

Belügyminisztérium – Egészségügyi Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv

A máj és epeúti daganatok nukleáris medicinai, radiológiai és laboratóriumi diagnosztikájáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002226
Megjelenés dátuma:	2024. március 14.
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 év
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aek.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK.....	3
II. ELŐSZÓ.....	5
III. HATÓKÖR	5
IV. MEGHATÁROZÁSOK.....	6
1. Fogalmak	6
2. Rövidítések	6
3. Bizonyítékok szintje.....	7
4. Ajánlások rangsorolása	8
V. BEVEZETÉS.....	8
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása.....	8
2. Felhasználói célcsoport.....	9
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel.....	9
VI. AJÁNLTÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	10
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLTÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	45
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	45
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	46
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok.....	46
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	47
IX. IRODALOM.....	48
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	57
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja	57
2. Irodalomkeresés, szelekció	58
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja.....	58
4. Ajánlások kialakításának módszere	58
5. Véleményezés módszere.....	58
6. Független szakértői véleményezés módszere	58
XI. MELLÉKLET	59
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	59

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉS BEN RÉSZTVEVŐK**Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):****1. Nukleáris medicina Tagozat**

Prof. Dr. Borbély Katalin DSc, Med. Habil., nukleáris medicina, neurológia szakorvosa, elnök, társszerző
Dr. Györke Tamás, izotópdiaosztika, radiológia szakorvosa, elnök (2023.03.01-jétől)

2. Klinikai szakpszichológia és pszichoterapeuta klinikai szakpszichológus Tagozat

Dr. Kovács Péter, PhD, pszichoterápia szakorvosa, klinikai és mentálhigiéniai felnőtt szakpszichológus, elnök, társszerző

3. Orvosi laboratórium Tagozat

Prof. Dr. Miseta Attila DSc, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, társszerző

4. Radiológia Tagozat

Prof. Dr. Gódey Mária DSc, radiológia szakorvosa, elnök, társszerző
Prof. Dr. Battyáni István PhD., Med. Habil. radiológia szakorvosa, Intervenció radiológia minősített orvosa, Dento-maxillo-faciális radiológia szakorvosa, elnök (2023.03.01-jétől), társszerző

5. Patológia Tagozat

Prof. Dr. Kiss András DSc, molekuláris genetikai diagnosztika, patológia, citopatológia szakorvosa elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Sinkó Mária, nukleáris medicina szakorvosa, társszerző
Dr. Besenyi Zsuzsanna, PhD, nukleáris medicina, radiológia szakorvosa, társszerző
Dr. Szeleczi Nóra, nukleáris medicina szakorvosa, társszerző
Dr. Garai Ildikó, nukleáris medicina, radiológia szakorvosa, társszerző
Dr. Faluhelyi Nándor, radiológia szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Schaff Zsuzsanna, molekuláris genetikai diagnosztika, patológia, citopatológia szakorvosa, társszerző
Dr. Halász Judit, patológia szakorvosa, társszerző
Dr. Nagy Erzsébet, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, társszerző
Dr. Bereczky Zsuzsanna, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, társszerző
Dr. Földesi Imre, klinikai laboratóriumi vizsgálatok gyógyszerész, társszerző
Dr. Siska Andrea, klinikai biokémikus, társszerző
Prof. Dr. Kőszegi Tamás Antal, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, társszerző
Dr. Nagy Béla, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, társszerző
Dr. Bekő Gabriella, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, társszerző
Dr. Simon Judit, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Vásárhelyi Barna, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozatok:**1. Onkológia és Sugárterápia Tagozat**

Prof. Dr. Polgár Csaba DSc, klinikai onkológia, sugárterápia szakorvosa, elnök, véleményező

2. Sebészet Tagozat

Prof. Dr. Oláh Attila DSc, sebészet szakorvosa, elnök, véleményező

3. Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozat

Dr. Bedros J. Róbert PhD, belgyógyászat, reumatológia és fizioterápia, foglalkozás-örvostan szakorvosa, elnök, véleményező

4. Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat

Prof. Dr. Wittmann Tibor DSc, gasztroenterológia, belgyógyászat szakorvosa, elnök, véleményező

5. Háziörvostan Tagozat

Dr. Szabó János háziörvostan szakorvosa, elnök, véleményező

6. Ápolási, szakdolgozói és Szülésznő Tagozat

Ujváriné Dr. Siket Adrienn, diplomás ápoló, elnök, véleményező

7. Hospice - palliatív ellátás Tagozat

Dr. Tóth Krisztina, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan), pszichoterápia, belgyógyászat, allergológia és klinikai immunológia, klinikai onkológia, tüdőgyógyászat szakorvosa, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltak egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői:

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	Felnőttkori rosszindulatú daganatos megbetegedések, azon belül a máj és epeúti daganatok nukleáris medicinai, radiológiai, laboratóriumi diagnosztikája, valamint az onkopszichológiai ellátása.
Ellátási folyamat szakasza(i):	A máj és epeúti daganatos betegség diagnosztikája, a betegek követése.
Érintett ellátottak köre:	Azon felnőtt nők, illetve férfiak, akik a máj, és epeúti daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban, diagnosztikus eljárásokban vesznek részt, továbbá akik a daganat diagnózisa alapján kuratív, vagy palliatív célú aktív, vagy krónikus gyógykezelésben részesülnek, illetve a daganatos állapot kontrollálása, követéses gondozása alatt állnak.
Érintett ellátók köre:	
Szakterület:	0100 belgyógyászat 0104 gasztroenterológia 0200 sebészet 1200 klinikai onkológia 1201 sugárterápia 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 5100 röntgendiagnosztika 5108 CT diagnosztika 5109 MRI diagnosztika 5301 teljeskörű ultrahang-diagnosztika 5400 kórbonctan 5401 szövettan, kórszövettan 5402 cytológia, cytopatológia 5501 PET-MRI 6500 izotópdiaagnosztika 6501 radioizotópos terápia 6503 PET-CT 6504 SPECT-CT 7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia 7104 pszichoterápia (szakpszichológusi ráépített képesítéssel) 7306 felnőtt hospice-palliatív ellátás

Ellátási forma:	A1 alapellátás, alapellátás J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás J3 járóbeteg-szakellátás, jellemzően terápiás beavatkozást végző szakellátás J7 járóbeteg-szakellátás, gondozás D1 diagnosztika, diagnosztika F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás E4 egyéb szolgáltatás, speciális járművel végzett ellátás
Progresszivitási szint:	I-III.
Egyéb specifikáció:	Nincs.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Cut-off érték: küszöbérték

SUV: standard uptake value, a tumor FDG felvételének mértéke, amely az alábbiak szerint számítható ki:

$$\text{SUV} = \frac{\text{voxelben mért aktivitáskoncentráció (kBq)}}{\text{a szervezetbe injektált radiofarmakon aktivitása [MBq]/ beteg testsúlya (kg)}}$$

Downreguláció: alulszabályozás

Turnover: átalakulási idő

2. Rövidítések

ACR:	American College of Radiology/Amerikai Radiológiai Főiskola
ADC:	látszólagos diffúziós koefficiens (apparent diffusion coefficient)
AFP:	alfa-fötóprotein
AKI:	akut vesekárosodás
ALP:	alkalikus foszfatáz
ALT:	alanin-aminotranszferáz (korábbi megnevezése GPT)
AMRI:	rövidített vizsgálati protokoll szerint végzett célzott MRI (Abbreviated MRI)
APTt:	aktivált parciális tromboplasztin idő
AST:	aszpartát-aminotranszferáz (korábbi megnevezése GOT)
CEA:	carcinoembrionális antigén
CEUS:	kontrasztanyagossal ultrahang vizsgálat (contrast enhanced ultrasound)
CI-AKI:	kontraszt által kiváltott akut vesekárosodás
CKD:	Chronic Kidney Disease, Krónikus Vesebetegség
CRP:	C-reaktív fehérje
CT:	computertomográfia
CTC:	keringő tumorsejtek
DCP:	Des-y-carboxy-protrombin (PIVKA-II-vel azonos)
DWI:	diffúzió súlyozott mérés (diffusion weighted imaging)
eGFR:	becsült glomeruláris filtrációs ráta
FDG:	Fluoro-deoxi-glükóz
FNH:	fokális nodularis hyperplasia
GGT:	gamma-glutamil-transzpeptidáz
GOT:	glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT:	glutamát-piruvát-transzamináz
GAAD:	Nem, Kor, AFP, PIVKA-II (Gender, Age, AFP, DCP =PIVKA-II) score
GALAD:	Nem, Kor, AFP, AFP-L3 isoforma és DCP (Gender, Age, AFP, AFP-L3 isoforma =PIVKA-II) score,
HBP:	hepatobiliáris fázis (hepatobiliary phase)
HBV:	Hepatitis B vírus

HCC:	hepatocellularis carcinoma
HCV:	Hepatitis C vírus
HNF1A:	hepatic nuclear factor 1 alpha-gén
INR:	a protrombin idő standardizált kifejezési formája (international normalized ratio)
kDa:	kilodalton (1 kDa=0,000 000 000 000 000 001 660 538 921 g)
LDH:	laktát dehidrogenáz
LI-RADS:	a máj leképezésére és gócek leírására, kategorizálására kialakított egységes rendszer (Liver Imaging Reporting and Data System: LI-RADS®)
MINEN:	Kevert neuroendokrin – nem-neuroendokrin neoplázia
MRI:	Magnetic Resonance Imaging, Mágneses rezonancia képalkotás
mRNS:	hírvivő ribonukleinsav (messenger RNS)
NSF:	nefrogén szisztémás fibrózis
PET/CT:	pozitron emissziós komputer tomográfia (pozitron emission computed tomography)
PET/MRI:	pozitron emissziós mágneses rezonancia vizsgálat (pozitron emission computed tomography/magnetic resonance imaging)
PI:	protrombin idő
PIVKA-II:	K-vitamin hiány vagy antagonistá jelenlétében szintetizálódó prothrombin (II-es alvadási faktor), (protein induced by vitamin K absence)
SPECT:	egyfoton-kibocsátásos komputer tomográfia (single photon emission computed tomography)
SUV:	standard uptake value
TACE:	transzarteriális kemoembolizáció (transarterial chemoembolization)
TERT:	telomeráz reverz transzkriptáz
TSTC:	kis méreténél fogva nem karakterizálható képlet/lézió (too small to characterize)
UBG:	urobilinogén
18F-FDG:	18 fluor – fluoro-2-deoxy-d-glükóz

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjénél a Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) által fejlesztett szakmai irányelvekben alkalmazott meghatározást fogadtuk el [1].

Bizonyíték szintje	Meghatározás
1 ⁺⁺	Az eredmények olyan magas minőségű szisztematikus áttekintő közleményből vagy több randomizált, kontrollált vizsgálatból származnak, amelyekben nagyon alacsony a szisztematikus torzítás lehetősége.
1 ⁺	Az eredmények olyan jól kivitelezett szisztematikus áttekintő közleményből vagy több randomizált, kontrollált vizsgálatból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus torzítás lehetősége.
1 ⁻	Az eredmények olyan magas minőségű szisztematikus áttekintő közleményből vagy több randomizált, kontrollált, vizsgálatból származnak, melyekben nagy a szisztematikus hiba lehetősége.
2 ⁺⁺	Az eredmények jó minőségű kohorsz- vagy esetkontroll-vizsgálatok szisztematikus áttekintéséből vagy olyan jó minőségű kohorsz- vagy esetkontroll-vizsgálatokból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, továbbá a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége nagy.
2 ⁺	Az eredmények jól kivitelezett kohorsz- vagy esetkontroll-vizsgálatokból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége közepes.

2 ⁻	Az eredmények olyan kohorsz- és esetkontroll-vizsgálatokból származnak, melyekben nagy a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti kapcsolat nagy valószínűséggel nem ok-okozati jellegű.
3	Az eredmények vizsgálati elrendezés nélküli megfigyelésből származnak (pl. esettanulmányok, esetsorozatok).
4	Az eredmények szakmai véleményen (szakmai kollégium, kutatócsoport, szakértő) alapulnak.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások kialakítása a U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) meghatározásai és a Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) által alkalmazott bizonyítékok szintjeinek figyelembe vételével történt [1, 2].

Ajánlás fokozata	Meghatározás
A	Az ajánlások legalább egy 1 ⁺⁺ fokozatú bizonyítéknak számító rendszerezett irodalmi áttekintésen alapulnak, és az egészségügyi ellátás adott helyzetére jól adaptálható; vagy legalább 1 ⁺ szintű bizonyítéknak számító, jól adaptálható, és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak.
B	Az ajánlások legalább 2 ⁺⁺ szintű bizonyítéknak számító, az egészségügyi ellátás adott helyzetére jól adaptálható és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 1 ⁺⁺ és 1 ⁺ szintű, de az egészségügyi ellátás adott helyzetére csak fenntartásokkal alkalmazható bizonyítékokon alapulnak.
C	Az ajánlások legalább 2 ⁺ szintű bizonyítéknak számító, az egészségügyi ellátás adott helyzetére jól adaptálható és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 2 ⁺⁺ szintű, de az egészségügyi ellátás adott helyzetére csak fenntartásokkal alkalmazható bizonyítékokon alapulnak.
D	Az ajánlások 3-4 szintű bizonyítékon; vagy 2 ⁺ szintű, de az egészségügyi ellátás adott helyzetére csak fenntartásokkal alkalmazható bizonyítékokon alapulnak.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Magyarországon a máj és epeúti malignus daganatok a nemzeti rákregiszter szerint férfiaknál 1565, nőknél 1211 esetben jelentek meg (2018-ban). A *hepatocelluláris carcinoma (HCC)* a májdaganatok 90%-át teszi ki. Világszerte az 5. leggyakoribb daganat férfiakban, és a 8. leggyakoribb az előfordulása nők esetében. Incidenciája világszerte 500000-1000000 eset/év. USA-ban az ötéves túlélés 10%. A 18F-FDG PET/CT alacsony szenzitivitású a primer HCC kimutatásában, azonban nagy érzékenységű az extrahepatikus metasztázisok detektálásban, a stagingben [3-7].

A *cholangiocarcinoma* nőknél gyakrabban fordul elő, mint férfiaknál. Magyarországon kb. 1000 új esetet detektálnak évente. Alattomos betegség, mely sokszor műtét során, váratlanul derül ki, az epeúti rendszeren végzett műtétek esetében 2%-ban fordul elő. USA-ban az ötéves túlélés 5% alatt van. A 18F-FDG-PET/CT szerepet játszik a diagnózis felállításában, a differenciáldiagnosztikában és a tumor monitorozásában. Szenzitivitása és specificitása 92% fölötti [8-9]. A hematogén metasztázisok leggyakoribb lokalizációja a máj, az utóbbi lokalizációval a leggyakoribb primer tumorok: vastagbél, emlő, tüdő, gyomor, pancreas, melanoma.

A jóindulatú májdaganatok leggyakoribb formái a haemangioma, a focalis nodularis hyperplasia, és a hepatikus adenoma. A széles körben elterjedt rutin hagyományos képalkotó vizsgálatok használatával jelentősen megemelkedett a felismert benignus elváltozások száma, amelyek általában csak obszerválást igényelnek. Általában atípusos hasi fájdalom kivizsgálása során vagy mellékleletként kerülnek felismerésre. Túlnyomó többségben 30-40 év körüli nőket érintenek. Kétséget kizáró diagnosztizálásuk, a benignus folyamat bizonyítása fontos, mert számos, igen költséges vizsgálatot indikálhatnak. A nukleáris medicina diagnosztikai eljárások segítségével nagy fajlagossággal azonosíthatók [4, 10-11].

