

**A ^{18}F -FDG-PET/CT képalkotás új lehetőségei a
kardiológiában és onkológiában**

Ph.D. értekezés

Dr. Besenyi Zsuzsanna

Témavezető: Prof. Dr. Pávics László

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Nukleáris Medicina Intézet

Fizika Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar

2019. Szeged

Tartalom

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
BEVEZETÉS	4
1.1 Korszerű nukleáris medicina	4
1.1.1 Pozitron emissziós tomográfia alapjai	4
1.1.2 Hibrid képalkotó eljárások	5
1.1.3 Alkalmazott izotópok, radiofarmakonok	5
1.1.4 Vizuális és kvantitív értékelés	6
1.2 ¹⁸ F-fluoro-dezoxi-glükóz és klinikai alkalmazásai	7
1.2.1 ¹⁸ F-fluoro-dezoxi-glükóz onkológiai alkalmazásai	7
1.2.2 ¹⁸ F-fluoro-dezoxi-glükóz alkalmazásai gyulladásos kórképekben	11
1.2.3. ¹⁸ F-fluoro-dezoxi-glükóz kardiológiai alkalmazásai	12
CÉLKITŰZÉS	28
BETEGEK és MÓDSZEREK	29
3.1. Daganat kijelölés ¹⁸ F-FDG-PET/CT alapján fej-nyaki daganatokban	29
3.1.1 Betegek	29
3.1.2 Leképezés	30
3.1.3. Tumor kontúrozás	31
3.1.4 Értékelés	33
3.2 Myokardiális gyulladás kimutatása ¹⁸ F-FDG-PET/CT-vel szisztémás szklerózisban	35
3.2.1 Betegek – beválogatási kritériumok	35
3.2.2 Klinikai vizsgálatok, vérkémiiai paraméterek	35
3.2.3 Betegelőkészítés, leképezés	38
3.2.4 A szív ¹⁸ F-FDG-PET/CT vizuális és kvantitatív értékelése	39
3.2.5 Echokardiográfia	41
3.3 Statisztikai módszerek	42
3.3.1. Daganat kijelölés ¹⁸ F-FDG-PET/CT alapján fej-nyaki daganatokban	42
3.3.2 Myokardiális gyulladás kimutatása ¹⁸ F-FDG-PET/CT-vel szisztémás szklerózisban	43
EREDMÉNYEK	44
4.1. ¹⁸ F-FDG-PET/CT alapú tumor térfogat kijelölés fej-nyaki daganatokban	44
4.1.1 Inter-és intraobszerver varianca vizsgálat eredményei	44

4.1.2 CT és ¹⁸ F-FDG-PET/CT alapú céltérfogatok összehasonlításának eredményei	44
4.2 Myokardiális gyulladás kimutatása ¹⁸ F-FDG-PET/CT-vel szisztémás szklerózisban	47
4.2.1 SSc betegcsoport klinikai jellemzői	47
4.2.2 ¹⁸ F-FDG-PET/CT vizsgálat eredményei	48
4.2.3. Echokardiográfia eredményei.....	52
4.2.4 A myocardium FDG-felvételének összehasonlítása a 2DSTE eredményeivel.....	54
MEGBESZÉLÉS	55
5.1 ¹⁸ F-FDG-PET/CT alapú tumor térfogat kijelölés fej-nyaki daganatokban	55
5.2 Myokardiális gyulladás kimutatása ¹⁸ F-FDG-PET/CT-vel szisztémás szklerózisban	61
KÖVETKEZTETÉSEK.....	67
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	68
IRODALOMJEGYZÉK	69
ÖSSZEFOGLALÁS	85
Magyar nyelvű összefoglaló	85
Summary	88

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A: kései mitrális beáramlási sebesség

AV: atrioventrikuláris

ACA: centromer elleni antitest

ACE: angiotenzin konvertáló enzim

ANA: antinukleáris antitest

anti-Scl70: antitopoizomeráz

ARB: angiotenzin II receptor blokkoló

CIED: kardiális implantált elektromos eszköz

CK: kreatin-kináz

CT: komputer tomográfia

CRP: C-reaktív protein

DcSSc: diffúz cutan szisztémás szklerózis

DLCO: tüdő szénmonoxid diffúziós kapacitása

E: korai mitrális beáramlási sebesség

E': korai diasztolés sebesség

EDD: végdiasztolés átmérő

EF: ejekciós frakció

EKG: elektrokardiogramm

ESR: erythrocyta szedimentációs ráta

FDG: fluoro-dezoxi-glükóz

GLPS: Global Longitudinal Peak Systolic Strain

GTV: gross tumor volumen, tumor céltérfogát

I/U: metszet/unió hányados

IVS: intraventrális szeptum

LA V: bal pitvari térfogat

LV: balkamra

LcSSc: limitált cutan szisztémás szklerózis

MBIE: infektív mûbillentyű endocarditis

MIBI: metoxi-izobutil-izonitril

MRI: mágneses rezonancia képalkotás

PET: pozitron emissziós tomográfia

PASP: pulmonális artériás szisztolés nyomás

PW: hátsó fal

SPECT: egy-foton emissziós komputer tomográfia

SUV: standardizált felvétel értéke

TAPSE: tricuspídalis gyűrű síkú szisztolés elmozdulás

TOE: transoesophageális szív ultrahang vizsgálat

TTE: transthoracális szívultrahang vizsgálat

VOI: érdeklődésre számot tartó térfogat

VT: ventrikuláris tachycardia

WBC: fehérvérsejt szám

2D: két dimenziós

3D: három dimenziós

BEVEZETÉS

1.1 Korszerű nukleáris medicina

1.1.1 Pozitron emissziós tomográfia alapjai

A pozitron emissziós tomográfias (PET) vizsgálat olyan in vivo molekuláris képalkotó eljárás, mely pozitron sugárzó nyomjelző anyag alkalmazásával lehetőséget nyújt a szervezetben zajló biokémiai folyamatok leképezésére. A szerves molekulákat alkotó szén, oxigén és nitrogén molekuláknak van pozitron sugárzó izotópjuk, ezért az élő szervezet anyagcserefolyamatait a PET-el képileg meg lehet jeleníteni. Az anyagcsere finomabb történéseinek képi megjelenítésére pozitron kibocsátó számos további rövid felezési idejű izotópot alkalmazunk, megfelelő targethez kötve. A leképezés során az emittált pozitron nem stabil, így a szervezetbe juttatva a vele azonos tömegű és ellentétes töltésű elektronnal találkozáskor annihiláció (megsemmisülés) megy végbe. A pozitív béta bomlás során két ellentétes irányú 511 keV energiájú gamma foton keletkezik és a két egymással szemben elhelyezkedő szcintillációs detektor az egyidejű becsapódásból, annak idejéből azonosítani tudja a keletkezés helyét. A PET eljárás ezért kettős foton detektálással működik. Míg az első tomográfias készüléket már az 1950-es években megalkotta David E. Kuhl és Roy Edwards, az igazi mérföldkövet az 1970-es években az ^{18}F izotóppal jelölt fluorodezoxi-glükóz (FDG) szintézisének leírása jelentette, mely Tatsui Ido nevéhez fűződik. A nagyérzékenységű kvantitatív molekuláris képalkotó eljárás, a ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükóz pozitron emissziós tomográfia/komputertomográfia (^{18}F -FDG-PET/CT) vizsgálat ezt követően világszerte gyorsan elterjedt. [1]

1.1.2 Hibrid képalkotó eljárások

A pozitronemissziós tomográfia biokémiai folyamatok pikomoláris nagyságrendű változását képes érzékelni, a kimutatható anyagcsere eltérések helyét a legkorszerűbb készülékekkel is 3-4 mm-es pontossággal tudják meghatározni. A hagyományos radiológiai tomográfias módszerek (CT) komputer tomográfia és a mágneses rezonancia képalkotás (MRI) mindeközben akár szubmilliméteres térbeli felbontásra képesek, és így a szervek, szövetek nagy részletgazdagsággal jeleníthetők meg. A szervezet képileg ábrázolható jellegzetességeinek az egyidőben a beteg azonos pozíciójában történő léképezését a berendezések összeépítésével, kombinációjával oldották meg. A pozitron emissziós tomográfias vizsgálómódszer hatékonyságát is tovább javította az ilyen ún. hibrid képalkotó eljárások megjelenése, mely során a PET metabolikus információkat nyújt magas funkcionális felbontással, melyet a komputer tomográfia (CT) és a mágneses rezonancia képalkotás (MRI) morfológiai információkkal egészít ki. A PET mérés folyamán a gamma fotonpároknak különböző testszöveteken kell áthaladnia amíg a detektorokba jutnak és eközben az anyag fizikai tulajdonságaitól függően a sugárzás gyengül, elnyelődik, ami rontja a radioaktivitás detektálásának pontosságát. Az elnyelődés korrigálására kiválóan használhatók a közel azonos energiatartományban működő CT sugárgyengítésen alapuló képei. Az elnyelés-korrekción végezhetjük akár voxelenként vagy (5 alapszövetet megkülönböztető) elnyelési térkép alapján. [2,3]

1.1.3 Alkalmazott izotópok, radiofarmakonok

A pozitron emissziós képalkotás során leggyakrabban alkalmazott radionuklidok: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , melyek egyrészt a természetes szerves molekulákban is megtalálható elemek izotópjai, illetve a hosszabb felezési idejű (110 perc) fluor, halogénezéssel viszonylag egyszerűen beépíthető a különböző molekulákba. A pozitronsugárzó izotópok

zömében rövid felezési idejű ciklotron termékek, de kiváló lehetőséget biztosítanak a mindennapi gyakorlat számára a generátortermék ^{68}Ga és ^{82}Rb izotópok is. A jelölt „hordozómolekulák” alapján számos biokémiai folyamat kvantitatív leképezésére nyílik lehetőség. Metabolikus folyamatok leképezése: glükóz anyagcsere (^{18}F -FDG), aminosav anyagcsere (^{11}C -metionin), (^{18}F -FLT), nukleinsav anyagcsere (^{11}C -timidin), membránszintézis: (^{18}F -kolin, ^{11}C -acatát), csont metabolizmus (^{18}F -Fluorid), angiogenezis (^{18}F -Fluciclatide), hypoxia: (^{18}F -MISO- Fluoromisonidazole). Számos receptorexpresszió megjelenítésére alkalmas radiofarmakont is fejlesztettek: szomatosztatin, ösztrogén, dopamin, benzodiazepin, opiát, human epitheloid növekedési faktorok. Aranykorát éli a demencia kutatása, több amyloid ill. tau-protein tracer segíti az Alzheimer-kór patofiziológiájának megértését is, béta-Amyloid-tracer: ^{11}C -PiB, ^{18}F -Fluorbetapir, ^{18}F -Visamyl. [4, 5]

1.1.4 Vizuális és kvantitatív értékelés

A vizuális értékelés során az elnyelés korrigált és az elnyelés korrigálatlan képeket áttekintve az értékelő szakember a legalább két metszetképen, illetve legalább két síkban ábrázolódó fiziológiástól eltérő aktivitáshalmazódást, vagy csökkent aktivitású területet véleményezi kórosnak. A nukleáris diagnosztikai módszerek további előnye, hogy értékelőtől függetlenül kvantitatív eredményeket is szolgáltat. Az elkészült elnyeléskorrigált, rekonstruált PET metszeti képeken kijelölt térfogaton (VOI- „volume of interest”) belül mind relatív, mind abszolút értékben meghatározható a radiofarmakon in vivo koncentrációja, mely az alkalmazott radiofarmakontól függően az adott biokémiai folyamat (cukor metabolizmus, receptordenzítás, aminosav, nukleinsav anyagcsere) intenzitását jellemzi. A kvantitatív értéket általában az általánosan is elterjedt SUV („standardized uptake volume”) értékben adjuk meg. Adott térfogaton belül kiszámítható a legmagasabb (SUVmax), továbbá az átlag (SUVmean) izotópfelvétel, melyet a

különböző módszerek a testtömegre vagy a test "szárazanyag" tartalmára vonatkoztatnak. A SUV használata napjainkban általánosan elterjedt az onkológiai PET/CT vizsgálatban. Egy vizsgálaton belül adott szervhez, általában a májhoz viszonyított aktivitásfelvétel meghatározása segíti a patológiás és fiziológiás folyamatok elkülönítését. Az eljárás unikális szerepet játszik az individuális terápiás tumorválsz megítélésében ismételt vizsgálat esetén. A nagy klinikai vizsgálatokban a gyógyszerkipróbálások során a módszer tovább segíti az objektív értékelést. [6] A kvantitatív, voxel alapú statisztikai analízis során „finomabb” eltérések is differenciálhatók (pl. agyi metabolikus változások különféle neuropszichiátriai kórképekben). [7]

1.2 ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükóz és klinikai alkalmazásai

A relatív hosszú felezési ideje miatt (109,8 perc) a ^{18}F izotóp és vele jelzett radiofarmakonok világszerte széles körben elterjedtek, közülük is különösen a ^{18}F -izotóppal jelölt cukor molekula. A ^{18}F készítmények az előállítás helyétől távolabbra is jól szállíthatóak és a ^{18}F fizikai tulajdonságai miatt a kommercionálisan elérhető PET berendezésekkel igen kiváló képminőségű vizsgálatokat eredményeznek. A 2-[^{18}F]-fluoro-2-dezoxi-d-glükóz (FDG) a szervezetben glükóz-analógnak működik. Az intravénásan szervezetbe juttatott FDG-t a glükóztranszporter szállítja a sejtbe, itt a molekulát az intracelluláris hexokináz enzim foszforilálja, glükóz-6-foszfáttá alakítja, mely nem metabolizálódik tovább, a sejtben marad, akkumulálódik. Az egyensúlyi állapotot elérve az FDG-dúsulás mértéke arányos a cukoranyagcsere intenzitásával. [8]

1.2.1 ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükóz onkológiai alkalmazásai

A daganatsejtek nagyrészt jellemző a fokozott glükózanyagcsere, egyrészt a glükóz transzporter membrán protein overexpressziója miatt, másrészt a daganatszövet fokozott vaszkularizációja és magas mitotikus aktivitása okán. [9] Az ^{18}F -FDG-PET/CT

megjelenése után egy évtized alatt világszerte elterjedt és szerves részévé vált az onkológiai betegellátásnak. Az ^{18}F -FDG a mai napig a leggyakrabban használt radiofarmakon az onkológiai betegségek nukleáris medicinai vizsgálatában. A módszer eredményességét napjainkra már az onkológiai betegségek széles spektrumában nagy esetszámon alapuló prospektív, randomizált vizsgálatok támasztják alá. Daganattípustól függően az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat 20-40 %-kal módosítja az onkológiai betegek kezelésének a stratégiáját, segít a korai diagnózisban, a betegség stádium besorolásában, a betegek követésében, a sugárterápia megtervezésében, a kezelések eredményességének le mérésében és a biopsziás mintavétel helyének a pontos megválasztásában. [8]

1.2.1.1 ^{18}F -FDG-PET/CT szerepe a fej-nyaki daganatok ellátásában

A fej-nyak tumorok jelentős részét későn, már előrehaladott állapotban diagnosztizálják. A régió anatómiai komplexitása miatt a komplett műtéti ellátása, az elváltozások eltávolítása az épből gyakran nem lehetséges. [10] A fej-nyaki, szövettanilag többségében laphámrákok sugárérzékeny daganatok. Prospektív és randomizált klinikai vizsgálatok igazolták a sugárkezelés hatásosságát a betegség kezelésében. [11] A régióban elhelyezkedő tumorok sugárkezelése fokozott körültekintést igényel, mivel viszonylag kis területen számos, egymáshoz igen közel elhelyezkedő létfontosságú képlet található. [12]

A fej-nyaki tumorok ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatának hatékonyságát számos evidencia támasztja alá ismeretlen primer tumor kimutatásában, továbbá restagingben salvage műtét és nyaki blokkdisszekció után és a terápiás válasz becslésében, ezért a szakmai ajánlások is besorolják a diagnosztikai algoritmusokba. [13-16] A funkcionális képalkotó módszer segítségével felfedezhetők a biológiailag aktív, de a CT és MR diagnosztikus kritériumai szerint “még” nem kóros aktív nyirokcsomók [17]. A fej-nyaki tumorok

vonatkozásában az ^{18}F -FDG-PET/CT szerepe a besugárzási terv összeállításában még nem tisztázott, de alkalmazása kifejezetten reményt keltő, részben a térbeli és időbeli felbontása, továbbá a módszer reprodukálhatósága miatt. [18] Jelenlegi szakmai ajánlások szerint a tumor céltérfigat kijelölése CT vizsgálaton alapul, amit kiegészítenek az MR képalkotás információival. [18] Az ^{18}F -FDG PET metabolikus információin alapuló tumortérfigat kijelölés javíthatja a kezelés hatékonyságát. mivel a máshogy nem meghatározható biológiailag aktív tumor kijelölését teszi lehetővé [19].

Az integrált ^{18}F -FDG PET/CT egyesíti a morfológiai és a metabolikus információkat, ami potenciálisan javítja a tumor céltérfigat (GTV) kijelölését, ezáltal a radioterápia hatékonyságát. A kombinált eljárás által szolgáltatott információk alapján történő tumor terület kijelölése tekintetében még nincs kialakult egységes álláspont. A pontos módszer meghatározása még intenzív kutatás tárgya. [20]

A besugárzási terv összeállításában különösen a fej-nyaki tumorok vonatkozásában áll az ^{18}F -FDG-PET/CT szerepe az érdeklődés középpontjában, tekintettel a régió anatómiai sajátosságaira és a fej-nyaki laphámrákok sugárérzékenységére. [21]

1.2.1.2 Sugárterápia fej-nyaki daganatokban

A fej-nyaki daganatok komplex onkológiai ellátása magában foglalja a műtéti kezelést, kemoterápiát és a sugárterápiát. Az utóbbi években párhuzamosan a kemoterápiás eljárások, molekulárisan célzott kezelések fejlődésével és az új korszerű sugárterápiás eljárások térnyerésével egyre inkább a szervmegtartó és funkciómegőrző műtétek terjedtek el, a nagy radikalitású csonkoló beavatkozásokkal szemben. Az utóbbi 10 év prospektív és randomizált klinikai vizsgálatai megerősítették a fej-nyaki daganatok kezelésében a sugárterápia központi szerepét. [22] A sugárterápia technikai fejlődésének köszönhetően egyre nagyobb szelektivitású, egyre szofisztikáltabb sugárkezelés végezhető. Az új módszerek gyors terjedése a lokálisan, lokoregionálisan előrehaladott

fej-nyak daganatban szenvedő betegek nagy tömege számára elérhetővé teszi a 3D konformális, intenzitásmodulált sugárkezelést (IMRT). A további új fejlesztések, így a rotációs ívbesugárzás (ARC), nagyobb dózisteljesítményű fotonnyalábok, illetve néhány nagy európai, amerikai sugárterápiás centrumban proton/szénion besugárzás, továbbá a kezelés alatti precíz pozícióellenőrző képalkotás (IGRT) mind a szelektívebb, pontosabb, betegre szabott kezelés elterjedésének irányába mutat. [23]

A besugárzás konformitás növekedése, a tumor kis volumenű dóziskiegészítésének (boost) és a potenciális mikroszkópos régiókat magába foglaló nagyobb céltérfogat egyidejű besugárzásának (szimultán integrált boost SIB) lehetősége szükségessé teszi a céltérfogat nagy pontosságú meghatározását. A multimodális sebészeti-onkológiai ellátás komplexitása, az egyes modalitások szekvenciális alkalmazása a besugárzás előtt elengedhetlenné teszi a biológiailag aktív tumor meghatározását, egzakt kontúrozását. A diagnosztikus képalkotó eljárások közül a tumor térfogat (GTV) meghatározásában a CT, MR vizsgálatok morfológiai képeit veszik figyelembe, majd a potenciális klinikai terjedés ismeretében a sugárterápiás szakember ezt kiegészíti (CTV: klinikai céltérfogat), majd a belső szervmozgások és beállítási bizonytalanság figyelembevételével kialakítja a végleges tervezési céltérfogatot (PTV). A környező védendő szervek (gerincvelő, trachea, gége, nyálmirigyek, mandibula stb.) kontúrozása és dóziskorlátainak betartása a besugárzástervezés során jelentősen csökkenti a késői szövetkárosodások kockázatát. Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatok eredményeit az utóbbi időben egyre gyakrabban említik a fej-nyaki elváltozások biológiai természetének meghatározására, a metabolikus tumor volumen becslésére. [24, 25]

1.2.2 ¹⁸F-fluoro-dezoxi-glükóz alkalmazásai gyulladásoos kórképekben

Az ¹⁸F-FDG-PET/CT módszer gyors elterjedése után az onkológiai alkalmazáson túl különböző etiológiájú nem-onkológiai kórképekben, fertőzésben, gyulladásban is egyre növekvő számú evidencia áll rendelkezésre a módszer hasznosságáról. A gyulladásoos szövet normál szövethez viszonyított, fokozott glikolitikus aktivitása az alapja az FDG-PET módszer elterjedésének a gyulladásoos folyamatok képalkotó diagnosztikájában. A gyulladás időbeli lefolyása során három szakaszra osztható: korai vaszkuláris, akut celluláris és kései celluláris fázis. A gyulladásoos folyamat során először szöveti hyperaemia jelenik meg és fokozódik a vaszkuláris permeabilitás, gyulladásoos mediátorok szabadulnak fel. Az így megnövekedett szöveti perfúzió több FDG-t szállít az érintett területekre. A folyamat következő szakaszában sejt aktiváció, migráció és proliferáció indul meg a gyulladás helyén. Ebben a fázisban a glikolitikus folyamatok megnövekednek, mivel a cytokinek sokasága szabadul fel. A GLUT-1, GLUT-3 transzporterek up-regulálódnak, megnövekszik a hexokináz aktivitás és a GLUT affinitása fokozódik szubsztátja a glükóz (és FDG) irányába. További tényezők, mint a szöveti hypoxia és a toll-like-receptor aktiváció fenntartják a gyulladásoos reakciók patológiás kaszkádját (folyamatát). A harmadik fázisban (akut-krónikus átmenet) a folyamat krónikussá válik, a celluláris környezet megváltozik, a karélyos magvú leukocytákból makrofágok, monocyták lesznek, amik segítik a szöveti gyógyulást. Az anyagcsereegyensúly folyamatos eltolódása az anabolikus irányból a glükolízis felé azonban a krónikus fázisban is megmarad. Irmeler és munkatársai in vivo murin modellel lineáris korrelációt találtak az FDG felvétel és a gyulladásoos sejtek felszaporodása között úgy az akut, mind a krónikus fázisban. Az FDG felvétel és a gyulladásoos sejtinfiltráció összefüggése megmagyarázza az FDG-PET/CT magasabb pontosságát krónikus

fertőzésekben/gyulladásokban a korábbi konvencionális radioizotópos eljárásokkal szemben.

