvételeket célszerű áttekinteni az artefaktumok azonosításához, amelyeket kontrasztanyagok, fémimplantátumok és/vagy a beteg mozgása okozhat. A vizuális elemzés mellett kvantitatív értékelésre is van lehetőség, mely az elváltozás objektív megítélését segíti. A kvantitatív mérések elnyelés korrigált felvételeken történnek. A klinikai gyakorlatban a szöveti radiofarmakon eloszlás számszerű jellemzésére a standardizált felvételi érték (standardized uptake value, SUV) alkalmazható. Adott térfogaton belül meghatározható a legmagasabb (SUVmax), valamint az átlag (SUVmean) radiofarmakon felvétel, melyet a legtöbb publikált irodalom a testsúlyra normalizál. Az onkológiai betegek vizsgálatakor - a pontosabb összehasonlítás miatt - a test szárazanyag tartalmára (lean body mass, LBM) normalizált értéket (SUL) is használják [13]. A SUV értékek azt mutatják meg, hogy a vizsgált régióban a radiofarmakon koncentrációja hányszorosan haladja meg azt az értéket, amit az egész testtömegben való teljesen egyenletes eloszlás esetén lehetne mérni.

A nukleáris medicina lehetőséget kínál arra, hogy dinamikus leképezéssel nyomon kövessük a radioaktív nyomjelző anyag aktivitásának időbeli változását egy adott szervben vagy szövetben. Az így nyert adatokból idő-aktivitás görbe (time-activity curve) állítható elő, amelyből különböző kvantitatív paraméterek határozhatók meg. Ezek segítségével jól jellemezhető a vizsgált fiziológiai vagy patológiás folyamat, például a perfúzió vagy a kiválasztás mértéke. Az idő-aktivitás görbe elemzése lehetővé teszi farmakokinetikai paraméterek – például a felezési idő, a clearance – számszerű meghatározását. A detektorteknológia és a rekonstrukciós algoritmusok fejlődése következtében a dinamikus leképezés napjainkban nemcsak planáris, hanem tomográfiás formában is megvalósítható. Ennek köszönhetően a PET mellett már a SPECT modalitások is alkalmasak megfelelő időbeli felbontással végzett dinamikus vizsgálatokra [14; 15; 16]. A modern kamerák nagyobb temporális és térbeli felbontása lehetővé teszi a radiofarmakonok eloszlásának és kinetikájának pontos követését, új perspektívát kínálva a kvantitatív képalkotásban.

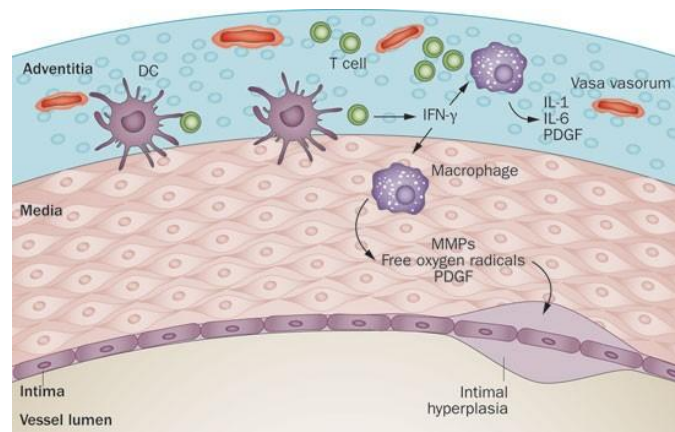
1.2. A hibrid képalkotás szerepe a klinikai gyakorlatban

1.2.1. Nagyér-vaszkulitiszek

A szisztémás vaszkulitiszek felosztása az érintett erek mérete alapján történik [17]. A nagyér-vaszkulitisz ismeretlen eredetű granulomatózus érfalgyulladás, amely az aortát, valamint annak fő ágait érintheti. A nagyér-vaszkulitiszek csoportjába tartozik az óriássejtes arteritisz (GCA), valamint a Takayasu-arteritisz (TA). Az óriássejtes arteritisz leginkább az 50 év feletti népességben jelenik meg, a nők és a férfiak közötti előfordulás aránya megközelítőleg 3:1. A GCA leggyakoribb előfordulása Skandináviában és az Egyesült Államokban, elsősorban Minnesotában figyelhető meg, ahol az incidencia az 50 év feletti populációban eléri a 20-30/100 000 főt. A hazánkban ritkább megjelenésű Takayasu-arteritisz leggyakrabban Ázsiában fordul elő, világméretű incidenciája 1-3/1 millió fő között van. A kétféle kórkép leginkább etnikai érintettségben és az életkori megjelenésben különbözik egymástól. A két kórkép hisztopatológiai jellemzői jelentős átfedést mutatnak, ezért egyes szerzők szerint ugyanazon betegség eltérő klinikai megjelenési formáiról lehet szó. A jelenlegi konszenzus alapján azonban az óriássejtes arteritisz és a Takayasu-arteritisz két különálló entitásként kezelendő, figyelembe véve az eltérő epidemiológiai, genetikai és klinikai jellemzőiket [18; 19; 20; 21; 22].

1.2.1.1. Patomechanizmus

Az óriássejtes arteritisz klasszikus szövettani elváltozásai az artériafal transzmurális gyulladásából állnak, a lamina elastika interna - belső elasztikus réteg - felszakadásával és az intima megvastagodásával. A GCA-ban a gyulladásos választ a media-adventitia találkozásánál elhelyezkedő dendritikus sejtek (DC-k) indítják el [23]. A dendritikus sejtek toll-like receptoron keresztül ismerik fel az aktiváló idegen ágenseket. Az aktivált dendritikus sejtek toborozzák és stimulálják a T-sejteket, amelyek az aktiváció hatására interferon-gammát ($\text{IFN-}\gamma$) bocsátanak ki, amely a makrofágok erős aktivátora. Az aktivált makrofágok vérlemezke eredetű növekedési faktort (platelet-derived growth factor, PDGF) szintetizálnak, ami intimális hiperpláziához vezet. A makrofágok proinflammatorikus citokineket, mátrix metalloproteinázokat és szabad oxigéngyököket is termelnek, amelyek az érfal károsodását okozzák [24]. A gyulladásos infiltrátum szegmentális eloszlású, ami úgynevezett "skip léziókhöz" vezet. Egyes betegeknél a gyulladásos elváltozások korlátozódhatnak a vasa vasorumra, a periadventiciális kiserekre vagy mindkettőre [25] (1. ábra).



1. ábra: Óriássejtes arteritisz patomechanizmusa [24].

A Takayasu arteritisz egy ritka, elsősorban a nagy artériákat, különösen az aorta és annak főbb ágait érintő krónikus érfalgyulladás. Az állapotot először Takayasu japán szemészorvos írta le 1908-ban [26]. A Takayasu-arteritisz (TA) patogenezise genetikai és immunmediált tényezők kombinációját foglalja magában. Genetikai kutatások több olyan genetikai lokuszt azonosítottak, amelyek kapcsolatba hozhatók a betegséggel, beleértve a human leukocita antigéneket (HLA I. és II.), az immunválasz szabályozóit és a proinflammatorikus citokineket [27]. A kórkép patogenezisében mind az adaptív, mind az innate (veleszületett) immunválasz

fontos szerepet játszik. A TA léziókban makrofágokból és különböző limfoid sejtekből (CD4+ és CD8+ T-sejtek, gamma/delta T-sejtek, természetes ölő sejtek és B-sejtek) felépülő gyulladásos beszűrődések jelennek meg [28]. Ezek a gyulladásos infiltrációk az újonnan képződő vasa vasorum környezetében találhatók, amely valószínűleg az a hely, ahol az immunsejtek hozzáférnek az érfalhoz. Az érfalon belüli immunválasz aktiválódását feltehetően magában az érfalban elhelyezkedő vaszkulitogén antigének idézik elő [29; 30; 31; 32]. A Takayasu-arteritisz kezdeti gyulladásos helye a vasa vasorum körül és a média-adventicia határán található, ami panarteritist, valamint az érfal megvastagodását, később szűkületet vagy elzáródást, valamint aneurizma képződést eredményez. Az artériafal ilyen jellegű szerkezeti változásai hozzájárulnak a betegeknek megfigyelhető hosszú távú szövődményekhez és artériás remodellinghez [31].

1.2.1.2. Klinikai jellemzők

A nagyér-vaszkulitisz klinikai megjelenését a betegségre nem specifikus gyulladásos paraméterek - vörösvértest-süllyedés (We), a C-reaktív protein (CRP) - emelkedése mellett az érintett nagyartériák anatómiai lokalizációjának megfelelően jelentkező, sokszor atípusos és nehezen kategorizálható tünetegyüttes jellemzi. E klinikai és laborparaméterbeli sajátosságok korlátozott specifikussága a diagnosztikai bizonytalanságot fokozza, és a kórkép korai felismerését rendszerint késlelteti. Számos esetben mindössze ismeretlen eredetű láz vagy gyulladásos szindróma látszik, miközben vaszkuláris tünetek klinikailag alig vagy egyáltalán nem mutatkoznak. Ugyanakkor a korai diagnózis kulcsfontosságú a nagyér-vaszkulitiszek sikeres terápiájának szempontjából. Az óriássejtes arteritisz (GCA) klasszikus klinikai formája az arteritis temporalis. A kórképben gyakran az arteria ciliaris érintettsége is megjelenhet, ami idővel vaksághoz vezet. Az óriássejtes arteritisz az esetek többségében ennél jóval sokrétűbb, az aorta, annak kraniális ágai mellett a szervezet bármelyik nagyartériáját érintheti. A kórkép hosszú ideig tünetmentes maradhat, és sok esetben csak később, gyakran már a szövődmények manifesztációjakor diagnosztizálják. Sokszor az életet veszélyeztető állapotok – például stroke, szívinfarktus, aorta aneurizma-ruptura vagy aortadisszekció – megjelenése, illetve gangréna következtében végzett amputáció hívja fel a figyelmet a betegség tényleges súlyosságára [33; 34; 35]. A Takayasu-arteritisz esetében idővel érszűkület, érelzáródás és aneurizma jöhet létre késői komplikációként. A nagyér-vaszkulitisz ezen típusa potenciálisan életet veszélyeztető kórkép, az 5 éven belüli mortalitása 35% [36].

A nagyér-vaszkulitiszek korai felismerése és kezelése megelőzheti az életet veszélyeztető komplikációk kialakulását. Az időben alkalmazott szteroidindukciós terápiával a betegség remissziója is elérhető [37; 38]. A szteroid és egyéb immunszuppresszív gyógyszerek mellett az utóbbi években új biológiai terápiák jelentek meg, melyek ígéretesnek bizonyultak a betegség hosszú távú egyensúlyban tartásában [39; 40].

1.2.1.3. Diagnózis

A nagyér-vaszkulitisz diagnózisát kezdetben az Amerikai Reumatológus Kollégium (American College of Rheumatology – ACR) 1990-ben meghatározott kritériumrendszere segítette [18; 19]. A klinikai osztályozást azonban az óriássejtes arteritiszes betegek közül az extrakranialis érintettségű eseteknek mindössze 39%-ában tudták hasznosítani [41]. Az ACR-kritériumok között nem szerepelt olyan diagnosztikai módszer, amely a betegség aktivitását és kiterjedését is kimutatná a kezdeti fázisban. Az óriássejtes arteritiszben ajánlott arteria temporalis biopszia 15-70%-ban álnegatív eredményt mutat, éppen a betegség szegmentális megjelenése (skip lézió) miatt [42]. A korai stádiumú Takayasu-arteritiszben az ajánlott angiográfia a betegség aktivitásának megítélésében alacsony érzékenységgű, amely a kezelés megkezdését nem ritkán késlelteti [43; 44]. A vérkémiai paraméterek közül a CRP mérése nem ad megfelelő információt a betegség aktivitására vonatkozóan, a vérben alacsony CRP szint nem zárja ki a betegség aktivitását.

A modern képalkotó módszerek fejlődésével az érfalban megjelenő változások detektálhatóvá váltak, így újabb klasszifikációs kritériumrendszert vezettek be az Amerikai Reumatológus Kollégium (ACR) és az Európai Reumatológiai Társaságok Szövetségével (EULAR) közösen [45; 46]. A duplex ultrahang alkalmas az arteria temporalis, valamint az arteria axillaris vizsgálatára, mely során az erek intima megvastagodása detektálható. Az MR- és CT-vizsgálatok lehetőséget biztosítanak az ultrahang által nem vizsgálható erek nem specifikus morfológiai eltéréseinek kimutatására [47; 48]. Az említett képalkotó módszerekhez képest a [¹⁸F]FDG-PET/CT vizsgálat nem invazív módon már a korai stádiumban - jóval a morfológiai elváltozások megjelenése előtt - az érfalban létrejövő leukocytainfiltráció és -aktiváció miatt - jelentős metabolizmus fokozódást jelenít meg. A [¹⁸F]FDG-PET hatékonysága a nagyér-vaszkulitiszek detektálásában nagy érzékenységgű (87-90%), és specificitása is igen magas (73-98%) [49]. Az érfal aktivitása vizuálisan [50], valamint kvantitatív módszerekkel is értékelhető [51; 52].

A nagyér-vaszkulitiszek képalkotó vizsgálatainak alkalmazására vonatkozó jelenlegi EULAR ajánlás a következőket tartalmazza: [53].

1. Az óriássejtes arteritisz gyanús betegeknél első képalkotó módszernek az arteria temporalis és arteria axillaris ultrahangos vizsgálata ajánlott.
2. Az óriássejtes arteritisz gyanús betegeknél a koponyaartériák vizsgálatára ultrahangvizsgálat alternatívájaként nagy felbontású MR vagy FDG-PET/CT vizsgálat ajánlott.
3. Az óriássejtes arteritisz gyanús betegeknél az extrakraniális arteriák vizsgálatára FDG-PET (alternatívaként MR vagy CT) vizsgálat ajánlott.
4. Takayasu-arteritisz gyanúja esetében első képalkotó vizsgálatnak MR javasolt.
5. Takayasu-arteritisz gyanúja esetében FDG-PET, CT vagy ultrahang ajánlott alternatív képalkotó vizsgálatként. (Az ultrahang a mellkasi aorta vizsgálatában korlátozott értékű.)
6. Az óriássejtes arteritisz és a Takayasu-arteritisz diagnosztizálására a hagyományos angiográfia nem ajánlott.
7. Az óriássejtes arteritisz és a Takayasu-arteritisz relapszusának gyanúja esetén ultrahang, FDG-PET vagy MR vizsgálat javasolt. A klinikai vagy biokémiai remisszióban lévő betegek rutinszerű képalkotó vizsgálata nem javasolt.
8. Az óriássejtes arteritiszes és a Takayasu-arteritiszes betegekben az érfal strukturális károsodásának hosszú távú követésére MR angiográfia, CT angiográfia vagy az extrakraniális artériák ultrahang vizsgálata ajánlott, különös tekintettel a korábbi gyulladás helyén. A szűrővizsgálat gyakoriságát, valamint a választott modalitást egyénileg kell eldönteni.

1.2.1.4. Radiofarmakonok

Otto Heinrich Warburg 1923-ban kimutatta, hogy a rosszindulatú daganatsejtek - még oxigén jelenlétében is - elsősorban a glükóz nem oxidatív lebontásával, azaz glikolízis útján termelnek energiát, szemben a normál sejtek metabolizmusával, amelyek túlnyomórészt oxidatív foszforiláció révén fedezik energiaigényüket. Ezt a jelenséget „Warburg-effektusnak” nevezzük [54]. Ezt azonban nemcsak tumoros, hanem a gyulladásos folyamatokban is megfigyelték, ahol szintén fokozott szöveti glikolízis jelenik meg [55; 56]. A 2-[¹⁸F]-fluoro-2-dezoxi-D-glükóz ([¹⁸F]FDG) egy glükózanalog, amely a glükóz felvételéhez hasonlóan kerül a sejtekbe. A [¹⁸F]FDG-PET vizsgálatok első évtizedében a daganatos betegeknél a fertőzések

vagy gyulladásos góciókban tapasztalt [^{18}F]FDG felvételt zavaró „álpozitív” jelenségeként kezelték, de az 1990-es évektől kezdve ez megváltozott, mivel egyre jobban megértették és értékelték a [^{18}F]FDG-PET alkalmazását gyulladásos állapotokban [57; 58]. A gyulladásos reakció aktiválásában számos tényező szerepelhet: mikroba, toxin, trauma illetve egyéb folyamatok, mint az autoimmun betegségek, allergiák és az ischaemia. A gyulladás alapvetően három fázisra osztható: korai vaszkuláris, akut celluláris és késői celluláris, azaz gyógyulási fázis. A korai fázisban a szöveti hiperémia, a fokozott érpermeabilitás és a gyulladásos mediátorok felszabadulása jön létre, amelyek elősegítik az FDG-szállításának növekedését [59; 60]. A következő fázis a gyulladás helyén létrejövő aktív sejtborzolás, migráció és proliferáció. Ebben a szakaszban a glikolitikus útvonalak számos citokin felszabadulásával fokozódnak, azaz a GLUT-1 és GLUT-3 transzporterek sejtfelszíni expressziója nő, a hexokináz (a altípusú) aktivitás emelkedik, valamint a glükóz transzporterek szubsztrátjaihoz (a glükózhoz és az FDG-hez) való affinitásuk is fokozódik [55; 56; 61]. A szöveti hipoxia és a toll-like-receptor aktivációja állandósítják a gyulladásnak ezt a körforgását [55]. Végül, az akut fázisból a krónikus gyulladásba történő átmenet során a folyamatban részt vevő sejtösszetétel megváltozik. A korábbi polimorfonukleáris leukociták helyett a makrofágok és monociták jelennek meg, melyek a szövetgyógyulást segítik elő. A sejtek glikolízisének és az anabolikus útvonalaknak az egyensúlyában bekövetkező következetes eltolódás azonban még a krónikus gyulladás során is fennáll [62; 63]. A gyulladt szövetekben a glikolízis intenzitása, amely a normál sejtektől eltérően fokozott mértékben zajlik, alkotja az FDG-PET képalkotás patofiziológiai alapját fertőzések és gyulladások esetén. Ezen a folyamaton keresztül a gyulladásos területeken megnövekedett glükózfelvétel és metabolizmus detektálható, ami lehetővé teszi a gyulladásos állapotok vizualizációját.

Jelenleg több tanulmány vizsgálja a [^{18}F]FDG-n túli PET-radiofarmakonok klinikai értékét nagyér-vaszkulitisz diagnózisában. A transzlokátor protein (TSPO) receptor az aktivált mononukleáris fagocita sejtek, többek között a makrofágok mitokondriumának külső membránján található. A TSPO jelölt célzott PET nyomjelző, mint például az [^{11}C]-PK11195, amelyet eredetileg a neuroinflammáció képalkotására fejlesztettek ki, az ateroszklerózis és vaszkulitisz makrofág infiltrációjának kvantifikálására is alkalmazták. A különböző TSPO nyomjelzőket ([^{11}C]-PK11195, [^{11}C]-PBR28) értékelő tanulmányok közül eddig még néhány ellentmondó eredmény született. Egy 15 betegből álló tanulmány kimutatta az arteria [^{11}C]-PK11195 radiofarmakon felvételét szimptomatikus, aktív vaszkulitisszel rendelkező betegeknél, és nem igazoltak kóros felvételt tünetmentes kontroll személyeknél [64]. Egy másik

tanulmányban három nagyér-vaszkulitiszes beteg esetében azonban nem észleltek aktív gyulladás megerősítésére utaló fokozott [^{11}C]-PBR28 felvételt [65].

Kemokin receptor 4 (CXCR4) egy transzmembrán receptor, amely kifejeződik a T és B limfociták, monociták-makrofágok és neutrofilek sejtfelszínén. Fontos szerepet játszik a szöveti sérülésekre adott válaszban megjelenő leukociták migrációjában. Óriássejtes arteritiszben a CXCR4 szerepet játszik a gyulladásos granulomatózus infiltrációban, ami azt sugallja, hogy a CXCR4 molekulával történő funkcionális képalkotás szerepet kaphat a nagyér-vaszkulitiszek diagnózisában. Jelenleg folyamatban van egy klinikai tanulmány, amely a [^{68}Ga]pentixafor és a [^{18}F]FDG-PET képalkotás hasznosságát hasonlítja össze óriássejtes arteritiszes betegeknél (NCT05604482) [66].

Kemokin 2 receptort (CCR2) a monociták, makrofágok és dendritikus sejtek fejezik ki. A ligandjával való kötődés után a CCR2 mediálja a monociták kemotaxisát, elősegíti a leukociták infiltrációját az érintett érfalba. A CCR2 kifejeződése fokozódik óriássejtes arteritiszben az adventiciális leukocita infiltráció és gyulladásos granulomák helyén [67], ami arra utal, hogy a CCR2 ígéretes képalkotó célpont lehet nagyér-vaszkulitisz vizsgálatában.

A gyulladásos folyamatban szerepet játszó CD8 pozitív szabályzó T-sejteket detektáló nyomjelzők, mint például a [^{89}Zr]-Crefmirlimab vagy [^{18}F]-AraG (arabinozin-guanin) a nagyér-vaszkulitiszek gyulladásos folyamatának kimutatásában potenciális tracer lehet, azonban még nem vizsgálták őket ebben az indikációban [66].

A G-fehérje-kapcsolt szomatosztatin receptor altípusok közül a szomatosztatin receptor 2 (SSTR 2) szelektív expresszióját mutatták ki aktivált makrofágokban. A nagyér-vaszkulitisz patogenezisében a makrofágok infiltrációja jelentős, ezért az SSTR 2-höz kötődő radiofarmakon ([^{68}Ga]-DOTA-TATE, [^{18}F]-FET- β AG-TOCA) vizsgálata szerepet játszhat a nagyér-vaszkulitisz diagnózisában és terápiás monitorozásában is. Egy prospektív kohorsz vizsgálatban igazolták, hogy a szomatosztatin receptorhoz kötődő radiofarmakonok alkalmasak a nagyér-vasculitisz aktivitásának és a terápiás válasz mértékének megítélésére [68].

A fibroblaszt-aktiváló fehérje (FAP) alfa egy szerin proteáz, amelyet a stromális fibroblasztok szelektíven expresszálnak, és szerepet játszik a gyulladás, szöveti remodelling és a fibrózis folyamatában. Egy tanulmányban az óriássejtes arteritiszes beteg gyulladt arteria temporalis biopsziás mintáján fokozott FAP expressziót igazoltak immunhisztokémiai vizsgálattal [69]. Zhong és munkatársai retrospektív tanulmányban 17 nagyér-vaszkulitiszes

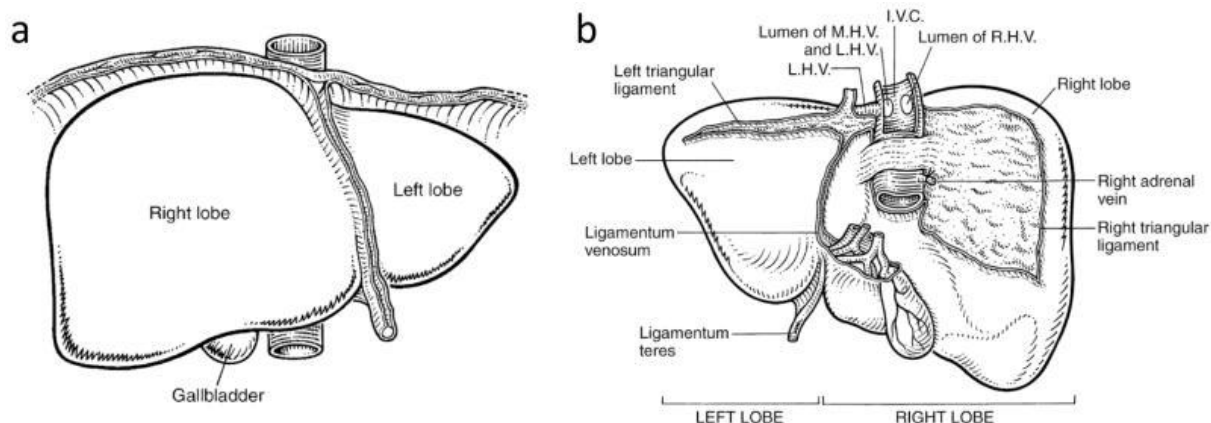
betegben igazoltak fokozott fluor-18 jelölt fibroblaszt-aktiváló fehérje inhibitor ($[^{18}\text{F}]\text{FAPI-42}$) felvételt az érintett érszakaszokban, ami jól korrelált a betegségaktivitási markerekkel [70].

Összességében a $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ mellett több új radiofarmakont is vizsgálnak a nagyér-vasculitisz diagnosztikájában és terápiás monitorozásában. A legtöbb jelölt tracer klinikai alkalmazása még kísérleti fázisban van, előzetes adatok alapján azonban ígéretes lehetőséget kínálnak a betegség aktivitásának pontosabb megítélésére.

1.2.2. Preoperatív tervezés a májsebészetben

1.2.2.1. A máj szegmentális anatómiája

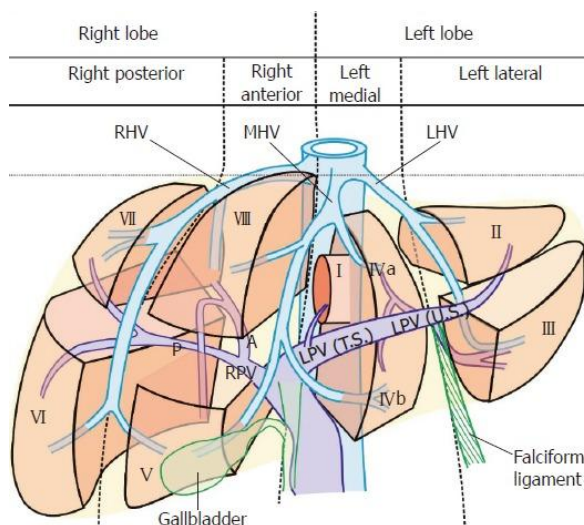
A máj a legnagyobb hasi szerv, a testtömeg kb. 2%-a, másfél kilogramm. Funkciója sokrétű, az epetermelés, bilirubin metabolizmus mellett jelentős szerepet játszik többek között a glikogéntárolásban, a plazmafehérje-szintézisben, a véralvadási faktorok képzésében, a hormontermelésben, zsírban oldódó vitaminok tárolásában, azok metabolizmusában és a méregtelenítésben. A szervezetben azon kevés szervek egyike, amely képes regenerálódni. Történelmileg a májat két anatómiai lebenyre osztották, a nagyobb jobb és a kisebb bal lebenyre. Ezeket a lebenyeket a máj elülső felszínén a ligamentum falciforme, az alsó felszínén pedig a ligamentum teres választja el (2. ábra).



2. ábra: A máj külső anatómiája: elülső (a) és a hátsó (b) felszíne. I.V.C. vena cava inferior, R.H.V.: jobb vena hepatica, M.H.V.: középső vena hepatica, L.H.V.: bal vena hepatica [71].

Claude Couinaud francia sebész és anatómus 1957-ben a májat 8 funkcionális egységre (szegmentumra) osztotta fel a vena portae és a vena hepatica ágak lefutása alapján [72]. A májszegmentumok kettős vérellátásában szegmentális májartériák (25%-ban) és portális vénák

(75%-ban) vesznek részt, a szegmentumok saját epe- és nyirokelvezetéssel rendelkeznek. A szegmensek határainál a vénás elvezetés a vena hepaticán keresztül történik. A három vena hepatica négy függőleges szektorra osztja a májat: jobb elülső, jobb hátsó, bal mediális és bal oldalsó szektorokra. A portális véna bifurkációja egy transzverzális síkot hoz létre, amely átvágja a függőleges síkokat, és a négy szektort nyolc szegmentumra osztja fel (3. ábra). [73] A májszegmentum önálló egységnek tekinthető, ami alapot teremt a szegmentális reszekciók biztonságos kivitelezéséhez. A máj reszekciójának brisbane-i terminológiáját 2000-ben vezették be. Major májreszekció esetében 3 vagy több szegmentumot távolítanak el. A hemihepatektomiához alkalmazott két funkcionális májfelet elválasztó sík (Rex-Cantlie vonal) metszi az epehólyag ágyát és a vena cava inferiortól a középső vena hepatica mentén halad. A II., III., IV/a. és IV/b. szegmens a sík bal oldalán (bal lebeny), az V., VI., VII. és VIII. szegmens pedig jobb oldalán (jobb lebeny) helyezkedik el. Jobb triszekcionektómia esetében a jobb lebenyt képző szegmentumok mellett még a IV/a és IV/b szegmentumot, míg a bal triszekcionektómia esetében a bal lebeny mellett még az V-ös és a VIII-as szegmentumot is eltávolítják [74]. Az I. szegmentum a vena cava inferiortól ventralisan balra található.



3. ábra: Májszegmentumok. T.S.: keresztmetszeti sík, U.S.: sulcus umbilicalis; LHV: bal vena hepatica; MHV: középső vena hepatica; RHV: jobb vena hepatica; LPV: vena portae bal oldali ága; RPV: vena portae jobb oldali ága [75].

1.2.2.2. A máj primer és szekunder tumorai

A májdaganatok előfordulási gyakorisága világszerte, így Magyarországon is növekvő tendenciát mutat. Ezek a daganatok jelentős klinikai kihívást jelentenek kezelésük komplexitása

miatt. A májtumorokat két fő csoportba soroljuk: primer (elsődleges) és szekunder (áttétes) daganatokra. A primer májdaganatok közül a leggyakoribb típus a hepatocelluláris karcinóma (HCC), amely a primer esetek mintegy 85%-át teszi ki. Magyarországon évente körülbelül 1500 új primer májdaganatot diagnosztizálnak. A szekunder májdaganatok, azaz a metasztatikus májáttétek előfordulása lényegesen meghaladja a primer májdaganatokét. A máj anatómiai és élettani sajátosságai - különösen a kettős vérellátása - nagymértékben hajlamosítanak a hematogén úton történő áttétképződésre. A leggyakoribb metasztatikus forrás a kolorektális karcinóma, amely mind nemzetközi, mind hazai szinten a 3. leggyakoribb rákos megbetegedés és a rákos halálozás 2. vezető oka. Magyarországon évente mintegy 11.000 új kolorektális karcinómás esetet diagnosztizálnak, amely mindkét nemben a vezető daganatos megbetegedések közé tartozik. A betegek körülbelül 25-30%-ában a primer tumor felismerésekor már jelen van szinkron májáttét. A további 40-50%-ukban a betegség előrehaladása során alakulhat ki metakron áttét, vagyis a primer tumor eltávolítását vagy kezelését követően detektálható metasztatikus elváltozás. A neuroendokrin daganatok - különösen a gasztroenteropankreatikus neuroendokrin tumorok (GEP-NET) - ritkábban fordulnak elő, azonban szintén gyakori forrásai lehetnek a májáttéteknek. Ezek a daganatok a diffúz neuroendokrin sejtrendszerből származnak, és számos anatómiai lokalizációból eredhetnek. A GEP-NET-ek előfordulása az utóbbi évtizedekben jelentős növekedést mutat, elsősorban a képalkotó és endoszkópos diagnosztika fejlődésének köszönhetően. Európában az incidencia jelenlegi becslések szerint 1,33-2,33 eset/100.000 lakos/év között mozog. A májáttétképződés e daganatok esetén is sokszor már a diagnózis felállításakor igazolható, amely gyakran a klinikai lefolyást és terápiás lehetőségeket is meghatározza [76; 77; 78; 79; 80; 81].

A kolorektális májáttétek potenciálisan kuratív módon kezelhetők, amennyiben a beteget reszekábilis állapotban diagnosztizálják. A teljes (R0) reszekció elérése esetén az 5 éves túlélés 20-45% között mozog. A technikai reszekciós lehetőségeket önmagukban nem korlátozza sem az áttétek száma, sem azok mérete vagy kétoldali eloszlása, feltéve, hogy a műtét után elegendő funkcionális májtömeg marad vissza. A jelenlegi sebészi gyakorlat szerint ez általában legalább 30%-os funkcionális májreziduumnak felel meg [77].

Hasonló elvek érvényesülnek a primer májtumorok és a gasztroenteropankreatikus eredetű neuroendokrin daganatok esetében is. Az Európai Orvosi Onkológiai Társaság (ESMO) irányelvei alapján a sebészi reszekció jelenti a preferált kezelési módot reszekábilis GEP-NET esetében is. A teljes daganateltávolítás (R0 vagy R1 reszekció) során az 5 éves teljes túlélési

arány (overall survival, OS) elérheti a 85%-ot, még áttétes esetekben is, különösen, ha a májáttétek sebészi eltávolítása megvalósítható [82; 83; 84].

A kuratív célú beavatkozás számos esetben major hepatektómiát igényel, a siker kulcsa az onkológiai és technikai szempontok alapos mérlegelése és a gondos műtét előtti tervezés.

1.2.2.3. Poszthepatektómiás májelégtelenség

A máj elváltozásainak sebészeti kezelése az 1950-es évek óta jelentős fejlődésen ment keresztül. A modern sebészeti technikák és képzőképzés lehetővé tette a máj reszekciók szélesebb körű alkalmazását jó- és rosszindulatú daganatok esetén. A növekvő tapasztalatokkal és az új sebészeti technikákkal a műtét mortalitása és morbiditása csökkent, valamint a betegek prognózisa is javult. Az elsődleges és másodlagos rosszindulatú májdaganatok esetén megfelelő indikációk mellett a sebészeti kezelés potenciálisan gyógyító kezelési lehetőséget jelent.

A májsebészet fejlődése ellenére azonban a poszthepatektómiás májelégtelenség (posthepatectomy liver failure, PHLF) továbbra is az egyik legrettegettebb szövődmény a májreszekció után, melynek előfordulási aránya 9-30 % között változik kiterjesztett reszekciók esetében [85]. A PHLF továbbra is a posztoperatív halálozás egyik legfontosabb meghatározó tényezője. A PHLF oka lehet elsődleges vagy másodlagos. A májban rejlő tényezők és maga a műtét elsődleges oknak minősülnek, míg a műtét utáni szövődmények és a szisztémás tényezők (pl. szisztémás fertőzések, légúti szövődmények és a műtét előtti vagy utáni gyógyszerhasználat káros hatásai) másodlagos oknak számítanak [86].

A Májsebészeti Nemzetközi Kutatócsoport (International Study Group of Liver Surgery -ISGLS) 2011-ben létrehozott egy standard definíciót és osztályozási rendszert a PHLF meghatározására, a máj szintetikus, exkréciós és méregtelenítő funkcióinak posztoperatív romlásának mérésére. A PHLF súlyossága széles spektrumon mozog. Az „A” fokozat enyhe, spontán regrediáló májfunkció-romlást jelent, amely nem igényel specifikus kezelést. A „B” fokozat már mérsékelt májműködési zavarral jár, és klinikai beavatkozást tesz szükségessé. A „C” fokozat súlyos diszfunkciót jelent, amely invazív terápiás beavatkozást, intenzív osztályos ellátást igényel [87]. A fokozatok függvényében a betegek halálozási aránya jelentősen növekszik, az A, B és C fokozatoknál a halálozási arányok 0%, 12% és 54% között mozognak. [87; 88; 89] Néhány tanulmányban már megjelent a klinikailag releváns PHLF kifejezés, mely a PHLF B és C fokozatokat foglalja magában. Ez a megközelítés klinikailag jelentős, mivel a

B és C fokozatú PHLF esetében kezelési beavatkozásokat igényel a beteg állapota, míg az A fokozat csupán eltérő laboratóriumi értékekkel jár [90; 91; 92].