2. Felhasználói célcsoport

Ellátók: a címben foglalt daganattal rendelkező betegek felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása során ellátást nyújtó minden, a magyarországi progresszív betegellátás valamennyi szintjén tevékenykedő egészségügyi ellátó.

Ellátottak: a továbbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai azon felnőtt nők és férfiak, akik a máj és epeúti daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban, diagnosztikus eljárásokban vesznek részt, továbbá akik a daganat diagnózisa alapján kuratív, vagy palliatív célú aktív, vagy krónikus gyógykezelésben részesülnek, illetve a daganatos állapot kontrollálása, követéses gondozása alatt állnak.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelvek ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):	J. W. Valle, I. Borbath, S. A. Khan, F. Huguet, T. Gruenberger & D. Arnold
Cím:	Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
Tudományos szervezet:	ESMO Guidelines Committee
Megjelenés adatai:	Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v28–v37, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw324
Elérhetőség:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664259/
Szerző(k):	Vogel, A. Cervantes, I. Chau, B. Daniele, J. M. Llovet, T. Meyer,
Cím:	Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
Tudományos szervezet:	ESMO Guidelines Committee
Megjelenés adatai:	Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv238–iv255, 2018, doi:10.1093/annonc/mdy308
Elérhetőség:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285213/
Szerző(k):	A. B. Benson, M. D'Angelica, D. E. Abbott, D. A. Anaya, R. Anders, C. Are, et al.
Cím:	Hepatobiliary Cancers
Tudományos szervezet:	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2021, doi: 10.6004/jnccn.2021.0022.
Megjelenés adatai:	
Elérhetőség:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34030131/
Szerző(k):	V. Chernyak, J. M. Horowitz, I. R. Kamel, H. Arif-Tiwari, M. R. Bashir, B. D. Cash, et al.
Cím:	ACR Appropriateness Criteria® Liver Lesion-Initial Characterization (Revised: 2020)
Tudományos szervezet:	American College of Radiology
Megjelenés adatai:	J Am Coll Radiol. 2020 doi: 10.1016/j.jacr.2020.09.005.
Elérhetőség:	https://acsearch.acr.org/docs/69472/Narrative/

Szerző(k):	V. Chernyak, K. J. Fowler, A. Kamaya, A. Z. Kielar, K. M. Elsayes, M. R. Bashir, et al.
Cím:	Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients.
Tudományos szervezet:	American College of Radiology
Megjelenés adatai:	Radiology. 2018 doi: 10.1148/radiol.2018181494.
Elérhetőség:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251931/

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen egészségügyi szakmai irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002169
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv - A felnőttkori idült vesebetegség diagnosztikájáról és kezeléséről
Megjelenés adatai:	Egészségügyi Közlöny 2021. LXXI. évfolyam 18. szám
Elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu/
Azonosító:	002181
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv – Az onkopszichológiai ellátásról
Megjelenés adatai:	Egészségügyi Közlöny 2021. LXXI. ÉVFOLYAM 19. szám
Elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu/

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE**PATOLÓGIAI ÁTTEKINTÉS**

A WHO Classification of Tumours (5th Edition, 2019): Digestive System Tumours szerint a primer májdaganatok az alábbi csoportokra és entitásokra oszthatóak: [12]

Jóindulatú májdaganatok és tumorszerű elváltozások**Tumorszerű léziók:**

- **Fokális noduláris hyperplasia** (nem neoplázia)

I. Benignus hepatocelluláris tumorok:

- **Nagy regeneratív nodulus** (Large regenerative nodule)
- **Alacsony grádusú diszplasztikus nodulus** (Low-grade dysplastic nodule)
- **Magas grádusú /borderline/ diszplasztikus nodulus** (High-grade /borderline/ dysplastic nodule)
- **Hepatocelluláris adenoma**
 - HNF1A- inaktívált hepatocelluláris adenoma
 - β -catenin aktivált hepatocelluláris adenoma
 - β -catenin aktivált inflammatorikus hepatocelluláris adenoma

II. Benignus epeúti tumorok és prekursor léziók:

- **Epeúti intraepitheliális neoplázia, alacsony grádusú** (Biliary Intraepithelial neoplasia, low grade)
- **Epeúti intraepitheliális neoplázia, magas grádusú** (Biliary Intraepithelial neoplasia, high grade)
- **Intraduktális papilláris neoplázia, alacsony grádusú intraepitheliális neopláziával** (Intraductal papillary neoplasia with low-grade intraepithelial neoplasia)
- **Intraduktális papilláris neoplázia, magas grádusú intraepitheliális neopláziával** (Intraductal papillary neoplasia with high-grade intraepithelial neoplasia)
- **Intraduktális papilláris neoplázia invázióval** (Intraductal papillary neoplasia with invasion)

- *Mucinózus cisztikus neoplázia, alacsony grádusú intraepitheliális neopláziával* (*Mucinous cystic neoplasm with high-grade intraepithelial neoplasia*)
- *Mucinózus cisztikus neoplázia, magas grádusú intraepitheliális neopláziával* (*Mucinous cystic neoplasm with high-grade intraepithelial neoplasia*)
- *Mucinózus cisztikus neoplázia, invazív carcinoma komponenssel* (*Mucinous cystic neoplasm with associated invasive carcinoma*)
 - *cholangioma (bile duct adenoma)*

Korábban megkülönböztették még a következő léziókat:

- *Epeút hamartoma (Bile duct hamartoma) - (von Meyenburg complex) és*
- *Kongenitális biliáris ciszta (Congenital biliary cysts)*

III. Malignus hepatocelluláris tumorok és prekursor léziók

Hepatocelluláris carcinoma (NOS: not otherwise specified – külön megnevezés nélkül)

- *Fibrolamelláris típus*
- *Scirrhus (kemény, lassan növekvő rosszindulatú daganat, amely túlsúlyban rostos szövetből áll)*
- *Világos sejtes típus*
- *Steatohepatikus*
- *Makrotrabeculáris*
- *Kromofób*
- *Neutrophil gazdag*
- *Lymphocyta gazdag*

Hepatoblastoma (NOS: not otherwise specified - külön megnevezés nélkül)

IV. Malignus epeúti tumorok

Cholangiocarcinoma

- *Nagy epeúti intrahepatikus cholangiocarcinoma (Large duct intrahepatic cholangiocarcinoma)*
- *Kis epeúti intrahepatikus cholangiocarcinoma (Small duct intrahepatic cholangiocarcinoma)*

Carcinoma, nem differenciált (NOS: not otherwise specified - külön megnevezés nélkül)

Kevert hepatocelluláris carcinoma és cholangiocarcinoma (Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma)

Neuroendokrin tumorok (NOS: not otherwise specified - külön megnevezés nélkül)

Neuroendokrin tumorok - 1; -2; -3 grádusú

Neuroendokrin carcinoma (NOS: not otherwise specified - külön megnevezés nélkül)

Nagy sejtes neuroendokrin carcinoma (Large cell neuroendocrine carcinoma)

Kis sejtes neuroendokrin carcinoma (Small cell neuroendocrine carcinoma)

Kevert neuroendokrin – nem-neuroendokrin neoplázia (MINEN)

A hepatocelluláris daganatok patológiai ismertetése

I. Jóindulatú (benignus) hepatocelluláris daganatok [12]

I/1. Fokális noduláris hiperplázia (FNH)

A máj daganatszerű, azaz nem valódi daganatos elváltozása, mely leggyakrabban a májsejtek nodulust vagy göböt formáló hiperplastikus válaszreakciója valamely lokalizált, érederetű rendellenességre. Az FNH, a haemangiómák után, a második leggyakrabban előforduló daganatszerű elváltozása a májnak. Lokalizációját tekintve bárhol előfordulhat a májban. Az esetek 80-90 %-ában fiatal nőket érintő elváltozásról van szó, ritkábban férfiakban és gyermekekben is előfordulhat. Az FNH az esetek túlnyomó többségében szoliter megjelenést mutat, de lehet többszörös is. Legtöbbször tünetek nélkül, incidentálisan kerül felfedezésre. A nagyobb méretű elváltozásoknál hasi fájdalom vagy a környező szervek kompressziója fordulhat elő. A daganat spontán bevérvése és/vagy megrepedése vagy rosszindulatú átalakulása nem ismert. Egyéb érederetű

betegségekkel (portális véna trombózis, Budd-Chiari szindróma, hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia), máj eredetű haemangiómával (20 %) illetve hepatocelluláris adenomával való együttes előfordulását leírták. Patogenezise nem teljesen tisztázott. Az elváltozáson belül gyakran megfigyelhetők vastkos falú érátmetzetek, valamint a leírt lokális vagy szisztémás megjelenésű érederetű anomáliákkal való gyakoribb előfordulása. Molekuláris patológiai vizsgálatokkal az erek érésében szerepet játszó angiopoetin gének (ANGPT1 és ANGPT2) mRNS szintű expresszióját, valamint a béta katenin molekuláris útvonal CTNNB1 gén (béta katenin fehérjét kódoló gén) mutációját is észlelték.

Szövetteni megjelenését típusos esetben az egy vagy több, nagyméretű érátmetzetet tartalmazó, sugaras megjelenésű centrális heg jellemzi. A centrális hegből sugaras irányban kiinduló kötőszövetes kötegekben a portális terekhez hasonló struktúrák figyelhetők meg olyan artériákkal, melyeket nem követnek portális vénaágak vagy epeutak. A kötegek és a májjállomány közötti határlemez mentén CK7 (citokeratin 7 marker) és CK19 (citokeratin 19 marker) ellenes immunhisztokémiai vizsgálattal pozitív reakciót mutató „proliferáló ductusok”, duktuláris reakció figyelhető meg, esetleges epepangással vagy a májsejtekben észlelhető egyéb elváltozásokkal (pelyhes degeneráció, Mallory-Denk testek). A göböt vagy göböket felépítő májsejtek típusos megjelenésűek, az általuk alkotott trabekulák maximum 2 sejtsor vastagságúak. Nem típusos esetekben az előzőekben leírt centrális heg hiányozhat. A típusos szöveti szerkezet mellett az immunhisztokémiai vizsgálatok segíthetik az FNH diagnózisának felállítását. Mind a biopsziás mintákban, mind a sebészi preparátumokban glutamin-szintetáz ellenes antitesttel a véna hepatica ágak mentén megjelenő, és egymással anasztomizáló, térképszerű festődési mintázat jelenik meg. Vastagtű biopsziás mintákban ezen festődési mintázat felismerése nehézségekbe ütközhet, amennyiben a biopsziás mintavétel az elváltozás térképszerű festődési mintázatának negatív, azaz nem festődő részéből történt. Amennyiben vastagtű biopsziás mintákból a diagnózis felállítása bizonytalan, úgy a beteg szoros követése vagy az elváltozás sebészi eltávolítása szükséges. Gyakran nehezítheti a szöveti kép megítélését és a diagnózis felállítását a környező májjállományt és az elváltozást is érintő zsíros degeneráció vagy steatohepatitis-szerű megjelenés. A legjelentősebb differenciál diagnosztikai problémát a hepatocelluláris adenomáktól való elkülönítés jelentheti. A hepatocelluláris adenomák egyik molekuláris altípusa, az inflammatorikus hepatocelluláris adenoma, szöveti megjelenésében nagyon hasonlít az FNH-ra; attól való biztonságos elkülönítésében, a képalkotó vizsgálatok segítségével, az adenomákban térképszerű festődési mintázatot nem mutató glutamin-szintetáz, és az adenomák ezen csoportjában gyakrabban megjelenő szérumban amyloid A (SAA) és/vagy C reaktív protein (CRP) pozitivitás segíthet.

1/2. Hepatocelluláris adenoma

A máj, májsejtekből (hepatocitákból) kiinduló jóindulatú daganata. Az esetek megközelítőleg 85%-ában reprodukív korú nőkben fordul elő, incidenciája 0,003–0,004%. Gyermekekben, férfiakban és 65 évesnél idősebb egyéneknél ritkább előfordulást mutat. Klinikai tünetei között kiemelendő a hasi fájdalom, a tapintható hasi terime vagy a bevérzés. Gyakran incidentálisan, képalkotó vizsgálatok elvégzése során fedezik csak fel. Az adenomák lehetnek egy gócuák és több gócuák. Tíznél több góc esetén adenomatózisról beszélünk. Öt cm feletti méretnél 20-25 %-ban fordulhat elő bevérzés és növekszik a rosszindulatú átalakulás veszélye. Hepatocelluláris karcinómába való átalakulása ritka (4-8%), a malignizáció veszélye a mérettel nő és inkább férfiakban fordulhat elő, jellemzően a béta katenin gén 3 exon mutációval társulva. Ez utóbbit illetően egyéb társbetegségekkel (glikogenezis), anabolikus szteroidok használatával és egyéb érederetű elváltozásokkal hozták összefüggésbe. Kialakulásában hormonkészítményeknek tulajdonítanak elsődleges szerepet, fogamzásgátlószer hosszán tartó szedése növeli a hepatocelluláris adenoma előfordulásának esélyét. Makroszkóposan kerekded, kötőszövetes tokkal ritkán bíró daganat, amelyben szövetelhalás, bevérzés és kötőszövetes kötegek is előfordulhatnak. A környező májjállomány tipikusan nem cirrhotikus. A hepatocelluláris adenomák klonális daganatok. Szövetteni felosztását/besorolását molekuláris patológiai vizsgálatokkal leírt genotípusok alapján adták meg, melyekhez jól karakterizálható fenotípusok tartoznak.

Szubtípusai:

1. Hepatocytá nukleáris faktor-1A (HNF1A) inaktívált hepatocelluláris adenoma (H-HCA)

- Relatív előfordulása 30-35%.
- A HNF1A gén mindkét allélját érintő mutáció (90%-ban szomatikus mutáció, 10%-ban csírasejtes mutáció, CYP1B1 mutáció).

- Gyakoribb nőkben, főleg a reprodukzív életkorban.
- Csírasejtes mutáció esetén (MODY3) mindkét nemet érinti, családi halmozódás.
- Lehet egygócú vagy többgócú.
- Szövettanilag: lobulált határral bíró göb, amelyben mikrovezikuláris vagy makrovezikuláris szteatózis (zsíros elfajulás) figyelhető meg „balloon”-degenerált, vagy világosabb citoplazmával bíró májsejtekkel, esetleges pszeudo-glanduláris (mirigyszerű) struktúrákkal.
- Immunhisztokémiai markerek, melyek segítenek a szubtípus karakterizálásában: máj zsírsav-kötő fehérje (LFABP) hiánya a tumorban, mely a normál környezetű májszövetben citoplazmatikus pozitív festődést mutat. A glutamin-szintetáz reakció, mely vagy negatív, vagy centrális vénák körüli festődési mintázatot mutat, vagy fokálisan, elszórta pozitív.
- Hepatocelluláris carcinomába való átalakulása alacsony rizikót mutat.

