

Hibrid képalkotó eljárások alkalmazása immunológiai és daganatos betegségekben

Doktori (Ph.D.) Értekezés Tézisei

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

1. Bevezetés.....	3
1.1. Hibrid képalkotás	3
1.2. A hibrid képalkotás szerepe a klinikai gyakorlatban	3
1.2.1. [¹⁸ F]FDG-PET/CT szerepe a gyulladásos kórképekben.....	3
1.2.2. Preoperatív tervezés a májsebészetben.....	4
1.2.3. Neuroendokrin tumorok	4
2. Célkitűzés.....	5
3. Anyag és módszer	6
3.1. A nagyér-vaszkulitisz [¹⁸ F]FDG-PET/CT-vizsgálata	6
3.1.1. Betegek	6
3.1.2. Leképezés	6
3.1.3. Vizuális értékelés.....	6
3.1.4. Kvantitatív értékelés	7
3.2. Preoperatív vizsgálati módszerek kiterjesztett májreszekció előtt.....	7
3.2.1. Betegek, beválogatási kritériumok	7
3.2.2. Májfunkció preoperatív értékelése	7
3.2.3. Dinamikus [^{99m} Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT-vizsgálat metodikája.....	8
4. Eredmények.....	9
4.1. [¹⁸ F]FDG-PET/CT alapú értékelés eredményei nagyér-vaszkulitiszben.....	9
4.1.1. Vizuális értékelés eredményei	9
4.1.2. Kvantitatív értékelés eredményei	9
4.1.3. Szteroid hatása az aktív nagyér-vaszkulitiszes betegcsoportban.....	10
4.1.4. Remisszió igazolása.....	10
4.1.5. Vérvérvizsgálati paraméterek eredményei	10
4.2. [^{99m} Tc]Tc-mebrofenin SPECT/CT-alapú funkcionális paraméterek klinikai jelentősége	10
4.2.1. Korreláció a globális májfunkciós paraméterekkel	10
4.2.2. PHLF előrejelzése ROC analízis alapján.....	10
4.2.3. Parenchima modulációs eljárások hatása	11
5. Esetbemutatás.....	11
6. Következtetések	12
7. Publikációs lista.....	13

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 mérőföldkönek 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. 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 anyagcsere-funkcióiról pontos információt nyújt. Felfedezése, melyért 1943-ban Nobel-díjat kapott, kiváló lehetőséget kínál a diagnosztikában és a terápiában. A hibrid nukleáris medicina képalkotás egyre nagyobb szerepet kap a diagnosztikában, mivel lehetővé teszi a különböző képalkotó módszerek kombinálását, ezáltal javítva a diagnosztikai pontosságot. 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 és a morfológiai képalkotás során nyert információk egyesítését.

1.2. A hibrid képalkotás szerepe a klinikai gyakorlatban

1.2.1. [¹⁸F]FDG-PET/CT szerepe a gyulladásos kórképekben

A 2-^[18F]-fluoro-2-dezoxi-D-glükóz (^[18F]FDG) egy glükózanalóg, amely a glükóz felvételéhez hasonlóan kerül a sejtekbe. 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. A nagyér-vaszkulitisz ismeretlen eredetű granulomatózus érfalgyulladás, amely az aortát, valamint annak fő ágait érintheti. 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. A [¹⁸F]FDG-PET hatékonysága a nagyér-vaszkulitiszek

detektálásában nagy érzékenységgű (87-90%), és specificitása is igen magas (73-98%). Az érfal aktivitása vizuálisan, valamint kvantitatív módszerekkel is értékelhető.

