

**Multiparametrikus MR vizsgálat prognosztikai
és prediktív faktorokat meghatározó szerepe
fej-nyaki tumoroknál, valamint a kismedence
főbb daganat csoportjaiban**

Dr Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet

Képalkotói és Intervenciós Radiológiai Osztály

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS

Képalkotói vizsgálatok az onkológiában

2. CÉLKITŰZÉSEK

3. FEJ-NYAKI DAGANATOK

3.1 A képalkotók szerepe a fej-nyaki daganatok stádiumának meghatározásában-TNM által meghatározott morfológiai prognosztikai faktorok vizsgálatában

A tumor terjedés meghatározása orrgarat daganatainál, a CT és az MR szerepe

Képalkotók szerepe pajzsmirigyrák stádiumának vizsgálatában

Angiográfia szerepe medulláris pajzsmirigy carcinoma máj áttéteinek kimutatásában

3.2 Képalkotók szerepe a terápia hatékonyságának meghatározásában - az új terápiás stratégiák elvárásai szerint

Képalkotók szerepe sugar- és gyógyszeres terápiában

A dinamikus kontraszthalmozó MRI paraméterek, biomarkerek, értékelése fej-nyaki lézióknál, 3 Tesla MR berendezéssel

3.3 Ismeretlen primer tumor vizsgálata

A multiparametrikus 3T MRI és az FDG-PET/CT jelentősége ismeretlen eredetű nyaki nyirokcsomó metasztázisnál - primer tumor kimutatása céljából

4. NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOK

A preoperatív MRI értéke endometrium carcinoma lokális stádiumának megítélésében

5. RECTUM DAGANATAI

MRI szerepe az anus carcinoma stádiumának meghatározásában, és a terápia megválasztásában

7. EREDMÉNYEK

8. Disszertáció alapját képező saját irodalomból kiemelve

9. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

1. BEVEZETÉS

Képalkotó vizsgálatok az onkológiában (K5, K7, K8, K12, K13, K14, K15, K16)

A radiodiagnosztika utóbbi években ugrásszerűen megnőtt klinikai jelentősége egyrészt a rákbetegség incidenciájának növekedésével függ össze, másrészt az új terápiás lehetőségek alkalmazásával, ami a korszerű képalkotó módszerek felmérése-, kontrollja mellett történik.

Az **onco-radio-diagnosztika a radiológián belül speciális terület**, egyre nagyobb a társadalmi jelentősége, az onkológiai diagnosztikus és terápiás algoritmus minden fázisában részt vesz. A képalkotó vizsgáló módszerek tumor morfológiai prognosztikai faktorokat határoznak meg a tumor méretét, a tumoros invázió mélységét a környező szövetek érintettségét, a nyirokcsomók állapotát és a távoli metasztázisokat.

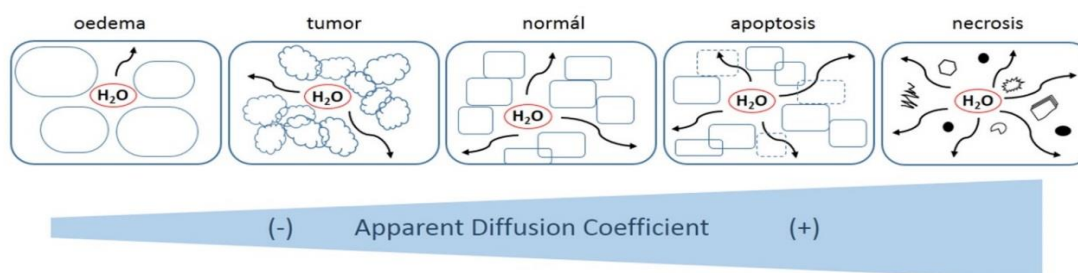
A technika fejlődésével a daganat képalkotói diagnosztikája nagy fejlődésen ment át a terápiájukhoz hasonlóan. A digitális réteg képalkotó módszerek közül a komputertomográfia (CT), ultrahang- (UH), mágneses rezonanciás-vizsgálat (MRI) és a pozitron emissziós tomográfia-CT (PET/CT) hatalmas lehetőségek a daganat korai kimutatásában, a stádium meghatározásában, a terápiás hatékonyság vizsgálatában, a beteg követésében, a recidívák korai felfedezésében és pontosabb leírásában. (9, 10, 12, 18, 21, 23)

Az **anatómiai képalkotó módszerek** (RTG, angiográfia, UH, CT, MRI) jobbra csak előrehaladott tumoros folyamatot tudnak detektálni. A **funkcionális képalkotó módszerek** (izotóp, singl photon emissziós CT=SPECT, PET/CT, MR-spektroszkópia, Dinamikus-MR, Diffúziós-MR, stb) a diffúziós-, perfúziós-, permeabilitási viszonyok, metabolikus elváltozások molekuláris szinten zajló biokémiai folyamatainak megjelenítését teszik lehetővé. A kutatások eredményei arra utalnak, hogy a molekuláris- és mikroszkopikus képalkotók feladata lesz a daganatok individuális folyamatainak non-invazív kimutatása, ábrázolása.

Az **MR technika nyújtja a legszélesebb platformot**, ahol ugyanazon a készüléken ionizáló sugárzás nélkül, egyszerre többféle mérés mód alkalmazásával a kiváló anatómiai felbontás mellett szöveti analízis is végezhető, és a tumor eredetére, összetételére vonatkozó biológiai folyamatok mérhetők, akár kontrasztanyag adása nélkül is. A technika fejlődésével, a magas térerejű (3 Tesla) gépek elterjedésével, a speciális, gyorsabb mérés módokkal, magasabb térbeli felbontást nyújtó felületi tekercsek használatával, szövet specifikus kontrasztanyagok (pl. hepatocita-, RES specifikus) alkalmazásával a vizsgálat diagnosztikus pontossága folyamatosan javul. (1, 4, 32, 34)

A több mérésen alapuló **multiparametrikus MRI (MP-MRI)** a kiváló morfológiát nyújtó hagyományos szekvenciák mellett speciális mérés módokkal **funkcionális, molekuláris** információval is szolgál.

A **diffúzió súlyozott MRI (DW-MRI)** a vizsgálandó szövetben a vízmolekulák random diffúziós mozgását vizsgálja, sejt szinten zajló mikrostrukturális elváltozásokról tájékoztat, mely a diffúziós képeken a normálistól eltérő jelintenzitással mutatkozik. Az emberi test szöveteiben a vízmolekulák mozgása környezetük által befolyásolt, a sejtmembránok és makromolekulák által korlátozott (1. Ábra). A daganatok kimutatása a sejtsűrűsége, differenciál diagnosztikájuk a hypercellularitás különbségén alapszik. (26, 28)



1. ábra A vízmolekula mozgásának lehetőségei különböző szöveti környezetben

A DW-MRI értékelése egyrészt kvalitatív módon, a képeken látható jelintenzitás elemzésével, másrészt kvantitatív módon, az ADC mérések (Apparent Diffusion Coefficient) kiszámításával történik. Az Apparent Diffusion Coefficient (ADC) kvantitatív paraméter, mely a szövetek vízdifúzióját méri és a difúziógátlás mértékét $10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$ egységben fejezi ki. A mérés szenzitivitását a szekvencia difúzió súlyozottságának mértékét az alkalmazott „b” érték jellemzi. Amennyiben minimum két b-értéket (rendszerint $b=0$ vagy 50 és $b = 800$ vagy 1000 s/mm^{-2}) használunk, a difúzió gátlás által okozott jelintenzitás változást kvantitatívan mérni lehet. (26, 28, 29, 35)

A **multifázisú dinamikus kontrasztanyag MR vizsgálat (M-DCE-MRI)** növeli a vizsgálat kontraszt felbontását, ezáltal a differenciál diagnosztika lehetőségeit.

A **perfúziós dinamikus MRI (P-DCE-MRI)** alkalmazásával az intravénásan alkalmazott gadolinium-kelát paramágneses kontrasztanyag által okozott jelintenzitás növekedést az idő függvényében vizsgáljuk és a kontrasztanyag által létrehozott jelintenzitás változást szemikvantitatív és kvantitatív módon analizáljuk. (28, 29)

A **pozitronemissziós tomográfia (PET)** és a CT software és hardware fúziója (**PET/CT**) a metabolikus eltéréseket kiváló anatómiai megjelenítéssel társítja, ezzel az anyagcsere folyamatok jelzésére alkalmas radiofarmakon a CT és az MR „szövetspecifikus felbontását” javítja. Leggyakrabban a glükóz anyagcserét vizsgáljuk, és glükóz analóg farmakont (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose – FDG) használunk. (2, 8, 35)

Napjainkban a PET és az MR hardware kombinációjával megjelent **PET/MR** készülékek klinikai értékelése zajlik.

2. CÉLKITŰZÉSEIM

1. Alapvető célom volt, hogy hatékony multimodális képalkotó vizsgálati irányelveket dolgozzak ki minden daganat csoportban, az onkológiai diagnosztikus és terápiás algoritmus fázisai szerint, mely a daganatos betegek ellátását, a számukra legkedvezőbb terápia kiválasztását a nemzetközi elvárásoknak megfelelően szolgálja. Ezen cél érdekében végeztem kutatásaimat.

2. Kerestem a magas effektív felbontást nyújtó HR-MR vizsgálatok technikai feltételeit, rutinszerű alkalmazásának lehetőségeit. Alapvető feladatombnak tekintettem, hogy a megbízható képalkotói protokollok standard működtetésével a rutin betegellátás eredményeit a nemzetközileg elfogadott szakmai szinten üzemeltessem.

3. Kutattam az új képalkotói módszerek-, elsősorban a folyamatosan megújuló multiparametrikus MRI mérsmódok szerepét, korszerű alkalmazását. A technikailag kidolgozott

vizsgálati módszereket először klinikai kutatásokban vizsgáltam, és felmértem alkalmazhatóságukat a rutin beteg ellátásban is.

4. Célom volt, hogy a képalkotók szerepét új területeken is megvizsgáljam és saját tapasztalatot gyűjtsek a módszerek statisztikai értékeiről, több daganat csoportban, kiemelten kezelve a fej-nyaki- és a kismedencei daganatokat.

5. A mindennapi gyakorlatban fontos kérdés a terápia hatékonyságának illetve hatástalanságának korai megállapítása, a posztterápiás residuum illetve a residuális tumor elkülönítése. Ezen kérdések megoldására kerestem a multimodális képalkotói diagnosztika és a funkcionális információval is szolgáló multiparametrikus MRI alkalmazásával azokat a képalkotói markereket, melyek alapján a daganatok molekuláris szinten elemezhetők és a daganat sejtbiológiai folyamataira is válasz adható - különös tekintettel a fej-nyaki- és a kismedencei daganatokra.

6. Tanulmányozni szándékoztam a diffúzió súlyozott MRI (DW-MRI) alkalmazását különböző daganat csoportokban, különböző szempontok szerint. Kutattam, hogy mely klinikai kérdés megválaszolásánál növeli a biztonságot a DW-MRI?

7. Fontosnak tartottam, hogy a daganatok vascularizáción alapuló tulajdonságait is megvizsgáljam és az MR kontrasztanyag halmozásának jellegzetességei alapján javítsam a differenciál diagnosztika lehetőségeit. Kutattam a több fázisú dinamikus MRI alkalmazásának előnyeit.

8. A perfúziós dinamikus MRI (P-DCE-MRI) alkalmazásával a kontrasztanyag által nyújtott kvalitatív eltéréseken túl vizsgáltam a daganatos erek permeabilitás változásán alapuló perfúziós adatokat, a daganat idő függvényében kialakult halmozását, semiquantitatív elemzéssel.

9. Fontos kérdésnek tartottam, hogy a funkcionális MR mérés módok (DW-MRI, P-DCE-MRI) beilleszthetők-e kompromisszum nélkül a rutin MRI protokollokba, mivel alkalmazhatóságukat a diagnosztikus hasznosságuk mellett ez is befolyásolja.

10. Célom volt, hogy olyan onko-radio-diagnosztikai osztályt szervezzek, melynek tagjai azonos feltételek alapján működnek, azonos szakmai elveket képviselnek, mivel csak ez által válik lehetővé, hogy a klinikus kollégák a beteg számára a megfelelő onco-terápiás irányelveket alkalmazzák.

11. Igen fontosnak tartottam, hogy a képalkotó szakemberek multidiszciplináris onko-teamben betöltött szerepe megalapozott tudás által erősödjön és stabil legyen.

12. Feladatommak tartottam, hogy a folyamatos önképzés, konzultáció és továbbképzés alapján megszerzett tudással egy olyan megbízható szakmai közeget biztosítsak, mely hitelesen képviseli és gyakorolja az onco-radio-diagnosztikai ismeretek átadását, terjesztését – intézetben belül és kívül, konferenciákon, rendszeresen szervezett továbbképző kurzusokon.

3. FEJ-NYAKI DAGANATOK (K1, K6, K8, K9, K10, K13)

Európában mind a férfiak mind a nők körében Magyarországon a legmagasabb a fej-nyak rák morbiditása és mortalitása, férfiaknál a harmadik leggyakoribb daganatos halálok. A fej-nyak területén előforduló rosszindulatú daganatok több mint 90%-a a szájüreg-, száj- és algarat-, valamint a gége nyálkahártyájáról kiinduló laphám rák. Hazánkban a szájüregi rákok előfordulási gyakorisága 1970 és 2000 között 265 százalékkal növekedett, amely a dohányzásnak és a

nagymértékű alkoholfogyasztásnak tulajdonítható. Az elmúlt években a fej-nyaki laphám rákok egyre alacsonyabb korosztályokat érintenek és a betegek többnyire előrehaladott stádiumban kerülnek orvoshoz, ez is indokolja, hogy kiemelten foglalkozzunk velük.

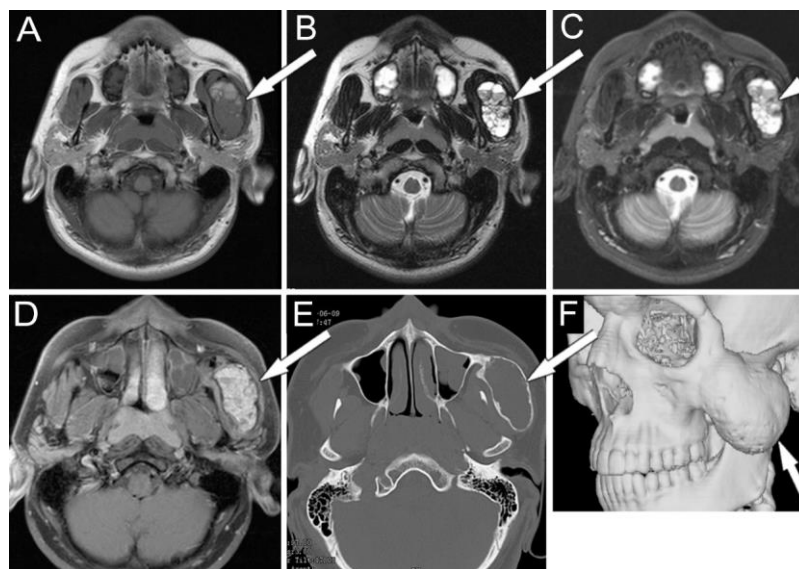
A fej-nyak régió bonyolult anatómiája, a kóros elváltozások régióként változó formái, azok komplex morfológiai és patológiai kapcsolatai miatt a radio-diagnosztika speciális területe. A radiológus feladata, hogy precízen feltérképezze a lézió kiterjedését, pontos anatómiai és patológiai képi információt nyújtson. Számos lehetőség közül kell kiválasztanunk az optimális módszert és technikát, mellyel a vizsgálatot magas felbontással, standard protokoll szerint végezzük el.

A hagyományos röntgen-vizsgálati módszerek alkalmazása a fej-nyaki daganatoknál háttérbe szorult. Az ultrahang vizsgálat (UH) a nyakon tapintható terimékről kitűnő felbontással informál. Legnagyobb érdeme, hogy a vezérlésével készülő percutan biopsziák gyors cytológiai és részletes hisztológiai diagnózist tesznek lehetővé.

A multidetektoros CT (MDCT) többsíkú ábrázolása alkalmával nemcsak a primer daganatról, hanem a nyaki, valamint a felső mediasztinális nyirokrégiókról is informálódunk. Mellkas és teljes has CT vizsgálatkor a daganat távoli szóródásáról is tájékozódhatunk.