Májelégtelenség akkor lép fel, amikor a műtét után megmaradt hepatocita funkció nem elegendő, leginkább a nem megfelelő méretű és funkciójú jövőbeni májmaradvány (future liver remnant, FLR) miatt, és amikor a máj regenerációja nem képes kompenzálni a májszövet elvesztését. Az FLR preoperatív értékelése esszenciális a hepatektómiát követő májszövődmények megelőzése vagy csökkentése érdekében. A preoperatív májműködés mérését azoknál a betegeknél érdemes elvégezni, akiknél nagyobb vagy kiterjesztett, illetve komplex hepatektómia várható. Továbbá azokban az esetekben is indokolt, akiknél gyanítható vagy ismert alapbetegség áll fenn, illetve gyógyszer indukálta vagy kemoterápiával összefüggő májkárosodás, mint például szinuszoidális obstruktív szindróma vagy kemoterápiával összefüggő szteatohepatitisz van jelen. Emellett fontos azon betegek gondos kiválasztása is, akiknél a legnagyobb valószínűséggel előnyösek a parenchima modulációs technikák az FLR növelése érdekében [85].

1.2.2.4. Globális májfunkció mérése

A májsebészeti beavatkozások preoperatív tervezésének elsődleges lépése a globális májfunkció pontos meghatározása, amelyre számos, vérkémiai paramétereken alapuló klinikai pontrendszert vezettek be. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott modellek közé tartozik a MELD (Model for End-Stage Liver Disease - végstádiumú májbetegség modell) és a CTP (Child-Pugh-Turcotte) osztályozás, valamint az APRI (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index - aszpartát-aminotranszferáz és vérlemezkeszám arányán alapuló index). Ezek a matematikai pontszámítási rendszerek a májparenchmát érintő alapbetegség súlyosságának becslésére szolgálnak, és így segítik elő a májreszekció utáni prognózis és kockázatbecslés felállítását.

A MELD-modell egy objektív, laboratóriumi paramétereken (nemzetközi normalizált arányon [International Normalized Ratio-INR], szérum kreatinin, bilirubinon) alapuló pontrendszer, amelyet eredetileg a transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás sönt (TIPS) beavatkozásra szoruló betegek túlélésének előrejelzésére fejlesztettek ki [93]. A MELD-Na változat tovább pontosítja a becslést a szérum nátriumszint bevonásával. A CTP-klasszifikáció szintén széles körben használt rendszer, amely a májelégtelenség klinikai jeleit (pl. ascitest, encephalopathiát) és három laboratóriumi értéket (albumint, bilirubint, protrombin időt) vesz

figyelembe [94]. A szakirodalom szerint a CTP- A osztályú betegek reszekcióra alkalmasak, B osztályban fokozott óvatosság szükséges, míg C osztályban a beavatkozás ellenjavallt [95]. Fontos azonban megemlíteni, hogy ezen pontrendszerek alkalmazhatósága korlátozott azokban az esetekben, amikor nem cirrótikus májkárosodás - például szteatózis vagy enyhébb parenchymás eltérés - áll fenn. Az APRI-pontszám egy egyszerű, nem-invazív marker, amelyet eredetileg hepatitisz C vírussal fertőzött betegek májfibrózisának felmérésére dolgoztak ki, az aszpartát-aminotranszferáz szint és a vérlemezkeszám hányados meghatározásával [96]. Bár jól jelezheti a fibrózis valószínűségét, nem nyújt közvetlen információt a máj funkcionális kapacitásáról.

A globális májfunkció dinamikus mérése intravénásan beadott indocianin zöld festékkel lehetséges. Az indocianin zöld (indocyanine green, ICG) egy vízdoldékony festékanyag, amelyet a hepatociták szelektíven vesznek fel, és metabolizmus nélkül ürül a szervezetből [97]. Az ICG-R15 érték (az ICG 15 perces retenció aránya) pontosabb markere a máj funkcionális állapotának, mint a kizárólag vérkémiai paramétereken alapuló pontrendszerek [98; 99]. Míg a fent említett módszerek hasznos betekintést nyújtanak a máj globális funkcionális állapotába, nem szolgálnak részletes információval az egyes májszegmensek működéséről. Ennek a hiányosságnak az áthidalása különösen fontos a jövőbeni májmaradvány (FLR) szegmenseinek funkcionális megítélése szempontjából a reszekciót megelőzően.

1.2.2.5. A májfibrózis kvantitatív értékelése

Az ultrahangos elasztográfia egy nem invazív képalkotó eljárás, amely a különböző szövetek eltérő rugalmassági tulajdonságain alapul. A kétdimenziós ultrahangos shear wave elasztográfia (two-dimensional shear wave elastography, 2D-SWE) során a transzducer által kibocsátott, nagy intenzitású ultrahangnyaláb rövid (100 μ s) időtartamú alkalmazása mikron nagyságrendű elmozdulást hoz létre a vizsgált szövetben. Ez a lokális mechanikai impulzus oldalirányban terjedő nyíróhullámokat generál. A nyíróhullámok terjedési sebessége a vizsgált szövet elasztikus tulajdonságaitól függ: alacsony sebesség puhább, míg a magas sebesség merevebb közeget jelez. Az ultragyors képalkotási technológia lehetővé teszi a hullám való idejű detektálását, amelyből a készülék kiszámítja a szöveti merevséget (m/s vagy kPa értékben). Az így kapott eredmény egy kétdimenziós színtérkép formájában jelenik meg a B-módú ultrahangkép felett, amely a teljes vizsgált terület rugalmassági eloszlását ábrázolja, nem csupán egyetlen pont mérési adatát. [100; 101; 102] Az elasztográfiás vizsgálat elsősorban a

szignifikáns, illetve előrehaladott májfibrózis igazolásában vagy kizárásában nyújt segítséget, ami közvetve befolyásolhatja a májfunkciót, valamint a máj regenerációs kapacitását is. A 2D-SWE módszer volumetrikus információt nem szolgáltat, így alkalmazása egyéb strukturális vagy funkcionális képalkotó vizsgálatokkal együtt javasolt a májreszekció tervezése során.

1.2.2.6. Komputer tomográfia alapú volumetria

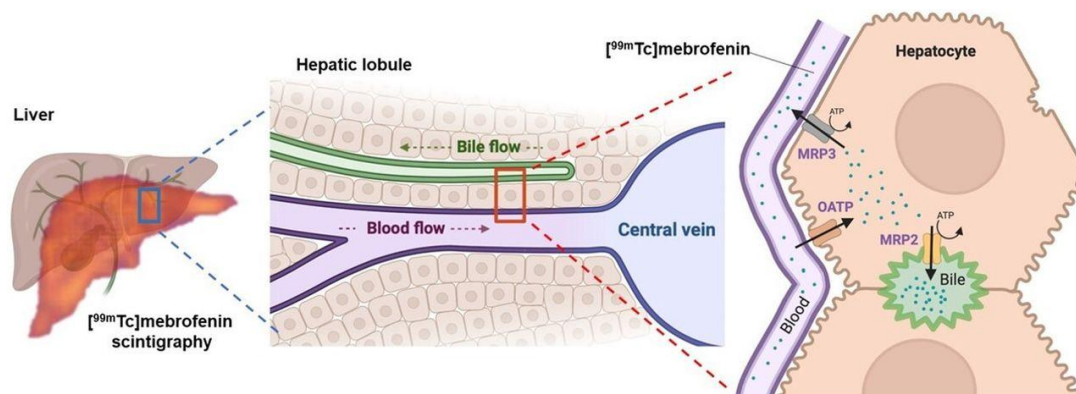
A komputer tomográfiás (CT) volumetria széles körben elfogadott eszköz a jövőbeni májmaradvány (FLR) térfogatának kvantitatív meghatározására a tervezett májreszekció alapján. A legtöbb intézményben legalább 25%-os FLR térfogatot tartanak szükségesnek olyan betegek esetében, akik normál májállománnyal rendelkeznek, és kiterjesztett hepatektómián esnek át. Parenchimás elváltozások jelenléte esetén azonban 30% fölötti FLR-térfogat, míg cirrózisos betegeknél általában legalább 40% szükséges a kiterjesztett májreszekció biztonságos elvégzéséhez. [103; 104; 105]

A CT-alapú volumetria megbízható becslést nyújt az FLR térfogatról, feltételezi, hogy a májfunkció egyenletesen oszlik el az egészséges állományban. Ezzel szemben olyan betegek esetében, akiknél májbetegség áll fenn - például szteatózis, cirrózis, kolesztázis vagy kemoterápia okozta májkárosodás -, a térfogat és a funkció közötti szoros korreláció már torzulhat [106]. Ez a funkcionális állapot túl- vagy alulbecsléséhez vezethet, amely végső soron pontatlan FLR-funkció meghatározást eredményezhet [107; 108; 109]. Strukturálisan károsodott máj esetén tehát - ahol a funkcióeloszlás inhomogén - a volumetria megbízhatósága csökken, így a hagyományos határértékek alkalmazása indokolatlanul kizárhatja a betegeket a potenciálisan kuratív sebészi beavatkozásból. A térfogat és a funkció felcserélhető használatának elkerülése érdekében ma már kvantitatív, funkcióalapú módszerek is rendelkezésre állnak, amelyek képesek a valós májfunkció objektív becslésére [110; 111].

1.2.2.7. A májfunkció értékelése nukleáris medicina módszereivel

A hepatobiliáris szcintigráfiára jól használható radiofarmakon a bilirubinhoz hasonló módon kiválasztódó lipofil, ^{99m}Tc izotóppal jelzett mebrofenin, azaz N-(3-bromo-2,4,6-trimetilfenil-karbamoil-metil)-imino-dieetsav. A mebrofenin lidokain származék, felvétele a hepatocitákon található szerves aniont szállító polipeptideken (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1; organic anion transporting polypeptide 1B3, OATP1B3) keresztül történik, majd a multidrog rezisztencia protein 2 (MRP 2) segítségével eliminálódik

az epeutakba (4. ábra). Az összes imino-diecetsav származékok közül a [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin mutatja a legmagasabb májfelvételt, még emelkedett szérumbilirubinszint esetén is, a kizorító hatással szemben. (A [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin májba történő felvétele jelentősen megemelkedett szérumbilirubinszint (>50 mmol/L) esetében csökkenhet.) Súlyos hypoalbuminémia megjelenésekor szintén csökken a májfelvétel, mivel a [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin intravénás beadását követően albuminhoz kötődik, majd a periszinuszoidális Disse-térben disszociálódva jut el a hepatocitákba. A mebrofenin felvételét és kiválasztását néhány gyógyszer-csoport is befolyásolhatja, melyek hatással vannak az OATP és MRP működésére. Szerves anion szállító polipeptid gátló szerek például immunszuppresszorok, rifampicin, antibiotikumok, valamint antivirális szerek. A multidrog rezisztencia protein gátlók pedig antivirális szerek, citosztatikumok és antipszichotikumok, melyeket a vizsgálat előtt érdemes figyelembe venni [112].



4. ábra: A mebrofenin májon át történő transzportjának sematikus ábrája. OATP: organikus anion transzporter, MRP2: multidrog rezisztencia protein, ATP: adenzin trifoszfát [112].

A hepatobiliáris szcintigráfia során planáris felvétel történik dinamikus adatgyűjtéssel a máj felvételi fázisának és az epeürítési fázisának mérésére. Az első dinamikus felvétel után, amikor a radiofarmakon májfelvétel eléri a csúcsot, gyors SPECT/CT felvételt végeznek a májról. A máj globális és szegmentális funkciója kvantitatív paraméterekkel jellemezhető, kiegészítő SPECT/CT felvétellel funkcionális volumetria is végezhető. A hepatobiliáris szcintigráfia nagyobb májreszekció előtti kockázatértékelésben egyre inkább előtérbe kerül. Ez különösen fontos az olyan esetekben, amikor a funkció eloszlása nem homogén, például májparenchima modulációs eljárások után, valamint cirrózisban szenvedő betegeknél [113; 114; 115].

A májfunkció izotópos vizsgálatának egy másik lehetőségét a májsejteken található receptorokhoz kötődő radiofarmakonok képviselik, melyek közül a legelterjedtebb a [^{99m}Tc]Tc-galaktozilált humán szérum albumin ([^{99m}Tc]Tc-GSA). Az aszialoglikoprotein-receptorok (ASGP-R) kizárólag a működőképes hepatocita sejtmembránján jelennek meg és a β -D-galaktoz vagy N-acetil-galaktozamin végződésű glikánokat specifikusan ismerik fel. Ezt az elvet alkalmazza a [^{99m}Tc]Tc-galaktozilált szérum albumin alapú májscintigráfia, amely során egy albumin alapú glikoprotein alkalmazásával a radiofarmakon nagy affinitással kötődik az ASGP-R-hez. A radiofarmakont Japánban rutinszerűen használják az ASGP-receptorok sűrűségének meghatározására SPECT leképezéssel, amely jól korrelál a hepatociták funkcionális kapacitásával. A [^{99m}Tc]Tc-GSA klinikai alkalmazása 1992-ben kezdődött Délkelet-Ázsiában, különösen Japánban, ahol azóta is a májfunkció objektív, kvantitatív értékelésének egyik alapvető eszközévé vált. A planáris scintigráfia mellett a vizsgálat SPECT/CT-vel kiegészítve lehetővé teszi nemcsak a teljes májfunkció becslését, hanem a májlebenyek funkcionális térfogatának meghatározását is [116; 117; 118]. Jelenleg az egyfoton-emissziós képalkotás mellett az ASGP-receptorhoz kötődő célzott PET-radiofarmakonok kifejlesztése már aktív kutatás tárgya [119; 120].

1.2.2.8. Parenchima moduláció

A tumorok operálhatóságának alapvető feltétele, hogy a műtétet követően a visszamaradó, ép keringésű máj elegendő mennyiségű funkcionáló szövetet biztosítson a szervezet számára. A nagy daganatok gyakran olyan kiterjedt reszekciókat igényelnek, amelyek során a megmaradó májszövet mennyisége nem elegendő ahhoz, hogy biztosítsa a máj megfelelő működését, így a műtéti beavatkozás nem javasolt. E probléma megoldására parenchima moduláló eljárásokat alkalmaznak, amelyek a portális véráramlás okklúziójával az érintett májrész atrophiját idézik elő, miközben az ellenoldali, érintetlen portális vérellátású májfél kompenzatórikus hipertrofiája jön létre, mellyel a daganatok biztonságos eltávolítása egy második műtétben elvégezhető. A parenchima moduláció történhet a daganatos májrészt (lebenyt, szegmentumot) ellátó portális véna ágának lekötésével (portal vein ligation, PVL) [121], embolizációjával (portal vein embolisation, PVE) [122], a portális véna lekötése mellett egyidejűleg a tervezett reszekciós vonalban a parenchima átvágásával (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy, ALPPS) [123], vagy kettős vénás (vena hepatica és vena portae) embolizációval (dual vein embolisation, DVE) [124].

1.2.3. Neuroendokrin tumorok

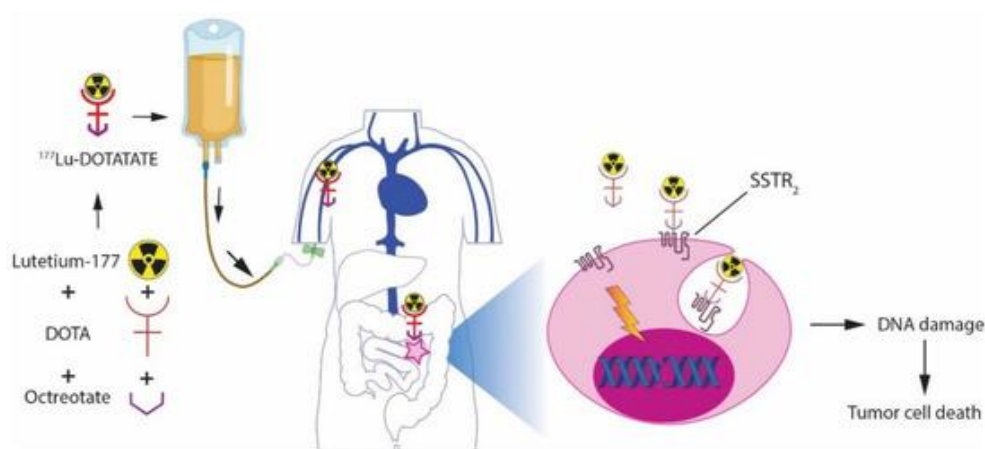
1.2.3.1. Szomatosztatin receptor képalkotás

A gasztroenteropankreatikus neuroendokrin tumorok (GEP-NET) jellemzően lassú növekedésű, jól differenciált daganatok. Ennek ellenére már kis méret mellett, a betegség korai stádiumában is képezhetnek távoli áttéteket, leggyakrabban a májban. Ez a biológiai sajátosság különös figyelmet igényel a diagnosztikai és terápiás stratégia megtervezésekor, a klinikai lefolyás nem minden esetben áll összhangban a szövettani grádussal vagy proliferációs rátával. A neuroendokrin daganatokra jellemző a szomatosztatin receptorok (SSTR), elsősorban a 2-es és 5-ös altípusok fokozott expressziója, amely lehetővé teszi a célzott, receptor alapú képalkotó és terápiás eljárások alkalmazását [125]. A szomatosztatin receptor szcintigráfia hazánkban jellemzően [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC vagy [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]-octreotide radiofarmakkal végezhető, SPECT/CT felvétellel kiegészítve. A technécium-alapú módszer szenzitivitása és specifitása 80-90% közötti, magas affinitást mutat az SSTR2 receptorhoz, valamint alacsonyabb affinitást az SSTR3 és SSTR5 altípusokhoz, emellett alacsonyabb sugárterhelése, kedvezőbb elérhetősége és költséghatékonysága miatt a mindennapi klinikai gyakorlatban előnyösebb választás lehet [126; 127]. Prospektív klinikai vizsgálat igazolta, hogy a [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC az ¹¹¹In- jelölt oktreotiddal szemben különösen a májáttétek azonosításában magasabb érzékenységet és kedvezőbb negatív prediktív értéket mutatott [128]. A [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT jelenleg a szomatosztatin receptor képalkotás arany standardja, azonban a tomográfiás leképezéssel (SPECT/CT-vel) kiegészített szcintigráfia az ESMO irányelvei szerint elfogadott alternatívát jelent, különösen ott, ahol a PET/CT-vel történő vizsgálat nem elérhető [82]. A receptor alapú hibrid képalkotás nemcsak a primer tumor és az áttétek pontos lokalizációját teszi lehetővé, hanem elengedhetetlen a szomatosztatin-analóg terápia és a peptid receptor radionuklid terápia (PRRT) indikációjának felállításához is.

1.2.3.2. Peptid-receptor radionuklid terápia

A peptid receptor radionuklid terápia (PRRT) során béta-sugárzó radioizotóppal jelzett szomatosztatin-analógot - leggyakrabban [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE-et - juttatnak a szervezetbe. Ez a vegyület nagy affinitással kötődik a daganatsejtek felszínén expresszálandó szomatosztatin receptorokhoz, lehetővé téve a célzott terápiát. A radioaktív izotóp bomlása során kibocsátott béta sugárzás lokálisan fejt ki DNS károsító hatását, szelektíven pusztítja a tumorsejteket [129] (5. ábra). A kezelés hazánkban 2022 óta érhető el, elsősorban előrehaladott, inoperábilis,

szomatosztatin receptor-pozitív GEP-NET esetén. Alkalmazása azoknál a betegeknél javasolt, akiknél a szomatosztatin-analóg terápia mellett betegségprogresszió igazolható, és teljesítik a PRRT-re vonatkozó standard alkalmassági feltételeket. A peptid receptor radionuklid terápia hatékonyságát a NETTER-1 fázis III klinikai vizsgálat egyértelműen alátámasztotta: a PRRT szignifikánsan meghosszabbította a progresszió mentes túlélést (PFS), valamint érdemi életminőség-javulást eredményezett különösen a jól differenciált vékonybél-NET esetén [130]. Külön kiemelendő, hogy a terápiás radioizotóp bomlása során keletkező gamma sugárzás SPECT/CT képalkotással történő leképezése lehetőséget nyújt a terápiás válasz korai megítélésére is.



5. ábra: A $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$ PRRT-kezelés hatásmechanizmusa. Forrás: [129]

A szomatosztatin-analóg egy specifikus kelátoron keresztül kapcsolódik a béta sugárzó izotóphoz. A $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$ intravénás beadását követően a radiofarmakon szelektíven kötődik a daganatsejtek felszínén nagy számban expresszáldó szomatosztatin receptor 2-höz (SSTR2). A receptor-ligand komplex internalizálódik, majd a sejten belül a béta-sugárzást kibocsátó lutécium-177 lokálisan fejt ki citotoxikus hatását. A keletkező ionizáló sugárzás kettős szálú DNS-töréseket indukál, amely sejthalált eredményez [129].

A későbbiekben részletesen bemutatott eset jól szemlélteti, hogy a funkcionális és morfológiai képalkotás integrációja - a korszerű $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-mebrofenin}$ SPECT/CT alapú preoperatív tervezési módszer, a szomatosztatin receptor-alapú SPECT/CT és a peptid receptor radionuklid terápia (PRRT) - hogyan járul hozzá a személyre szabott onkológiai betegellátáshoz, különösen ritka daganatok esetén [115].

2. Célkitűzés

1. [^{18}F]FDG-PET/CT módszer alkalmasságának vizsgálata nagyér-vaszkulitisz iránydiagnózisával vizsgált betegeinkben, valamint a remisszióban lévő betegek terápiára adott válaszában.

2. Dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT (funkcionális paraméterek) klinikai szerepének vizsgálata a májsebészetben.

A. A globális májfunkciót jellemző klinikai laboratóriumi pontrendszerek és a SPECT/CT-alapú májfiltrációs értékek összehasonlítása.

B. A preoperatív tervezés során alkalmazott indocianinzöld (ICG) eliminációs teszt, a kétdimenziós ultrahangos shear wave elasztográfia, valamint a dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT alapján meghatározott paraméterek prediktív értékének vizsgálata a poszthepatektómias májelégtelenség előrejelzésében.

C. A májparenchimát módosító beavatkozások hatékonyságának értékelése a májfunkció változásának szempontjából a beavatkozás előtti és utáni mérések összehasonlításával.

3. Különböző hibrid képalkotó eljárások ([$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-EDDA/HYNIC-TOC, [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT) és a PRRT szerepének demonstrálása egy ritka lefolyású hasnyálmirigy neuroendokrin tumoros beteg diagnosztikájában, kezelés-tervezésében és utánkövetésében.

3. Anyag és módszer

3.1. A nagyér-vaszkulitisz [¹⁸F]FDG-PET/CT-vizsgálata

3.1.1. Betegek

Prospektív vizsgálatunkba 2015. december és 2019. január között 43 beteget vontunk be a Szegedi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinikáról. A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Helyi Klinikai Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (engedélyszám: 3647). A vizsgálati protokoll az 1975-ös Helsinkai Nyilatkozatban rögzített etikai irányelveknek megfelel, amit az intézmény emberi kutatásokkal foglalkozó bizottságának előzetes jóváhagyása is megerősít. Minden résztvevő beteg tájékoztatáson alapuló beleegyezését adta.

Primer nagyér-vaszkulitisz gyanúja miatt összesen 30 betegnél végeztünk [¹⁸F]FDG-PET/CT vizsgálatot. A vizsgálati alanyokat két csoportba soroltuk: az első csoportba azok a betegek tartoztak (n = 17/30), akik a vizsgálat időpontjában még nem részesültek glükokortikoid-kezelésben (szteroidnaiv csoport), míg a második csoportba (n = 13/30) azok kerültek, akik a képalkotó vizsgálat idején már szteroidterápiát kaptak a manifeszt klinikai tüneteik miatt. További 11 esetben ismert nagyér-vaszkulitiszes betegek relapszusának igazolása, míg 2 esetben a betegség remissziójának megerősítése céljából végeztük el a [¹⁸F]FDG-PET/CT-t. A betegeket a [¹⁸F]FDG-PET/CT vizsgálatot követően klinikailag legalább 6 hónapon át követtük. A részletes klinikai jellemzőket az 1. táblázat foglalja össze.

A diagnosztikai céllal elvégzett [¹⁸F]FDG-PET/CT vizsgálatokhoz a beválogatás feltételei az alábbiak voltak:

1. Az Amerikai Reumatológus Kollégium klasszifikációs kritériumainak teljesülése óriássejtes arteritisz vagy Takayasu-arteritisz irányában [18; 19] vagy olyan egyéb klinikai tünet, amely ezek fennállását valószínűsítette [131].
2. A betegek emelkedett gyulladásos vérkémiai paramétereket (CRP, We) mutattak, amelyeket a részletes kivizsgálás nem tudott más betegséggel magyarázni.
3. A hagyományos képalkotó vizsgálatok (például ultrahang) nagyér-vaszkulitist igazoltak vagy
4. szövettani vizsgálat kimutatta a nagyér-vaszkulitisz fennállását.

Vizsgálatainkba elsősorban olyan betegeket vontunk be, akiknél a nem típusos tünetek, illetve az alapos kivizsgálás ellenére is fennállt egy tisztázatlan eredetű, gyulladásos jellegű klinikai-laboratóriumi tünetegyüttes, amely felvetette a nagyér-vaszkulitisz lehetőségét.

A kontrollcsoportot 10 daganatos beteg alkotta, akiknél kizárható volt a gyulladásos vagy autoimmun betegség valószínűsége, és a daganat nem okozott mediastinális, pulmonális vagy hepatikus érintettséget.

1. táblázat: Betegek klinikai adatai

	Primer nagyér-vaszkulitisz		Relapszus (szteroid terápiában részesült)	Remisszió	Kontroll csoport
	szteroidnaív	szteroid terápiában részesült			
betegszám	17	13	11	2	10
életkor (év)	50±(26-69)	67±(44-80)	57±(21-82)	52±(47-57)	58±(37-81)
nem (nő/férfi)	14/3	6/7	6/5	2/0	6/4
CRP (mg/l) (átlag±szórás)	29,23±33,84	50±52,61	13,4±12,08	4,5±3,53	6,57±6,95
vörösvértest-süllyedés (mm/h) (átlag±szórás)	44,23±38,95	60,12±47,75	35,14±22,31	11±8,48	19,5
Metilprednizolon (mg) (átlag±szórás)	nem kapott	28,23±33,98	16,56±21,67	2±0	nem kapott
Metotrexat	nem kapott	3 beteg	6 beteg	2 beteg	nem kapott
Biológiai terápia (tocilizumab)	nem kapott	nem kapott	nem kapott	1 beteg	nem kapott
ACR kritérium pozitív	3/17	1/13	0/11	klinikailag inaktív	klinikailag inaktív
egyéb tünetek óriássejtes arteritiszben	12/17	12/13	10/11	klinikailag inaktív	klinikailag inaktív
Doppler UH intima proliferáció, szűkület	2/5	2/3	3/4	nem történt	nem történt
CT angiográfia szűkület, érfalvastagodás	1/8	2/3	2/2	nem történt	nem történt
MR angiográfia szűkület, érfalvastagodás	2/4	nem történt	nem történt	nem történt	nem történt
Szövettanilag igazolt granulomatózus vaszkulitisz	1/2	nem történt	nem történt	nem történt	nem történt
Ismert egyéb autoimmun betegség	pszoriázis (1/17)	reumatoid arthritisz (2/13) spondylitisz ankilopoetika (1/13)	-	-	-

3.1.2. Leképezés

Az [^{18}F]FDG-PET/CT vizsgálatokat az Európai Nukleáris Medicina Társaság (European Association of Nuclear Medicine - EANM) gyulladásos és fertőző kórképekre vonatkozó irányelvei alapján végeztük [132]. A radiofarmakon intravénás beadása előtt a betegek legalább 4 órát éheztek. Minden betegnél ellenőriztük a vércukorszintet, és 8 mmol/l alatti érték esetén végeztük el a vizsgálatot. A betegek átlagosan 355 MBq (230-593 MBq) aktivitású [^{18}F]FDG-t kaptak. A leképezést az izotóp beadása után 60 perccel kezdtük el. Az [^{18}F]FDG-PET/CT vizsgálatot GE Discovery ST 4 típusú PET/CT (GE Healthcare, Amersham, Egyesült Királyság) készülékkel végeztük. Minden betegnél először rövid teljestest- (feltett karokkal) és külön fej-nyak felvétel készült háton fekvő helyzetben (leengedett karokkal). A tájékoztató CT-felvétel után natív, alacsony dózisu CT (120 kV, 70 mAs) leképezés történt, majd ezt háromdimenziós (3D) módban végzett PET-adatgyűjtés követte. Az adatgyűjtés ágypozícióként 4 percig tartott, 20 cm-es látómezőnként 25%-os átfedéssel. A fotonok szöveti elnyelésének korrekciója CT-alapú attenuációs térkép segítségével valósult meg. Az elnyelés-korrigált és az elnyelés-korrigálatlan képeket standard OSEM (ordered subset expectation maximization) algoritmussal rekonstruáltuk (pixelméret: 4 mm, szeletvastagság: 3,75 mm).

A [^{18}F]FDG-PET/CT felvételeket két tapasztalt értékelő egymástól függetlenül elemezte, a betegek klinikai és laboratóriumi adatainak ismerete nélkül. Véleményeltérés esetén konszenzust alakítottak ki.

3.1.3. Vizuális értékelés

A nagyerek [^{18}F]FDG-felvételének vizuális (kvalitatív) értékelését a Meller és munkatársai által kidolgozott pontozási rendszer alapján végeztük: 0 - nincs emelkedett [^{18}F]FDG-felvétel; 1 - a [^{18}F]FDG-felvétel alacsonyabb, mint a máj fiziológiás felvétele; 2 - a máj intenzitásával megegyező felvétel; 3 - a májnál magasabb mértékű a [^{18}F]FDG-felvétel [50]. A [^{18}F]FDG-PET-vizsgálatot akkor tekintettük pozitívnak aktív nagyér-vaszkulitiszre, ha a nagyerek radiofarmakon-felvétele elérte vagy meghaladta a máj fiziológiás aktivitását (vizuális pontszám: 2 vagy 3). Az érfali [^{18}F]FDG-felvétel mintázata lehetett fokális vagy diffúz: fokálisnak minősült, ha a radiofarmakon-dúsulás az ér egy adott szegmentumán belül kevesebb mint 2 cm hosszan jelentkezett, míg diffúz felvételtől akkor beszéltünk, ha az érfali aktivitás legalább egy szegmentumban 2 cm-nél hosszabb szakaszon érintett. A differenciáldiagnosztikában fontos szempont, hogy míg a nagyér-vaszkulitiszre inkább diffúz

jellegű érfali aktivitás jellemző, addig az ateroszklerotikus elváltozások esetén a [^{18}F]FDG-felvétel foltos mintázatot mutat.

A vizuális értékelés alátámasztására kvantitatív mérési módszert is alkalmaztunk a [^{18}F]FDG-felvétel meghatározására.

3.1.4. Kvantitatív értékelés

A kvantitatív értékeléshez minden betegnél manuálisan kijelöltük az érfalat négy érszakaszon belül: (1) szupraaortikus ágakon, (2) az aorta mellkasi szakaszán, (3) az aorta hasi szakaszán és (4) az iliaca communis artériáin. Az érfal testsúlyra normalizált maximális standard [^{18}F]FDG -felvételi értékét (SUVmax) határoztuk meg. A ROI (region of interest) kijelölését az axiális metszeti CT-szeleteken végeztük, a sagittális és koronális metszeti képeken pedig ellenőriztük a ROI pontosságát a megfelelő illeszkedéshez. A fúziót követően a PET-szeleteken alkalmaztuk a manuálisan meghatározott ROI-kat. Az artériafal [^{18}F]FDG-felvételének kvantitatív elemzéséhez megmértük a ROI-n belüli SUVmax értékeket. Referenciaregiónak a májat választottuk, majd meghatároztuk az érszegmentumok és a máj [^{18}F]FDG-felvételét (SUVmax) és azok arányát.

3.1.5. Statisztikai módszerek

A statisztikai számításokat az R-programcsomaggal végeztük (R Core Team, 2018). A folyamatos változók (SUVmax-értékek az érfalszegmentumokban és a májban, valamint a vérkémiiai paraméterek: CRP, We) eloszlását Shapiro–Wilk-próbával és Q–Q-plotokkal ellenőriztük. Mivel az adatok nem követték a normáeloszlást, a csoportok közötti összehasonlításokhoz nemparaméteres tesztek alkalmaztunk. Két csoport esetében a Wilcoxon-féle rangösszeg-próbát, három vagy több csoport esetén pedig Kruskal–Wallis-próbát végeztünk. Szignifikáns Kruskal–Wallis-eredmény esetén páronkénti Wilcoxon-teszteket használtunk poszthoc-analízisre. Az adatokat az átlagértékkel és a szórással együtt tüntettük fel. A boxplot ábrákat Excel-programmal (Microsoft Excel 2007; Microsoft Corporation, Redmond, WA, Amerikai Egyesült Államok) készítettük el, a feltüntetett értékek a mediánt és a szórást jelölik. Statisztikailag szignifikáns eltérésnek $p < 0,05$ értéket tekintettük.

3.2. Preoperatív vizsgálati módszerek kiterjesztett májreszekció előtt

3.2.1. Betegek, beválogatási kritériumok

Prospektív vizsgálatunk során 2022. január és 2023. augusztus között összesen 35 beteget vontunk be a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáról. A vizsgálatot egyetemünk Helyi Klinikai Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (engedélyszám: 123/2022–SZTE RKEB). A vizsgálati protokoll megfelel az 1975-ös Helsinkai Nyilatkozatban rögzített etikai irányelveknek, amit az intézmény humán kutatásokkal foglalkozó bizottságának előzetes jóváhagyása is megerősít. Minden résztvevő betegről tájékoztatáson alapuló beleegyezést szereztünk be.

A beválogatási kritériumok a következők voltak: major májreszekció indikált (három vagy annál több, szomszédos Couinaud-szegmens eltávolítása), klinikailag igazolt kompenzált májfunkció (ennek megítélése a MELD-Na, APRI, és CTP-pontszám, valamint indocianin zöld eliminációs vizsgálat alapján történt), valamint altatással kapcsolatos műtéti kontraindikáció hiánya. A „kemoterápiában részesült betegek” kifejezés azokra a páciensekre vonatkozik, akik a műtétet megelőzően legalább 3-6 hónapos intenzív kemoterápiás kezelést kaptak (oxaliplatin- vagy irinotekán-alapú protokoll szerint). A májreszekcióra a kemoterápiás kezelés utolsó ciklusát követően 4-6 héttel került sor. A szakirodalom alapján az ilyen típusú kemoterápia szignifikánsan növeli a hepatektómia utáni májelégtelenség (PHLF) kockázatát [133; 134]. A betegek demográfiai adatait, a daganat típusát és a beavatkozás részleteit prospektíven gyűjtöttük.

3.2.2. Májfunkció preoperatív értékelése

3.2.2.1. Laboratóriumi pontrendszerek és ICG teszt

A májreszekciót megelőzően elvégeztük a MELD-Na-pontszám, az APRI-, és a CTP-szerinti osztályozást, valamint az indocianin zöld (ICG) eliminációs teszt értékelését [95]. Az ezekhez szükséges laboratóriumi paraméterek meghatározása, az ICG-mérés, valamint a dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT vizsgálat ugyanazon a héten történt.

3.2.2.2. Májfibrózis mérése

A májfibrózis mértékét kétdimenziós shear wave elasztográfia (2D-SWE) segítségével határoztuk meg. A dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT vizsgálat napján LOGIQ E9 ultrahang készülékkel (GE HealthCare, Amerikai Egyesült Államok) végeztünk elasztográfias méréseket, mellyel a jövőbeni májmaradvány (FLR) rugalmasságát határoztuk meg a parenchima fibrózis fokának és a Metavir-pontszám (meta-analysis of histological data in viral hepatitis) megállapítása céljából. A 2D-SWE eljárás során mechanikai gerjesztés hatására nyíróhullámok keletkeznek a májszövetben, amelyek merőlegesen terjednek az ultrahangnyaláb irányára. A nyíróhullámok sebességét mérjük, mely a szövetek merevségétől függően változik.