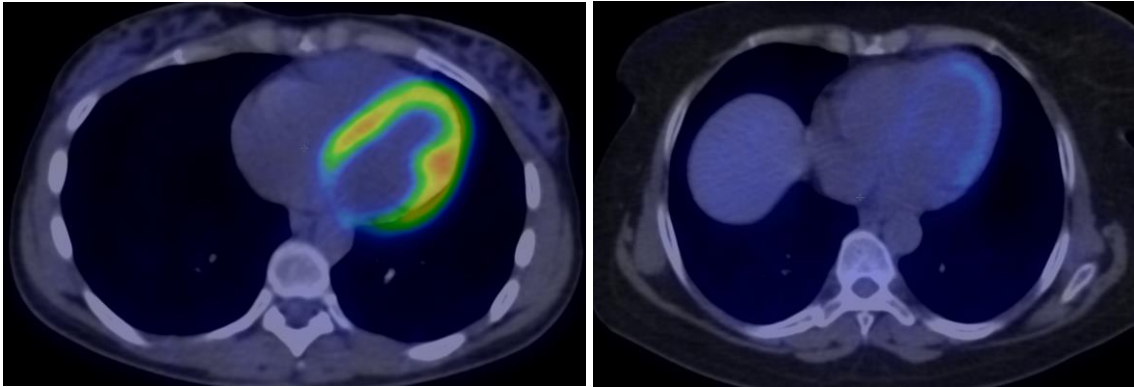
Összefoglalva, a számos tényező által befolyásolt gyulladásos kaszkád komplex folyamata okozza a fertőzések és gyulladásos folyamatokban a fokozott cukoranyagcsere és így az FDG-felvétel növekedését. [26,27]

1.2.3. ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükóz kardiológiai alkalmazásai

1.2.3.1 A szív ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatának egyedi sajátosságai

Amellett, hogy az ^{18}F -FDG jelenleg a leggyakrabban használt radiofarmakon az onkológiai betegségek és gyulladásos folyamatok nukleáris medicinai vizsgálatában, napjainkban egyre nagyobb a jelentősége a myocardium betegségeinek diagnosztikájában is. Nyugalomban a myocardium sejtek fő energiaforrása a szabad zsírsavak és a glükóz kombinációjának felhasználása. Az előkészítés nélkül végzett kardiológiai ^{18}F -FDG-PET vizsgálatok esetén komoly nehézséget okozhat a fiziológiás és patológiás myocardium glükóz felvétel elkülönítése, ami a vizsgálat specificitását ronthatja, fals-positív eredményekhez vezethet. A myocardium fiziológiás glükóz felvételének csökkentésére kifejlesztett eljárások közül (a) az elhúzódó éhezést, (b) diétás megszorításokat és (c) az intravénásan adott nem frakcionált heparin adását alkalmazzák [28]. Éhezési stádiumban a myocardium energiafelhasználása a glükóz helyett a szabad zsírsavak irányába tolódik el [29]. Hasonló hatást érhetünk el a vizsgálat előtti napon bevezetett alacsony szénhidrát, magas zsírtartalmú diétával [30]. Végül a vizsgálat előtt közvetlenül intravénásan adott nem frakcionált heparin szintén emeli a vér szabad zsírsav szintjét, habár ennek hatásossága közvetlenül a myocardium glükóz felhasználás csökkentésében vitatott [31]. Jelenleg a legelfogadottabb ajánlás, a vizsgálat előtti napon két alkalommal alacsony szénhidrát (<3g) és magas zsírtartalmú (>35g) étkezés, amit 4-16 órás éhezés követ

opcionálisan heparin (50 IU/tskg) adásával kiegészítve (1. ábra). Az egy vizsgálóhelyen belüli egységes protokoll alkalmazása az összehasonlító vizsgálatok pontos értékelése érdekében különös jelentőséggel bír [28].



1. ábra ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat standard onkológiai és kardiológiai betegelőkészítéssel

^{18}F -FDG-PET/CT képek (A) rutin onkológiai betegelőkészítéssel (6 óra éhezés) a balkamra intenzív, diffúz, egyenletes fiziológias FDG-felvétele, míg kardiológiai betegelőkészítéssel (B) (24 óra szénhidrátmentes diéta és további 16 óra éhezés) igen alacsony egyenletes FDG-felvétel ábrázolódik.

1.2.3.2 FDG-PET/CT képképzés a szívizom viabilitás megítélésében

Az ^{18}F -FDG-PET vizsgálatnak történelmileg úttörő szerepe volt a myocardium viabilitás koncepciójának kidolgozásában és annak meghatározására alkalmas első, „gold standard” eljárásaként ismert. Viabilis myocardiumnak a celluláris funkcióra, metabolikus aktivitásra és kontraktilitásra alkalmas „életképes” szívizomzatot nevezünk. A viabilitás kérdéskörének kitüntetett szerepe van postinfarctusos, ischaemiás szívbetegségben szenvedő, csökkent balkamra funkciójú betegek ellátásában. A csökkent perfúzió miatt átmenetileg hibernált, azaz viabilis myocardium szívsebészeti vagy perkután intervenció revascularizációjával a beteg balkamra funkcióját, a beteg klinikai állapotát és

potenciálisan túlélését is javíthatjuk. Ezzel ellentétben a véglegesen károsodott, heges myocardium esetén a revasculárizációtól érdemi javulás nem várható, viszont a beteget jelentős műtéti kockázatnak tesszük ki [32]. Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat az intakt metabolikus aktivitás kimutatásán keresztül alkalmas az életképes szívizom igazolására. A vizsgálati protokoll két lépésből áll: (1) nyugalmi szívizom-perfúziós egy-fotonos emissziós komputertomográfia (SPECT) vizsgálat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofoszmin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) vagy ritkábban PET (^3N -ammónia, ^{82}Rb rubidium vagy ^{15}O -H₂O) (2) myocardialis glükóz metabolizmus kimutatása ^{18}F -FDG PET-el. Hibernált, életképes myocardium esetén az egy területre lokalizált perfúziós defektus mellett megtartott ^{18}F -fluoro-dezoxiglükóz felvételt észlelünk (úgynevezett mismatch jelenség). A tartósan károsodott, heges, már életképtelen myocardiumra a perfúzió és az ^{18}F -FDG felvétel együttes kiesése utal. A vizsgálat alatti glükóz felvétel optimalizálásához itt is szigorú protokoll betartása szükséges, amely a korábbiakban részletesen leírt vizsgálatot megelőző alacsony szénhidrát-, magas zsírtartalmú diétán és éhezéssel, a vizsgálat alatt adott glükóz infúziót, lehetőség szerint inzulinnal kombinálva jelenti [33].

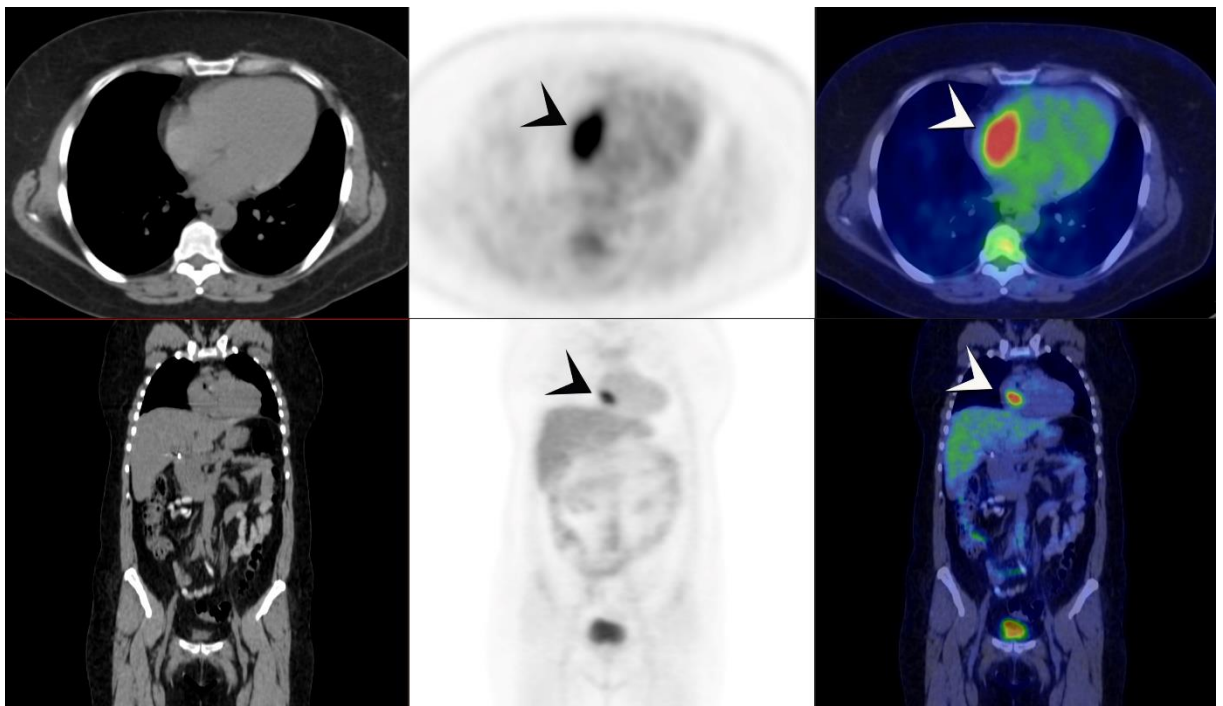
Az első biztató retrospektív adatok feldolgozásán alapuló közlések követően az elvégzett, most már prospektív klinikai vizsgálatok, és azok között a legnagyobb STICH vizsgálat azonban nem igazolta az előre definiált végpontokban a viabilitás vezérelt szívsebészeti revaszkularizáció előnyeit a hagyományos gyógyszeres terápiához képest, csökkent bal kamra funkciójú ischaemias szívbetegekben [34]. A kérdés tisztázására hivatott további megkezdett prospektív vizsgálatok lezárásáig a legutóbbi 2018-as európai revascularizációs ajánlásokban továbbra is (IIb, B) indikációként szerepel a viabilitás vizsgálat a szívizom életképesség megítélésére [35]. Az ^{18}F -FDG-PET/CT alkalmazása mellett (1) szívizomkárosodás transzmuralitás mértékének megítélésére a szív MRI vizsgálat a késői gadolinium felvétel analízise alapján vagy [36] (2) a

kontraktilitás rezerv kapacitásának a kimutatása alacsony dózisu dobutamin stressz echocardiographiával [37] vagy MRI-vel [38] alternatívát jelentenek a myocardium viabilitás igazolására.

1.2.3.3 FDG-PET/CT képalkotás a szív daganatos betegségeiben

A primer kardiális tumorok ritka kórképek (autopszia során 0.01% - 0.03% -ban fordulnak elő). Legnagyobb részük jóindulatú (myxoma), kisebb számban (25%) rosszindulatú daganatok (rhabdomyosarcoma, angiosarcoma) [39]. A metasztatikus eredetű szív tumorok jóval gyakoribbak (100-1000:1). Ismert primer tumor mellett, incidenciájuk autopszia során a 2.3-18.3 %-ot is elérheti. Legtöbbször tüdő-, emlődaganat és malignus hematológiai betegségek áttéteként jelennek meg [40,41]. Kezelésükben benignus eseteknél a szívsebészeti rezekciót, míg malignus esetekben amennyiben lehetséges a rezekciót és a primer tumornak megfelelő kemoterápiát alkalmazzák. A kardiális terimék képalkotó kivizsgálásának első lépése a transthoracális/transoesophageális szívultrahang vizsgálat. A vizsgálat alkalmas az elváltozások pontos anatómiai kiterjedésének és invazivitásuk megítélésére, amit mellkas CT-vel, illetve szív MRI vizsgálattal lehet kiegészíteni. Az eljárások önmagunkban (különösen a szív MRI) már a terimék morfológiai jegyei alapján képesek lehetnek a jó és rosszindulatú daganatok elkülönítésére [42]. Szöveti diagnózishoz thoracotomiás vagy a perkután biopszia segítségével juthatunk [43]. A részletes radiológiai kivizsgálás ellenére előfordulnak azonban bizonytalan esetek is, különösen, ha a kardiális biopszia csak igen magas kockázat árán végezhető el vagy a kivett minta nem informatív. A megfelelő előkészítés mellett elvégzett ¹⁸F-FDG-PET/CT különösen az ilyen esetekben lehet segítségünkre a malignitás tisztázásában, illetve úgy a primer, mint a metasztatikus kardiális rosszindulatú terimék igazolásában. A malignus folyamatok glukóz felvétele (SUV) magas specificitás és szenzitivitás mellett szignifikáns magasabb, mint a közel

háttéraktivitást mutató benignus folyamatok esetében [44,45]. Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat válogatott esetekben alkalmazva értékes kiegészítője lehet a hagyományos diagnosztikai és terápia utánkövetési algoritmusnak az alábbiakban: (a) primer szív tumor stádium besorolásban, távoli áttét, lokális infiltráció megítélése, (b) metasztatikus szív tumornál a primer folyamat azonosítása, (c) sebészeti rezekció után a recidíva megítélése, (d) kemoterápia hatásosságának utánkövetése [46]. Az ismert primer malignus folyamat rutin stádium besorolása, utánkövetése céljából végzett ^{18}F -FDG-PET/CT sokszor az első, amely a szív metasztatikus folyamatára felhívja a figyelmet (2. ábra).



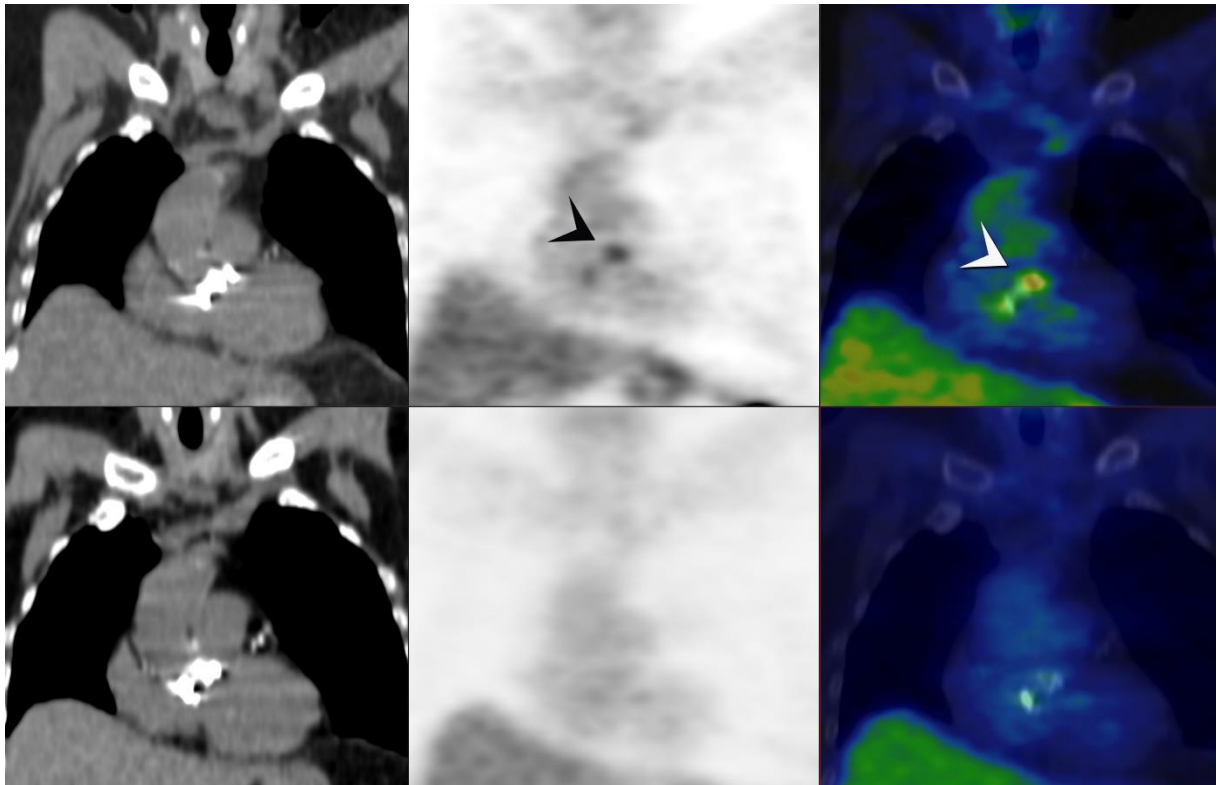
2. ábra ^{18}F -FDG-PET/CT-vel igazolt melanoma malignum szív metasztázisa

Rutin onkológiai betegelőkészítéssel végzett ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat melanoma malignum staging indikációval. Az alacsony dózisu CT-felvételeken a jobb pitvarban lágyrészképlet egyértelműen nem különül el (A, D). Az axiális síkú ^{18}F -FDG-PET (B), valamint a fuzionált natív CT és ^{18}F -FDG-PET képeken (C) a jobb pitvarban nagy kiterjedésű, intenzív ^{18}F -FDG-akkumuláció rajzolódik ki, amely metasztázisra utal (nyíl). Ugyanazon beteg koronális síkú felvételein is látható az igen magas ^{18}F -FDG-felvételt mutató kardiális metasztázis (E, F). Az elváltozás műtéti eltávolítása megtörtént, szövettani vizsgálata melanoma malignum metasztázisát igazolta.

1.2.3.4 ¹⁸F-FDG-PET/CT képalkotás a szív gyulladással kórképeiben - Infektív műbillentyű endocarditis

Az infektív endocarditis definíció szerint a kardiovaszkuláris struktúrák endotheliális felszínén és/vagy az intrakardiális idegen testek felszínén létrejövő mikrobás infekció. A betegség prognózisa a rendelkezésre álló modern diagnosztikus és terápiás lehetőségek mellett is rossz, a kórházi mortalitás 15–20%, az összesített mortalitás 40%. A diagnózis felállítására a klinikai adatokon és képalkotó vizsgálatok eredményein alapuló módosított DUKE kritériumrendszert használják. Klinikai tünetek mellett a diagnózis két alappillére a pozitív mikrobiológiai vizsgálat és a pozitív képalkotó (hagyományosan az echocardiográfia, azon belül is a transoesophageális echocardiográfia (TOE)) vizsgálati eredmény [47]. A DUKE kritérium rendszer és a szívultrahang vizsgálat szerepének kiterjedt validáltsága ellenére ismertek a módszer korlátai is. Korai stádiumban, illetve az endocarditis egyes speciális formáiban, mint a műbillentyű infektív endocarditisben (MBIE) nehéz az elváltozások azonosítása [48].

Az elmúlt évtizedekben a technikai lehetőségek bővülésével, a multimodalitású képalkotó eljárások kifejlesztésével az eljárások differenciáldiagnosztikai pontossága nőtt. A 2015-ben megjelent európai infektív endocarditis kezelési útmutatásában három ilyen új eljárás létjogosultságát ismerték el. A módosított európai DUKE kritériumrendszer major kritériuma lett: (1) a kontrasztos CT-vel igazolt paravalvuláris "leak" (szívárgás), (2) perivalvuláris metabolikus aktivitásfokozódás ¹⁸F-FDG-PET/CT-vel (3. ábra), (3) vagy radioaktív izotóppal jelölt autológ fehérvérsejt akkumuláció kimutatása az implantált műbillentyű körül SPECT/CT vizsgálattal. Minor kritériumként bármely, kizárólag képalkotó eljárással igazolt vasculáris eltérés megjelenését szerepeltetik (pl. artériás embolizáció, szepikus pulmonális infarctus, mycoticus aneurysma etc.) [49].



3. ábra ^{18}F -FDG-PET/CT-vel igazolt infektív műbillentyű endocarditis.

Kardiológiai előkészítés után műbillentyű endocarditis gyanúja miatt végzett ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat. Koronális síkú, natív, alacsony dózisú CT felvételen (A) az aorta szájadékban mechanikus műbillentyű ábrázolódik, az azonos síkú ^{18}F -FDG-PET (B), valamint a fuzionált natív CT és ^{18}F -FDG-PET képeken (C) perivalvulárisan fokozott ^{18}F -FDG akkumuláció látszik (nyíl), mely az infektív endocarditis diagnózisát támogatja. Két hónap antibiotikum terápia után azonos protokollal készült kontroll ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat képein (D, E, F) már fiziológiás aktivitás eloszlás ábrázolódik.

Egy 537 beteg adatait feldolgozó metaanalízis szerint a műbillentyű infektív endocarditisének kimutatása szempontjából az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat specificitása 77,9% és szenzitivitása 76,8%. Az endocarditis gyanúja miatt vizsgált betegek 17%-ban a kezelési tervet befolyásoló extrakardiális infekciót vagy malignus fókuszot mutattak ki ^{18}F -FDG-PET/CT-el. [50] A DUKE kritériumok kiegészítéseként alkalmazva, különösen a bizonytalanok minősített esetekben a diagnózis pontosságát az ^{18}F -FDG-PET/CT

szignifikánsan növelte (szenzitivitás 70% vs. 98%) [51]. A vizsgálat technikai aspektusai között kiemelendő: (1) a megfelelő beteg előkészítés, amely nélkül a fiziológiás glükóz felvétel fals pozitív eredményekhez vezet, (2) a vizsgálat kiegészítése teljes test ¹⁸F-FDG-PET/CT leképezéssel az embolizációs fókuszok azonosítására is alkamas (az agyi embolizáció kivételével), (3) potenciális fals pozitivitást okozó posztoperatív steril gyulladás miatt a vizsgálatot a műtétet követő 3 hónapon túl célszerű először elvégezni.