A fej-nyak régió daganatainál a pontosabb adatgyűjtést csak a **magas térerejű (1,5-3 Tesla) MR** berendezések szolgálják. A különböző MR mérismódok analízise alapján nemcsak a tumor terjedéséről kapunk kiváló információt, hanem az elváltozás szerkezetéről, annak lágyrész, folyadék, vér, vagy zsír tartalmáról. A fej-nyaki daganatok kiterjedésének meghatározására az MRI általános pontossága 90-96%. (13, 16, 26, 29)

Amennyiben a CT jó minőségű MRI után történik, a CT elsődleges szerepe a csont struktúra kiegészítő megítélése. (2. Ábra) (25)



2. ábra Aneurysmás csont cysta. Az MRI szerepe a lágyrész elváltozások vizsgálatában, a CT szerepe a csontstruktúra kiegészítő megítélésében van

MR vizsgálattal a bal arcus zygomaticus teríme lágyrész szerkezete részletesen analizálható, T1-súlyozottan közepes, és magas jelintenzitású (A), T2-súlyozottan (B) és STIR szekvenciával (C) az erősen magas jelintenzitás dominál. Kontrasztanyag adása után intenzív, inhomogén balmozás mutatkozik (D) és a göccs struktúra betelődési tendenciát mutat. Rekeszes belső szerkezet látható, melyen belül néhány folyadéknívó is megfigyelhető.

CT vizsgálattal (E) az arcus felfúj, corticalisának folytonossága megtartott. A 3-D rekonstrukciós kép (F) szemléltetően mutatja az elváltozás elhelyezkedését, a járomívbe való viszonyát.

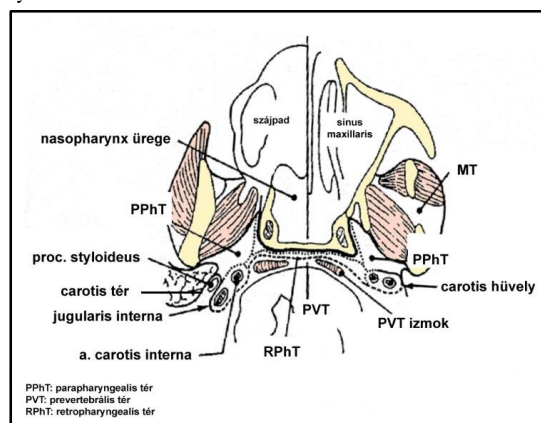
A PET/CT szerepe és helye a fej-nyaki daganatok onkológiai diagnosztikus és terápiás algoritmusában már jól körvonalazódik. Folynak a klinikai kutatások a PET/MR hasznosságáról,

A képkötők szerepe a fej-nyaki daganatok stádiumának meghatározásában- TNM által meghatározott morfológiai prognosztikai faktorok vizsgálatában (26, 29)

Bár a fej-nyaki daganatok TNM besorolása régióként változik, minden területen fontos szempont a tumor nagysága mellett lokalizációjának, pontos terjedésének, környező szervekhez való viszonyának, a nyirokcsomók állapotának felmérése és a távoli áttétek kimutatása. A tumor terjedése stádiumot módosító, fontos prognosztikai faktor. A nyak különböző lágyrésztartományokra osztható, melyeket fasciák határolnak, ezek ismerete egyik igen fontos tényező a daganat stádium meghatározásában. Kiemelkedő jelentőségű a koponyabázis állapota, az intracranialis, perineurális tumor terjedés ismerete.

A tumor terjedés meghatározása orrgarat daganatainál, a CT és az MR szerepe (7)

Célul tűztük ki, hogy a CT és az MRI képkötését az orrgarat tumorok (OGT) terjedésénél tanulmányoztuk. Különleges figyelmet szenteltünk a daganat stádiumát módosító tényezők vizsgálatára, a nyaki lágyrésztartományok-, (3. Ábra), a koponyabázis-, agyidegek megítélésére, nyirokláncok felmérésére.



PPhT- parapharyngeális tér,
RPhT- retropharyngeális tér,
MT- masticator tér,
PVT-prevertebrális tér
- prevertebrális izmok

3. Ábra, a nasopharynx kapcsolatát szemlélteti a környező terekkel (Gődény, Fej nyak fejezet, Szilágyi CT és MR diagnosztika könyvből)

Anyag és Módszer

Az 1995-2002-ben vizsgáltak közül 84 beteg stádium meghatározó vizsgálatát dolgoztuk fel retrospektíve, indikációként különböző eredetű primer vagy recidíváló OGT szerepelt. Recidív daganatot 34 betegnél analizáltunk, a recidíva az első sugárkezelés befejezését követően átlagban 27 hónap elteltével jelent meg.

A vizsgálatok szövettani megoszlását az 1. Táblázat mutatja. Valamennyi recidív OG tumor laphám carcinoma volt.

Negyvennyolc CT és 51 MR vizsgálatot értékeltünk, 15 betegnél mindkét vizsgálat elkészült. A betegek nem szerinti megoszlása: 59 férfi, átlagéletkor 57 év (31-79 év) és 25 nő, átlagéletkor 53 év (32-69 év). Akkor is elvégeztük a CT és/vagy MRI-t, ha a klinikai vizsgálatok direkt elváltozást az orrgaratban nem találtak, de a panaszok, klinikai tünetek OG tumorra vagy annak recidívájára utaltak.

1. táblázat Orrgarat daganatok szöveti megoszlása (84 beteg)

Laphám carcinoma	61
Lymphoma	15
Adenocarcinoma	2
Adenoid cysticus carcinoma	2
Malignus hemangiopericytoma	1
Malignus fibrosus histiocytoma	1
Rhabdomyosarcoma	1
Chondrosarcoma	1
Összes	84

A **CT vizsgálatok** (48 vizsgálat - 39 hagyományos-, 9 spirál módban), folyamatos axialis szeletekkel készültek a suprasellaris cisternától distal felé a mellkas bemenetig, 28 vizsgálatot koronális rétegekkel is kiegészítettük.

Az **MRI vizsgálatok** (51) 1 és 1.5Tesla térerejű gépeken, magas térbeli felbontást biztosító antennákkal és mérismódokkal készültek. Multiplanaris T1-, T2-súlyozott és STIR szekvenciákat használtunk. Négy beteg kivételével kontrasztanyagot is adtunk (Gd-DTPA, 0,1 ml/tskg), utána T1-súlyozott mérések készültek a zsír elnyomásával vagy anélkül.

Eredmények

A betegek (84) több, mint fele (46 beteg, 55%) tapintható nyaki nyirokcsomó miatt fordult orvoshoz, negyedük fül eredetű panaszokat, hallás csökkenést, tinnitust is említett. Huszonnégy esetben (29%) orr vérzés, orrdugulás vezették a klinikai képet. A betegek kb. egyharmada panaszkodott fejfájásról. Intracraniális terjedéskor (38 beteg, 45%) trigeminális arcfájdalom és anaesthesia, hypoglossus paresis következménye volt a leggyakoribb panasz (13 betegnél, 15%), de a klinikai kép a többi betegnél jellegtelen volt. A recidív daganatok (34) csaknem felénél, 16 betegnél (47%) az endoszkópos kép nem mutatta az elváltozást, mivel a daganat a mélyben, a nyálkahártya alatt recidivált.

A tumor terjedését az alábbiak szerint határoztuk meg:

Lateralis terjedés. A tumor 58 betegnél (69%) parapharyngealisan terjedt, egyrészt lateral felé, másrészt dorsolateralisan a parapharyngealis tér retrostyloid részébe (39 betegnél), a carotis tér bázis alatti szakaszába, onnan 12 esetben (14%) betejedt a csontos carotis csatornába és 7 betegnél (8%) a fossa jugularison keresztül vált intracraniálissá. További laterális irányú terjedés a masticator térben 18 betegnél (21%) volt kimutatható (4. Ábra). Kétoldali tumorterjedést 21 betegnél (25%) láttunk.

Ventrális terjedés 16 esetben (19%) volt megfigyelhető, 9-nél (11%) a medialis pterygoideus izom mentén a processus pterygoideus destructiójával jutott a tumor a pterygomaxilláris fissurába, orrüregbe, 11 betegnél (13%) rostasejtebbe, 7 betegnél (8%) sinus maxillarisba is. Tizenkét betegnél (14%) az orrgarat üregét kitöltő daganat meghaladta a choanát és csontdestrukció nélkül direkt terjedt az orrüregbe.



4. Ábra, Tumor terjedése a masticator térbe (nyíl), T4 stádium:

T1-súlyozott axiális síkú réteg.

Bal oldalon kiterjedt parapharyngeális terjedés, mely elfoglalja a masticator teret (nyíl) is. T4 tumorstádium.

Dorsalis terjedés a retropharyngealis-, prevertebralis térben 15 esetben (18%) volt megfigyelhető, 5 betegnél (6%) intraspinalis, 4 esetben paraspinalis terjedés is.

Proximális, intracraniális terjedés (5. Ábra) 38 betegnél (45%), a koponyabázis destructióját 25 betegnél (30%) láttuk. A folyamat 14 betegnél (17%) beterjedt az iköbölbe, onnan 4 esetben az intracraniumba is. A foramen lacerumban 12 (14%), a masticator térből a foramen ovalen át 10 (12%) esetben láttunk tumor infiltrációt. A kóros lágyrész bázis destructión át, foramenek és csatornákon keresztül 14 esetben (17%) terjedt a sinus cavernosusba.



5. ábra, Proximális terjedés, T4 stádium

Coronális síkú CT réteg, bázis destructión át bal oldali tumor terjedés a sinus cavernosusba (nyíl).

Perineurális tumor terjedés alapos gyanúja felvethető.

Perineurális terjedés lehetőségét a tumor elhelyezkedése, terjedése szerint 18 (21%) betegnél vetettük fel, a direkt és indirekt jelek alapján. Direkt jelnek tartottuk az ideg megvastagodását, az ideghez tartozó foramen kiszélesedését, az ideg lefutása mentén elhelyezkedő tumoros infiltrációt és a sinus cavernosusba történő tumoros propagációt. Indirekt jelként az atrophias izom STIR sequentiával magasabb jelintenzitását, a környező zsír kompenzatorikus felszaporodását és kontrasztanyag adása után a T1-súlyozott rétegen fokozott halmozását láttuk.

Megállapítások

- Az orrgarat carcinoma klinikai tünetei attól függenek, hogy a tumor hol helyezkedik el. A tumor terjedés korai formája a submucosában infiltrálja a musculus veli palatinit, mely a tuba auditiva hibás működését okozza és következményes serosus otitis mediát eredményez. Idegi tünetek az irodalom szerint 10%-15%-ban jelentkeznek, saját betegeinknél 21%-ban találtuk.

- A betegek több mint felénél (46/84) első tünetként a felső jugularis és/vagy accessorius láncban, tapintható nyaki nyirokcsomók jelentkeztek. A daganat felfedezésekor az esetek közel 80 %-ában már nyirokcsomóáttét is kimutatható volt, 50 %-ban mindkét oldalon. A tumorterjedés első szűrője a retropharyngeális laterális nyirokcsomók.
- A fastiák által határolt nyaki lágyrészterek ismeretében sokkal hatékonyabban lehet az elváltozás lokalizációját feltérképezni, terjedésének módját megérteni.
- Vizsgálatainkban az irodalommal megegyezően a laterális (dorso-lateralis) irányú tumorterjedés volt a leggyakoribb, 69%.
- Az orrgarat daganatok különleges jelentőségét a koponyabázis szomszédsága adja. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan eseteink 45%-ban tapasztaltunk intracraniális terjedést.
- A perineurális tumorterjedés rossz prognosztikai jel, korellál a tumor elhelyezkedésével. A tumor proximalis terjedése a pharyngobasilaris fastiatól medialisán a foramen lacerum vagy a sinus sphenoidalis felé vezet, a fastiatól lateral felé a foramen ovale, carotis csatorna, fossa jugularis jelenti a terjedés útjait. A foramen ovalen a V3 agyideg lép ki, a sinus cavernosusban futnak a III-VI agyidegek, a carotis csatorna, fossa jugularis a IX-XII agyidegek lefutásával kapcsolatos. Leggyakrabban a nervus trigeminus- és a szemmozgató idegek koponyabázis közeli szakaszát találtuk érintettnek. A V/3 ideg infiltrációjával főleg a masticator tér, és a parotis tér infiltratiojakor találkoztunk
- MR vizsgálattal a CT-nél jobban lehet elkülöníteni a daganatot a környező lágyrésztől, a következményes gyulladástól, pontosabban kimutatható a daganat durához való viszonya, az intracranialis- és a perineurális tumorterjedés. A CT a csont corticalisát szemléltetőbben ábrázolja mint az MRI.
- A CT és MRI rétegeken a malignus elváltozás korai jele a garatfal aszimmetriás megvastagodása. A falon túli kezdeti infiltráció kötegezettséget okoz a parapharyngeális térben, a levator- és a tensor palatini izmok körül.
- Lymphoma jellegzetes lehet, ha szimmetrikusan az egész Waldeyer gyűrű nyirokállományát és a környező nyirokcsomókat is infiltrálja. Ha a lymphoma az orrgaratra lokalizálódik, a planocelluláris carcinomától nem különíthető el, sem CT-vel sem MRI-vel.
- Az OG első nyirokszűrője a retropharyngealis laterális lánc, rejtett helyzetű, főleg MRI-vel vizsgálható. A centralis necrosis, extracapsuláris tumor terjedés mérettől függetlenül specifikus jelek metasztázisra.
- A legtöbb OG daganat sebészileg nem kezelhető, mivel a tumorszéleket nem lehet biztonsággal eltávolítani. A CT/MRI által kimutatott stádium teszi lehetővé a terápia meghatározását, a sugárterápia fajtájának kiválasztását, a besugárzási mező kijelölését. A mélyen infiltráló tumoroknál, koponyaalapi destrukciónál CRT alkalmazandó.

Képzőanyag szerepe pajzsmirigyrák stádiumának vizsgálatában (8, K3, K4)

A pajzsmirigy rák sebészeti tervezéséhez a tumor stádium meghatározása alapvetően szükséges. Vizsgáltuk a képzőanyag szerepét multiplex endokrin neoplasiában, MEN2A kórképekben és familiáris medullaris pajzsmirigy carcinománál (MPC).

Hatvanöt konszekutív MPC esetet dolgoztunk fel 1992 és 2000 között, MEN2-A és familiáris MPC mutációt analizáltunk.

A 14 újonnan diagnosztizált génhordozónál nyaki UH, nyaki és mediastinalis CT, valamint MRI és teljes test Meta-¹³¹I-Iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphia, valamint FDG-PET készült. A CT vizsgálatok szekvenciális módban készültek, az MR vizsgálatok 1,5T Siemens berendezéssel történtek. Mindkét módszerrel 5mm vastagságú rétegeket készítettünk.

A preoperatív periódusban az UH bizonyult a leghatékonyabb módszernek a pajzsmirigyen belüli tumoros szerkezet meghatározására (SV: 78%, SP: 100%, PPV: 100%, NPV: 71%, ACC: 86%). A CT két betegnél, az MRI három páciensnél volt hatékony, akiknél a tumoros góc nagyobb volt, mint 5mm. Az MIBG és az FDG-PET a MPC gócot nem találta meg. A teljes test FDG-PET kettő esetben megtalálta a nyirokcsomó metasztázist és egy esetben fals pozitívnak bizonyult (SV: 100%, SP: 89%, PPV: 67%, NPV: 100%, ACC: 91%). A többi módszerrel nyirokcsomó áttétet nem találtunk.

Megállapítás

- Az UH vizsgálat a primer MPC kimutatására-,
- az FDG- PET a nyirokcsomók megtalálására a legalkalmasabb,
- a MIBG scintigraphia pheochromocytoma kimutatására lehet hasznos.
- Szűrő vizsgálatként génhordozóknál felesleges rutinszerűen a CT / MRI-t alkalmazni.

Az angiográfia szerepe a medulláris pajzsmirigy carcinoma máj metasztázisainak kimutatásában (15)

Anyag és módszer

Különböző képalkotók hatékonyságát analizáltuk MPC máj metasztázisainak kimutatására. 1998 június-2002 június között 60 konszekutív, szövettannal igazolt MPC esetet vizsgáltunk, akik alkalmasak voltak arra, hogy náluk angiográfiát is végezhesünk.

Minden betegnél kezdetben nyaki- és hasi UH vizsgálat, nyak-, mellkas- és hasi CT, teljes test MIBG scintigraphia, valamint FDG-PET történt. A nyaki- és a mediastinalis-, valamint a máj MRI vizsgálatot két beteg klausztrofóbia miatt elutasította, a többinél elkészült.

A máj vizsgálatok CT-vel spirál módban készültek, natív és kontrasztanyag szériákkal. Az MRI 1,5T Siemens berendezéssel történt, T1- és T2-súlyozott, légzés visszatartott szekvenciákkal zsírsuppresszióval, ill. Anélkül. Gadolínium tartalmú kontrasztanyag (Gd-DTPA, 0,1 ml/tskg) adása után, rapid bólus technikát alkalmazva, M-DCE-MRI sorozatokat csináltunk. A máj léziókat hypervascularisált gócokra, cystákra és meg nem határozható léziókra osztottuk.