A méréseket hanyatt fekvő helyzetben, a vizsgált személy jobb karját a feje fölé helyezve végeztük. A vizsgálat során a páciensek a méréskor kontrollált, visszafogott légzést végeznek, kerülve a Valsalva-manővert és a mély belégzést. Az elasztográfias mérődoboz elhelyezése során ügyeltünk arra, hogy a májparenchima homogén, izoechogén területére kerüljön, legalább 2 cm-es mélységben a májtok alatt, elkerülve az ereket, epeutakat és a daganatszöveteket. Miután a mérődoboz teljes terjedelmében és egyenletes szintöltéssel ábrázolódott, a gyártó ajánlásának megfelelően elvégeztük a méréseket. Az eredményeket méter/másodperc (m/s) egységben adtuk meg [100; 135]. Az értékelést akkor tekintettük sikeresnek, ha legalább tíz érvényes mérés történt, és az interkvartilis tartomány (IQR) nem haladta meg a medián érték 30%-át. A 35 vizsgálatba bevont beteg közül 31 esetben sikerült a májrugalmasság mérését elvégezni a fent részletezett kritériumok szerint.

3.2.3. Dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT-vizsgálat metodikája

A tanulmányban részt vevő 35 betegnek legalább 4 órán keresztül éheznie kellett a vizsgálat előtt. A radiofarmakont minden esetben a vizsgálat napján, a gyártó előírásainak megfelelően (MEDI-RADIOPHARMA Kft.), helyben jelöltük meg ^{99m}Tc radionukliddal, majd ezt követően használtuk fel. A felvételeket háromfejes, integrált SPECT/CT készülékkel (Mediso AnyscanTRIO, Mediso Medical Imaging Systems Kft., Budapest, Magyarország) végeztük, alacsony energiájú, nagy felbontású (low-energy high-resolution, LEHR), párhuzamos furatú kollimátorral. A vizsgálat 360°-os körpályán, 96 projekcióval, 6 másodperc/képkocka időtartammal, 128×128 -as mátrix- és 4,22 mm-es pixel mérettel történt. Az energiasávot a ^{99m}Tc 140 keV-os fotoncsúcsára állítottuk be, 20%-os ablakszélességgel. A

vizsgálat során a SPECT felvétel előtt natív, alacsony dóziszú CT-felvétel is készült az anatómiai tájékozódás és elnyelés korrekció céljából (120 kV, 70 mAs). A rekonstrukció 3D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) algoritmussal történt.

A betegek hanyatt fekvő helyzetben helyezkedtek el, a látómező (FOV) a máj és a szív régióját fedte le. A FOV minden esetben magában foglalta a szívet, a májat, valamint az epeutakat egészen a közös epevezetékig (ductus choledochusig). A radiofarmakont a felső végtagba intravénásan adtuk be, a kart a látómezőn kívül helyeztük el az interferencia elkerülése érdekében.

3.2.3.1. Leképezés

A dinamikus SPECT leképezést a [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin (300 MBq) intravénás beadását követően végeztük, folyamatos üzemmódban, a gyártó alapbeállításai szerint, 192 másodperces frekvenciájú egymást követő SPECT adatgyűjtéssel. Közvetlenül a radiotracer beadása után - amint megjelent az aortában - folyamatos, egymást követő háromdimenziós (SPECT) felvételeket készítettünk a radiotracer eloszlásának monitorozására. Ennek köszönhetően a dinamikus SPECT sorozatok lefedik a májfelvételi fázist, (amely magában foglalja a radiofarmakon vérből hepatocitákba történő felvételét), a hepatocitákban való dúsulást, majd az epeútba történő kiválasztást is, mindezt folyamatos adatgyűjtés mellett. A folyamatos 3D felvételből származó adatok alapján idő-aktivitási görbéket (TAC) illesztettünk, amelyeket a SPECT felvételek alapján pontosan kijelölt VOI-k (volume of interest) alapján határoztunk meg. A vizsgálat során a radiofarmakon beadásától számítva összesen 20 SPECT felvétel készült el.

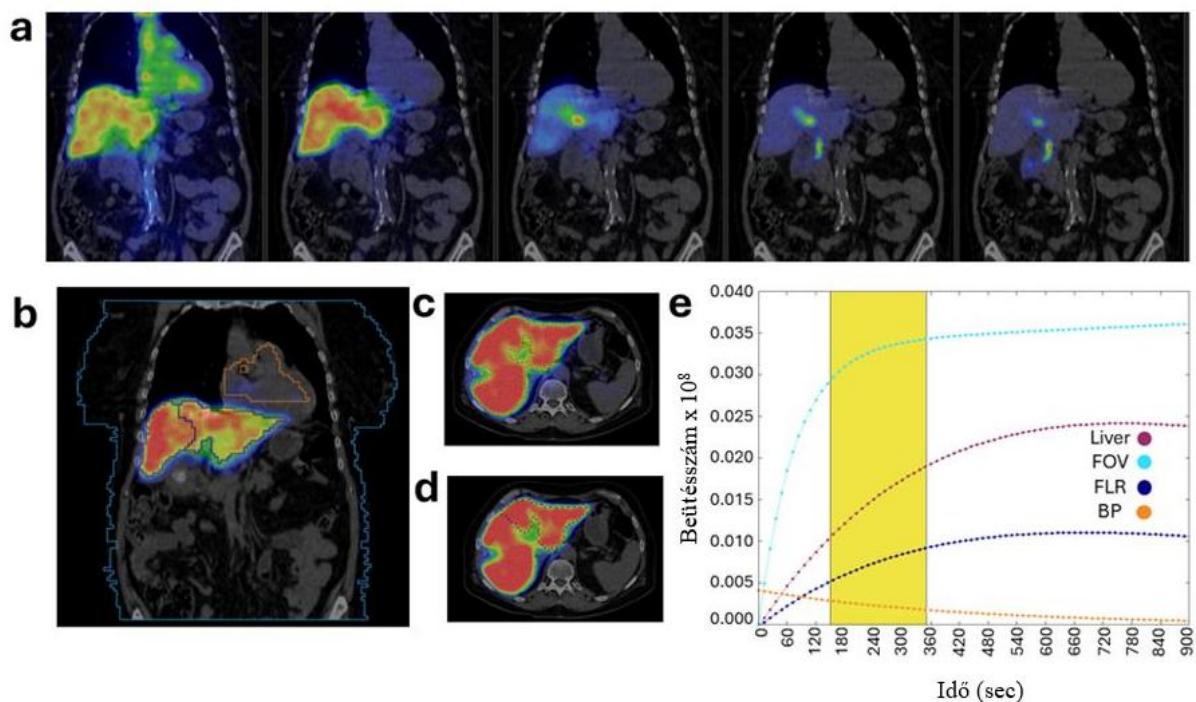
3.2.3.2. Térfogati régiók kijelölése és májfiltrációs paraméterek számítása SPECT/CT alapján

A SPECT-felvételeken manuálisan kijelöltük a következő régiókat: a vérpool-t (BP, mely tartalmazta a mediastinális nagyereket és a szívet), a májat, a jövőbeni májmaradványt (FLR) és a teljes látómezőt (FOV) (6. ábra). A kontúrokat úgy helyeztük el a vérpool és a máj területén, hogy elkerüljük az átfedést valamint kizárjuk a szív- és májeredetű aktivitás közötti interferenciát. A vérpool körüli VOI (volume of interest) kijelölésekor figyelembe vettük a máj bal lebenye által okozott szóródást, és ügyeltünk arra, hogy a kontúr ne tartalmazza a jobb

kamrát. A máj VOI-t metszetről metszetre manuálisan szerkesztettük a túl- vagy alulbecslés korrigálása érdekében. Így biztosítottuk, hogy a máj- és FLR VOI kizárólag a funkcionáló hepatociták aktivitását tartalmazza. A teljes látómezőt, amely a testaktivitás meghatározásához szolgált, automatikusan generáltuk.

Az idő-aktivitás görbéket minden célrégióra - vérpool, teljes máj, jövőbeni májmaradvány és teljes látómező - külön-külön generáltuk (6. ábra). A TAC-görbéket biexponenciális függvények illesztésével hoztuk létre, nemlineáris legkisebb négyzetes minimalizálással, a Levenberg-Marquardt-algoritmust alkalmazva az lmfit (verzió 1.2.2) nyílt forráskódú illesztőcsomag segítségével [136].

A teljes májfiltrációs értéket (TL-F, %/perc) és a jövőbeni májmaradvány filtrációját (FLR-F, %/perc) a beadást követő 150-350 másodperc közötti időintervallumban, az előállított idő-aktivitás görbék alapján számítottuk ki az Ekman-formula szerint [137]. A TL-F és az FLR-F értékeket testfelszínre (BSA, %/perc/m²) is normalizáltuk az egyéni anyagcsere-különbségek figyelembevételéhez, a számítást a Mosteller-formula alapján végeztük el [138].



6. ábra: $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -mebrofenin SPECT/CT kvantitatív értékelése: kontúrozás valamint idő-aktivitás görbe illesztése

a: Koronális SPECT/CT felvételek a teljes látómezőről - első 5 SPECT-felvétel.

b: Koronális SPECT/CT-felvétel a teljes látómezőről a máj parenchymás fázisában. A teljes látómezőt világoskék, vérpoolt narancssárga, teljes májat lila és az FLR-t sötétkék kontúrokkal jelöltük.

c: Axiális SPECT/CT-felvétel a májról a parenchymás fázisban, a funkcionáló májállományt jelölő kontúrral (lila).

d: Reprezentatív axiális SPECT/CT-felvétel a májról a parenchymás fázisban, az FLR-t jelölő kontúrral (sötétkék).

e: Idő-aktivitás görbék a vizsgálat első 900 másodpercében a VOI-régiók alapján: világoskék - teljes látómező (FOV), lila - máj (liver), sötétkék - FLR, narancssárga - vérpool (BP). A filtráció meghatározásához a sárgával jelölt időintervallumot használtuk fel.

3.2.3.3. Az FLR-funkcionális térfogatarány (FLR-FV%) és az FLR-térfogatarány (FLR-V%) meghatározása

A korai, kizárólag parenchymás fázisú SPECT-felvételen - még az epeúti kiválasztás előtt - kiszámítottuk az FLR funkcionális térfogati részesedését (FLR-FV%) úgy, hogy az FLR VOI-n belüli összbeütésszámot elosztottuk a teljes máj összbeütésszámával, majd az eredményt 100-zal szoroztuk, és százalékban fejeztük ki. Ebben a parenchymás fázisban történt SPECT-felvételen nem jelent meg epeúti aktivitás.

Az FLR térfogatarányt (FLR-V%) a jövőbeni májmaradvány térfogatának (FLR-V) és a daganatmentes teljes májtérfogatnak (TL-V) a hányadosaként határoztuk meg, szintén 100-zal szorozva, százalékos formában. Valamennyi betegnél korábban kontrasztanyagot CT- vagy MR-vizsgálat készült a stádiummeghatározás részeként. A májreszekciós vonal pontos kijelöléséhez referenciaként egy legfeljebb két héttel korábban készült, kontrasztanyagot CT- vagy MR-vizsgálat szolgált. A reszekciós vonalat ezen képalkotó vizsgálatok alapján azonosítottuk, majd a SPECT/CT-felvételeken ennek megfelelően jelöltük ki.

Különböző küszöbértékeket használtunk annak meghatározásához, hogy milyen FLR-arány elegendő a tervezett májreszekció elvégzéséhez. Egészséges máj esetén 25% feletti, kemoterápiában részesült betegek esetén 30% feletti, májcirrózisban szenvedőknél pedig 40% feletti FLR-arányt tekintettünk megfelelőnek a tervezett hepatektómia elvégzéséhez. A döntésben nemcsak a térfogatarány, hanem elsősorban a funkcionális FLR-arány játszott meghatározó szerepet. A FLR-filtrációs értékeket a döntéshozatal során nem vettük figyelembe, mivel ezeket új módszerrel - háromdimenziós dinamikus SPECT-adatok alapján - határoztuk meg.

3.2.3.4. Kontroll dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT-vizsgálat

A 35 vizsgálatba bevont beteg közül 13 esetben az első dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT-vizsgálat alapján az FLR aránya nem érte el a kívánt értéket. Ennek megfelelően a műtét elvégzése előtt parenchima módosító beavatkozásra került sor, amelyet azonos leképezési protokoll alkalmazásával végzett kontroll (dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT) vizsgálat követett.

A parenchima modulációt követően a kontrollvizsgálat időzítése a következőképpen történt: portális véna embolizáció (PVE) vagy portális véna ligatúra (PVL) után 6-8 héttel, illetve az ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) -

vagyis a portális véna lekötésével és a máj kettéválasztásával végzett kétlépcsős hepatektómia első fázisát követően 10-14 nappal.

3.2.4. A műtéti kimenetel értékelése

3.2.4.1. A post-hepatektómiás májelégtelenség definíciója

A műtét utáni kimenetel értékelésének standard módszere a hepatektómia utáni májelégtelenség (PHLF) fokozatának meghatározása a Májsebészeti Nemzetközi Kutatócsoport (International Study Group of Liver Surgery, ISGLS) ajánlása szerint a következő: PHLF A fokozata esetén a posztoperatív laborparaméterek kórosak, azonban ez nem igényel változtatást a beteg klinikai kezelésében. A PHLF B fokozata olyan eltéréseket jelent, amelyek miatt módosítani kell a szokásos posztoperatív ellátást, de invazív beavatkozásra nincs szükség. A PHLF C fokozata esetén már invazív kezelés válik szükségessé [87]. Vizsgálatunkban a B és C fokozatú májelégtelenséget tekintettük klinikailag relevánsnak [92].

3.2.4.2. Morbiditás meghatározása

A műtéti szövődményekből eredő morbiditást a Clavien-Dindo-féle osztályozás szerint értékeltük [139].

3.2.4.3. Mortalitás meghatározása

A mortalitást a műtétet követő 90 napon belül, bármely okból bekövetkezett halálozásként definiáltuk.

3.2.5. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéseket az RStudio (2023.12.0+369) környezetben, az R (verzió 4.3.2) programnyelvvél végeztük, felhasználva a tidyverse, ggplot2, ggpubr, cowplot, rstatix, valamint pROC csomagokat.

A folytonos változók eloszlását Shapiro–Wilk-próbával és grafikus diagnosztikával (Q–Q-plot, histogram) ellenőriztük. A legtöbb változó jobbra ferde eloszlást mutatott, ezért a központi tendenciát a medián és interkvartilis tartomány (IQR) segítségével jellemeztük.

A folytonos változók közötti összefüggéseket Spearman-féle rangkorrelációs analízissel vizsgáltuk, az eredményeket a ρ (rho) korrelációs együtthatóval fejeztük ki. A korrelációk erősségét a Cohen-féle konvenciók szerint értékeltük ($|\rho| < 0,3$: gyenge; $0,3–0,5$: közepes; $> 0,5$: erős kapcsolat). A statisztikailag szignifikáns összefüggéseket LOESS-görbével illesztett szórásdiagramokon ábrázoltuk, hogy a nemlineáris trendek is megjeleníthetők legyenek.

A parenchima módosítást megelőző és azt követő mérések összehasonlítására Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát alkalmaztunk, míg független minták esetén Mann–Whitney-próbát. Amennyiben három vagy több független csoportot hasonlítottunk össze, Kruskal–Wallis-próbát, majd Dunn-féle poszthoc-tesztet használtunk, Benjamini–Hochberg-korrekcióval kiegészítve.

A prediktív értékelésekhez ROC-analízist (Receiver Operating Characteristic) végeztünk, amely során az egyes változók diagnosztikus teljesítményét a görbe alatti terület (AUC), annak 95 %-os konfidenciaintervalluma (CI) és standard hibája (SE) alapján jellemeztük. A Youden-index ($J = \text{érzékenység} + \text{specifitás} - 1$) segítségével határoztuk meg az optimális küszöbértéket. Az AUC-értékek közötti különbségek összehasonlítását a DeLong-módszerrel végeztük.

A hatásméretet a nemparaméteres tesztek esetén $r = Z/\sqrt{N}$ formában adtuk meg. Az összes statisztikai becsléshez 95 %-os konfidenciaintervallumokat számítottunk. Szignifikánsnak tekintettük az eltérést, ha $p < 0,05$, és minden esetben a pontos p-értéket tüntettük fel.

Az ábrákat egységes vizuális sablonnal, ggplot2-alapú grafikus megjelenítéssel készítettük, amelyen a mediánt, az IQR-t és az outliereket is feltüntettük. A ROC-görbéket a pROC csomag segítségével generáltuk, a pontossági és konfidenciaintervallum-adatok feltüntetésével.

4. Eredmények

4.1. [¹⁸F]FDG-PET/CT alapú értékelés eredményei nagyér-vaszkulitiszben

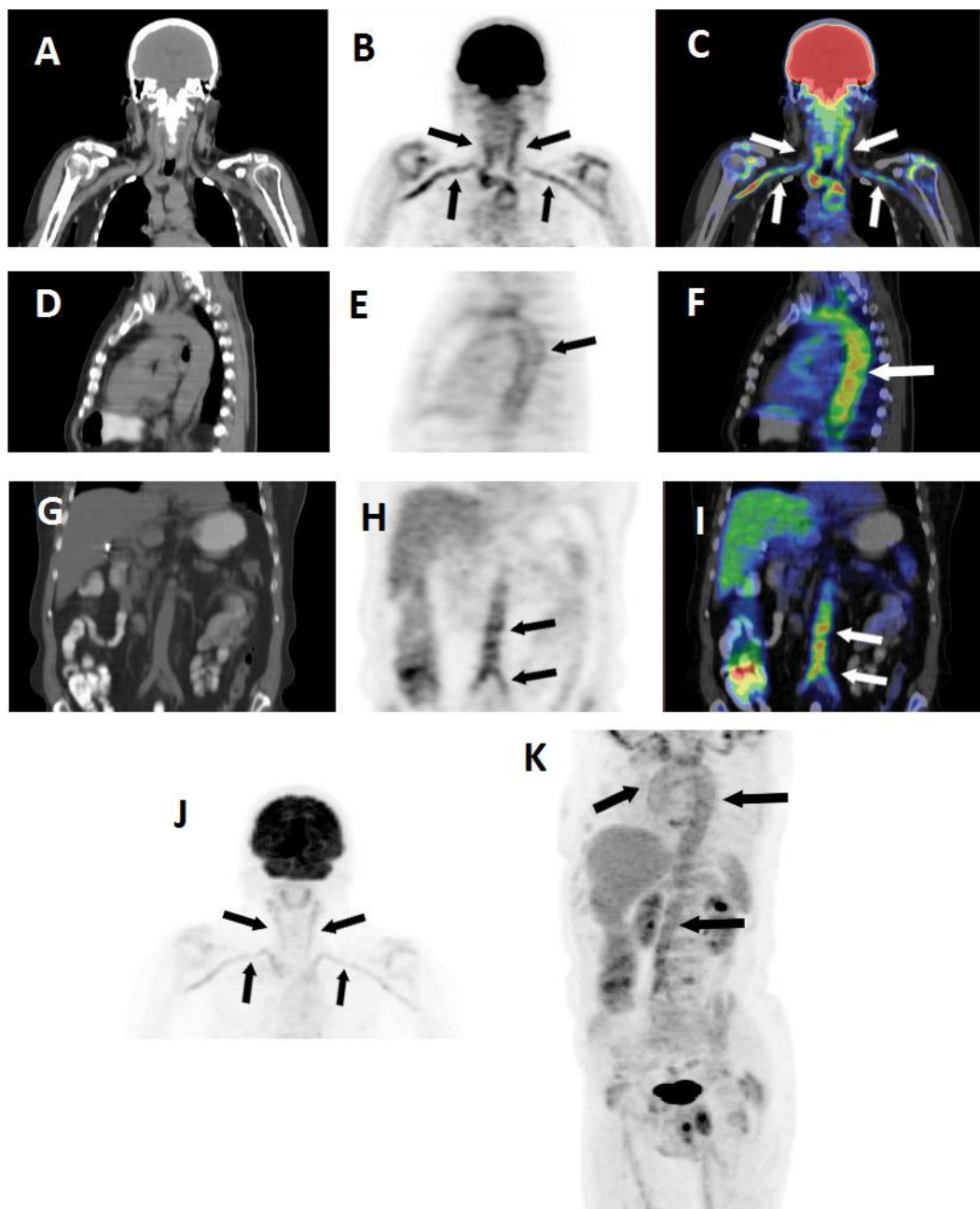
4.1.1. Vizuális értékelés eredményei

Összesen 53 beteg esetében 212 (53×4) érszegmentumot vizsgáltunk vizuálisan és kvantitatív módon. A vizuális értékelés alapján a nagyér-vaszkulitisz miatt vizsgált 43 beteg közül 10 esetben, összesen 28 érszegmentumban észleltünk a májfelvételhez képest emelkedett (vizuális pontszám: 3), illetve azzal megegyező intenzitású (vizuális pontszám: 2) [¹⁸F]FDG - felvételt, amelyet pozitív vizsgálatként értékeltünk (2. táblázat).

2. táblázat: A [¹⁸F]FDG-PET/CT-vel vizuálisan aktív 10 nagyér-vaszkulitiszes beteg esetében az érfalérintettség értékelése.

Érfal vizuális pontszáma	Szupraaortikus ágak	Thoracalis aorta	Abdominalis aorta	Arteria iliaca communis
0	2	1	1	3
1	2	1	1	1
2 (enyhén pozitív)	2	3	3	5
3 (pozitív)	4	5	5	1
[¹⁸F]FDG- pozitív betegek:	10	10	10	10

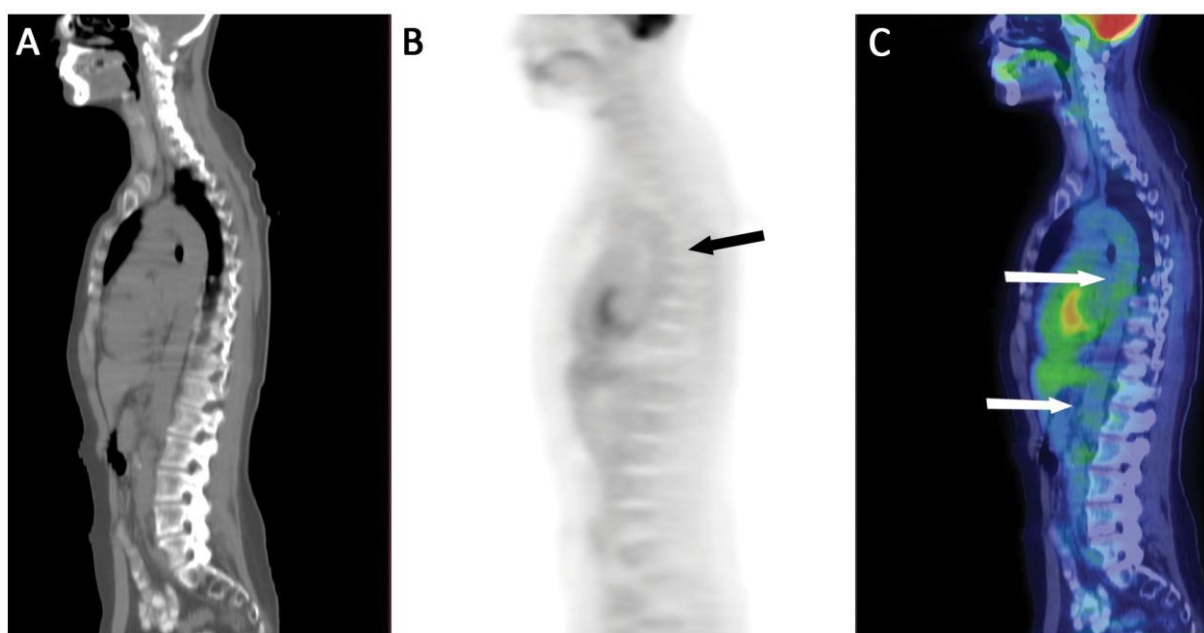
Az [¹⁸F]FDG -felvétel mintázata valamennyi betegben diffúz típusúnak bizonyult, a kóros [¹⁸F]FDG-felvétel alapján aktív nagyér-vaszkulitist valószínűsítettünk, amely 5 esetben három vagy annál több régiót is érintett (7. ábra).



7. ábra: [^{18}F]FDG-PET/CT-vel igazolt kiterjedt aktív nagyér-vaszkulitisz.

Egy 69 éves nőbetegnél 11 hónapja fennálló panaszok (láz, gyengeség, fogyás, proximális izomfájdalom, nehézlégzés) háttérében nagyér-vaszkulitisz gyanúja merült fel, amely miatt [^{18}F]FDG-PET/CT-vizsgálat történt. Alacsony dózisú, natív koronális síkú (A, G) és szagittális síkú (D) CT-felvétel. A koronális síkú (B, H) és szagittális síkú (E) [^{18}F]FDG-PET, a fuzionált natív CT és [^{18}F]FDG-PET képeken (C, F, I), valamint a MIP (legnagyobb intenzitású vetület) [^{18}F]FDG-PET képeken (J, K) az érszegmentumoknak megfelelően az érfal májhoz képest fokozott, diffúz [^{18}F]FDG-felvétele látható, mely kiterjedt aktív nagyér-vaszkulitiszre utal (nyilak).

A vizsgálatba bevont betegek közül öt esetben primer nagyér-vaszkulitist, további öt betegben a betegség relapszusát észleltük, amelyet a későbbi klinikai követés is megerősített. A 43 beteg közül 33 esetben a vizsgált érszegmentumokban a májfelvételnél alacsonyabb [^{18}F]FDG-akkumulációt mutattunk ki (vizuális pontszám: 0 vagy 1); ezekben az esetekben később sem igazolódott aktív nagyér-vaszkulitisz (8. ábra).



8. ábra: Negatív [^{18}F]FDG-PET/CT vizsgálat.

A [^{18}F]FDG-PET/CT-vizsgálatot klinikailag aktív nagyér-vaszkulitisz gyanúja miatt végeztük. Szagittális síkú natív, alacsony dóziséű CT-felvételen (A) látható az aorta mellkasi és hasi szakasza. Az azonos síkú [^{18}F]FDG-PET (B), valamint a fuzionált natív CT- és [^{18}F]FDG-PET-képeken (C) az aortafalban nem ábrázolódik emelkedett [^{18}F]FDG-felvétel (nyíl), ami negatív eredményre utal.

[^{18}F]FDG-PET/CT vizsgálat során 8 betegben egyéb gyulladásos kórképre jellemző [^{18}F]FDG-dúsulást találtunk: két esetben pneumóniát, egy betegben limfadenitist, három esetben artritist, egy betegnél tendinitist, valamint egy esetben szakroileitist. Egy betegben a korábban aorta ascendens aneurizma miatt beültetett érgraft körüli gyulladást mutattunk ki, aktív nagyér-vaszkulitiszre utaló jelek nélkül. A műtét és a vizsgálatunk között négy hónap telt el.

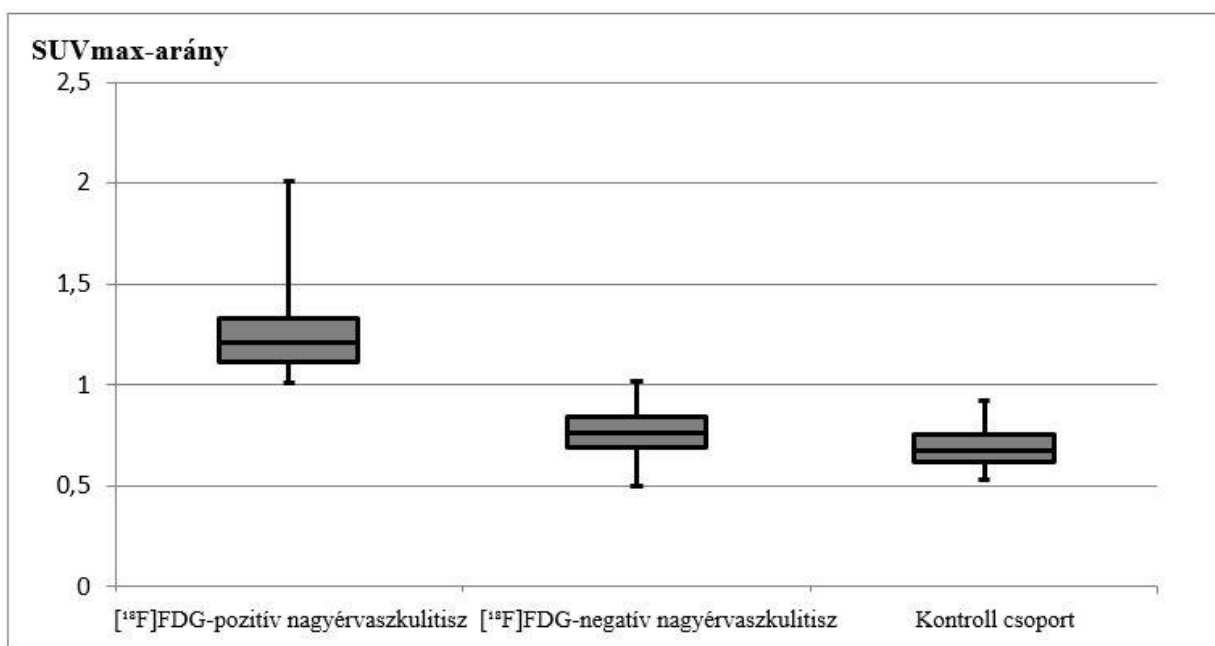
Egy ismeretlen eredetű láz miatt vizsgált betegben a pneumoniára utaló kép alapján végső diagnózishoz jutottunk, és a nagyér-vaszkulitist kizártuk. A limfadenitisz háttérében *Mycoplasma pneumoniae* fertőzés igazolódott. Ezzel szemben a [^{18}F]FDG-PET/CT-vel kimutatott artritisz, tendinitisz és szakroileitisz csupán mellékleletnek bizonyult, bár a funkcionális képalkotó vizsgálat a nagyér-vaszkulitist ezekben az esetekben is kizárta.

A kontrollcsoportban az érfalszegmentumoknak megfelelően kóros [^{18}F]FDG-akkumuláció nem mutatkozott.

4.1.2. Kvantitatív értékelés eredményei

A kvantitatív értékelés során a vizuálisan pozitív esetekben a pozitív érfalszegmentumok, valamint a vizuálisan negatív és a kontrollcsoportba tartozó betegek érszegmentumainak májhoz viszonyított SUVmax-értékeit hasonlítottuk össze. A Kruskal-Wallis-próbával végzett statisztikai elemzés szignifikáns különbséget mutatott a csoportok között ($p = 6,92 \times 10^{-19}$).

A vizuálisan aktív nagyér-vaszkulitiszre [^{18}F]FDG-pozitív betegekben a vizuálisan pozitív érfalszegmentumok májhoz viszonyított SUVmax-értéke (medián: $1,21 \pm 0,24$) szignifikánsan magasabb ($p = 3,33 \times 10^{-16}$) a vizuálisan negatív betegek érfalszegmentumainak májhoz viszonyított SUVmax-értékénél (medián: $0,76 \pm 0,11$), valamint a kontrollcsoportba tartozó betegek érfalszegmentumainak májhoz viszonyított SUVmax-értékeinél is (medián: $0,67 \pm 0,08$) ($p = 4,52 \times 10^{-12}$). A vizuálisan negatív betegek érfalszegmentumaiban meghatározott májhoz viszonyított SUVmax-értéke szignifikánsan magasabb a kontrollcsoport érfalszegmentumainak májhoz viszonyított SUVmax-értékénél ($p = 6,64 \times 10^{-5}$). Az eredményeket a 9. ábrán box-plot diagram formájában ábrázoltuk.



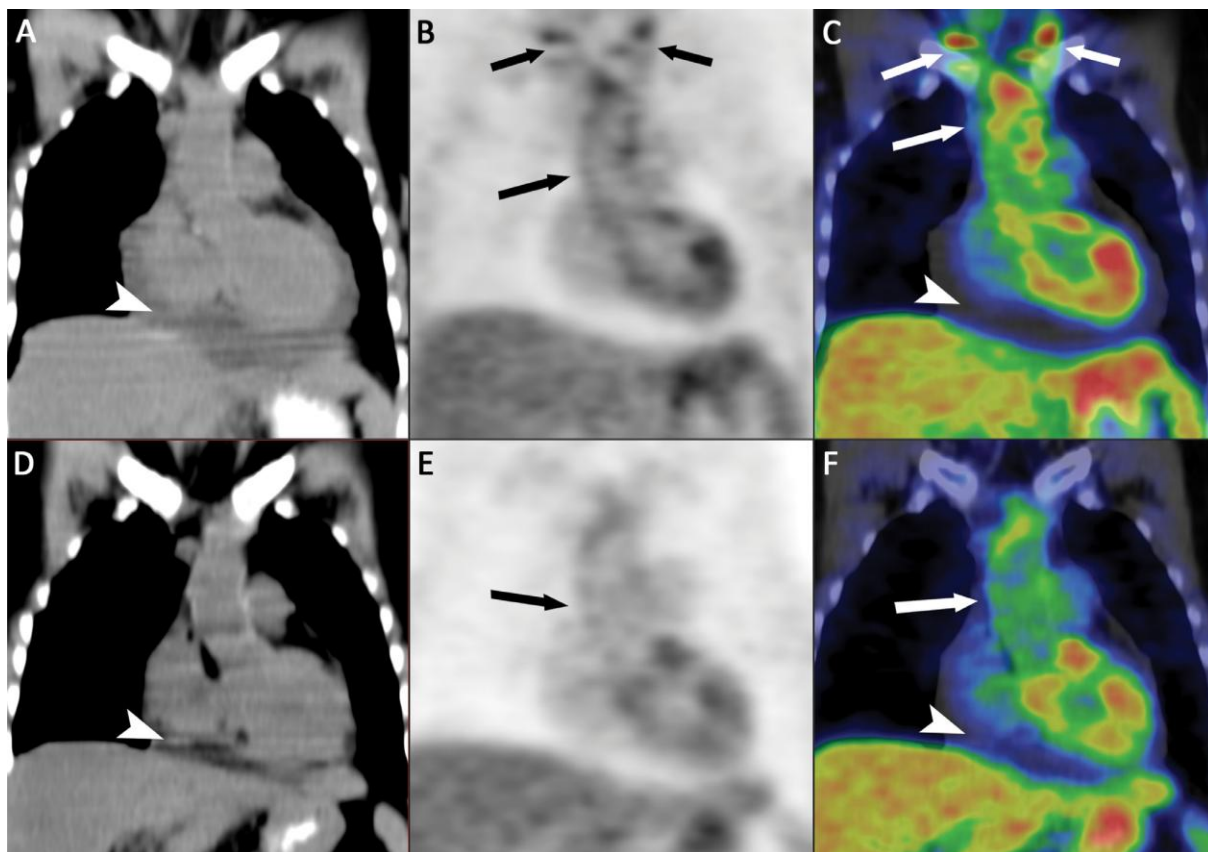
9. ábra: Boxplot diagram a vizuálisan pozitív (aktív), negatív (inaktív) és kontroll csoportban lévő betegek érfalszegmentumainak májhoz viszonyított SUVmax értékei (SUVmax-arány). A vízszintes vonalak a median értékeket, a box alsó és felső határa az első, valamint harmadik kvartilis értékét, a függőleges vonalak pedig a minimum és maximum értéket jelölik.

4.1.3. Szteroid hatása az aktív nagyér-vaszkulitiszes betegcsoportban

A betegség kezelésekor általában glükokortikoid terápiát alkalmaznak a súlyos tünetek enyhítésére, illetve fenntartó kezelésként. Mivel a [¹⁸F]FDG szöveti felvétele szteroidkezelés hatására módosulhat, ezért eredményeinket ebből a szempontból külön is értékeltük. A vizuálisan [¹⁸F]FDG-pozitív betegcsoportban a szteroid naiv betegeknél (3 beteg) az érintett érszakaszok (11 érszegmentum) májhoz viszonyított SUVmax-értéke (átlag SUVmax: $1,43 \pm 0,29$) szignifikánsan magasabb volt ($p = 0,005$), szemben azokkal, akik a vizsgálatkor már szteroidterápiában részesültek (7 beteg, 17 érszegmentum, májhoz viszonyított SUVmax-átlag: $1,17 \pm 0,11$). A vizuálisan pozitív és negatív betegek a szteroidkezelés időtartama szempontjából nem különböztek egymástól.