2. Inflammatórikus hepatocelluláris adenoma (IHCA)

- Relatív előfordulása 35-40%.
- IL6/JAK/STAT gének mutációk okozta aktivációja.
- Nőkben gyakoribb, főleg a reprodukzív életkorban; gyakoribb obez, metabolikus szindrómában szenvedő egyéneknél, alkoholfogyasztás mellett.
- Lehet egygócú vagy többgócú.
- Szövettanilag: FNH-hoz gyakran hasonló szöveti kép idült lobsejtes gyulladással átjárt kötőszövetes kötegekkel, portális traktusokhoz hasonló, de valódi epeutakat nem tartalmazó képletekkel, melyekben ductuláris reakció, vastosabb artériák figyelhetőek meg. Gyakori a máj szinuszoidjainak a tágulata, pangás, bevérzés, a máj állományában fokálisan megjelenő idült lobsejtekből álló gyulladós góc. A környezetű májállomány zsíros degenerációja mellett ez utóbbi fokálisan az adenómán belül is megjelenhet.
- Immunhisztokémiai markerek, melyek segítenek a szubtípus karakterizálásában: diffúz megjelenésű C reaktív protein/szérum amyloid A pozitívítás gyakran megfigyelhető a környezetű májállománytól való éles demarkálódással, emellett azonban néha pozitív immunreakció a nem tumoros májállományon belül is előfordulhat. A glutamin-szintetáz reakció, mely vagy negatív, vagy centrális vénák körüli festődési mintázatot mutat, vagy fokálisan, elszórta pozitív. Néha megfigyelhető a nodulusok perifériáján inkomplett térképszerű festődési mintázat. Ez utóbbit el kell különíteni FNH-től.
- Hepatocelluláris carcinomába való átalakulása alacsony rizikót mutat.

3. Béta katenin mutált hepatocelluláris adenoma és béta katenin mutált inflammatórikus hepatocelluláris adenoma

- Relatív előfordulása 10-15%.
- CTNNB gént érintő mutációk/delációk, melyek a béta-katenin útvonal különböző aktivációját eredményezik (exon 3-nem S45, exon 3-S45, exon 7/8).
- Nőkben és férfiakban is előfordulhat.
- Férfiakban gyakoribb, mint egyéb szubtípusok esetén (hormonok, metabolikus betegségek).
- Gyakrabban egygócú.
- Exon 3 mutációnál gyakoribb a sejtmorfológiai atípiá, mirigyszerű struktúrák formálásával, epe vagy lipufuszcín pigment lerakódással.
- Immunhisztokémiai markerek, melyek segítenek a szubtípus karakterizálásában: a glutamin-szintetáz expresszió a béta-katenin génjét érintő mutáció típusától függ, mely alapján a reakció lehet diffúz homogén (exon 3-nem S45: béta-katenin magi pozitívítás), diffúz heterogén (exon 3-S45: kevés vagy nincs magi béta-katenin pozitívítás) és fokális, elszórta vagy perivaszkuláris (nincs béta-katenin magi pozitívítás).
- Hepatocelluláris carcinomába való átalakulása: exon 3 mutációnál magas rizikó, exon 7/8 mutációnál nincs vagy alacsony rizikó.

4. Sonic hedgehog hepatocelluláris adenoma (shHCA)

- Relatív előfordulása 4 %.

- Obezekben gyakoribb előfordulás, gyakoribb bevezéssel.
- Sonic hedgehog útvonal aktiválódása az INHBE gén szomatikus deléciója miatt következményes INHBE-GLI1 fúzióval.
- Immunhisztokémiai karakterizálásukban a PTGDS marker segíthet.
- Differenciáldiagnosztikai problémát vastagtű biopátumok esetén az inflammatorikus adenómák FNH-től, illetve a magasan differenciált hepatocelluláris karcinómák adenómától való elkülönítése okozhat. Ezen esetekben a szöveti/citológiai jellegzetességek mellett, az immunhisztokémiai vizsgálatok lehetnek segítségünkre.

Differenciáldiagnosztikai szempontból meg kell még említeni az alábbi elváltozást is:

Haemangioma

- A leggyakoribb primer benignus májdaganat, sporadikusan előforduló, valószínűleg veleszületett elváltozás, növekedése háttérben hormonhatás is állhat – például a várandósság alatti progresszió összefüggésbe hozható az emelkedett ösztrogén- és progeszteronszinttel.
- Az esetek többsége bizonytalan hasi panaszok kivizsgálásakor kerül felismerésre.
- Boncolási adatok alapján előfordulási gyakorisága elérheti a 20%-ot is, radiológiai vizsgálatok eredményei alapján 5% körüli a prevalenciája.
- Jellegzetesen a betegek túlnyomó többsége 30–50 év közötti nő, de bármely korosztályt érintheti.
- Követésük során 10%-ban figyelhető meg növekedés, mely oka egyelőre ismeretlen.
- Jelentős méretük ellenére is tünetmentesek lehetnek.
- Az esetek akár 20–30%-ában is többszörösen fordulnak elő.
- A haemangiómák többsége felismeréskor kisméretű, tüneteket nem okoz; ezekben az esetekben sebészi vagy radiológiai beavatkozás nem indokolt.
- Követésük során malignus transzformáció nem ismert, méretbeli növekedés az esetek tizedében figyelhető meg [13].

II. Rosszindulatú (malignus) hepatocelluláris daganatok [12]

II/1. Hepatocelluláris carcinoma (HCC)

A májsejtekből (hepatocitákból) származó elsődleges rosszindulatú daganat. A máj bármely lokalizációjában előfordulhat. Az elsődleges májdaganatok 75-85%-a, a hatodik leggyakrabban előforduló rosszindulatú hám eredetű daganat, és világviszonylatban a negyedik helyen áll a daganatok okozta halálozási rátában. Az esetek többségében (>90%) valamilyen előzetesen már ismert krónikus májbetegség talaján alakul ki. Ide tartoznak a krónikus B és C vírushepatitisek, az alkohol vagy metabolikus szindrómák okozta steatohepatitisek és számos örökletes genetikai vagy tárolási májbetegség. Számos külső környezeti tényezőt is leírtak kialakulásában, mint pl. az egyik gombatoxint (aflatoxin B1), mely főként a trópusi és szubtrópusi területeken játszik jelentős szerepet kialakulásában [14]. Ritkán hepatocelluláris adenómák talaján is kialakulhatnak a béta-katenin molekuláris útvonal érintettsége révén. A környező májállomány az esetek többségében cirrhotikus, igen elenyésző azon esetek száma, ahol a daganat normál vagy majdnem normál májállományban alakul ki. A hepatokarcinogenezis etiológia szempontjából specifikus és nem specifikus mechanizmusokra oszthatjuk. Előbbi csoportba tartozik pl. a B és C vírushepatitis vagy az aflatoxin B1. Patogenezisét tekintve a legtöbb esetben a daganat krónikus májbetegség talaján kialakult úgynevezett premalignus elváltozásokból (diszplasztikus nodulusok, kicsi/korai HCC) fejlődik ki. A high grade diszplasztikus nodulusok molekuláris eltérései, összehasonlítva a low grade diszplasztikus nodulusokban leírtakkal, sokkal több hasonlóságot mutatnak a hepatocelluláris karcinómákban leírtakkal. Ide tartozik a telomerázok rövidülése, a TERT aktiváció, a sejtciklus szabályozásában részt vevő gének inaktivációja. Makroszkóposan a daganatok változatos méretűek és színűek lehetnek, gyakori bennük a szövettelhalás, a kötőszövetes kötegek, sövények. Gyakran noduláris megjelenés jellemzi őket, jellegzetes az úgynevezett „nodulus a nodulusban” növekedési mintázat, vagy a nagyobb méretű göbötől 2 cm-es távolságon belül elhelyezkedő szatellita góccok jelenléte. Ez utóbbi a hepatocelluláris carcinoma portális vénákon való lokális terjedésének következménye. Szövettanilag a daganat májsejtekre valamelyest emlékeztető tumorsejtekből épül fel, amelyen belül a májra jellemző szokványos trabekuláris szerkezet a portális traktusokkal együtt eltűnik. Néha úgynevezett pseudo-portális traktusok megfigyelhetőek, melyeken belül szabályos epeutak

A máj és epeúti daganatok nukleáris medicinai, radiológiai és laboratóriumi diagnosztikájáról

nem, csak szabálytalan megjelenésű erek láthatóak. A normál retikulín hálózat ugyancsak felbomlik, mely mellett a szinuszoidok erezettsége is kifejezettebbé válik.

A daganatsejteket jellemző citológiai atípiá az enyhétől a súlyos fokúig terjedhet. Négy fő hisztológiai növekedési mintázat jellemezheti a daganatszövetet, melyet ajánlott felismerni, de nem kell kötelezően a patológiai leletben megemlíteni:

1. trabekuláris,
2. szolid (kompakt),
3. pszeudoglanduláris (pszeudo-acináris) és
4. makrotrabekuláris, ahol a trabekulák vastagsága > 10 sejtsornál.

Ez utóbbi rosszabb prognózissal jár, bár a prognózis és a növekedési mintázat között nincs releváns klinikai korreláció.

A HCC kis csoportjában egyéb specifikus, celluláris elváltozások is megjelenhetnek, úgymint epepigment, lipufuscin, Mallory-Denk testek, halványabb vagy élénkebb eosinophil festődésű kerekded képletek az úgynevezett pale- vagy hyalin-testek. Nyolc hisztológiai szubtypust különböztetünk meg, melyek prognózisa eltérő:

1. steatohepatikus (steatohepatitis szöveti képe a tumoron belül),
2. világossejtes (> 80%-ban víztiszta citoplazma a tumorsejtek magas glikogéntartalma miatt, jobb prognózis),
3. makrotrabekuláris (> 50%) rosszabb prognózis,
4. scirrhus (intratumorális kötőszövetes területek, jobb prognózis),
5. kromofób,
6. fibrolamelláris carcinoma (fiatal életkor, nincs ismert májbetegség, jellegzetes élénk eosinophil festődésű daganatsejtek, prominens kötőszövetes neostróma),
7. neutrofil-gazdag (nagy mennyiségű neutrofil granulocita, rosszabb prognózis),
8. limfocita-gazdag (nagyobb mennyiségű limfocita a tumoron belül, jobb prognózis).

Diagnosztizálásában és differenciáldiagnosztikájában a következő immunhisztokémiai reakciókat használhatjuk:

1. argináz-1 (ARG-1 - magi/citoplazmatikus festődés, közepesen/alacsonyan differenciált esetekben specifikusabb),
2. Hep Par-1 (citoplazmatikus festődés, magasan differenciált HCC-ben jobb, mint az ARG-1),
3. poliklonális CEA (karcinoembrionális antigén, kevésbé használatos),
4. CD-10 (kanalikuláris festődés, kevésbé használatos),
5. AFP (alfa-főtoprotein, magasan differenciált daganatokban gyakran negatív),
6. HSP70,
7. Glipikán-3 (GLP3),
8. glutamin szintetáz.

Ez utóbbi három marker közül kettő pozitivitása erősen HCC mellett szól. A 2 cm alatti hepatocelluláris karcinómákat úgynevezett kis (small) HCC-nek nevezzük, melyet két további alcsoportra osztunk: korai HCC (eHCC) és kis, előrehaladott HCC (pHCC). A korai hepatocelluláris karcinómákat a nehezebben megítélhető határ, az úgynevezett „kicsérélő” növekedési mintázat, a kötőszövetes tok hiánya, a magasabb szöveti differenciáció, a gyakrabban előforduló zsíros elfajulás, a fokálisan előforduló kötőszövetes daganatos infiltráció jellemzik. Ritkán a daganaton belül portális traktusok is előfordulhatnak. A HCC szöveti differenciációját, azaz grade-jét, hematoxilín-eosin festett metszeteken a daganatsejtek citomorfológiája alapján állapítjuk meg, mely szerint magasan (grade 1), közepesen (grade 2) és alacsonyan differenciált (grade 3) formákat különböztetünk el. A daganatszövet gyakran heterogén és többféle differenciációt mutató területek is előfordulnak, ilyenkor a legrosszabb, illetve a legkiterjedtebb grade-et kell feltüntetni a kórszövettani lelet diagnózisában. A szöveti differenciáció prognosztikai szereppel bír. A HCC premalignus, azaz daganatmegelőző állapotai közé tartoznak a diszplasztikus nodulusok. Ezek kb. 5-15 mm nagyságú olyan kerekded elváltozások, melyek a környező májsejtekhez képest magasabb proliferációs aktivitást mutatnak, valamint számos genetikai eltérést tartalmaznak (kromoszómális eltérések, telomeráz rövidülés, sejtciklus ellenőrző pontok inaktiválódása). Differenciációjuk szerint alacsony fokozatú (low grade) és magas fokozatú (high grade) diszplasztikus nodulust különböztetünk

meg, melyeken belül kissejtes és nagysejtes citomorfológia különíthető el. A prognosztikus faktorok között a klinikai, a morfológiai és a molekuláris patológiai jellemzők szerepelnek.

III. Rosszindulatú (malignus) epeúti daganatok [12]

III/1. Intrahepatikus epeúti carcinoma (cholangiocarcinoma)

Az intrahepatikus epeutak hámjából kiinduló elsődleges rosszindulatú daganat, melynek két fő szubtypusát különböztetjük meg:

1. a májkapu melletti, a jobb és a bal epevezetékől proximálisan elhelyezkedő, nagy duktusokból kiinduló, „large duct”, valamint
2. a kis duktusokból kiinduló, inkább a perifériára lokalizált „small duct” szubtypusokat.

A májkaputól proximálisan kialakuló, az intrahepatikus nagy epeutakból vagy a peribiliáris mirigyekből származtatható „large duct” típust inkább a duktusok körüli infiltrációs mintázat jellemzi. Rizikófaktorai között a primer sclerotizáló cholangitis és epeúti kövesség szerepelnek. Prekurzorainak az epeutakat érintő diszplasztikus hámelváltozások (BiLIN) mellett az intraduktális papilláris daganatokat tekintjük. Szövettanilag a duktuláris, tubuláris mintázat jellemzi, nyáktermelés jeleit mutató abortív daganatos mirigyekkel. Kiterjedt nyirokérinváziót mutat. Immunhisztokémiai markereiben nincs eltérés a „small duct” típushoz képest. Molekuláris szubklasszifikációját illetően „gyulladásos” és „proliferációs” csoportokat különítünk el a daganaton belül különböző molekuláris eltérésekkel. Ez utóbbiban a daganatnak az idegekben illetve azok mentén való terjedése igen gyakori jelenség.

A 2. típusú, inkább a periférián előforduló, a kis epeutakból vagy a hepatikus őssejtekből származtatható „small duct” daganatokra a nagyobb tumortömeg-formálás, rizikóját tekintve a nem-biliáris cirrhosis, valamint a krónikus vírushepatitis, mint etiológia tényező jön szóba. Daganatmegelőző, diszplasztikus hámelváltozása nem ismert. Szövettanilag a kis, kerekded tubulusok, valamint az abortív, szűk lumennel bíró epeutakra emlékeztető duktusok jellemzik, melyek igen kifejezett kötőszövetes alapstrómába ágyazódnak. Nyákképződés nem fordul elő benne. Gyakoribb immunhisztokémiai markerei az

1. epitheliális membrán antigén (EMA/MUC1),
2. citokeratin-7 és 19 (CK7/19).