Eredmények

CT-vel 7, MR-rel 8 betegnél lehetett a májban metasztázis valószínűsíteni. Az angiográfia a 60-ból 54 betegnél mutatott típusos, multiplex hypervascularis apró gócos elváltozásokat a máj korai artériás fázisában (6. ábra).

Egyebekben 3 esetben miliáris pulmonalis metasztázist is találtunk CT-vel, 1 betegnél multiplex csont áttétet MRI- és CT-vel, valamint 7 nyirokcsomó metasztázist CT, MRI vagy UH-val. A teljes test FDG-PET a nyirokcsomók érintettségét 53 betegnél (88%), 1-3 hepaticus metasztatikus gócot 8 betegnél és multiplex csont áttétet 1 betegnél valószínűsített.



6. ábra Szövettannal igazolt medulláris pajzsmirigy carcinoma máj áttétei

Angiographia, A: artériás-, B: parenchymás fázis. Három darab 7-8 mm-es és számtalan 1-3 mm-es góc látható. Laparoscopos műtét során kivették a beteg jobb mellékveséjét és akkor a máj felszínén 2-3 mm-es képletet láttak, mely szövettani vizsgálattal igazolva MPC metasztázisa volt.

Megállapítások

- Az UH, CT és MRI a neuroendokrin tumorok apró hypervascularisált máj metasztázisainak kimutatására nem eléggé érzékeny módszer.
- A CT és MRI rétegeken a kisméretű gócok a partialis volumen effektus miatt összemérődnek a környező normál máj parenchymával és abba beleolvadnak.
- A scintigraphia nem alkalmas arra, hogy a MPC metasztázisokat megtalálja.
- Az FDG-PET viabilis tumor, metasztatikus nyirokcsomók kimutatására igen szenzitív, de nem megbízható arra, hogy MPC apró máj metasztázisait kimutassa.
- Az angiográfiás képen az apró máj gócok intenzív halmozása, multiplicitása jellegzetes képet ad a diagnózis felállításához. A gyors keringésű, főleg a korai artériás fázisban halmozó gócok angiográfiával real time értékelhetők.
- Bár az angiographia hatékonyan megtalálja a MPC máj áttéteit, de felesleges lenne minden esetben angiográfiát végezni, mivel nincs terápiás konzekvenciája.
- A máj disszemináció aránya beteganyagunkban 90% volt és a nyirokcsomók involváltsága 88%. Ez a hasonlóság felveti annak gyanúját, hogy a kétfajta metasztázis között szinkron fejlődés lehet.

Képalkotók szerepe a terápia hatékonyságának meghatározásában - az új terápiás stratégia elvárásai szerint (26, 28, 29)

Ha a daganat operábilis, standard kezelés a műtét, a daganat eltávolítása az anatómiai viszonyok rekonstrukciójával és posztoperatív sugárterápiával. Az utóbbi tíz év prospektív és randomizált klinikai vizsgálatait megerősítették a komplex onkoterápia második komponensének, a sugárterápiának a központi szerepét a fej-nyak rákok kezelésében. A fej-nyak tumoros betegek közel 60 %-a részesül sugárterápiában, ami lehet kizárólagos vagy chemo-radioterápia (CRT, cisplatinnal vagy cetuximabbal), illetve műtéttel kombinált.

A polymorph low-grade adenocarcinoma extrém ritka malignus daganat az OG-ban, radioterápiára, chemoterápiára gyengén reagál, ezért amennyiben technikailag kivitelezhető, elsődlegesen sebészi eltávolításra kell törekedni. **Kivizsgált esetünkben** a daganat nem volt operábilis, mivel infiltrálta a koponyabázist, ezért irradiációt alkalmaztunk (80Gy összdózisban). A **CT megbízhatóan**

mutatta a tumor regresszióját. A daganat kedvező biológiai tulajdonságát előnyösen egészítette ki a radioterápia, betegünket több éven át tumor mentesen követtük. (3)

Tanulmányoztuk a reirradiáció hatékonyságát nasopharynx carcinoma recidíváknál. (5) A kezelés sikerének alap feltétele a korai, biztos diagnosztika. A betegek aktív követése klinikai-, CT és/vagy MR vizsgálatokkal teszi lehetővé, hogy a recidív daganatot korán felfedezzük. A nasopharynx recidív carcinoma reirradiációja hatékony kezelési forma, melyben a külső sugárkezelést és a belső brachy-terápiát kombinálják.

A CT és az MRI fontos szerepet játszanak a sugárkezelés megtervezésében, **a sugárterápiánál védendő szervek:** szájüreg, nyálmirigyek, gége, szemidegek, szemlencsék, gerincvelő, agytörzs kikerülésében és a **szövődmények vizsgálatában** is. (2)

A képalkotók szerepét növeli, hogy az előrehaladott fej-nyaki daganatok kezelésében a nem sebészi kezelési formák alkalmazása, a szerv és a funkció megtartása azáltal válhatott fontos szemponttá, hogy a chemoterápia és a sugárterápia fejlődése, kombinációjuk sikeres alkalmazása révén nem romlottak a beteg túlélési esélyei a nagy radikalitású, csonkoló műtétek eredményeihez viszonyítva. A gyógyszeres kezelésre és a sugárterápiára azonban nem minden beteg reagál egyformán, vannak daganatok, melyekre a kezelés nem vagy csak kevésbé hatékony. Ezekben az esetekben salvage kezelést végeznek, pld. nagy radikalitású műtetet rekonstrukcióval.

Számos kutatás folyik annak érdekében, hogy megtudjuk, kik azok, akiknél a nem sebészi kezelés hatástalan. Az utóbbi néhány évben a fej-nyaki daganatok ellátásában a sugárkezelés-vagy a műtet előtt alkalmazott indukciós kemoterápia (taxán-platina-5-fluorouracil kombináció) szerepét számos kutató csoport értékelte.

Az **Országos Onkológiai Intézetben fázis II. randomizált vizsgálatban (31)** hasonlítottuk össze az indukciós kemoterápia (ICT) után alkalmazott CRT hatékonyságát és toxicitását a standard CRT-val. Hatvanhárom betegnél (30 ICT+CRT és 33 CRT) értékeltünk a localis tumor control (LTC), a locoregionális tumor control (LRTC), a teljes túlélés (overall survival = OS), a progresszió mentes túlélés (progression free survival= PFS) és a toxicitás adatait. Minden betegnél a diagnózis felállításához, a stádium meghatározására fizikális-, endoszkópos-, CT vagy MRI vizsgálat, valamint szövettani verifikálás történt. CT-t vagy MRI-t készítettünk az ICT hatékonyságának mérésére és 8-12 héttel a CRT után, valamint follow up vizsgálatként 6 havonta. A túlélő betegek általános követési ideje 63 hónap volt (53-82 hónap). Eredményeink alapján megállapítható volt, hogy az ICT+CRT alkalmazása nem jelentett előnyt a CRT-hoz képest, de a kedvezőtlen mellékhatások gyakrabban fordultak elő.

Az eddigi tapasztalatok szerint az indukciós terápia egyértelmű feladata azon betegek kiválasztása, akik az indukciós terápia hatására regressziót mutatnak, mert náluk a személyre szabott szervmegtartó kezeléstől, a (chemo)radioterápiától hatékonyság várható. A terápia hatékonyságát a képalkotók határozzák meg. Amennyiben az indukciós chemoterápia vagy a CRT nem kellően sikeres, műtetet kell mérlegelni.

A terápia hatékonyságának megítélése napjainkban is a daganatok méret változása alapján történik. Az új terápiás lehetőségek által igényelt korai válaszadás értékeléséhez a daganat méretének meghatározása már nem elégséges.

Az immunhisztokémiai biomarkerek tesztelése és alkalmazása folyamatban van. A képalkotói biomarkerek klinikai validálása napjainkban zajlik.

MRI-vel vizsgáltuk a neoadjuváns lokális immunbiológiai kezelés hatását szájüregi laphámráknál, multicentrikus fázis II klinikai vizsgálatban (14)

Anyag és módszer

Előrehaladott primer szájüregi laphám carcinománál vizsgáltuk a lokálisan alkalmazott leukocyta interleukin injekció (LI) neoadjuváns hatását, klinikopatológiai effektusát.

Harminckilenc T2-T3, N0-N2, M0 szövettanilag igazolt, kezeletlen szájüregi laphám carcinoma Fázis-II multicentrikus vizsgálatát végeztük el, 19 a LI kezelt csoportba és 20 a kontroll csoportba tartozott. Az LI csoportban betegeinek átlag életkora 59,4 év volt, 7 szájfenék, 8 nyelv-, 1 ajak-, 1 oropharynx-, 1 bucca- és 1 gingiva daganat fordult elő. A kontroll csoport átlagos életkora 57,5 év volt, 3 daganat a szájfenéken, 12 a nyelven és 5 az ajakon helyezkedett el.

A szájüregi daganatok stádium felmérése MRI-vel történt. Az MR vizsgálat alkalmával coronalis, axiális és szagittális T1- és T2-súlyozott fast spin echo rétegek készültek, valamint STIR szekvencia axiálisan és coronálisan, majd kontrasztanyag adása után T1- súlyozott zsírelnyomós mérések történtek. A daganat nagyságát a legnagyobb átmérőjében adtuk meg. Az MRI analízis az LI kezelés előtt és után is elkészült.

A 800 IU/nap LI anyagot megfelelően részben peritumorálisan, részben perilymphaticusan három hétig hetente öt napon át fecskendeztük, a kumulatív dózis 12000 IU volt. Az LI kezelés után műtét, majd irradiáció történt. A műtétet az LI csoportnál a kezelés 14-54. napja között végezték el. Szövettani, cytopatológiai, immunhisztokémiai vizsgálatok is készültek.

Eredmények

A terápiára választ adó csoportban a tumor mérete csökkent, a T2-, valamint a STIR szekvenciák jelintenzitása és kontraszthalthozása is mérséklődött. A terápiára nem reagáló csoportban az MRI alapján szignifikáns változás nem volt kimutatható az LI kezelés után. Progresszió esetén a daganat mérete növekedett.

Két kezelt betegnél a műtéti blokkokban daganatszövetet nem lehetett azonosítani, melyet komplett patológiai válasznak tekintettük. Két másik LI kezelt betegnél MRI-vel a daganat több mint 50%-os volumen csökkenését észleltük, amely részleges válasznak felelt meg. Négy LI kezelt tumor térfogat-csökkenése 30%-nál nagyobb, de 50%-nál kisebbnek bizonyult és ez minor válasznak volt tekinthető. Progresszív betegség, 40%-nál nagyobb volumen növekedés egy betegnél fordult elő, a betegek fennmaradó részében (10/19) stabil tumor státust észleltünk. Mindezek alapján a neoadjuváns LI kezelés hatására az objektív válaszadás 21%, a teljes válaszadás pedig 42% volt.

A részletes patológiai vizsgálat a tumort infiltráló sejtek összetételének változását külön-külön analizálta az ún. válaszoló, responder és a nem responder csoportban. Figyelemreméltó adat volt, hogy a kedvező klinikai választ mutató betegcsoportban a tumor szövet körül a CD4⁺ T-sejtek koncentrációja megnőtt, míg a CD8⁺ T-sejtek aránya lecsökkent.

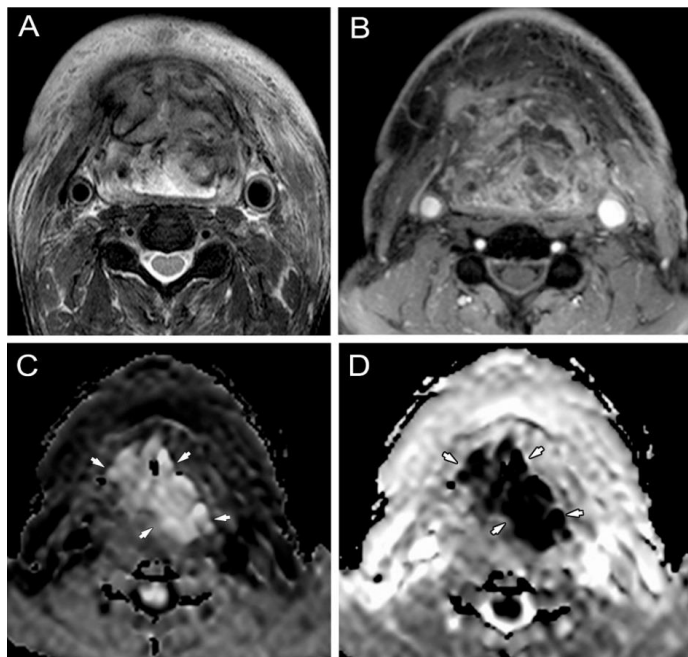
Megállapítások

- Előrehaladott szájüregi rákok egy részében igen hatékonyan lehet stimulálni az immunrendszert, mely jól mérhető antitumorális hatás.
- A 800 IU/nap dózisú LI neoadjuváns kezelés hatására a tumor volumen a betegek 42%-ban jelentősen csökkent, melyből 21% objektív válasznak tekinthető és ebben két komplett patológiai válasz is volt.

- A terápia hatékonyságát az MRI-vel megbízhatóan követte, melyet a patológiai vizsgálatok tovább értékelték és az LI kezelés hatásosságát a cytopatológiai biomarkerek is alátámasztották.
- A részletes patológiai, immunológiai elemzés kimutatta, hogy ennek háttérében a kezelés hatására létrejött intra- és peritumorális T-sejt-infiltráció változása áll, mely a kezelt csoportban szignifikánsan megváltozott, míg a nem kezelt csoportban döntően immunszuppresszív állapotot mutatott.

A molekuláris képalkotás különböző módszerei (főleg nukleáris medicina és a funkcionális MRI módszerek) az anatómiai jellegzetességeken túl olyan biológiai, biokémiai információt nyújtanak, mely korán megmutatja a terápia hatékonyságát, illetve hatástalanságát, így döntő hatással van a beteg kezelésére.

A DW-MRI-vel a diffúzió gátlás mértéke alapján a tumorszövet „tumor aktivitásáról” informálódhatunk. Hatásos kemo-, radioterápia esetében, a kezelés megkezdését követően, kezdetben sejtduzzadás alakul ki, mely a vízmolekulák mozgását korlátozza, de a tumor sejtek pusztulásával a diffúzió gátlás mérséklődik és az ADC értéke növekszik. (7. ábra)



7. ábra. Posztterápiás tumor residuum, supraglotticus gégerák kemo-radioterápia után

3T MP-MRI, axialis síkú rétegek, A: T2-súlyozott zsírsuppresszióval (T2-FS), B: CE-T1-FS, C: DW-MRI, D: ADC kép. A kezelés hatékonyságáról a T2-FS és CE-T1-FS szekvenciái alapján nyilatkozni nem lehetett.

A DW-MRI ($b:1000 \text{ sec/mm}^2$) magas jelintenzitású, az ADC képen alacsony jelintenzitású szerkezeti eltérés utal a tumor residuumra.

Az utóbbi években megjelent néhány közlemény a perfúziós dinamikus kontrasztthalmazó MR vizsgálat (P-CE-MRI) ígéretes eredményeiről számol be a fej-nyaki elváltozásoknál. A tumor növekedése neoangiogenesisen alapul, ezért várható, hogy egy olyan MRI mérés, mely haemodinamikai adatokkal szolgál, hasznos információt nyújthat az elváltozás erezettségéről és az erek permeabilitásáról.

Nagy beteganyagon kutattuk a P-CE-MRI szerepét fej-nyaki elváltozásoknál, elsősorban a terápia hatékonyságának jobb megítéléséhez szándékoztunk újabb módszert találni.

A dinamikus kontraszthalmozó MR paraméterek, biomarkerek, értékelése fej-nyaki lézióknál, kemoradioterápia után, 3 Tesla MR berendezéssel (30)

A kutatásunk célja az volt, hogy olyan DCE-MRI paramétereket találjunk, melyek biomarkerként szolgálhatnak a fej-nyak léziók karakterizálásában, főleg a CRT után kialakult posztterápiás elváltozások elkülönítésében, a reziduális, vagy recidív tumor kimutatásában. Vizsgáltuk a DCE-MRI semiquantitív szerepét, mely az idő-kontraszthalmozás görbe (TIC görbe) analíziséen alapult.