4.1.4. Remisszió igazolása

Két [^{18}F]FDG-pozitív nagyér-vaszkulitiszes betegnél a sikeres kezelést követően kontroll [^{18}F]FDG-PET/CT-vizsgálatot is végeztünk. A klinikai tünetek megszűnésével párhuzamosan a korábban pozitív érszakaszok FDG-negativitását igazoltuk (10. ábra).



10. ábra: Aktív nagyérvaszkulitisz és remisszió kimutatása [^{18}F]FDG-PET/CT-vel.

Az alacsony dózissú, natív koronális síkú CT-felvételen (A) perikardiális folyadék (nyílhegy) figyelhető meg. A koronális síkú [^{18}F]FDG-PET (B) és a fuzionált natív CT- és [^{18}F]FDG-PET felvételen (C) a mellkasi aorta felszálló szakaszán és az arteria carotis communisokban az érfal májhoz viszonyított fokozott [^{18}F]FDG-felvétele ábrázolódik (nyilak), mely aktív nagyér-vaszkulitiszre utal.

A kontroll-, alacsony dózissú, natív koronális síkú CT-felvételen (D) a perikardiális folyadék már nem látható (nyílhegy). A koronális síkú [^{18}F]FDG-PET (E) és a fuzionált natív CT- és [^{18}F]FDG-PET felvételen (F) a klinikai tünetek megszűnésével összhangban a korábbi [^{18}F]FDG-pozitív mellkasi aortaszakasz érfali [^{18}F]FDG-felvétele a máj aktivitásánál kisebb (nyíl). Az arteria carotis communisokban sem látható már fokozott [^{18}F]FDG-felvétel.

A terápia hatására az érfalak májhoz viszonyított SUVmax-értéke jelentősen csökkent a betegség aktív fázisában mért értékhez képest (3. táblázat). Az 1. beteg esetében az aktív vaszkulitist és a remissziót detektáló [¹⁸F]FDG-PET/CT vizsgálat között 13 hónap, a 2. beteg esetében pedig 20 hónap telt el.

3. táblázat: Érfalszegmentumok májhoz viszonyított SUVmax értéke kezelés előtt és sikeres kezelés után (2 beteg esetében).

Érszegmentumok	1. beteg (SUVmax)		2. beteg (SUVmax)	
	kezelés előtt	kezelés után	kezelés előtt	kezelés után
Supraaortikus ágak	0,96	0,69	1,15	0,6
Mellkasi aorta	1,22	0,82	1,12	0,99
Hasi aorta	1,24	0,78	0,97	0,8
Arteria iliaca communis	1,06	0,93	0,77	0,75

4.1.5. Vérvérvizsgálati paraméterek eredményei

A [¹⁸F]FDG-PET/CT-pozitív betegekben a CRP szignifikánsan magasabb értéket mutatott, mint a vizuálisan negatív csoportban ($42,56 \pm 29,63$ vs. $15,92 \pm 27,5$; $p = 0,002$). A We-értékek között nem igazolódott statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között ($54,75 \pm 35,23$ vs. $36,05 \pm 37,45$; $p = 0,07$).

4.1.6. Klinikai követés eredményei

Klinikailag a betegeket a vizsgálatot követően legalább hat hónapon át követtük, a terápia beállítása mellett. A vizuálisan [^{18}F]FDG-pozitív betegek esetében a klinikai állapot, az egyéb képalkotó vizsgálatok eredményei, valamint a kezelésre adott klinikai terápiás válasz korrelált a PET/CT-lelettel.

Ezzel szemben a már szteroidkezelésben részesülő betegek közül kilenc esetben a [^{18}F]FDG-PET/CT nem igazolt aktív nagyér-vaszkulitist. Ugyanakkor a klinikai kép és más képalkotó vizsgálatok eredményei továbbra is alátámasztották a nagyér-vaszkulitisz diagnózisát.

A szteroidnaív betegek közül azoknál, akiknél a [^{18}F]FDG-PET/CT nem mutatott aktív gyulladást, a későbbi klinikai követés során sem igazolódott nagyér-vaszkulitisz. A megfigyelt vaszkuláris elváltozások többsége arterioszklerózis következménye volt, egy betegnél ligamentum arcuatum medianum szindróma igazolódott.

4.2. [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT-alapú funkcionális paraméterek klinikai jelentősége

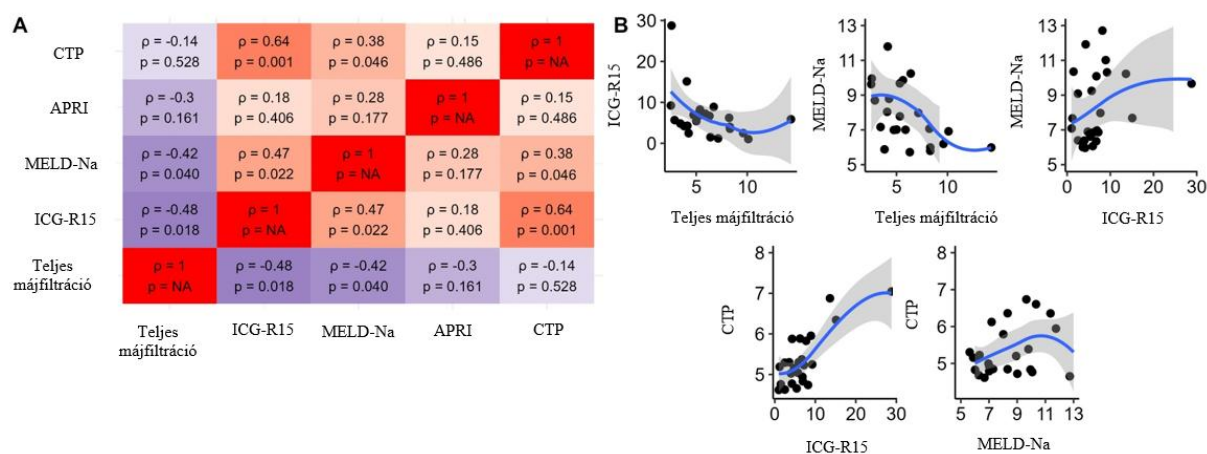
A 4. táblázat a vizsgálatba bevont betegek demográfiai és a perioperatív adatait tartalmazza.

4. táblázat: A prospektív vizsgálatba bevont betegek demográfiai és perioperatív jellemzői

Betegek klinikai adatai	Érték
Betegek száma (n)	35
Nem (férfi/nő; n/n)	21/14
Életkor (év medián, IQR)	66,70 (53,4-78,20)
BMI (kg/m ² medián, IQR)	27,80 (24,97-31,14)
Preoperatív klinikai pontrendszerek	
MELD-Na (medián, IQR)	8,00 (6,00-10,00)
APRI (medián, IQR)	0,40 (0,20-0,70)
CTP (medián, IQR)	5,00 (5,00-5,00)
ICG-R15 (medián, IQR)	5,9 (3,05-7,95)
Kemoterápiában részesült betegek (n, %)	26 (74%)
Oxaliplatin-alapú kemoterápiát kapott betegek (n)	20
Irinotekán-alapú kemoterápiát kapott betegek (n)	6
Cirrózisos betegek (n, %)	4 (11%)
FLR Metavir-stádium (2D-SWE ultrahanggal)	Betegek (n=31)
F0	9
F1	1
F2	13
F3	4
F4	4
Tumor típusok	
Neuroendokrin tumor metasztázis (n, %)	1 (2,9%)
Kolorektális karcinoma metasztázis (n, %)	13 (37,1%)
Hepatocelluláris karcinoma (n, %)	8 (22,8%)
Intrahepatikus cholangiokarcinoma (n, %)	6 (17,1%)
Vesesejtes karcinoma metasztázis (n, %)	1 (2,9%)
Laphámsejtes karcinoma metasztázis (n, %)	2 (5,7%)
Epehólyag karcinoma (n, %)	2 (5,7%)
Hemangioma (n, %)	1 (2,9%)
Hasnyálmirigy karcinoma metasztázis (n, %)	1 (2,9%)

4.2.1. Korreláció a globális májfunkciós paraméterekkel

A dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT-vel meghatározott teljes májfiltráció szignifikáns, negatív korrelációt mutatott a MELD-Na pontszámmal ($\rho = -0,42$; $p = 0,04$), valamint az ICG-R15 értékkel ($\rho = -0,48$; $p = 0,018$). Az APRI pontszám nem mutatott szignifikáns korrelációt egyik vizsgált májfunkciós paraméterrel sem, beleértve az ICG-R15-öt, a teljes májfiltrációt és a MELD-Na pontszámot. A Child-Turcotte-Pugh (CTP) osztályozás ugyanakkor szignifikánsan korrelált a MELD-Na pontszámmal ($\rho = 0,38$; $p = 0,046$), valamint az ICG-R15 értékkel is ($\rho = 0,64$; $p = 0,001$) (11. ábra).



11. ábra: A teljes májfiltráció és klinikai májfunkciós paraméterek közötti korrelációs mátrix

A: Hőtérkép, amely Spearman-féle rangkorrelációs együtthatókat (ρ) és a szignifikanciaszinteket (p) ábrázolja a teljes májfiltráció és a preoperatív klinikai paraméterek között. A színintenzitás a korreláció erősségét és irányát jelzi.

B: Szórásdiagramok a szignifikáns korrelációban álló változók esetében, lokálisan becsült simítógörbe (LOESS) megjelenítésével.

4.2.2. PHLF előrejelzése ROC analízis alapján

A 35 vizsgálatunkba bevont beteg közül 32 esetben elegendő FLR-arányt igazoltunk a tervezett májreszekció elvégzéséhez. Közülük 22 betegnél már az első dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT vizsgálat alapján elegendő FLR állt rendelkezésre, míg 10 betegnél a parenchima modulációt követően teljesült a reszekcióhoz szükséges FLR-kritérium.

A 32 megfelelő FLR-részesedéssel rendelkező beteg közül 25 esetben került sor a tervezett major májreszekcióra. Egy beteg intraoperatív elhunyt akut hemodinamikai elégtelenség következtében. A posztoperatív kimenetelt a fennmaradó 24 betegnél értékeltük.

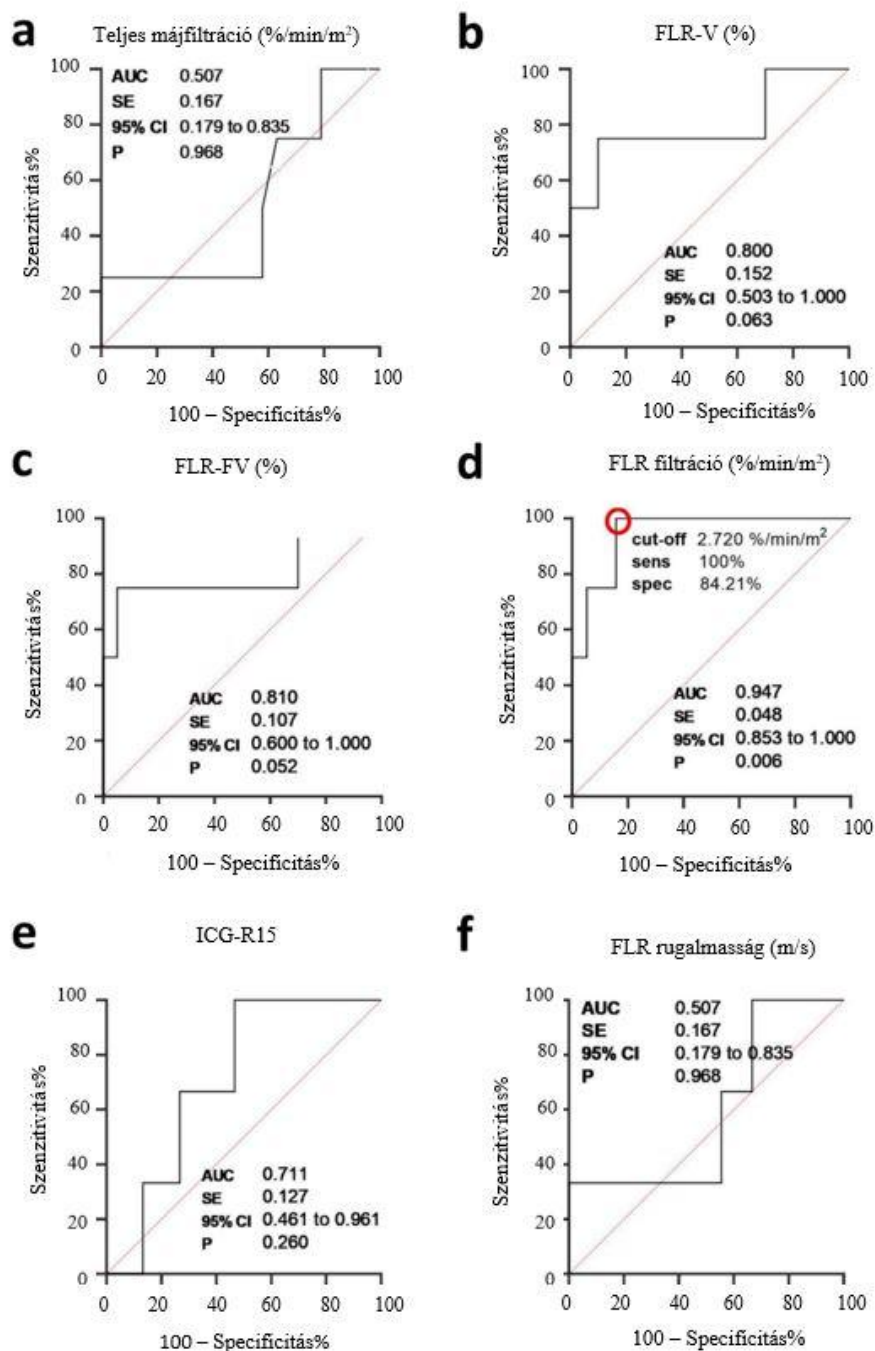
Tizenkét beteg esetében nem alakult ki posztoperatív májelégtelenség (PHLF), nyolc betegnél A fokozatú PHLF jelentkezett, amely nem igényelt további beavatkozást. A PHLF-mentes betegek közül négyen nem kaptak preoperatív kemoterápiát, nyolcan viszont igen. Ezen betegek közül egyikük sem szenvedett cirrózisban, azonban egy betegnél posztoperatív vérzés lépett fel, amely reoperációt igényelt. Az A fokozatú PHLF esetek közül két betegnél cirrózis volt jelen, kettő pedig preoperatív kemoterápiában részesült.

Négy betegnél klinikailag releváns PHLF alakult ki az ISGLS-kritériumok szerint: két esetben B, további két esetben pedig C súlyosságú májelégtelenség jelentkezett a műtétet követően.

Két betegnél (2/24) B fokozatú posztoperatív májelégtelenség alakult ki jobb oldali hemihepatektómiát követően. E két betegnél nem történt preoperatív parenchima moduláció, mivel az FLR térfogati aránya (FLR-V%) és funkcionális térfogati aránya (FLR-FV%) is megfelelőnek bizonyult. A két beteg közül az egyik korábban kemoterápiában részesült.

További két betegnél (2/24) C fokozatú PHLF jelentkezett jobb oldali triszekcionektómiát követően. Náluk a következő posztoperatív szövődmények léptek fel: a megmaradt májjállomány szegmentális artéria elzáródása, illetve szívelégtelenség posztoperatív Takotsubokardiomiopátia következtében.

A ROC-analízis eredményei alapján az FLR-filtráció a klinikailag releváns PHLF (B + C) szignifikáns prediktorának bizonyult, kiváló AUC értékkel ($AUC = 0,947$; $p = 0,006$). A Youden-index alapján meghatározott optimális küszöbérték: 2,72%/perc/m². Egyes további változók is ígéretesnek bizonyultak, az FLR-FV% ($AUC = 0,810$) és az FLR-V% ($AUC = 0,800$), azonban ezek esetében az eredmények nem érték el a statisztikai szignifikanciát a vizsgálatunkba bevont betegek adatai alapján ($p = 0,052$, illetve $p = 0,063$). A nagyobb májreszekción átesett betegek közül 21 esetben történt kétdimenziós shear wave-elasztográfiás UH vizsgálat is. Az FLR-ben mért rugalmassági érték nem bizonyult szignifikáns prediktornak a klinikailag releváns PHLF előrejelzésében (12. ábra).



12. ábra: ROC-analízis a klinikailag releváns PHLF előrejelzésére

a: Teljes májfiltráció, b: FLR térfogat%, c: FLR funkcionális térfogat%, d: FLR-filtráció, e: ICG-R15, f: FLR-rugalmasság érték (2D-SWE alapján)

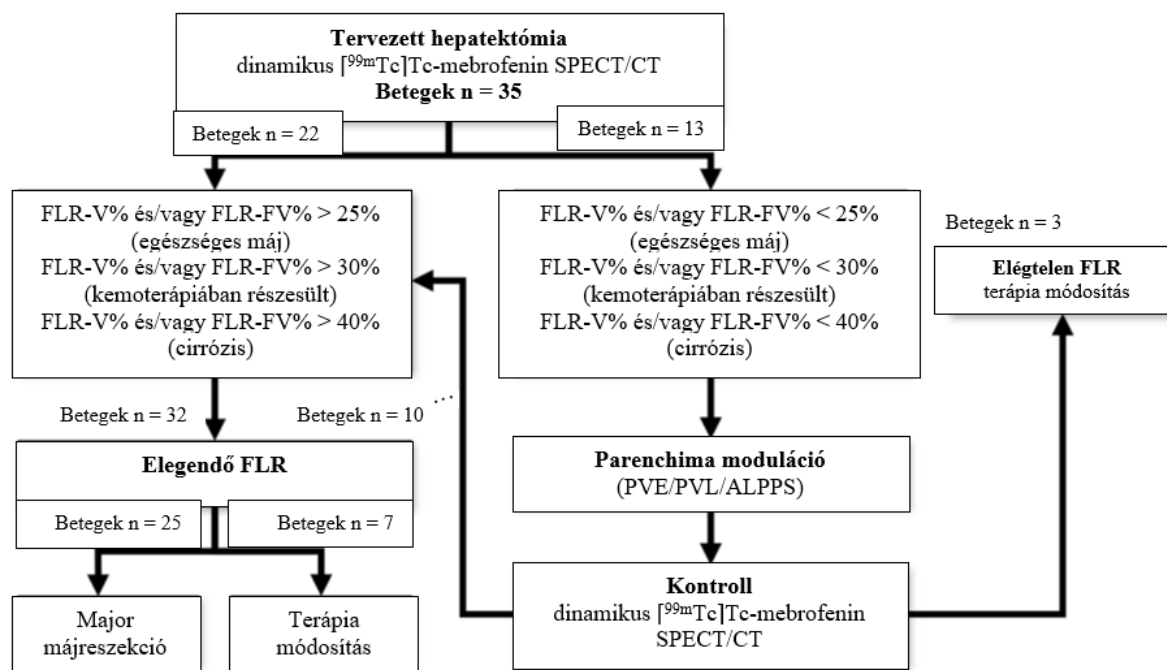
AUC: görbe alatti terület (area under the curve); SE: az AUC standard hibája; 95% CI: az AUC 95%-os konfidencia intervalluma; P: *P*-érték; sens: szenzitivitás; spec: specificitás.

4.2.3. Betegek, akiknél az elegendő FLR-ellenére a tervezett májreszekció nem valósult meg

A 32 megfelelő FLR-értékkel rendelkező beteg közül 7 esetben a preoperatív kezelési terv módosítása történt, annak ellenére, hogy az FLR térfogat- (FLR-V%) és funkcionális térfogat- (FLR-FV%) arányai elegendőek voltak. Egy betegnél az intraoperatív onkológiai megítélés alapján bisegmentektómia elegendőnek bizonyult. Öt betegben a daganat progressziója miatt a betegség reszekcióra alkalmatlanná vált. Egy betegnél a hemangioma kezelésére jobb oldali hemihepatektómia helyett embolizációt végeztek. A 90 napos posztoperatív időszakban 1/7 beteg szepszis következtében elhunyt, noha a posztoperatív biliaris szivárgás rendeződött.

4.2.4. Betegek, akiknél a nem megfelelő FLR arány miatt meg kellett változtatni az eredeti terápiás tervet

A 35 beteg közül 3 esetben a kezdeti sebészi terv módosítása történt, mivel az FLR térfogat- (FLR-V%) és funkcionális térfogat- (FLR-FV%) arányai a biztonságos határértékek alatt voltak. E betegek esetében parenchima moduláció is történt. Ennek ellenére két betegnél a reszekció nem bizonyult kivitelezhetőnek, míg egy beteg szegmentektómián és termoabláción esett át. A vizsgálati protokollunkat a 13. ábra foglalja össze.



13. ábra: Vizsgálatunk protokollja

4.2.5. Parenchima modulációs eljárások hatása

A parenchima modulációs technikák (mint a PVE, PVL és ALPPS) hatására létrejövő jövőbeni májmaradvány (FLR) növekedés mértékét a máj térfogati és funkcionális paramétereinek változásán keresztül vizsgáltuk.

A prospektív vizsgálatba bevont 35 résztvevő közül 13, cirrózisban nem szenvedő betegnél, preoperatív parenchima modulációra került sor, mivel a dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT vizsgálat alapján az FLR értéke elégtelennek bizonyult. E betegek közül hárman ALPPS-műtéten, kilencen portális véna embolizáción estek át, míg egy betegnél portális véna lekötést alkalmaztak a portális véna elzárása céljából. A 13 beteg közül kilenc preoperatív kemoterápiában is részesült a parenchima modulációt megelőzően. A parenchima moduláció előtt a medián teljes májfiltrációs érték 4,99 %/perc/m² volt (IQR: 4,37-6,14 %/perc/m²).

A moduláció hatására ezen érték enyhén, 5,21 %/perc/m²-re nőtt (IQR: 4,76-6,19 %/perc/m²). Ez a növekedés azonban nem volt konzisztens, az interkvartilis tartományok jelentős átfedést mutattak, és a két mérés közötti különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0,88$) (14 A. ábra).

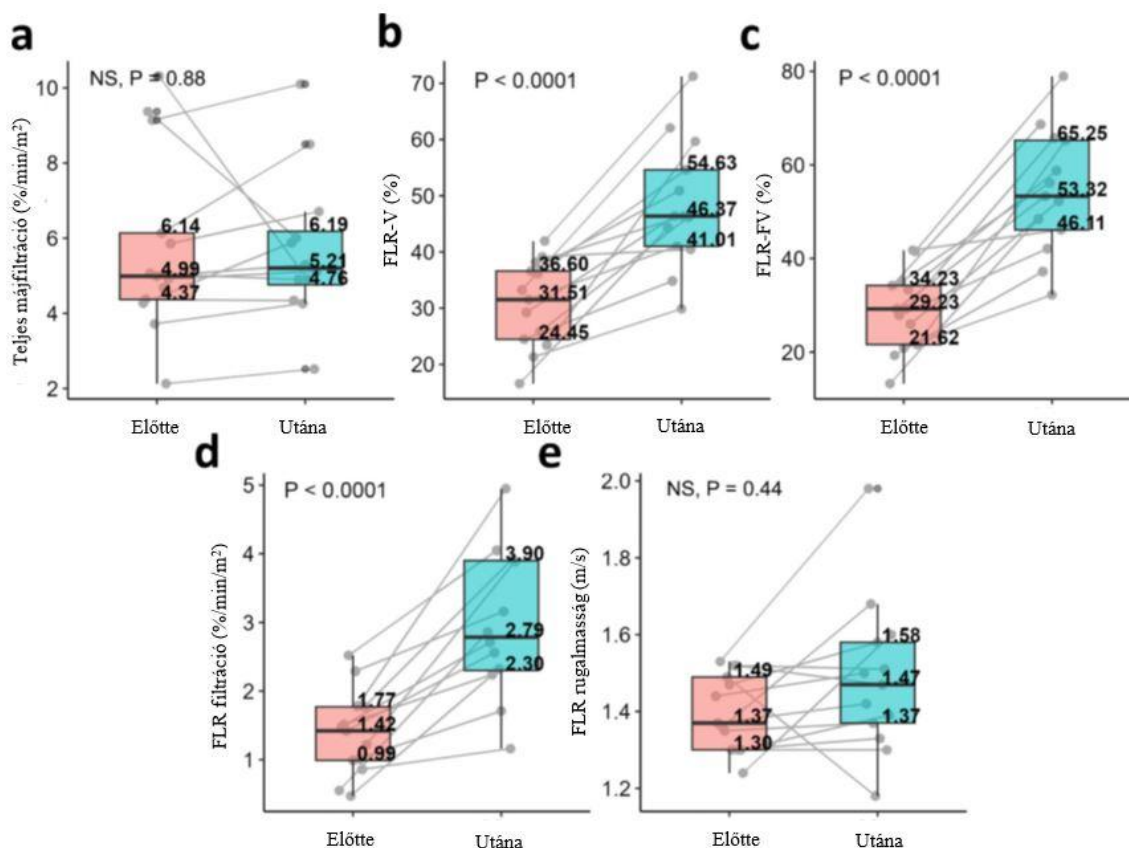
A parenchima moduláció előtt az FLR-V% medián értéke 31,51% volt (IQR: 24,45-36,60%), míg a beavatkozás után 46,37%-ra nőtt (IQR: 41,01-54,63%). Ez a jelentős növekedés statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,0001$) (14 B. ábra).

A kiindulási FLR-FV% medián értéke 29,23% volt (IQR: 21,62-34,23%), amely a modulációt követően 53,32%-ra nőtt (IQR: 46,11-65,25%). Ez a markáns emelkedés szintén szignifikáns volt ($p < 0,0001$) (14 C. ábra).

Az FLR-filtráció szintén jelentősen nőtt: a medián érték 1,42 %/perc/m²-ről (IQR: 0,99-1,77) a parenchima moduláció hatására 2,79 %/perc/m²-re emelkedett (IQR: 2,30-3,90), $p < 0,0001$ (14 D. ábra).

Végül, a modulációt követően az ultrahanggal mért FLR-rugalmasság (stiffness) medián értéke 1,37 m/s-ról (IQR: 1,30-1,49 m/s) 1,47 m/s-ra nőtt (IQR: 1,37-1,58 m/s), azonban ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,44$) (14 E. ábra).

A 13 beteg közül 10 esetben az FLR-V% és FLR-FV% értékek elérték a tervezett hepatektómiához szükséges biztonságos értéket, míg 3 beteg esetében a parenchima moduláció ellenére sem következett be megfelelő mértékű javulás.



14. ábra: A parenchima moduláció hatásának értékelése. A boxplot ábrán a parenchima moduláció előtti és utáni mérési párokat vonalak kötik össze. A diagram a mérések medián értékeit, valamint az első és harmadik kvartilist ábrázolja.

a: Teljes májfiltráció, b: FLR térfogat%, c: FLR funkcionális térfogat%, d: FLR-filtráció, e: FLR-rugalmasság

4.2.6. Mortalitási és morbiditási eredmények

A prospektív vizsgálatunkba bevont betegek közül összesen 24 betegnél történt major májreszekció, közülük a műtétet követő 90 napon belüli mortalitás nem fordult elő. Klinikailag releváns posztoperatív májelégtelenség (PHLF B, C fokozat) 4 betegnél ($4/24 = 17\%$) alakult ki, közülük három beteg nem részesült korábban kemoterápiában (75%). A C fokozatú PHLF-et mutató betegeknél posztoperatíván jelentkező szövődeményeket is észleltünk.

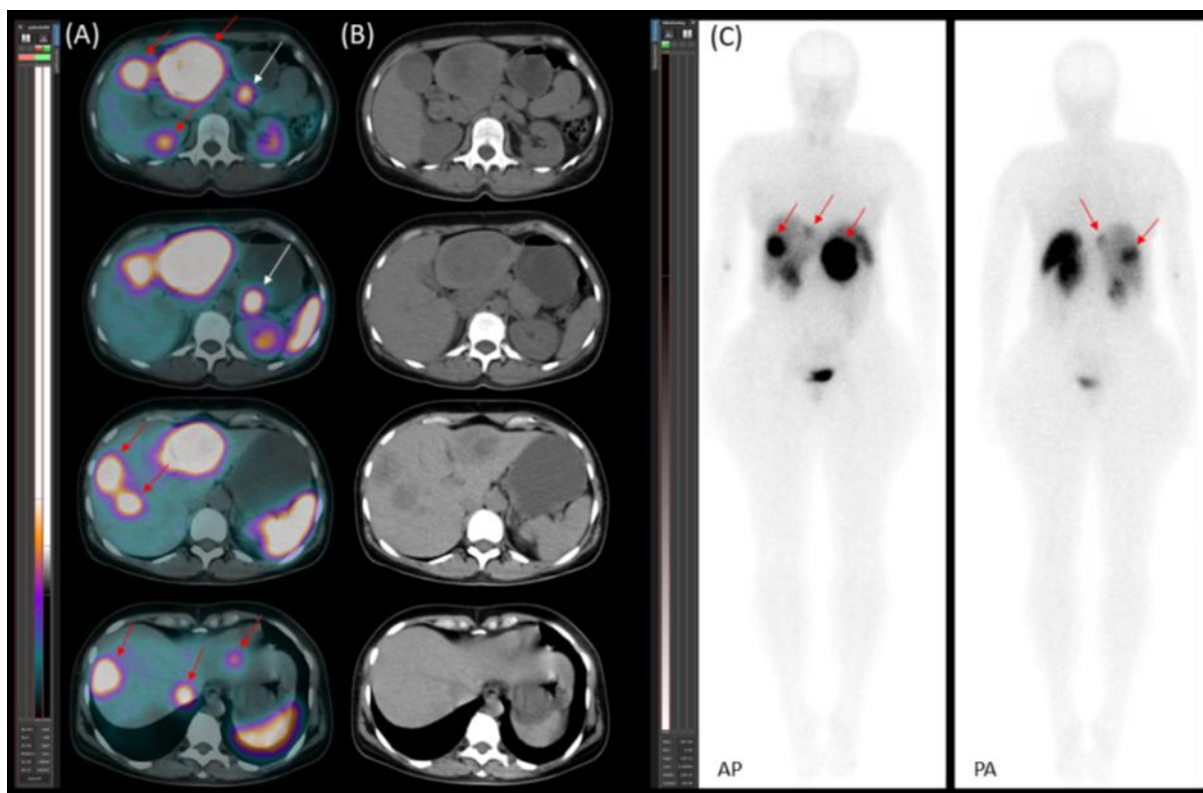
Összességében 35 vizsgálatunkba bevont beteg közül major morbiditás (Clavien-Dindo 3a, vagy annál súlyosabb) mindössze 5 betegnél fordult elő. Két betegnél jobb oldali triszekcionektómiát követően PLHF-C alakult ki. Egy beteget posztoperatív vérzés miatt kellett reoperálni, további egy beteg műtét során veszítette életét kardiális okok miatt, egy másik beteg

a műtét utáni epeúti szivárgás ellátása ellenére szepszisben halt meg. A 35 betegünk közül kettő (5,7%) halt meg 90 napon belül.

5. Esetbemutató

2020 őszén egy 45 éves nőbeteg nem specifikus hasi panaszokkal jelentkezett kivizsgálásra. Hasi ultrahang során egy tumor-gyanús elváltozás igazolódott a hasnyálmirigy farki részében többgócú májléziókkal. Kontrasztanyag hasi CT vizsgálat készült, mely megerősítette a pankreász farki részében lévő tumort, valamint többgócú májjáttétet mutatott ki. A kivizsgálás következő lépéseként endoszkópos ultrahangvezérelt vékonytű-aspirációs biopszia (EUS-FNA) történt a hasnyálmirigy elváltozásából, egy peripankreatikus nyirokcsomóból, illetve a májjáttétből is. A szövettani vizsgálat jól differenciált, 1-es grádusú, hasnyálmirigy eredetű neuroendokrin daganatot igazolt, 1%-os Ki-67 proliferációs indexszel. A beteg valamint családjának kórelőzményében daganatos megbetegedés nem szerepelt.

[^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC szomatosztatin receptor-szcintigráfiát végeztünk. A beteg 800 MBq aktivitású radiofarmakont kapott intravénásan. A radiofarmakon preparálását a gyártó előírásának megfelelően (Polatom, Lengyelország) a vizsgálat napján végeztük el. A beadást követően 1 óra múlva planáris felvételt készítettünk a teljes testről (mátrix 1024 x256, vizsgálóágy mozgató sebesség 18 cm/perc), majd 4 órával a koponya alaptól a combközépig SPECT/CT leképezést végeztünk AnyScan TRIO (Mediso Medical Imaging Systems Kft., Budapest, Magyarország) készülékkel (360°; 96 projekció, 10 s/frame, mátrix: 128 × 128, pixel: 4,22 mm, natív, alacsony dózisú CT: 70 mAs, 120 kV) alacsony energiájú, nagy felbontású (low-energy high-resolution, LEHR), párhuzamos furatú kollimátorral. A rekonstrukció 3D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) algoritmussal történt. A beteg egy órával a leképezés előtt 1000 ml polietilén-glikol oldatot fogyasztott el a tápcsatorna kedvezőbb kirajzolódása érdekében. A képalkotás során fokozott radiofarmakon-felvételt figyeltünk meg a korábbi kontrasztanyag CT-vel azonosított elváltozásoknak megfelelően, ami a szomatosztatin receptor expresszióját jelezte (15. ábra). A beteg szérum kromogranin A (CgA) szintje mérsékelten emelkedett volt (108 ng/ml; referenciaérték: 19,0-98,0 ng/ml). A multidiszciplináris onkoteam műtéti kezelés mellett döntött. A tervezett beavatkozás előtt hosszú hatású szomatosztatin analóg (lanreotid, 120 mg, intramuszkulárisan) monoterápia indult.



15. ábra: [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC szcintigráfia SPECT/CT-vel

(A) Axiális SPECT/CT, (B) axiális CT és (C) planáris felvételek (AP: antero-poszterior; PA: posztero-anterior) szomatosztatin receptor (SSTR) pozitív elváltozásokat mutatnak. Az SSTR-pozitív többgócú májjáttéket piros nyilak, a hasnyálmirigy farki részében elhelyezkedő primer tumort a SPECT/CT felvételen fehér nyíl jelzi.