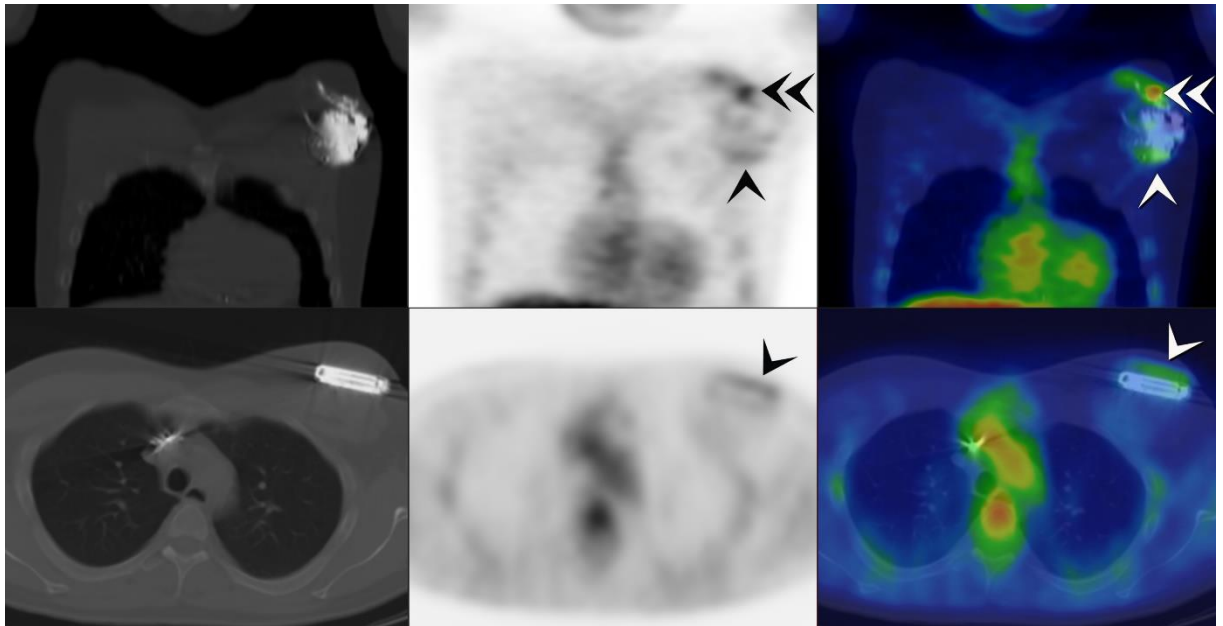
1.2.3.5 Kardiális implantált elektromos eszköz infekció

Az infektív endocarditis egyik speciális formája a kardiálisan implantált elektromos eszközök (pacemaker, intrakardiális defibrillátor, reszinkronizációs terápia eszköz: CIED) gyulladása. A befertőződés nemcsak intrakardiálisan, hanem a készülék egyéb extrakardiális struktúráiban (pl. elektróda, zseb) is jelen lehet. A CIED infekciók gyakoriságának növekedése hátterében az indikációs kör bővülése, a beültetett készülékek számának, komplexitásának növekedése mellett a recipiens páciensek fennálló társbetegségeinek súlyosbodása is áll. A CIED infekció súlyos, magas mortalitású komplikáció, amely még sikeres kezelés esetén is jelentős megterheléssel jár mind a betegre, mind az egészségügyi ellátórendszerre [52]. Bizonyított esetekben a kezelés alapját célzott antibiotikus terápia és a teljes rendszer (generátor és elektródák) eltávolítása, majd többnyire halasztott reimplantációja képezi. A diagnózis esetenként egyértelmű (generátor kifeléyesedéssel járó gyulladása), vagy az esetek többségében a klinikai tünetek, mikrobiológiai leletek és transoesophagealis echocardiográfiás vizsgálat kombinált értékelésével egyértelműen felállítható. Komoly diagnosztikus problémát jelenthet viszont, elsősorban a tünete szegény zseb infekciók, illetve ezzel összefüggésben, az intravasculáris rendszerelemek érintettségének a bizonyítása. A MBIE-hez hasonlóan az infektív endocarditis DUKE kritériumrendszer szerinti diagnosztikus szenzitivitás elmarad CIED infekcióban a natív endocarditisben tapasztaltakhoz képest [49].

Tekintettel a speciális helyzetre, mind az amerikai, mind az európai szakmai társaságok külön ajánlást fogalmaznak meg a CIED infekció diagnosztikus és terápiás irányelveit illetően [53,54].

A bizonytalan esetek differenciáldiagnosztikájában, a korai felismerésben segítségünkre lehet a gyulladás funkcionális anyagcserefolyamatát vizsgáló ^{18}F -FDG-PET/CT [55] (4. ábra). Egy 12 vizsgálat 492 beteg adatait feldolgozó metaanalízise alapján a CIED infekció kimutatása tekintetében az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat szenzitivitása 83%, specificitása 89%. Az eredmények különösen zseb infekciók tekintetében kiemelkedőek (szenzitivitás 96%, specificitás 97%), míg az elektróda infekciók kimutatásában a szenzitivitás 76% és a specificitás 83%. [56] A metaanalízis ebben az esetben is kiemelte a megfelelő beteg előkészítés fontosságát. A diétás protokollt alkalmazó vizsgálatok esetében (4/12) a specificitás 83 %-ról 92%-ra nőtt. A vizsgálat technikai aspektusai javarészt megegyeznek a MBIE során leírtakkal. Klinikai szempontból érdekes lehet CIED infekció során és MBIE-ben is a már elindított antibiotikum terápia potenciális hatása az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat szenzitivitására. Irodalmi adatok hiányában azonban jelenleg nem javasolt a vizsgálat előkészítése során az antibiotikum elhagyása, ugyanakkor 24 órára esetleges szteroid terápiának a felfüggesztése javasolt [57].

Összefoglalva a CIED infekcióban, akárcsak MBIE-ben az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat hasznos a bizonytalan esetek differenciáldiagnosztikájában. Az eljárás alkalmazását ma már a nemzetközi társaságok is ajánlják (IIb, C) [53,54].



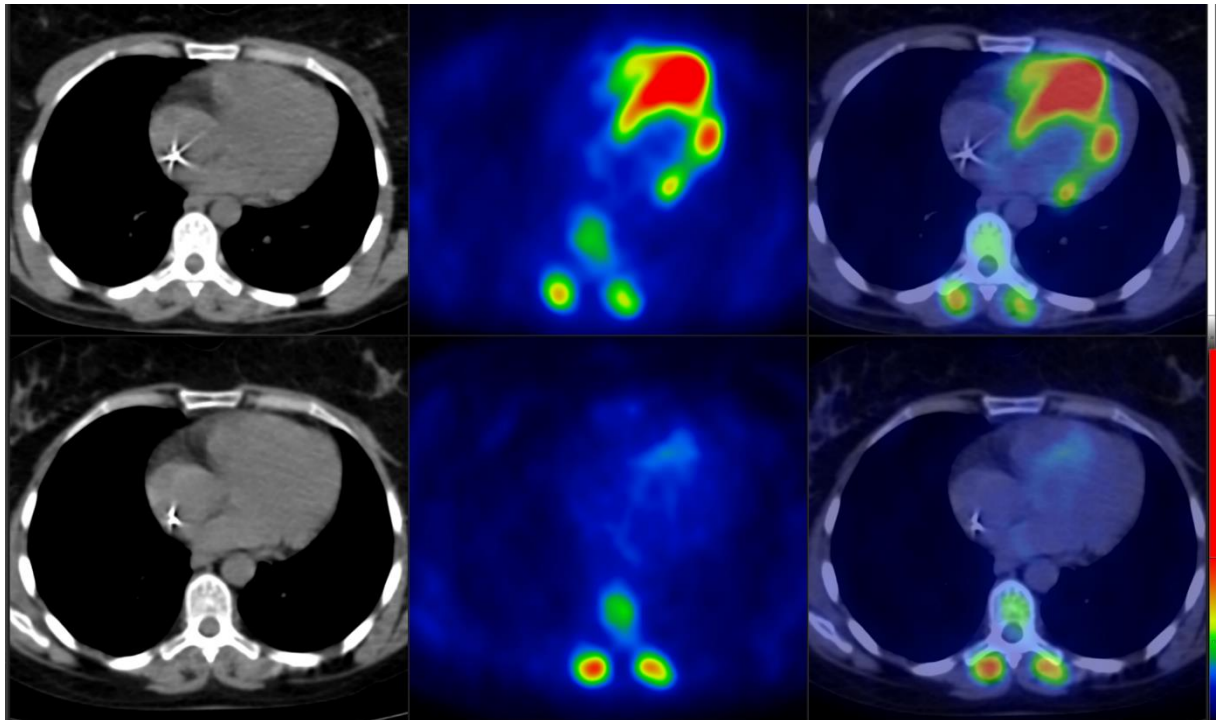
4. ábra ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat által igazolt CIED infekció.

Kardiológiai előkészítés után CIED infekció gyanúja miatt végzett ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat. Koronális síkú natív, alacsony dózisu CT-felvételen (A) a bal subclaviumban ICD ábrázolódik. Az azonos síkú ^{18}F -FDG-PET (B), valamint a fuzionált natív CT és ^{18}F -FDG-PET képeken (C) az ICD környezetében mérsékelt (nyíl), az elektródák kilépésének környezetében (kettős nyíl) intenzív FDG akkumuláció látszik, mely zseb infekcióra utal. Ugyanazon beteg axiális síkú felvételein (D, E, F) az implantátum bőrfelszín közeli oldalán is látható mérsékelt gyulladásra utaló ^{18}F -FDG-dúsulás (nyíl).

1.2.3.6 Kardiális sarcoidosis

A sarcoidosis ismeretlen eredetű, multiszisztémás, granulomatosus gyulladással járó betegség. A ritkának hitt betegség előfordulása jóval gyakoribb, mint korábban gondoltuk. Prevalenciája jelenleg 100-300/100000 betegre tehető [58]. A klinikai képet jelentős heterogenitás jellemzi. A folyamat leggyakrabban tüdő érintettséggel, bihiláris lymphadenopathiával jár, de bármely más szervben is jelentkezhet. Kardiológiai manifesztáció klinikailag 5%-ban, boncolás során mintegy 25%-ban fordul elő [59].

Izolált, csak a szívre lokalizálódó esetek is vannak. Az alapvetően indolens lefolyású betegségnél a szív klinikailag is manifeszt érintettsége rossz prognosztikai tényező. A betegség jellege és kiterjedtsége függvényében különböző klinikai képeket láthatunk: (a) vezetési zavar, dominálónan kamrai ritmuszavarok, (b) hirtelen halál, (c) diasztolés/szisztolés szívelégtelenség, (d) billentyűelégtelenség, (e) pericarditis [59,60]. A sarcoidosis klinikai diagnózisának felállítására több kritériumrendszert is kidolgoztak. Legutóbb 2014-ben az Amerikai Szívritmus Társaság fogalmazta meg saját ajánlását [61]. A kritériumrendszerek közös diagnosztikus pillérként a hisztológiailag igazolt fibrogranulomatosiszt jelölik meg. Az endomyocardiális biopszia szenzitivitása ugyanakkor (<25%) sarcoidosisban vélhetőleg a betegség „foltos” megjelenése miatt is kifejezetten alacsony [62]. A klinikai diagnózis nehézségeit ez jól példázza ebben az egyébként is heterogén prezentációjú kórképben. A diagnózis felállításában, és a terápia utánkövetésében az utóbbi években egyre nagyobb szerepet kapnak az új, korszerű képalkotó diagnosztikai vizsgálatok, az MRI [63] illetve újabban az ¹⁸F-FDG-PET/CT.



5. ábra ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat által igazolt szív érintettség sarcoidosisban.

Kardiológiai előkészítést követően ismeretlen eredetű malignus kamrai ritmuszavar miatt végzett ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat. Axiális síkú alacsony dózisu natív CT (A), ^{18}F -FDG-PET (B) és fuzionált kép (C). A balkamrai myocardium területén többgócú, változó intenzitású, fokális aktivitásfokozódás látható (nyilak), a jobbkamra diffúz, alacsony intenzitású érintettsége mellett (kettős nyíl). A célzott endomyocardiális biopszia a myocardium fibrogranulomatous gyulladását igazolta (D, E, F). Szteroid terápia után kontrollvizsgálatokon a folyamat regresziója ábrázolódik.

Az ^{18}F -FDG-PET/CT képalkotás alapját sarcoidosisban a gyulladásos folyamatban résztvevő magas metabolikus aktivitású, fokozott glükóz felvételű aktivált macrophag sejtek felszaporodása teremti meg. Nyugalmi szívizomperfúziós SPECT v. PET vizsgálattal kiegészítve az ^{18}F -FDG-PET/CT alkalmas a kardiális sarcoidosis teljes spektrumának vizsgálatára, lehetőséget biztosítva a már krónikussá váló perfúziós defektusok és az aktív gyulladásos fókuszok elkülönítésére. Sarcoidosisban a vizsgálat specificitása (78%) és szenzitivitása (89%), kifejezetten magasnak mondható, különösen,

ha figyelembe vesszük a „gold standard”-nak használt endomyocardiális biopszia, szív MRI vizsgálat illetve klinikai kritériumrendszer egyéb bizonytalanságait [64]. ^{18}F -FDG-PET/CT által igazolt szív érintettség fontos prognosztikai tényező. A sarcoidosis kardiális manifesztációja esetén a malignus ritmuszavar és halálozás rizikója jelentősen nő [65]. Klinikai relevanciájának megfelelően az ^{18}F -FDG-PET/CT „pozitivitás” már a sarcoidosis minor diagnosztikus kritériumaként is szerepel a releváns ajánlásban [61]. Az Amerikai Nukleáris Kardiológiai Társaság és a Nukleáris Medicina és Molekuláris Képző Társaság együttműködve a közelmúltban közös állásfoglalást készített sarcoidosisban a végzett vizsgálatok indikációira, kivitelezésére és kiértékelésére [28].

Magas diagnosztikus értékű vizsgálatot az indikáló orvos, beteg és a nukleáris medicina szakorvos szoros együttműködése, a komplex protokoll pontos kivitelezése esetén kaphatunk. A módszertan kiemelt részei: (a) potenciális nyugalmi perfúziós defektust és/vagy nem gyulladással eredetű ^{18}F -FDG felvételt (hibernált myocardium) okozó koronária betegség előzetes kizárása, (b) fals pozitívitás elkerülésére a fiziológiás cukor felvétel gátlása, a vizsgálat előtti koplálás illetve alacsony szénhidrát és magas zsírtartalmú diéta tartásával, heparin adásával (c) a vizsgálat kiegészítése rövid-egésztest ^{18}F -FDG-PET képalkotással esetleges extrakardiális manifesztációk felismerésére [28]. A vizuális kiértékelés során a szív sarcoidosisra legjellemzőbb kép a „foltos” fokális patológiás ^{18}F -FDG felvétel normál vagy enyhén emelkedett diffúz myocardium felvétel mellett, nyugalmi perfúziós defektusokkal vagy anélkül (5. ábra).

Összefoglalva a kardiális ^{18}F -FDG-PET/CT nemcsak a szív sarcoidosis diagnózisában, hanem prognosztikai tényezőként és a szteroid terápia utánkövetésére alkalmas eljárásaként is elismert.

1.2.3.7. Myocarditis

A myocarditis a szív diverz etiológiájú, heterogén klinikai megjelenésű, változó lefolyást mutató gyulladós megbetegedése. A diagnózis felállításának „gold standard”-ja az endomyocardiális biopszia eredménye, amelyet azonban az esetek többségében költségek, tapasztalat hiány, potenciális komplikációk és változó szenzitivitás miatt zömmel csak ritkán végeznek el. A hagyományos diagnosztikai vizsgálatoknak (szívultrahang, CT, coronarographia) elsősorban alternatív kórképek kizárásában, komplikációk felismerésében van szerepük [66]. A myocarditis noninvazív diagnosztikájában jelentős áttörést jelentett a szív MRI vizsgálat. Az MRI vizsgálat a gyulladás korai (oedema, hyperaemia) és késői jeleinek (nekrózis, fibrózis) szöveti MRI karakterisztikáinak kimutatásán alapul (T2 képalkotás, korai illetve késői gadolinium halmozás), amelyet újabb metodikák T1 és T2 „mapping” technikákkal egészítenek ki [67,68]. A jelentős technológia fejlődés ellenére többek között a módszer indirekt jellege miatt is az MRI vizsgálat szenzitivitása és specificitása akut (66-88%; 44-77%) és különösen krónikus esetekben (27-71%; 47-94%) elmarad a kívánatostól [68].

A szív sarcoidosisban leírtakhoz hasonlóan logikusnak tűnik egyéb etiológiájú myocarditisekben is az ^{18}F -FDG-PET vizsgálatot segítségül hívni a gyulladós myocardiális folyamat metabolikus hiperaktivitásának, fokozott glükóz felvételének kimutatására. [69] Az ^{18}F -FDG-PET irodalma ezen területen egyelőre elsősorban esetleírásokra és kísérletes vizsgálatokra korlátozódik [70, 71]. Csupán egy nagyobb prospektív vizsgálat eredményei állnak rendelkezésünkre jelenleg, amelyben ^{18}F -FDG-PET/MRI módszerrel vizsgáltak myocarditis gyanúja miatt kezelt betegeket. Az ^{18}F -FDG-PET vizsgálat specificitása 97%, szenzitivitása 74% [72]. A szív MRI vizsgálat kiegészítve ^{18}F -FDG-PET-vel alkalmas lehet a korai esetek azonosítására illetve krónikus és akut folyamatok szétválasztására [69]. Jelenleg tehát ^{18}F -FDG-PET a nem sarcoidosis

eredetű myocarditis vizsgálatában experimentális eljárásnak számít. A klinikai gyakorlatban az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat, különösen az MRI vizsgálat végrehajtásának kontraindikációja esetén kerül előtérbe. [70]

1.2.3.8 Autoimmun betegségek, szisztémás szklerózis kardiológiai vonatkozásai

Az autoimmun reumatológiai kórképek közé jellemzően a következő betegségek sorolhatók: lupus erythematosus, reumatoid arthritis, szisztémás szklerózis, vasculitis, Sjögren-szindróma, Behcet-kór és az axialis spondyloarthritis. A szisztémás autoimmun kórképeket általánosságban egy vagy több szerv gyulladással jellemezi. A reumatológiai betegségek okozta cardiovascularis érintettség prevalenciáját mégis hosszú ideje alábecsülik. A szisztémás szklerózis több szervet érintő, ritka, progresszív kötőszöveti betegség, melyet kísér diszfunkció, immunmediált gyulladás és következményes fibrózis jellemez. A myocardium érintettség egyaránt előfordul a betegség diffúz cutan és limitált cutan formájában, prevalenciája 15-35%-ra tehető. A folyamat érintheti a myocardiumot, pericardiumot, szívkoszorúereket, az ingerületvezető rendszert és a szívbillentyűket. A klinikailag manifeszt kardiális érintettség rossz prognosztikai faktor, jelentősen növeli a betegség mortalitását. Az autoimmun folyamatok kardiovaszkuláris érintettsége hosszú ideig tünetmentes maradhat, a folyamat szubklinikus, csendben progrediál. Az idő előrehaladtával akkumulálódnak a gyulladással- fibrotikus illetve a következményes atherosclerotikus folyamatok, míg végül gyakran életet veszélyeztető akut komplikációként (aritmia, szívelégtelenség) jelennek meg. A kardiális érintettség korai diagnózisa tehát kritikus a szövődmények megelőzésében. Habár a szisztémás szklerózis myocardialis érintettségének hisztológiai diagnózisa a fibrózis jelenlétén alapul, az endomyokardiális biopsziás mintákban fibrózis mellett gyakran aktív gyulladással is jelen van. A non-invazív képalkotó eljárások fejlődésével, a funkcionális, nagy érzékenységű eljárások megjelenésével a

kardiális érintettség korai kimutatása válik lehetővé. A tomográfias képalkotó vizsgálati módszerek: kardiális MRI és az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálata ebben az indikációban experimentális. [73,74,75]

CÉLKITŰZÉS

1. ^{18}F -FDG-PET/CT kardiológiai alkalmazásainak áttekintése és bemutatása saját vizsgálati anyagon.
2. ^{18}F -FDG-PET/CT alapú manuális tumorkontúrozás intra- és interobszerver variabilitásának vizsgálata fej-nyaki régió tumoraiban.
3. Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat alapján meghatározott tumor céltérfogatok összehasonlítása a jelenleg standard, CT alapú kontúrozás eredményeivel fej-nyak tumoros betegekben.
4. ^{18}F -FDG-PET/CT módszer alkalmasságának vizsgálata szisztémás szklerózisban a myocardium érintettségének megítélésében.
5. A myocardium ^{18}F -FDG PET/CT vizsgálati eredményeinek összehasonlítása szisztémás szklerózisban a szimultán végzett 2D speckle tracking echokardiográfiás vizsgálat eredményeivel.

BETEGEK és MÓDSZEREK

3.1. Daganat kijelölés ¹⁸F-FDG-PET/CT alapján fej-nyaki daganatokban

3.1.1 Betegek

Vizsgálatsorozatunkban 70 fej-nyak tumoros beteg eredményeit dolgoztuk fel (I. betegcsoport). Alapbetegségük miatt a fej-nyak-régió besugárzástervezése történt. A betegek átlagéletkora 58 év (19-77 év) volt. A vizsgált betegek 20 %-a (14/70) nő és 80 %-a (56/70) férfi volt. Szövettani eloszlás szerint a daganatok túlnyomó többsége 94,3 % (66/70) laphámcarcinoma, 3 esetben adenocarcinoma (4,2 %) és 1 neurofibrosarcoma (1,5 %).

Inter- és intraobszerver variancia analízist a 16 fej-nyak tumoros beteg ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálati képei alapján végeztük (II. betegcsoport). A betegek átlagéletkora 58 év (44-73 év) volt, nem szerinti eloszlás: 16 férfi/0 nő. A szövettani vizsgálat mind a 16 betegben laphámcarcinomát igazolt.

A daganatos elváltozások lokalizációját az 1. táblázatban foglaltuk össze.

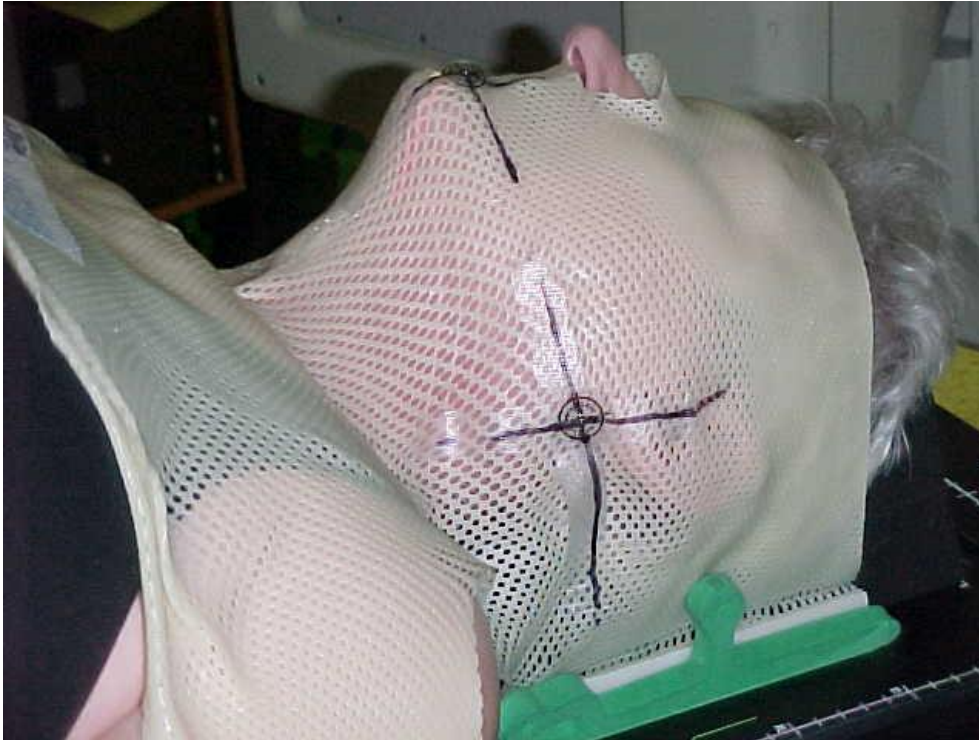
1. táblázat A vizsgált betegcsoportban a daganatos elváltozások primer lokalizációi.