Anyag és Módszer

Intézetünkben 2013. 03. 01-től – 2013. 12. 31-ig 205 konszekutív beteg vizsgálatát végeztük el, akik fej-nyaki régióban lévő elváltozás miatt kerültek MRI vizsgálatra. (2. táblázat) A beválasztás kritériuma a klinikai vizsgálattal bizonyított fej-nyak lézió volt. Mindegyik tumoros esetről hisztológiai bizonyítás történt. A klinikailag és képalkotóilag tumor mentes post-CRT csoportban a terápia után újabb biopszia nem készült, a stabil klinikai és képalkotói vizsgálatok jelentették a bizonyítás alapját, legalább 12 hónappal az első MRI után. Az új malignus esetek és a CRT utáni reziduális / recidív tumorok a hisztológiai vizsgálat alapján squamous cell carcinomának (SCC) bizonyultak. A legtöbb tumor mesopharynx eredetű volt (N=74), a szájüregben 32, a gégében 27, a hypopharynxban 18 és az epipharynxban 15 carcinomát igazoltunk. A 6 gyulladásos elváltozás begyulladt nyaki cystával és mellette lévő gyulladt nyirokcsomóval volt kapcsolatban. A benignus tumorok a következők voltak: 6 pajzsmirigy adenoma, 2 parotis pleomorph adenoma, 5 Whartin tumor, 1 glomus tumor, 1 mesopharynx haemangioma.

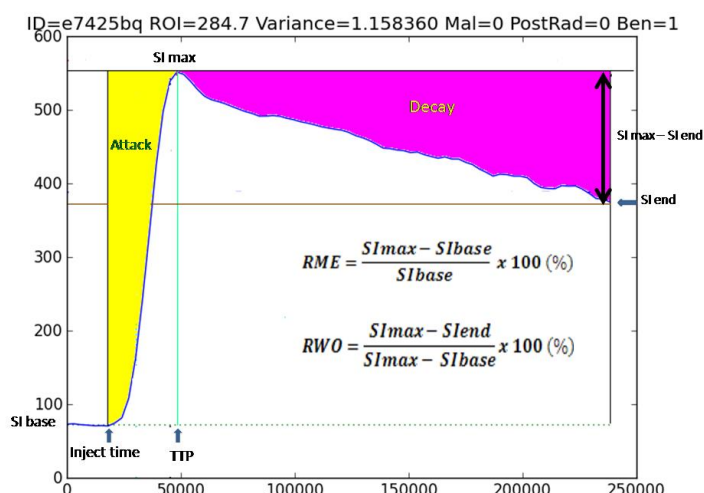
2. táblázat, Vizsgálatban részt vevő betegek csoportosítása

Összes vizsgált beteg	205
Új malignus léziók	43
Post CRT <1 év (Korai CRT utáni státus)	23
Post CRT >1 év (Késői CRT utáni státus)	84
Malignus tumor CRT után	16
Benignus tumor	15
Gyulladásos lézió	6
Vizsgálatból kizártak a mozgási műtermékek miatt	18

A vizsgálatok 3T-wide-bore klinikai MR berendezéssel (General Electric Discovery 750w, Milwaukee, USA) történtek intézetünkben. A konvencionális (T1-, T2- súlyozott, STIR) rétegek közül a legjobb anatómiai információt nyújtó szekvenciákat használtuk. A perfúziós DCE sequencia a rutin vizsgálat része volt, majd utána mindhárom fősíkban magas térbeli felbontást nyújtó T1- súlyozott zsírelnyomós mérések is történtek. A dinamikus mérés sorozat fast spoiled gradients echo sequentia (FSPGR) 80 fázisból állt, 4 perc és 3 másodperc alatt zajlott le, 6 mm-es szeletvastagságot és 3 mm-es átfedést alkalmaztunk. Az általánosan fázisonként 14 szeletből álló vizsgálatot a kérdéses lézióra centráltuk, melynek helyét a natív rétegeken látottak alapján határoztunk meg. A natív szekvenciák elkészítése után intravénásan 0,1 mmol/tskg gadobenate dimeglumine (Multihance) kontrasztanyagot juttattuk be injektorral 3 ml/sec-os áramlási sebességgel, standard körülmények között. A „region of interest” (ROI) körülírta az egész kérdéses léziót – kivéve a feltételezett necroticus területet. A ROI arra az axialis rétegre került, mely a kóros lágyrészt a legnagyobb átmérővel mutatta.

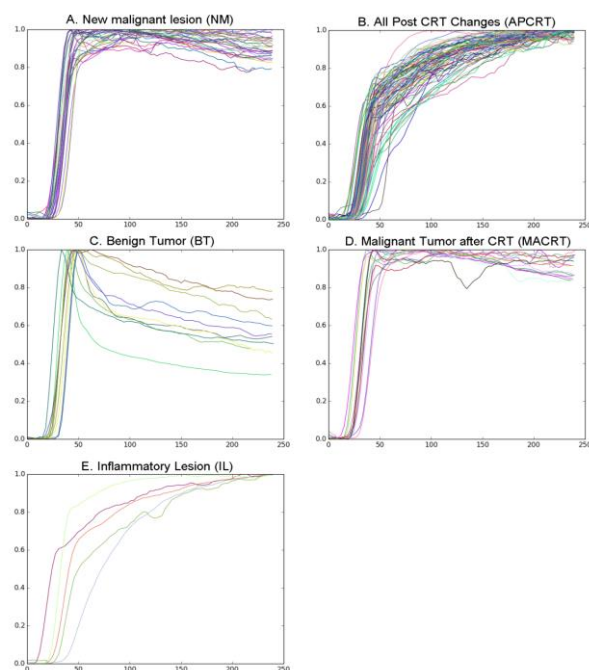
Eredmények

A statisztikai módszerrel elsimított, az átlag jelintenzitást szemléltető TIC görbék alapján több paramétert mértünk: time to peak (TTP), relatív maximum enhancement (RME) és relatív Wash out (RWO). **Kutatásunk alkalmával két új adat keltette fel az érdeklődésünket, az „attack” és a „decay”.** Az „attack” azt a területet jelenti, mely a felszálló görbe (AOC) fölött mérhető, a kontrasztanyag beadásának idejétől a maximális jelintenzitásig (SI_{max}). A „decay” a görbe többi része fölötti területet reprezentálja, mely az SI_{max}-tól a mérés végéig tart (SI_{end}) (8.a ábra)



8.a ábra Az idő-halmozás görbe alapján vizsgált paraméterek
 TTP (Time to peak),
 SI_{base} (base signal intensity),
 SI_{max} (maximum signal intensity),
 SI_{end} (end signal intensity),
 RME (relative maximum enhancement),
 RWO (relative wash out),
 Attack,
 Decay.
 X tengelyen az idő

Vizsgálataink során 3 jellegzetes görbe típust találtunk. A benignus tumorok görbéje gyors wash-in és wash-out lefutást mutatott. Az új malignus esetek görbéin a gyors wash-in után látott plato vagy enyhe wash-out volt a jellegzetes. A kemoradioterápia utáni reziduális malignus tumorok csaknem mindegyike az új malignus tumorra jellemző görbét adta szignifikáns különbség nélkül. A CRT utáni csoportban egy lassú wash-in volt megfigyelhető folyamatos emelkedéssel egészen a mérés végéig és wash-out nem, vagy alig volt látható. A gyulladásos esetek nagyon hasonló görbe lefutást mutattak a tumor mentes CRT utáni esetekhez. (8., 9. ábrák)



8.b ábra Idő-halmozás görbe típusok

X tengelyen az idő millisecundumokban,
 Y tengelyen a jelintenzitás mértéke

A: Új malignus lézió típusú görbe:

gyors wash in, lassú wash out vagy plato képződés

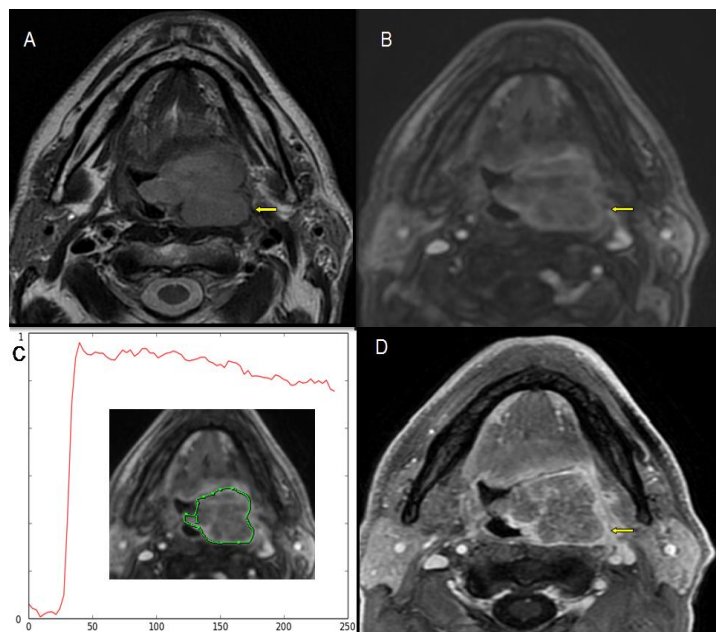
B: Chemoradiotherápia (CRT) utáni görbe, tumor nélkül: lassú wash in -

folyamatos emelkedéssel és késői csúccsal

C: Benignus típus: gyors wash in, gyors wash-out

D: Malignus görbe típus, residuális tumor CRT után: gyors wash in, lassú wash out vagy plato képződés

E: Gyulladásos görbe típus, hasonló a tumor nélküli CRT utáni görbéhez: lassú wash in, folyamatos emelkedéssel és késői halmozási csúccsal



9.ábra Bal oldali mesopharynx carcinoma, nyíl mutat a primér tumorra

A: T2-súlyozott natív sequentia,

B: Fast spoiled gradient echo (FSPGR) dinamikus méréssel készült réteg, 3 sec alatt.

C: The region of interest (ROI) kijelölése után készült, malignus lefutású idő-halmozás görbe.

X tengely az időt sec-ban mutatja,

Y tengely a jelintenzitást,

D: Kontrasztanyagot, zsír elnyomással készült T1-súlyozott (PCT1FS) réteg (mérés idő: 1perc 30 sec)

Megállapítások

- A CRT utáni fokozott kontraszthalmozás nem specifikus jel tumorra, gyulladásos reakció is okozhatja, mivel a gyulladásos reakció megnövekedett permeabilitással és interstitialis ödémával jár, melynek helyén később fibroticus szövet fejlődik.
- Az MRI fejlődésével a térbeli- és az időbeli felbontás megnövekedett, ez teszi lehetővé a kontrasztanyag eloszlás vizsgálatát az idő függvényében, mely a szövetek permeabilitási viszonyairól informál, és azokról semiquantitativ értékeléssel adatokat is szolgáltat.
- A MP-MRI nyújtja a legjobb lágyrész felbontást a komplex értékeléshez, a posztterápiás viszonyok felméréséhez. A nagy betegszámot feldolgozó kutatásunk alapján megállapítható, hogy a perfúziós DCE-MRI TIC analízissel hasznos része a magas minőségű MP-MRI-nek és hatékony módszer a poszt-CRT status analízisében. A kapott adatok hasznos biomarkerek lehetnek a posztterápiás elváltozások meghatározásában.
- A gyulladásos és a post kemoterápiás görbe jelentősen eltért a számított paraméterek alapján a reziduális vagy recidív tumor CRT utáni görbétől.
- A korai post-CRT státusban, mely diagnosztikai szempontok alapján a legnehezebben értékelhető, leginkább a TIC görbe analízisével különíthető el a reziduális malignus elváltozás és a gyulladásos post-CRT-ás elváltozás.
- Az általunk vizsgált gyulladásos elváltozások hasonló TIC típust mutattak, mint a tumor nélküli post-CRT elváltozások és a számított paraméterek között szignifikáns különbség nem volt.
- A korai és a késői post-CRT görbék csak egy paraméterben különböztek szignifikánsan, a relative maximum enhancement (RME) paraméterben ($p=0,045$).
- Az irodalomban közölt biomarkerek hasznosságát saját kutatásunkkal is megerősítettük és magas szignifikanciával új biomarkereket is találtunk. Vizsgálataink alapján új paramétereket vezettünk be, az „attack” és a „decay” markereket, melyek hasznosságát az alacsony p-értékek jól bizonyítják. A többi marker, a TTP és az RWO is szignifikáns különbséget mutatott a

tumoros és a gyulladásos csoportban, melyek egyeztek az irodalomban közölt adatokkal. A legtöbb új malignus tumor és a CRT utáni residuális tumor a számított paramétereiben sem mutatott szignifikáns különbséget.

- A benignus tumor TIC görbéi a multiplex paraméterek tekintetében is elkülönültek az új malignus daganatoktól és a tumor nélküli post-CRT görbétől. A benignus esetek szignifikánsan gyorsabb wash-outot mutattak, mint az új malignus daganatok és a két csoport között leginkább szignifikáns paraméternek a RWO és a „decay” bizonyult. Átfedés a pleomorf adenomáknál volt, hasonlóan az irodalmi adatokhoz.
- Amennyiben a korai post-CRT-s státusban a gyulladás dominál, az nehezíti a kis méretű malignus residuum elkülönítését magas minőségű MP-MRI vizsgálatkor is. A tumor szerkezetének inhomogenitása, a necroticus területek nehezítik a ROI kijelölését és módosíthatják a görbe típusát.
- A mozgási műtermékek akadályozzák a mérések pontosságát, módosítják, a görbék alakját. A mozgási műtermék jelentkezése a vizsgálandó régióval szignifikánsan ($p=0,002$) összefügg. A legsúlyosabb mozgási műtermékek a gége és a hyphopharynx-, a legkisebbek az epipharynx vizsgálatánál jelentkeztek.
- Megfelelő technikai feltételek mellett a módszer alkalmazásának elsajátítása, az analízis pontos módjának megtanulása relatíve rövid idő, amennyiben a régió komplex anatómiáját, patológiáját és képalkotását gyakorlott stáb uralja és a ROI kijelölése megfelelő.

Ismeretlen primer tumorok vizsgálata

Gyakori problémát jelent az ismeretlen eredetű, tapintható nyaki terimével jelentkező beteg kivizsgálása. Ha a terime metasztatikus nyirokcsomó eredete citológiával bizonyított, és a klinikai vizsgálatokkal primer daganatot kimutatni nem tudtak, occult primer tumor keresése céljából képalkotói vizsgálatok történnek. Azon betegek életkilátása kedvezőbb, akiknél a primér tumort megtalálják és mód van arra, hogy célzott terápiát (primer tumor sebészeti eltávolítását, tumorra célzott sugárterápiás kezelést) végezzenek.

A két nagy digitális képalkotó módszer az MP-MRI és az FDG-PET/CT hatékonyságát kutattuk ismeretlen primer tumoroknál.

A multiparametrikus 3T-MRI és az FDG-PET/CT jelentősége ismeretlen eredetű nyaki nyirokcsomó metasztázisnál - primer tumor kimutatása céljából (35, folyamatban lévő kutatás)

Az ESMO guideline szerint az ismeretlen eredetű primer tumorok a metasztatikus daganatok heterogén csoportját képezik, melyek strandizált diagnosztikus munkafolyamat kapcsán is rejtve maradnak. Okkult laphám carcinoma gyakran a tonsilla palatinában helyezkedik el, vagy azokon a helyeken, melyek klinikailag nehezen vizsgálhatók, így a sinus piriformisban, vagy a nasopharynxban. Lapelyre és munkatársai ismeretlen eredetű nyaki nyirokcsomó metasztázis mellett 26 %-ban találtak tonsilla palatina carcinomát.

Az MP-MRI a kiváló anatómiai térkép mellett funkcionális és molekuláris információt is nyújt a DW-MRI alkalmazásával. A klinikai gyakorlatban nincs olyan közös ADC érték, mely egyértelműen, minden esetben elkülönítené a benignus és a malignus értéket. A fej-nyak tumoroknál a DW-MRI szerepével foglalkozó első jelentős publikáció 2001-ben jelent meg Wang és munkatársai tollából. A benignus és a malignus szövet elkülönítésére $1,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ADC

határértéket találtak, és ezzel az értékkel az elváltozás malignitását 86 %-os pontossággal, 84 %-os szenzitivitással és specifitással adták meg.

Célul tűztük ki, hogy a jó anatómiai felbontást nyújtó MRI mellett megvizsgáljuk a funkcionális és metabolikus információval is szolgáló új képalkotói módszerek hatékonyságát. Összehasonlítottuk az FDG-PET/CT és a 3T MP-MRI statisztikai értékeit bizonyított nyaki nyirokcsomó metasztázis mellett, fej-nyaki régió ismeretlen primer tumorainál.