Az intrahepatikus epeúti carcinomák (cholangiocarcinomák) rossz prognózissal jellemezhető, igen agresszív viselkedésű daganatok. Gyakori az érinvázió és a sebészi reszekciós felszínek érintettsége.

Molekuláris genetikai eltérések cholangiocarcinomában

Az extrahepatikus cholangiocarcinomában relatíve gyakrabban előforduló génmutációk a p53 (15-25%), KRAS/nRAS (15-25%), SMAD4 (5-15%), Her2 (2-5%), ritkán előforduló mutációk (0-5%) az ARID1A, BAP1, PTEN gének eltérései.

Az intrahepatikus cholangiocarcinomában relatíve gyakrabban előforduló génmutációk az FGFR2 és IDH1/2 (20-35%), p53 (10-20%), KRAS/nRAS(10-20%), SMAD4 (2-10%), ARID1A, BAP1 (5-15%), BRAFV600E (3-6%), Her2 (2-5%), ritkábban előforduló a PTEN gén eltérése(0-5%).

IV. Rosszindulatú kombinált máj-epeúti carcinomák [12]

Ritkábbak a kombinált, hepatocelluláris és cholangiocarcinoma komponensét egyaránt tartalmazó úgynevezett kollíziós daganatok. Intrahepatikusan helyezkednek el. Patogenezisük nem tisztázott. Molekuláris patológiai vizsgálatokkal több génelterésüket feltárták. Szövettanilag mind HCC-re, mind cholangiocarcinomára egyaránt jellegzetes területek figyelhetők meg a daganaton belül az ezeket karakterizáló immunhisztokémiai fenotípusokkal (ARG1, CK7, CK19). Rossz prognózis jellemzi.

V. A máj áttéti (másodlagos) daganatai [12]

A máj a gyomor-bélrendszer hám eredetű rosszindulatú daganatainak a leggyakoribb áttéti szerve. Az áttétek vagy valamely jellegű panaszt okozván, vagy ismert rosszindulatú daganatos beteg követése során, vagy incidentálisan, véletlenszerűen kerülnek felismerésre. A vénás elvezetés útján a májba metasztatizáló daganatok általában kerekdedek, jól körülírtak, egy- vagy többgócúak is lehetnek. Szövetani/citológiai vizsgálatukhoz

mintavételezésük során vékonytű vagy vastagtű biopsziás mintavétel ajánlott. A gasztrointesztinális traktuson belül a gyomor, vastagbél, végbél, hasnyálmirigy és a májon kívüli epeutak rosszindulatú hám eredetű daganatai adnak leggyakrabban áttétet a májba. A máj emellett gyakori áttétképző helye az emlődaganatoknak, a gasztrointesztinális traktus neuroendokrin daganatainak, ritkábban tüdődaganatoknak, a fej-nyak régió daganatainak, a vizeletkiválasztó és elvezető rendszer daganatainak, valamint egyes bőrtumoroknak (melanóma). Differenciáldiagnosztikai szempontból a primer májdaganatoktól való elkülönítésük mellett az eredetükre vonatkozó, biztonsággal véleményezhető karakterizálásuk az elsődleges cél. A hiszto- és citomorfológiai kép mellett ebben az elérhető immunhisztokémiai reakciók nyújtanak segítséget. A leggyakrabban használt immunhisztokémiai reakciók:

- hámeredet igazolása: CK, CK AE1-AE3, EMA, CK5/6, CK8/18,
- gasztrointesztinális eredet: CK20, CDX2, SATB2,
- gyomor eredet: CK7+/-, CK20+/-, CDX2+/-,
- pancreatobiliáris eredet: CK7, CK19, CDX2, CK20 (előfordul),
- emlő eredet: GATA3, ösztrogén receptor, progeszteron receptor, mamoglobin, GCDFP15,
- tüdő eredet: napszin, CK7, TTF-1, kromogranin, szinaptofizin, CD56,
- laphám eredet: p40, p63, CK5/6,
- melanóma: SOX10, S-100, Melan A, HMB45,
- húgyhólyag daganatok: GATA3, CK20, CK7,
- prosztatata daganatok: PSA/PSAP, NKX3.1,
- ér eredetű tumorok: CD31, CD34, VIII. faktor, vimentin,
- gasztroentero-pankreatikus neuroendokrin tumorok: CK, kromogranin, szinaptofizin.

A MÁJ KÁROSODÁSÁNAK KIMUTATÁSÁRA ÉS MŰKÖDÉSÉNEK VIZSGÁLATÁRA SZOLGÁLÓ LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A máj károsodásának kimutatására és működésének vizsgálatára szolgáló orvosi laboratóriumi vizsgálatok rendszeresen szerepelnek sok szűrővizsgálati panelben. Bár a "májfunkciós tesztek" kifejezést gyakran használják, ez pontatlan és potenciálisan félrevezető, mivel a máj egészségét tükröző tesztek közül sok nem közvetlenül a funkciót méri [15-17].

A MÁJ KÁROSODÁSÁT ÉS MŰKÖDÉSÉT ÉRTÉKELŐ VIZSGÁLATOK

A májenzimek – aminosztransferázok, alkalikus foszfatáz, gamma-glutamil-transzpeptidáz, laktát-dehidrogenáz – aktivitásának az emelkedése általában a májsejtek károsodását vagy az epeúti elzáródást (cholestatist) tükrözi, míg a kórosan alacsony szérumban albuminszint vagy megnyúlt protrombin idő a máj szintetikus funkciójának károsodásakor mérhető. A szérumban nem konjugált bilirubin részben a máj méregtelenítő képességét tükrözi, míg a konjugált bilirubin szintjének emelkedése a májkárosodással arányos.

A szérumban általában mért, a máj károsodásának a jellemzésére használt májenzimek a következők:

- Alanin aminosztransferáz (ALT, korábban GPT).
- Aszpartát aminosztransferáz (AST, korábban GOT).
- Alkalikus foszfatáz (ALP).
- Gamma-glutamil-transzpeptidáz (GGT).
- Laktát dehidrogenáz (LDH).

Aminosztransferázok

A két gyakran mért szérumban aminosztransferáz enzim az alanin-aminosztransferáz (ALT) és az aszpartát-aminosztransferáz (AST). Az AST jelen van a májban és más szervekben/szövetekben is, így a szívizomban, a vázizomban, vörösvértestekben, a vesében és az agyban. Az ALT elsősorban a májban található, így a hepatocelluláris sejt károsodás specifikusabb markere. Az ALT értékek korrelálnak a hasi zsír mennyiségével is. (Megjegyzés: Emelkedett AST normál ALT érték mellett extrahepatikus eredetű is lehet.)

Alkalikus foszfatáz (ALP)

A szérumban mérhető ALP aktivitás túlnyomórészt máj és csont eredetű. Az emelkedett ALP frakcionálható annak eldöntésére, hogy az májból vagy csontokból származik, bár a gyakorlatban a máj eredetét általában

megerősíti a kolesztázis egyéb markereinek (pl. GGT) egyidejű emelkedése. Más források is hozzájárulhatnak az ALP emelkedéséhez. Nőknél a terhesség harmadik trimeszterében például emelkedett az ALP aktivitás a placenta eredetű ALP vérbe történő bejutása miatt. „0” és „B” vércsoportú egyének ALP értéke emelkedhet zsíros étkezés után a bélrendszeri ALP beáramlás hatására. Csecsemőknél és kisgyermekeknél időnként átmenetileg megjelenő jelentős ALP emelkedés mutatható ki a csont növekedése következtében, fiziológiásan, csont- vagy májbetegség nélkül. ALP emelkedést figyeltek meg cukorbetegyeknél, továbbá egyes megfigyelések jóindulatú ALP emelkedés családi előfordulásáról számolnak be, amely bélrendszeri eredetű. Az ALP az életkor függvényében is változik. Az ALP általában gyermekeknél és serdülőknél magasabb a fiziológiás oszteoblaszt aktivitás miatt, amelynek köszönhetően a szérumban mért aktivitások az egészséges felnőtteknél alkalmazott referenciatartomány felső határánál akár háromszor magasabbak lehetnek, a maximum értékek csecsemő- és serdülőkorban mérhetőek, ami egybeesik a maximális csontnövekedési sebesség időszakaival. A szérumban ALP referencia tartománya 40 éves kortól 65 éves korig fokozatosan emelkedik, különösen nőknél. A normál alkális foszfatáz aktivitás az egyébként egészséges 65 éves nőknél több mint 50 százalékkal magasabb, mint egy egészséges 30 éves nőé.

Gamma-glutamil-transzpeptidáz (GGT)

A GGT a hepatocitákban és az epeúti epitéliumban található a sejtekben, valamint a vesében, az ondóhólyagokban, a hasnyálmirigyben, a lépben, a szívben és az agyban fordul elő. Újszülötteknél a szérumban GGT aktivitása hat-hétszerese a felnőtt referencia tartomány felső határának; a GGT aktivitás értékek ezután csökkennek, és 5-7 hónapos korra alacsonyabb értéken stabilizálódnak.

Laktát-dehidrogenáz (LDH)

Az LDH citoplazmatikus enzim, amely valamennyi szövetben jelen van. Az LDH öt izoenzim formája mutatható ki a szérumban, melyek elektroforetikus technikákkal elkülöníthetőek. A leglassabban vándorló sáv a májszövetben dominál. Májbetegségre a teszt érzékenysége a szérumban aminosztransferázoktól elmarad, és igen gyenge a diagnosztikai specificitása, még akkor is, ha izoenzim-analízist alkalmazunk. Hasznosabb a hemolízis markereként. A máj betegségeinek diagnosztikájában a gyakorlatban az iszkémiás hepatitis és a vírusos hepatitis megkülönböztetésére használható és a múltban a szívinfarktus markereként használták.

Májfunkciós tesztek

A máj szintetikus működését jellemző tesztek a következők:

- Szérumban albumin szint
- Protrombin idő/nemzetközi normalizált arány
- Pseudokoleszteráz-aktivitás

A májkárosodás és -működés laboratóriumi vizsgálatainak értékelése

A máj vizsgálatára alkalmazott laboratóriumi tesztek eltéréseinek mintázata utalhat a háttérben álló okra. Arra, hogy a máj betegségének oka elsősorban a májsejtek sérülése (emelkedett aminosztransferázok) vagy a kolesztázis (emelkedett ALP). Ezen kívül a laboratóriumi eredmények eltéréseinek mértéke, és az aszpartát-aminotranszferáz (AST) és alanin-aminotranszferáz (ALT) egymáshoz viszonyított aránya (amennyiben mindkét paraméter értéke kóros) segíti az iránydiagnózist. Az ALT a májkárosodás specifikusabb markere, mint az AST.

A májfunkciós eltérések mintázatai

A májvizsgálati eltérések az alábbi mintázatok egyikébe csoportosíthatóak: a rendellenességek lehetnek akut, szubakut vagy krónikus eltérések attól függően, hogy hat hétnél rövidebb ideje (akut), hat héttől hat hónapja (szubakut), vagy hat hónapnál régebb óta vannak-e jelen (krónikus). A májteszt emelkedés mintázata alapján a rendellenességek hepatocelluláris, cholestaticus vagy izolált hiperbilirubinémia csoportba sorolhatók.

- Hepatocelluláris mintázat:
 - A szérumban aminosztransferáz aktivitás aránytalan emelkedése az ALP-vel szemben.
 - A szérumban összbilirubin és ezen belül a konjugált bilirubin szintje emelkedhet.
 - A szintetikus funkció tesztheinek értékei rendellenesek lehetnek.

- Kolesztatikus mintázat:
 - Az ALP érték aránytalan emelkedése a szérumban aminoszén-dioxid-értékekhez képest.
 - A szérumban az összbilirubin és ezen belül a konjugált bilirubin szintje emelkedhet.
 - A szintetikus funkció tesztszerei rendellenesek lehetnek.
- Izolált hiperbilirubinémia:
 - Ahogy az elnevezés is sugallja, izolált hiperbilirubinémia esetén a betegeknél emelkedett az összbilirubin szint normál szérumban aminoszén-dioxid- és ALP-értékek mellett.

Emelkedett aminoszén-dioxid- és ALP-aktivitást mutató betegeknél az **R érték** (más néven R-faktor) felhasználható a májfunkciós eltérések valószínű típusának meghatározására (hepatocelluláris versus kolesztatikus).

$$R \text{ érték} = (\text{ALT} \div \text{NFH ALT}) / (\text{ALP} \div \text{NFH ALP})$$

(NFH=normál érték felső határa)

R ≥5: Hepatocelluláris károsodás

R >2 - <5: Vegyes elváltozás

R ≤2: Kolesztatikus károsodás

Az R értéket a következőképpen kell értelmezni: Mivel a szérumban az összbilirubin és konjugált bilirubin szint nagymértékben emelkedhet mind a hepatocelluláris, mind a kolesztatikus károsodással járó állapotok esetén, ezért nem segít a kettő megkülönböztetésében. Az emelkedett bilirubinszinttel (kifejezett sárgasággal) járó gyakori hepatocelluláris betegségek közé tartoznak a vírusos és toxikus hepatitis (beleértve a gyógyszerek, a gyógynövény-terápiák és az alkohol okozta eseteket) és a bármilyen okból származó végstádiumú cirrhosis. Ha mind a szérumban aminoszén-dioxid-érték, mind az alkalikus foszfatáz aktivitása emelkedett, a májvizsgálati eltéréseket a nagyfokú eltérés jellemzi (pl. ha a szérumban aminoszén-dioxid-értéke az egészséges referenciatartomány felső határának tízszerese, az alkalikus foszfatáz pedig kétszerese a normál érték felső határának, az eltérések elsősorban hepatocelluláris jellegűek lehetnek). Ez a különbségtétel azonban nem mindig lehetséges. Az aminoszén-dioxid-érték emelkedés mértéke esetenként segíthet a hepatocelluláris és a kolesztatikus folyamatok megkülönböztetésében. Míg az egészséges referenciatartomány felső határának nyolcszorosa alatti ALT és AST-értékek hepatocelluláris vagy kolesztatikus májbetegségben is megfigyelhetők, addig az egészséges referenciatartomány felső határának huszonöt-szörösét vagy annál magasabb értékeket elsősorban hepatocelluláris betegségekben észlelnek. A szintetikus funkció kóros értékei mind hepatocelluláris károsodás, mind kolesztázis esetén megfigyelhetők. Az alacsony albuminszint krónikus folyamatra, például májsugorodásra vagy májrákra utal, míg a normál albumin akutabb folyamatra, például vírusos hepatitisre vagy epeköves elzáródásra utal. A megnövekedett protrombin idő vagy K-vitamin-hiányt jelező elhúzódó sárgaság és a K-vitamin-béltápanyag-felszívódási zavara miatt, vagy jelentős májsejt-működési zavart (amennyiben nem kap a beteg K-vitamin-antagonistát). A protrombin idő korrekciójának K-vitamin parenterális adagolásával történő kísérletének kudarca súlyos hepatocelluláris károsodásra utal.

AST/ALT arány

A hepatocelluláris károsodásban a legtöbbször a szérumban az AST-érték alacsonyabb, mint az ALT-érték. A 2:1 vagy nagyobb AST/ALT arány alkoholos eredetű májbetegségre utal, különösen emelkedett GGT-értékek esetén.