Daganat lokalizációja	I. betegcsoport n = 70	II. betegcsoport n = 16
Szájüreg és larynx	25	6
Nasopharynx	6	4
Oropharynx, hypopharynx	33	6
Orrüreg és orrmelléküreg	3	
Nagy nyálmirigyek	3	

3.1.2 Leképezés

A betegek előkészítése során a fej-nyaki régió pozicionálása 4 vagy 5 pontos termoplasztikus maszkrögzítéssel történt (6. ábra), ezután készült a besugárzástervezési CT (topoCT) standard protokoll szerint (Siemens Emotion 6 CT), 512*512 mátrix, 5-3mm szeletvastagság.

A CT leképezést követően 3 héten belül ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálatot végeztünk (SIEMENS Biograph 6 HD, Pozitron Diagnosztika Központ Budapest). A 3,7 MBq/ttkg ¹⁸F-FDG radiofarmakon intravénás beadását legalább 6 óra éhezés, majd vércukorszint ellenőrzés (ujjbegyí kapilláris vérből) előzte meg (se cukor < 8 mmol/l). A fej-nyak régió leképezése besugárzási pozícióban, thermoplasztikus maszkrögzítésben, a beteg topoCT-vel identikus pozicionálásával a radioiztóp beadása után 60 perccel kezdődött, a PET adatgyűjtést natív, alacsony dózisu CT (130 kV, 70 mAs) leképezés egészítette ki. A pozitron emissziós tomográfias vizsgálat 3D módban, ágypozícionként 2-4 perces adatgyűjtéssel, 21 cm-es látómezőnként történt 25%-os átfedésekkel. A képrekonstrukcióhoz 3D iteratív eljárást alkalmaztunk felbontás-javító technológia (PSF korrekció) felhasználásával, 336*336 pixeles mátrixban. A fej-nyaki régió leképezése után a maszk eltávolítását követően rutin "rövid-egésztest" leképezést is végeztünk a koponyabázistól a combok felső harmadáig.



6. ábra **Betegpozicionálás**

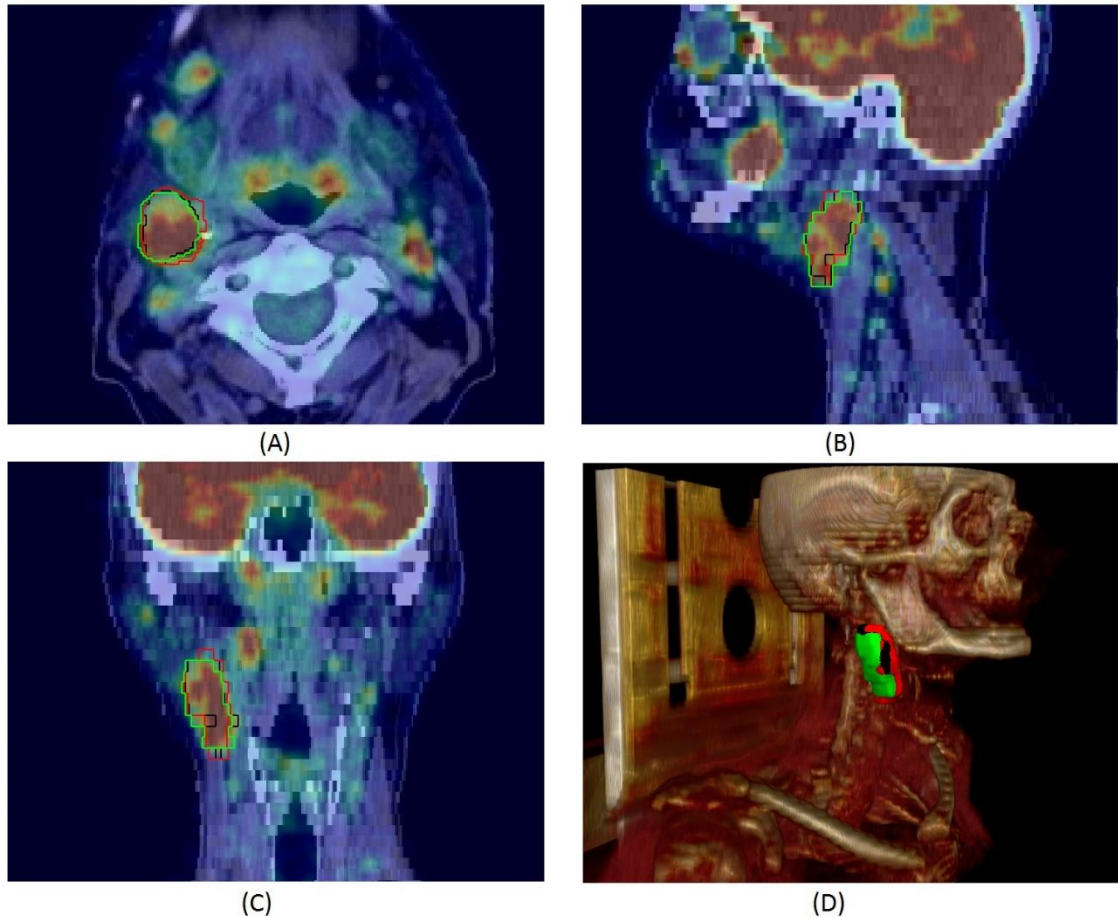
Az ^{18}F -FDG-PET/CT és a topometriás CT vizsgálat termoplasztikus maszkrögzítésben, azonos betegpozicionálással történt.

3.1.3. Tumor kontúrozás

A makroszkópos tumor térfogat – GTV (Gross Tumor Volume) – kijelölése mindkét betegcsoportban manuálisan történt. Meghatároztuk az egyes modalitások alapján a GTV-nek megfelelő VOI-t (volume of interest). Jelen vizsgálatunk a primer tumor volumen meghatározására irányult, nem értékeltük külön a PET/CT hatását a stádiumváltozásra, az esetleges, korábban nem detektált nyirokcsomó áttétek megjelenítésére.

A teljes betegcsoportban a besugárzástervezéshez a GTV kijelölést mind a hagyományos CT-alapú topometriás szeleteken (GTV_{CT}), mind a PET/CT regisztrált képein ($\text{GTV}_{\text{PET-CT}}$) egymástól függetlenül, manuálisan végezte egy-egy gyakorlott radiológiai és nukleáris medicinai értékelésben járatos szakember a XIO 3D tervező rendszerben. A

GTV_{CT} kontúrozás a beugrázástervezési CT-n az Onkoterápiás Klinika standard folyamat leírása szerint, a rendelkezésre álló korábbi kontrasztos CT vagy MRI vizsgálatok képeinek figyelembevételével, radiológus ellenőrzése mellett történt. Regisztráltuk a tumorvolumeneket: a topo CT alapján a GTV_{CT}-t, a PET/CT képek alapján a GTV_{PET/CT}-t cm³-ben határoztuk meg. (7. ábra)



7. ábra **Interobszerver összehasonlítás**

Az interobszerver vizsgálatban a három obszerver (A, B, C) egymástól függetlenül kijelölt ¹⁸F-FDG PET/CT alapú kontúrjai élsimított, háromdimenziós megjelenítésben. A: piros, B: zöld, C: fekete. A mért térfogatok A: 11,77 cm³, B: 11,18 cm³, C: 10,01 cm³. A maximális különbség 0,59 cm³, ez 5 %-os különbséget jelent. A geometriai különbséget megjelenítő I/U hányados értéke: 0,65.

A véletlenszerűen kiválasztott 16 beteg ^{18}F -FDG-PET/CT képein 20 darab különböző méretű szolid elváltozást értékeltünk a manuális kijelölés intra- és interobszerver variancia vizsgálata során. A makroszkópos tumortérfogat meghatározását a teljes betegcsoport értékelésével identikus módon három gyakorlott obszerver (A, B, C) végezte egymástól függetlenül, az „MITK” (German Cancer Research Center) szoftver használatával. A tumor kontúrozása során az elsődleges kijelölést a ^{18}F -FDG-PET axiális szeletein végeztük el, a kontúrt az anatómiai viszonyok figyelembevételével a CT kép segítségével véglegesítettük és a GTV-t itt is cm^3 -ben határoztuk meg. Obszerver „A” az előzőekben leírt manuális GTV meghatározást még további két alkalommal megismételte véletlenül kiválasztott sorrendben, egy héten belül. Az értékelő orvosok a betegek alapbetegségén túl a vizsgált személyek klinikai adatait, más képalkotó vizsgálati eredményeit nem ismerték.

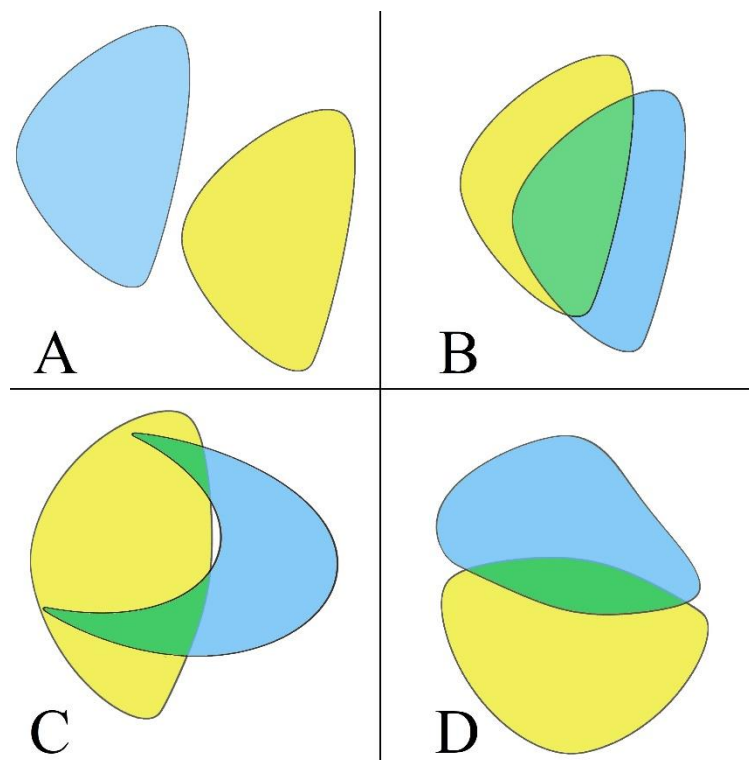
3.1.4 Értékelés

Eredményeinket először számszerűen értékeltük, összevetettük a cm^3 -ben meghatározott szegmentált tumor térfogatokat, meghatároztuk a különbséget cm^3 -ben és százalékosan. Minden esetben a CT által meghatározott GTV_{CT} -hez hasonlítottuk az PET/CT alapú $\text{GTV}_{\text{PET-CT}}$ térfogatokat. A betegek 16-fős alcsoportjában az obszerverfüggő variancia vizsgálatban az obszerver „A” által meghatározott volumenekhez hasonlítottuk az eredményeket.

Az egyes tumortérfogat elemek (volume of interest - VOI) geometriai összehasonlításához Metszet /Unió (I/U) hányadost kalkuláltunk. Az I/U hányadosa egy arányszám, melynek értéke 0-1-ig terjed. A teljes egyezés esetén az $I/U=1$, teljes különbözőség esetén $I/U=0$ (8. ábra). (Az $I/U=0,33$ érték például két azonos nagyságú térfogat 50%-os átfedését jelenti.) A teljes betegcsoportban a GTV_{CT} és $\text{GTV}_{\text{PET-CT}}$ térfogatelemekre kalkuláltuk az I/U arányszámot. Az inter- és intraobszerver különbségek

meghatározására metszet/unió arányszámot számoltunk; az A-B-C obszervek vonatkozásában és az A1-A2-A3 kijelölésekben is.

Vizsgálataink során a teljes vizsgált betegpopulációt (I. betegcsoport) további két alcsoportra osztottuk (A csoport, B csoport) a meghatározott GTV térfogat alapján (A csoport: $GTV_{PET-CT} > GTV_{CT}$; B csoport: $GTV_{PET-CT} \leq GTV_{CT}$). Az így kialakított alcsoportokban is elvégeztük az előzőekben ismertett összehasonlító elemzéseket.



8. ábra A geometriai különbségek megjelenítésére alkalmazott metszet és unió viszonya:
(A) Metszet / Unió hányados $I/U = 0$, jelentése: nincs átfedés, (B) képen részleges átfedés van: $I/U = 0,33$. A (C) és (D) ábrákon az $I/U = 0,20$.

3.2 Myokardiális gyulladás kimutatása ¹⁸F-FDG-PET/CT-vel szisztémás szklerózisban

3.2.1 Betegek – beválogatási kritériumok

Tizenhat ACR/EULAR (American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism) ajánlása alapján [76] szisztémás szklerózisban szenvedő beteget válogattunk be a prospektív vizsgálatba ismert kardiális érintettség nélkül. A kizárási kritériumok a következők voltak: <18 év életkor, anamnesisben ismert koronária betegség, myokardiális ischaemia EKG jelei, <55 % balkamrai ejekciós frakció érték, regionális falmozgászavar (echokardiográfia), balkamra hypertrófia, szignifikáns billentyűbetegség, pericardiális folyadékgyülem, súlyos pulmonális hipertensio (>40Hgmm szisztolés nyomás az arteria pulmonálisban).

Kilenc kontroll beteget (5 férfi, 4 nő; életkor 46,55±18,05 év) a rutin klinikai ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálaton résztvevő betegek közül választottuk, hogy elkerüljük az egészséges önkétesek felesleges sugárterhelését. A kontroll betegek nem szenvedtek szisztémás szklerózisban és nem volt manifeszt ismert gyulladásos és cardiovascularis betegségük sem. Teljesítették a beválogatási és kizárási kritériumokat. A kontrollcsoport betegeinek ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálata azonos betegelőkészítési és vizsgálati protokoll szerint készült, mint szisztémás szklerózis esetében.

3.2.2 Klinikai vizsgálatok, vérkémiái paraméterek

Minden bevont beteg részletes reumatológiai és kardiológiai kivizsgálása történt. Meghatároztuk a betegség aktivitását: EUSTAR (European Scleroderma Trials and Research group) aktivitás index [77], a kardiovaszkuláris rizikó becslésére Framingham pontértéket [78] számoltunk. Meghatároztuk a további szervi érintettségeket: gasztrointesztinális, pulmonális, digitális fekélyek jelenléte. Felmértük a jelenlegi és

korábbi immunszuppresszív terápiát, és a jelenlegi gyógyszereket. Alap vérkémiái paraméterek mellett betegség specifikus autoantitestek és gyulladásos paraméterek meghatározása történt a Reumatológia Klinikán alkalmazott gyakorlat szerint. A meghatározott klinikai és vérkémiái paramétereket részletesen a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat **Szisztémás szklerózisos betegcsoport klinikai és vérkémiái paraméterei**

	SSc betegcsoport n=16	DcSSc n=8	LcSSc n=8
Kor (év)	59 ± (44-74)	62 ± (45-74)	57 ± (44-62)
Nem (férfi/nő)	2 M / 14 F	1M / 7F	1 M / 7 F
Betegség időtartama (év)	5.56 ± 6.22	5.38 ± 6.56	5.75 ± 5.43
EUSTAR betegség aktivitás index	2.88 ± 1.77	3.75 ± 1.35	2 ± 1.38
Framingham pontérték	2.81 ± 3	2.83 ± 2.25	2.79 ± 3.76
ANA pozitívitas (n)	11	5	6
ACA pozitívitas (n) *	6	0	6
anti-Scl70 pozitívitas (n)	4	4	0
DLCO (%)	49 ± 22	46 ± 27	52 ± 18
Pulmonalis érintettség (n)	10	6	4
Digitalis fekély (n)	8	2	6
Gastrointesztinális érintettség (n)	13	7	6
Hypertensio (n)	7	4	3
Hyperlipidemia (n)	7	4	3
Diabetes (n)	3	1	2

	SSc betegcsoport n=16	DcSSc n=8	LcSSc n=8
Immunszpresszív kezelés a múltban (n)	8	6	2
Immunszpresszív kezelés az elmúlt 6 hónapban (n)	4	4	0
Kortikoszteroid (< to 4 mg/nap) kezelés a PET/CT vizsgálat ideje alatt (n)	3	3	0
Béta-blokkoló (n)	4	3	1
ACE-inhibitor/ARB (n)	5	4	1
Ca-csatorna inhibitor (n)	6	3	3
Sztatin (n)	5	3	2
Thrombocyta aggregáció gátló (n)	6	2	4
CK, U/l	99 ± 54.65	105.25 ± 63.96	86.5 ± 33.07
CRP, mg/L	19.40 ± 29.68	23.31 ± 39.08	15.50 ± 18.07
ESR, mm/h	28.10 ± 15.53	31.87 ± 15.44	24.32 ± 15.67
WBC, G/L	8.40 ± 2.10	8.85 ± 2.44	7.94 ± 1.75

* p<0.05

ACA: centromer elleni antitest; ACE: angiotenzin konvertáló enzim; ANA: antinukleáris antitest; anti-Scl70: antitopoizomeráz; ARB: angiotenzin II receptor blokkoló; CK: kreatin--kináz; CRP: C-reaktív protein; DLCO: tüdő szénmonoxid diffúziós kapacitása; DcSSc: diffúz cutan szisztémás szklerózis; ESR: erythrocyta szedimentációs ráta; LcSSc: limitált cutan szisztémás szklerózis; WBC: fehérvérsejt szám

3.2.3 Betegelőkészítés, leképezés

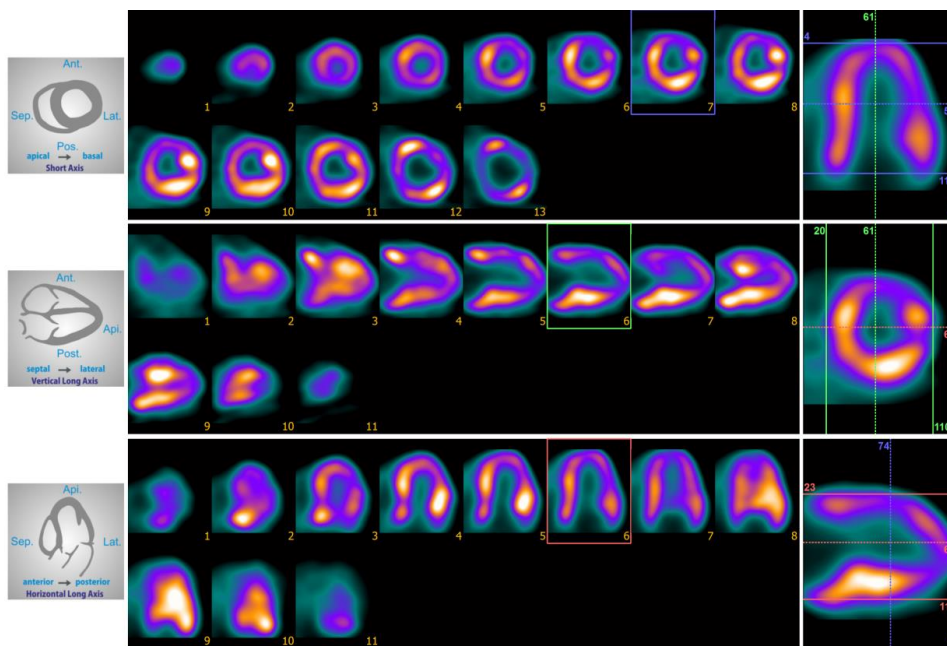
A myocardium magas fiziológiás glükózfelhasználásának csökkentésére diétás megszorításokat alkalmaztunk. A betegek alacsony szénhidrát, magas fehérje és zsírtartalmú étrendet tartottak a vizsgálat előtt 24 órával továbbá a vizsgálat előtt min. 6 óra teljes éhomi állapotot írtunk elő a SNMMI/ASNC/SCCT (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging /American Society of Nuclear Cardiology/ Society of Cardiovascular Computed Tomography) közös ajánlása alapján. [79] A 6,5 MBq/ttkg (481.98 ± 80.95 MBq) ^{18}F -FDG radiofarmakon intravénás beadását vércukorszint ellenőrzés (ujjbegy kapilláris vérből) előzte meg (se cukor < 8 mmol/l). Az ^{18}F -FDG beadása után a 60 perc dúsulási idő alatt a beteg ingerszegény környezetben nyugodtan pihent. A dúsulási időt követően a PET/CT vizsgálatokat GE Discovery ST 4 (GE Healthcare, Amersham, UK) integrált PET/CT készüléken végeztük háton fekvő helyzetben, feltett kezekkel. A tájékoztató CT felvételt követően a szív régiójáról 2D módban (20 min/ látómező, 28x128 mátrix) történt PET adatgyűjtés. A pozitron emissziós tomográfias vizsgálatot 3D módban, ágypozícióként 4 perces adatgyűjtéssel, 20 cm-es látómezőnként 25%-os átfedésekkel végeztük, „rutin” rövid egésztest (koponyabázistól a combok felső harmadáig) vizsgálatot folytattuk. A PET adatgyűjtést natív, alacsony dózisú CT (130 kV, 70 mAs) leképezés egészítette ki. A leképezett fotonok szöveti elnyelés korrekciója a CT-elnyelési térkép alapján történt. Mind az abszorpció korrigált, mind az elnyelés korrigálatlan képeket standard OSEM (ordered subset expectation maximization) algoritmussal rekonstruáltuk (pixelméret 4 mm, szeletvastagság: 3,75 mm).