Anyag és módszer

Retrospektíve 37 beteget analizáltunk (25 férfi, 12 nő, átlag életkor 61 év), akiknél 2012. 06. 01. és 2014. 12. 31.-e között, igazolt nyaki nyirokcsomó metasztázis mellett a primer tumor klinikai vizsgálatokkal ismeretlen volt. Mindegyik beteg először fizikális vizsgálaton esett át, melyet fül-orr-gégész specialisták végeztek, majd 3T MP-MRI, valamint teljes test fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET/CT vizsgálat készült. A két módszer közvetlenül a kezelés előtt, 4 héten belül történt meg. Az MP-MRI vizsgálatok 3T Wide-Bore MR berendezésen (GE Discovery 750 W, Milwaukee, WI), magas felbontást nyújtó felületi tekercs alkalmazásával készültek. T1-súlyozott és STIR axialis, valamint koronális rétegek után T2-súlyozott turbo-spinecho axialis és szagittalis sequentiák történtek, majd DW axialis síkú echo-planaris méréseket készítettünk. A 2D spin-echo DW echo-planar szekvencia (TR 6130/TE minimum, 65-70 ms, inverziós idő 200 ms, b-érték: 50, 500 és 1,000 s/mm²) használatával (szelet vastagság 3,6 mm, a szeletek közötti távolság 0,6 mm, FOV 300x300 mm² / 260x260 mm² / 240x240 mm², matrix 112x80, az aquisitio 2 / 7 / 14 a „b” értéktől függően) a sequentia ideje 3 perc körüli volt. A diffúzió gátlás mértékét ADC számítással quantitativ módon is értékeltük. Kontrasztanyag adása után T1-súlyozott mérések történtek a zsír elnyomásával. A MP-MRI vizsgálat időtartama átlagosan 30 perc volt.

Az FDG-PET/CT vizsgálatok standard teljes test protokoll szerint, Biograph 6HD típusú kamerával (Siemens, Knoxville, TN) készültek. Az injektált 18 F-FDG radioaktivitása 3,7-5,5 MBq/kg volt. A PET/CT adatgyűjtés a koponya bázistól a gát aljáig történt, alacsony dózissal (110/70 kW/mAs) natív CT-vel.

Eredmények

Mindegyik betegnél FNAB-val igazolták a nyirokcsomók metasztatikus eredetét a PET/CT és az MRI előtt. A metasztatikus nyirokcsomók citológiai leletei: planocellularis carcinoma (n=24), alacsonyan differenciált carcinoma (n=9), közepesen differenciált carcinoma (n=2), anaplasticus carcinoma (n=1), adenocarcinoma (n=1).

A megtalált primer tumorok helyeiről a 3. Táblázat tájékoztat.

A primer tumor lehetséges helyét PET-CT-vel 20 betegnél, MP-MRI-vel 18 betegnél valószínűsítettük. Ezen betegek közül 14 PET-CT és 13 MRI vizsgálat eredményét bizonyította a hisztológiai vizsgálat is. (10. ábra)

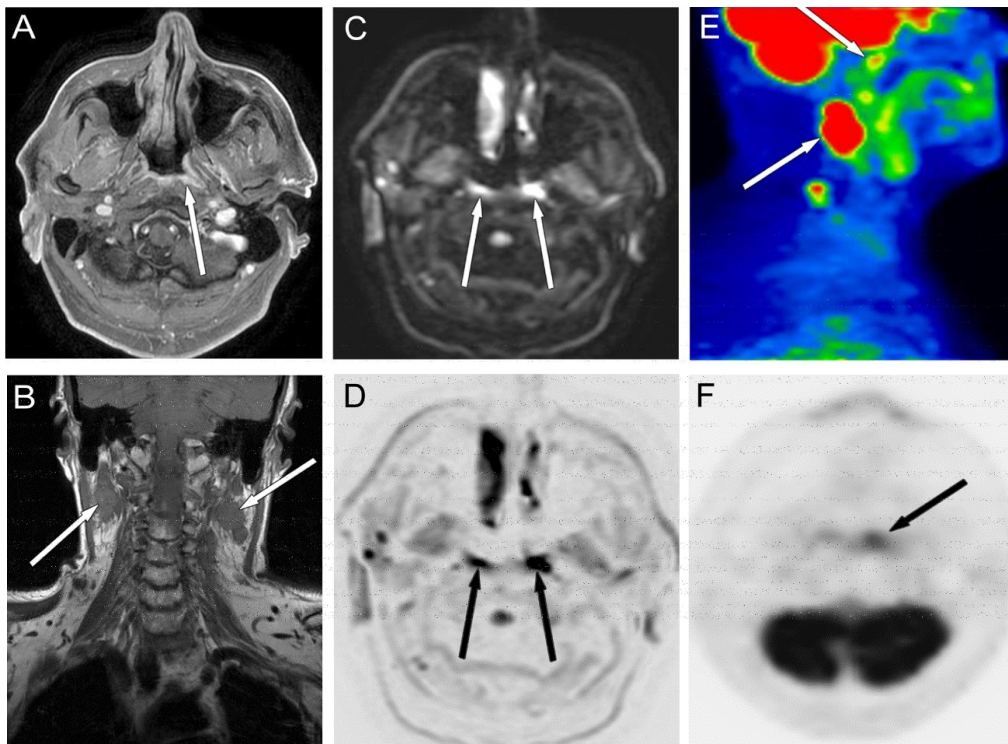
A megtalált primer tumor stádium csak 1 esetben volt T3, a daganat a mesopharynx magasságában submucosusan helyezkedett el. T2 tumor stádiumot is 1 betegnél találtunk, ahol a primér tumor a tonsilla palatinában helyezkedett el. Az összes többi (15) esetben a tumor stádiuma T1 volt.

A szövettanilag bizonyított tumorok a magas „b”-értékkel készült DW képeken tipusosan magas jelintenzitást mutattak, csökkent jelintenzitást az ADC és magas jelintenzitást az e-ADC képen. Az átlag ADC érték 0,862x10⁻³ mm²/sec volt a primer tumorokban.

3. táblázat Képkalkotókkal vizsgált, hisztológiával igazolt, első klinikai vizsgálatnál ismeretlen primer tumorok helyei, nyaki nyirokcsomó metasztázis mellett

Tumor helyek	MPMRI			PET-CT			Hisztológia
	T+	F-	F+	T+	F-	F+	
Nasopharynx	2			2		1	2
Tonsilla palatine	3	4	3	4	3	1	7
Nyelvgyök	3		1	3		1	3
Hypopharynx	3			3			3
Supraglotticus larynx	1			1		1	1
Parotis	1		1	1		1	1
<i>Pajzsmirigy</i>						1	
SUMMARY	13	4	5	14	3	6	17

T+ true positive, F- false negative, F+ false positive



10. ábra. Klinikai vizsgálatokkal primer tumort nem találtunk. A: Axialis kontrasztos T1-súlyozott zsír elnyomással készült (CET1FS) képen a nasopharynx bal oldalán apró halmozó lézió látható (nyíl). B: a koronális T1-súlyozott rétegen kétoldali nyirokcsomó érintettség ábrázolódik. C és D: Kétoldali diffúzió gátlásra utaló magas jelintenzitás látható az axiális síkú DW rétegeken (b-érték: 1,000 s/mm²). E: szagittális PET/CT kép, fokozott FDG felvétel az occult tumornak és a metasztatikus nyirokcsomónak megfelelően (nyilak). F: axialis FDG-PET réteg. A képkalkotók megtalálták az occult primer tumort, melynek stádiuma: **T1N2M0** Hisztológia: **nasopharyngealis carcinoma**.

A különböző mérési módok statisztikai értékeit az 4. táblázat mutatja.

4. táblázat 3T-MPMRI és az FDG-PET-CT statisztikai értékelése ismeretlen primer tumor kimutatására, nyaki nyirokcsomó metasztázis mellett

	Kimutatás % T+/37	T+	F-	Sv%	T-	F+	Sp%	ACC%
MRI natív T1, T2, STIR	24.32	9	8	52.94	12	8	60.00	56.76
MRI natív sequenciák + DWI	32.43	12	5*	70.59	13	7	65.00	67.57
MRI natív +CE-T1FS	32.43	12	5	70.59	13	7	65.00	67.57
MPMRI	35.14	13	4	76.47	15	5	75.00	75.68
PET-CT	37.84	14	3	82.35	14	6	70.00	75.68
Összesen	45.95	17						

T+ true positive, F- false negative, T- true negative, F+ false positive

* 3 betegnél a susceptibilitási műtermékek miatt a DW képek információ tartalma csökkent volt

A 7. TNM szerinti osztályozás alapján a nyirokcsomó stádiumot klinikai vizsgálattal 12 esetben (57,14 %) határoztuk meg korrekten és 19 betegnél mindkét képalkotói módszerrel (90,48 %).

Harminchat beteg részesült radioterápiában (66-70 Gy) 17 beteg kemoterápiával kombinálva. A megtalált primér tumoroknál 3D-conformális- és IMRT-t alkalmaztak a cél térfogat hatékonyabb besugárzása és a környező ép szövetek megkímélése céljából.

A betegek státusát 3 havonta klinikai vizsgálattal, 6 havonta MRI- és évente PET/CT vizsgálattal követjük. A vizsgálat két és fél évében az alkalmazott radikális terápia után nem jelent meg primér tumor és a 37 betegből 3 meghalt, 2 a daganat szóródása, 1 myocardialis ok miatt.

Megállapításaink

- A primer tumor megtalálásával a terápia célzottá válik.
- Az MP-MRI és az FDG-PET/CT vezérli a mintavétel helyét.
- Okkult laphám carcinoma gyakran a tonsilla palatinában helyezkedik el, a mi betegcsoportunkban 18.92%-ban. Ha a metasztatikus nyirokcsomó a felső, vagy a középső nyaki nyirokcsomó szintben helyezkedik el és a nem invazív diagnosztikus módszerek primer tumor helyére nem utalnak, a tonsillectomia lehet diagnosztikus és egyben terápiás megoldás laphámrák kimutatására. A mi betegcsoportunkban negatív noninvazív diagnosztikus módszerek után 3 esetben igazolódott rák tonsillectomiával.
- PET/CT vizsgálattal két okkult távoli metasztázist találtunk, egy tüdő és egy csont (multiplex manifestációt a gerincben) áttétet és egy második primer tumort a hasban (NHL).
- Az MP-MRI a kiváló anatómiai térkép mellett a DW-MRI alkalmazásával segít a tumor- nem-tumoros szövetet elkülönítésében.
- A DW-MRI a diffúzió gátlás mértékét qualitative elemezhető képi információval jeleníti meg és quantitative mérhető egységben ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) fejezi ki. A mi betegcsoportunkban az átlag ADC érték a szövettanilag bizonyított primer tumornál $0,862 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$ volt. A gyulladásos szövet

magas víztartalma jelintenzitás növekedést eredményez, mind az alacsony, mind a magas „b”-értéknél magas jelintenzitású és ADC értéke magas.

- Csapdát jelent, hogy a nem tumoros tonsilla palatinában gyakori a gátolt diffúzió.
- Számos publikáció foglalkozik az FDG-PET/CT hatékonyságával IPT vizsgálatánál. Az irodalmi adatok szerint PET/CT után a betegek egyharmadánál változott a klinikai ellátás.
- Mi azt találtuk, hogy megfelelő technika mellett a fej-nyaki IPT kimutathatósága hasonló a 3-T MP-MRI (35,14%) és az FDG-PET/CT (37,83 %) alkalmazásakor. A PET/CT magasabb szenzitivitású (SV 82,35 %), de alacsonyabb specifitású (SP 70,00 %) IPT kimutatásában, összehasonlítva a 3-T MP-MRI-vel (SV 76,47 %, SP 75.00 %).
- Az MP-MRI sugárterhelés nélküli alternatív vizsgálata a PET/CT-nek és primer tumor keresésekor rutinszerűen első vizsgálatként alkalmazható.
- Amennyiben az MP-MRI nem utal primer tumorra, következő lépésként, panendoscopia előtt, mérlegelendő az FDG-PET/CT.
- Előrehaladott „N” stádiumban, supraclaviculáris nyirokcsomó metasztázisnál, vagy ha a távoli metasztázis, illetve a második primer tumor rizikója nagy, javasolt, hogy az FDG-PET/CT legyen az első képalkotói módszer.

KÉPALKOTÓK SZEREPE NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOKNÁL (K2, K11, K15)

Nőgyógyászati tumorok stádium meghatározása, mely a klinikai és patológiai vizsgálatokon alapszik, a képalkotói technikák fejlődésével pontosabbá vált. A klinikai stádium meghatározása a FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) beosztáson alapul, mely a lokális tumorterjedés tekintetében megegyezik a TNM rendszerrel. A nemzetközi ajánlások kiemelik a MRI elsődleges szerepét, melyet szigorú technikai feltételek mellett kell végezni.

Célul tűztük ki, hogy a nemzetközi elvárásoknak megfelelő MRI protokollokat dolgozzunk ki nőgyógyászati daganatoknál is és megvizsgáljuk szerepét hazai körülmények között. (11, 20, 22, 32)

A preoperatív MR vizsgálat jelentősége az endometrium carcinoma (EC) lokális stádiumának megítélésében (6, 27)

Az EC iparilag fejlett országokban a leggyakoribb malignus nőgyógyászati daganat. Incidenciája növekvő tendenciát mutat, melynek okaként az életkor meghosszabbodását és az elhízást jelölték meg. Magyarországon a nőgyógyászati daganatok halálozásában a petefészekrák mögött a második helyen áll.

A szövettani típus és a differenciáltság mértéke, valamint a szervben belüli tumor terjedés alapján választják ki azokat a betegeket, akik a kiújulás szempontjából nagy kockázatúak, akiknél a kismedencei és/vagy paraaorticus nyirokcsomók eltávolítása mindenképp szükséges lehet. Nyirokcsomó áttét esetén a daganatos betegség kiújulásának valószínűsége hatszorosára nő, öt éves túlélés pedig 85%-ról 36%-ra csökken (Levine et al. 2010).

Anyag és Módszer

2006. január 1-től 2011. december 31-ig 89 EC műtét előtt készült MR vizsgálatát értékeltük retrospektív módon és összevetettük a szövettani lelettel. A betegek átlag életkora 59 év volt. A szövettan és grade szerint a rossz prognózisú betegeket kiemelve, külön is értékeltük azokat az

eseteket, ahol egyedül a myometrium infiltrációjának mélysége volt a terápiát meghatározó, döntő prognosztikai tényező.

Intézetünkben standard sebészi ellátás az abdominalis hysterectomy (TAH) és kétoldali adnexectomy (BSO). Műtét előtt MRI alapján döntünk a műtét kiterjesztéséről, a kismedencei-, para-aortalis lymphadenectomy szükségességéről.

Az MR vizsgálatok 1,5 T Siemens Symphony berendezéssel, jó felbontást nyújtó felületi tekercs alkalmazásával történtek. A kismedencei nyirokcsomók, kismedencei szervek felmérése után uterusra fókuszált multiplanaris, high resolution (HR) MP-MRI készült. A natív sorozatok után minden esetben intravénás kontrasztanyagot (Gd-DTPA) alkalmaztunk és mindhárom fő síkban T1- súlyozott zsírsuppressziós méréseket készítettünk. Az MR képeket áttekintve külön értékeltük a tumor myometrális inváziójának kimutathatóságát a natív T2-súlyozott méréseken és a kontrasztos sorozatokon. A kontrasztos sorozatok 18 betegnél szagittális síkban többfázisú dinamikus mérési módban (M-DCE-MRI) készültek.

Az MRI-vel nyert myometrium infiltráció mértékét a pathológiai lelettel hasonlítottuk össze és statisztikai értékeket számítottunk.

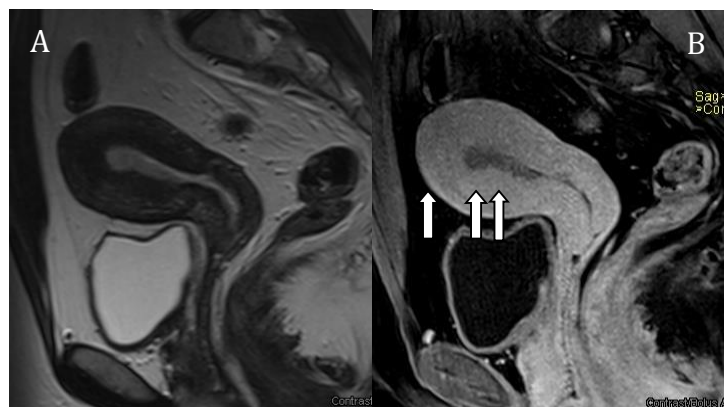
Eredmények

A 89 EC szövettani típusait, a daganatok differenciáltsági fokát és a FIGO stádiumot az 5. táblázat mutatja meg. A 89 beteg közül 38-nál történt lymphadenectomy, közülük 4 esetben igazolt a szövettani feldolgozás nyirokcsomó metasztázist.