Az AST és ALT emelkedés mértéke

Az AST és ALT emelkedés mértéke a hepatocelluláris károsodás okától függően változik. Míg az értékek az egyes betegeknél változhatnak, a jellegzetes AST és ALT mintázatok a következők:

- *Alkoholos zsírmájbetegség*: az AST az egészséges referenciatartomány felső határának <8-szorosa; ALT <5-szöröse.
- *Nem alkoholos zsírmájbetegség*: AST és ALT az egészséges referenciatartomány felső határának <4-szerese.
- *Akut vírusos hepatitis vagy toxinokkal összefüggő hepatitis sárgasággal*: AST és ALT az egészséges referenciatartomány felső határának >25-szöröse.

A máj és epeúti daganatok nukleáris medicinai, radiológiai és laboratóriumi diagnosztikájáról

- *Iszkémiás hepatitis (iszkémiás hepatopátia, sokk máj, hipoxiás hepatitis):* AST és ALT az egészséges referenciatartomány felső határának >50-szerese (ezen kívül a laktát-dehidrogenáz szintje gyakran jelentősen megemelkedett).
- *Krónikus hepatitis C vírusfertőzés:* széles variabilitás, jellemzően normálistól az egészséges referenciatartomány felső határának kétszereséig terjed, ritkán több, mint az egészséges referenciatartomány felső határának tízszerese.
- *Krónikus hepatitis B vírusfertőzés:* A szint változó; az AST és az ALT normális lehet inaktív hordozókban, míg a legtöbb krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegnél enyhe vagy közepes emelkedés tapasztalható (az egészséges referenciatartomány felső határának körülbelül kétszerese); exacerbációk esetén a szint több mint 10-szerese a normál érték felső határának. [18]

Egyéb laboratóriumi vizsgálatok májbetegségekben**Alfa-fötóprotein (AFP)**

Az alfa-fötóprotein (AFP) fehérjét elsődlegesen a fejlődő embrió, valamint a magzati máj termeli. Az AFP kb. 70 kDa molekulásúlyú glikoprotein, amely a petezsákban (a magzati időszakban), a nem differenciálódott májsejtekben és a magzati gyomor-béltraktusban termelődik. A magzat születésekor a vér AFP szintje típusosan magas, majd ezt követően gyorsan csökken. Májkárosodás és bizonyos daganatok jelentősen növelhetik a vér AFP koncentrációját. Mérhető az egyik AFP variáns is, melynek elnevezése L3, mivel laboratóriumi körülmények között egy *Lens culinaris* (főzeléklencse) agglutininjéhez képes kötődni. Az AFP-L3% esetén az AFP-L3 szintjét az össz AFP szinthez viszonyítják [19]. A májsejtek képződésekor AFP termelődik. Krónikus májbetegségek esetén, mint hepatitiszben és cirrózisban, a vér AFP szintje hosszantartóan megemelkedhet és nincs szoros összefüggés a betegség súlyosságával [20]. A tumorok közül az AFP-t főleg a nem-szeminomatikus heresejt-tumorok, a petezsáktumorok és a májsejt-karcinómák (HCC) állítják elő. Bizonyos rákfélések esetén az AFP koncentrációja kiugróan magas lehet. Így hepatocelluláris karcinómában, ahol az AFP értékek a tumor méretével növekednek [21] csecsemőkori hepatoblasztómában, továbbá bizonyos here-és petefészekrák típusokban, továbbá gyomortumorokban is sok esetben magas AFP koncentráció mérhető. Ezen kívül az AFP - a hCG+β-val és más paraméterekkel együtt – fontos szerepet játszik a 21-es triszómia kockázatának a terhesség második trimeszterében történő felmérésében. Kismértékű emelkedése megfigyelhető a máj regeneráció fázisában is.

Des-y-carboxy-protrombin (DCP) más néven K-vitamin - hiány vagy antagonistá jelenlétében szintetizáló protrombin (II-es alvadási faktor), (PIVKA-II)

A Des-y-carboxy-protrombin (DCP), vagy PIVKA-II egy protrombin-prekurzor, amely elsősorban hepatocelluláris karcinómában (HCC) termelődik [22]. A HCC sejtekben a K-vitamin vagy a γ -glutamil-karboxiláz hiánya miatt a protrombin prekurzorban, a Gla-doménben lévő 10 glutaminsav (Glu) nem karboxilálódik teljesen γ -karboxilált glutaminsavvá (Gla), így néhány Glu-maradék a fehérje N-terminálisán karboxilátlan marad. Ezeket a Glu-maradékokat tartalmazó protrombin prekurzorokat DCP-nek nevezik. A DCP elégtelen koagulációs aktivitást mutat. DCP-t autológ növekedési faktornak tekintik, amely serkenti a HCC növekedését, és parakrin faktornak, amely a HCC-t vaszkuláris endoteliális sejtekkel integrálja. A DCP növelheti a HCC inváziót és a metasztázisokat. A DCP a vaszkuláris endoteliális sejtekből felszabaduló angiogén faktorok révén döntő szerepet játszik az angiogenezis, ezáltal a daganatok kialakulásában [23].

Orvosi laboratóriumi vizsgálatok máj metasztázisok esetében

A daganatok áttét képzésében nagyon sok tényező játszik szerepet: a malignus sejtek invazivitása, tumor össejtek túlélése és aktivációja, de talán a legfontosabb tényező a célszövet (itt a máj) mikrokörnyezete. Biztosan nem véletlen, hogy egyes tumorok a tüdőbe, csontba, agyba vagy a májba metasztatizálnak előszeretettel. Az áttétet adó sejtek túlélése és proliferációja bonyolult sejt-sejt és humorális kölcsönhatások együttes eredménye, a máj esetében a lokális és keringő immunsejtek aktivitásától is függ. A másik fontos tényező a máj sajátos portális keringése és a vena portae-n keresztül beáramló nagy mennyiségű vér, mely lehetőséget ad arra, hogy a keringő tumorsejtek hematogén áttéteket képezhessenek. Az esetek legnagyobb hányadában multiplex metasztázisok képződnek [24]. A leggyakoribb máj metasztázis adó daganatok az alábbiak [25]:

- gastrointestinalis (colorectális) tumorok,

- epe- epeút carcinoma,
- nyelőcső, hasnyálmirigy, tüdő, emlő rák,
- melanoma malignum,
- vese daganat,
- neuroendokrin tumorok,
- csontvelő eredetű daganatok (leukemiák, egyéb hematológiai malignomák).

Laboratóriumi vizsgálatok máj metasztázis gyanúja esetén [26-28]:

- Szubsztrátok: bilirubin, glükóz, ammónia, húgysav.
- Fehérjék: albumin, immunglobulinok (paraprotein), C reaktív protein (CRP), fibrinogén, transferrin.
- Enzimek: aminotranszferázok (AST, ALT), laktát dehidrogenáz (LDH), alkalikus foszfatáz (ALP), gamma glutamil transzpeptidáz (GGT), pszeudokolinészteráz.
- Alvadási próbák: protrombin aktivitás (INR), APTI, D-dimer.
- Teljes vérkép meghatározás fehérvérsejt szubpopuláció vizsgálattal.
- Vesefunkció: karbamid, kreatinin, cystatin-C.
- Tumor markerek: alfa-fötóprotein (AFP), carcinoembrionális antigén (CEA), CA 19-9, CA 15-3, cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1), thymidine kinase (TK), tissue polypeptide antigen (TPA), CA 125, S-100B protein.
- Keringő tumorsejtek (CTC).
- Plazma miRNS, sejtmentes DNS.
- Vírus kimutatás: hepatitis B, C (utóbbi inkább primer májtumorokra jellemző).

Általános markerek

A tumorok invazív növekedése és fokozott turnover-e egyrészt nyomásos/pangásos tüneteket okoz, másrészt csökkenti a máj szintetikus képességét.

- Bilirubin: a konjugált (direkt) bilirubin emelkedik meg epe elfolyási zavarban, a vizeletben csökkenhet az UBG, teljes blokk esetében pedig nem mutatható ki.
- Glükóz: nem cukorbeteg egyéneknél súlyos generalizált daganatos állapotban uralhatatlan alacsony vércukorszint fordulhat elő (malignus hipoglikémia).
- Ammónia: végstádiumú betegknél a karbamid ciklus károsodik, ezért hepaticus kóma alakul ki, magas ammónia szinttel és alacsony karbamid koncentrációval.
- Húgysav: fokozott sejtszétérés (pl. intenzív kemoterápia során) megemelkedhet a húgysav szint.
- Albumin: multiplex máj áttéteknél csökken az albumin szint a vérben, életideje kb. 3 hét.
- CRP: a legtöbb malignus betegségben a gyulladási folyamatok és a szövetkárosodás miatt a CRP nagyfokú emelkedést mutathat, de specificitása kicsi.
- Fibrinogén: mint akut fázis fehérje, szintje általában emelkedett, de súlyos májelégtelenségben csökken.
- Transzferrin: negatív akut fázis fehérje, ezért gyulladási kórképekben és malignitásokban a szintje csökken, alacsony vas érték esetében is. Nem specifikus marker.
- Paraproteinek: myeloma multiplex képes máj áttéteket is adni, de inkább jellemző a csont áttét. Szérum elektroforézissel és immunfixációval a paraproteinek mennyiségi változása nyomon követhető, illetve típusuk meghatározható.
- Enzimek: a daganatsejtek magas turnover-e és a fokozott sejtszétérés következtében leggyakrabban az LDH aktivitás nő, nemcsak a máj érintettsége esetében, hanem néhány hematológiai megbetegedésben is. Elfolyási zavaroknál az ALP és a GGT emelkedik meg, a GGT nagyon érzékeny, előbb jelez, mint az ALP. Az ALP-nek csont eredetű izoenzime is van, ezért fokozott csont metabolizmusnál is megemelkedik. A máj áttét lokalizációjától függően az AST és az ALT is emelkedhet, de ezek kevésbé specifikusak. Az ALT aktivitás fokozódás inkább utal a májkárosodásra. A pszeudokoleszterin aktivitás a máj szintetikus képességét tükrözi krónikus folyamatokban, akut aktivitás csökkenése toxikus állapotokban lehetséges (pl. szerves foszfát észter mérgezésben).
- Véralvadás: gyors életidejű marker, a protrombin idő meghatározással jellemezhető egyes véralvadási faktorok aktivitása (PI és INR meghatározása, bár utóbbi elvileg csak a K-vitamin antagonistá terápian lévő betegknél értelmezhető fogalom, ennek ellenére gyakran ezt a paramétert adják meg a protrombin idő secundumban meghatározott értéke helyett), jól tükrözi a máj szintetikus aktivitását, de egyáltalán

nem specifikus és antikoagulánsok és egyéb gyógyszerek is befolyásolják az INR-t. Az APTI az intrinszik alvadási út globális tesztje, szintén az alvadási faktorok képződésével van összefüggésben. Csak jelentős faktorszint csökkenésekor nyúlik meg, illetve antikoaguláns terápia (pl. heparin) következtében. A daganatos betegségek általában véralvadási zavarokkal járnak, ami fokozott alvadási készséggel és fibrinolitikus aktivitással jár. Ennek következtében a D-dimer fibrin degradációs termék szintje nő, de ez sem daganatspecifikus marker.

- **Vérkép:** a malignitások jellemzően anémiával járnak, a felszívódási zavaroktól függően lehetnek hipokróm és hiperkróm anémiák. A trombocita szám lehet alacsony és magas is, előrehaladott daganatoknál a magas trombocita szám rossz prognózist jelent, mert növekedési faktora miatt fokozza az áttétképződést. A nem hematológiai kórképeknél a fehérvérsejt (FVS) szám általában magasabb és balratoltság van jelen. A hematológiai malignitásoknál az adott betegségre jellemző az FVS szám- és eloszlás. A leukémiák minden szövetet, így a májat is infiltrálják, a myeloma malignum is ektópiásan képes a májat károsítani.
- **Vesefunkció:** a funkció beszűkülése nincs közvetlenül összefüggésben a máj metasztázissal, inkább a tumor előrehaladott voltának tulajdonítható, de nagyon sok malignitásnál diabetes mellitus is áll a háttérben, ami a vesét károsítja. Az alacsony karbamid érték a májkómához, illetve a kevés fehérjebevitelhez társítható, a vesefunkciót legjobban a szérum cystatin C, ennek hiányában a kreatinin tükrözi. Proteinuria az alapbetegség függvénye (myeloma malignum), tubuláris vagy glomeruláris károsodás.

Tumor markerek

A legtöbb esetben az általánosan használt tumor markerek sem nem specifikusak, sem nem elég szenzitívek. Sajnos, sokszor a tumor marker szintekből nem lehet következtetni a kiindulási daganatszövet típusára és arra, hogy van-e a háttérben májgát. A tumor markerek elnevezése gyakran félrevezető, mert pl. a tumor antigén kifejezés helytelen, mivel ezek a molekulák az egészségesekben is előfordulnak és nem okoznak immunválaszt, csak idegen szervezetekben (állatokban). A másik fontos szabály, hogy nem használatosak szűrésre és diagnózis felállítására, hanem leginkább a betegség és terápia követésére. Ugyanakkor a relapszust képesek igen korán jelezni. Fontos szempont, hogy mindig legyen kiindulási érték, még a kezelés előtt. A CA elnevezés általában „cancer antigént” jelent, de pl. a CA 19-9 esetében „szénhidrát gazdag antigénről” beszélünk.

Az AFP-n kívül a májtumorok diagnosztikájában a leggyakrabban használt markerek a következők [29]:

- **CEA (carcinoembrionális antigén):** A CEA egy kb. 180 kDa molekulatömegű fehérje, erősen glikozilált. Az embrionális életben képződik (úgynevezett onkofötális antigén) nagy mennyiségben, majd felnőttkorban downregulálódik. A CEA géncsalád kb. 17 aktív génből áll, amelyek két alcsoportba sorolhatók. Az első csoportba a CEA és a nem-specifikus kereszt-reagáló antigének (NCA) tartoznak; a második csoport a terhesség-specifikus glikoproteineket (PSG) tartalmazza. Egészségesekben is emelkedhet a szintje, pl. erős dohányosoknál. A leggyakrabban colorectális tumoroknál látunk emelkedést, de egyéb daganatoknál is fokozódhat a termelése: C-sejtes tumor, emlőrák, csírasejtes daganatok, prosztata, ovárium és tüdő malignitások. Kisebb mértékű emelkedés megfigyelhető az emésztőrendszer gyulladással járó betegségeinél is (pancreatitis, Crohn betegség stb.).
- **A CA 19-9 (19-9 szénhidrát-antigén vagy szialilált Lewis (a) antigén)** egy olyan biomarker, amelynek vizsgálatát elsősorban a hasnyálmirigyrákos betegek követése során alkalmazzák. A CA 19-9 antitest egy mucinon lévő Lewis (a) antigénhez kötődik. Különböző gasztrointesztinális malignitások (pl. hasnyálmirigy, kolorektális, gyomor, hepatocelluláris és cholangiocelluláris carcinoma) esetében a betegek vérében gyakran vannak jelen magas koncentrációi. Figyelembe véve, hogy a népesség kb. 6%-a Lewis (a) vércsoportba tartozik, amelyből hiányzik a CA 19-9 antigén-determináns, és ezért még rosszindulatú betegség esetén sem szabadul fel belőlük CA 19-9. Benignus folyamatoknál (pl. gastrointesztinális gyulladással járó betegségeknél, pancreatitis) is lehet enyhén emelkedett. A nem rosszindulatú kórképeknél az obstruktív sárgasággal gyakran jár együtt a CA 19-9 szint növekedése, és a CA 19-9 szérumszint nonspecifikus emelkedése a gyulladással járó hiperkiválasztást és az epemucinok szérumba történő szivárgását egyaránt tükrözi. A CA 19-9 szint emelkedését jóindulatú megbetegedések (pl. cisztás fibrózis, hidronefrózis és Hashimoto tiroiditisz) esetén is jelezték.