3.2.4 A szív ¹⁸F-FDG-PET/CT vizuális és kvantitatív értékelése

A myocardium FDG-felvételét két PET/CT leletezésben jártas szakember konszenzus véleménye alapján értékeltük. A radiofarmakon felvétel alapján a vizuális értékelésben négy állapotot különítettük el: (1) nincs kóros felvétel, az aktivitáshalmozás a myocardiumon belül vér-pool vagy annál alacsonyabb (2) diffúz, a vér-poolnál intenzívebb radiofarmakon felvétel látszik a myocardiumban (3) fokális, emelkedet FDG-akkumuláció figyelhető meg az egyébként alacsony, csaknem vér-pool aktivitást mutató myocardium területén, (4) diffúz, a vér-poolnál magasabb radiofarmakon halmozás mellett fokális, intenzív FDG-akkumuláció észlelhető (9. ábra). A myocardialis FDG-felvétel kvantitatív értékelése során a PMOD 3.704 szoftvert használtuk. A kvantitatív értékeléshez a CT alapján elnyelés korrigált 2D PET felvételt használtuk. A rekonstruált axiális metszeti képeket a CT anatómiai információit is figyelembe véve reorientáltuk: standard vertikális és horizontális hossztengetlyi, valamint rövidtengetlyi metszeti képeket állítottunk elő. Az FDG-felvétel szegmentális értékeléséhez az AHA (American Heart Association) ajánlás [80] alapján 17 szegmentumos myocardialis modellt használtunk (10. ábra). A radiofarmakon felvétel meghatározásához testtömegre vonatkoztatott SUV (standardized uptake value) értéket határoztunk meg (g/ml). A balkamrai myocardiumnak megfelelő VOI-t (volume of interest) az alkalmazott szoftverben szemiautomatikus módon jelöltük ki. A myocardium területén manuálisan kijelöltük a szívesúcsot, valamint további 4 pontot (septum, laterális, anterior és inferior fal területén). A szoftver ezen adatok alapján a balkamrai myocardiumnak megfelelő VOI-t szegmentálta, ezt vizuális ellenőrzéssel elfogadtuk, vagy szükség szerint manuális ROI technikával módosítottuk. A balkamra üregében manuális kijelöléssel definiáltuk a vér-pool referencia régiót. Meghatároztuk a balkamrában a globális, szegmentális és a vér-pool aktivitásfelvétel (SUV) átlagát. Az egyes betegek közti individuális metabolikus

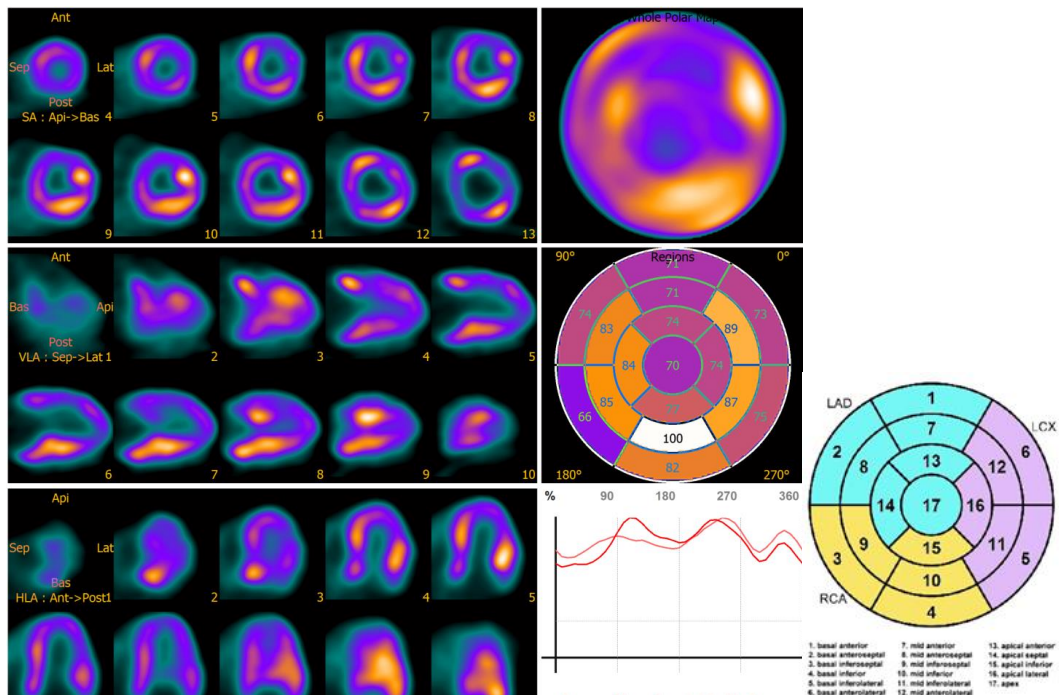
különbségek kiküszöbölésére a myocardális SUV értékeket a vér-pool aktivitásra normáltuk (SUVratio). A fiziológiás és pathológiás aktivitásfelvétel elkülönítésére, ennek objektivizálására a balkmára myocardiumban heterogenitás indexet kalkuláltunk, mely a myocardális aktivitáshalmozás variációs koefficiense. A heterogenitás index értékét (HI) a 17 szívizom-szegmentum aktivitásfelvételének (SUV) standard deviációja és átlagának hányadosa adja meg.

Intenzív, diffúz myocardális glükóz-felvétel (májjal egyező, vagy magasabb SUV érték) nem megfelelő diétás előkészítést jelent, az ilyen beteget a további vizsgálatból kizárjuk.



9. ábra Szív ^{18}F -FDG-PET vizuális értékelése

A reorientált ^{18}F -FDG-PET vizsgálat rekonstruált rövid (A), vertikális (B) és horizontális (C) metszeti képei. Diffúz, a vér-poolnál magasabb radiofarmakon halmozás mellett fokális, intenzív FDG-akkumuláció észlelhető több gócban.



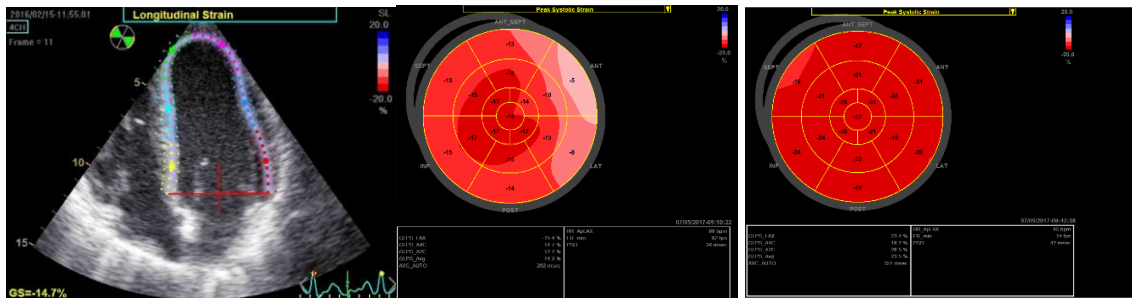
10. ábra Szív ^{18}F -FDG-PET kvantitatív értékelése

A reorientált ^{18}F -FDG-PET vizsgálat rekonstruált rövid tengelyi (A), vertikális (B) és horizontális (C) hossztengetlyi metszeti képei. A 17 szegmentumos myocardiális modell (D). A bull's eye (E) eredményképen fokozott FDG-felvétel észlelhető a 4,8,10,11,12 szegmentumokban.

3.2.5 Echokardiográfia

Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatot követő 24 órán belül minden betegnek echokardiográfias vizsgálata készült nyugalmi viszonyok között, Vivid S70 (GE Medical Systems, Horten, Norway) készülékkel. A vizsgálat a European Association of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography ajánlása alapján történt. 2D Speckle tracking echokardiográfia (2DSTE) analízis dedikált EchoPac PC szoftver segítségével történt (EchoPac PC, Version, GE Vingmed, Horton, Norway). A vizsgálatokat és az értékelést egy echokardiográfában jártas szakember végezte. Az értékelés során myocardium határok manuális kijelölése az endszisztolés képeken történt.

A standard 17 szegmentumos myocardiális modell alapján szegmentális peak longitudinal strain értéket, valamint globális longitudinalis értéket határoztak meg (11. ábra). Az American Society of Echocardiography ajánlása és az irodalmi adatok alapján meghatározott normál értéket használtuk: global longitudinal systolic peak strain (GLPS) > 19.7%. [81, 82].



11. ábra 2D speckle tracking echokardiográfia

A manuálisan kijelölt myocardiális ROI gray-scale echokardiográfias képen (A), bull's eye eredménykép kóros eltérés nélkül (B), csökkent strain érték a letrális fal szegmentumaiban (C).

3.3 Statisztikai módszerek

3.3.1. Daganat kijelölés ¹⁸F-FDG-PET/CT alapján fej-nyaki daganatokban

A statisztikai számításokat a R Statistical Software version 343 (The R foundation for statistical computing, Vienna, Austria) segítségével végeztük. Az adatokat átlag ± standard deviáció formájában adtuk meg zárójelben az adatok tartományát. A $P < 0,05$ szignifikancia szintet határoztuk meg. Az I/U értékeket a következőképpen interpretáltuk: 0,8–1: kiváló, 0,5–0,8: jó, 0,33–0,50: közepes and 0.0–0.33: gyenge. Akalmazott statisztikai módszerek: páros T-próba, páratlan kétmintás Wilcoxon Rank

teszt a GTV_{CT} and GTV_{PET-CT} összehasonlításában, intraklassz korreláció az inter-és intraobszerver analízisben.

3.3.2 Myokardiális gyulladás kimutatása ^{18}F -FDG-PET/CT-vel szisztémás szklerózisban

A statisztikai számításokat JMP 14 statistical software V.14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) segítségével végeztük. Az adatokat átlag \pm standard deviáció formájában adtuk meg. PET-pozitív és PET-negatív, valamint a DcSSc és LcSSc betegek összehasonlításában Student's T tesztet valamint nem parametrikus Mann-Whitney U-tesztet használtunk. Kategorikus változók összehasonlításában a Fisher-féle egzakt teszttel számoltunk. Kétmintás próbát alkalmaztunk és a p-érték $<0,05$ volt statisztikailag szignifikáns. Az FDG-PET/CT és a 2DSTE egyezését Cohen-féle kappa koefficienssel vizsgáltuk. A két módszer közti korrelációra Pearson valamint Spearman-féle rangkorrelációs tesztet használtunk.

EREDMÉNYEK

4.1. ^{18}F -FDG-PET/CT alapú tumor térfogat kijelölés fej-nyaki daganatokban

4.1.1 Inter-és intraobszerver varianca vizsgálat eredményei

Az öt mérés (A1, A2, A3, B, C) során kijelölt makroszkópos tumorok térfogat: $13,20 \pm 13,43 \text{ cm}^3$ ($0,60$ – $54,20 \text{ cm}^3$). Az **interobszerver** összehasonlítás során (A1, B, C) a térfogatok közti számszerű eltérés átlagosan $3,08 \pm 2,36 \text{ cm}^3$ ($0,10$ – $5,56 \text{ cm}^3$), mely $29,49 \pm 18,00 \%$ (5 – 78%) különbségnek felel meg. Az intraklassz korreláció koefficiens értéke $0,9724$. Nagyobb százalékos különbségek ($46,75 \pm 20,25 \%$ vs. $20,19 \pm 9,17 \%$, Mann–Whitney U-teszt $p < 0,05$), a kisebb ($< 5 \text{ cm}^3$) daganatokra jellemzők. A geometriai metszet/unió (I/U) arányszám a három sorozat elemeinek együttes összehasonlítása esetén $0,68 \pm 0,12$.

Az **intraobszerver** összehasonlítás esetén a térfogatok (A1, A2, A3) közti eltérés átlagosan $1,12 \pm 1,1 \text{ cm}^3$, ez $12,31 \pm 7,4 \%$ eltérésnek felel meg. Az intraobszerver összehasonlítás során mért intraklassz korrelációs koefficiens értéke: $0,9903$.

4.1.2 CT és ^{18}F -FDG-PET/CT alapú céltérfogatok összehasonlításának eredményei

A teljes betegcsoportban a ^{18}F -FDG-PET/CT alapján kijelölt tumor-térfogatok $1/70$ (1 %) esetben megegyeztek, 57 (81 %) esetben kisebbnek, 12 esetben, az esetek 18 %-ában nagyobbak találtuk, mint a topo-CT alapján definiált daganatméretek. A két különböző képalkotó módszerrel meghatározott tumor-térfogatok az esetek 99%-ában eltértek egymástól. $11/70$ esetben a térfogatok százalékos különbsége kevesebb volt, mint 10 %. A két modalitás alapján definiált tumorméret különbség $59/70$ (84%) betegben nagyobb volt, mint 10 %. Az ^{18}F -FDG-PET/CT alapján meghatározott átlagos tumor-térfogat szignifikánsan kisebb volt (páros T-próba, $p < 0,0001$), mint a topo-CT alapján definiált

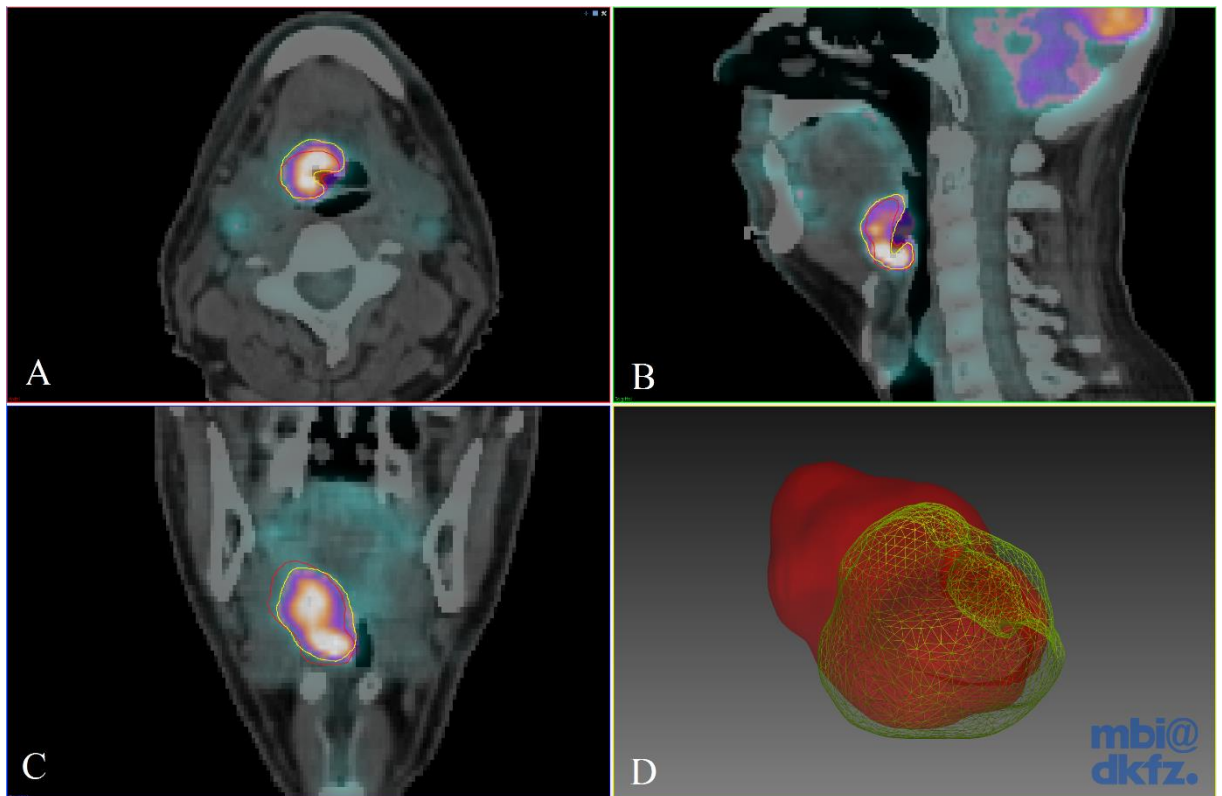
átlagos tumor-méret: GTV_{CT} : $52,54 \pm 51,11 \text{ cm}^3$ (1,80–208,50 cm^3), GTV_{PET-CT} : $33,16 \pm 39,78 \text{ cm}^3$ (1,00–188,40 cm^3). A különbség- térfogatok átlaga (függetlenül, hogy melyik modalitáson volt nagyobb vagy kisebb): $22,33 \text{ cm}^3 \pm 23,33$ (0,4-116,0 cm^3), ez átlag $53,77 \% \pm 40,94\%$ %-os eltérést jelent (0,55-213,25 %). A teljes betegcsoport geometriai analízise során a meghatározott GTV-elemek kalkulált metszet (I) és unió (U) hányadosai I/U : $0,32 \pm 0,19$ (0,03–0,77).

Az A ($GTV_{PET-CT} > GTV_{CT}$) és B csoport ($GTV_{PET-CT} \leq GTV_{CT}$) közti különbségeket a 3. táblázat foglalja össze. Tovább elemezve a tumor méret hatását a CT és az ^{18}F -FDG PET/CT alapú térfogat kijelölésre: 37 cm^3 -es küszöbértéket találtunk. Minden betegben, akiben a dagant CT alapú térfogata 37 cm^3 -nél nagyobbak bizonyult (n=32), a GTV_{CT} térfogata szignifikánsan nagyobb, mint a GTV_{PET-CT} (p < 0,05).

3. táblázat ¹⁸F-FDG-PET/CT és CT alapú tumortérfogatok összehasonlítása

	N	GTV _{CT} (cm ³) *	GTV _{PET/CT} (cm ³) NS	Különbség (cm ³) *	Különbség (%) NS	I/U NS
A csoport GTV _{PET-CT} > GTV _{CT}	12/70	13.42 ± 11.00 (1.80-36.8)	22.03±17.15 (3.30-54.20)	8.62±9.49 (0.80-26.5)	81.26 ± 72.75 (6.29-213.25)	0.35 ± 0.20 (0.08-0.77)
B csoport GTV _{PET-CT} ≤ GTV _{CT}	58/70	60.63 ± 52.44 (5.50-208.5)	35.46 ± 42.75 (0.20-188.4)	25.17 ± 24.48 (0.4-116.00)	48.08 ± 28.55 (0.55-99.37)	0.26 ± 0.15 (0–0.51)

*Az A csoportban a GTV_{PET-CT} nagyobb volt mint, a GTV_{CT}; a B csoportban a GTV_{PET-CT} kisebb, mint a GTV_{CT}. Az adatokat átlag ± standard deviáció formában adtuk meg, zárójelben az értéktartomány. *:(Wilcoxon Rank tesz t, p <0.05); NS: nem szignifikáns.*



12. ábra ^{18}F -FDG-PET/CT és CT alapú tumor térfogatok összehasonlítása hypopharynx tumorban

Hypopharynx daganat CT és ^{18}F -FDG-PET/CT alapján egymástól függetlenül kijelölt tumor kontúrja axiális (A), sagittális (B) és koronális (C) szeleten. A (D) képen a besugárzástervezéshez készült CT (GTV_{CT} - sárga) és PET/CT ($\text{GTV}_{\text{PET/CT}}$ - piros) alapú tumorvolumen látható. A GTV_{CT} : $12,2 \text{ cm}^3$, $\text{GTV}_{\text{PET/CT}}$: $8,8 \text{ cm}^3$. A geometriai összehasonlítás során meghatározott I/U hányados $0,44$, ez viszonylag jó egyezést jelent.

4.2 Myokardiális gyulladás kimutatása ^{18}F -FDG-PET/CT-vel szisztémás szklerózisban

4.2.1 SSc betegcsoport klinikai jellemzői

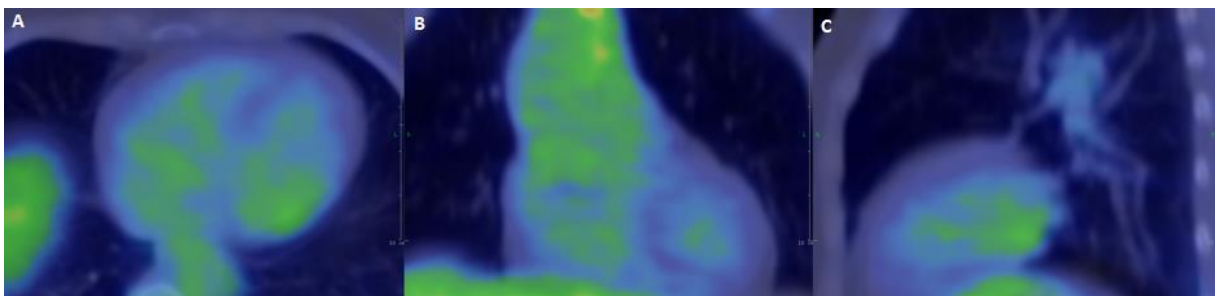
A vizsgált szisztémás szklerózis betegcsoport részletes klinikai adatait, társbetegségeit, gyógyszereit az 2. táblázat foglalja össze. Nyolc beteget a kórkép limitált és szintén 8 beteget a diffúz formája érint. Klinikailag is várható különbség a két csoport között: a DcSSc betegcsoportban több beteg kapott immunszuppresszív és alacsony dózisu

kortikoszteroid terápiát, továbbá a két csoport a betegség-specifikus autoantitestek pozitívitasában különbözött. Statisztikailag szignifikáns különbség azonban csak az anti-centromer antitest pozitívitasában igazolódott.

4.2.2 ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat eredményei

A vizsgálatot megelőző diétás megszorításokat mind a 16 beteg és 9 kontroll személy teljesítette. Az alacsony szénhidrát, magas zsír és protein diéta átlagos időtartama $32,5 \pm 3,14$ óra volt, a leképezést megelőző teljes éhezés ideje: $18,32 \pm 4,74$ óra. A radiofarmakon beadása előtt betegeink kapilláris vérből mért glükóz értéke: $4,92 \pm 0,99$ mmol/l.

A vizuális értékelés alapján 8/16 betegben nem volt kóros FDG-akkumuláció a myocardiumban, 0/16 esetben találtunk alacsony, de diffúz felvételt, 6/16 esetben fokális FDG-halmozást és 2/16 esetben diffúz felvétel mellett gócos, fokális FDG-akkumulációt véleményeztünk. A kontrollcsoport betegeiben a myocardium FDG-felvétele vizuálisan azonos, vagy alacsonyabb volt mint a vér-pool aktivitás, ebben a csoportban nem véleményeztünk kóros metabolikus aktivitásfokozódást (13.ábra).

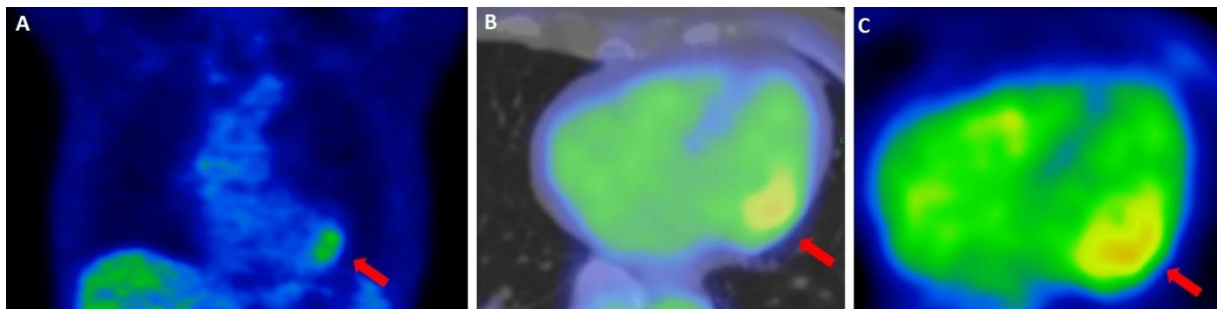


13. ábra **Kontroll beteg ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálata**

Fúzionált axiális (A), koronális (B) és sagittális (C) ^{18}F -FDG-PET/CT képek. A sikeres betegelőkészítés után a myocardiumnak megfelelően nincs kóros felvétel, az aktivitáshalmozás a myocardiumon belül vér-pool vagy annál alacsonyabb. A globális normalizált SUV arány: 0.97, heterogenitás index: 0.03.