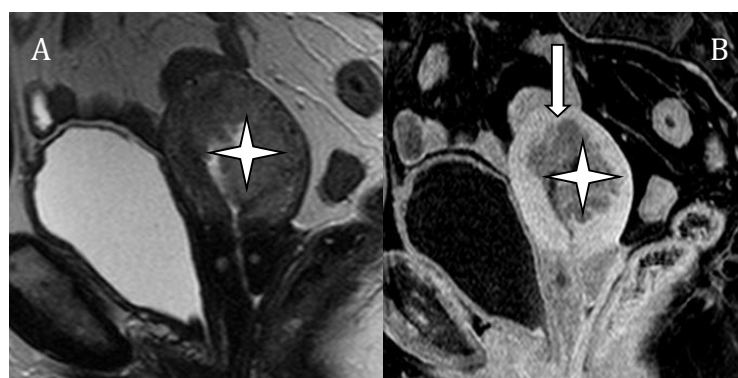
5. táblázat A kutatásban résztvevő daganatok klinikai és patológiai adatai

No. of patients	89	
Mean age(range)	59 (29-85)	
Tumor grade		
ismeretlen	1	1,1%
I	36	40,4%
II	42	47,2%
III	10	11,2%
Tumor type		
Endometrioid	81	91,0%
Seropapillaris	4	4,5%
Adenosquamosus	2	2,2%
Clear cell	2	2,2%
FIGO stage		
IA	48	53,9%
IB	24	27,0%
II	9	10,1%
IIIA	2	2,2%
IIIB	0	0%
IIIC	5	5,6%
IV	1	1,1%

Az MRI 89 betegből 75 esetben korrekt diagnózist adott. (6. Táblázat, 11., 12. ábrák).



11. ábra, A: T2-w,
B: kontrasztanyagot T1-w zsírsuppressióval készült szagittalis síkú MR kép.
A tumor a T2-w mérésen közepes jelintenzitású, a kontrasztanyagot mérsékelten halmazza (nyíl) a myometriumot kevesebb, mint 50%-ban szűri be.



12. ábra, A: T2 súlyozott, B: kontrasztanyagot T1 súlyozott zsírsuppressióval készült szagittalis síkú MR képek. A tumor (csillag) a myometrium több mint 50%-át infiltrálta (nyíl).

6. táblázat: Myometrium infiltratio mélysége az MR vizsgálatok és a patológiai eredmények alapján a teljes beteganyag értékelésekor

	MR	True MR	Fals MR	Patológia
<50%	60	50	10	54
≥50%	29	25	4	35
Total	89	75	14	89

A protokoll szerint a rossz prognózisú, G3-as és kedvezőtlen szövettanú (seropapillaris ill. clear cell) daganatoknál mindenképp lymphadenectomiát kell végezni, így ezeknél a betegeknél a myometralis invázió mértéke nem befolyásolja a műtét típusát. Döntő azonban a myometrális invázió mértékének ismerete a G1-2-es és kedvezőbb szövettanú (endometrioid carcinoma) esetekben, ezért ezeknek a betegeknél az adatait külön is értékeltük. (7. táblázat).

A 74 betegből 64 esetben volt korrekt az MR alapján kapott eredmény.

7. táblázat: Myometrium infiltratio mélysége az MR vizsgálatok és a patológiai eredmények alapján, a G3-as és seropapillaris vagy clear cell szövettanú esetek nélkül.

	MR	True MR	Fals MR	Patológia
<50%	52	44	8	46
≥50%	22	20	2	28
Total	74	64	10	74

Az MRI statisztikai értékeit a 8. sz. táblázat szemlélteti.

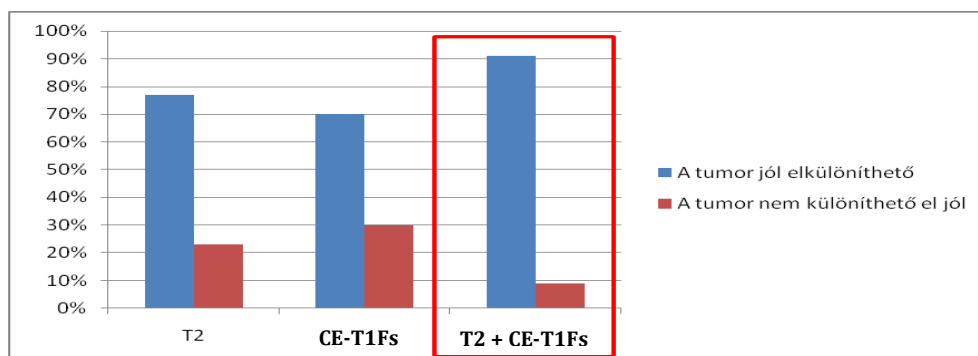
8. táblázat: MR vizsgálatok statisztikai értékei a myometrium infiltratio meghatározására, összehasonlítva a szűkített csoportot (G3-as és seropapillaris vagy clear cell szövettanú esetek nélkül) az összes beteggel

Értékelés	szűkített csoport	Összes
Szenzitivitás	71%	71%
Specificitás	95%	92%
PPV	90%	86%
NPV	84%	83%
Pontosság	87%	84%

Valamennyi MR vizsgálatnál külön értékeltük a T2-súlyozott, és külön a kontrasztanyag MR méréseken látottakat. (9. táblázat, 13. ábra).

9. táblázat: Tumor kimutathatóságának hatásfoka a T2 súlyozott és kontrasztanyag T1-súlyozott, zsírsuppressziós méréseken

	T2	CE-T1Fs	T2+CE-T1Fs
A tumor jól elkülöníthető	69 (77%)	62 (70%)	81 (91%)
A tumor nem különíthető el jól	20 (23%)	27 (30%)	8 (9%)



13. ábra Tumor kimutathatóságának hatásfoka a T2 súlyozott és kontrasztanyag T1-súlyozott, zsírsuppressziós méréseken

Endometrium carcinoma mellett 32 betegnél nem tumoros elváltozás is kimutatható volt az uterusban. Ezek közül 17 esetben myoma, 11 esetben adenomyosis, 1-1 esetben hyperplasia, polyp, endometriosis, krónikus endometritis volt szövettanilag igazolható, melyek nehezítették a tumoros invázió megítélését az MR képeken.

Megállapítások

- Az EC pontos preoperatív stádium felmérése, a kiújulás szempontjából alacsony vagy magas rizikójú folyamat elkülönítése, fontos információ a sebésznek, segít a nyirokcsomó disszekció mérlegelésében. Magas rizikójú az EC, ha clear cell- vagy seropapillaris szövettanú, ha G3-as típusú, vagy, ha a myometrium vastagsága több, mint 50%-ban infiltrált.
- MRI szerepe a klinikailag igazolt EC-nál a stádium felmérése, a myometrium mélységi inváziójának becslése, a cervicalis stromába terjedés meghatározása.

- Az EC a T2- súlyozott mérésen az esetek többségében (77%-ban) a normál myometriumtól jól elkülönül. A kontrasztanyag különösen azokban az esetekben jelent segítséget, amikor a T2- súlyozott mérésen a jelintenzitás eltérés nem egyértelmű, vagy értékelést nehezítő egyéb elváltozások pl. myoma, adenomyosis, endometritis zavarják a megítélést. A T2-súlyozott és a többfázisú T1-súlyozott zsír elnyomással készült kontrasztanyag technika (M-DCE-MRI) együttes használata javítja a diagnosztikus pontosságot.
- A DW-MRI jól használható a myometrium invázió értékelésében és a T1- és T2-súlyozott mérésekkel együtt alkalmazva kiválthatja a kontrasztanyag vizsgálatokat. A DW-MRI hasznos az uteruson kívüli tumor terjedés vizsgálatában és a peritonealis metasztatikus gócok, valamint a nyirokcsomók megítélésében is.
- Saját anyagunkban a myometrium tumoros invázióját MRI-vel 71 %-os szenzitivitással, 92%-os specificitással tudtuk kimutatni az összes betegre vonatkozóan. Az utóbbi évek irodalmát áttekintve más szerzők is hasonló adatokról számoltak be (10. táblázat).

10. táblázat

Az MRI szenzitivitása és specifitása különböző kutatásokban, az endometrium carcinoma myometriumba terjedésének meghatározására

Study	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Total number of patients
Nakao et al. 2006	75	93	116
Chung et al. 2007	51	89	120
Ortashi et al. 2008	56	86	100
Hwang et al. 2009	50	90	53
Emlik et al. 2010	76	75	53
McComiskey et al. 2012	73	83	183
Saját kutatás 2013	71	92	89

- Ha a G3-as és rossz prognózisú clear cell, seropapillaris szövettanú esetek nélküli, beteg csoport értékeit tekintjük, akiknél a lymphadenectomy eldöntésében a myometrium mélységi invasioja a döntő tényező, a szenzitivitás szintén 71%, de a specificitás 95%-ra emelkedett. Ebben a csoportban MRI-vel 87%-os pontossággal lehetett meghatározni a myometrium inváziójának mélységét.

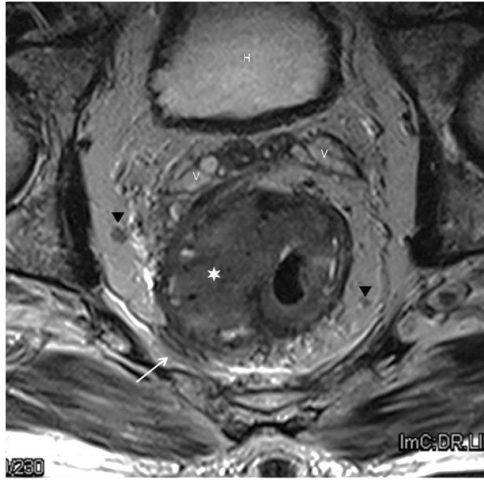
RECTUM DAGANATAI

MRI szerepe rectum daganatok korszerű ellátásában (K7, K12)

A végbélrák ellátása az utóbbi évtized során megváltozott, kezelésük multidiszciplinárisra vált, a tumorstádium függvényében történik. A daganat és a circumferenciás rezekciós szél (CRM) viszonya, valamint nyirokcsomó státus a neoadjuváns kezelés eldöntésében és a betegség prognózisának meghatározásában fontos tényezők lettek. (14. ábra) (17, 19, 24, 33, 34)

A rectum daganatok kuratív ellátását a neoadjuváns irradiáció / kemoirradiáció után a radikális sebészi eltávolítás biztosítja. Napjainkban alsó 2/3-i, teljes falat infiltráló vagy áttörő rectum carcinomáknál a totális mesorectalis excisio (TME) elvárt műtéti módszer. Ezen sebészi technika bevezetése egymagában a recidívák arányát 32%-ról 10% alá csökkentette. A kemoirradiációjával

stádiumredukció (down-staging) vagy méretcsökkenés (down-sizing) érhető el. Neoadjuváns terápia hatására a műtét alatti tumorszóródás mérséklődik, a helyi kiújulás és a távoli áttétek előfordulásának gyakorisága csökken és a betegek kb. 1/5-énél komplett tumor regresszió érhető el.



14. ábra, CRM infiltráció

MR-vizsgálat, a tumoros rectumfalra merőlegesen készült, vékony szeletes, axiális síkú, T2-súlyozott szekvencián középű harmadi, jobb oldali túlsúlyú, a terület kétharmadára terjedő, stenotizáló T4 stádiumú rectumtumor (csillag) a bélfalat szélesen áttöri, 7-8 óránál a mesorectalis fasciát infiltrálja (nyíl). A perirectalis zsírszövetben apró, metasztázisra suspect nyirokcsomók (fekete nyílhegy) láthatók.

A rectum daganatok új terápiás szemlélete a radiológusok felé új elvárásokat támaszt.

Az MRI jelenleg a legalkalmasabb módszer, melynek segítségével meghatározható a tumor és a totális mesorectalis excisio határvonalát adó perirectalis fascia egymáshoz való pontos viszonya, a CRM, ennek MRI-vel adható pontossága megbízható irodalmi adat szerint 92%, szenzitivitása 70-90%, specificitása 75-100%.

A TRUH a bél falon belüli tumor terjedés megítélésében, a T stádium meghatározásában, a belső sphincterhez való viszony megállapításában a HRMR-hez hasonló pontosságú, azonban a tumornak a mesorectalis fasciához való viszonyát nem képes kimutatni.

Az MDCT szerepe elsősorban előrehaladott végbéltumороk távoli metasztázisainak (elsősorban máj és tüdő) felmérésében van.

Az anus carcinoma képalkotói diagnosztikájával kevés közlemény foglalkozik.

Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az MRI szerepét anus carcinománál.

Az MRI szerepe az anus carcinoma (AC) stádiumának meghatározásában és a terápia megválasztásában (33)

Az AC a tápcsatorna daganatok ritka tumora, a lokalizációt tekintve a rectum carcinomákhoz tartozik, de attól jelentősen eltér, mivel sajátos a szövettana, a klinikai viselkedése, a diagnosztikája és a terápiája is, CRT-val jól kezelhető betegség.

- Az anus daganatainak többsége laphám eredetű (80%), ezt követi az adenocarcinoma (8-15%), illetve a ritka verucosus carcinoma. Igen agresszív altípus a kissejtes neuroendocrin eredetű carcinoma, amely legtöbbször HIV fertőzés mellett fordul elő. A betegség diagnosztizálásakor a tumороk több mint fele I., II. stádiumú, kb. egyharmaduk előrehaladott, 4 cm-nél nagyobb átmérőjű és a betegek 15-20%-ában a szomszédos szerveket infiltrálja.

Az AC női dominanciát mutat, a betegek 2/3-a nő. A diagnózist a proktoszkópos vizsgálat és a biopszia biztosítja.

Anyag és módszer

Kutatásunk célja az MRI szerepének értékelése volt a primer-, a kezelt- és a recidív AC ellátása során.

Hatvanhét biopsziával igazolt AC beteg (52 nő, 15 férfi, átlagos életkoruk 61 év) 2006. 01. 01-2011.12.31 között készült 151 MR vizsgálatát analizáltuk, retrospective. Valamennyi betegnél történt primer stádium meghatározó vizsgálat. A betegek CRT-ás kezelésben részesültek. A 67 primer AC beteg közül a 39 páciensnél posztterápiásan is történt kismedencei MRI. Az MR vizsgálatokat 1,5 T Magnetom Symphony (Siemens) készülékkel végeztük és jó felbontást nyújtó felületi tekercset alkalmaztunk. A szisztémás disszemináció megítélésére CT vizsgálat történt. Az MP-MRI alkalmával az általános tájékozódás és a tumor szóródás megítélése céljából először a teljes medencéről készültek jó anatómiai és kontraszt felbontást nyújtó T1-, T2-súlyozott, valamint STIR mérések, majd a rectumra-anusra fókuszálva multiplanáris native és kontrasztanyagot T1-súlyozott zsír elnyomós HR sequentiák.

A betegeket két fő csoportban analizáltuk.

A csoportban vizsgáltuk az összes, szövettanilag igazolt laphám carcinomát, a 67 beteg primer tumor státusát, a recidívák kialakulásának idejét, a metasztázisokat, valamint az alkalmazott anatómiai és funkcionális képalkotó vizsgálatok eredményeit.

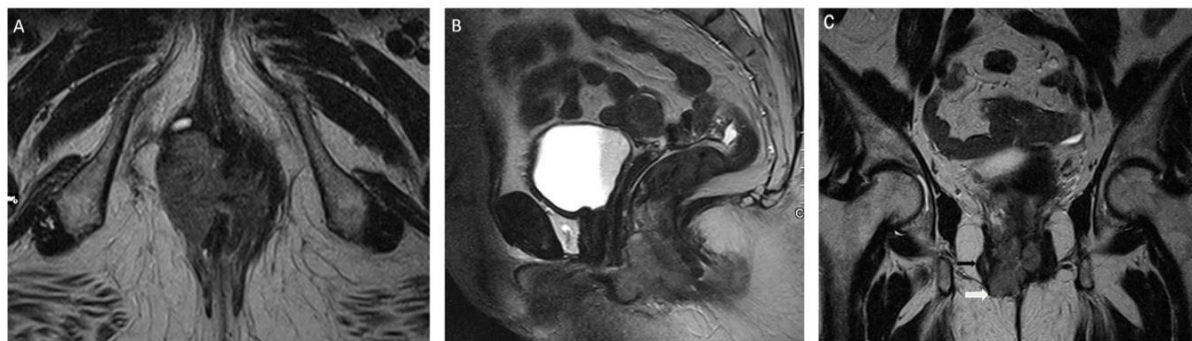
A követés során észlelt recidív daganatos betegek (13 páciens) esetében elemeztük a recidíva kialakulásának időpontját a primer tumor kezelésének befejezéséhez viszonyítva, a kiújult daganat T és N stádiumát, és a betegség kiterjedtségét összevetettük a primer daganatával.

B csoportba azok a betegek tartoztak, akiknél a primer státus megítélésére és a terápiát követően is történt MRI (39 beteg). Összehasonlítottuk a tumor kezelés előtti és közvetlenül a CRT-t követő stádiumát. CRT utáni MR vizsgálatoknál a tumorregresszió mértékét RECIST 1.1 (Response Evolution Criteria in Solid Tumors) szerint ítéltük meg és a jelintenzitás változást is értékeltük.