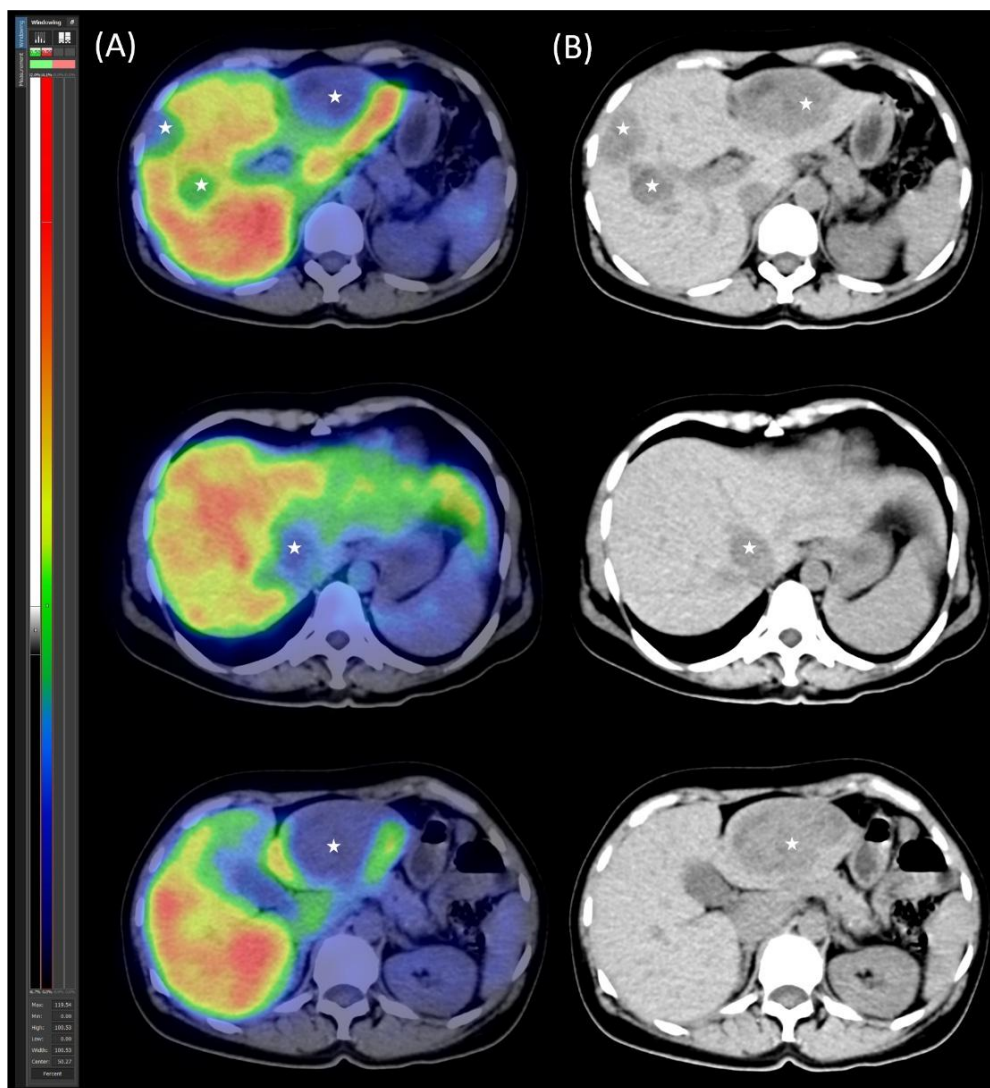
5.1. Első preoperatív tervezés és műtéti eljárás

A sebészi terv a pankreász farki részének reszekciója volt szplenektómiával, jobb oldali hemihepatektómiával, valamint kiegészítő bal májlebenyi metasztázis eltávolítása, tekintettel arra, hogy a máj mindkét lebenyét érintette a tumoros metasztatikus folyamat. A kiterjesztett májreszekció miatt alapos preoperatív tervezés történt. Először a beteg globális májfunkcióját standard klinikai pontrendszerek segítségével értékeltük, mindhárom érték normális májfunkcióra utalt (MELD pontszám: 6, APRI: 0,3, CTP pontszám: 5) [95]. A májparenchima állapotának megítéléséhez ultrahangos 2D-SWE-t végeztünk, amely sem a bal (1,3 m/s), sem a jobb (1,37 m/s) májlebenyben nem mutatott fibrózisra utaló értéket [135].

Ezt követően funkcionális volumetriai analízist végeztünk dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT segítségével [114]. A vizsgálat célja a sebészi terv alapján definiált jövőbeni májmaradvány (FLR) térfogatának és funkcionális arányának kvantifikálása volt a

teljes májtérfogathoz viszonyítva. Ez az értékelés kulcsfontosságú a tervezett sebészi beavatkozás kivitelezhetőségének és biztonságának megítéléséhez [85; 103]. A dinamikus SPECT-vizsgálat korai, kizárólag parenchimás fázisában (16. ábra) - még az epeúti kiválasztás megjelenése előtt - meghatároztuk a jövőbeni májmaradvány funkcionális térfogatának arányát (FLR-FV%), továbbá kiszámítottuk a jövőbeni májmaradvány térfogati arányát is (FLR-V%) [114].

Az FLR hepatocitáinak funkcionális kapacitásának pontosabb megítéléséhez meghatároztuk az FLR-filtrációs értéket is. Az értéket a beadást követő 150-350 másodperc közötti idő-aktivitás görbék alapján számoltuk, az Ekman képletet alkalmazva [137]. A kapott FLR-filtrációs értéket normalizáltuk a testfelszínre (BSA, %/perc/m²). A testfelszínt a Mosteller-formula szerint számítottuk [138]. A normalizálás lehetővé tette az eredmények összevetését a korábban meghatározott határértékekkel annak eldöntésére, hogy a jövőbeni májmaradvány filtrációja elegendő-e a biztonságos sebészi beavatkozáshoz [113].



16. ábra: [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT. Az axiális SPECT/CT (A) és natív, alacsony dózisú CT (B) felvétel a funkcionáló májállományt és a májmetasztázisokat ábrázolja. A májmetasztázisok hipodenz, radiofarmakont nem dúsító területekként jelennek meg (fehér csillaggal jelölve).

Az analízis alapján az FLR térfogataránya 38%, míg funkcionális aránya 29% volt, amely normális globális májfunkció mellett elegendőnek tekinthető. Ugyanakkor az FLR filtrációs értéke 2,29%/perc/m² volt, amely elmaradt az irodalmi adatok alapján meghatározott biztonsági küszöbértéktől [113]. Az eredmények alapján a májreszekció tervezett stratégiáját módosítani kellett, és kétlépcsős beavatkozás mellett döntöttünk, mivel a beteg jövőbeni májmaradványában, azaz a bal lebenyében is szükség volt metasztazektómiára és rádiófrekvenciás ablációra (RFA). Mivel a bal lebeny mélyén elhelyezkedő metasztázis reszekciója veszélyeztette volna a II-es szegmentum vérellátását, ezt a léziót nem távolítottuk

el sebészi úton, hanem RFA-t alkalmaztunk. A bal lebenyben végzett beavatkozások miatt kiegészítő parenchima moduláció vált szükségessé az FLR hipertrófiájának előidézése és a hepatektómiát követő májelégtelenség kockázatának csökkentése érdekében. A választott parenchima modulációs technikát, a PVL-t az alábbi megfontolások vezérelték: a portális véna lekötéséhez képest az ALPPS módszer nagyobb morbiditással és fokozott műtéti megterheléssel járt volna. Ez különösen fontos szemponttá vált az egyidejűleg tervezett disztális pankréaszreszekció és szplenektómia mellett, mivel ezek önmagukban is növelték a komplikációk kockázatát.

A kezdeti diagnózist követően két hónappal a betegnél disztális pankréaszreszekciót és szplenektómiát végeztünk, valamint metasztázist távolítottunk el a bal májlebenyi III-as szegmentumából (17. ábra) és a II-es szegmentum alsó részéből. A szövettani vizsgálat jól differenciált, 1-es grádusú pankréasz neuroendokrin tumort (PanNET) igazolt, valamint szintén 1-es grádusú májáttéteket és nyirokcsomó-metasztázisokat. A beteg daganatát pT2 pN1 pM1 stádiumba soroltuk, és a primer tumor, valamint a májáttétek esetében is teljes (R0) reszekciót értünk el. Emellett rádiófrekvenciás ablációt (RFA) alkalmaztunk a bal lebeny II-es szegmentumában lévő intraparenchimás metasztázison. A jobb májlebenyben látott többszörös metasztázisok miatt tervezett jobb oldali hemihepatektómia előkészítéseként parenchima moduláció céljából jobb oldali portális véna lekötést is elvégeztünk.

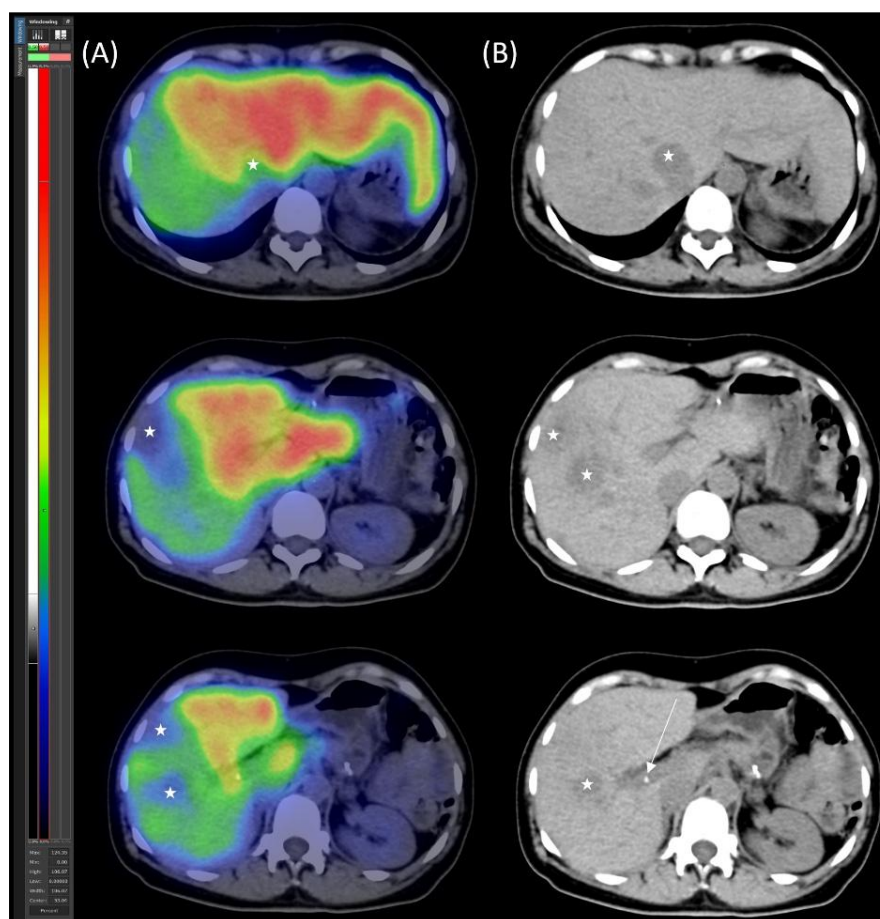


17. ábra: Műtéti preparátumok

A reszekált lép és hasnyálmirigy disztális része (bal oldalon), valamint a máj III-as szegmentumából eltávolított metasztázis műtéti preparátuma (jobb oldalon).

5.2. Második preoperatív tervezés és műtéti eljárás

Hat héttel később kontrollvizsgálatot végeztünk a globális és szegmentális májfunkció értékelésére. A globális májfunkciós paraméterek stabilak maradtak a parenchima moduláció után is (MELD-pontszám: 6, APRI-érték: 0,3, CTP pontszám: 5). Az ultrahangos elasztográfia alapján a portális véna lekötését követően mérsékelt fibrosis alakult ki a jobb májlebenyben (1,53 m/s). A hipertrófiás bal lebenyben továbbra sem észleltünk fibrózisra utaló értéket (sebesség: 1,3 m/s). A szegmentális májfunkció kontrollvizsgálatát [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT segítségével végeztük el (18. ábra). A képalkotás megerősítette az FLR megfelelő mértékű hipertrófiáját. A mért értékek a következők voltak: FLR-V%: 46%, FLR-FV%: 66%, valamint FLR-filtráció: 3,16 %/perc/m².



18. ábra: Kontroll [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT a parenchima modulációt követően.

Axiális SPECT/CT (A) és natív, alacsony dózisú CT (B) felvételek a funkcionáló májállományt és a májmetasztázisokat ábrázolja, kiemelve a hipertrófiás bal lebeny dominanciáját. A jobb lebenyben elhelyezkedő metasztázisok hipodenz, radiofarmakont nem dúsító területekként ábrázolódnak (fehér csillaggal jelölve), a fehér nyíl pedig a jobb oldali portális véna lekötésének helyét mutatja.

Az első műtétet követően 7 héttel a betegnél sikeresen elvégeztük a jobb oldali hemihepatektómiát, melyet metasztatizectómiával egészítettünk ki a középső hepato-kavalis szegletből (19. ábra). A szövettani vizsgálat többszörös, pancreász eredetű neuroendokrin daganat áttéteit igazolta, amelyek - a korábban eltávolított - primer tumorból származtak. Ugyanakkor a metasztázisok között 6%-os Ki-67 proliferációs indexet elérő, azaz 2-es grádusú neuroendokrin áttétet is kimutattunk. Valamennyi metasztatikus lézió esetében teljes (R0) reszekciót értünk el. A posztoperatív időszakban nem észleltünk klinikailag releváns hepatektómia utáni májelégtelenséget.

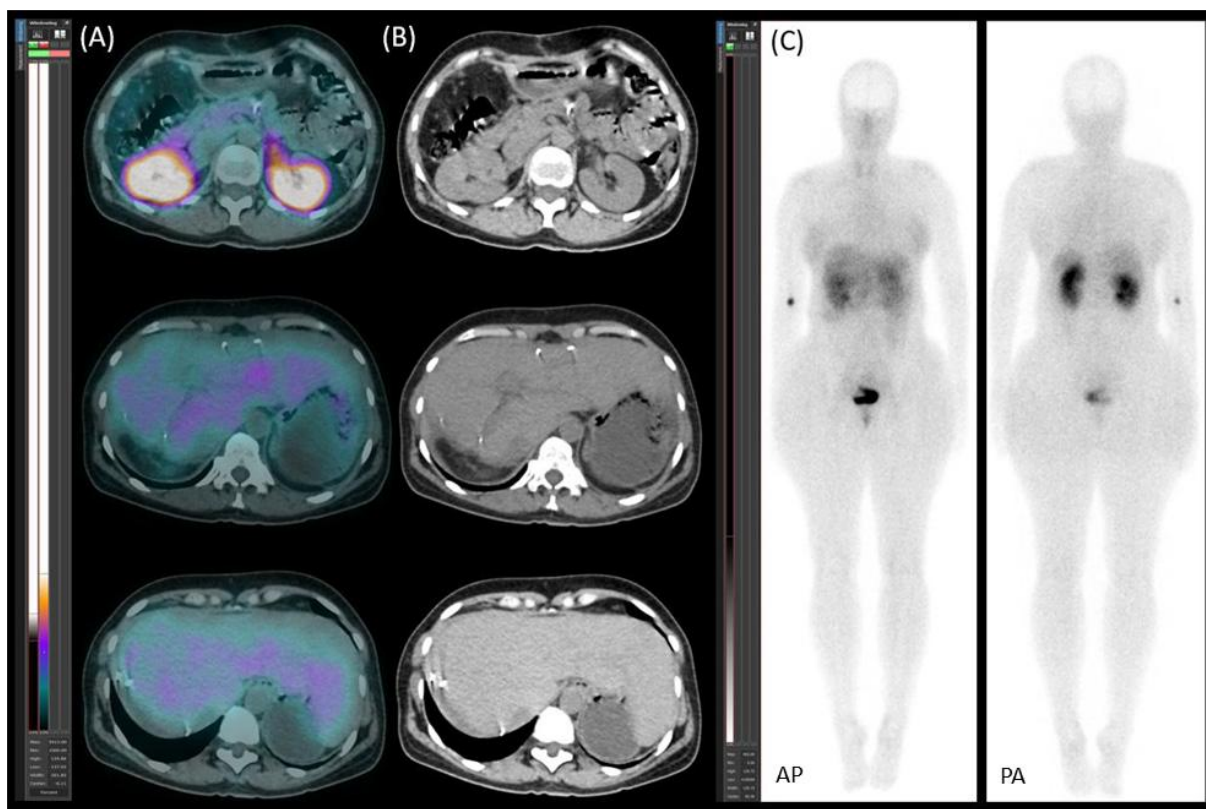


19. ábra: Műtéti preparátum

A reszekált jobb májleány állománya többszörös metasztatikus elváltozásokkal (bal oldalon), a középső hepato-kavalis szegletből származó reszekált metasztázis (jobb oldalon).

5.3. Utánkövetés, betegségprogresszió és annak kezelése

A második műtétet követően egy hónappal szomatosztatin receptor-szcintigráfiát végeztünk [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT (natív, alacsony dózisú) felvétellel, amely nem mutatott szomatosztatin receptort expresszáló elváltozást (20. ábra). A multidiszciplináris onkoteam (MDT) további rendszeres utánkövetést javasolt, elsősorban a szérumban kromogranin A (CgA) szint monitorozása és képalkotó vizsgálatok alapján.

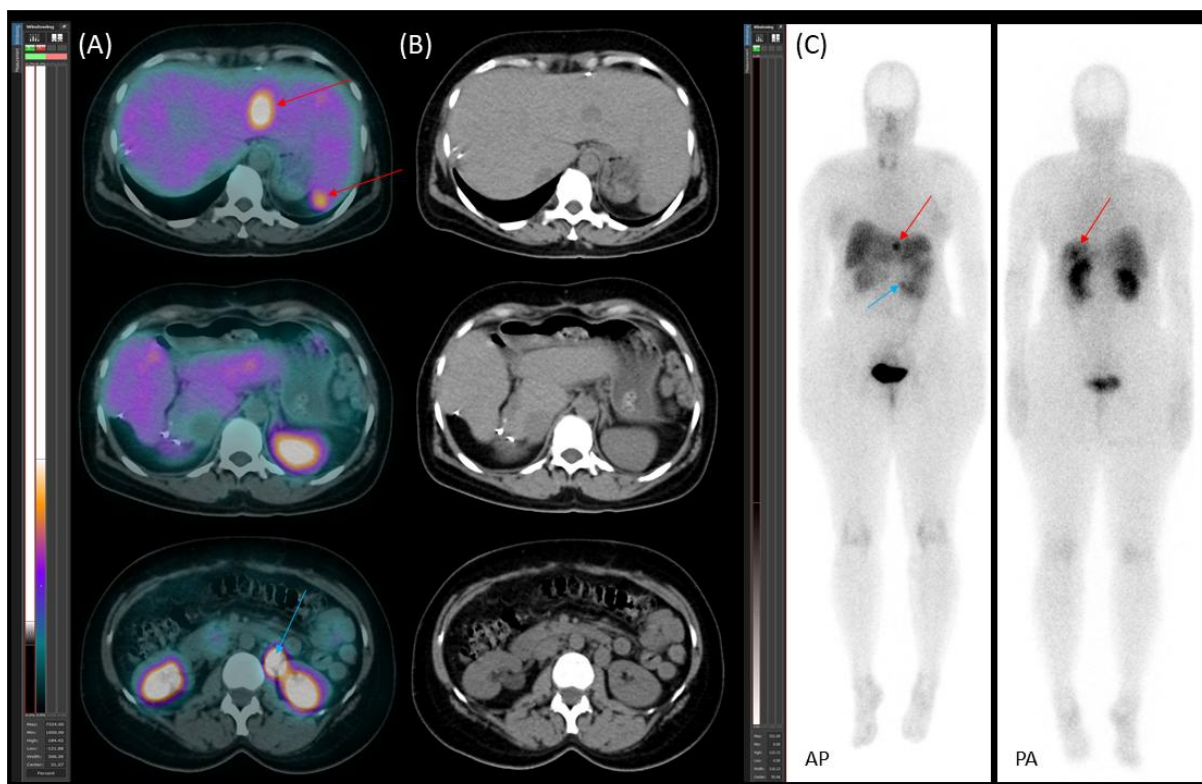


20. ábra: [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC szcintigráfia SPECT/CT-vel

(A) axiális SPECT/CT, (B) axiális CT és (C) planáris felvételek (AP: antero-poszterior, PA: posztero-anterior) nem mutatnak kóros elváltozást.

Három hónappal később a beteg CgA-szintje 52,5 ng/ml volt (referenciatartomány: 19,0-98,0 ng/ml), azaz továbbra is a normál tartományon belül maradt. Az utánkövetés részeként elvégzett kontrasztanyag CT-vizsgálat egy szoliter metasztázist igazolt a megmaradt bal májlebenyben, valamint megnagyobbodott retroperitonealis nyirokcsomót is kimutatott.

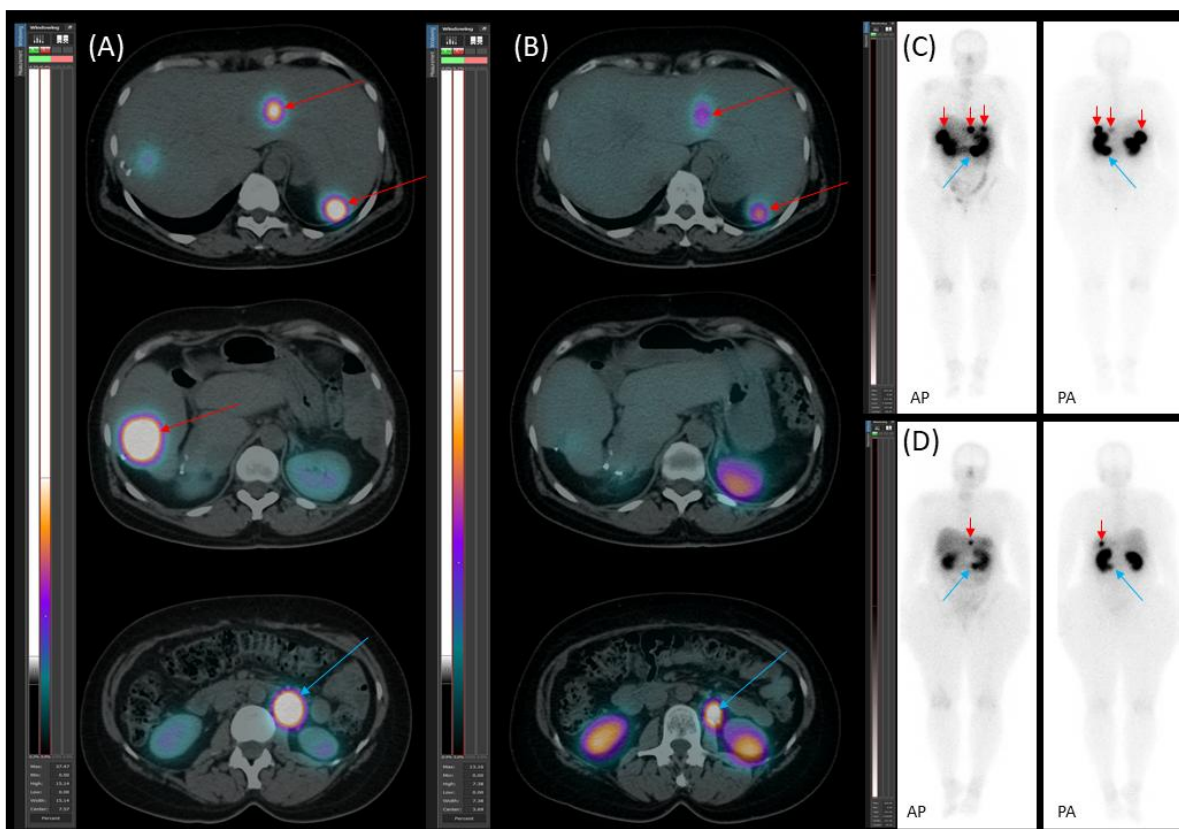
2022. januárjában [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT szcintigráfiát végeztünk, amely során új, szomatosztatin receptort expresszáló elváltozásokat igazoltunk a májban, valamint pozitív nyirokcsomót a hasi aorta mellett (21. ábra), így a betegség progresszióját mutattuk ki. A kiújult betegség miatt a beteg szomatosztatin analóg (SSA) terápiája indult, havi egyszeri 120 mg lanreotiddal. A beteg jól tolerálta a kezelést, jelentősebb mellékhatás nem jelentkezett.



21. ábra: [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC szcintigráfia SPECT/CT-vel.

(A) Axiális SPECT/CT, (B) axiális CT, és (C) planáris felvételek (AP - antero-poszterior; PA - posztero-anterior) új, szomatosztatin-receptor (SSTR) pozitív gócokat mutatnak a reziduális májállományban (piros nyilak), valamint paraaortikus nyirokcsomó-áttétet (kék nyíl).

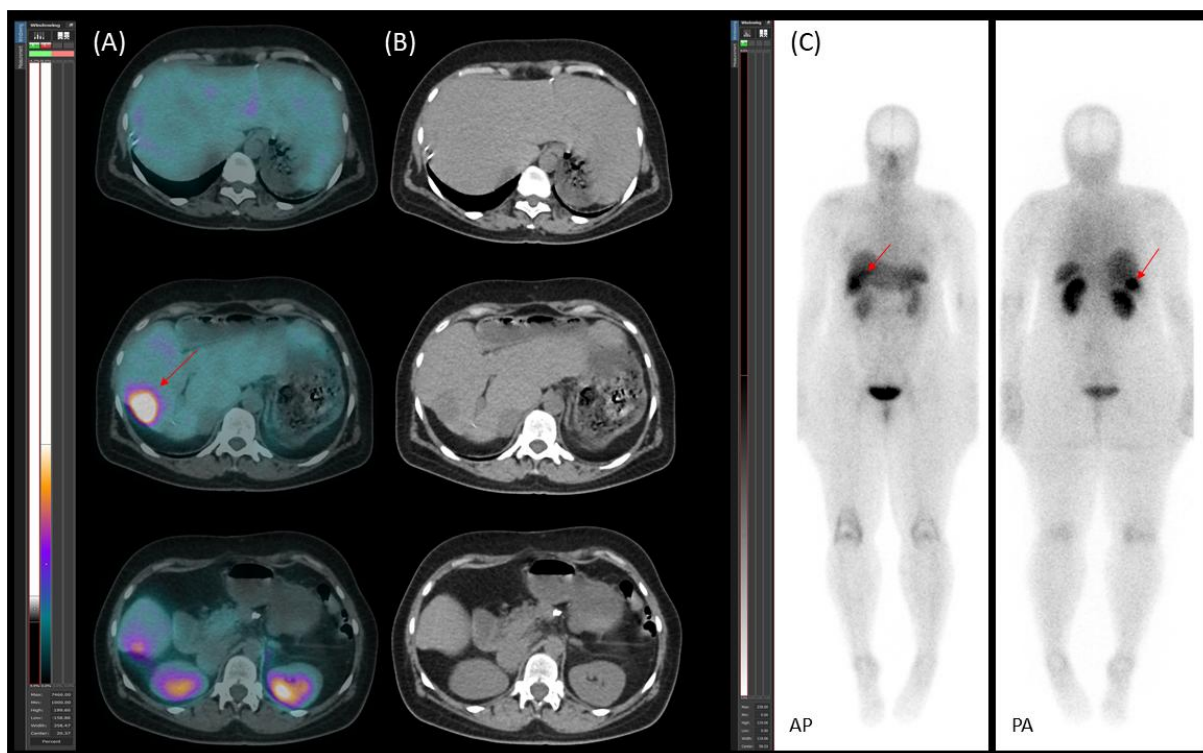
2023. januárjában, a szomatosztatin-analóg (SSA) kezelés mellett bekövetkezett betegségprogresszió miatt, a beteg négy ciklus [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE kezelést kapott (7400 MBq). A kezelés csökkentette a szomatosztatin-receptor (SSTR) pozitív elváltozások számát és aktivitását (22. ábra). Minden egyes Lutathera terápiát követő második napon planáris egésztest felvételt készítettünk (mátrix 1024 x 256, vizsgálóágy mozgató sebesség 10 cm/perc), valamint a koponya alaptól a combközépig kiegészítő SPECT /CT vizsgálatot végeztünk AnyScan TRIO (Mediso Medical Imaging Systems Kft., Budapest, Magyarország) készülékkel (360°; 96 projekció, 25 s/frame, mátrix: 128 x 128, pixel: 4,22 mm, alacsony dóziszú CT: 70 mAs, 120 kV) magas energiájú, általános célú (high-energy general purpose, HEGP), párhuzamos furatú kollimátorral. Az energiasávot a ^{177}Lu 208,4 keV-os fotoncsúcsára állítottuk be, 20%-os ablakszélességgel. A rekonstrukció 3D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) algoritmussal történt.



22. ábra: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE terápia: SSTR-pozitív elváltozások regressziója

Axiális SPECT/CT-felvételek (A, B) és planáris képek (C, D) (AP - antero-poszterior; PA - posztero-anterior) az első (A, C) és a negyedik (B, D) [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE kezelési ciklus után. A felvételek a májban lévő szomatosztatin-receptor (SSTR) pozitív elváltozások számának és aktivitásának csökkenését (piros nyilak), valamint egy paraaortikus nyirokcsomó-áttét méretének és aktivitásának mérséklődését (kék nyíl) mutatják.

A négy ciklus [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE kezelést követően 11 hónappal kontroll [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-EDDA/HYNIC-TOC szcintigráfia új, SSTR-pozitív májáttétet detektált egy korábban regressziót mutató lézió helyén (23. ábra). Egyebekben a korábbi SSTR-pozitív elváltozások aktivitása csökkent.



23. ábra: Új SSTR-pozitív lézió kimutatása [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT-vel (A) axiális SPECT/CT-, (B) axiális CT- és (C) planáris felvételek (AP - antero-poszterior; PA - posztero-anterior) a reziduális májban új, szomatosztatin-receptor (SSTR) pozitív elváltozást mutatnak (piros nyíl).

2024 szeptemberében a sebészek R0 reszekcióval eltávolították a máj IV. szegmentumában igazolt, szomatosztatin-receptor-expressziót mutató elváltozást. A szövettani vizsgálat 3-as grádusú metasztitikus neuroendokrin tumort igazolt 30%-os Ki-67 indexszel, ami magasabb grádust jelzett az eredeti hasnyálmirigy primer tumorhoz és a korábban eltávolított májattétekhez képest.

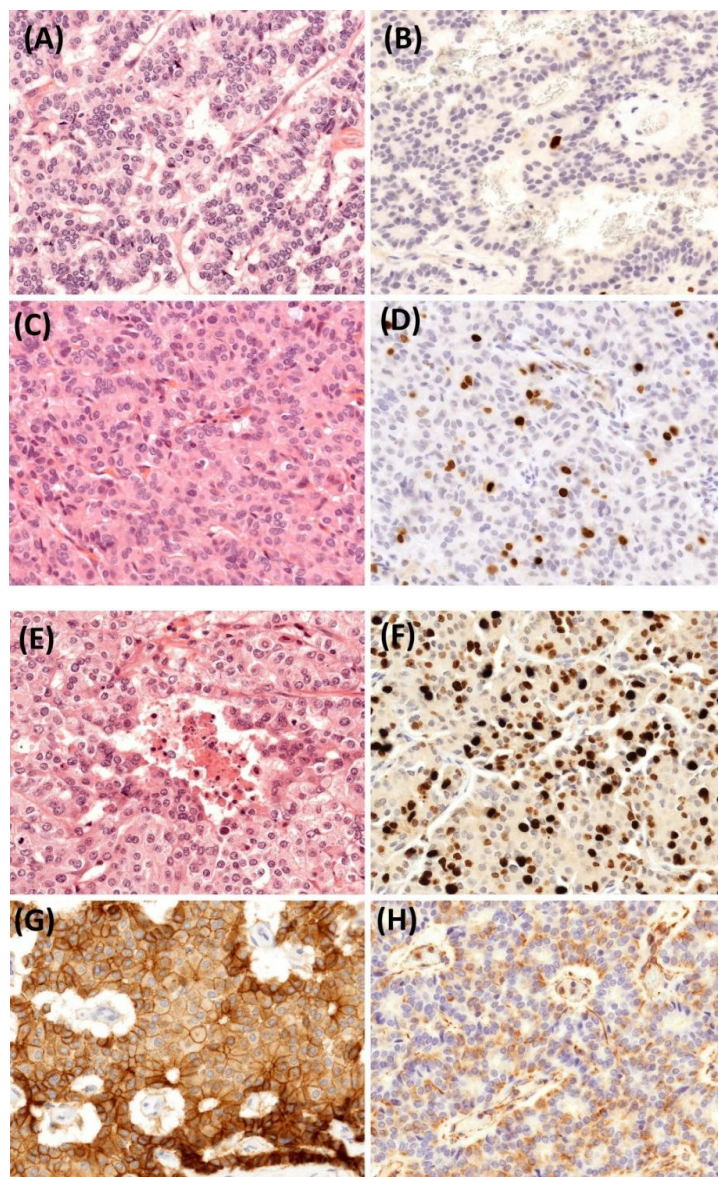
A betegség első diagnózisa óta eltelt 53 hónapos időszakban a beteg végig jó általános állapotban maradt, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Keleti Szövetkezeti Onkológiai Csoport) teljesítmény-státusza 0 volt, a beteg teljes aktivitását és tünetmentességét megőrizte.

5.4. Hisztopatológiai eredmények

A reszekált hasnyálmirigy primer daganat szövettani vizsgálata jól differenciált neuroendokrin tumort (NET) igazolt, mely fészkes és trabekuláris szerkezetet mutatott. A daganatot enyhe-közepes fokú atípiát mutató sejtek alkották, alacsony mitotikus aktivitással (1 mitózis / 2 mm²), alacsony Ki-67 indexszel (1%), nekrosis nélkül, ami összhangban állt a korábbi EUS-FNA során nyert diagnózissal. Immunhisztokémiai vizsgálattal a daganat erős és diffúz pozitivitást mutatott valamennyi gyakran alkalmazott neuroendokrin markerre, beleértve a chromogranin A-t, synaptophysint, syntaxin-1-et és az insulinoma-associated protein 1-et (INSM1).

Az egyidejűleg jelen lévő májástétek morfológiai és immunhisztokémiai jellegzetességei megegyeztek a primer daganatével, beleértve a hasonló Ki-67 indexet is. Ugyanakkor a későbbi májreszekációs mintákban azonosított több áttétben dedifferenciációs folyamatot figyeltünk meg, mely a mitotikus aktivitás, a Ki-67 index és ennek következtében a daganat grádusának változásában nyilvánult meg (24. ábra). Fontos megjegyezni, hogy még a végső, 3-as grádusú metasztatikus NET is megtartotta a fészkes és trabekuláris architektúrát, viszonylag egyenletes citomorfológiát és csupán néhány apró nekrotikus gócot mutatott, tehát ezek a jellemzők nem támasztották alá neuroendokrin karcinoma (NEC) diagnózisát. Továbbá az 3-as grádusú metasztatikus NET immunhisztokémiai vizsgálata vad típusú p53 expressziót, megtartott retinoblasztoma (Rb) fehérjét, ATRX (α -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked) -vesztés hiányát, valamint a daganatsejtek 70%-ában erős szomatostatin receptor 2 (SSTR2) expressziót mutatott. Ezek az eredmények egyértelműen kizárták az NEC diagnózisát.

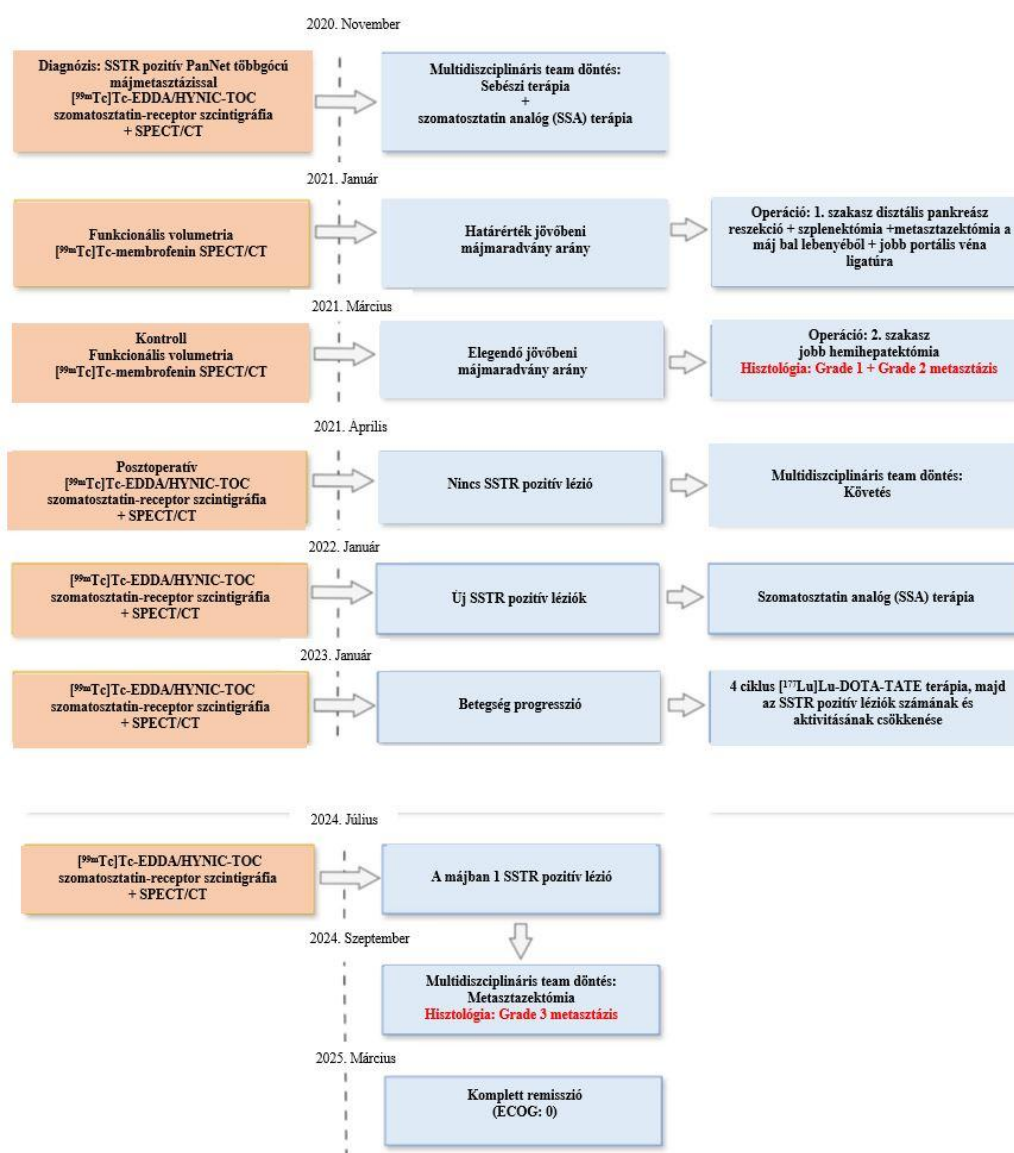
Annak tisztázására, hogy a primer daganat miért mutatott kifejezett metasztázis képző tulajdonságot alacsony grádusa ellenére, megvizsgáltuk az epithelialis-mezenchimális átmenettel (epithelial-mesenchymal transition, EMT) kapcsolatos markereket. Figyelemre méltó módon a primer tumor vimentin-pozitivitása igazolódott, miközben váratlanul megtartotta az E-kadherin expresszióját (24. ábra).