1.2.2. Preoperatív tervezés a májsebészetben

A májdaganatok előfordulási gyakorisága világszerte, így Magyarországon is növekvő tendenciát mutat. A modern sebészeti technikák és képalkotás lehetővé tette a máj reszekciók szélesebb körű alkalmazását jó- és rosszindulatú daganatok esetén. A májsebészet fejlődése ellenére azonban a poszthepatektómias májelégtelenség (posthepatectomy liver failure, PHLF) továbbra is az egyik legrettegettebb szövődmény a májreszekció után, melynek előfordulási aránya 9-30 % között változik kiterjesztett reszekciók esetében. Posztoperatív májelégtelenség egyik meghatározó oka, hogy a műtét után megmaradt hepatocita funkció nem elegendő, leginkább a nem megfelelő méretű és funkciójú jövőbeni májmaradvány (future liver remnant, FLR) miatt. 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-diecetsav. 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. 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.

1.2.3. Neuroendokrin tumorok

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. 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. A szomatosztatin receptor szcintigráfia hazánkban jellemzően [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC vagy [^{111}In -DTPA-D-Phe1]-octreotide radiofarmakonnal végezhető, SPECT/CT felvétellel kiegészítve. A technécium-alapú módszer szenzitivitása és

specificitása 80-90% közötti, emellett alacsonyabb sugárterhelése, kedvezőbb elérhetősége és költséghatékonysága miatt a mindennapi klinikai gyakorlatban előnyösebb választás lehet.

A peptid receptor radionuklid terápia (PRRT) során béta-sugárzó radioizotóppal jelzett szomatosztatin-analógot - leggyakrabban [^{177}Lu]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.

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

3.1.2. Leképezés

Az [¹⁸F]FDG-PET/CT vizsgálatokat az Európai Nukleáris Medicina Társaság (European Association of Nuclear Medicine - EANM) gyulladásos és fertőző kórképekre vonatkozó irányelvei alapján végeztük. A betegek átlagosan 355 MBq (230-593 MBq) aktivitású [¹⁸F]FDG-t kaptak. A leképezést az izotóp beadása után 60 perccel kezdtük el. Az [¹⁸F]FDG-PET/CT vizsgálatot GE Discovery ST 4 típusú PET/CT (GE Healthcare, Amersham, Egyesült Királyság) készülékkel végeztük.

3.1.3. Vizuális értékelés

A nagyerek [¹⁸F]FDG-felvételének vizuális értékelését a Meller és munkatársai által kidolgozott pontozási rendszer alapján végeztük: 0 - nincs emelkedett [¹⁸F]FDG-felvétel; 1 - a [¹⁸F]FDG-felvétel alacsonyabb, mint a máj fiziológiás felvétele; 2 - a máj intenzitásával megegyező felvétel; 3 - a májnál magasabb mértékű a [¹⁸F]FDG-felvétel. A [¹⁸F]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), valamint a radiofarmakon felvétel diffúz mintázatot mutatott.

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. 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. Referenciaregióknak a májat választottuk, majd meghatároztuk az érszegmentumok és a máj [^{18}F]FDG-felvételét (SUVmax) és azok arányát.

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 beválogatási kritériumok a következők voltak: major májreszekció indikált, klinikailag igazolt kompenzált májfunkció, valamint az altatással kapcsolatos műtéti kontraindikáció hiánya.

3.2.2. Májfunkció preoperatív értékelése

A májreszekciót megelőzően elvégeztük a MELD-Na (nátrium értékkel kiegészített végstádiumú májbetegség modell)-pontszám, az APRI (aminotranszferáz és vérlemezkeszám arányán alapuló index) -, és a CTP (Child-Turcotte-Pugh)-szerinti osztályozást, valamint az ICG (indocianin zöld) eliminációs teszt értékelését. Az ezekhez szükséges laboratóriumi paraméterek meghatározása, az ICG-mérés, valamint a dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT vizsgálat ugyanazon a héten történt. A dinamikus [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-mebrofenin SPECT/CT vizsgálat napján LOGIQ E9 ultrahang készülékkel (GE HealthCare, Amerikai Egyesült Államok) végeztünk elasztográfiás méréseket, mellyel a jövőbeni májmaradvány (FLR) rugalmasságát határoztuk meg a parenchima fibrózis fokának megállapítása céljából.