A kvantitatív értékelés során az SSc betegcsoportban számolt globális myokardiális SUV értéket $3,019 \pm 0,02$ g/ml-nek találtuk, míg a vér-pool SUV $2,1 \pm 0,56$ g/ml volt. A kontrollcsoportban ezek az értékek $1,81 \pm 0,26$ g/ml és $1,85 \pm 0,27$ g/ml ($p < 0,05$). A metabolikus mutatókat a vér-pool referencia SUV értékre normálva a kalkulált SUV hányados az SSC csoportban $1,38 \pm 0,65$, a kontroll csoportban $0,98 \pm 0,03$ volt ($p < 0,05$). A heterogenitás index értéke az SSc csoportban $0,095 \pm 0,04$ a kontrollcsoportban $0,05 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

Nyolc SSc betegben, ahol a vizuális értékelés kóros FDG felvételt véleményezett (PET-pozitív csoport) a normalizált SUV hányados értéke ($1,78 \pm 0,74$ versus $0,98 \pm 0,03$, $p < 0,05$) és a heterogenitás index értéke ($0,13 \pm 0,02$ versus $0,05 \pm 0,02$, $p < 0,001$) szignifikánsan magasabbnak bizonyult szemben a kontrollcsoporttal (14. ábra).



14. ábra PET-pozitív szisztémás szklerózisos beteg ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálata

Koronális ^{18}F -FDG-PET kép a mellkasról (A). Axiális fuzionált ^{18}F -FDG-PET/CT kép a szívről (B). Azonos síkú ^{18}F -FDG-PET kép CT fúzió nélkül (C). A PET képeken fokális FDG akkumuláció figyelhető meg az egyébként alacsony, csaknem vér-pool aktivitású, myocardiumon belül. Globális normalizált SUV arány: 1,10, heterogenitás index 0,14.

A vizuálisan “PET-negatív” SSc csoportban a normalizált SUV hányados értéke és a heterogenitás index értéke nem különbözött szignifikánsan a kontrollcsoport eredményeitől (SUV ratio: $0,98 \pm 0,05$ versus $0,98 \pm 0,03$; HI: $0,05 \pm 0,01$ versus $0,05 \pm 0,02$).

A PET-pozitív és PET-negatív csoport klinikai és laboratóriumi paramétereit nem mutattak szignifikáns különbséget (4. táblázat). Nem találtunk továbbá szignifikáns korrelációt az FDG felvétel mutatói (SUV, HI) és a betegség típusa, aktivitás indexe, időtartama, a gyulladási laboratóriumi paraméterek és az echokardiográfiai paraméterek között.

4. táblázat **PET pozitív és PET negatív szisztémás szklerózisos betegcsoportok klinikai jellemzői**

	PET pozitív n=8	PET negatív n=8
Kor (év)	58 (44-74)	61 (55-67)
Nem (férfi/nő)	0 férfi/ 8 nő	2 férfi/ 6 nő
Betegség időtartama (év)	7.65 ± 6.96	3.5 ± 4.95
EUSTAR betegség aktivitás index	2.75 ± 1.66	3 ± 1.96
Framingham pontérték	2.13 ± 3.53	3.47 ± 3.53
DcSSc (n)	4	4
LcSSc (n)	4	4
ANA pozitívitas (n)	5	6
ACA pozitívitas (n)	4	2
anti-Scl70 pozitívitas (n)	0	4
DLCO (%)	53 ± 27	46 ± 16
Pulmonalis érintettség (n)	5	5
Digitalis fekély (n)	4	4
Gasztrintesztinális érintettség (n)	6	7
Hypertensio (n)	3	4
Hyperlipidemia (n)	4	3

	PET pozitív n=8	PET negatív n=8
Diabetes (n)	0	3
Immunszuppresszív kezelés a múltban (n)	4	4
Immunszuppresszív kezelés az elmúlt 6 hónapban (n)	2	2
Kortikoszteroid (< to 4 mg/nap) kezelés a PET/CT vizsgálat ideje alatt (n)	0	3
Béta-blokkoló (n)	0	4
ACE-inhibitor/ARB (n)	2	3
Ca-csatorna inhibitor (n)	4	2
Sztatin (n)	2	3
Thrombocytá aggregáció gátló (n)	2	4
CK, U/l	96.6 ± 65.09	100.71 ± 51.41
CRP, mg/L	22.43 ± 38.82	16.35 ± 18.98
ESR, mm/h	31.12 ± 18.60	25.8 ± 13.03
WBC, G/L	8.6 ± 1.47	8.2 ± 2.69
EF (%)	69.87 ± 5.59	65.12 ± 7.35
GLPS (%)	17.18 ± 3.49	17.59 ± 3.65

A PET-pozitív és PET-negatív betegcsoport nem különbözik szignifikánsan egymástól.

ACA: centromer elleni antitest; ACE: angiotenzin konvertáló enzim; ANA: antinukleáris antitest; anti-Scl70: antitopoizomeráz; ARB: angiotenzin II receptor blokkoló; CK: kreatin-kináz; CRP: C-reaktív protein; DLCO: a tüdő szénmonoxid diffúziós kapacitása; DcSSc: diffúz cután szisztémás szklerózis; EF: ejekciós frakció; ESR: erythrocyta szedimentációs ráta; GLPS: Globális longitudinális csúcs szisztolés strain; LcSSc: limitált cután szisztémás szklerózis; WBC: fehérvérsejt szám

4.2.3. Echokardiográfia eredményei

A nem megfelelő akusztikus ablak miatt 1/16 esetben a globális és a szegmentális strain meghatározás nem volt kivitelezhető. Az SSc betegek echokardiográfias karakterisztikáját az 5. táblázatban foglaltuk össze.

Az echokardiográfias paraméterek tekintetében nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a DcSSc és LcSSc betegcsoport között.

A PET-pozitív és PET-negatív betegpopulációban nem különböztek szignifikánsan a konvencionális echocardiográfias paraméterek, valamint a globális longitudinális peak strain (GPLS) értékek ($17,18 \pm 3,49$ v. $17,59 \pm 3,65$). A GPLS értéke és az FDG-PET/CT kalkulált metabolikus mutatói nem mutattak szignifikáns korrelációt (global SUV, normalizált global SUV and HI).

5. táblázat Szisztémás szklerózis betegcsoport echokardiográfiai vizsgálatának eredményei

	Összes SSc beteg	DcSSc	LcSSc
LVEF (%)	67.5 ± 6.77	66.5 ± 7.96	68.5 ± 5.70
LV EDD (mm)	46.06 ± 3.02	45.63 ± 3.15	46.5 ± 3.02
LV IVS (mm)	9.62 ± 1.08	10.13 ± 0.83	9.12 ± 1.12
LV PW (mm)	9.56 ± 1.31	10.00 ± 1.41	9.12 ± 1.12
LA V (ml)	59.88 ± 20.25	56.54 ± 21.78	63.22 ± 19.45
E/A	0.91 ± 0.39	0.89 ± 0.41	0.92 ± 0.40
E/E'	10.57 ± 3.97	12.54 ± 4.93	8.89 ± 2.03
TAPSE (mm)	22.86 ± 4.71	22.00 ± 5.03	23.62 ± 4.62
PASP (Hgmm)	28.3 ± 6.40	34.67 ± 3.51	25.57 ± 5.38
GLPS (%)	17.37 ± 3.44	15.61 ± 3.97	18.91 ± 2.10

A DcSSc és a LcSSc betegcsoport nem különbözik szignifikánsan egymástól.

A: kései mitrális beáramlási sebesség; DcSSc: diffúz cutan szisztémás szklerózis; E: korai mitrális beáramlási sebesség; E': korai diasztolés sebesség; EDD: végdiasztolés átmérő; EF: ejekciós frakció; GLPS: globális longitudinális csúcs szisztolés strain; LA V: bal pitvar térfogat; LcSSc: limitált cutan szisztémás szklerózis, LV: balkamra; IVS: intraventrikularis szeptum; PASP: tüdő artriás szisztolés nyomás; PW: hátsó fal; TAPSE: tricuspídális gyűrű síkú szisztolés elmozdulás

4.2.4 A myocardium FDG-felvételének összehasonlítása a 2DSTE eredményeivel

Az FDG-PET/CT és a 2DSTE térbeli egyezését a 17-szegmentumos myocardialis modell alapján a két módszerrel meghatározott mutatók alapján végeztük (PET: SUV, 2DSTE: segmental longitudinal strain érték). Összesen 234 balkamrai szegmentum eredményeit vetettük össze. Ebből 96/234 szegmentumban kóros fokozott FDG-felvételt találtunk. A 2DSTE vizsgálat alapján 48/234 szegmentumban volt kórosan csökkent a szegmentális longitudinális strain érték. A teljes SSc betegcsoportban, valamint a PET-pozitív betegcsoportban a két módszer gyenge szegmentális egyezést mutatott ($\kappa=0,04$ and $\kappa=0,021$). Hogy kiküszöböljük a lehetséges orientációs hibákból adódó különbözőségeket, a balkamrai bull's eye alapján négy nagyobb anatómiai régiót definiáltunk: apex (13-17 szegmentum), septum (2-3, 8-9 szegmentum), anterior és anterolaterális fal (1,6,7,12 szegmentum), valamint inferior és inferolaterális fal (4,5,10,11 szegmentum). Patológiás FDG-felvételt 20/56 régióban, kórosan csökkent strain értéket 21/56 régióban találtunk. A teljes SSc betegcsoportban, valamint a PET-pozitív betegcsoportban a két módszer egyezése javult valamelyest, de továbbra is gyenge szegmentális egyezést mutatott ($\kappa=0,12$ and $\kappa=0,15$).

MEGBESZÉLÉS

5.1 ^{18}F -FDG-PET/CT alapú tumor térfogat kijelölés fej-nyaki daganatokban

Vizsgálataink során a besugárzástervezéshez készült ^{18}F -FDG-PET/CT és a hagyományos CT alapján definiált fej-nyaki tumorok céltérfogatában és geometriájában is szignifikáns különbséget találtunk. A malignusan érintett daganatos elváltozások pontos és standard módon reprodukálható „valós” térfogat definiálása a mai napig nagy kihívást jelent a diagnosztikus szakemberek és a sugárterápia számára. A definiált térfogat variabilitása különösen a fej-nyak régió daganataiban bír nagy jelentőséggel, ahol viszonylag nagy sugárdózist adunk le kis területen (70 Gray). A nem megfelelően meghatározott céltérfogaton alapuló besugárzás kiterjedt marginális hibát eredményezhet egyrészt a céltérfogat egyes részeinek csökkent ellátásával, másrészt a nem-target léziók pontatlanabb védelmével. A pontatlan kijelölés növeli a mellékhatások súlyosságát és rontja a betegség kedvező kimenetelét (marginális recidíva), a terápiás indexet. [83]

A teljes tumorra kiterjedő patológiai információk hiányában a viabilis daganatszövet körvonalazása, a daganat kiterjedésének meghatározása a radiológiai és nukleáris medicinai képalkotó eljárások feladata. A korszerű besugárzási eljárások már ezen alapulnak (IMRT-IGRT, proton/ionterápia, brachyterápia). Az egyes morfológiai (CT, MR) és funkcionális képalkotó vizsgálatok (^{18}F -FDG-PET) különféle információt nyújtanak a vizsgált régióról: a daganatról és az azt körülvevő szöveti struktúrákról. Míg a computer tomográfia nagy morfológiai felbontásban jeleníti meg a szövetek sugárgyengítési tulajdonságait a különféle lágyszövetek közti kontraszt relatíve gyenge, ezzel szemben viszont a ^{18}F -FDG-PET felvételeken kiváló kontraszttal különül el a funkcionális információ a biokémiai folyamatok megváltozása az adott szövetben, a képi felbontás azonban limitált. A két módszer előnyeit egyesíti a PET/CT hibrid képalkotó

modalitás. A egyes képalkotó eljárások tehát különbözőnek „látják” a daganatot, következésképpen a valóság más-más aspektusát jelenítik meg. Több tanulmány foglalkozott az egyes eljárások által meghatározott tumor térfogatok patológiai specimennekkel történő validálásával.

Daisne és munkatársai [84] a vizsgálatukban 29 fej-nyak lokalizációjú tumoros páciens CT, az MRI és az FDG-PET eredményeit hasonlították össze a sebészi specimennel. A CT-vel meghatározott GTV-k nagysága 1,9-137,7 cm³-ig terjedt, hasonló tartományban mozgott, mint esetünkben, bár saját vizsgálatunkban valamivel nagyobb kiterjedésű daganatok szerepeltek. Eredményeik szerint a sebészi specimen szignifikánsan kisebb volt mindhárom képalkotó modalitáshoz képest (CT = 20,8 cm³, MRI = 23,8 cm³, PET = 16,3 cm³, sebészi specimen = 12,6 cm³). Az FDG-PET szignifikánsan kisebb térfogatot mutatott, mint a másik két modalitás, és ez egyezett a leginkább a patológiai eredménnyel. A GTV_{CT} és a GTV_{PET} tekintetében saját eredményeink is megfeleltek ennek az észlelésnek.

Magalhaes és munkatársai [85] 16 beteg CT és az ¹⁸F-FDG-PET/CT eredményeit hasonlították össze a patológiai tumor volumennel. Vizsgálatuk szerint, a CT és az ¹⁸F-FDG-PET/CT is túlbecsüli a tumor-térfogatot a specimenhez képest, azonban az ¹⁸F-FDG-PET/CT áll közelebb a valós daganattérfogathoz. Huang és munkatársai [86] metaanalízisükben 717 fej-nyak daganatos beteg adatait dolgozták fel, melyben minden betegnek legalább két képalkotó modalitással (MR, CT, ¹⁸F-FDG-PET/CT) határozták meg a besugárzási céltérfogatát és a patológiai tumor volument. Az eredményeik azt mutatták, hogy a CT alapú GTV nagyobb volt, mint a MR és PET alapú volumen, a GTV PET pedig jól egyezett a patológiai daganat térfogattal. Riegel et al. [87] munkájában rámutat, hogy az ¹⁸F-FDG-PET/CT alapú tumor kontúrozás reprodukálhatóbbnak bizonyult (alacsonyabb interobszerver variabilitás), szemben a csak CT-n alapuló

céltérfogat meghatározással. Számos további tanulmány is azt mutatja, hogy a fej-nyak tumorok esetén a koregisztrált anatómiai és metabolikus képek jelentősen pontosabb szövetkontúrozást biztosítanak, mint az önállóan alkalmazott CT [88,89].

Több tanulmány foglalkozott az ^{18}F -FDG-PET/CT-nek a besugárzás-tervezésben betöltött szerepével. A fej-nyak daganatait vizsgálva a funkcionális és morfológiai módszerekkel meghatározott GTV-k hasonlóan a mi eredményeinkhez, jelentős különbséget mutattak. [90, 91, 92]. Saját tapasztalataink alapján a morfológiai tumor volumen szignifikánsan különbözik a metabolikus tumortérfogattól és eredményeink arra is rámutatnak, hogy ezen különbségek heterogenitása részben a tumormérettől függ.

Saját betegcsoportunkban a nagyobb PET/CT alapú GTV kevésbé gyakori, és ezekben az esetekben a CT alapján a tumor kivétel nélkül kis méretű. Eseteink többségében a GTV_{CT} -t nagyobbak találtuk, mint a GTV_{PET} -et és ezen daganatok mérete széles tartományban mozgott.

Tovább elemezve a tumor-méret hatását az egyes GTV-kre 37 cm^3 -es (CT alapú) cut-off értéket határozhatunk meg. Minden olyan esetben, ahol a daganat a CT alapján nagyobb mint a cut-off térfogat, az ^{18}F -FDG-PET/CT-alapú metabolikus információk csökkentik a daganat besugárzási céltérfogatát. A jelenség okát a peritumorális reakciókban kereshetjük. A daganat körül megjelenő lágyrész reakciók, gyulladós folyamat és oedema morfológiailag nem különíthető el a viábilis tumorszövettől. Ciernik és munkatársai hasonlóan a mi vizsgálatainkhoz feltették a kérdést, hogyan befolyásolja a tumorméret a két modalitás közti különbséget, az alacsony betegszám miatt azonban nem találtak szignifikáns összefüggést [91]. A Paulino és munkatársai vizsgálatukban azt találták, hogy az elemzett 40 fej-nyak tumoros betegből, hasonlóan saját tapasztalatunkhoz, zömmel csökken a tumor-méret, ha ^{18}F -FDG-PET/CT-vel határozzák meg (30/40), míg csak 7 betegnél állapítottak meg GTV növekedést a CT eredményeihez

képet. Tapasztalatainkkal megegyezően, ezen kutatásban is a viszonylag nagy átlagos tumor-méretnél az ^{18}F -FDG-PET/CT az esetek 75%-ban csökkentette a CT-vel mért GTV-t. [90].

Saját eredményeink azt támasztják alá, hogy a morfológiai tumor volumen szignifikánsan különbözik a metabolikus tumortérfogattól, és a különbség a volumetrikus geometriát figyelembe véve még markánsabb. A két eljárás különböző képet, különböző képi megjelenést mutat kórosnak.

Az eltérő képlakotó eljárások által kimutatott tumormeghatározás pontosságát nemcsak a cm^3 -ben mért térfogatuk határozza meg. Lehet két teljesen egyenlő térfogatú (pl. 2 cm^3 -es daganat) eltérő formájú és lokalizációjú. Az egyezés mérése során nem pusztán a daganat méretbeli (cm^3) különbségei számítanak, hanem a különbséget tovább alterálja, ha még lokalizációban és alakban is eltérőek az elváltozások. A méretbeli és geometriai különbséget jól reprezentálja a tumorelemeket mutató két geometriai halmaz metszet és unió hányadosa. A metszet jeleníti meg a méretben és geometriában egyező daganatrészt. Amennyiben az I/U hányados értéke: 1 teljes átfedés van a két kijelölt daganat között, teljes az egyezés. Nulla érték teljes különbözőséget jelent, mely akár azonos térfogatú daganatok esetén is előfordulhat. (I/U=0,33 jelentése: két azonos nagyságú térfogat 50%-os átfedése.) Több tanulmányban, hasonlóan saját munkánkhoz, az egyes tumorvolumenek összevetésére az I/U hányadost használták, és a saját eredményeinkhez hasonlóan a hányados értéke nagy változatosságot mutat. [93,94,95]

Anderson és munkatársai 14 fej-nyak daganatos beteg CT, ^{18}F -FDG-PET/CT és MRI (i.v. kontrasztanyagot T1) képeken manuális ROI technikával definiált céltérfogatainak hatását vizsgálta a besugárzási tervre. Hasonlóan a mi vizsgálatunkhoz, szignifikáns különbséget talált az egyes modalitásokon alapuló tumortérfogatokban és gyenge geometriai egyezést tudott kimutatni.

A kontrúozást az egyes eljárások képein számos tényező befolyásolja és nehezíti. A CT képeken a gyakran látható posztoperatív állapot következményei: aszimmetria, hegesedés okoznak diagnosztikus nehézséget. Az metabolikus FDG-PET képek értékelését pedig a gyakran változatos megjelenésű normál dúsulások befolyásolhatják. A fej-nyaki régióban fiziológiásan mérsékelten fokozott a cukoranyagcsere az adenoid és a lymphoid szövetekben a nasopharynx, lágyszájpad és a tonsillák (lingualis, palatina) területén, és a nyálmirigyekben. A kétoldali hangszalag fokozott radiofarmakon felvétele, továbbá a nyelv fokozott felvétele beszédre (izomaktivitás), a szemizmok szimmetrikus felvétele szemmozgásokra utal, melyek szintén fiziológiás jelenségek. A fej-nyaki régió ^{18}F -FDG-PET és CT felvételének értékelése, a kóros elváltozások elkülönítése tehát nagy gyakorlatot igényel. [96]

Riegel és munkatársai eredményei alapján az ^{18}F -FDG-PET/CT alapú tumor kontúrozás reprodukálhatóbb szemben a CT alapján definiált tumor térfogattal. [97]. Számos további vizsgálat bizonyítja, hogy a fej-nyak daganatok kontúrozása szignifikánsan pontosabb, a metabolikus információkkal kiegészítve, mint a CT morfológiai információi alapján. [98]. Ez hasonlóan igaz a besugárzástervezés során kijelölt rizikószervek szegmentálására is [99]. Vinod és munkatársai összefoglaló közleményükben 56 tanulmány adatait dolgozták fel és azt találták, hogy az obszerver-függő különbségeket, a tanulással, tanítással és egységes standardokkal lehet csökkenteni [94]. A szemiautomatikus, több modalitáson alapuló kontúrok csökkentik a különbségeket. [100].

Az intraobszerver variancia vizsgálatunk azt mutatta, hogy az ^{18}F -FDG-PET/CT alapú manuális kijelölés jól reprodukálható, amennyiben az értékelést ugyanaz a személy végzi. Több értékelő közt az interobszerver vizsgálatban azonban az irodalmi adatokhoz hasonlóan valamivel nagyobb különbségeket találtunk. [92,94] Az intra-és interobszerver

analízis során viszonylag kis topometriás különbségeket észleltünk, az ^{18}F -FDG-PET/CT alapú manuális kontúrok jó geometriai egyezést mutattak.

Összességében megállapítható, hogy ^{18}F -FDG-PET/CT alapú manuális tumor kijelölés intra-és interobszerver reprodukálhatósága kiváló. A vizsgálatok körültekintő értékelése során a manuális tumor-kontúrozás jelentős kiegészítő többletinformációt szolgáltat a hagyományos tumor volumen meghatározáshoz képest a fej-nyaki daganatokban. A CT alapú morfológiai eltérések a valódi tumorméretet nagy tumoroknál túlbecsülik, míg kis elváltozásoknál alulbecsülhetik. A funkcionális képalkotó módszer és a CT eredményképek közti különbségek nem csupán méretkülönbségekből adódnak, hanem a viabilis tumortérfogat és helyzet, morfológiától eltérő geometriai különbségeiből is.

Hibaforrások

Az FDG nem tumor-specifikus anyag, mivel a malignus sejteken kívül más, fokozott glükóz-metabolizmusú sejtekben (aktivált gyulladáscélzó sejtek, fiziológiás aktivitásfokozódás) is felszaporodik. Daganatos betegek tumor volumeneinek meghatározása esetén ezért különösen fontos a beteg klinikai állapotának, korábbi kezeléseinek (gyógyszer, műtét stb.) pontos ismerete. Nem megfelelő betegkooperáció, mozgás, ha a páciens a radiofarmakon dúsulása során bármilyen aktív izommunkát végez (beszél, rágózik, megfeszíti a nyakizmait, forgatja a fejét, stb.), az izmok fiziológiás FDG felvétele fokozódik, mely megzavarhatja a leletezőt. Hasonló módon zavaró lehet a barna zsírszövet aktiválódása (szimpatikus idegrendszeri túlsúly - hideg, nagymértékű fogyás, kemoterápia). [96,101] Előfordulhatnak pozicionálási pontatlanságok, regisztrációs hibák, továbbá légzési és mozgási műtermékek, melyek befolyásolhatják a tumor kontúrozását.