Eredmények

A csoport

A hisztológiailag laphám carcinomának verifikált 67 páciens között planocellularis carcinoma 53 (79%), basalooid sejtes carcinoma 13 (19,5%), verucosus carcinoma 1 esetben (1,5%) fordult elő. A primer anus daganatok átlagos nagysága 3,1 cm volt. (15. ábra) A 67 AC stádium szerinti megoszlását a 11. Táblázat mutatja.



15. ábra, A: axiális T2-w kép, az anus falában jobb oldali túlsúllyal tumor látható B: sagitalis T2-w rétegen a hüvelyfalba terjedés ítéltető meg. C. coronális T2-w rétegen a belső sphinctert (feketeníjl), jobb oldalon a musculus levator anit (fehér nyíl) infiltráló T4 stádiumú tumor képe látható.

11. táblázat, betegeink TNM stádium szerinti megoszlása

Primer anus carcinoma, 67 beteg					
T	Tis	T1	T2	T3	T4
Esetszám	1	10	37	13	6
%	1, 5%	15%	55%	19,5%	9%
N	N0	N1	N2	N3	
Esetszám	45	11	8	3	
%	67%	16%	12%	5%	
Relapsus 13 beteg					
T	Tis	T1	T2	T3	T4
Esetszám	2	1	3	3	4
%	15,4%	7,7%	23,1%	23,1%	30,7%
N	N0	N1	N2	N3	
Esetszám	6	1	1	5	
%	46,1%	7,7%	7,7%	38,5%	

Távoli metasztázist 2 esetben (3%) észleltünk, mindkét betegnél a medenceöv csontjaiban, a sacrumban és az os coccygisban volt az áttét.

A követés során távoli áttét 10 betegnél (15%) alakult ki. Leggyakoribb tumoros disszemináció a májban (4/10 esetben) és a csontban (4/10 eset) volt.

A betegek követésekor második primer tumor 2 alkalommal találtunk (3%, 1 végtagi melanoma malignum, 1 vulva carcinoma).

A betegség kiújulását 13 betegnél (19, 5%) észleltük. Recidíva nagyobb arányban (53.8%) fordult elő előrehaladott tumor stádium (T3, T4) után. A regionalis nyirokcsomók 53,9%-ban metasztázist mutattunk ki. A kiújult daganatok nyirokcsomó áttétei eltértek a primer tumoroktól, azáltal, hogy a pararectalis és parailiacalis lokalizáció gyakoribbá vált.

B csoport

Ebben a csoportban (39 beteg) a primer MRI során diagnosztizált átlagos tumor méret 4,7 cm (2-9,8) volt. A postterápiás kontroll MRI a kezelés befejezését követően átlagosan 7,6 héttel készült (4-18 hét).

A CRT hatására bekövetkezett tumor méret csökkenést átlagosan 76,4 %-nak találtuk. A terápia hatására 26 esetben (66,7%) jó, 75% feletti regresszió mutatkozott, ebből 20 betegnél (51,3%) komplett képalkotói remisszió (100%-os regresszió) alakult ki. Egy beteg a kezelésre nem reagált, a CRT végén a tumor minimális növekedése volt megfigyelhető.

A terápiára méretcsökkenést mutató páciensek közül a korai, T1-T2 stádiumú 26 betegből 20-nál (76,9%) 6-8 héttel a CRT befejezését követően a regresszió mértéke 95,7% volt.

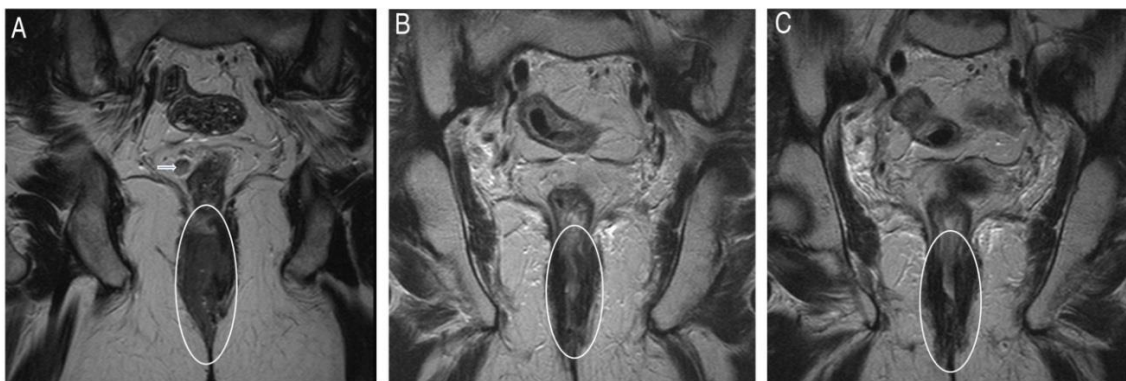
A CRT után a T2-súlyozott szekvencián 19/39 beteg daganata hyperintenz, 8/39 isointenz, 10/39 hypointenz volt, a többi esetben a tumor helye inhomogén jelintenzitást mutatott.

Reziduális elváltozást 19 páciensnél (19/39: 48%) észleltünk, melyek közül 8-nál (20,5%) biopsziával is igazolódott a reziduális tumor.

MRI-vel reziduális eltérést mutató, de klinikailag tumormentesnek tűnő 11 eset közül a CRT befejezését követő 1 éven belül a követéses MRI 6 betegnél további regressziót mutatott.

Megállapítások

- Beteganyagunkban az AC előfordulása a nemzetközileg ismert arányokhoz képest (ffi: 33.3% nő:66.6%) további női dominanciát mutatott (78 %). A planocellularis carcinoma az irodalomhoz hasonlóan, 79% fordult elő. A szomszédos struktúrák infiltráltságának aránya az irodalomban ismertnél (25-40%) valamelyest nagyobb (51 %) volt. A daganatok döntően (94%-ban) locoregionalisak voltak, a diagnózis felállításakor távoli metasztázist csak két betegnél (3%-ban) észleltük, mindkét esetben a környező csontban. A betegek többsége (77%) definitív CRT-ra meggyógyult.
- Lokoregionális relapsust 19%-ban (13/67 beteg) észleltünk. A recidív tumorok a primer elváltozástól valamelyest eltérőek voltak, a betegség helyi infiltrációja, a szomszédos struktúrák involváltsága kissé kiterjedtebb volt. Amíg a primer elváltozások 71 %-a korai, Tis, T1, T2 stádiumú volt, addig a recidíváknál az előrehaladott stádium daganatok (T3, T4) voltak túlsúlyban (53,8%).
- A korábbi irodalmi adatok azt mutatták, hogy azok a daganatok, amelyek primeren a 4cm-es nagyságot meghaladják, illetve nyirokcsomó pozitívak, valamint a basalooid sejtes típusba tartoznak, hajlamosabbak a lokoregionális relapsusra. A lokális recidívák csoportjában az átlagos tumorméret priméren nagyobb volt (4,7 cm) a kiújulást nem mutató csoport tumor nagyságánál (2,3cm).
- Primer státuskor a nyirokcsomókat 33%-ban találtuk metasztatikusnak, betegek között az inguinalis, a parailiacalis, valamint a perirectalis nyirokcsomókban találtunk áttétet. A recidív tumorok több mint felénél (53,9%) mutatkoztak a nyirokcsomók metasztatikusnak és a perirectalis, praesacralis és parailiacalis nyirokcsomók érintettsége gyakrabban, az inguinális nyirokcsomók áttétei kisebb arányban fordultak elő.
- Távoli metasztázis a követés során 15%-ban (10 beteg) jelentkezett. A távoli metasztázisok megítélésére CT és a PET/CT az ajánlott módszer.
- A HR-MRI az AC legpontosabb állapot felmérője mind a locoregionális statusban, a radioterápiás tervezésben, valamint a CRT-ra adott válasz megítélésében is. A T2-súlyozott és a kontrasztanyagot mérő méréseket találtuk a leginformatívabbnak. A neoadjuváns kezelés hatékonyságát felmérő funkcionális MR mérések, főleg a DW-MRI rectum carcinománál is ígéretes módszer.
- A kemo-radiotherápiát követő 4-8 héten belüli klinikai teljes regresszió a betegség lokoregionális kontrolljának kiváló jelzője. A CRT-t követően átlagosan 7,6 héttel a betegek többsége MRI-vel igazoltan jó regressziót mutatott, a 39 beteg közül 26 betegnél (66,7%) a regresszió mértéke a 75%-ot meghaladta. A regressziót a RECIST 1.1 szerinti a méret változás alapján értékeltük, emellett a T2-súlyozott kép jelintenzitás változása is a regresszió jele lehetett. (16. ábra)
- Irradiáció után három-hat hónapig is eltarthat, amíg a teljes MR képi regresszió kialakul. A primer kezelést követően képalkotóval igazolt residuummal rendelkező betegek csaknem felénél (9/19) közel 1 év múlva alakult ki a végleges lokális status.



16. ábra Anus carcinoma (AC, T3 stádium) méret és jelintenzitás változása a kezelés hatására

*A: anus falában belső sphinctert infiltráló AC, jobb oldalon perirectalisan patológiás nyirokcsomó (fehér nyíl) látható
B: 8 héttel a kemoradioterápia (CRT) után nagyfokú regresszió, a korábbi tumor helyén mérsékelten jelszegény terület figyelhető meg. C: egy évvel a CRT befejezését követően kifejezett hegesedésre utaló jelszegény terület ábrázolódott és a nyirokcsomó eltűnt.*

- Magyarországon AC-nál az MRI-t még nem alkalmazzák rutin szerűen, a betegek terápia előtti és utáni értékelése döntően a klinikai vizsgálaton alapul.
- Kutatásunk eredménye alátámasztja, hogy az AC diagnosztikájában a szigorú technikai feltételekkel készült kismencedei MRI mind a locoregionalis status felmérésére, valamint a CRT-ra adott válasz megítélésére kiemelkedő fontosságú és rutinszerű alkalmazása javasolt.

7. ÚJ EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK

I. Az MR képalkotás szerepét, több területen, Magyarországon elsőként kutattam és saját tapasztalatot gyűjtöttem alkalmazásáról.

- Kutatásaim alapján, új megközelítésből, onkológiai szemlélettel hatékony MRI vizsgálati protokollokat dolgoztam ki, melyek alkalmasak arra, hogy az onkológiai betegellátás fontos klinikai kérdéseire megfelelő választ adhassunk. Minden daganat csoportban kialakítottuk azt a vizsgálati metodikát, mellyel magas effektív felbontást nyújtó vizsgálatok végezhetőek.
- Magyarországon elsőként kutattuk és publikáltuk a multiparametrikus MRI (MP-MRI) jelentőségét több daganat csoportban, főleg fej-nyaki-, nőgyógyászati- és rectum daganatoknál. Az MP-MRI a kiváló anatómiai térkép mellett funkcionális és molekuláris információt is nyújt a DW-MRI, valamint a DCE-MRI alkalmazásával.

II. A fej-nyaki régióban végzett kutatásaimat kiemelem

- Fej-nyaki régió elváltozásainál Magyarországon elsőként vizsgáltam a CT és az MR vizsgálatok szerepét és bizonyítottam be, hogy csak a kiváló minőségű, magas felbontású CT és MR képalkotás lehet a jó klinikai diagnózis alapköve és az általuk kimutatott pontos tumor státus teszi lehetővé a terápia helyes megválasztását.
- Magyarországon elsőként vizsgáltam és bizonyítottam be fej-nyaki daganatoknál, hogy az MRI kiváló lágyrész felbontó képessége és multiplanáris képalkotása miatt az onkológiai diagnosztikus és terápiás algoritmus minden fázisában jelentős információval szolgál, a primer tumor stádiumának, a kezelés hatékonyságának felmérésében, a terápia utáni státus értékelésében, recidíva kimutatásában egyaránt jelentős szerepe van.

- Kutatásaim alátámasztották, hogy fej-nyaki daganatoknál az MRI szerepe azért is kiemелendő, mert nemcsak a tumor - környező ép lágyrész elkülönítésére, hanem a perineurális tumor terjedés vizsgálatára, a bázis körüli viszonyok felmérésére, intracranialis terjedés megítélésére elsődlegesen alkalmazandó pontos módszer. Magyarországon új szemléletet képviselve a nyaki fasciák és terek jelentőségét a kóros elváltozás terjedésének meghatározásában kiemelten kezeltem.
- Nemzetközileg is új megállapításra jutottunk az egyik legutóbbi kutatásunkban, melyben az elváltozások tumoros vagy nem tumoros vascularisatioján alapuló permeabilitási-, perfúziós viszonyait vizsgáltuk, a perfúziós dinamikus kontraszthalmozó MRI (P-DCE-MRI) értékelését végeztük 3 Tesla MR berendezéssel.
- Az idő függvényében felvett halmozási görbét (TIC) analizáltuk és különböző szövet specifikus biomarkereket különítettük el. Szignifikáns adatokat nyertünk a benignus és a malignus elváltozások görbe típusaira, a kemo-radioterápia utáni státus elemzésére.
- A nemzetközi irodalomban is új, magas szignifikanciájú biomarkereket (attack, decay) találtunk, valamint az irodalomban közölt biomarkereket validáltuk.
- A nagy betegszámot feldolgozó kutatásunk alapján megállapítható volt, hogy a perfúziós viszonyok változásán alapuló P-DCE-MRI a semiquantitatív TIC analízissal kiegészítve értékes kiegészítő információt nyújt a magas felbontású morfológiai képalkotáshoz, hasznos része a MP-MRI-nek és hatékony módszer a poszt-CRT status felmérésében, a reziduális/recidív tumor meghatározásában.
- Egy másik, napjainkban is folyó kutatásunkban nemzetközileg is új megközelítésben vizsgáltuk a nyaki nyirokcsomó metasztázissal járó ismeretlen primer tumor (IPT) képalkotói diagnosztikáját, összehasonlítva a 3T MP-MRI és az FDG-PET/CT eredményeit.
- Ismeretlen primer tumor vizsgálatában az FDG-PET/CT diagnosztikus értéke ismert és elfogadott. A DW-MRI képes arra, hogy a szövetek eltérő diffúziós viszonyait magas kontraszt felbontással jelenítse meg, azt számszerűen is meghatározza (ADC méréssel), ezzel segítsen a szövet karakterizálásában, a tumor-, nem-tumoros szövet elkülönítésében.
- Kutatásunk eredménye alapján kimondható, hogy a nyaki ismeretlen primer tumor kimutatására és a regionális nyirokcsomó metasztázis elemzésére a 3T MP-MRI csaknem azonos diagnosztikus értékű, mint a PET/CT. Az MP-MRI sugárterhelés nélküli alternatív vizsgálat és primer tumor keresésekor rutinszerűen első vizsgálatként alkalmazható.

III. Endometrium carcinománál (EC)

- **Magyarországon elsőként vizsgáltuk az MRI szerepét** EC primer tumorstádium felmérésére. A klinikailag igazolt endometrium carcinománál az MRI szerepe a myometrium mélységi inváziójának becslése, a tumor cervicalis stromába terjedésének meghatározása. Az MRI jó hatásfokkal jelzi előre a myometrium tumoros inváziójának mértékét.
- Megállapítottuk, hogy az endometrium carcinoma MRI által nyújtott pontos preoperatív stádium felmérése alkalmas arra, hogy a kiújulás szempontjából az alacsony vagy magas rizikójú folyamatot elkülönítse, ezzel fontos információt nyújt a sebésznek a nyirokcsomó disszekció mérlegelésében.

IV. Rectum / anus carcinomáknál

- **Magyarországon először vizsgáltuk** a high resolution MRI szerepét a vastagbél alsó szakaszának megítélésére. Kutatásunk alátámasztotta, hogy az MRI a rectum- és anus carcinomák ellátásában alapvető szerepet játszik, a locoregionális státus felmérésében, a daganatos betegség korai és késői stádiumainak elemzésében, a radioterápia tervezésében, valamint a CRT-ra adott válasz megítélésében, recidíva kimutatásában egyaránt hasznos.
- Magyarországon először vizsgáltuk nagyszámú betegcsoportban az anus tumorok CRT-ra bekövetkező volumen- és MR jelintenzitás változását és ennek viszonyát a terápia hatékonyságához, a terápia utáni tumor residuumhoz. Magyarországon anus carcinománál az MRI-t rutinszerűen még nem alkalmazzák, de kutatásunk adatai azt bizonyítják, hogy anus carcinománál az MRI rutin szerű alkalmazása mind a stádium meghatározásban, mind a kezelés hatékonyságának megállapításában és a beteg követésében is szükséges lenne.