24. ábra: A hasnyálmirigy neuroendokrin tumor (PanNET) primer helyéről kiinduló metasztatikus léziókban létrejövő dedifferenciációt bemutató reprezentatív képek, kiemelve a daganat grádusának és a Ki-67 indexnek a változását.

(A) A primer 1-es grádusú pankreász NET (hematoxilin-eozin [H&E], 400×), és (B) a hozzá tartozó 1%-os Ki-67 index (400×). (C) A hepato-kavalis junkcióból származó májáttét: 2-es grádusú NET (H&E, 400×), és (D) a hozzá tartozó, 6%-ra emelkedett Ki-67 index (400×). (E) Az utoljára operált májáttét, amely már 3-as grádusú NET, kis nekrotikus területekkel és fokozott mitotikus aktivitással, (F) Ki-67 indexe 30%. (G) A primer daganat erős E-kadherin expressziót mutatott, a sejtek több mint 90%-ában kifejezett (2-3+) és teljes körörös membrán festődéssel. Ezzel egyidejűleg a vimentin expressziója is számottevően fokozódott, közepes (2+) intenzitással a tumorsejtek felében (H).

A 25. ábra átfogó áttekintést ad az eset teljes lefolyásáról, összefoglalva a legfontosabb klinikai eseményeket.



25. ábra: Esetismertetés idővonal.

SSTR: szomatostatin-receptor; PanNET: pankréasz neuroendokrin tumor; SPECT: egyfoton-emissziós komputer tomográfia; CT: komputer tomográfia; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

6. Megbeszélés

6.1. [¹⁸F]FDG-PET/CT-vel szerzett tapasztalataink az aktív nagyér-vaszkulitiszek diagnosztikájában

A nagyér-vaszkulitiszek korai diagnózisa és a betegség kiterjedésének pontos megítélése kulcsfontosságú a megfelelő kezelési stratégia meghatározása szempontjából. A szövődmények kialakulása előtti időszakban elkezdett terápia, valamint a kezelés hatékonyságának nyomon követése jelentősen hozzájárulhat a későbbi, potenciálisan életet veszélyeztető strukturális érfalkárosodás megelőzéséhez. A gyulladás aktív fázisában már az ödéma kialakulása előtt megkezdődik a gyulladásos sejtek - például T-sejtek, makrofágok és leukociták - aktivációja. Ezt a sejtszintű aktivitást a [¹⁸F]FDG-PET a fokozott glükózmétabolizmus révén képes megjeleníteni, lehetőséget teremtve a gyulladás korai felismerésére és monitorozására [50; 132]. Muratore és munkatársai kohorsz tanulmányban kimutatták, hogy az extracranialis lokalizációjú óriássejtes arteritiszben szenvedő betegek mindössze 39%-ában alkalmazható a klasszikus, 1990-ben elfogadott ACR-klasszifikációs kritériumrendszer, vagyis ezekben az esetekben a kritérium alacsony szenzitivitású [41]. Ezen megfigyelés is támogatja, hogy a [¹⁸F]FDG-PET/CT fontos szerepet tölthet be a diagnosztikus érzékenység javításában. Negyvenhárom, nagyér-vaszkulitisz gyanújával vizsgált betegünk közül tíz esetben igazoltunk aktív nagyérgyulladásra utaló, emelkedett [¹⁸F]FDG-felvételt az érszegmentumokban. Vizuálisan [¹⁸F]FDG-pozitív betegeink 50%-ában 3 vagy annál több érszegmentum érintettségét mutattuk ki. Az irodalomban számos tanulmány megerősítette, hogy a [¹⁸F]FDG-PET egyik legnagyobb előnye, hogy az aktív nagyér-vaszkulitisz teljes kiterjedését egyetlen vizsgálat során képes ábrázolni [50; 140; 141]. Az ultrahang által nem vizsgálható érszakaszok is jól megítélhetők, így az ezekre kiterjedő érfali érintettség is értékelhető [142]. Ezzel szemben az angiográfia invazív eljárás, amely kizárólag az érlumen állapotáról nyújt információt, de az érfal strukturális eltéréseit nem mutatja. Ennek megfelelően a vaszkulitisz korai, még szövődmények kialakulása előtti felismerésére nem alkalmas [36; 143; 144]. A [¹⁸F]FDG-PET/CT képes detektálni a metabolikusan aktív érfali gyulladásos folyamatokat, amelyek állapotát a betegek gondozása során a hagyományos képalkotó módszerekkel már hatékonyan tudjuk nyomon követni. Vizuálisan aktív betegeink esetében az érfali [¹⁸F]FDG-felvétel diffúz mintázatot mutatott, amely a nagyér-vaszkulitiszre jellemző eloszlási forma [145; 146].

Az aktív nagyér-vaszkulitisz értékelésében elterjedt módszer a májhoz viszonyított vizuális [¹⁸F]FDG-PET analízis. Soussan és munkatársai 21 tanulmányt (413 beteg, 299

kontroll) feldolgozó metaanalízise alapján igazolta, hogy a májhoz képest azonos vagy emelkedett vaszkularis [^{18}F]FDG-felvétel szignifikánsan magasabb az óriássejtes arteritiszben és a Takayasu-arteritiszben a kontrollcsoporthoz képest, mely megfelelő diagnosztikai kritériumnak bizonyult [49]. Tanulmányunkban is szignifikánsan magasabb volt a vizuálisan pozitív betegekben az érintett érszegmentumok [^{18}F]FDG-felvétele a kontrollcsoporthoz képest.

Vizuálisan [^{18}F]FDG-pozitív betegeink eredményeinek részletesebb elemzése alapján azt találtuk, hogy a szteroidterápiában részesülő csoport aktív érszegmentumainak májhoz viszonyított SUVmax értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a szteroidnaiv betegekéhez képest. Ez a hatás megnehezítheti az értékelést a szteroid kezelést már elkezdett páciensek esetében. Paphanasiou és munkatársai retrospektív vizsgálatukban 78, nagyér-vaszkulitisz gyanújával vizsgált beteget elemeztek. A szteroidnaiv csoportban mért vizuális pontszámok és SUVmax értékek szignifikánsan magasabbak voltak, mint a szteroidkezelésben részesült betegekben. Megjegyzendő azonban, hogy a PET-vizsgálat alapján vaszkulitiszre negatív betegek ereiben mért [^{18}F]FDG-felvétel még így is alacsonyabb volt, mint a szteroiddal kezelt aktív vaszkulitiszes esetekben [147].

Tanulmányunkban a vizuálisan [^{18}F]FDG-negatív nagyér-vaszkulitisz gyanúja miatt vizsgált betegcsoport klinikai diagnózisa és szteroidterápiás státusza alapján heterogénnek bizonyult. A csoportba olyan betegek tartoztak, akiknél a vizsgálat időpontjában gyulladásos érbetegség gyanúja merült fel, azonban háttérben már ismert arterioszklerotikus érkárosodás vagy egyéb reumatológiai kórkép (pl. pszoriázis, reumatoid arthritisz, spondilitisz ankilopoetika) is fennállt. Esetükben a végső klinikai diagnózis alapján sem igazolódott nagyér-vaszkulitisz. Két betegnél tüdőgyulladást mutattunk ki, mely megmagyarázta a betegek klinikai tüneteit. A [^{18}F]FDG-negatív csoportba soroltunk továbbá olyan betegeket is, akiknél a súlyos tünetek miatt időközben elindított szteroidkezelés mellett történt a PET/CT-vizsgálat elvégzése. Ezekben az esetekben a negatív [^{18}F]FDG-felvétel nem zárja ki az aktív vaszkulitisz jelenlétét, mivel a glükokortikoid-terápia álnegatív eredményt is okozhat [147]. Az FDG-negatív, szteroidnaiv betegeknél, akiknél a vizsgálat során nem ábrázolódott gyulladásos éráktivitás, a későbbi klinikai utánkövetés során sem igazolódott nagyér-vaszkulitisz. A vizuálisan [^{18}F]FDG-negatív betegek esetében az érfalszegmentumok kvantitatív [^{18}F]FDG-felvétele szignifikánsan meghaladta a kontrollcsoportban mért értékeket. A jelenség háttérében állhatnak olyan fokális eltérések is, amelyek az arterioszklerózis gyulladásos komponensére utalhatnak, és a nagyér-vaszkulitisztől különböző eredetűek.

A primer diagnózis megerősítése és a relapszus igazolása érdekében végzett képalkotó vizsgálatok gyakran már megkezdett szteroidterápia mellett történnek. A súlyos klinikai tünetek miatt a glükokortikoid-kezelés sok esetben elkerülhetetlen, és az irányelvek szerint a már ismert nagyér-vaszkulitiszes betegek tartós kezelése céljából átlagosan egy évig fenntartó terápia javasolt. Ugyanakkor ismert tényező, hogy a [^{18}F]FDG-PET vizsgálat érzékenységét jelentősen befolyásolja a szteroidkezelés: a gyulladásos aktivitás kimutathatósága csökken. Már a 3 napnál hosszabb ideje tartó glükokortikoid-terápia is képes befolyásolni az ér gyulladásos folyamatának [^{18}F]FDG-felvételét, ezáltal a PET/CT érzékenysége csökken. Prospektív vizsgálatunkban az immunszuppresszív terápiában részesülő betegeinket legalább 10 napos szteroidkezelést követően tudtuk vizsgálni [^{18}F]FDG-PET/CT-vel. Nielsen és munkatársai prospektív vizsgálatban extracranialis nagyér-vaszkulitiszes betegek esetében kimutatták, hogy bár a magas dózisu szteroid-terápia csökkenti a [^{18}F]FDG-felvételt, a kezelés megkezdését követő első három napban elvégzett vizsgálatok még magas szenzitivitással képesek detektálni a gyulladásos aktivitást. Ezzel szemben 10 napot követően a PET/CT érzékenysége szignifikánsan csökkent, a betegek mindössze 36%-ában tudták igazolni a gyulladásos folyamatot [148].

Vizsgálatunk során két beteg esetében, megfelelő terápia beállítása mellett, a nagyér-vaszkulitiszre jellemző klinikai tünetek megszűnését követően [^{18}F]FDG-PET/CT-vel remissziót igazoltunk. Az aktív betegség fázisában a vizuálisan pozitív érszegmentumok májhoz viszonyított SUVmax értéke magasabbnak bizonyult a remisszió idején mért értékekhez képest. A [^{18}F]FDG-PET/CT modalitással a nagyér-vaszkulitisz kezelésének monitorozására még viszonylag kevés tanulmány áll rendelkezésre. Bertagna és munkatársai retrospektív vizsgálatban a glükokortikoid terápia hatását értékelték PET/CT-vel, amelyben kilenc betegből nyolc esetben kóros FDG-felvétel már nem igazolódott a kezelés után, míg egy esetben nem észleltek csökkenést a [^{18}F]FDG-akkumulációban [149]. A [^{18}F]FDG-PET/CT alkalmazása a nagyér-vaszkulitisz terápia nyomon követésében ígéretes lehetőséget kínál, azonban fontos megjegyezni, hogy az eredmények értelmezése nem minden esetben egyértelmű, mivel azt árnyalhatja a vaszkuláris remodelling jelensége is. Egy 35 óriássejtes arteritiszben szenvedő beteg prospektív vizsgálata során teljes testre kiterjedő [^{18}F]FDG-PET/CT felvételeket készítettek a kezelés megkezdése előtt, valamint a glükokortikoid-terápia 3. és 6. hónapjában. A teljes vaszkuláris pontszám a kiindulási átlagértékről 3 hónap után szignifikánsan csökkent, azonban a 6. hónapban további csökkenést már nem figyeltek meg. A 6 hónapos immunszuppresszív kezelés ellenére perzisztáló [^{18}F]FDG-felvétel arra utalhat, hogy

a terápiás válasz nem teljes, de az is elképzelhető, hogy a fokozott aktivitás nem a gyulladás fennállását, hanem az érfali remodelling folyamatát tükrözi [150].

Jelenleg a nagyér-vaszkulitisz aktivitásának kimutatására specifikus vérkémiái paraméter nem áll rendelkezésre, nem specifikus gyulladásos markerek jelezhetik az aktív folyamatot. Vizsgálatunkban a vizuálisan [^{18}F]FDG-pozitív vaszkulitiszes betegek C-reaktív protein szintje szignifikánsan magasabb volt, ugyanakkor a vörösvértest-süllyedés értékében nem találtunk számottevő különbséget. A [^{18}F]FDG-felvétel és a gyulladásos laborparaméterek (CRP, We) közötti korrelációra vonatkozóan az irodalomban eltérő eredmények találhatók: egyes tanulmányok szignifikáns összefüggést írnak le a gyulladásos markerek és a [^{18}F]FDG - felvétel között [147], míg mások sem a CRP-, sem a We-érték esetében nem igazoltak szignifikáns korrelációt [148; 151].

6.1.1. Hibaforrások

A nagyér-vaszkulitiszek ritka előfordulása miatt a vizsgálat alacsony betegszámmal valósult meg. A beválasztási kritériumok nem teljesen specifikusak, ami a betegség klinikai sokszínűségéből adódik. A bevont betegek szteroidterápiás státusza heterogén volt, ami szintén befolyásolhatta az eredményeket.

A jövőben nagyobb betegszámú, prospektív vizsgálatokra van szükség, amelyek elősegítik a nagyér-vaszkulitisz aktivitásának és a [^{18}F]FDG-PET/CT hosszú távú diagnosztikai értékének pontosabb meghatározását.

6.2. Dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT szerepe a májreszekció preoperatív tervezésében

Tanulmányunkban a dinamikus SPECT felvétel során funkcionális adatokat gyűjtöttünk a teljes májfiltráció, az FLR-filtráció és az FLR funkcionális arányának meghatározásához új módszerünk segítségével. A dinamikus leképezés lehetővé teszi a radiogyógyszer háromdimenziós eloszlásának időbeli nyomon követését már a vizsgálat kezdetétől. Az FLR funkcionális hányadát a tisztán parenchimás fázisban, ugyanabban az időintervallumban határoztuk meg, mint amelyben az FLR-filtráció kiszámítása történik. Eredményeink arra utalnak, hogy ezzel a megközelítéssel meghatározott FLR-funkcionális hányad pontosabb lehet, mint a hepatobiliaris szcintigráfiában alkalmazott módszer, ahol a SPECT-adatok csak a vizsgálat későbbi szakaszában történnek, így a májon belüli és kívüli epeutak aktivitását utólagosan ki kell vonni [113].

A jövőbeni májmaradvány biztonságos térfogat arányának értéke nagymértékben függ az esetlegesen fennálló májbetegségtől, ezért a teljes májfunkció meghatározása kívánatos a preoperatív tervezés során. A szakirodalomban számos májfunkciós tesztet írtak le. Tudomásunk szerint ez volt az első olyan vizsgálat, amely a teljes májfiltrációt többféle klinikai pontszámmal és az ICG-teszttel vetette össze. Tanulmányunkban a MELD-Na pontszám és az ICG-R15 érték szignifikáns, negatív irányú, közepes erősségű korrelációt mutatott a dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT segítségével mért teljes májfiltrációval. Számos tanulmány igazolta, hogy a MELD-pontszám hasznos lehet a műtéti kockázat, a kimenetel és a sebészeti mortalitás előrejelzésében [152].

A vizsgálatunkban alkalmazott [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT és az ICG-teszt is dinamikus funkcionális eljárás. Az ICG-clearance jelentőségét több tanulmány is vizsgálta hepatectomiát megelőzően, és a teljes májfunkció megbízható prediktorának találták [98; 153]. Fontos kiemelni, hogy az ICG-teszt csupán a teljes májfunkciót értékeli, a szegmentális működésről nem szolgáltat információt, így az FLR funkcionális minősége e módszerrel nem ítéltető meg - habár ez alapvető feltétele a biztonságos, major májreszekciónak [154]. Míg az ICG-mérés magas költségekkel jár, a mebrofenin ezzel szemben olcsó és széles körben elérhető radiogyógyszer - ennek ellenére csak kevés központ alkalmazza a nagyobb májreszekciót megelőző preoperatív tervezés során [85], vagy egyéb indikációban, például radioembolizáció tervezésekor, ahol szintén szükséges a máj funkcionális állapotának feltérképezése vagy az epekiválasztás értékelésekor [16; 155].

Vizsgálatunkban a teljes májfiltráció nem mutatott szignifikáns korrelációt a Child-Turcotte-Pugh (CTP) pontszámmal. A CTP-pontszámot elsősorban a magas kockázatú betegek azonosítására alkalmazzák. Azokat a pácienseket, akik magas pontszámot értek el, a beválasztási kritériumok alapján már a vizsgálat korai szakaszában kizártuk. Fontos megjegyezni, hogy hepatocelluláris karcinóma (HCC) esetén, cirrózis hiányában a CTP-pontszám normális tartományban maradhat, annak ellenére, hogy jelentős májparenchima-károsodás áll fenn [156].

Vizsgálatunkban az APRI-pontszám nem mutatott szignifikáns korrelációt sem az ICG-R15 értékkel, sem a teljes májfiltrációval, sem a MELD-Na pontszámmal. Az APRI-pontszámot először Wai és munkatársai írták le, mint nem invazív markert a májfibrózis mértékének megítélésére krónikus hepatitis C vírusfertőzés (HCV) esetén [96]. Ez a pontszám a fibrózis valószínűségét jelzi, azonban nem tükrözi közvetlenül a máj funkcionális kapacitását, amelyet dinamikus májfunkciós tesztekkel lehet pontosabban modellezni.

A poszthepatektómiás májelégtelenség (PHLF) miatti halálozás megelőzése alapvető fontosságú. A PHLF-nek lehetnek primer és szekunder okai egyaránt. Az egyik legfontosabb primer kiváltó tényező elkerülése érdekében elengedhetetlen, hogy a tervezett májreszekciót követően megfelelő funkcionáló májszövet maradjon vissza.

Ebben a vizsgálatban a reszekció elvégezhetőségét az általunk kidolgozott algoritmus alapján határoztuk meg, figyelembe véve a jövőbeni májmaradvány (FLR) térfogatát és funkcionális hányadát. Tanulmányunkban egyetlen olyan beteg sem halt meg posztoperatív májelégtelenség következtében, akinél major májreszekció történt. Tudomásunk szerint tanulmányunk volt az első olyan vizsgálat, amely dinamikus leképezés alapú [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT alkalmazásával határozott meg egy olyan funkcionális paramétert (az FLR-filtrációt), amely képes előre jelezni a klinikailag releváns PHLF (B + C) kialakulását. Az FLR-filtrációhoz meghatározott küszöbérték 2,72 %/perc/m² volt, amely lényegében megegyezik a planáris hepatobiliaris szcintigráfián alapuló korábbi irodalmi adatokban szereplő határértékkel [113].

Eredményeink alátámasztják a korábban hepatobiliaris szcintigráfiával végzett vizsgálatok megállapításait. Azoknál a betegeknél, akiknél A fokozatú PHLF alakult ki, nem volt szükség releváns posztoperatív klinikai ellátásra [87], és ők a májreszekció kuratív hatásából részesülhettek. Vizsgálatunk azt is kimutatta, hogy a B fokozatú PHLF-et mutató betegek FLR-filtrációs értékei a meghatározott küszöbérték alá estek. Esetükben a parenchima

moduláció elősegíthette volna az FLR-filtrációs érték növekedését, ennek ellenére egyikük sem halt meg a műtétet követő 90 napon belül.

Mindkét C fokozatú PHLF-ben szenvedő beteg esetében történt preoperatív parenchima moduláció. Az egyik beteg FLR-filtrációs értéke $2,69 \text{ \%}/\text{perc}/\text{m}^2$ volt a major májreszekció előtt, amely közel állt a meghatározott küszöbértékhez ($2,72 \text{ \%}/\text{perc}/\text{m}^2$), azonban szegmentális májartéria-trombózis alakult ki a műtétet követően, így az eset multifaktoriális eredetű PHLF-ként értelmezhető. A másik C-fokozatú PHLF-es betegben az FLR-filtrációs érték $2,21 \text{ \%}/\text{perc}/\text{m}^2$ volt a májreszekció előtt, amely a küszöbérték alatti értéknek számít, emellett a betegnél posztoperatív Takotsubo-kardiomiopátia is kialakult. A PHLF C-fokozatú betegekben jellemzően markáns posztoperatív szövödmények jelentkeztek, ezért ezekben az esetekben a májelégtelenség kialakulásában a preoperatív tervezéstől független tényezők szerepe is jelentős [89].

Vizsgálatunkban az FLR-FV% érték a klinikailag releváns PHLF (B+C) előrejelzésében közel szignifikáns, határérték közeli prediktornak bizonyult, jóllehet ez az érték csupán a funkcionális hányadot tükrözi. Az FLR-filtrációs érték bevonása a döntési algoritmusba pontosabb betegkiválasztást tehet lehetővé azon páciensek azonosítására, akik esetében parenchima moduláció indokolt lehet.

Tanulmányunkban sem az ICG-R15, sem a teljes májfiltrációs érték nem mutatott szignifikáns határértéket a klinikailag releváns PHLF előrejelzésére. Ennek oka, hogy ezek az értékek csak a teljes májfunkciót tükrözik, de nem veszik figyelembe a jövőbeni májmaradvány arányát a teljes májhoz viszonyítva. Az FLR ultrahangos elasztográfiás vizsgálata során meghatározott állomány rugalmasságát mérő értékek sem mutattak szignifikáns határértéket a klinikailag releváns PHLF előrejelzésére. Qiu és munkatársai retrospektív vizsgálatukban a 2D-SWE és az ICG teszt összehasonlítását végezték el olyan betegeknél, akiknél major májreszekció történt. A 2D-SWE pontosabb prediktornak bizonyult a PHLF előrejelzésében, mint az ICG-eliminációs teszt [157]. Eredményeink azonban arra utalnak, hogy mivel a 2D-SWE nem alkalmas az FLR és a teljes máj arányának meghatározására, korlátozottabban alkalmazható a klinikailag releváns PHLF előrejelzésére.

Elégtelen FLR-funkcionális arány esetén az FLR növelése parenchima modulációs eljárásokkal lehetséges [85]. Vizsgálatunkban preoperatíván elemeztük a parenchima moduláció hatását. Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a teljes májfiltrációs érték a beavatkozást követően nem változott szignifikáns mértékben, ami arra utal, hogy a globális

májfunkciót a parenchima moduláció nem csökkentette. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az ultrahangos 2D-SWE alkalmas a májparenchima fibrózisának kimutatására [158]. Tanulmányunkban az FLR állományi merevség értékében sem volt szignifikáns változás a moduláció után, ami arra enged következtetni, hogy az FLR területén nem alakult ki fibrotikus folyamat.

Jelen vizsgálatunk ugyanakkor kimutatta, hogy az FLR-V%, az FLR-FV%, valamint az FLR-filtráció értékei szignifikáns változást mutattak, ami a moduláció sikerességére, illetve a regenerációs képesség előrejelzésére utal. A parenchima modulációs eljárások szignifikáns növekedést eredményeztek mind az FLR térfogatában, mind annak funkcionális paramétereiben. De Graaf és munkatársai beszámoltak arról, hogy portális véna embolizációt követően az FLR térfogatnövekedése alacsonyabb mértékű lehet, mint a funkcionális növekedése [106]. Olthof és munkatársai arról számoltak be, hogy az ALPPS-eljárás során nagyobb mértékű májtérfogat-növekedés jött létre a funkcionális gyarapodással szemben, tehát a térfogat és a funkció aránya nem változott párhuzamosan [159]. Vizsgálatunkban a térfogati és funkcionális változások szintén szignifikáns eltérést mutattak. Három különböző parenchima modulációs eljárás (ALPPS, PVE és PVL) hatását vizsgáltuk, azonban az egyes módszerekhez kapcsolódó térfogati és funkcionális változásokat nem elemeztük külön az alacsony esetszám miatt. Tíz betegnél a növekedés hatására az FLR részesedése meghaladta az operabilitás küszöbértékét anélkül, hogy a globális májfunkció romlott volna, így esetükben lehetővé vált a major májreszekció elvégzése. Három betegnél azonban a parenchima moduláció hatására létrejött változás elégtelennek bizonyult: az FLR-V% és FLR-FV% értékek nem érték el a megfelelő szintet, ami a máj alacsony regenerációs kapacitására utalhat. Ezért ezekben az esetekben terápiás stratégia módosítása történt. Eredményeink arra utalnak, hogy célszerű lehet funkcionális volumetria vizsgálatot végezni a parenchima moduláció előtt, annak érdekében, hogy képet kapjunk azokról a dinamikus változásokról, amelyek előre jelezhetik a műtét utáni regenerációs képességet is.

6.2.1. Hibaforrások

Tanulmányunknak több korlátja is van. Először is, a vizsgálatba bevont betegek száma viszonylag alacsony volt, és a populációban egyaránt szerepeltek májparenchima-betegségben szenvedő és egészséges májszövetű betegek is.

Másodszor, egy SPECT-felvétel minimális időtartama vizsgálatunkban 192 másodperc volt. A liszt-mód alkalmazásával, illetve rövidebb felvételi időből számított értékek alapján pontosabban illeszthető idő-aktivitás görbe képezhető, amelyből még megbízhatóbb kvantitatív értékek számíthatók. Eredményeink megerősítéséhez prospektív, planáris hepatobiliaris szcintigráfiával végzett összehasonlító vizsgálatokra van szükség. Emellett további kutatások szükségesek a teljes májfiltrációs értékhez tartozó határértékek megállapításához annak érdekében, hogy el lehessen különíteni a normális és károsodott májfunkciót.

Harmadrészt, számos intraoperatív és posztoperatív tényező is befolyásolhatja a posztoperatív májelégtelenség kialakulását.

Megjegyzendő, hogy vizsgálatunkban a betegek viszonylag kis hányadánál volt szükség a jövőbeni májmaradvány növelését célzó parenchima-modulációra, ami a következtetések általánosíthatóságát korlátozhatja.

6.3. Hibrid képalkotó eljárások értékelése a pankreász neuroendokrin tumorok diagnosztikájában és kezelésében

Tanulmányunkban bemutatott betegünknel a hasnyálmirigy neuroendokrin tumor (PanNET) kezdetben 1-es grádusú volt, majd idővel 2-es, később pedig 3-as grádusú májjáttétek alakultak ki. Az 1-es grádusú, jól differenciált PanNET magasabb grádusú fenotípusba történő átmenete ritka jelenség. Az irodalmi adatok szerint a gasztroenteropankreatikus neuroendokrin neopláziák (GEP-NEN) grádusprogressziója leggyakrabban 2-es grádusból 3-as grádusba történik. Egy retrospektív vizsgálatban Grillo és munkatársai a primer és metasztatikus lokalizációk között mutattak ki grádusprogressziót, túlnyomórészt 2-es grádusú daganatokban [160]. Raoul és munkatársai egy fiatal nő esetét írták le, akinél a hosszú ideje fennálló, 2-es grádusú metasztatikus PanNET a terhességet követően hirtelen progrediált, és a májjáttét szövettanilag 3-as grádusú nagysejtes neuroendokrin karcinómának bizonyult [161].

A dedifferenciáció egyik leggyakoribb jele a Ki-67 proliferációs index növekedése. Számos tanulmány igazolta, hogy a Ki-67 index időben, valamint a primer tumor és a metasztatikus gócok között is változhat. Ez a dinamikus viselkedés arra utal, hogy a daganatbiológia nem statikus, hanem a betegség előrehaladásával és a terápia hatására is képes változni [160; 162; 163; 164].

A pankréász neuroendokrin tumorok (PanNET) dedifferenciációjának hátterében álló mechanizmusok összetettek és még nem teljesen tisztázottak. Az intratumorális heterogenitás feltehetően központi szerepet játszik ebben a folyamatban: a daganat különböző sejtszubpopulációi eltérő proliferációs potenciállal és differenciáltsági állapottal rendelkezhetnek. Ezek közül a rosszul differenciált, agresszívebb klónok kezdetben csupán kis arányban lehetnek jelen, azonban idővel - különösen a folyamatos terápia által kifejtett szelekciós nyomás hatására - felszaporodhatnak. Ez a dinamikus klonális evolúció hozzájárulhat a daganat progressziójához [163; 165].

Betegünk a betegség lefolyása során szomatosztatin-analóg kezelést és peptid-receptor radionuklid terápiát (PRRT) kapott. Korlátozott irodalmi adatok arra utalnak, hogy bizonyos esetekben maguk a neuroendokrin tumorokra specifikus terápiák is befolyásolhatják a betegség progresszióját. Bár a szomatosztatin-analógok (SSA) a neuroendokrin daganatok kezelésében jellemzően magas arányban biztosítanak tüneti kontrollt, az idővel kialakuló rezisztenciát több tanulmány is leírta, ami hozzájárulhat a későbbi betegségprogresszióhoz [166; 167].

A PRRT hatékony a jól differenciált, SSTR-pozitív daganatok kezelésében. A peptid-receptor radionuklid terápiában a szomatosztatin-analógot Lutécium-177 izotóppal jelölik, amely a szomatosztatin-receptor 2-es altípusához (SSTR2) kötődve célozza meg a neuroendokrin tumor (NET) sejteket. A radioaktív bomlás során DNS-károsodás alakul ki, ami a NET-sejtek pusztulásához vezet. A NET-daganatokon belüli heterogén SSTR2-expresszió eltérő mértékű DNS-károsodást eredményezhet, befolyásolhatja a kiújuló tumorok fenotípusát, részben a terápiával szemben rezisztensebb sejtek klonális szelekciója és felszaporodása révén, ahogyan azt korábban Feijtel és munkatársai is leírták [168]. E mechanizmusok pontosabb megértéséhez további vizsgálatok szükségesek.

Esetünkben - a fokozott mitotikus aktivitás és az emelkedett Ki-67 index ellenére - nem találtunk bizonyítékot neuroendokrin karcinómába (NEC) történő transzformációra. A jelenlegi adatok alapján a neuroendokrin tumorok és a NEC-ek patogenetikailag és molekulárisan különálló entitások. A NEC-ek jellemzően primer, magas grádusú daganatként jelennek meg, dedifferenciációjukat pedig a P53- és Rb-jelátviteli utakat érintő mutációk vezérlik. Ezen eltéréseket nem igazolt betegünk szövettani vizsgálata [169]. Esetünkben a primer tumorban vizsgáltuk az E-kadherin és a vimentin expresszióját, mint az epitheliális-mezenchimális átmenet (EMT) markereit. Ez a kettős expressziós profil hozzájárulhat a hasnyálmirigy neuroendokrin tumorok metasztatikus viselkedéséhez annak ellenére, hogy ezek a daganatok tipikusan indolens lefolyásúak. Betegünkben érdekes módon az E-kadherin expressziója

megmaradt, miközben a vimentin expresszió magas volt, ami az EMT korai fázisára utal. Újabb bizonyítékok szerint a daganatos őssejt-tulajdonságú sejtpopulációk - amelyek olyan markerekkel jellemezhetők, mint a CD44 és a Protein kináz D1 (PKD1) - szerepet játszanak a PanNET-ek intratumorális heterogenitásában és fennmaradásában. Guo és munkatársai kimutatták, hogy a PKD1-jelátviteli út kulcsfontosságú a daganatos őssejtek (cancer stem cells, CSC) fenntartásában, az EMT-hez kapcsolódó génexpressziós profilok szabályozásában, valamint a CSC-k önmegújító képességének elősegítésében [170]. E mechanizmus révén fennmaradhat egy részleges EMT-állapotban lévő sejtsubpopuláció, amely támogatja a daganat folyamatos progresszióját, kiújulását és esetleg dedifferenciációját is. Betegünkönél ezeknek a specifikus jelátviteli útvonalaknak a vizsgálatát nem végeztük el, azonban elképzelhető, hogy hozzájárultak a megfigyelt daganatfejlődéshez. A dedifferenciációban szerepet játszó mechanizmusok közül az epitheliális-mesenchimális átmenet továbbra is az egyik kulcsfontosságú hajtóereje lehet a tumor disszeminációjának és fenotípusos átalakulásának PanNET-ekben. Zhou és munkatársai kimutatták, hogy 1-2-es grádusú PanNET-ekben a magas vimentin expresszió és a csökkent E-kadherin expresszió együttese összefüggést mutatott a nyirokcsomóáttétek, a távoli disszemináció és a kedvezőtlen prognózis előfordulásával [171]. Az E-kadherin és a vimentin expressziójának vizsgálata 1-2-es grádusú PanNET-betegekben prognosztikai marker lehet a betegség viselkedésére és progressziójára vonatkozóan. Klinikai alkalmazhatóságának igazolásához azonban további, nagyszámú eset-kontroll vizsgálat szükséges. Összességében esetünk rávilágít a PanNET-progresszió összetettségére és a dedifferenciációt előidéző többféle molekuláris mechanizmus kölcsönhatására. A betegség optimális kezelése érdekében továbbra is elengedhetetlen a szövettani és a funkcionális képalkotó vizsgálatokkal végzett folyamatos újraértékelés.

Betegünkben, a metasztatikus góccok grádusemelkedésének ellenére, az elváltozások továbbra is expresszálták a szomatosztatin-receptorokat. A betegség progressziója során nem észleltünk számottevő eltérést a képalkotó vizsgálatok eredményei és a daganat biológiai viselkedése között. Ahogyan az 1-es grádusú hasnyálmirigy neuroendokrin tumor 3-as grádusú metasztatikus betegségbe progrediált, a szomatosztatin-receptor expressziója folyamatosan fennmaradt, és [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT-vel ezt ki is tudtuk mutatni. Ez az eredmény hangsúlyozza az SSSTR-alapú képalkotás folyamatos hasznosságát még magasabb grádusú léziók esetében is. A megőrzött SSSTR-expresszió lehetővé tette a peptid-receptor radionuklid terápia (PRRT) megkezdését, ami ebben az előrehaladott stádiumban hozzájárult a betegség stabilizálásához. Noha a [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT-t jelenleg a szomatosztatin-

receptor-pozitív neuroendokrin tumorok képalkotásának arany standardjának tekintik, mivel érzékenysége és térbeli felbontása felülmúlja az alternatív modalitásokat, rutinszerű elérhetősége számos centrumban továbbra is korlátozott. Esetünkben a [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT-t alkalmaztuk, mivel a diagnózis felállításakor intézményünkben ezen modalitás állt rendelkezésünkre. A 2020-as ESMO irányelvek szerint, ha a PET/CT nem hozzáférhető, az SSTR-szcintigráfia elfogadható alternatíva marad, különösen hibrid SPECT/CT-vel kombinálva, ami javítja az anatómiai lokalizációt. Diagnosztikai megközelítésünk így teljes mértékben összhangban volt a jelenlegi európai ajánlásokkal, és megfelelő pontosságot biztosított a stádium-meghatározáshoz, a kezeléstervezéshez és a terápiás döntéshozatalhoz [82].