- A CA 125 a MUC16 mucin olyan ismétlődő peptid epitópja, amely elősegíti a ráksejt-burjánzást, és gátolja a rák elleni immunválaszt. Egészséges felnőtteknél a petevezeték epitéliuma, a méhnyálkahártya és az endocervix szöveteiben mutatták ki a CA 125 jelenlétét. A CA 125 az epiteliális eredetű petefészekrákok magas százalékában magas koncentrációban van a szérumban. Emelkedett értékeket néha különböző jóindulatú nőgyógyászati betegségek (pl. petefészekciszta, endometriózis) esetén is észleltek. Enyhe emelkedések korai terhesség és különféle jóindulatú megbetegedések (pl.: pankreatitisz, cirrózis, hepatitisz, jóindulatú gyomor-bélrendszeri betegségek, veseelégtelenség stb.) esetén is előfordulhatnak. A human epididymis protein 4 (HE4) és a CA 125 együttes meghatározásával az ovárium carcinoma korai kockázatának becslése (ROMA index) korai stádiumban jó eredményt adhat.

Keringő tumorsejtek vizsgálata

A szolid tumorok esetében, ha a méretük kicsi, illetve a lokalizációjuk nem teszi lehetővé a mintavételt, nehéz megfelelő diagnózishoz jutni. A tumorszövetből mindig válnak le daganatsejtek, amik bekerülnek a keringésbe, ezek a keringő tumorsejtek (CTC). Jelenleg a CTC-k izolálása és azonosítása általában epitheliális tumorok esetében lehetséges. A sejtek érfalba jutásához és a metasztázis képzéshez szükséges egy epitheliális-mesenchymális átalakulás. A CTC-k kinyerése a perifériás alvadásgátolt vérből igen nehéz feladat, erre számos módszert dolgoztak ki a mikrofluidikától kezdve az antitest alapú csapdázásig. Eddig összesen egy készüléknek van FDA engedélye, ez a Cellsearch rendszer, mely mikrocirkulációhoz kötött antitestek segítségével csapdázza meg a keringő tumorsejteket. Az eljárást szokásos folyékony biopsziának is nevezni. A módszert emlő, colorectális és prosztata tumoroknál alkalmazzák. A csapdázott tumorsejteknek CD45 (pan leukocyt marker) negatívnak, EpCam (epitheliális sejt adhéziós antigén) pozitívnak és cytokeratin 8, 18, 19 pozitívnak kell lenni. A CTC-k megszámlálhatók és összefüggés mutatható ki a betegség lefolyása, metasztázáló képessége, kimenetele és a CTC-k száma közt [30]. A módszer műszerigénye és egyéb járulékos költségei miatt még nem terjedt el széles körben.

Plazma miRNS (mikroRNS), sejtmentes DNS

Ez a terület szintén folyékony biopsziának számít és potenciálisan alkalmas a malignitások korai kimutatására, de jelenleg még kísérleti fázisban van. Az egészségesek vérében is megtalálhatók egyszálú és kettős szálú DNS fragmentek a sejtek normális turnover-e következtében, de mennyiségük és tumor specifikus genetikai változások prediktív értékkel bírnak [31]. A miRNS-ek pedig fontos szabályozó funkciókat töltenek be, bizonyos miRNS-ek meghatározása prognosztikus értékkel bírhat [32]. A ma leginkább elérhető tesztek az epigenetikai módosulások esetében a DNS metiláció [33], illetve a miRNS spektrum meghatározások. A sejtmentes DNS egyes szakaszainak hipermetilációja és a miRNS spektrum változása a malignitásokat képes nagyon korai stádiumban jelezni, de egyelőre in vitro diagnosztikai tesztek e tekintetben nem elérhetőek [34].

A képalkotó vizsgálatokkal összefüggésben végzett laboratóriumi vizsgálatok

A kontrasztanyag beadásával történő mágneses rezonancia (MRI) és computer tomográfias (CT) képalkotó vizsgálatot megelőzően a vese károsodásának kimutatására és működésének vizsgálatára szolgáló laboratóriumi teszt elvégzése szükséges. A CT vagy MRI vizsgálat indikációjakor mérlegelni kell, hogy szükséges-e a kontrasztos vizsgálat.

Gadolinium alapú kontrasztanyaggal végzett Mágneses Rezonancia Képalkotó (MRI) vizsgálatok és a nefrogén szisztémás fibrózis (NSF)

A gadolinium-alapú kontrasztanyag (GBCA) intravénás beadása az MRI-vizsgálatok több mint egyharmadában javasolt a szükséges információk megszerzése érdekében. Míg a GBCA-t a legtöbb beteg jól tolerálja, kismértékben fennállhat a nefrogén szisztémás fibrózis (NSF) vagy akut mellékhatások kockázata. Az intravénás GBCA beadását követően megfigyelték a gadolinium hosszú távú lerakódását a különböző szövetekben – beleértve az agyat is. Bár ritka a nefrogén szisztémás fibrózis (NSF), súlyosan károsodott veseműködésű betegeknek erősen összefüggésbe hozható a gadolinium adagolásával.

Az NSF progresszív fibrózisként nyilvánul meg, elsősorban a bőrben és a bőr alatti szövetekben. Azonban más szervek, például a tüdő, a nyelőcső, a szív és a vázizmok is érintettek lehetnek. A diagnózis egy klinikailag

érintett helyről vett biopsziás minta hisztopatológiai vizsgálata alapján történik. A betegség gyorsan fejlődhet, előrehaladhat, és néha végzetes is lehet.

Az NSF kialakulásának valószínűsége a gadolínium-alapú kontrasztanyag (GBCA) molekuláris típusától függ, és egyes szerek nem, vagy csak nagyon kevés esettel hozhatóak összefüggésbe. A GBCA-t kapó betegek vesefunkciójának szűrése és a biztonságosabb molekuláris típusú GBCA-k elterjedtebb használata hozzájárult az NSF esetek 2007 óta tartó csökkenéséhez.

Ajánlás1

Az intravénás gadolínium-alapú kontrasztanyag (GBCA) megfelelő alkalmazása érdekében a klinikai kórtörténet és egyes betegeknél eGFR laboratóriumi meghatározását ajánlott használni a károsodott vesefunkció szűrésére. (C) [35]

A II. csoportba tartozó GBCA adása esetén nem szükséges az eGFR-t meghatározni. Az I. vagy III. csoportba tartozó GBCA adása esetén eGFR-t kell meghatározni azoknál a betegeknél, akiknél a vesefunkció károsodásának kockázati tényezői vannak (1. algoritmus). Az I. csoportba tartozó ágenseket azonban már nem forgalmazzák az Egyesült Államokban és Európában.

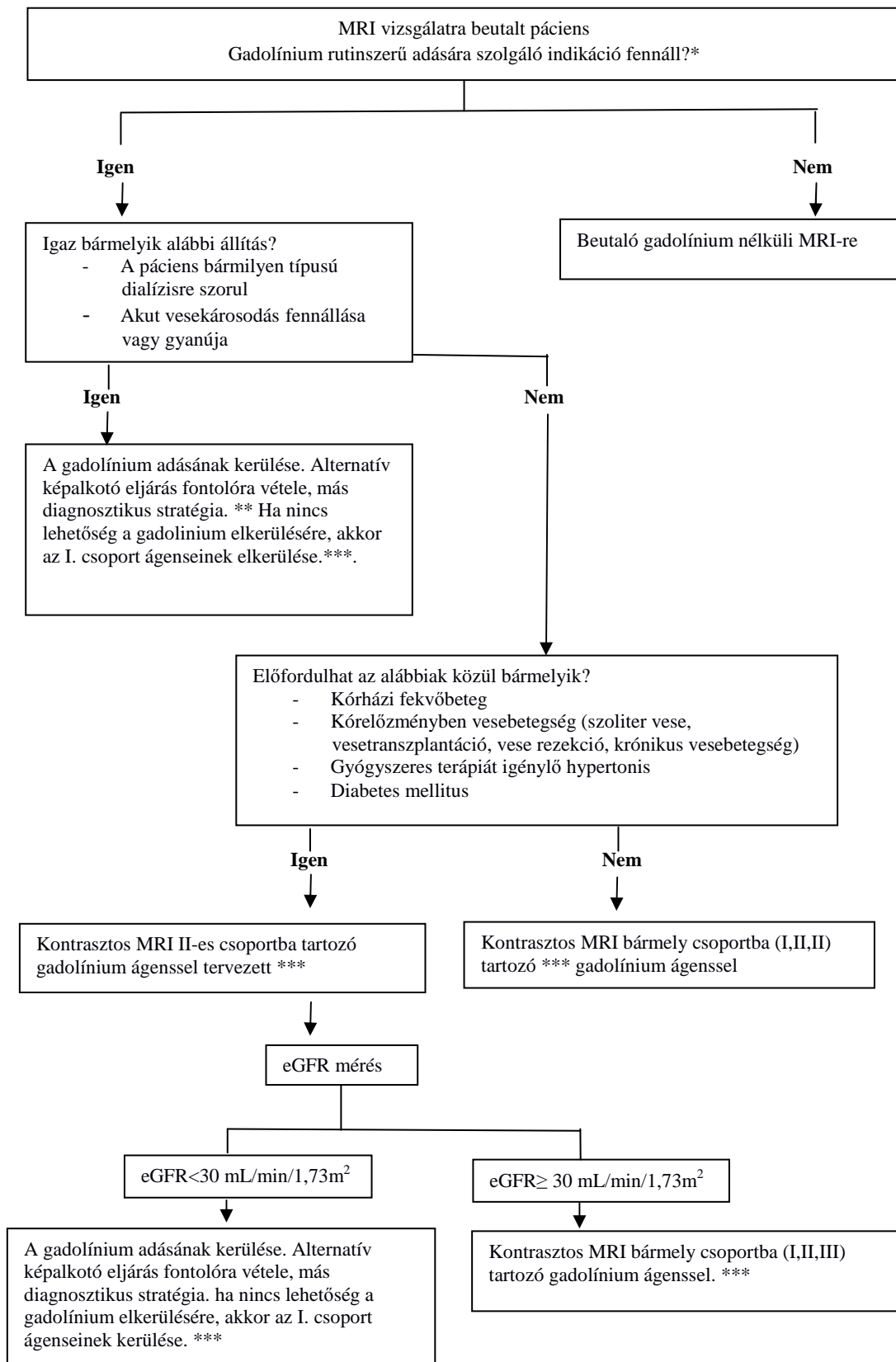
A nefrogén szisztémás fibrózis kockázati tényezői

A következő betegségekben szenvedő betegeknél fennáll a nefrogén szisztémás fibrózis (NSF) kockázata. (1. algoritmus):

- Végstádiumú vesebetegség bármilyen típusú dialízissel.
- Akut vesekárosodás (AKI).
- Krónikus vesebetegség (CKD) <30 ml/perc/1,73 m²-enként eGFR-rel.

A vesekárosodás mértéke, nem pedig a vesebetegség időtartama vagy etiológiája, az elsődleges tényező, amely meghatározza az NSF kockázatát. A legtöbb esetről dializált végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél számoltak be.

1. algoritmus: Gadolínium adásával járó MRI vizsgálatok nefrogén szisztémás fibrózis megelőző döntési algoritmus [35]



1. algoritmus jelmagyarázat:

- MRI: mágneses rezonancia képalkotás
- eGFR (estimated glomerular filtration rate): becsült glomerulus filtrációs ráta
- CT: computer tomográfia
- *Hivatkozással az UpToDate tartalomra vagy az American College of Radiology (ACR) Megfeleléségi kritériumok kontraszt MRI ajánlásaira
- ** Az alternatív képalkotó vizsgálati lehetőségek: kontraszt nélküli MRI, CT, UH. Ha a páciens krónikusan anuriás, a képalkotó vizsgálatra vonatkozó indikáció függvényében jódos kontraszttal erősített CT-vel helyettesíthető.
- ***Ha a beadásra tervezett gadolínium vegyület nem ismert, vagy specifikálni szükséges, forduljon a vizsgálatot végző szolgáltatóhoz. A legtöbb helyen a legtöbb vizsgálati célra a II-es típusú vegyületet használják. Néha a III-as csoportba tartozó vegyületekre van szükség speciális klinikai indikációk esetén. Az I-es és III-as csoportba tartozó vegyületek az USA-ban és Európában már nem használatosak. A nefrogén szisztémás fibrózis gadolínium csoport függő kockázatára vonatkozó információk az UpToDate adatbázis tartalmára hivatkoznak [35].

A kontrasztanyag indukált nefropátia kockázatának értékelése Computer Tomográfias (CT) vizsgálat során

A jódozott kontrasztanyag beadása után akut vesekárosodás (AKI) alakulhat ki. Az AKI-t, amelyet a jódozott kontrasztanyag okoz (azaz más lehetséges etiológiák kizárása után), történelmileg kontraszt okozta nephropathiának (CIN) nevezték, de azóta kontraszt által kiváltott AKI-nak (CI-AKI) nevezik. A kontrasztanyag beadása után kialakuló AKI a legtöbb esetben visszafordítható, de fejlődése kedvezőtlen eredményekkel járhat.

Ajánlás2

A kontrasztanyag okozta akut vesekárosodás (CI-AKI) kockázata a kontrasztos tomográfiára (CT) utalt betegek körében elsősorban a veseműködéstől függ, ezért a klinikai kórtörténetet és egyes betegeknél eGFR laboratóriumi meghatározását ajánlott használni a károsodott vesefunkció szűrésére. (C) [36]

A kiindulási veseműködés súlyos károsodása (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] <30 ml/perc/1,73m²) esetén és akut vesekárosodásban szenvedő betegeknél jódozott kontrasztanyag intravénás beadását követően fennállhat a kontrasztanyag által kiváltott nephropathia (CIN) kockázata.

Azoknak a betegeknél, akiknél az eGFR ≥ 30 ml/perc/1,73m², intravénás jódtartalmú kontrasztanyag biztonságosan adható.

Az orális és rektális kontrasztanyagokról nem ismert, hogy bármilyen hatással lennének a veseműködésre (2. algoritmus).

A veseműködés vizsgálatának indikációi

Az eGFR-értékelést a kontrasztanyag CT előtt el kell végezni olyan betegeknél, akiknek veseműködése feltehetőleg károsodott (2. algoritmus):

- minden kórházi betegnél meg kell vizsgálni az eGFR-értéket a kontraszt beadása előtt, kivéve, ha krónikus hemodialízisben részesülnek, akut vesekárosodásban szenvednek, vagy életveszélyes állapot miatt sürgős képalkotásra van szükségük.
- járóbetegknél az eGFR vizsgálatát indokló klinikai tényezők az egyes gyakorlatoktól függően változhatnak, de a következők lehetnek:
 - Vesebetegség az anamnézisében – szolitervese vagy veseátültetés, veseműtét, daganat vagy krónikus vesebetegség.
 - Krónikus orvosi kezelést igénylő magas vérnyomás.
 - Diabetes mellitus.
 - 60 év feletti életkor (opcionális).