V. Kutatásaim közvetett eredményei:

- Új megközelítésből, klinikai szemléletű onko-radiológia alkalmazásával multimodális képalkotó vizsgálati irányelveket dolgoztam ki minden daganat csoportban az onkológiai diagnosztikus és terápiás algoritmus fázisai szerint, a nemzetközi elvárásoknak megfelelően és azokat a Magyar Onkológiában publikáltam.
- Olyan onko-radio-diagnosztikai osztályt szerveztem, mely hatékonyan működik, feladatával beilleszkedve az intézet multidiszciplináris onkológiai beteg ellátásába. Az osztály tagjai azonos feltételek mellett végzik feladatukat, azonos szakmai elveket képviselnek, ezzel hatékonyan támogatva, hogy a klinikus kollégák a beteg számára megfelelő terápiát választhassanak.
- Több daganat csoportból képalkotói adatbázist hoztunk létre, mely a képzés és továbbképzés egyik fontos alapja, támogatva ezzel a tudományos kutatást és a szakember képzést is.
- A képalkotó szakemberek kutatásban megerősödött tudása tette lehetővé, hogy a multidiszciplináris onko-teamben a radiológus szerepe meghatározó legyen.
- A kutatásában szerzett, folyamatosan növekvő ismereteim, a folyamatos önképzés, és továbbképzés alapján megszerzett tudás szakmai biztonságot adtak, melyet a multidiszciplináris konzultációk tovább erősítettek. Ezek teremtették meg számomra azt a lehetőséget, hogy az onko-radio-diagnosztikai ismereteimet átadjam, terjesszem – intézeten belül és kívül, hazai és nemzetközi konferenciákon, valamint a rendszeresen szervezett továbbképző kurzusokon, főleg a képalkotói diagnosztika legnehezebbnek tartott fej-nyaki régió területein.

A Doktori Értekezés témaköréből, a kandidátusi disszertáció után készült közleményekből kiemelve

1. **Gődény M**, Polony I. Mit várhat a fül-orr-gégész az orrmelléküregek MR vizsgálatától. Fül-orr-gégegyógyászat, 39: 89-93, 1993
2. Ésik O, Emri M, Csornai M, Kásler M, **Gődény M**, Tron L. Radiation myelopathy with partial functional recovery: PET evidence of long-term increased metabolic activity of the spinal cord. Journal of the neurological sciences, 163 (1): 39-43, 1999
3. Lengyel E, Somogyi A, **Gődény M**, Szerdahelyi A, Németh G. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the nasopharynx - Case report and review of the literature Strahlentherapie und Onkologie, 176 (1): 40-42, 2000
4. **Gődény M**. Az MR szerepe a daganatok diagnosztikájában. LAM, 11(1): 12-25, 2001
5. Lengyel E, Baricza K, Somogyi A, Olajos J, Pápai Z, **Gődény M**, Németh Gy, Ésik O. Reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Strahlentherapie und Onkologie, 179 (5):298-305, 2003
6. Pete I, **Gődény M**, Tóth E, Radó J, Pete B, Pulay T. Prediction of cervical infiltration in Stage II endometrial cancer by different preoperative evaluation techniques (D&C, US, CT, MRI). European Journals of Gynecological Oncology, 24 (6): 517-522, 2003
7. **Gődény M**, Lengyel E, Polony I, Ésik O, Somogyi A, Remenár É, Németh Gy, Kásler M. CT és MR vizsgálat szerepe az orrgarat daganatok terjedésének kimutatásában. Orvosi Hetilap, 144, (42), 2065-2071, 2003
8. Boér A, Szakáll S, Klein I, Kásler M, Vincze B, Tron L, **Gődény M**, Herzog H, Péter I, Ésik O. FDG PET imaging in hereditary thyroid cancer. European Journal of Surgical Oncology, 29 (10): 922-928, 2003
9. **Gődény M**. A daganatstádium- meghatározás elméleti alapjai. A képalkotó vizsgálatok jelentősége daganatos betegségekben. Magyar Radiológia, 78 (1): 6-13, 2004
10. **Gődény M**, Kásler M. A képalkotó vizsgáló módszerek alkalmazása daganatok esetében. „Javaslat a képalkotók alkalmazásához”. Magyar Onkológia, 48(2): 167-190, 2004
11. Horváth K, **Gődény M**. Képalkotó vizsgálatok a nőgyógyászati daganatok stádium meghatározásában. Magyar Radiológia, 78(6):284-292, 2004
12. **Gődény M**. Képalkotó eljárások lehetőségei daganatoknál. Magyar Tudomány, 166. (10):1193-1200, 2005
13. **Gődény M**. A fej-nyak régió MR-diagnosztikai lehetőségei. LAM, 15 (6): 451-458, 2005
14. Timár J, Ladányi A, Forster-Horváth C, Lukits J, Döme B, Remenár E, **Gődény M**, Kásler M, Bencsik B, Répássy G, Szabó G, Velich N, Suba Z, Elo J, Balatoni Z, Pocza K, Zemplén B, Chretien P, Talor E. Neoadjuvant immunotherapy of oral squamous cell carcinoma modulates intratumoral CD4/CD8 ratio and tumor microenvironment: A multicenter phase II clinical trial. Journal Of Clinical Oncology, 23(15):3421-3432, 2005
15. Szavcsur P, **Gődény M**, Bajzik G, Lengyel E, Repa I, Tron L, Boér A, Vincze B, Poti Z, Szabolcs I, Ésik O. Angiography-proven liver metastases explain low efficacy of lymphnode dissections in medullary thyroid cancer patients. EJSO, 31 (2):183-190, 2005
16. **Gődény M**, Bodoky Gy. A fej-nyak daganatok képalkotó módszerei. Magyar Radiológia, 81(3-4):94-100, 2007
17. Jederán É, **Gődény M**. A képalkotó vizsgálómódszerek szerepe a colorectalis daganatok ellátásában. Magyar Radiológia, 83(3):153-163, 2009
18. **Gődény M**. Evidenciákon alapuló multimodális képalkotói diagnosztika főbb daganat csoportokban. IME, VIII (különszám) :38-42, 2009
19. Jederán E, Horváth K, **Gődény M**. The accuracy of High Resolution Magnetic Resonance in local staging of rectal cancer. Acta Medica Marisiensis, 56 (2):84-86, 2010
20. Horváth K, Jederán É, Vízkeleti J, **Gődény M**. The accuracy of HRMR in cervix cancer staging. Acta Medica Marisiensis, 56 (2):94-95, 2010

21. **Gődény M.** Fej-nyaki daganatok korszerű, multimodális képi diagnosztikája. Az egészségügyi vezetők szaklapja, IME, IX/6:28-32, 2010
22. Horváth K, **Gődény M.** Nőgyógyászati daganatok - a radiológus szemszögéből. Onkológia, 1(4):255-259, 2011
23. **Gődény M.** Képkalkotó diagnosztikai algoritmusok szerepe és alkalmazásuk onkológiai betegségekben. IME, XI:(különszám) 20-27, 2012
24. Jederán É, Mátrai Z, Tóth L, Lővey J, Láng I, Hitre E, Naszádos Gy, **Gődény M.** Az MR vizsgálat szerepe a rectum carcinomák terápiájának meghatározásában. Magyar Onkológia, 56 (3):179-186, 2012
25. Lerant G, Ivanyi E, Toth E, Levai A, **Gődény M.** Aneurysmal bone cyst of the zygomatic arch: a case report. Clin Imaging, 37(5):957-961, 2013
26. **Gődény M.** A multimodális képalkotói diagnosztika szerepe és felelőssége fej-nyaki daganatoknál. Magyar Onkológia, 57 (3):182-202, 2013
27. Horváth K, Pete I, Vereczkey I, Dudnyikova A, **Gődény M.** Evaluation of the accuracy of preoperative MRI in measuring myometrial infiltration in endometrial carcinoma. Pathology And Oncology Reseach 20 (2):327-33. 2014
28. **Gődény M.** Léránt G. Új lehetőségek, MRI-biomarkerek a fej-nyaki daganatok értékelésében. Magyar Onkológia, 58 (4): 269-280, 2014,
29. **Gődény M.** Prognostic factors in advanced pharyngeal and oral cavity cancer; significance of multimodality imaging in terms of 7th edition of TNM. Cancer Imaging, 14 (1): 15,
30. Léránt G, Sarkozy P, Takacsi-Nagy Z, Polony G, Tamas L, Toth E, Boer A, Javor L, **Gődény M.** Dynamic Contrast-Enhanced MRI Parameters as Biomarkers in Assessing Head and Neck Lesions After Chemoradiotherapy Using a Wide-Bore 3 Tesla Scanner. Pathol. and Oncol. Res. Sep;21 (4):1091-9, 2015.
31. Takacsi-Nagy Z, Hitre E, Remenar E, Oberna F, Polgar C, Major T, **Gődény M.** Fodor J, Kasler M. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III-IV unresectable head and neck cancer: Results of a randomized phase II study. Strahlenther. und Onkol. Aug;191(8):635-641, 2015
32. Horváth K, **Gődény M.** Új lehetőségek, MRI biomarkerek a nőgyógyászati daganatok korszerű képalkotói diagnosztikájában, Magyar Onkológia, 59 (3): 216-227, 2015.
33. Jederán É, Lővey J, Szentirmay Z, Hitre E, Léránt G, Horváth K, **Gődény M.** The Role of MRI in the Assessment of the Local Status of Anal Carcinomas and in their management. Pathol.and Oncol.Res, 21(3):571-579, 2015
34. Jederán É, **Gődény M.** Technikai újdonságok, legújabb diagnosztikus lehetőségek a colorectalis daganatok MR és CT diagnosztikájában, Magyar Onkológia, 59(3):184-192, 2015
35. **Gődény M.** Lengyel Zs, Takácsi Nagy Z, Remenár É. A 3T multiparametrikus MRI és az FDG-PET/CT szerepe nyaki nyirokcsomó metasztázissal járó ismeretlen primér tumor értékelésében, Magyar Onkológia, 59 (1.Supl.):19, 2015 (*folyamatban lévő kutatás*)

A doktori értekezés témaköréből, a kandidátusi disszertáció után készült könyvfejezetek közül kiemelve (K)

1. **Gődény M.** A fej és nyak CT és MR vizsgálata. Szlávy L. A test CT és MR vizsgálata, Springer Hungarica, 67-132, 1993
2. Hüttl K, Horváth Gy, **Gődény M.** A kismencedei szervek CT és MR vizsgálata. Szlávy L. A test CT és MR vizsgálata, Springer Hungarica, 319-355, 1993
3. Ésik O, Bak M, Balázs Gy, Boér A, Füzy M, **Gődény M.** Julesz J. Pajzsmirigyrák. Kásler M. Onkoterápiás protokoll, Springer Hungarica, 99-117,1994

4. Ésik O, Bak M, Balázs Gy, Boér A, Fűzy M, **Gődény M**, Péter I, Rajtár M, Sulyok Z, Szántó J, Szentirmay Z, Vincze B, Julesz J. Pajzsmirigyrák, Képpalkotó vizsgálatok. Kásler M. Klinikai onkológia, Az onkoterápia irányelvei, B+V Lap- és Könyvkiadó, 112-147, 2001
5. **Gődény M**. The examination of thoracic metastases with imaging methods. Besznyák I. Diagnosis and surgery of organ metastases, Akadémia Kiadó, Budapest, 61-89, 2001
6. Iványi E, **Gődény M**, Polony I, Somogyi A, Udvarhelyi N. Orr- és orrmelléküreg-daganatok, Képpalkotó vizsgálatok. Kásler M. Klinikai onkológia, Az onkoterápia irányelvei, B+V Lap- és Könyvkiadó, 87-99, 2001
7. **Gődény M**, Péter M. Képpalkotók a daganatok diagnosztikájában. Kopper L, Jenei A. Onkológia a géntől a betegágyig, Medicina Könyvkiadó, Budapest, pp. 231-255, 2002
8. **Gődény M**. A fej-nyaki régió akut megbetegedéseinek képpalkotó diagnosztikája. Fornet B. Sürgősségi radiológiai képatlasz, Melania, 2005
9. Balatoni Zs, Barabás J, Boér A, Czeglédi F, **Gődény M**, Hitre E, Iványi E, Kásler M, Márton I, Pólus K, Remenár É, Répássy G, Somogyi A, Takácsi-Nagy Z, Tamás L, Udvarhelyi N. Az ajak-szájüregi daganatok ellátása, Képpalkotó vizsgálatok. Kásler M. Klinikai onkológia, A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei, Semmelweis Kiadó, 5-18, 2008
10. Balatoni Zs, Czeglédi F, **Gődény M**, Hitre E, Iványi E, Kásler M, Polony I, Pólus K, Remenár É, Répássy G, Somogyi A, Takácsi-Nagy Z, Tamás L, Udvarhelyi N. Az orr-melléküreg-tumörök ellátása, Képpalkotó vizsgálatok. Kásler M. Klinikai onkológia, A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei, Semmelweis Kiadó, 49-57, 2008
11. **Gődény M**, Krommer K, Lehoczky Gy, Lehoczky O, Mágóri A, Pete I, Polgár Cs, Pulay I, Sárosi Zs, Somogyi A, Ungár L. A méhnyak daganatok ellátása, Képpalkotó vizsgálatok. Kásler M. Klinikai onkológia, A komplex onko-diagnosztika és onkoterápia irányelvei, Semmelweis Kiadó, 389-404, 2008
12. **Gődény M**, Harkányi Z, Monostori Zs. Radiológiai képpalkotás. Kásler M. Az onkológia alapjai, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 9. fejezet, 201-227, 2011
13. **Gődény M**. Fül-orr-gégészeti képpalkotó diagnosztika. Radiológiai praktikum, on-line képpalkotó diagnosztikai tankönyv, szerkesztők: dr Bogner Péter és Berényi Ervin, Medicina 2011
14. **Gődény M**, Petri K. Képpalkotók szerepe a prosztaták vizsgálatában. Géczi L, Kásler M. Prosztáták – Gyakorlati kézikönyv, Zafír Press Orvosi Szakkönyv Kiadó, Budapest, 6. fejezet, 69-92, 2013
15. Horváth K, **Gődény M**. Képpalkotó vizsgálatok nőgyógyászati daganatos betegekben. Pete I, Kásler M. Nőgyógyászati Onkológia–Gyakorlati Kézikönyv, Zafír Press Orvosi Szakkönyv Kiadó, Budapest, 3. fejezet, 27-45, 2012
16. Gődény M, Bidlek M, Kovács E, Szabó É, Fehér K. Emlő képpalkotó diagnosztika In: Mátrai Z, Gulyás G, Kásler M (szerk.) Az emlőrák korszerű sebészete. 499 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., pp. 57-81, 2015.(ISBN:9789632265452) Felsőoktatási tankönyv része

Szcientrometriai adatok a kandidatura megszerzése utáni adatok alapján:

Összesített közlemények száma: 101

Magyar nyelven: 79

Idegen nyelven: 22

Első szerzős: 42

Utolsó szerzős: 25

Impakt faktor: 50.6 IF

Első és utolsó szerzős közlemények alapján: 19.6 IF

Idézettség:

Független: 182

Összes: 232

Könyvfejezetek száma: 44

9. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom valamennyi kollégámnak, különös tekintettel a Radiológiai Diagnosztikai Osztály orvosainak, asszisztenseinek, a kutatásban részt vevő, közvetlen segítséget adó munkatársaimnak, az értekezésben szereplő dolgozatok társszerzőinek, dr Horváth Katalin, dr Jederán Éva és dr Léránt Gergő munkatársaimnak.

Köszönöm az OOI többi osztályán dolgozó klinikus kollégáimnak a jó együttműködést, mely a közös multidiszciplináris gondolkodás alapján inspirálta a klinikai kutatásokat.

Kiemelt köszönettel tartozom dr Kásler Miklós Professzor Úrnak, az OOI főigazgatójának, hogy támogatásával, az intézet stabil működési feltételeinek biztosításával lehetőség van a kiegyensúlyozott rutin munkán túl a kutatásra is.

Hálás köszönetemet fejezem ki dr Oláh Edit Professzor Asszonynak az értékes konzultációkért, az értekezés elkészítéséhez nyújtott igen hasznos tanácsaiért, lektori segítségéért.

Külön köszönettel tartozom dr Eckhardt Sándor Professzor Úrnak, akinek kitartó biztatása nélkül nem mertem volna a doktori pályázattal megmérettetni magamat.

A disszertáció elkészítése alatt az osztály szervezési terheinek csökkentéséért dr Petri Klára főorvos asszonynak és Kiss Szilvia vezető asszisztensnek is szeretném köszönetemet kifejezni.

A mű összeállításához nyújtott segítségért, pontos és igényes munkájáért nagy köszönettel tartozom Komáromi Sándornak.

Köszönöm dr Nagy Péternek és munkatársának, Lénárt Zsuzsának, hogy a doktori pályázat adminisztrációjának folyamatában hatékony segítők voltak.

Paizs Mártát, közvetlen munkatársamat, valamint Faragó Danit az aprólékos háttérmunkálatok miatt illeti meg a köszönet.

Köszönet CSALÁDOMNAK, hogy biztos háttérrel nyújtanak!