Az 1-es és 2-es grádusú hasnyálmirigy neuroendokrin tumorok lokális vagy lokoregionális betegségének elsődleges kezelési módja a sebészi beavatkozás. A sebészi megközelítés IV. stádiumú PanNET-betegeknél is mérlegelhető, amennyiben kizárólagos vagy domináló májérintettség áll fenn, és a döntést a daganat grádusának, a májáttétek eloszlásának, valamint a primer tumor lokalizációjának alapos értékelése előzi meg. A sebészi reszekcióval kombinálva az ablációs lokoregionális kezelések is érvényes opciót jelentenek a májáttétek kezelésében. Az alkalmazandó beavatkozás megválasztása a helyi szakmai tapasztalattól, a májáttétek kiterjedésétől és elhelyezkedésétől, valamint a májérintettség mértékétől függ [82].

Betegünk esetében többlépcsős májreszekciós stratégiát alkalmaztunk gondos műtét előtti tervezéssel annak érdekében, hogy megelőzzük a hepatektómia utáni májelégtelenséget, amely kiterjesztett májreszekciót követően magas halálozással járó szövődmény. A műtét előtti tervezés első lépéseként a beteg teljes májfunkcióját klinikai pontozórendszerekkel értékeltük, amelyek laborparamétereken alapulnak, összhangban az E-AHPBA-ESSO-ESSR innsbrucki konszenzus ajánlásával [85; 172].

Az indocianin zöld (ICG) teszt pontosabb képet adhat a teljes májfunkcióról, mivel a hepatocelluláris clearance-t jól jellemzi [153], ugyanakkor nem nyújt információt a máj szegmentális funkciójáról. Mivel betegünknel az ICG intravénás beadását követően allergiás reakció alakult ki, a vizsgálatot nem lehetett elvégezni. Esetünkben a parenchima moduláció előtti és utáni fibrotikus folyamatot nem invazív módon, ultrahangos kétdimenziós shear wave elasztográfiával értékeltük [173]. A parenchima moduláció a reszekálandó májrészben atrófiát idéz elő, miközben előidézi az ellenoldali lebeny kompenzatórikus hipertrófiás válaszát [174]. Betegünknel a reszekálandó, sorvadtt májlebenyben fibrózis volt jelen, míg a hipertrófiás lebenyben, amely a jövőbeni májmaradványnak felelt meg, fibrózist nem tudtunk kimutatni.

Ugyanakkor az ultrahangos 2D-SWE nem szolgáltat volumetriás adatokat, amelyek elengedhetetlenek a teljes körű műtét előtti tervezéshez. A CT-alapú volumetria elfogadott módszer a jövőbeni májmaradék térfogatának meghatározására, és a legtöbb centrum legalább 25%-os FLR-térfogatot javasol normális májparenchimájú betegeknél, akiknél kiterjesztett hepatektómiát terveznek [103]. Mindazonáltal a CT-volumetria nem ad információt a hepatociták regionális funkcionális kapacitásáról. Ebben az összefüggésben a [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT funkcionális értékelése megbízható módszerként jelent meg a PHLF előrejelzésére, mivel egyszerre képes a teljes és a szegmentális májfunkció kvantifikálására [85; 113].

Sebészi tervezésünk során a kezdeti funkcionális volumetriás vizsgálat ugyan megfelelő FLR-arányt mutatott a reszekcióhoz, azonban az FLR-filtráció a szakirodalomban meghatározott határérték alatt volt [113], ami érdemben befolyásolta a műteti döntéshozatalt, és a beteg biztonságának növelése érdekében parenchima moduláció elvégzését indokolta.

Betegünknel a kétszakaszos major májreszekció után nem alakult ki klinikailag releváns PHLF [92], ami megerősíti, hogy a műtét előtti funkcionális volumetria fontos szerepet tölt be a parenchima modulációra vonatkozó objektív döntéshozatalban.

A parenchima modulációs technika kiválasztásakor a portális véna lekötését (PVL) alkalmaztuk, mivel ennek perioperatív kockázata alacsonyabb, mint az ALPPS eljárásé. Ezt különösen fontosnak tartottuk esetünkben, mivel a sebészi beavatkozás első szakaszában disztális hasnyálmirigy reszekciót és szplenektómiát is végeztünk. Bár az FLR növekedési üteme ALPPS esetén magasabb, a fent említett okok miatt biztonságosabbnak ítéltük a PVL alkalmazását [175; 176; 177].

A pankreász neuroendokrin tumorok reszekcióját követő adjuváns szomatosztatin-analóg (SSA) terápia alkalmazása továbbra is vitatott kérdés. A jelenlegi ESMO irányelvek szerint nincs olyan prospektív, randomizált klinikai vizsgálat, amely alátámasztaná az adjuváns kezelés rutinszerű alkalmazását 1-es vagy 2-es grádusú NET-betegeknél, ezért annak alkalmazása általában nem javasolt [82]. Azonban újabb retrospektív vizsgálatok több magas kockázatú tényezőt is azonosítottak - köztük a 3-as grádust, a pancreasvezeték-tágulatot és a perineurális inváziót - amelyek független prediktorai a kuratív reszekciót követő korai kiújulásnak. Ezeket a kockázati tényezőket olyan új prognosztikai modellbe építették be, amelyek pontosabb előrejelzést nyújtanak a hagyományos TNM stádiumbeosztási rendszerekhez képest. Fontos, hogy ezekben a magas kockázatú betegcsoportokban az adjuváns, hosszú hatású SSA-terápia

szignifikánsan csökkentette a kiújulási arányt és javította az összesített túlélést [178; 179; 180; 181]. Ennek megfelelően az adjuváns SSA-kezelés alkalmazhatóságát a beteg kockázati profilja alapján, egyénileg kell mérlegelni, bár szerepének pontosabb meghatározásához további bizonyítékokra van szükség.

Az előrehaladott, jól differenciált NET-ben szenvedő, standard SSA-kezelés alatt álló betegek esetében a CLARINET FORTE fázis 2 vizsgálat kimutatta, hogy az adagolási intervallum 14 napra történő csökkentésével elért dózisemelés meghosszabbíthatja a progressziómentes túlélést, különösen azoknál a betegeknél, akiknek Ki-67 indexe $\leq 10\%$, miközben a biztonságosság és az életminőség megőrizhető. Ez a megközelítés potenciális terápiás alternatívát kínálhat az agresszívebb vagy kevésbé jól tolerálható terápiák megkezdése előtt [182]. A CLARINET FORTE vizsgálat megkezdése előtt mindössze néhány retrospektív vagy kis létszámú prospektív tanulmány értékelte a dózisemelt szomatosztatin-analógokra adott válaszarányokat gasztroenteropankreatikus neuroendokrin tumoros betegeknél. Ezt a kérdést Chan és munkatársai szisztematikus áttekintésükben is vizsgálták [183]. A peptid-receptor radionuklid terápia (PRRT) javasolt kezelési lehetőség az előrehaladott, szomatosztatin-receptor pozitív neuroendokrin tumorban szenvedő betegek számára [82]. A NETTER-1 vizsgálat igazolta, hogy a PRRT ebben a betegpopulációban szignifikánsan meghosszabbítja a progressziómentes túlélést (PFS), és javítja az életminőséget [130]. Betegünk esetében a daganatprogressziót az 1-es grádusú PanNET magasabb grádusú májáttétekké történő fokozatos átalakulása jellemezte, amely végül a PRRT-t követően 3-as grádusú elváltozások kialakulásához vezetett. Jelentős előrelépést jelent a [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE első vonalbeli alkalmazása magasabb grádusú (2-es vagy 3-as), jól differenciált, előrehaladott gasztroenteropankreatikus NET-ben szenvedő betegeknél, amelyet a NETTER-2 fázis III vizsgálat értékelt. A vizsgálat kimutatta, hogy a [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE és az oktreotid hosszú hatású, ismételhető (long-acting repeatable, LAR) kombinációja szignifikánsan meghosszabbította a progressziómentes túlélést a 2-es, 3-as grádusú, előrehaladott gasztroenteropankreatikus neuroendokrin tumorban szenvedő betegek körében [184]. Ezek az új eredmények új lehetőségeket nyitnak a terápiás izotópok magasabb grádusú daganatok kezelésében való alkalmazására.

Betegünket posztoperatíván kromogranin A (CgA) szint méréssel és konvencionális, kontrasztanyag CT vizsgálatokkal követtük. A CgA-szintek a műtétet követően a normál tartományban maradtak. A követés során a CT-vizsgálat új májmetasztázis megjelenését mutatta ki, amelynek SSTR-expresszióját a szomatosztatin-receptor szcintigráfia megerősítette.

A CgA széles körben alkalmazott biomarker NET-ekben, mivel szintje összefüggést mutathat a tumortömeggel, differenciáltsággal és a progresszió mértékével. Ugyanakkor a CgA-értékek önmagukban nem mindig megbízhatók, mivel a kisméretű vagy jól differenciált daganatok nem feltétlenül okoznak emelkedett értékeket [185]. Ezért a CgA-szintek értékelésekor a hosszabb távú trendek nyomon követése informatívabb, mint kizárólag a küszöbérték túllépésére hagyatkozni [186]. Ez a trendalapú megközelítés alapvető fontosságú a betegség progressziójának és kiújulásának pontosabb értékeléséhez.

6.3.1. Hibaforrások

A COVID–19 pandémia miatt a beteg követése fél évre megszakadt, így több orvosi kontroll vizsgálat elmaradt.

7. Következtetések

1. [^{18}F]FDG-PET/CT módszer hatékonyan alkalmazható a betegség aktivitásának és kiterjedésének megítélésére a glükokortikoid kezelésben még nem részesült nagyér-vaszkulitiszes betegekben.
2. A glükokortikoid terápia csökkenti az aktív érfa [^{18}F]FDG-felvételt, ezért nőhet az álnegativitás kockázata; a vizsgálat időzítése kulcsfontosságú.
3. A [^{18}F]FDG-PET/CT a remisszióban lévő nagyér-vaszkulitiszes betegek terápiára adott válaszát igazolja.
4. Elsőként mutattuk ki a globális májfiltráció korrelációját a teljes májfunkció megítélésére elfogadott klinikai pontrendszerekkel és az ICG-teszttel, amely a dinamikus SPECT leképezéssel meghatározott paraméter megbízhatóságát erősíti meg.
5. Tudomásunk szerint tanulmányunk volt az első, amely dinamikus leképezés alapú [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT segítségével meghatározta azt a funkcionális paramétert (az FLR-filtrációt), amely képes előre jelezni a klinikailag releváns PHLF (B + C) kialakulását.
6. Igazoltuk a parenchima moduláció hatását a dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT alapján meghatározott paraméterekkel, melyek hatékonyan segítik a műtéti stratégia optimalizálását.
7. Egy multiplex májáttétet okozó neuroendokrin tumoros beteg esetén keresztül demonstráltuk a preoperatív dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT jelentőségét a műtéti stratégia váltásban.
8. Igazoltuk a [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-EDDA/HYNIC-TOC, valamint a PRRT szerepét a hasnyálmirigy neuroendokrin tumor kiterjedésének feltérképezésében, valamint az individuális kezelés meghatározásában.

8. Köszönetnyilvánítás

Hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek Dr. Besenyi Zsuzsannának, aki szakmai felkészültségével mindvégig támogatta tudományos fejlődésemet és munkámat. Köszönettel tartozom Prof. Dr. Pávics Lászlónak is, hiszen szakmai tudására és segítségére mindig számíthattam. Támogatásukkal számos hazai és nemzetközi konferencián vehettem részt, ahol lehetőségem nyílt tudásom bővítésére.

Köszönöm Prof. Dr. Kovács Lászlónak és Dr. Hemelein Ritának az SZTE Reumatológiai Klinika munkatársainak, Dr. Valkusz Zsuzsannának, a Belgyógyászati Klinika, Prof. Dr. Lázár Györgynek, Dr. Höhn Józsefnek és Dr. Géczi Tibornak a Sebészeti Klinika munkatársainak az eredményes együttműködést. Köszönet illeti Dr. Nagy András, a Radiológiai Klinika, valamint Dr. Vasas Bélát, a Patológiai Intézet munkatársát, közreműködésükkel nagymértékben hozzájárultak a tudományos munkához.

Hálával tartozom Dr. Maráz Anikónak is, aki előremutató ötleteivel és tanácsaival segítette a munkámat. Köszönet illeti Dr. Bukva Mátyást, aki a statisztikai számításokban nyújtott segítséget, valamint Urbán Szabolcsot a metodika kidolgozásában vállalt szerepéért.

Hálámat szeretném kifejezni a Nukleáris Medicina Intézet és Teranosztikus Központ valamennyi munkatársának a mindennapi lelkes támogatásért és együttműködésért.

Külön köszönettel tartozom férjemnek, Dr. Libor Lászlónak, a Sebészeti Klinika munkatársának, akivel a kutatás egy részét közösen végeztük. Szakmai tudásával és együttműködésével, valamint férjként nyújtott támogatásával is egyaránt ösztönzött és erőt adott a disszertáció elkészítéséhez.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak a kitartó és rendíthetetlen támogatást, valamint a türelmet, amellyel viselték, hogy időm jelentős részét a disszertáció elkészítésére fordítottam.

9. Irodalomjegyzék

- [1] Staiger C. Radiologic health. The history of radiopharmacy. *Pharm Unserer Zeit*. 2005;34(6):454–459. doi: 10.1002/pauz.200500142.
- [2] Even-Sapir E, Keidar Z, Bar-Shalom R. Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT)--improving the diagnostic accuracy of functional/metabolic and anatomic imaging. *Semin Nucl Med*. 2009;39(4):264-275. doi:10.1053/j.semnuclmed.2009.03.004.
- [3] Hutton BF. The origins of SPECT and SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41 Suppl 1:S3-S16. doi:10.1007/s00259-013-2606-5.
- [4] Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2017;4(1):011013. doi:10.1117/1.JMI.4.1.011013.
- [5] Vaquero JJ, Kinahan P. Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. *Annu Rev Biomed Eng*. 2015;17:385-414. doi:10.1146/annurev-bioeng-071114-040723
- [6] Alessio AM, Kinahan PE, Cheng PM, Vesselle H, Karp JS. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(6):1017-1032. doi:10.1016/j.rcl.2004.08.001.
- [7] Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med*. 2004;45 Suppl 1:4S-14S.
- [8] Ido, T., Wan, C.-N., Casella, V., Fowler, J.S., Wolf, A.P., Reivich, M. and Kuhl, D.E. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. ¹⁸F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ¹⁴C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Label Compd Radiopharm*. 1978;14(2): 175-183. doi:10.1002/jlcr.2580140204.
- [9] Hess S, Høilund-Carlsen PF, Alavi A. Historic images in nuclear medicine: 1976: the first issue of clinical nuclear medicine and the first human FDG study. *Clin Nucl Med*. 2014;39(8):701-703. doi:10.1097/RLU.0000000000000487.
- [10] Chowdhury FU, Scarsbrook AF. The role of hybrid SPECT-CT in oncology: current and emerging clinical applications. *Clin Radiol*. 2008;63(3):241-251. doi:10.1016/j.crad.2007.11.008.
- [11] Israel O., Pellet O., Biassoni L., De Palma D., Estrada-Lobato E., Gnanasegaran G., Kuwert T., la Fougère C., Mariani G., Massalha S., et al. Two decades of SPECT/CT—

- The coming of age of a technology: An updated review of literature evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:1990–2012. doi: 10.1007/s00259-019-04404-6.
- [12] Papagiannopoulou D. Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2017;60(11):502–520. doi: 10.1002/jlcr.3531.
- [13] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):328–354. doi:10.1007/s00259-014-2961-x.
- [14] Kimura N, Yamamoto Y, Kameyama R, Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y. Diagnostic value of kinetic analysis using dynamic 18F-FDG-PET in patients with malignant primary brain tumor. *Nucl Med Commun*. 2009;30(8):602–609. doi:10.1097/MNM.0b013e32832e1c7d.
- [15] Gullberg GT, Reutter BW, Sitek A, Maltz JS, Budinger TF. Dynamic single photon emission computed tomography--basic principles and cardiac applications. *Phys Med Biol*. 2010;55(20):R111–R191. doi:10.1088/0031-9155/55/20/R01
- [16] Metrard, G., Callaud, A. & Bailly, M. Hepatobiliary scintigraphy in post-cholecystectomy patients: added value of morphological dynamic SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024; 51(13):4181–4182. doi:10.1007/s00259-024-06828-1
- [17] Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603–606. doi:10.1007/s10157-013-0869-6.
- [18] Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(8): 1122–1128. doi:10.1002/art.1780330810.
- [19] Arend, WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(8): 1129–1134. doi:10.1002/art.1780330811.
- [20] Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372(9634):234–245. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61077-6.
- [21] Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation*. 2008; 117(23): 3039–3051. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.760686.
- [22] Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffmann GS. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88(4): 221–226. doi:10.1097/MD.0b013e3181af70c1.

- [23] Han JW, Shimada K, Ma-Krupa W, Johnson TL, Nerem RM, et al. Vessel wall-embedded dendritic cells induce T-cell autoreactivity and initiate vascular inflammation. *Circ Res*. 2008; 102(5):546–553. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.161653.
- [24] Salvarani C., Cantini F., Boiardi L. & Hunder G. G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2002, 347(4):261–271. doi:10.1056/NEJMra011913.
- [25] Esteban MJ, Font C, Hernández-Rodríguez J, Valls-Solé J, Sanmartí R, et al. Small-vessel vasculitis surrounding a spared temporal artery: clinical and pathological findings in a series of twenty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2001, 44(6): 1387–1395. doi:10.1002/1529-0131(200106)44:6<1387::AID-ART232>3.0.CO;2-B.
- [26] Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(1):103-106. doi:10.1093/rheumatology/41.1.103.
- [27] Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017;46(7-8 Pt 2):e179-e187. doi:10.1016/j.lpm.2016.11.031.
- [28] Bhandari S, Butt SRR, Ishfaq A, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Takayasu Arteritis: A Review of Current Advances. *Cureus*. 2023;15(7):e42667. doi:10.7759/cureus.42667.
- [29] Arnaud L, Haroche J, Toledano D, et al. Cluster analysis of arterial involvement in Takayasu arteritis reveals symmetric extension of the lesions in paired arterial beds. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):1136-1140. doi:10.1002/art.30240.
- [30] Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):206-219. doi:10.1093/rheumatology/key040.
- [31] Vaideeswar P, Deshpande JR: Pathology of Takayasu arteritis: a brief review. *Ann Pediatr Cardiol*. 2013, 6(1):52-58. doi: 10.4103/0974-2069.107235.
- [32] Miller DV, Maleszewski JJ: The pathology of large-vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2011, 29(1 Suppl 64):S92-S98.
- [33] Liu G, Shupak R, Chiu BK. Aortic dissection in giant-cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995; 25(3):160–171. doi: 10.1016/s0049-0172(95)80028-x.
- [34] Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *BMJ* 1989; 299(6698):549–550. doi: 10.1136/bmj.299.6698.549.

- [35] Greene GM, Lain D, Sherwin RM, et al. Giant cell arteritis of the legs. Clinical isolation of severe disease with gangrene and amputations. *Am J Med.* 1986; 81(4): 727–733. doi: 10.1016/0002-9343(86)90568-1.
- [36] Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16(1): 31–37. doi:10.1097/00002281-200401000-00007.
- [37] Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(3):1000-1009. doi: 10.1002/art.22404.
- [38] Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(10):3310–3318. doi: 10.1002/art.22163.
- [39] Springer JM, Kermani TA. Recent advances in the treatment of giant cell arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023;37(1):101830. doi:10.1016/j.berh.2023.101830.
- [40] Abe Y, Fujii T, Miyawaki Y, et al. Real-world clinical decisions of physicians in the management of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in Japan: A cross-sectional web questionnaire survey. *Mod Rheumatol.* 2024;34(6):1194-1201. doi:10.1093/mr/roae034.
- [41] Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(3):463–470. doi:10.1093/rheumatology/keu3290.
- [42] Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, et al. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol.* 1997; 123(3): 285–296. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70123-0.
- [43] Lambert M, Hatron PY, Hachulla E, et al. Takayasu’s arteritis diagnosed at the early systemic phase: diagnosis with noninvasive investigation despite normal findings on angiography. *J Rheumatol.* 1998; 25(2):376–377.
- [44] Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(4): 403–408. doi: 10.1093/rheumatology/kem379.
- [45] Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(12):1647-1653.

- [46] Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(12):1872-1880. doi: 10.1002/art.42324.
- [47] Dasgupta B, Hassan N. Giant cell arteritis: recent advances and guidelines for management. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(1 Suppl 44): S62–S65.
- [48] Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(5): 636–643. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649.
- [49] Soussan M, Nicolas P, Schramm C, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(14):e622. doi:10.1097/MD.0000000000000622.
- [50] Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30(5): 730–736. doi:10.1007/s00259-003-1144-y.
- [51] Hautzel H, Sander O, Heinzel A, et al. Assessment of large-vessel involvement in giant cell arteritis with 18F-FDG PET: introducing an ROC-analysis-based cutoff ratio. *J Nucl Med.* 2008; 49(7):1107–1113. doi: 10.2967/jnumed.108.051920.
- [52] Bakos A, Besenyi Z, Sipka G, et al. 18F-FDG-PET/CT-vel szerzett tapasztalataink az aktív nagyérvasculitisek diagnosztikájában és differenciáldiagnózisában. Prospektív vizsgálat. [18F-FDG-PET/CT in the evaluation and differential diagnosis of active large-vessel vasculitis. A prospective study]. *Orv Hetil.* 2020;161(20):829-838. doi:10.1556/650.2020.31710.
- [53] Dejaco C, Ramiro S, Bond M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):741-751. doi:10.1136/ard-2023-224543.
- [54] O. Warburg Metabolism of tumours *Biochem Z*, 1923; 142:317-333.
- [55] O'Neill LAJ, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature.* 2013; 493(7432):346-355. doi: 10.1038/nature11862.
- [56] T. Mochizuki, E. Tsukamoto, Y. Kuge, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med.* 2001, 42(10):1551-1555.
- [57] Gormsen LC, Hess S. Challenging but Clinically Useful: Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography in Inflammatory and Infectious Diseases. *PET Clin.* 2020;15(2):xi-xii. doi:10.1016/j.cpet.2020.01.002.

- [58] Treglia G. Diagnostic Performance of ^{18}F -FDG PET/CT in Infectious and Inflammatory Diseases according to Published Meta-Analyses. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019;2019:3018349. doi:10.1155/2019/3018349.
- [59] K. Ohba, Sasaki S, Oki Y, et al. Factors associated with fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in benign thyroid nodules. *Endocr J*. 2013; 60(8):985-990. doi: 10.1507/endocrj.ej13-0155.
- [60] S. Basu, T.C. Kwee, S. Surti, et al. Fundamentals of PET and PET/CT imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2011, 1228: 1-18. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06077.x.
- [61] E.K. Pauwels, M.J. Ribeiro, J.H. Stoot, et al. FDG accumulation and tumor biology *Nucl Med Biol*. 1998; 25(4):317-322. doi: 10.1016/s0969-8051(97)00226-6.
- [62] M. Bental, C. Deutsch. Metabolic changes in activated T cells: an NMR study of human peripheral blood lymphocytes. *Magn Reson Med*. 1993; 29(3):317-326. doi: 10.1002/mrm.1910290307.
- [63] S. Marjanovic, S. Skog, T. Heiden, et al. Expression of glycolytic isoenzymes in activated human peripheral lymphocytes: cell cycle analysis using flow cytometry. *Exp Cell Res*, 1991; 193(2):425-431. doi: 10.1016/0014-4827(91)90116-c.
- [64] Pugliese F, Gaemperli O, Kinderlerer AR et al. Imaging of vascular inflammation with $[^{11}\text{C}]$ -PK11195 and positron emission tomography/computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(8):653–661. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.063.
- [65] Schollhammer R, Lepreux S, Barthe N et al. In vitro and pilot in vivo imaging of 18 kDa translocator protein (TSPO) in inflammatory vascular disease. *EJNMMI Res*. 2021;11(1):45. doi: 10.1186/s13550-021-00786-7.
- [66] Peverelli M, Tarkin JM. Emerging PET radiotracers for vascular imaging. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(Supplement_1):i33-i37. doi:10.1093/rheumatology/keae635
- [67] Cid MC, Hoffman MP, Hernández-Rodríguez J et al. Association between increased CCL2 (MCP-1) expression in lesions and persistence of disease activity in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):1356–1363. doi: 10.1093/rheumatology/kel128.
- [68] Ćorović A, Wall C, Nus M, et al. Somatostatin Receptor PET/MR Imaging of Inflammation in Patients With Large Vessel Vasculitis and Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(4):336-354. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.034.

- [69] Xu S, Jiemy WF, Boots AMH et al. Altered plasma levels and tissue expression of fibroblast activation protein alpha in giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024;76(9):1322–1332. doi: 10.1002/acr.25354.
- [70] Zhong K, Chen H, Hou P, et al. Comparison of [¹⁸F]FAPI-42 and [¹⁸F]FDG PET/CT in the evaluation of systemic vasculitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52(3):1083-1094. doi:10.1007/s00259-024-06986-2.
- [71] Jarnagin WR. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, Fifth Edition. Elsevier: Philadelphia, PA; 2012; doi: 10.1016/C2011-1-00123-6 ISBN: 978-1-4377-1454-8
- [72] Couinaud C. Le foie; études anatomiques et chirurgicales. Paris, France: Masson; 1957.
- [73] Germain T, Favelier S, Cercueil JP, Denys A, Krausé D, Guin B. Liver segmentation: practical tips. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(11):1003-1016. doi:10.1016/j.diii.2013.11.004
- [74] Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2:333-39. *HPB (Oxford)*. 2002;4(2):99-100. doi:10.1080/136518202760378489
- [75] Sharma M, Somani P, Rameshababu CS, Sunkara T, Rai P. Stepwise evaluation of liver sectors and liver segments by endoscopic ultrasound. *World J Gastrointest Endosc*. 2018;10(11):326-339. doi:10.4253/wjge.v10.i11.326
- [76] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209- 249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [77] Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10-32. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.003
- [78] Kenessey I, Nagy P, Polgár C. A rosszindulatú daganatok hazai epidemiológiai helyzetét a XXI. század második évtizedében [The Hungarian situation of cancer epidemiology in the second decade of the 21st century]. *Magy Onkol*. 2022;66(3):175-184
- [79] Fraenkel M., Kim M., Faggiano A., de Herder W.W., Valk G.D., Knowledge NETwork. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review of the literature. *Endocr. Relat. Cancer*. 2014;21(3):R153–R163. doi:10.1530/ERC-13-0125
- [80] Leoncini E., Boffetta P., Shafir M., Aleksovska K., Boccia S., Rindi G. Increased incidence trend of low-grade and high-grade neuroendocrine neoplasms. *Endocrine*. 2017;58(2):368–379. doi: 10.1007/s12020-017-1273-x.

- [81] Huguet I., Grossman A.B., O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;104(2):105–111. doi: 10.1159/000441897.
- [82] Pavel M., Öberg K., Falconi M., Krenning E.P., Sundin A., Perren A., Berruti A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020;31(7):844–860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
- [83] Frilling A., Modlin I.M., Kidd M., Russell C., Breitenstein S., Salem R., Kwekkeboom D., Lau W.-Y., Klersy C., Vilgrain V., et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):e8–e21. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70362-0.
- [84] Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36(5):491-506. doi:10.1016/j.annonc.2025.02.006
- [85] Primavesi, F. et al. E-AHPBA–ESSO–ESSR Innsbruck consensus guidelines for preoperative liver function assessment before hepatectomy. *Br. J. Surg.* 2023, 110(10), 1331–1347. doi:10.1093/bjs/znad233
- [86] Kingham, P. T. et al. Hepatic parenchymal preservation surgery: decreasing morbidity and mortality rates in 4,152 resections for malignancy. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220(4): 471-479. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.026.
- [87] Rahbari, N.N.; Garden, O.J.; Padbury, R.; Brooke-Smith, M.; Crawford, M.; Adam, R.; Koch, M.; Makuuchi, M.; Dematteo, R.P.; Christophi, C.; et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011, 149(5), 713–724. doi:10.1016/j.surg.2010.10.001
- [88] Reissfelder, C.; Rahbari, N.N.; Koch, M.; Kofler, B.; Sutedja, N.; Elbers, H.; Büchler, M.W.; Weitz, J. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *Br. J. Surg.* 2011; 98(6):836–844. doi: 10.1002/bjs.7459
- [89] Schreckenbach, T.; Liese, J.; Bechstein, W.O.; Moench, C. Posthepatectomy liver failure. *Dig Surg.* 2012, 29(1):79-85. doi:10.1159/000335741
- [90] Lee JW, Lee JH, Park Y, Lee W, Kwon J, Song KB et al. Risk factors of posthepatectomy liver failure for perihilar cholangiocarcinoma: risk score and significance of future liver remnant volume-to-body weight ratio. *J Surg Oncol.* 2020;122(3):469–479. doi: 10.1002/jso.25974.

- [91] Navarro JG, Yang SJ, Kang I, Choi GH, Han DH, Kim KS et al. What are the most important predictive factors for clinically relevant posthepatectomy liver failure after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg Treat Res.* 2020;98(2):62–71. doi: 10.4174/astr.2020.98.2.62
- [92] Baumgartner, R. et al. Impact of post-hepatectomy liver failure on morbidity and short- and long-term survival after major hepatectomy. *BJS Open.* 2022, 6(4): zrac097 doi:10.1093/bjsopen/zrac097
- [93] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864-871. doi:10.1053/he.2000.5852
- [94] Reisman Y, van Dam GM, Gips CH, Lavelle SM, Euricterus PM. Survival probabilities of Pugh-Child-PBC classified patients in the euricterus primary biliary cirrhosis population, based on the Mayo clinic prognostic model. Euricterus Project Management Group. *Hepatogastroenterology.* 1997;44(16):982-989.
- [95] Morandi A, Risaliti M, Montori M, Buccianti S, Bartolini I, Moraldi L. Predicting Post-Hepatectomy Liver Failure in HCC Patients: A Review of Liver Function Assessment Based on Laboratory Tests Scores. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(6):1099. doi:10.3390/medicina59061099
- [96] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346
- [97] Imai T, Takahashi K, Goto F, Morishita Y. Measurement of blood concentration of indocyanine green by pulse dye densitometry--comparison with the conventional spectrophotometric method. *J Clin Monit Comput.* 1998;14(7-8):477-484. doi:10.1023/a:1009948128543
- [98] Kobayashi Y, Kiya Y, Nishioka Y, Hashimoto M, Shindoh J. Indocyanine green clearance of remnant liver (ICG-Krem) predicts postoperative subclinical hepatic insufficiency after resection of colorectal liver metastasis: theoretical validation for safe expansion of Makuuchi's criteria. *HPB (Oxford).* 2020;22(2):258-264. doi:10.1016/j.hpb.2019.06.013
- [99] Schwarz C, Plass I, Fitschek F, et al. The value of indocyanine green clearance assessment to predict postoperative liver dysfunction in patients undergoing liver resection. *Sci Rep.* 2019;9(1):8421. doi:10.1038/s41598-019-44815-x

- [100] Ferraioli, G. et al. Liver Ultrasound Elastography: an update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and recommendations. *Ultrasound Med. Biol.* 2018, 44(12), 2419–2440. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008
- [101] Tada T, Kumada T, Toyoda H et al. Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: comparison of liver fibrosis indices. *Hepatol Res.* 2015; 45(10):E122–129. doi: 10.1111/hepr.12476
- [102] Gao Y, Zheng J, Liang P, Tong M, Wang J, Wu C, He X, Liu C, Zhang S, Huang L, Jiang T, Cheng C, Meng F, Mu X, Lu Y, Li Y, Ai H, Qiao X, Xie XY, Wang W, Yin LP, Wu YY, Zheng R. Liver Fibrosis with Two-dimensional US Shear-Wave Elastography in Participants with Chronic Hepatitis B: A Prospective Multicenter Study. *Radiology* 2018;289(2):407-415. doi: 10.1148/radiol.2018172479
- [103] Guglielmi A., Ruzzenente A., Conci S., Valdegamberi A., Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg.* 2012;29(1):6–17. doi: 10.1159/000335713
- [104] Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology.* 1997;26(5):1176-1181. doi:10.1053/jhep.1997.v26.pm0009362359
- [105] Okabe H, Beppu T, Chikamoto A, et al. Remnant liver volume-based predictors of postoperative liver dysfunction after hepatectomy: analysis of 625 consecutive patients from a single institution. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(4):614-621. doi:10.1007/s10147-013-0591-0
- [106] de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(2):369-378. doi:10.1007/s11605-009-1085-2
- [107] Olthof PB, Tomassini F, Huespe PE, et al. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery.* 2017;162(4):775-783. doi:10.1016/j.surg.2017.05.022
- [108] Rassam F, Olthof PB, van Lienden KP, et al. Functional and volumetric assessment of liver segments after portal vein embolization: Differences in hypertrophy response. *Surgery.* 2019;165(4):686-695. doi:10.1016/j.surg.2018.11.004

- [109] Tomassini F, D'Asseler Y, Linecker M, et al. Hepatobiliary scintigraphy and kinetic growth rate predict liver failure after ALPPS: a multi-institutional study. *HPB (Oxford)*. 2020;22(10):1420-1428. doi:10.1016/j.hpb.2020.01.010
- [110] de Graaf W, Bennink RJ, Veteläinen R, van Gulik TM. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med*. 2010;51(5):742-752. doi:10.2967/jnumed.109.069435
- [111] Rassam F, Olthof PB, Bennink RJ, van Gulik TM. Current Modalities for the Assessment of Future Remnant Liver Function. *Visc Med*. 2017;33(6):442-448. doi:10.1159/000480385
- [112] Marie S, Hernández-Lozano I, Langer O, Tournier N. Repurposing ^{99m}Tc-Mebrofenin as a Probe for Molecular Imaging of Hepatocyte Transporters. *J Nucl Med*. 2021;62(8):1043-1047. doi:10.2967/jnumed.120.261321
- [113] Arntz PJW, Deroose CM, Marcus C, et al. Joint EANM/SNMMI/IHPBA procedure guideline for [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy SPECT/CT in the quantitative assessment of the future liver remnant function. *HPB (Oxford)*. 2023;25(10):1131-1144. doi:10.1016/j.hpb.2023.06.001
- [114] Bakos A, Libor L, Urbán S, et al. Dynamic [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT in preoperative planning of liver resection: a prospective study. *Sci Rep*. 2024;14(1):30305. doi:10.1038/s41598-024-81331-z
- [115] Bakos A, Libor L, Vasas B, et al. New Horizons: The Evolution of Nuclear Medicine in the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors-A Case Report. *J Clin Med*. 2025;14(13):4432. doi:10.3390/jcm14134432
- [116] G. Ashwell, A.G. Morell. The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1974; 41(0):99-128. doi: 10.1002/9780470122860.ch3.
- [117] A.H. Kwon, T. Inoue, S.K. Ha-Kawa Characterization of the asialoglycoprotein receptor under hypoxic conditions in primary cultured rat hepatocytes *J Nucl Med*. 2005; 46(2):321-325.
- [118] Onodera Y, Takahashi K, Togashi T, Sugai Y, Tamaki N, Miyasaka K. Clinical assessment of hepatic functional reserve using ^{99m}Tc DTPA galactosyl human serum albumin SPECT to prognosticate chronic hepatic diseases—validation of the use of SPECT and a new indicator. *Ann Nucl Med* 2003; 17(3):181–188. doi: 10.1007/BF02990020.