Az eGFR nem használható a kontrasztos CT előtt az alábbi esetekben:

- Életveszélyes állapot (pl. súlyos trauma, aorta disszekció gyanúja) értékelése; kontrasztot esetleg a vesefunkciótól függetlenül adnának.

- Anuriás beteg hemodialízis alatt.
- Akutan kialakuló vesekárosodás; a szérumban a kreatinin a vesekárosodás késleltetett mutatója, ezért akut esetben nem megbízható.

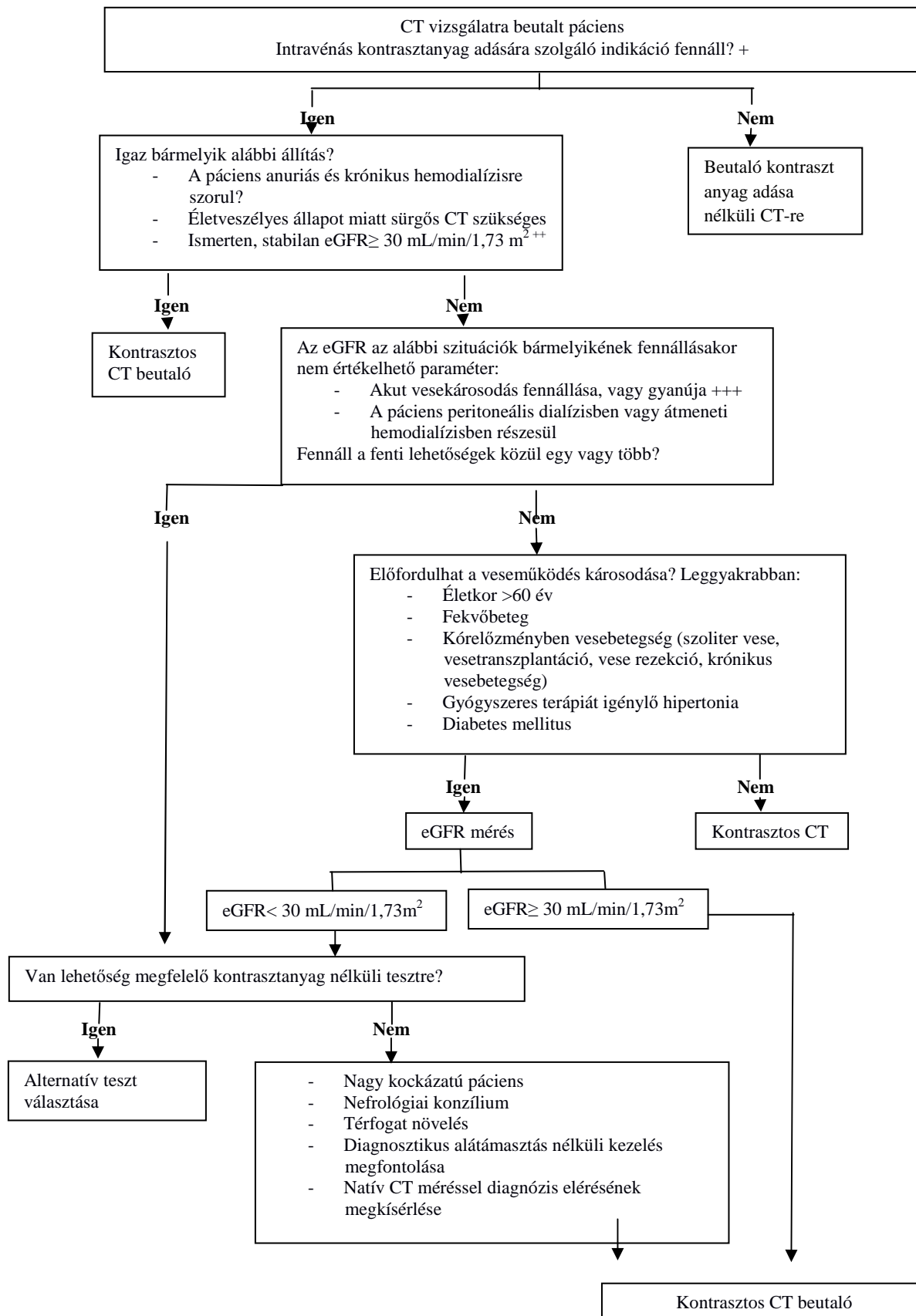
Megjegyzés: az eGFR képletben egyedüli laboratóriumi paraméterként a szérumban a kreatinin szerepel, a szérumban a karbamid nem. A szérumban a karbamid rutinszerű értékelése a vesefunkció becslése érdekében nem javasolt.

Alapszabály, hogy járóbetegknél 30 napon belül, fekvőbetegknél két napon belül elegendő az eGFR vizsgálata. Az eGFR-mérés időbeli kritériumai azonban gyakorlatonként változnak, és az egyes betegek klinikai állapotától függően módosulnak.

eGFR értékelése

1. eGFR értéke $30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ felett ($> 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$)
 - Normális vagy enyhén/közepesen károsodott veseműködésű betegeknek (azaz a becsült glomeruláris filtrációs ráta $[\text{eGFR}] \geq 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$), továbbá akut vesekárosodás hiányában nem szükséges a kontrasztanyag CT előtt különleges óvintézkedés a kontrasztanyag indukált nephropathia (CIN) megelőzésére.
2. eGFR értéke $30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ alatt ($< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$)
 - Akut vesekárosodásban szenvedő és súlyosan károsodott veseműködésű betegek (azaz $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$, de nem részesülnek krónikus hemodialízisben) esetében fennáll a CIN kialakulásának kockázata. Ezen esetekben egyéb diagnosztikai tesztek, így a nem kontrasztos CT, a mágneses rezonancia (MRI), vagy az ultrahang vizsgálat elvégzése megfontolandó.

2. algoritmus: Kontrasztanyag adásával járó CT vizsgálatok akut vesekárosodást megelőző döntési algoritmus (saját szerkesztés [36] alapján)



2. algoritmus jelmagyarázat:

- CT: computer tomográfia
- eGFR (estimated glomerular filtration rate): becsült glomerulus filtrációs ráta
- + Hivatkozással az UpToDate tartalomra vagy az American College of Radiology (ACR) Megfelelőségi kritériumok kontraszt CT specifikus vizsgálati indikációin alapuló ajánlásaira. Az enterális (orális vagy rektális) kontrasztanyagok nem okoznak vese károsodást.
- ++ Az alternatív képalkotó vizsgálati lehetőségek: kontraszt nélküli MRI, CT, UH. Ha a páciens krónikusan anuriás, a képalkotó vizsgálatra vonatkozó indikáció függvényében jódos kontraszttal erősített CT-vel helyettesíthető.
- +++Ha a beadásra tervezett gadolínium vegyület nem ismert, vagy specifikálni szükséges, forduljon a vizsgálatot végző szolgáltatóhoz. A legtöbb helyen a legtöbb vizsgálati célra a II-es típusú vegyületet használják. Néha a III-as csoportba tartozó vegyületre van szükség speciális klinikai indikációk esetén. Az I-es és III-as csoportba tartozó vegyületek az USA-ban és Európában már nem használatosak. A nefrogén szisztémás fibrózis gadolínium csoport függő kockázatára vonatkozó információk az UpToDate adatbázis tartalmára hivatkoznak [36].

Az eGFR vizsgálat

A *felnttkori idült vesebetegség diagnosztikájáról és kezeléséről* (002169) egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlásokat kell figyelembe venni [37].

Orvosi laboratóriumi vizsgálatok a májdaganatok diagnosztikai eszköztárában**Hepaticus haemangioma**

A haemangiomas esetek nagy részében nem jellemzőek a máj károsodásának kimutatására és működésének vizsgálatára szolgáló laboratóriumi tesztek eltérései. Ritkán, szövödmények – trombózis, vérzés, epeúti kompresszió – esetén fordulhatnak elő a máj és epeutak elváltozásaira utaló laboratóriumi eltérések [38].

Hepatocelluláris adenoma (HCA)

A hepatocelluláris adenomában a máj biokémiai és funkcionális tesztjében fellépő eltérések nem gyakoriak, de előfordulhatnak nagyméretű (>5 cm) adenomában szenvedő betegeknél, beleértve az ALP és GGT emelkedett értékét is, különösen azoknál a betegeknél, akiknél az adenoma vérzéses szövödménnyel jár, vagy egynél több lézió fordul elő. A gyulladásra utaló szérumbiomarkerek (pl. C-reaktív fehérje, CRP) értékei általában megemelkednek, különösen gyulladással HCA-ban szenvedő betegeknél. Malignus transzformáció hiányában az alfa-fötóprotein (AFP) értéke normális HCA-ban [39].

Fokális nodularis hyperplasia (FNH)

A máj biokémiai és funkcionális tesztjei jellemzően normálisak FNH-ban szenvedő betegeknél. Az AFP normális [40].

Hepatocelluláris carcinoma (HCC)

A hepatocelluláris carcinoma (HCC) az egyik leggyakoribb rákos megbetegedés világszerte. Jelentős egészségügyi probléma, és előfordulása egyre növekszik [41]. A májcirrhózis jelenléte a fő kockázati tényező, és világszerte ez nagyrészt a krónikus hepatitis C vírus (HCV) és a hepatitis B vírus (HBV) fertőzésének köszönhető.

További kockázati tényezők:

Hepatitis B vírus (HBV) fertőzésben szenvedő, nem cirrhotikus betegek, akiknél a következő jellemzők bármelyike jelen van:

- (1) aktív hepatitis (emelkedett szérumbiomarkert ALT és/vagy magas vírus kópiaszám),
- (2) HCC előzmény a családban.

Ilyen esetekben differenciáldiagnosztikai jelentősége lehet a PIVKA-II és az AFP teszteknek. A tesztek használatával elkülöníthető a HCC a nem cirrhotikus krónikus HBV fertőzöttektől, illetve a cirrhotisban

szenvedő, de nem HCC betegektől [42]. Az összesen 1255 beteget magába foglaló tanulmány szerint az AFP közel 20-szor, a PIVKA-II közel 10-szer magasabb volt, protrombin idő (INR) és a total bilirubin szignifikánsan magasabb, az albumin alacsonyabb volt a HCC-ben, az ALT változás viszont nem volt szignifikáns [42]. Egy BCLC 0 és A besorolású, HBV talaján kialakult HCC csoport és egy krónikus HBV fertőzött, de nem HCC csoport összehasonlításakor szignifikánsan alacsonyabb albumin és magasabb totál bilirubin, AST és ALT szintek mellett szignifikánsan magasabb AFP és PIVKA-II szinteket mértek [43]. A 2 cm-nél kisebb tumor esetében a két marker kombinációja javította a találati biztonságot a markerek egyenkénti használatához képest.

Cirrrosisban szenvedő betegek, Child-Pugh klasszifikáció szerint A és B osztályba sorolható cirrhoták, illetve Child-Pugh klasszifikáció szerint C osztályba sorolható betegek, akik májtranszplantációra várnak. Egy összesen 274 beteget magába foglaló tanulmány szerint a PIVKA-II az AFP-hez képest jobb klinikai differenciál diagnosztikai értékeket mutat a HCC cirrhosistól, illetve a krónikus hepatitistől történő elkülönítésében [44]. A korai HCC és a cirrhosis elkülönítésében a két marker kombinációja emelte a találati biztonságot.

Fokozott a kockázata a HCC kialakulásának krónikus hepatitis C-ben, előrehaladott májfibrózisban (F3 stádium) szenvedő betegek esetében is. Ezen felül, a májbetegség súlyosságától függetlenül is fennáll a HCC kialakulásának kockázata egyes neuroviscerális porfíriákban, például akut intermittáló porfíriában, örökletes koproporfíriában vagy tarka porfíriában szenvedő betegek esetében.

Az előzőeken kívül fennáll a HCC kockázata alkohollal összefüggő krónikus májbetegség vagy nem alkohollal összefüggő zsírmáj betegség, illetve hemochromatosis esetében is.

A kevésbé hajlamosító tényezők között szerepel az autoimmun hepatitis, primer és másodlagos biliaris cirrhosis, primer szklerotizáló cholangitis, bizonyos gyógyszerek (pl. metotrexát, izoniazid), Wilson-kór, alfa-1-antitripszin hiány, celiakia, idiopathiás felnőttkori ductopenia, granulomás májbetegség, idiopathiás portális fibrózis, policisztás májbetegség, fertőzés (pl. brucellózis, szifilisz, echinococcosis), örökletes vérzéses telangiectasia, vénaelzáródásos betegség. A máj biokémiai és funkcionális tesztjeinek értéke az alapbetegségtől függ, melynek talaján a HCC kialakul.

Használható tumormarkerek HCC-ben a következők:

HCC-ben a vér AFP koncentrációja jelentősen megemelkedhet. Az L3 arány százalékos növekedése fokozott rizikót jelez és rosszabb prognózist valószínűsít a HCC esetén, mivel az AFP-t termelő ráktípusok agresszívebbek. Az AFP-L3% magas specificitással, de alacsony érzékenységgel rendelkezik a korai HCC diagnosztizálására, ami arra utal, hogy az AFP-L3% értékesebb a HCC kizárására emelkedett AFP-s állapotokban, mint a korai HCC diagnosztizálására [45]. HCC esetén, a legátfogóbb metaanalízis szerint a diagnózis felállításának küszöbértéke (32% érzékenység, 99% specificitás) 400 ng/ml. A magas kockázatú populációban érdemes AFP-vel szűrni akár ultrahanggal együtt mivel 20-200 ng/ml AFP érték esetén 61% az érzékenység és 86% a specificitás [46-47].

A Des- γ -carboxy-protrombin (DCP), más néven PIVKA-II segíti a hepatocelluláris carcinoma korai diagnosztikáját. A magas DCP szérumszint a vascularis invázió, intrahepatikus metasztázisok előfordulását és a recidíva gyakoriságát jelzi. [48-49].

Ezenkívül a DCP szérumkoncentrációja pozitív korrelációt mutat a tumor méretével és a portális véna infiltrációjával, ezért az ilyen infiltráció negatív prediktor a HCC-ben [50]. A DCP más markerekkel, például AFP-vel és AFP-L3-mal kombinálva, a transzarteriális kemoterápiával végzett kezelés monitorozásában, valamint magának a terápia kiválasztásában is használható markerként, mivel a DCP antagonizálja az apoptózist [51-53].

A DCP felhasználható HCC-s beteg májátültetésre való minősítésében is. A májtranszplantáció előtti magas DCP szint a transzplantáció utáni HCC kiújulásának nagyobb kockázatával jár [54].

A hepatocelluláris carcinoma és a krónikus májbetegségek, cirrhosis, hepatitis differenciál diagnosztikájában a PIVKA-II jobb klinikai hatékonysággal rendelkezik, mint az AFP. Ez a klinikai hatékonyság még növekszik, ha az AFP-t és a PIVKA II-t együtt értékeljük [55].

A HCC korai diagnózisát segítve a PIVKA-II érzékenységét és specificitását tovább lehet javítani a GALAD (Gender, Age, AFP, AFP-L3 isoforma és DCP (PIVKA-II) score-ral, amely előrejelzi a hepatocelluláris carcinoma (HCC) valószínűségét krónikus májbetegségben. Legnagyobb korai szenzitivitás és specificitás akkor érhető el, ha a GALAD score-t együtt értékeljük az ultrahanggal kapott eredménnyel [56].