5.2 Myokardiális gyulladás kimutatása ¹⁸F-FDG-PET/CT-vel szisztémás szklerózisban

A prospektív vizsgálatban kardiológiailag aszimptomatikus SSc betegekben elemeztük a myocardium glükóz metabolikus aktivitását és összevetettük egészséges önkéntesek eredményeivel. Vizsgálatunk eredményeként betegek csaknem felében myokardiális gyulladásra utaló kóros FDG-felvételt mutattunk ki a szívizomban, szisztémás szklerózisban szenvedő betegekben, cardiovascularisan klinikai evidencia nélkül. Legjobb tudomásunk szerint munkacsoportunk vizsgált elsőként ¹⁸F-FDG-PET/CT-vel korai myokardiális érintettséget kardiológiailag aszimptomatikus szisztémás szklerózis (SSc) betegekben. A szisztémás szklerózis kardiális érintettsége gyakoribb, mint korábban gondolták, az autopsziás vizsgálatok a betegségre jellegzetes foltos myokardiális fibrózist igazoltak az esetek több mint 80%-ában [102]. A betegség lefolyása során ismétlődő ischaemiás-reperfúziós sérülés indukálta microvasculáris diszfunkció [103] és vasospasmus jön létre a kis koronária arteriolákban. Az indukált kóros elváltozások következtében létrejövő necrosis területén "foltos" fibrosis jelenik meg. A szisztémás szklerózis autoimmun gyulladásos természete és a betegséggel járó vázizmokat érintő myositis arra utal, hogy a SSc kardiális érintettségének kialakulásában a gyulladásos folyamatok is jelentős szerepet játszanak. Manifeszt myocarditist szisztémás szklerózisban csak izolált esetekben említ a szakirodalom, akut, súlyos kardiális tünetekkel. [104, 105, 106]. Gyllenhammar és munkatársai (2018) SSc kardiális érintettségének klinikai evidenciájával 25 SSc beteg endomyokardiális biopsziás vizsgálatát végezték el. A hisztológiai feldolgozás csaknem minden esetben legalább low grade, az esetek 20 %-ában high grade gyulladást igazolt. [107] Nagyobb betegcsoportban hasonló eredményeket találtak Pieroni és munkatársai. Újjonnan

kialakult szívelégtelenség és szívérintettség tüneteivel vizsgált SSc betegek jelentős részében az endomyocardiális biopszia myocarditist igazolt. [108]

Mivel a klinikailag manifeszt cardiovascularis érintettség szisztémás szklerózisban rossz prognosztikai faktor, a myocardialis folyamat korai igazolása kritikus fontosságú a betegek kezelésében. Az SSc szívizom érintettség képalkotó módszerekkel (echokardiográfia, MR) a fibrosis és következményes myocardialis diszfunkció igazolásán alapul. [109, 110]

Napjainkban a mágneses rezonanciás képalkotás fejlődésével myocardialis gyulladásra utaló paraméterek jeleníthetők meg speciálisan végzett kardiális MR vizsgálatok során. Ezek hasznosságát a myocardialis érintettség igazolásában több reumatológiai betegségben: rheumatoid arthritisben [111], szisztémás lupus erythematosusban [112], spondylitis ankylopoeticában [113] és ANCA-asszociált vasculitisben [114] megjelent tanulmányok támasztják alá. Ismertek azonban az MRI vizsgálat limitációi különösen a gyulladásos folyamat krónikus fázisában, ahol a diagnosztikai pontossága kisebb mint 50 %. [115]

Az ^{18}F -FDG-PET a gyulladásos folyamatok megjelenítésére alkalmas nagy érzékenységű molekuláris képalkotó eljárás. A gyulladásos sejtek (monocyta, makrofág, lymphocyta) emelkedett glikolitikus aktivitása következtében kialakult fokozott glükóz metabolizmus a molekuláris alapja a gyulladásos szöveti reakció igazolásának. [116]

Napjainkra az ^{18}F -FDG-PET/CT hasznosságát evidenciák támasztják alá a szív sarcoidosis diagnosztikájában, valamint a betegek utánkövetésében [117], és növekvő jelentőséggel bír az egyéb etiológiájú myocarditisek diagnosztikájában is [118]. Klinikailag akut myocarditis gyanújával vizsgálat esetekben az ^{18}F -FDG-PET kiváló egyezést mutatott az endomyocardiális biopszia eredményével az aktív gyulladásos folyamat igazolásában. [119] ^{18}F -FDG-PET/MR vizsgálatokban az ^{18}F -FDG-PET

hasznos, többletinformációkat nyújtott az akut és a krónikus myocardiális gyulladásos folyamat elkülönítésében. [120, 121] ^{18}F -FDG-PET potenciális jelentőségét szisztémás szklerózis feltételezett aktív kardiális érintettségében egyetlen esettanulmány vizsgálta. [122]

Vizsgálatainkban aktív myocardiális gyulladásra utaló kóros FDG-felvételt mutattunk ki kardiológiai szempontból aszimptomatikus SSc betegekben. Eredményeinkhez hasonlóan két tanulmány a szív mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálatával (CMR) mutatott ki "silent" gyulladást aszimptomatikus SSc betegcsoportban. [123,124]. Perel-Winkler A. és munkatársai SLE betegeket vizsgáltak ^{18}F -FDG-PET/CT-vel. Igazoltak a szívizomban gyulladásos folyamatot klinikailag szimptomatikus és a saját eredményeinkhez hasonlóan aszimptomatikus betegekben is. [125] A PET-pozitív betegekben inhomogén, fokozott FDG-felvételt találtunk, mely jól korrelál a betegség pathofiziológiájával, melyben "foltos" immungyulladásos fókuszokat írnak le. [126]

A PET-pozitív SSc csoportban, az esetek 50 %-ában szignifikánsan magasabb FDG-felvételt és heterogenitás indexet találtunk szemben a PET-negatív és a normál kontrollcsoport eredményeivel. A kimutatott kóros gyulladásos folyamat incidenciája hasonló értéket mutatott, mint Ntusi és munkatársai CMR-vizsgálatában (50 %) [123]. Mavrogeni szintén szív MR alapú vizsgálatában azonban jelentősen alacsonyabb esetszámban igazoltak kardiális érintettséget (10 %), amit a szerzők a T1, T2 mapping technikák és az extracelluláris volumetrikus értékelés hiányával magyaráztak. [122]

A relatív alacsony betegszám miatt bizonyító erejű összehasonlítás PET-pozitív és PET-negatív betegek között talán nem lehetséges, de ennek ellenére néhány markáns különbséget mutattunk ki vizsgálataink során. Nem várt eredmény, hogy minden anti-Sc170-pozitív beteg szív-PET vizsgálata negatív lett, pedig ismert, hogy az anti-Sc170 antitest jelenléte magasabb cardiovasculáris és parenchymális szerv érintettség

rizikójával társul. Azon három beteg esetében, akik alacsony (< 4 mg) methylprednisolone kezelésben részesültek, és mind anti-Sc170-pozitívak voltak, nem igazolódott patológiás FDG-akkumuláció, tehát aktív myocardialis gyulladásra utaló eltérés. Feltételezhető, hogy az alacsony dózisu kortikoszteroid kezelés magyarázza az FDG-PET kép negativitását.

Hasonlóan más szubklinikus myocardialis érintettséget vizsgáló tanulmányokhoz nem találtunk szignifikáns különbséget a PET-pozitív és PET-negatív csoport között a gyulladásos vérkémiail paraméterek és myocardium károsodás paraméterei terántetében sem. [123,124]

Nem találtunk szignifikáns korrelációt a PET-pozitív és PET-negatív betegcsoport között a betegség klinikail mutatóiban: aktivitás index, időtartama, típus ((DcSSc v LcSSc). A munkánk célja azonban az ¹⁸F-FDG-PET/CT alkalmasságának igazolása volt a korail aszimptomatikus kardiális érintettség kimutatására, amit szigorú kardiológiai beválogatási kritériumok szerint valósítottunk meg. A vizsgált betegcsoport így a szisztémás szklerózis szempontjából relatív heterogén betegpopuláció volt. Az eredmények klinikail korrelációjának validálása további, az SSc szempontjából klinikailag homogén betegcsoportokban lehetséges.

Az echokardiográfia nélkülözhetetlen, elsővonalbeli noninvazív képalkotó eljárás a SSc kardiális manifesztációjának kivizsgálásában. Klinikailag manifeszt betegség jele lehet: a falmozgászavar, a csökkent balkamrai ejekciós frakció és a percardiális folyadék és pulmonális hipertensio megjelenése (PAH).

Az echokardiográfia fejlődésével, a szöveti rugalmasság változásán alapuló módszerek megjelenésével (speckle tracking strain), a myocardium regionális kontraktilitás változását nagy érzékenységgel lehet megjeleníteni. Számos STE vizsgálat írta le a balkamrában [127], a jobbkamrában [128] és a bal pitvarban [129] a mechanikus

diszfunkciót, mint a SSc szubklinikus kardiális érintettségének a jelét. Jelen vizsgálatunkban a teljes SSc betegcsoportban csökkent GPLS értéket találtunk, mely jól korrelál a korábban publikált vizsgálatok eredményeivel. [130, 131] Saját vizsgálatunkban a PET-pozitív és PET-negatív betegpopulációban nem különböztek szignifikánsan a GPLS értékek. A GPLS értékek és az FDG-PET/CT kalkulált metabolikus mutatói nem mutattak szignifikáns összefüggést. A regionális, szegmentális eredmények alapján a teljes SSc betegcsoportban valamint a PET-pozitív betegcsoportban a két módszer gyenge szegmentális egyezést mutatott a metabolikus változások és az echokardiográfiás finom mechanikus eltérések között. A két módszer a betegség időbeli evolúciójában, véleményünk szerint különböző fázist jelenít meg. A korai fázisban több tanulmány is hisztológiailag igazolta a gyulladással járó infiltrációt, perivascularis és intersticiális immun- gyulladás jelenlétét. [106, 132] A fokozott glükóz metabolikus aktivitás aktív, foltos immun-mediált gyulladást jelenít meg, míg a csökkent regionalis strain érték a betegség előrehaladtával a foltos fibrózis miatt kialakult következményes mechanikai diszfunkciót mutatja.

Myocardiális gyulladás, mint a szisztémás szklerózis korai kardiális érintettségének potenciális jele mutatható ki ^{18}F -FDG-PET/CT-vel a klinikailag aszimptomatikus betegek jelentős részében. Az ^{18}F -FDG-PET/CT ígéretes, új diagnosztikus eszköz lehet a szisztémás szklerózis kardiális érintettségének korai diagnosztikájában, lehetőséget nyújtva a korai terápia indítására és a szövődmények megelőzésére. Az ^{18}F -FDG-PET/CT és az 2D speckle tracking echokardiográfia más pathofiziológiai folyamatot mutat. Az ^{18}F -FDG-PET aktív gyulladást, a STE a fibrózis következtében kialakult finom mechanikai diszfunkciót jelenít meg.

Hibaforrások

A szisztémás szklerózis ritka betegség, emellett a szigorú beválogatási kritériumok miatt relatív alacsony esetszámot vizsgáltunk. Eredményeinket a gold standard endomyocardiális biopszia eredményeivel nem vetettük össze kockázata, invazív jellege, és relatív alacsony specificitása [118] miatt. A potenciális immun-szuppresszív kezelés “elfedheti” a “low grade” gyulladást, fals negatív eredményt okozhat.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. A kardiológiai vizsgálatok vonatkozásában részletes áttekintést adtam az eljárás előnyeiről. Saját reprezentatív eseteken mutattam be az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat szerepét intrakardiális tumorok kimutatásában, műbillentyű gyulladásos elváltozásában, implantált intrakardiális eszköz infekciójában, illetve szarkoidózisban. Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatok kardiológiai indikációkban történő alkalmazása a mindennapi gyakorlatban egyre gyakrabban kerül előtérbe, és jelenleg más vizsgálómódszerrel nem pótolható klinikai információkat szolgáltat, amely befolyásolhatja a későbbi terápiás döntést.

2-3. Fej-nyak tumoros betegek besugárzástervezésekor a vizsgálatok azt igazolták, hogy miközben az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat alapján történő tumor térfogat kijelölés jól reprodukálható, a hagyományosan csak topo-CT alapján történő kijelöléstől eltérő eredményeket szolgáltat. A metabolikusan aktív tumor határainak a meghatározása is javasolt a tumor hatékony és a környező szerveket megkímélő besugárzásának a megtervezéséhez.

4-5. Vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy kardiológiailag aszimptomatikus betegekben is ki lehet mutatni kórosan emelkedett FDG-felvételt a szisztémás szklerózisban szenvedő betegek szívizomzatában. A ^{18}F -FDG-PET/CT metabolikus értékei nem mutattak szignifikáns korrelációt a myokardiális strain paraméterekkel. Az eredmények jól reprezentálják a betegség kettős természetét: a metabolikus eltéréseket szubklinikus gyulladásos manifesztációnak tartjuk, míg a csökkent strain echokardiográfiás jelek a fibrózis okozta finom mechanikus eltéréseket jelenítik meg.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek Prof. Dr. Pávics Lászlónak, aki felkeltette érdeklődésemet a nukleáris medicina iránt és mindvégig támogatta szakmai fejlődésemet és tudományos munkámat. Köszönöm Dr. Hideghéty Katalin tanárnőnek az örök optimizmusát, ami sokat segített a rögös úton. Köszönöm Prof. Dr. Kovács Lászlónak és Dr. Hemelein Ritának az SZTE Reumatológiai Klinika, Prof. Dr. Varga Albertnek, Dr. Ágoston Gergelynek az Családorvosi Tanszék és Dr. Sággy Lászlónak II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ munkatársainak az eredményes közös munkát. Szeretném megköszönni a Nukleáris Medicina Intézetben az összes munkatársamnak a támogatást. Végül, de nem utolsósorban külön köszönettel tartozom családomnak, akik türelemmel viselték munkámat, és férjemnek Dr. Nagy Ferenc Tamásnak is hálával tartozom, mert folyamatos támogatása és segítsége nélkül nem jöhetett volna létre ez a disszertáció.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Jones T. The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1996; 23: 807–813.
2. Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2017; 4: 011013.
3. Seemann MD. PET/CT: fundamental principles. *Eur J Med Res*. 2004; 9: 241-6.
4. Wang YT, Edison P. Tau Imaging in Neurodegenerative Diseases Using Positron Emission Tomography. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19:45. doi: 10.1007/s11910-019-0962-7.
5. Bergeret S, Charbit J, Ansquer C, Bera G, Chanson P, Lussey-Lepoutre C. Novel PET tracers: added value for endocrine disorders. *Endocrine*. 2019; 64: 14-30.
6. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010; 31: 496-505.
7. Gallivanone F, Della Rosa PA, Castiglioni I. Statistical Voxel-Based Methods and [¹⁸F]FDG PET Brain Imaging: Frontiers for the Diagnosis of AD. *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13: 682-94.
8. Yiyang Liu, Ghesani NV, Zuckier LS Physiology and Pathophysiology of Incidental Findings Detected on FDG-PET Scintigraphy. *Seminars in Nuclear Medicine* 2010; 40: 294–315.
9. Henrik Petersen, Paw Christian Holdgaard, Poul Henning Madsen, Lene Meldgaard Knudsen, Dorte Gad, Anders Eggert Gravgaard et al.: FDG PET/CT in cancer: comparison of actual use with literature-based recommendations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43: 695–706.

10. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. (2008) Head and neck cancer. *Lancet* 2008; 371:1695–1709.
11. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. (2010) EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008; 21 Suppl 5:184–6.
12. Grégoire V, Chiti A. Molecular imaging in radiotherapy planning for head and neck tumors. *J Nucl Med.* 2011; 52: 331-4.
13. Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX et al. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. *Nucl Med Commun.* 2008; 29: 791-802.
14. Rodrigues RS, Bozza FA, Christian PE, Hoffman JM, Butterfield RI et al. Comparison of whole-body PET/CT, dedicated high-resolution head and neck PET/CT, and contrast-enhanced CT in preoperative staging of clinically M0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med* 2009; 50:1205-13.
15. Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A et al. Does ¹⁸F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med* 2009; 50:24-9.
16. Nelissen C, Sherriff J, Jones T, Guest P, Colley S et al. The Role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Head and Neck Cancer after Radical Chemoradiotherapy: a Single Institution Experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29:753-759.
17. Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D, Ramshaw JE, Lin P. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with head and neck cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008; 49:1593-600.

18. Grégoire V, Langendijk JA, Nuyts SJ. Advances in Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Clin Oncol* 2015; 33:3277-84.
19. Chen YJ, Rath T, Mohan S. PET–Computed Tomography in Head and Neck Cancer: Current Evidence and Future Directions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2018; 26:37-49.
20. Awan MJ, Siddiqui F, Schwartz D, Yuan J, Machtay M et al. Application of positron emission tomography/computed tomography in radiation treatment planning for head and neck cancers. *World J Radiol* 2015; 28: 382-93.
21. J. Yoo, S. Henderson, C. Walker-Dilks: Evidence-based Guideline Recommendations on the Use of Positron Emission Tomography Imaging in Head and Neck Cancer, *Clinical Oncology* 2013; 25: e33-e66.
22. Mendenhalls WM, Hinerman RW, Amdur RK, Malyapa RS, Lansford CD, Werning JW, Villaret DB. Postoperative Radiotherapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Clin Med Res.* 2006;4: 200-8.
23. Tol JP, Delaney AR, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WF. Evaluation of a knowledge-based planning solution for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91: 612-20.
24. Grégoire V, Chiti A. Molecular imaging in radiotherapy planning for head and neck tumors. *J Nucl Med.* 2011; 52: 331-4.
25. Hideghéty K, Cserhádi A, Besenyi Zs, Zag L, Gaál Sz, Együd Zsófia et al. ¹⁸FDG-PET/CT szerepe fej-nyak daganatok kezelésében és sugárterápiás tumortérfogat meghatározásban – Az SZTE Onkoterápiás Klinika eredményeinek értékelése. *Magyar Onkológia* 2015; 59: 103-110.
26. Jones T. The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1996; 23: 807–813.

27. Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. FDG PET/CT in infection and inflammation--current and emerging clinical applications. *Clin Radiol*. 2015; 70: 787-800.
28. Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, et al. Joint SNMMI-ASNC Expert Consensus Document on the Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in Cardiac Sarcoid Detection and Therapy Monitoring. *J Nucl Med*. 2017; 58: 1341-1353.
29. Taegtmeyer H. Tracing cardiac metabolism in vivo: one substrate at a time. *J Nucl Med*. 2010; 51: 80S–87S.
30. Harisankar CN, Mittal BR, Agrawal KL, et al. Utility of high fat and low carbohydrate diet in suppressing myocardial FDG uptake. *J Nucl Cardiol*. 2011; 18: 926–936.
31. Gormsen LC, Christensen NL, Bendstrup E, et al. Complete somatostatin-induced insulin suppression combined with heparin loading does not significantly suppress myocardial ¹⁸F-FDG uptake in patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2013; 20: 1108–1115.
32. Patel H, Mazur W, Williams KA, et al. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med*. 2018; 28: 24-37.
33. Anagnostopoulos C, Georgakopoulos A, Pianou N, et al. Assessment of myocardial perfusion and viability by positron emission tomography. *Int J Cardiol*. 2013; 167: 1737-1749.
34. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1617-1625.
35. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40: 87-165.

36. Simor T. Kardiovaszkuláris MRI. In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B. (szerk.) Kardiológia. Alapok és irányelvek. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2010; pp. 117-143.
37. McLean DS, Anadiotis AV, Lerakis S. Role of echocardiography in the assessment of myocardial viability. *Am J Med Sci.* 2009; 337: 349-354.
38. Kirschner R, Pécsvárady Z, Bedros JR, et al. Dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with peripheral artery disease. [Dobutaminterheléses szív mágneses rezonanciás vizsgálat alsó végtagi érszűkületben szenvedő betegeken.] *Orv Hetil.* 2011; 152: 285-291. [Hungarian]
39. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, et al. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 219-228.
40. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, et al. Cardiac metastases. *J Clin Pathol.* 2007; 60: 27-34.
41. C Chiles, PK Woodard, FR Gutierrez, et al. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging. *Radiographics.* 2001; 21: 439-449.
42. Lichtenberger JP, Reynolds DA, Keung J, et al. Metastasis to the Heart: A Radiologic Approach to Diagnosis With Pathologic Correlation. *Am J Roentgenol.* 2016; 207: 764-772.
43. Kutyifa V, Merkely B, Pozsonyi Z, et al. Intracardiac echocardiography-guided cardiac tumor mass biopsy. [Intracardialis echokardiográfia-vezérelt cardialis tumormassza-biopszia.] *Orv Hetil.* 2008; 149: 1857-1859. [Hungarian]
44. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using ¹⁸F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2012; 53: 856-863.
45. Nensa F, Tezgah E, Poeppel TD, et al. Integrated ¹⁸F-FDG PET/MR imaging in the assessment of cardiac masses: a pilot study. *J Nucl Med.* 2015; 56: 255-260.

46. Saponara M, Ambrosini V, Nannini M, et al. ^{18}F -FDG-PET/CT imaging in cardiac tumors: illustrative clinical cases and review of the literature. *Ther Adv Med Oncol*. 2018; 10: 1758835918793569.
47. Lengyel M. Diagnosis, treatment and prevention of infective endocarditis. [Az infektív endocarditis diagnózisa, kezelése és prevenciója.] *Orv Hetil*. 2010; 151: 613-620. [Hungarian]
48. Saraste A, Knuuti J. Guidelines in review: Comparison of ESC and AHA guidance for the diagnosis and management of infective endocarditis in adults. Are the differences clinically relevant? The European perspective. *J Nucl Cardiol*. 2019; 26: 309-312.
49. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36: 3075-3128.
50. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, et al. Meta-analysis of ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2017. doi: 10.1007/s12350-017-1092-8. [Epub ahead of print]
51. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 2374-2382.
52. Maytin M, Jones SO, Epstein LM. Long-term mortality after transvenous lead extraction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5: 252-257.
53. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017; 14: e503-e551.

54. Bongiorni MG, Burri H, Deharo JC et al. 2018 EHRA expert consensus statement on lead extraction: recommendations on definitions, endpoints, research trial design, and data collection requirements for clinical scientific studies and registries: endorsed by APHRS/HRS/LAHRs. *Europace*. 2018; 20: 1217. doi: 10.1093/europace/euy050. [Epub ahead of print]
55. DeSimone DC, Sohail MR. Approach to Diagnosis of Cardiovascular Implantable-Electronic-Device Infection. *J Clin Microbiol*. 2018; 56: e01683-e01717.
56. Mahmood M, Kendi AT, Farid S, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device infections: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2017. doi: 10.1007/s12350-017-1063-0. [Epub ahead of print]
57. Erba PA, Lancellotti P, Vilacosta I, et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45: 1795-1815.
58. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. metropolitan population. *Respir Med*. 2012; 106: 893–899.
59. Iannuzzi M C, Rybicki B A, Teirstein A S. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2153–2165.
60. Sejben I, Som Z, Cserni G. Sudden cardiac death due to sarcoidosis. [Hirtelen szívhalál sarcoidosis következtében.] *Orv Hetil*. 2017; 158: 1067-1070. [Hungarian]
61. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1305–1323.
62. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2007; 28: 3076–3093.