- [119] Hua Y, Yu C. Research progress on asialoglycoprotein receptor-targeted radiotracers designed for hepatic nuclear medicine imaging. *Eur J Med Chem.* 2024;269:116278. doi:10.1016/j.ejmech.2024.116278
- [120] Zierke MA, Rangger C, Samadikhah K, Schmid AM, Haubner R. ⁶⁸Ga-Labeled Glycopeptides as Effective Tools for Liver Function Imaging. *Mol Pharm.* 2025;22(3):1677-1685. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.4c01453
- [121] Shinkawa H, Takemura S, Tanaka S, Kubo S. Portal vein embolization: history and current indications. *Visc Med.* 2017;33(6):414–417. doi: 10.1159/000479474.
- [122] Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1986;10(5):803–808. doi: 10.1007/BF01655244
- [123] Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255(3):405–414. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
- [124] Guiu B, Chevallier P, Denys A, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique. *Eur Radiol.* 2016;26(12):4259–4267. 10.1007/s00330-016-4291-9
- [125] Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch.* 2002;440(5):461-475. doi:10.1007/s00428-002-0609-x
- [126] Liepe K, Becker A. ^{99m}Tc-Hynic-TOC imaging in the diagnostic of neuroendocrine tumors. *World J Nucl Med.* 2018;17(3):151-156. doi:10.4103/wjnm.WJNM_41_17
- [127] Gherghe M, Lazăr AM, Stanciu AE, et al. The New Radiolabeled Peptide ^{99m}TcEDDA/HYNIC-TOC: Is It a Feasible Choice for Diagnosing Gastroenteropancreatic NETs?. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2725. doi:10.3390/cancers14112725
- [128] Moriguchi-Jeckel CM, Madke RR, Radaelli G, et al. Clinical validation and diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC compared to ¹¹¹In-DTPA-octreotide in patients with neuroendocrine tumours: the LACOG 0214 study. *Ecancermedicalsecience.* 2023;17:1582. doi:10.3332/ecancer.2023.1582
- [129] Becx MN, Minczeles NS, Brabander T, de Herder WW, Nonnekens J, Hofland J. A Clinical Guide to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in

- Neuroendocrine Tumor Patients. *Cancers* (Basel). 2022;14(23):5792. doi:10.3390/cancers14235792
- [130] Strosberg, J.; Wolin, E.; Chasen, B.; Kulke, M.; Bushnell, D.; Caplin, M.; Baum, R.P.; Kunz, P.; Hobday, T.; Hendifar, A.; et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(25):2578-2584. doi:10.1200/JCO.2018.78.5865
- [131] Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(21):376-386. doi:10.3238/arztebl.2013.0376
- [132] Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for ¹⁸F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*. 2013; 54(4): 647–658. doi:10.2967/jnumed.112.112524
- [133] Narita M, Oussoultzoglou E, Fuchshuber P, et al. What is a safe future liver remnant size in patients undergoing major hepatectomy for colorectal liver metastases and treated by intensive preoperative chemotherapy?. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2526-2538. doi:10.1245/s10434-012-2274-x
- [134] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007-1016. doi:10.1016/S0140-6736(08)60455-9
- [135] Osman AM, El Shimy A, Abd El Aziz MM. 2D shear wave elastography (SWE) performance versus vibration-controlled transient elastography (VCTE/fibroscan) in the assessment of liver stiffness in chronic hepatitis. *Insights Imaging*. 2020;11(1):38. doi:10.1186/s13244-020-0839-y
- [136] Newville, M. et al. lmfit/lmfit-py: 1.2.2. Zenodo (2023). doi:10.5281/ZENODO.8145703. <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2023zndo...8145703N/abstract>
- [137] Ekman M, Fjälling M, Friman S, Carlson S, Volkmann R. Liver uptake function measured by IODIDA clearance rate in liver transplant patients and healthy volunteers. *Nucl Med Commun*. 1996;17(3):235-242. doi:10.1097/00006231-199603000-00011
- [138] Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098. doi:10.1056/NEJM198710223171717

- [139] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-196. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
- [140] Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(5):627-634. doi:10.1007/s00259-003-1429-1
- [141] Meller J, Grabbe E, Becker W, Vosshenrich R. Value of F-18 FDG hybrid camera PET and MRI in early takayasu aortitis. *Eur Radiol.* 2003;13(2):400-405. doi:10.1007/s00330-002-1518-8
- [142] Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A, et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis?. *Ann Intern Med.* 2002;137(4):232-238. doi:10.7326/0003-4819-137-4-200208200-00006
- [143] Tso E, Flamm SD, White RD, Schwartzman PR, Mascha E, Hoffman GS. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1634-1642. doi:10.1002/art.10251
- [144] Seo P, Stone JH. Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2004;51(1):128-139. doi:10.1002/art.20083
- [145] Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, Vandevivere J, Mortelmans L. Imaging of large vessel vasculitis with (18)FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(9):1305-1313. doi:10.1007/s00259-003-1209-y
- [146] Schreiber BE, Tam HH, Carvalho C, Wong WL, Russell AI, Higgins CS. F-18 PET-CT showing large vessel vasculitis in a patient with high inflammatory markers and no localizing symptoms. *Clin Nucl Med.* 2009;34(11):785-787. doi:10.1097/RLU.0b013e3181b7db59
- [147] Papathanasiou ND, Du Y, Menezes LJ, et al. 18F-Fludeoxyglucose PET/CT in the evaluation of large-vessel vasculitis: diagnostic performance and correlation with clinical and laboratory parameters. *Br J Radiol.* 2012;85(1014):e188-e194. doi:10.1259/bjr/16422950
- [148] Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, Keller KK, Therkildsen P, Hauge EM. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(7):1119-1128. doi:10.1007/s00259-018-4021-4

- [149] Bertagna F, Bosio G, Caobelli F, Motta F, Biasiotto G, Giubbini R. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for therapy evaluation of patients with large-vessel vasculitis. *Jpn J Radiol.* 2010;28(3):199-204. doi:10.1007/s11604-009-0408-2
- [150] Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):131-137. doi:10.1002/art.21699
- [151] Arnaud L, Haroche J, Malek Z, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis?. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1193-1200. doi:10.1002/art.24416
- [152] Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 2005;242(2):244-251. doi:10.1097/01.sla.0000171327.29262.e0
- [153] Hwang S, Ha TY, Song GW, et al. Quantified Risk Assessment for Major Hepatectomy via the Indocyanine Green Clearance Rate and Liver Volumetry Combined with Standard Liver Volume. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(7):1305-1314. doi:10.1007/s11605-015-2846-8
- [154] Dinant S, de Graaf W, Verwer BJ, et al. Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. *J Nucl Med.* 2007;48(5):685-692. doi:10.2967/jnumed.106.038430
- [155] Czibor S, Bibok A, Horváthy D, Fábián K, Györke T. Radioembolization Planning With Dual-Isotope Acquisition of 166 Ho-Labeled Microparticles and 99m Tc-Mebrofenin. *Clin Nucl Med.* 2023;48(8):719-721. doi:10.1097/RLU.00000000000004732
- [156] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):550-558. doi:10.1200/JCO.2014.57.9151
- [157] Qiu T, Fu R, Ling W, et al. Comparison between preoperative two-dimensional shear wave elastography and indocyanine green clearance test for prediction of post-hepatectomy liver failure. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(5):1692-1700. doi:10.21037/qims-20-640

- [158] Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):260-272. doi:10.1002/hep.29179
- [159] Olthof PB, Coelen RJS, Bennink RJ, et al. ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy predicts liver failure following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *HPB* (Oxford). 2017;19(10):850-858. doi:10.1016/j.hpb.2017.05.007
- [160] Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, et al. Grade Increases in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Metastases Compared to the Primary Tumor. *Neuroendocrinology*. 2016;103(5):452-459. doi:10.1159/000439434
- [161] Raoul JL, Heymann MF, Dumont F, Morel A, Senellart H, Bertucci F. Case Report: Grade 2 Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumor With Progression of One Metastasis After Pregnancy to Grade 3 Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: One Case Cured by Resection With Genomic Characterization of the Two Components. *Front Oncol*. 2021;11:646992. doi:10.3389/fonc.2021.646992
- [162] Miller HC, Drymoussis P, Flora R, Goldin R, Spalding D, Frilling A. Role of Ki-67 proliferation index in the assessment of patients with neuroendocrine neoplasias regarding the stage of disease. *World J Surg*. 2014;38(6):1353-1361. doi:10.1007/s00268-014-2451-0
- [163] Singh S, Hallet J, Rowsell C, Law CH. Variability of Ki67 labeling index in multiple neuroendocrine tumors specimens over the course of the disease. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(11):1517-1522. doi:10.1016/j.ejso.2014.06.016
- [164] Shi H, Zhang Q, Han C, Zhen D, Lin R. Variability of the Ki-67 proliferation index in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms - a single-center retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):51. doi:10.1186/s12902-018-0274-y
- [165] Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(6):853-860. doi:10.1097/PAS.0b013e31821a0696
- [166] Alexandraki KI, Spyroglou A, Kykalos S, et al. Changing biological behaviour of NETs during the evolution of the disease: progress on progression. *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(5):R121-R140. doi:10.1530/ERC-20-0473

- [167] Wang SJ, Kidder W, Joseph NM, et al. Factors associated with grade progression in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2025;32(3):e240203. doi:10.1530/ERC-24-0203
- [168] Feijtel D, Doeswijk GN, Verkaik NS, et al. Inter and intra-tumor somatostatin receptor 2 heterogeneity influences peptide receptor radionuclide therapy response. *Theranostics*. 2021;11(2):491-505. doi:10.7150/thno.51215
- [169] Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1192-1202. doi:10.1097/PAS.0000000000000662
- [170] Guo Y, Jiang Y, Rose JB, et al. Protein Kinase D1 Signaling in Cancer Stem Cells with Epithelial-Mesenchymal Plasticity. *Cells*. 2022;11(23):3885. Published 2022 Dec 1. doi:10.3390/cells11233885
- [171] Zhou B, Xiang J, Jin M, Zheng X, Li G, Yan S. High vimentin expression with E-cadherin expression loss predicts a poor prognosis after resection of grade 1 and 2 pancreatic neuroendocrine tumors. *BMC Cancer*. 2021;21(1):334. Published 2021 Mar 31. doi:10.1186/s12885-021-08062-6
- [172] Kos-Kudła B, Castaño JP, Denecke T, et al. European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2023;35(12):e13343. doi:10.1111/jne.13343
- [173] Garcovich, M.; Paratore, M.; Riccardi, L.; Zocco, M.A.; Ainora, M.E.; Mingrone, G.; Gasbarrini, A.; Pompili, M. Correlation between a New Point-ShearWave Elastography Device (X+pSWE) with Liver Histology and 2D-SWE (SSI) for Liver Stiffness Quantification in Chronic Liver Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023, 13(10):1743. doi:10.3390/diagnostics13101743
- [174] Kim RD, Kim JS, Watanabe G, Mohuczy D, Behrns KE. Liver regeneration and the atrophy-hypertrophy complex. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(2):92-103. doi:10.1055/s-2008-1076679
- [175] Day RW, Conrad C, Vauthey JN, Aloia TA. Evaluating surgeon attitudes towards the safety and efficacy of portal vein occlusion and associating liver partition and portal vein ligation: a report of the MALINSA survey. *HPB (Oxford)*. 2015;17(10):936-941. doi:10.1111/hpb.12439

- [176] Liu, Y.; Yang, Y.; Gu, S.; Tang, K. A systematic review and meta-analysis of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus traditional staged hepatectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2019, 98(15):e15229.
- [177] Kang D, Schadde E. Hypertrophy and Liver Function in ALPPS: Correlation with Morbidity and Mortality. *Visc Med*. 2017;33(6):426-433. doi:10.1159/000479477
- [178] Genç CG, Jilesen AP, Partelli S, et al. A New Scoring System to Predict Recurrent Disease in Grade 1 and 2 Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg*. 2018;267(6):1148-1154. doi:10.1097/SLA.0000000000002123
- [179] Sallinen VJ, Le Large TYS, Tiefrunk E, et al. Prognosis of sporadic resected small (≤ 2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors - a multi-institutional study. *HPB (Oxford)*. 2018;20(3):251-259. doi:10.1016/j.hpb.2017.08.034
- [180] Nanno Y, Matsumoto I, Zen Y, et al. Pancreatic Duct Involvement in Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors is an Independent Poor Prognostic Factor. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):1127-1133. doi:10.1245/s10434-016-5663-8
- [181] Wang WQ, Zhang WH, Gao HL, et al. A novel risk factor panel predicts early recurrence in resected pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastroenterol*. 2021;56(4):395-405. doi:10.1007/s00535-021-01777-0
- [182] Pavel M, Ćwikła JB, Lombard-Bohas C, et al. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. *Eur J Cancer*. 2021;157:403-414. doi:10.1016/j.ejca.2021.06.056
- [183] Chan DL, Ferone D, Albertelli M, Pavlakis N, Segelov E, Singh S. Escalated-dose somatostatin analogues for antiproliferative effect in GEPNETS: a systematic review. *Endocrine*. 2017;57(3):366-375. doi:10.1007/s12020-017-1360-z
- [184] Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024;403(10446):2807-2817. doi:10.1016/S0140-6736(24)00701-3
- [185] Mariën L, Islam O, Van Mileghem L, Lybaert W, Peeters M, Vandamme T. Pathophysiology and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (PNENS): New Developments. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; April 8, 2022.

- [186] Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2622-2628. doi:10.1210/jcem.82.8.4145

10. Összefoglalás

10.1. Magyar nyelvű összefoglaló

A nukleáris medicina és a hibrid képalkotó eljárások fejlődése alapvetően megváltoztatta a modern diagnosztikát, és új távlatokat nyitott nemcsak a daganatos betegségekben, hanem más, az életminőséget és az élettartamot jelentősen befolyásoló kórképekben is, így például az autoimmun betegségek korai felismerésében és nyomon követésében. Disszertációm központi kérdése a hibrid képalkotás klinikai alkalmazhatóságának vizsgálata volt két kiemelt területen: a nagyér-vaszkulitisz diagnosztikájában valamint a májsebészeti műtétek tervezésében.

A dolgozat első részében a [^{18}F]FDG-PET/CT alkalmazhatóságát tanulmányoztam a nagyér-vaszkulitisz diagnosztikájában, amely új, nem onkológiai indikáció. A betegség korai felismerése és pontos diagnózisa a megfelelő terápia beállítása mellett a követéses vizsgálatokban is meghatározó szerepet játszik. Az érintett érszakaszok azonosításával kijelölhetők azok a régiók, amelyek célzott kontrollja szükséges. A nagyér-vaszkulitiszek diagnózisát megnehezíti, hogy nem specifikus klinikai tüneteket okoznak, ugyanakkor a kórkép korai felismerése és kezelése elengedhetetlen a későbbi szövődmények megelőzése szempontjából. A [^{18}F]FDG-PET képes a gyulladásos folyamatok nem-invazív ábrázolására már a betegség korai stádiumában is, míg a CT a nagyerek pontos anatómiai lokalizációját biztosítja. Prospektív vizsgálatunkba 43 beteget vontunk be, akiket a klinikai kérdés alapján csoportosítottunk: primer diagnózis igazolása glükokortikoid naiv és szteroidkezelt betegeknél, relapszus felismerése, illetve remisszió kimutatása alapján. Kontrollcsoportként 10 daganatos beteg vizsgálatát végeztük el, akiknél autoimmun betegség nem állt fenn. Az érfali radiofarmakon-felvételt vizuálisan és kvantitatívan is értékeltük, az érfalszegmentumokban a májhoz viszonyított SUVmax értékeket határoztuk meg. A primer diagnózis céljából végzett 30 vizsgálatból 5 esetben sikerült [^{18}F]FDG-pozitív nagyér-vaszkulitist kimutatni, míg további 13 relapszusra irányuló vizsgálat közül 5 esetben igazoltunk aktivitást. A vizuálisan pozitív betegek felében három vagy több, a betegség által érintett, aktív érszegmentumot azonosítottunk. A glükokortikoid hatást külön is megvizsgáltuk. Az aktív betegekben az érfali SUVmax-érték szignifikánsan alacsonyabb volt a szteroidkezelt betegeknél, mint a szteroid naiv csoportban ($1,17 \pm 0,11$ vs. $1,43 \pm 0,29$; $p = 0,005$). Két [^{18}F]FDG-pozitív betegben a kontrollvizsgálat remissziót igazolt. A primer diagnózis céljából vizsgált esetek közül nyolcban egyéb, a nagyér-vaszkulitistól független gyulladásos kórképet azonosítottunk. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a [^{18}F]FDG-PET/CT hatékonyan alkalmazható az aktív nagyér-

vaszkulitisz diagnosztikájában, mivel a metabolikus eltérések nagy érzékenységgű ábrázolása mellett az érintett erek pontos lokalizációját is lehetővé teszi. Ugyanakkor igazoltuk, hogy a glükokortikoid-terápia szignifikánsan befolyásolja az érfali [^{18}F]FDG-felvételt, ezért a vizsgálat időzítése döntő jelentőségű a diagnosztikai megbízhatóság szempontjából.

A dolgozat következő fejezetében a dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT-vizsgálat jelentőségét mutattam be a kiterjesztett májreszekciók műtét előtti tervezésében. A preoperatív tervezés a modern sebészetben elengedhetetlen, hiszen nemcsak a sebészeti technikák, hanem a korszerű hibrid képalkotó diagnosztika fejlődése együttesen járulhat hozzá a beavatkozások sikerességéhez. A hepatektómia ismert, nagy mortalitással járó szövődménye a poszthepatektómiás májelégtelenség (PHLF), melynek egyik vezető oka a jövőbeni májmaradvány (FLR) elégtelen aránya. A [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofeninnel végzett hepatobiliaris szcintigráfia egyedülálló, noninvazív, kvantitatív módszer a májfunkció megítélésére. Tanulmányunkban 35 beteg esetében végeztünk dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT leképezést, amelynek során meghatároztuk az FLR térfogati arányát, funkcionális térfogati arányát, a teljes májfiltrációt és az FLR-filtrációt. Ugyanezen a napon kétdimenziós, ultrahangos shear wave elasztográfiával (2D-SWE) értékeltük a parenchima fibrózist az FLR-ben. A kvantitatív dinamikus SPECT-paramétereket összehasonlítottuk a klinikumban széles körben alkalmazott májfunkciós pontrendszerekkel és az ICG-teszttel. Eredményeink igazolták a teljes májfiltráció negatív, szignifikáns korrelációját az ICG-R15-tel ($\rho = -0,48$; $p = 0,018$) és a MELD-Na pontszámmal ($\rho = -0,42$; $p = 0,04$). A 35 beteg közül 24 esetben a megfelelő FLR-arány lehetővé tette a major májreszekció elvégzését, és egyikük sem halt meg a műtétet követő 90 napon belül. A ROC-analízis igazolta, hogy az FLR-filtráció szignifikáns prediktora a klinikailag releváns PHLF kialakulásának. Tanulmányunkban meghatározott szignifikáns küszöbérték: 2,72%/perc/ m^2 volt (AUC = 0,947; $p = 0,006$). Megállapítható, hogy a dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT alapvető eszköz a magas kockázatú betegek azonosításában, mivel pontos, kvantitatív paraméterek segítségével előre jelezhető a posztoperatív májelégtelenség kockázata, és ezzel biztonságosabbá tehető a sebészi döntéshozatal. Az alacsony FLR arány növelését célzó parenchima-modulációs beavatkozások előtti és utáni vizsgálatok eredményei azt igazolták, hogy a dinamikus SPECT/CT-alapú paraméterek pontosan képesek jellemezni a funkcionális változásokat. A májfibrózis mértékének meghatározása önmagában nem szolgáltat elegendő információt a major májreszekció biztonságos megtervezéséhez. Eredményeink tükrében megállapítható, hogy módszerünk hozzájárulhat a műteti időzítés optimalizálásához és a betegbiztonság javításához.

Disszertációm harmadik fejezetében egy ritka kórképet, a hasnyálmirigy neuroendokrin daganatot (PanNET) ismertettem, bemutatva a diagnosztikai és terápiás ellátásban betöltött hibrid képalkotó és célzott radionuklid-terápiás módszerek szerepét egy klinikai eset példáján keresztül. A betegben az eredetileg 1-es grádusú, májáttéteket képző PanNET idővel 3-as grádusú betegségbe progrediált. A PanNET-ek ritka daganatok, melyek heterogén viselkedést mutatnak, a lassan progrediáló formáktól egészen az agresszív lefolyásig. A nukleáris medicina fejlődése lehetővé tette, hogy ezen daganatok diagnosztikájában és kezelésében korszerű, funkcionális képalkotó módszerek álljanak rendelkezésre.

Egy 45 éves nőbetegnél 1-es grádusú PanNET diagnózis igazolódott multiplex májáttétekkel. A komplex sebészi beavatkozások (disztális pankreászreszekció, szplenektómia, kiterjesztett májreszekció és rádiófrekvenciás abláció) tervezését [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT és preoperatív [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin alapú funkcionális májvolumetria támogatta. A dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT lehetővé tette a funkcionális májvolumen pontos meghatározását, a parenchima moduláció eredményességének objektív értékelését, és ezáltal hozzájárult a poszthepectomiás májelégtelenség megelőzéséhez. A májfibrózis noninvazív vizsgálatára 2D-SWE-t alkalmaztunk. A betegség utánkövetésében szomatosztatin-receptor szcintigráfia kiemelt szerepet kapott a kromogranin A szint mérése és kontrasztanyag CT vizsgálatok mellett. A kiújuló betegséget szomatosztatin analóggal (SSA) és [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE peptid receptor radionuklid terápiával (PRRT), valamint sebészi reszekcióval kezeltük. Annak ellenére, hogy a daganat 3-as grádusba progrediált (Ki-67 index 1%-ról 30%-ra emelkedett), a beteg 53 hónappal a diagnózist követően is jó általános állapotban, ECOG 0 státuszban volt. Az eset rávilágít a funkcionális képalkotás meghatározó szerepére a terápiás döntésekben a betegség teljes lefolyása során, alátámasztja a modern nukleáris medicina klinikai jelentőségét, valamint a PanNET-ek dinamikus természetét is. Az alacsony grádusú daganat magas grádusú formába történő átalakulása hangsúlyozza a progresszió patomechanizmusainak további vizsgálatának fontosságát.

Összességében munkánk eredményei hozzájárulnak ahhoz, hogy a [^{18}F]FDG-PET/CT és a [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT szélesebb körben beépülhessen a mindennapi klinikai gyakorlatba. A [^{18}F]FDG-PET/CT tanulmány standardizált értékelési módszert, és a szteroidhatást is hangsúlyozó szempontokat kínál egy újabb indikációban, a nagyér-vaszkulitisz diagnosztikájában és monitorozásában. A dinamikus [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT objektív, kvantitatív funkcionális paraméterek révén támogatja a májreszekció biztonságos megtervezését és a posztoperatív szövődmények megelőzését. Eredményeink új, klinikai

jelentőségű tudományos ismereteket szolgáltatnak, amelyek alapot teremtenek multicentrikus validációs vizsgálatokhoz, és hosszú távon hozzájárulhatnak a betegbiztonság fokozásához és a személyre szabott terápia továbbfejlesztéséhez.

10.2. Summary

The development of nuclear medicine and hybrid imaging techniques has fundamentally changed modern diagnostics and opened up new perspectives not only in cancer, but also in other conditions that significantly affect quality of life and life expectancy, such as the early detection and monitoring of autoimmune diseases. The central question of my dissertation was to examine the clinical applicability of hybrid imaging in two key areas: the diagnosis of large vessel vasculitis and the planning of liver surgery.

In the first part of the thesis, I studied the applicability of [^{18}F]FDG-PET/CT in the diagnosis of large vessel vasculitis, which is a new, non-oncological indication. Early detection and accurate diagnosis of the disease is important not only for the adjustment of appropriate therapy, but also plays a decisive role in follow-up examinations. By identifying the affected vascular segments, it is possible to designate the regions that require targeted control. The diagnosis of large vessel vasculitis is complicated by the fact that it causes non-specific clinical symptoms, but early detection and treatment of the condition is essential to prevent later complications. [^{18}F]FDG-PET is capable of non-invasive imaging of inflammatory processes even in the early stages of the disease, while CT provides accurate anatomical localization of the large vessels. Our prospective study included 43 patients who were grouped based on clinical questions: confirmation of primary diagnosis in glucocorticoid-naïve and steroid-treated patients, detection of relapse, and detection of remission. As a control group, we examined 10 cancer patients, who did not have autoimmune disease. We evaluated the radiopharmaceutical uptake in the vessel walls both visually and quantitatively, determining the SUV_{max} value in the vessel wall segments relative to the liver. Of the 30 cases performed for primary diagnosis, [^{18}F]FDG-positive large vessel vasculitis was detected in 5 cases, while activity was confirmed in 5 of the 13 further examinations for relapse. In half of the visually positive patients, three or more active vascular segments affected by the disease were identified. We also examined the effect of glucocorticoids separately. In active patients, the SUV_{max} value of the vessel wall was significantly lower in steroid-treated patients than in the steroid-naïve group (1.17 ± 0.11 vs. 1.43 ± 0.29 ; $p = 0.005$). In two [^{18}F]FDG-positive patients, the

control examination confirmed remission. In eight of the cases examined for primary diagnosis, we identified other inflammatory conditions unrelated to large vessel vasculitis. Based on our results, we can conclude that [^{18}F]FDG-PET/CT can be used effectively in the diagnosis of active large vessel vasculitis, as it allows for the accurate localization of the affected vessels in addition to the highly sensitive imaging of metabolic abnormalities. At the same time, we confirmed that glucocorticoid therapy significantly affects [^{18}F]FDG uptake in the vessel wall, therefore the timing of the examination is crucial for diagnostic reliability.

In the next chapter of this thesis, I presented the significance of dynamic [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT examination in the preoperative planning of extended liver resections. Preoperative planning is essential in modern surgery, as not only surgical techniques but also advances in modern hybrid imaging diagnostics can contribute to the success of interventions. A known complication of hepatectomy associated with high mortality is post-hepatectomy liver failure (PHLF), one of the leading causes of which is an insufficient proportion of liver remnant. Hepatobiliary scintigraphy with [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin is a unique, non-invasive, quantitative method for assessing liver function. In our study, we performed dynamic [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT imaging in 35 patients, during which we determined the future liver remnant (FLR) volume ratio, functional volume ratio, total liver filtration, and FLR filtration. On the same day, we evaluated parenchymal fibrosis in the FLR using two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE). We compared quantitative dynamic SPECT parameters with liver function scoring systems widely used in clinical practice and with the ICG test. Our results confirmed a negative, significant correlation between total liver filtration and ICG-R15 ($\rho = -0.48$; $p = 0.018$) and the MELD-Na score ($\rho = -0.42$; $p = 0.04$). In 24 of the 35 patients, the appropriate FLR ratio allowed major liver resection to be performed, and none of them died within 90 days after surgery. ROC analysis confirmed that FLR filtration is a significant predictor of clinically relevant PHLF. The significant threshold value determined in our study was $2.72\%/ \text{min}/\text{m}^2$ ($\text{AUC} = 0.947$; $p = 0.006$). It can be concluded that dynamic [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT is an essential tool for identifying high-risk patients, as it allows the risk of postoperative liver failure to be predicted using accurate, quantitative parameters, thereby making surgical decision-making safer. The results of examinations before and after parenchymal modulation interventions aimed at increasing the low FLR ratio confirmed that dynamic SPECT/CT-based parameters can accurately characterize functional changes. Determining the extent of liver fibrosis alone does not provide sufficient information for safe planning of major liver resection.

In light of our results, it can be concluded that our method can contribute to optimizing the timing of surgery and improving patient safety.

In the third chapter of my dissertation, I described a rare disease, pancreatic neuroendocrine tumor (PanNET), presenting the role of hybrid imaging and targeted radionuclide therapy methods in diagnostic and therapeutic care through a clinical case study. In this patient, the initially grade 1 PanNET, which had formed liver metastases, progressed to grade 3 disease over time. PanNETs are rare tumors that exhibit heterogeneous behavior, ranging from slowly progressive to aggressive forms. Advances in nuclear medicine have enabled the use of modern functional imaging methods in the diagnosis and treatment of these tumors.

A 45-year-old female patient was diagnosed with grade 1 PanNET with multiple liver metastases. The planning of complex surgical procedures (distal pancreatectomy, splenectomy, extended liver resection, and radiofrequency ablation) was supported by [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT and preoperative [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin-based functional liver volumetry. Dynamic [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT allowed for accurate determination of functional liver volume and objective assessment of the effectiveness of parenchymal modulation, thereby contributing to the prevention of post-hepatectomy liver failure. Two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE) was used for non-invasive examination of liver fibrosis. Somatostatin receptor scintigraphy played a key role in disease follow-up, alongside chromogranin A level measurement and contrast-enhanced CT examinations. The recurrent disease was treated with somatostatin analogue (SSA) and [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), as well as surgical resection. Despite the tumor progressing to grade 3 (Ki-67 index increased from 1% to 30%), the patient remained in good general condition with an ECOG status of 0 at 53 months after diagnosis. This case highlights the decisive role of functional imaging in therapeutic decisions throughout the course of the disease. It illustrates not only the clinical significance of modern nuclear medicine, but also the dynamic nature of PanNETs. The transformation of a low-grade tumor into a high-grade form emphasizes the importance of further investigation of the pathomechanisms of progression.

Overall, the results of our work contribute to the wider integration of [¹⁸F]FDG-PET/CT and [^{99m}Tc]Tc-mebrofenine SPECT/CT into everyday clinical practice. The [¹⁸F]FDG-PET/CT study offers a standardized evaluation method and highlights the importance of considering steroid effects for a new indication, the diagnosis of large vessel vasculitis. Dynamic [^{99m}Tc]Tc-

mebrofenin SPECT/CT supports the safe planning of liver resection and the prevention of postoperative complications through objective, quantitative functional parameters. Our results provide new, clinically relevant scientific knowledge that will serve as a basis for multicenter validation studies and may contribute to improving patient safety and further developing personalized therapy in the long term.

11. Publikációs lista

MTMT azonosító: 10029211

A disszertáció alapjául szolgáló tudományos közlemények

1. **Bakos A**, Libor L, Vasas B, et al. New Horizons: The Evolution of Nuclear Medicine in the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors-A Case Report. *J Clin Med*. 2025;14(13):4432. Published 2025 Jun 22. doi:10.3390/jcm14134432 IF: 2,9
2. **Bakos A**, Libor L, Urbán S, et al. Dynamic [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT in preoperative planning of liver resection: a prospective study. *Sci Rep*. 2024;14(1):30305. Published 2024 Dec 5. doi:10.1038/s41598-024-81331-z IF: 3,9
3. **Bakos A**, Besenyi Z, Sipka G, et al. 18F-FDG-PET/CT-vel szerzett tapasztalataink az aktív nagyérvasculitisek diagnosztikájában és differenciáldiagnózisában. Prospektív vizsgálat. [18F-FDG-PET/CT in the evaluation and differential diagnosis of active large-vessel vasculitis. A prospective study]. *Orv Hetil*. 2020;161(20):829-838. Published 2020 May 1. doi:10.1556/650.2020.31710 IF: 0,54

További közlemények:

1. Sipka G, Farkas I, **Bakos A**, et al. Machine Learning Uncovers Novel Predictors of Peptide Receptor Radionuclide Therapy Eligibility in Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2025;17(17):2935. Published 2025 Sep 8. doi:10.3390/cancers17172935 IF: 4,4
2. Besenyi Z, Sipka G, Farkas I, **Bakos A**. A korszerű nukleáris medicina lehetőségei az onkológiában. *Klinikai Onkológia*. 2024;11(2):199-207., 9 p.
3. Farkas I, Sipka G, **Bakos A**, et al. Diagnostic value of [^{99m}Tc]Tc-PSMA-I&S-SPECT/CT for the primary staging and restaging of prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2024;16:17588359231221342. Published 2024 Jan 18. doi:10.1177/17588359231221342 IF: 4,2
4. Mikó ZS, Varga L, Farkas I, Tóth G, Apró K, Révész BM, Sipka G, Tompa PG, **Bakos A**, Czékus T, Bukva M, Pávics L, Varga L, Maráz A, Besenyi Z. Different PSMA Radiopharmaceuticals: A Comparative Study of [18F]F-PSMA-1007, [18F]F-JK-PSMA-7, and [99mTc]Tc-PSMA-I&S in the Skeletal System. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(11):1458. Published 2024 Oct 31. doi:10.3390/ph17111458 IF:4,8
5. Libor L, Pécsy B, Szűcs E, Lantos J, **Bakos A**, Lázár G, Furák J. Effect of transbronchial or intravenous administration of indocyanine green on resection margins during near-

infrared-guided segmentectomy: a review. *Front Surg.* 2024;11:1430100. Published 2024 Jul 1. doi:10.3389/fsurg.2024.1430100 IF:1,8

6. Besenyi Z, Ágoston G, Hemelein R, **Bakos A**, Nagy FT, Varga A, Kovács L, Pávics L. Detection of myocardial inflammation by 18F-FDG-PET/CT in patients with systemic sclerosis without cardiac symptoms: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 119(4):88-96. IF:3,319
7. Sipka, Gábor; Besenyi, Zsuzsanna; Lengyel, Zsolt ; **Bakos, Annamária**; Farkas, István; Pávics, László. Incidentális léziók FDG-PET/CT vizsgálatokban. *Magyar Radiológia Online.* 2018; 9(1) Paper: 7, 10 p.
8. Besenyi Zsuzsanna, Hideghéty Katalin, Lengyel Zsolt, Urbán Szabolcs, **Bakos Annamária**, Farkas István, Sipka Gábor, Séra Teréz, Pávics László: Tumortérfogat meghatározása fej-nyaki daganatokban 18F-FDG-PET/CT vizsgálattal. *MAGYAR RADIOLÓGIA ONLINE* 8:1-13 p. (2017)
9. **Bakos A**, Szomor Á, Schneider T, et al. Nasalis típusú extranodalis natural killer T-sejtes lymphoma hazai előfordulása és kezelésével szerzett tapasztalatok [Incidence and treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma nasal type. Hungarian experiences]. *Orv Hetil.* 2017;158(41):1635-1641. doi:10.1556/650.2017.30871 IF:0,322
10. Marton I, Krenács L, Bagdi E, **Bakos A**, Demeter J, Borbényi Z. Clinical and Molecular Diagnostic Evaluation of Systemic Mastocytosis in the South-Eastern Hungarian Population Between 2001-2013--A Single Centre Experience. *Pathol Oncol Res.* 2016;22(2):293-299. doi:10.1007/s12253-015-9948-1 IF: 1,736
11. Krenács D, **Bakos A**, Török L, Kocsis L, Bagdi E, Krenács L. Neoplastic Cells of Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-sized Pleomorphic T-cell Lymphoma Lack the Expression of Follicular T-helper Cell Defining Chemokine Receptor CXCR5. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(6):850-852. doi:10.2340/00015555-2386 IF: 3,653

A disszertáció témájával összefüggő idézhető absztraktok

1. **Bakos A**, Besenyi Zs, Urban Sz, Hemelein R, Kovacs L, Pavics L Evaluation of 18-FDG PET/CT in diagnosis of large vessel vasculitis *EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING* 44 : Suppl. 2 p. S851 (2017)
2. **Bakos A**, Besenyi Zs, Urbán Sz, Hemelein R, Kovács L, Pávics L Evaluation of 18-FDG PET/CT in diagnosis of large vessel vasculitis *NUCLEAR MEDICINE REVIEW: CENTRAL AND EASTERN EUROPE* 20 : 2 pp. 117-117. Paper: T6-3 , 1 p. (2017)

3. **Bakos A**, Besenyi, Z, Urbán Sz, Farkas I, Sipka G, Hemelein R, Kovács L, Pávics L
18F-FDG-PET/CT szerepe a nagyérvasculitisek diagnosztikájában MAGYAR
RADIOLÓGIA 92 : 1 pp. 57-58. , 2 p. (2018)
4. **Bakos A**, Czékus T, Farkas I, Géczi T, Hóhn J, Libor L, Mikó Zs, Nagy Sz, Német R,
Pávics L et al. 99mTc-Mebrofenin SPECT/CT szerepe a máj funkcionális térfogatának
preoperatív meghatározásában In: Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXII.
kongresszus (2022)