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 betegek hanyatt fekvő helyzetben helyezkedtek el. 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.

A dinamikus SPECT leképezést a [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin (300 MBq) intravénás beadását követően végeztük, folyamatos üzemmódban, a Mediso alapbeállításai szerint, 192 másodperces frekvenciájú egymást követő SPECT adatgyűjtéssel. A folyamatos 3D felvételtől származó adatok alapján idő-aktivitási görbéket (TAC) illesztettünk, amelyeket a SPECT felvételek alapján pontosan kijelölt VOI-k (volume of interest) alapján határoztunk meg.

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). 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. A TL-F és az FLR-F értékeket testfelszínre (BSA, %/perc/ m^2) is normalizáltuk az egyéni anyagcsere-különbségek figyelembevételéhez, a számítást a Mosteller-formula alapján végeztük el. 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 összebeütésszámot elosztottuk a teljes máj összebeütésszámával, 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.

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.

4. Eredmények

4.1. [^{18}F]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) [^{18}F]FDG-felvételt, amelyet pozitív vizsgálatként értékeltünk. Az [^{18}F]FDG-felvétel mintázata valamennyi betegben diffúz típusúnak bizonyult, a kóros [^{18}F]FDG-felvétel alapján aktív nagyér-vaszkulitist valószínűsítettünk, amely 5 esetben három vagy annál több régiót is érintett. A vizsgálatba bevont betegeink közül öt esetben primer nagyér-vaszkulitist, további öt betegben a betegség relapszusát észleltük, amelyet a későbbi klinikai követés is megerősített. [^{18}F]FDG-PET/CT vizsgálat során aktív nagyér-vaszkulitiszre utaló aktivitást nem mutató betegek közül 8 esetben egyéb gyulladásos kórképre jellemző [^{18}F]FDG-dúsulást találtunk.

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 SUV_{max}-értéke szignifikánsan magasabb a kontrollcsoport érfalszegmentumainak májhoz viszonyított SUV_{max}-értékénél ($p = 6,64 \times 10^{-5}$).

4.1.3. Szteroid hatása az aktív nagyér-vaszkulitiszes betegcsoportban

A vizuálisan [¹⁸F]FDG-pozitív betegcsoportban a szteroid naiv betegekénél (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: $1,17 \pm 0,11$).

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.

4.1.5. Vértémiiai 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. $36,05 \pm 37,45$; $p = 0,07$).

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

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 ($\rho = -0,48$; $p = 0,018$).

4.2.2. PHLF előrejelzése ROC analízis alapján

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 $p = 0,063$). Az FLR-ben mért rugalmassági érték nem bizonyult szignifikáns prediktornak a klinikailag releváns PHLF előrejelzésében.

4.2.3. Parenchima modulációs eljárások hatása

A prospektív vizsgálatba bevont 35 résztvevő közül 13, cirrózisban nem szenvedő betegnél, preoperatív parenchima modulációra került sor. 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 ($p = 0,88$). 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 ($p < 0,0001$). 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 ($p < 0,0001$). 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), $p < 0,0001$. 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 ($p = 0,44$).

5. Esetbemutató

A pankreász neuroendokrin tumorok (PanNET) 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 pankreászresekció, szplenektómia, kiterjesztett májresekció 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 poszthepatektómias májelégtelenség megelőzéséhez. A májfibrózis noninvazív vizsgálatára 2D-SWE-t alkalmaztunk. A szomatosztatin-receptor szcintigráfia kiemelt jelentőségű volt a betegség utánkövetésében is. A kiújuló betegséget szomatosztatin analóggal (SSA) és [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE peptid receptor radionuklid terápiával (PRRT), valamint sebészi resekcióval 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.

6. 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 érfali [^{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.

7. 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 [^{99m}Tc]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: Tumortérfogát 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)