63. Kullmann T, Simor T, Tóth L, et al. New diagnostic methods of sarcoidosis in Hungary: labial biopsy and cardiac MRI. [Új lehetőségek a sarcoidosis diagnosztikájában Magyarországon: Ajakbiopszia és szív-MRI.] *Orv Hetil.* 2006; 147: 315-320. [Hungarian]
64. Youssef G, Leung E, Mylonas I, et al. The use of ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med.* 2012; 53: 241–248.
65. Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 329-336.
66. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2636-2648.
67. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1475-1487.
68. Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 1800-1811.
69. Takano H, Nakagawa K, Ishio N, et al.: Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Cardiol* 2008; 130: e11-e13.
70. Redureau E, Lairez O, Hitzel A, et al. Can positron emission tomography be useful to manage systemic sclerosis cardiac involvement? *J Nucl Cardiol* 2017; 24: 1814-1815.

71. Besenyi Z, Ágoston G, Hemelein R, et al. Detection of myocardial inflammation by ¹⁸F-FDG-PET/CT in patients with systemic sclerosis without cardiac symptoms: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Dec 7. [Epub ahead of print]
72. Nensa F, Kloth J, Tezgah E, et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: Comparison to CMR using integrated PET/MRI. *J Nucl Cardiol*. 2018; 25: 785-794.
73. Lee KS, Kronbichler A, Eisenhut M, Lee KH, Shin JI. Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases: An integrated view for the treating physicians. *Autoimmun Rev*. 2018; 17: 201-214.
74. Generali E, Folci M, Selmi C, Riboldi P. Immune-Mediated Heart Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:145-171.
75. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015; 36: 482-9c.
76. Johnson SR: New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 32.
77. Valentini G, Iudici M, Walker UA et al.: The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 270-276.
78. D'Agostino RB SR, Vasan RS, Pencina MJ et al.: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-53.
79. Dorbala S, DI Carli MF, Delbeke D et al.: SNMMI/ASNC/SCCT guideline for cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2013; 54: 1485-507.
80. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al.: American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized

myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18: 539-42.

81. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al.: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2015; 16: 233-70.

82. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH: Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(2): 185-91.

83. Yang J, Beadle BM, Garden AS, Schwartz DL, Aristophanous M. A multimodality segmentation framework for automatic target delineation in head and neck radiotherapy. *Med Phys*. 2015; 42: 5310-5320.

84. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: Comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004; 233: 93–100.

85. Magalhaes JC, Ksperts N, Kooij N, van den Berg C, Terhaard C et al. Validation of imaging with pathology in laryngeal cancer: accuracy of the registration methodology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 Supplement:S29.

86. Huang Z, Feng Y, Lo S, Ju AW, Yuh K et al. Tumor volume delineation in head and neck cancer with Imaging Modalities: CT, PET, MRI, compared with pathological tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014, 90 Supplement: S533.

87. Riegel AC, Berson AM, Destian S, Ng T, Tena LB, Mitnick RJ, Wong PS Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using CT and PET/CT fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 726-32.

88. Goerres WG, Schulthless GK, Steinert HC Why most PET of lung and head-and-neck cancer will be PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 66-71.
89. Heron DE, Andrade RS, Flickinger J, Johnson J, Agarwala SS, Wu A et al. Hybrid PET-CT simulation for radiation treatment planning in head-and-neck cancers: a brief technical report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 :1419-24.
90. Paulino Ac, Koshy M, Howell R, Schuster D, Davis LW. (2005) Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and- neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61:1385-92.
91. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 853-63.
92. Yang SN, Chiou YR, Zhang GG, Chou KT, Huang TC. The clinical outcome correlations between radiation dose and pretreatment metabolic tumor volume for radiotherapy in head and neck cancer: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e7186.
93. Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Katsuragawa S, and Shiraishi S et al. Impact of FDG-PET /CT fused imaging on tumor volume assessment of head-and-neck squamous cell carcinoma: intermethod and interobserver variations. *Acta radiol*. 2008; 49: 693-9.
94. Vinod SK, Min M, Jameson MG, Holloway LC. A review of interventions to reduce inter-observer variability in volume delineation in radiation oncology. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016; 60: 393-406.
95. Anderson CM, Sun W, Buatti JM, Maley JE, Policeni B, Mott SL et al. Interobserver and intermodality variability in GTV delineation on simulation CT, FDG-PET, and MR images of head and neck cancer *J Radiat Oncol*. 2014;1:006.

96. Yiyan Liu, Ghesani NV, Zuckier LS Physiology and Pathophysiology of Incidental Findings Detected on FDG-PET Scintigraphy. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2010; 40: 294–315.
97. Riegel AC, Berson AM, Destian S, Ng T, Tena LB et al. Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using CT and PET/CT fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65:726-32.
98. Heron DE, Andrade RS, Flickinger J, Johnson J, Agarwala SS et al. Hybrid PET-CT simulation for radiation treatment planning in head-and-neck cancers: a brief technical report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1419-24.
99. Shivakumar G, Sarbani GL, Jai P, Suresh C, Venkatesh et al. Interobserver Variability in the Delineation of Gross Tumour Volume and Specified Organs-at-risk During IMRT for Head and Neck Cancers and the Impact of FDG-PET/CT on Such Variability at the Primary Site. *J of Med Imaging and Radiat Scienc* 2017; 48: 184-192.
100. Lee JA. Segmentation of positron emission tomography images: some recommendations for target delineation in radiation oncology. *Radiother Oncol*. 2010; 96:302-7.
101. Cohade C Altered Biodistribution on FDG-PET with emphasis on brown fat and insulin effect. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2010; 40: 283-293.
102. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428-40.
103. Mueller KA, Mueller II, Eppler D et al.: Clinical and histopathological features of patients with systemic sclerosis undergoing endomyocardial biopsy. *PLoS One*. 2015; 10 e0126015.

104. Carette S, Turcotte J, Mathon G: Severe myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1985; 12: 997–999.
105. Clemson BS, Miller WR, Luck JC, Feriss JA: Acute myocarditis in fulminant systemic sclerosis. *Chest* 1992; 101: 872–874.
106. Ramalho AR, Costa S, Silva F, Donato P, Franco F, Pêgo GM: Autoimmune myocarditis in systemic sclerosis: an unusual form of scleroderma heart disease presentation. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 365-370.
107. Gyllenhammar T, Kanski M, Engblom H et al.: Decreased global myocardial perfusion at adenosine stress as a potential new biomarker for microvascular disease in systemic sclerosis: a magnetic resonance study. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 16.
108. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G et al.: Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 526–535.
109. Thuny F, Lovric D, Schnell F et al.: Quantification of myocardial extracellular volume fraction with cardiac MR imaging for early detection of left ventricle involvement in systemic sclerosis. *Radiology* 2014; 271: 373-80.
110. Spethmann S, Rieper K, Riemekasten G et al.: Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle. *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12: 13.
111. Ntusi NAB, Piechnik SK, Francis JM et al.: Diffuse Myocardial Fibrosis and Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Insights From CMR T1 Mapping. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 526-536.
112. Hinojar R, Foote L, Sangle S et al.: Native T1 and T2 mapping by CMR in lupus myocarditis: Disease recognition and response to treatment. *Int J Cardiol* 2016; 222: 717-726.

113. Biesbroek PS, Heslinga SC, Konings TC et al.: Insights into cardiac involvement in ankylosing spondylitis from cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2017; 103: 745-752.
114. Greulich S, Mayr A, Kitterer D et al.: T1 and T2 mapping for evaluation of myocardial involvement in patients with ANCA-associated vasculitides. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 6.
115. Lurz P, Eitel I, Adam J et al.: Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 513-24.
116. Kircher M, Lapa C: Novel Noninvasive Nuclear Medicine Imaging Techniques for Cardiac Inflammation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2017; 10: 6.
117. Hulten E, Aslam S, Osborne M: Cardiac sarcoidosis—state of the art review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016; 6: 50–63.
118. Kadkhodayan A, Chareonthaitawee P, Raman SV, Cooper LT: Imaging of Inflammation in Unexplained Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 603-17.
119. Ozawa K, Funabashi N, Daimon M et al.: Determination of optimum periods between onset of suspected acute myocarditis and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of inflammatory left ventricular myocardium. *Int J Cardiol* 2013; 169: 196-200.
120. Takano H, Nakagawa K, Ishio N et al.: Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Cardiol* 2008; 130: e11-3.
121. Piriou N, Sassier J, Pallardy A, Serfaty JM, Trochu JN: Utility of cardiac FDG-PET imaging coupled to magnetic resonance for the management of an acute myocarditis with non-informative endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 574.

122. Redureau E, Lairez O, Hitzel A, Pugnet G: Can positron emission tomography be useful to manage systemic sclerosis cardiac involvement? *J Nucl Cardiol* 2017; 24: 1814-1815.
123. Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM et al.: Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis - a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 21.
124. Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Karabela G et al.: Silent myocarditis in systemic sclerosis detected by cardiovascular magnetic resonance using Lake Louise criteria. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 187.
125. Perel-Winkler A, Bokharsi S, Perez-Recio T, Zartoshti A, Askanase A, Geraldino-Pardilla L: Myocarditis in systemic lupus erythematosus diagnosed by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Lupus Sci Med* 2018; 5: e000265.
126. Sevdalina L: Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol* 2014; 6: 993–1005.
127. Guerra F, Stronati G, Fischietti C, Ferrarini A, Zuliani L, Pomponio G et al.: Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 1598-1606.
128. Sebastian Schattke, Fabian Knebel, Andrea Grohmann, Henryk Dreger, Friederike Kmezik, Gabriela Riemekasten et al.: Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound* 2010; 8: 3.
129. Agoston G, Gargani L, Miglioranza MH, Caputo M, Badano LP, Moreo A et al. Left atrial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014; 12: 30.

130. Guerra F, Stronati G, Fischietti C, Ferrarini A, Zuliani L, Pomponio G et al. Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 1: 2047487318786315.
131. El-Shafie MM, Salem SS, Moghazi AA: Left ventricular myocardial ischemia in collagen disease associated with pulmonary hypertension: an evaluation by rest-stress gated SPECT and coronary angiography. *Nucl Med Commun* 2011; 32: 641-8.
132. Champion HC: The Heart in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 181–90.

ÖSSZEFOGLALÁS

Magyar nyelvű összefoglaló

A hibrid képalkotó módszerek az utóbbi időben forradalmasították a nukleáris medicinát. A PET és SPECT eljárások kombinálása a CT technikával egyre szélesebb körben terjed, de az MRI módszerek is betörték az egyidejű egészséges PET hibrid technikák közé. Az egyik leggyakrabban alkalmazott PET/CT eljárás az FDG-t használja radiofarmakonként. Az ^{18}F -FDG-PET/CT -t manapság a különböző daganatos betegségek vizsgálatában alkalmazzák sikerrel.

Értekezésemben a ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatok több a konvencionális onkológiai alkalmazástól eltérő klinikai lehetőségeit foglaltam össze.

A munka első részében a módszer általános jellegzetességeinek a bemutatását követően a szívvizsgálatokkal összefüggő sajátságokat elemeztem. A módszertan tekintetében kiemeltem azokat a betegelőkészítéssel kapcsolatos kivánalmakat melyek a glükóz anyagcserezavarok szíven belüli megjelenítését teszik lehetővé. A kardiológiai vizsgálatok vonatkozásában részletes áttekintést adtam az eljárás előnyeiről. Saját reprezentatív eseteken mutattam be az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat szerepét intrakardiális tumorok kimutatásában, műbillentyű gyulladással elváltozásában, implantált intrakardiális eszköz fertőzésében, illetve szarkoidózisban. Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatok kardiológiai indikációkban történő alkalmazása a mindennapi gyakorlatban egyre gyakrabban kerül előtérbe, és jelenleg más vizsgálómódszerrel nem pótolható klinikai információkat szolgáltat illetve alapvetően befolyásolja a későbbi terápiás döntést.

A következő fejezetben az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatok besugárzástervezésben betöltött szerepével kapcsolatos vizsgálatainkról számoltam be. A fej-nyaki daganatok komplex

ellátásában a sugárterápiának központi szerepe van. A besugárzó berendezések fejlődésével egyre pontosabb célzott kezelésekre van lehetőség. A precíz céltérfogat meghatározás ezért kiemelt jelentőségű. Hetven fej-nyak tumoros beteg vizsgálati eredményeit dolgoztam fel. Minden betegben CT alapú és ^{18}F -FDG-PET/CT alapú besugárzástervezés történt. A betegek azonos és jól reprodukálható pozicionálásához termoplasztikus maszkrögzítést alkalmaztunk. A makroszkópos tumor térfogat meghatározását manuálisan független értékelők végezték. A különböző eljárások alapján meghatározott tumor volumen értékek eltéréseit betegenként elemeztük. Külön vizsgáltuk a kijelölt elváltozások geometriai eltéréseit is. A módszer reprodukáltságának ellenőrzésére 16 betegből álló alcsoportot hoztunk létre. Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat alapján végzett tumor térfogat meghatározást három független szakértő is elvégezte és meghatároztuk az interobszerver variabilitást. Az egyik megfigyelő a kijelölést, randomizálva az eseteket, két további alkalommal megismételte. Az eltérések alapján az intraobszerver varianciát határoztam meg. Eredményeim alapján a CT és az ^{18}F -FDG-PET/CT alapján kijelölt tumortérfogatok 99%-ban különböztek egymástól. A 10 %-nál nagyobb eltéréseket az esetek 84%-ban tapasztaltuk. Bebizonyosodott, hogy a 37 cm^3 -nél kisebb tumoroknál a CT alul, az annál nagyobbaknál a CT felülbecsüli a valósághoz közelebb álló metabolikusan aktív tumorméretet. A geometriai egyezés mindeközben viszonylag jó volt (metszet/unió=0,44). A különböző értékelők tumor térfogat értékei illetve az azonos értékelő ismételt kijelöléseinek az eredményei lényegesen nem tértek el egymástól. Az értékelők között relatíve nagyobb eltérést a kisebb tumoroknál tapasztaltunk, a geometriai egyezés összességében jó (0,68) volt. A vizsgálatok azt igazolták, hogy miközben az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat alapján történő tumor térfogat kijelölés jól reprodukálható, a hagyományosan csak topoCT alapján történő kijelöléstől eltérő eredményeket szolgáltat. A metabolikusan aktív tumor

határainak a meghatározása javasolt a tumor hatékony és a környező szerveket megkímélő besugárzásának a megtervezéséhez.

Az értekezés harmadik fő témáját a szisztémás szklerózisban végzett vizsgálatok alkotják. A szisztémás szklerózis az autoimmun reumatológiai betegségek közé tartozik. A betegség több szervet is érint melyek közül a szív érintettsége a beteg életkilátásai szempontjából döntő jelentőségű. A kardiális szövődmények megelőzése szempontjából a korai diagnózis kiemelt fontosságú. Vizsgálataimba 16 szisztémás szklerózisban szenvedő és 9 kontroll egyént vontunk be. A vizsgált személyek megelőző részletes kardiológiai vizsgálata során a szív érintettségére utaló jelet nem találtak. A kardiológiai standard előkészítést követően ^{18}F -FDG-PET/CT és 24 órán belül konvencionális és 2D Speckle tracking echokardiográfia történt. Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatokat vizuálisan és PMOD 3.704 szoftverrel kvantitatívan is értékeltük, 17 szegmentumos standard myokardium modell szerint. Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatok vizuális értékelése során a kontroll csoportban kóros szívizom FDG-felvételt nem láttunk. A szisztémás szklerózis miatt vizsgált esetek felében emelkedett myokardiális FDG- dúsulást észleltünk, 6/16 betegben fokális, 2/16-ban fokális és diffúz halmozással. Kvantitatívan az FDG-felvétel (SUV) a kontroll csoportban $1,81 \pm 0,26$ g/ml, szisztémás szklerózisban $3,023 \pm 0,2$ g/ml volt ($p < 0,05$). A referencia vér-pool aktivitások SUV-ja $1,85 \pm 0,27$ és $2,1 \pm 0,56$ g/ml-nek (NS) adódott. A heterogenitási index a kontrollok esetekben $0,05 \pm 0,02$ a szisztémás szklerózisban $0,095 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). A vizuálisan PET-pozitív csoportban a kvantitatív értékek szignifikánsan különböztek a kontrolloktól, míg a PET-negatív esetek a kontrollokkal megegyeztek. A laboratóriumi paraméterek, a betegség fokális vagy diffúz típusa, betegség aktivitás indexe, időtartama és az echokardiográfias paraméterek (konvencionális és a globális longitudinális peak strain) az FDG-felvétel mértékétől függetlennek bizonyultak. Vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy kardiológiailag

aszimptomatikus betegekben is ki lehet mutatni kórosan emelkedett FDG-felvételt a szisztémás szklerózisban szenvedő betegek szívizomzatában. A ^{18}F -FDG-PET/CT metabolikus értékei nem mutattak szignifikáns korrelációt a myokardiális strain paraméterekkel. Az eredmények jól reprezentálják a betegség kettős természetét: a metabolikus eltéréseket szubklinikus gyulladásos manifesztációnak tartjuk, míg a csökkent strain echokardiográfiás jelek a fibrózis okozta finom mechanikus eltéréseket jelenítik meg.

Summary

Over the past decades ^{18}F -FDG-PET/CT imaging, the most widely used hybrid method has been recognized as an indispensable tool in the diagnosis, staging and treatment monitoring of cancer. This modern imaging technique combining functional and morphologic information has approved indications not only in oncology but in clinical cardiology and rheumatology as well.

In the first part of the dissertation the specific requirements of patient preparation and image acquisition protocol for cardiac ^{18}F -FDG-PET/CT are discussed and analyzed. Relevant literature of indications in cardiology are reviewed, in cases highlighted by own examinations while placing special emphasis on inflammatory disorders involving the heart. This relatively newer class of indications includes prosthetic valve endocarditis, cardiac implantable device infection, myocardial inflammation of varying origin such as sarcoidosis. ^{18}F -FDG-PET/CT appears to be particularly useful in differential diagnosis of cases where standard investigation is non-diagnostic or equivocal.

Modern oncologic care utilizes ^{18}F -FDG-PET/CT imaging not only in cancer detection, diagnosis and staging, but also during radiation therapy planning. Aims of the second part of the dissertation were to assess and compare gross tumor volume delineation by use of

positron emission tomography and conventional CT without contrast in head-neck cancer patients. Intra- and interobserver and intermodality variation analysis was performed as well. 70 oncologic patients with primary head-neck cancer were enrolled in the study. Within 3 weeks CT and ^{18}F -FDG-PET/CT image acquisition was completed in the same patient position using thermoplastic fixation. In 16 patients 3 independent physicians delineated manually 20 different sized solid tumors on PET/CT scans to determine inter- and intraobserver variability. For radiotherapy planning delineation of target volumes were carried out manually both on conventional CT based topometric slices and ^{18}F -FDG-PET/CT images. Radiotherapy target volume was calculated (GTV-cm^3) using both modalities, numerical and geometrical comparisons were assessed. In regards to intra- and interobserver variability no significant variation across physicians was found (intraclass correlation coefficient: 0.99 and 0.97). Total population radiotherapy target volume as assessed by ^{18}F -FDG-PET/CT differed in 99 % from target volumes calculated by CT. According to metabolic information the target volume was greater in 12 cases (18 %) and smaller in 58 cases (82 %). The difference in the percentage of volumes was higher than 10% in 59 out of 70 patients (84% of all patients). Significant differences were found between CT and PET/CT based tumor volume. To further examine the effects of tumor size on differences in radiation therapy target volumes delineated by ^{18}F -FDG PET/CT and CT a cut-off value of $37 \text{ cm}^3 \text{ GTV}_{\text{CT}}$ was established. In all patients where GTV_{CT} was higher than 37 cm^3 ($n=32$) GTV_{CT} was larger than $\text{GTV}_{\text{PET-CT}}$

In conclusion manual tumor contouring of ^{18}F FDG-PET/CT images provides excellent intra- and interobserver reliability in head and neck cancer patients. CT based morphologic information compared to ^{18}F -FDG-PET/CT overestimates the tumor volume in larger lesions and may underestimate it in smaller target lesions during radiation therapy planning. The differences in the results of functional imaging studies and the CT

scans are not merely due to the differences in the size, but to the geometrical differences in the morphology of tumor volume and position.

Systemic sclerosis (SSc) is a rare, chronic, progressive systemic connective tissue disease characterized by microvascular dysfunction, immune-mediated inflammation and fibrosis with multi organ involvement. Primary cardiac manifestation is a common complication of systemic sclerosis with poor prognosis. Aim of the third part of the dissertation was to detect potential myocardial inflammation present in asymptomatic SSc patients by ^{18}F -FDG-PET/CT and to investigate its relationship to early signs of myocardial dysfunction as detected by 2D speckle tracking echocardiography (2DSTE). To the best of our knowledge, this was the first study to investigate early stage myocardial involvement in systemic sclerosis patients with ^{18}F -FDG-PET/CT. Sixteen consecutive patients with systemic sclerosis and 9 control patients without clinical evidence of cardiac involvement were enrolled in the study. On ^{18}F -FDG-PET/CT acquired images blood-pool normalized SUV ratio and heterogeneity index (HI: standard deviation of SUV divided with mean SUV) were calculated. Within 24 hours all SSc patients underwent 2DSTE strain analysis. Eight of 16 SSc patients were found to be visually PET-positive and showed significantly higher myocardial ^{18}F -FDG SUV ratio (1.78 ± 0.74 vs. 0.98 ± 0.03 ; $p < 0.05$) and heterogeneity index (0.13 ± 0.02 vs. 0.05 ± 0.02 ; $p < 0.001$) as compared to the control group. ^{18}F -FDG-PET/CT derived values did not differ significantly between visually PET-negative (8/16) and control patients (SUV ratio: 0.98 ± 0.05 vs. 0.98 ± 0.03 ; HI: 0.05 ± 0.01 vs. 0.05 ± 0.02). No significant differences were detected between the two groups in regards to clinical characteristics and laboratory parameters. No correlations were found between ^{18}F -FDG-PET/CT derived values and type of SSc, disease activity scores, disease duration and laboratory indices of inflammation or cardiac involvement and echocardiographic parameters. Global left ventricular longitudinal strain values did

not differ significantly between PET-positive and negative patients ($17.18 \pm 3.49\%$ vs. $17.59 \pm 3.65\%$). These differing results between ^{18}F -FDG-PET/CT and 2D speckle tracking echocardiography strain analysis maybe explained by the two different phases of disease evolution is SSc. The results capture the dual nature of the disease: pathological glucose uptake representing early immune mediated inflammation and lower strain values representing subtle mechanical changes caused by fibrosis.