A GALAD (Gender, Age, AFP, DCP (PIVKA-II) score számolása bizonyos laboratóriumi automatákon mért AFP és PIVKA II tesztek esetén lehetséges, amely a HCC korai fázisában a GALAD score-ral közel azonos érzékenységet és specificitást mutat májbetegségek rizikócsoportjaiban [57].

Ajánlás3

A kezelés hatékonysága szempontjából kulcskérdés a HCC minél korábbi diagnózisa. Ezért a kockázati csoportba tartozó betegek esetén rendszeres biomarker szűrésre is szükség van az ultrahang mellett. (A) [47]

Ajánlás4

A szűrési program kiegészítése a PIVKA-II teszttel segíthet a korai stádiumú HCC diagnózisában. A korai, 3 cm-nél kisebb tumorok esetében mind az AFP, mind a PIVKA-II szignifikánsan különbözik és értékeik korrelálnak a tumor nagyságával [50]. Ezért az AFP mellett a PIVKA-II mérés, illetve lehetőség szerint a GALAD vagy GAAD score számolása is szűrésre ajánlott paraméterek. (C) [44]

A klinikai specifikusság és érzékenység meghatározásához használt cut-off értékek különbözőségeit és a használt analitikai módszerek közötti különbségeket azonban minden esetben figyelembe kell venni.

Cholangiocarcinoma

Általános megfontolások

A cholangiocarcinoma vagy epevezeték rák egy nagy mortalitású, a máj primer malignus epitheliális tumorai közé tartozó ritka megbetegedés. Az epeút érintettségétől függően lehet intrahepatikus (az összes eset kb. 10-20%-a) vagy extrahepatikus, az utóbbin belül megkülönböztetjük a perihiláris (50-60%) és a disztális (20-30%) altípust. Az intrahepatikus forma kiindulhat a kis intrahepatikus ductusokból perifériás cholangiocarcinomát okozva, illetve a nagy ductusokból, mely mucintermelő, periductálisan infiltráló centrális formához vezet. A ductus hepaticus bifurkációjának területéről kiinduló epeúti carcinoma régebbi neve Klatskin tumor. Etiológiáját tekintve bár sok esetben nincs beazonosítható kiváltó ok, az intrahepatikus cholangiocarcinoma kialakulásáért elsősorban a HBV és HCV fertőzés, valamint a vas és réz akkumuláció, továbbá a nem alkoholos zsírmáj betegség (NASH) és a májcirrhózis tehető felelőssé, addig az extrahepatikus típus az epekövesség, Távolságtól Keleten a májmételey fertőzés és a primer sclerotisalo cholangitis (PSC) talaján alakulhat ki [58-60].

Az extrahepatikus forma általában jellegzetes tüneteket okoz az epeutak obstrukciója miatt, és mindez sárgasággal, bőrviszketéssel, agyagszerű széklet ürítésével, és sötét vizelettel járhat együtt. Emellett a hasüreg jobb felső kvadránsában jelentkező fájdalomról, súlyvesztésről és visszatérő lázas állapotról számolhatnak be a betegek. Ezzel szemben az intrahepatikus forma kezdetben lehet tünetmentes vagy diffúz tünetek jelentkezhetnek: kevésbé jellemző a sárgaság, ugyanakkor erős hasi fájdalom és súlyvesztés gyakran társul.

Az anamnézisben szereplő PSC magas rizikót jelent a cholangiocarcinoma, különösen a perihiláris típus kialakulásához. Ezen betegcsoportban a daganatos folyamatok gyors progressziója jellemző fokozódó sárgasággal, súlyvesztéssel és heves hasi diszkomfortérzéssel.

Laboratóriumi vizsgálatok cholangiocarcinoma gyanúja esetén

A sárgaságot és hasi fájdalmat mutató betegek szinte mindegyike emelkedett szérum ALT, AST, ALP aktivitást és össz, illetve direkt bilirubin szintet mutat a cholestasis miatt. Extrahepatikus formában az epeút obstrukciója miatt az össz bilirubin szint gyakran 171 $\mu\text{mol/L}$ feletti, míg a direkt bilirubin, valamint az ALP szintje a felső referenciaérték akár 2-10-szeresére is megemelkedhet. Az AST és ALT szérum aktivitás a betegség kezdeti fázisában lehet normális, ugyanakkor a kórkép progressziója során a súlyosbodó májfunkció zavar miatt magas transzamináz szinteket, illetve megnyúlt prothrombin időt (PI), ebből kifolyólag magas INR értéket detektálhatunk. Az intrahepatikus forma kialakulása során az ALP aktivitás a GGT-vel együtt mindig magas, amíg a bilirubin koncentrációk általában normálisak, vagy csak enyhén emelkedettek [58-61].

Ritkán előfordulhat, hogy a kórképben magas calciumszintet is tapasztalunk csökkent foszfát szinttel az alacsony parathormon szint, illetve D-vitamin hiány miatt [61].

A PSC talaján kialakuló cholangiocarcinomában előfordulhat, hogy a fenti markerek szintje a diagnózis időpontjában még normális és csak a tumormarkerek koncentrációja emelkedett. A rutin diagnosztikában

elérhető tumormarkerek bár nem specifikusak a cholangiocarcinómára, mégis a betegség felismerésében három tumormarkernek is van nagy diagnosztikai értéke: CA 19-9, CEA és AFP.

Korábbi vizsgálatok alapján a CA 19-9 különösen az intrahepaticus formában egy jól használható tumormarker, ugyanakkor tudnunk kell, hogy a CA 19-9 szintje megnőhet benignus kórképekben is, úgymint cholangitisben, de akár pancreas carcinomában is [59]. Nagyon magas szintje rossz prognózist prediktál: 1000 kU/L feletti érték előrehaladott stádiumot jelez a peritoneum érintettségét is előrevetítve [62]. A kezelés előtti emelkedett CA 19-9 szint követése alkalmas a kezelés hatékonyságának monitorizálására, illetve a betegség kiújulásának detektálására.

A CA 19-9 ideális cut-off értéke a ≥ 37 kU/L (78% szenzitivitás és 83%-os specificitás mellett) a cholangiocarcinoma elkülönítésében olyanokban, akiknek nincs cholangitise/cholestasisa. Ugyanakkor cholangitisben, cholestasisban szenvedő betegekénél ennél magasabb (≥ 300 kU/L) küszöbérték használandó (87% szenzitivitás mellett) [63]. Azoknál, akiket korábban PSC-vel diagnosztizáltak, a ≥ 129 kU/L cut-off értéket javasolják a cholangiocarcinoma diagnosztikában, mellyel 79%-os szenzitivitás és 99%-os specificitás érhető el [64]. Kiemelendő, hogy a populáció akár 10%-át is érintő Lewis-negatív vércsoport jelenlétében a CA 19-9 nem detektálható, így ilyen esetekben a cholangiocarcinoma laboratóriumi vizsgálatában sem használható biomarker.

A CEA szintje szintén gyakran emelkedett cholangiocarcinomában, és a PSC pozitív betegek körében a $\geq 5,2$ $\mu\text{g/L}$ küszöbérték az ajánlott 68%-os szenzitivitás és 82%-os specificitás mellett [65]. Ugyanakkor koncentrációja megnőhet más daganatos kórképekben is, pl. gasztrointesztinális tumorokban, emlőrákban, de abnormális szintje mérhető gastritisben, diverticulitisben, májbetegségben, illetve krónikus obstruktív tüdőbetegségben. Hasonlóan a CA 19-9-hez, a CEA szint követése is alkalmas a kezelés hatékonyságának monitorizálására, illetve a betegség kiújulásának a detektálására [66].

Az AFP szint megemelkedhet cholangiocarcinómában, de sokkal valószínűbb egy detektált májlézió esetén a HCC jelenlétében. A cholangiocarcinoma ritkán a hepatocelluláris carcinomával kombinálódhat, melyben a nagyon magas AFP mellett relatíve alacsonyok a CA 19-9/CEA szintek [67].

Újabb klinikai tanulmányok alapján a Cyfra 21-1 is egy megbízható paraméter, és $\geq 3,3$ $\mu\text{g/L}$ küszöbértéke diagnosztikus intrahepaticus cholangiocarcinómában (76% szenzitivitás és 96% specificitás mellett) [68].

Végül az IgG4 asszociált sclerotizáló cholangitis esetenként megnehezítheti a cholangiocarcinoma diagnózist. Az autoimmun pancreatitisben is emelkedett szérum IgG4 mérése segítheti a differenciáldiagnózist, melynek során a felső referenciaérték 2-4-szeres emelkedését tapasztalhatjuk. Hozzáteendő, hogy esetenként cholangiocarcinómában is megnőhet az IgG4 koncentrációja, különösen PSC jelenlétében [69].

Májmetasztázisok

A laboratóriumi vizsgálatok tekintetében utalunk az Alkalmazott vizsgálatok fejezetben, a májmetasztázisokkal kapcsolatban leírtakra, hozzátevé az alábbiakat:

A tumor marker meghatározások értékelése során figyelembe kell venni, hogy májmetasztázisok gyanúja esetében általában már ismert a primer tumor szöveti típusa és lokalizációja. Ebben az esetben könnyebb a helyzet, mert választhatunk a malignitáshoz tartozó tumor marker palettából, illetve hozzájuk rendelhetjük az egyéb szükséges laboratóriumi paramétereket [70].

Ugyanakkor, ha a primer daganat szövettani típusa még nem ismert, de a képalkotó módszerek jelzik a máj érintettségét, akkor a laboratóriumi tesztek viszonylag kevés támpontot adnak, elsősorban a máj funkcionális állapotáról kaphatunk képet [71].

Jelenleg még intenzív kutatás és validálás alatt állnak olyan módszerek, melyek a hagyományos laboratóriumi vizsgálatokhoz képest jóval érzékenyebbek és előbb jelzik a malignitást (keringő tumorsejtek, miRNS-ek, plazma DNS).

RADIOLÓGIA MÓDSZEREI (CT, MRI, CEUS)

A radiológiai képalkotói vizsgálatok néhány, a májgócok vizsgálatában fontos módszertani aspektusa:

CT és MRI

A máj gócos betegségeinek diagnózisában az elváltozás dinamikus halmozási mintázata meghatározó szerepet játszik, ezért a radiológiai képalkotás során minden modalitás esetében célszerű három halmozási fázis, úgy mint artériás, portális vénás és késői, vagy „equilibrium” fázis leképezése. A krónikus májbetegség vizsgálatában

használatos LI-RADS rendszerben a három fázis használata vizsgálati kritérium [72]. Továbbá megjegyzendő, hogy CT és MRI vizsgálat esetén a koraival szemben a késői artériás fázis preferált, mivel általában ez mutat kifejezettebb halmozást [73].

MRI vizsgálat során 1,5 vagy 3 Tesla térerejű készüléket használva szintén célszerű a LI-RADS rendszerben leírt szekvenciákat alkalmazni: több síkban végzett T2 és/vagy T2 zsírelnyomással, DWI, T1 natív, majd T1 artériás, portális vénás és késői fázisú posztkontrasztos mérések (illetve multifázisú mérés 4-8 méréssel), továbbá kiegészítésként választható in phase-out phase és/vagy PDFF [72]. Az MRI képképzés során a dinamikus kontrasztfázisok hepatobiliáris fázissal (HBP) egészíthetők ki gadoxetát tartalmú kontrasztanyag alkalmazása esetén, mely során a májsejtek aktív transzporttal történő kontrasztanyag felvétele kifejezett parenchymás halmozást (kb. 20 perccel a beadás után) eredményezve segít elkülöníteni az eltérő szöveteket [74].

AMRI

Az úgynevezett rövidített MRI vizsgálat (abbreviated MRI – AMRI) egy viszonylag friss koncepció, melynek lényege, hogy néhány célzott, adott problémára fókuszáló, jelen esetben a májgócok kimutatására optimalizált szekvencia megfelelő előkészítés mellett minimális mérési idővel (jellemzően 10 perc alatti) magas diagnosztikus hatékonyságot érhet el, a konvencionális, hosszú MRI mérések is megközelítően [75]. Erre példa lehet a „hepatobiliáris kontrasztanyag AMRI”, mely esetében a beteg a kontrasztanyagot már az előkészítő helyiségben, a vizsgálata megkezdése előtt 10-15 perccel megkapja, majd mikor felfekszik, a kalibrálást követően egy axialis T2 és egy axialis DWI mérés készül, ezekkel elérünk a 20 perces beadott kontrasztanyag időpontjáig, ekkor elkészül a megfelelő axialis (és esetleg coronalis) T1 mérés, majd a beteg vizsgálata zárul. Így nettó 10 perc gépidővel T2, DWI és HBP mérések nyerhetők, melyek együttesen magas szenzitivitásúak apró góckra is [76].

CEUS

Kontrasztanyag ultrahang vizsgálat (CEUS) során a vénásan beadott kis mennyiségű (jellemzően 2-3 ml) gáz, pl. kén-hexafluorid mikrobuborékok határfelületének reflexiója, illetve a buborékok rezonanciája szolgál echogenitást fokozó, tisztán intravascularis kontrasztanyagként. A gócok kimutatása és elemzése itt is azok dinamikus halmozási sajátosságainak leképezése alapján történik; a vizsgálat során a célzott góc vagy gócok artériás halmozásának dinamikus, folyamatos leképezését követően a vénás és késői fázisokban intermittáló jellegű leképezéssel ellenőrzendő a fázisokban történő kontrasztanyag tartás, vagy kimosódás, illetve szkennelhető át az egész máj [77, 79].

Incidentális gócok és áttétek vizsgálata

Ajánlás5

Krónikus májbetegség fennállása nélkül, incidentálisan, vagy kontroll UH vizsgálat során felfedezett 1 cm-nél nagyobb májgóc(ok) esetében javasolt kontrasztanyag vizsgálat végzése, ami lehet: háromfázisú CT – (C), natív és dinamikus kontrasztanyag MRI (hepatobiliáris, vagy extracelluláris kontrasztanyaggal) – (B), vagy CEUS – (B). [79-97]

- Bár az MRI szenzitivitása bizonyult legtöbb tanulmányban a legjobbnak, mind az MRI, mind a CEUS vizsgálatok földrajzi és időbeli (várólista) elérhetősége a CT-nél a legtöbb helyen korlátozottabb, amit a választásnál szükséges figyelembe venni.
- Természetesen fiatalok (gyerekek) és gravidák esetében CEUS és MRI a preferálandók.
- Idős, vagy a vizsgálattal nehezen kooperáló, vagy légzési nehézséggel bíró betegek esetében az MRI kivitelezhetősége és minősége kérdéses, ezekben az esetekben a CT elsődleges.

Ajánlás6

Krónikus májbetegség fennállása esetén, vagy anélkül, incidentálisan, vagy kontroll UH vizsgálat során felfedezett májgóc(ok) és beszűkült (eGFR<30ml/perc/1,73m²) vesefunkció együttes fennállása mellett elsősorban CEUS – (C), vagy natív MRI vizsgálat végzése – (C) javasolt. [85-97]

Anuria és dialízis esetén további vesekárosodás nem okozható, így az első ajánlásnak megfelelően kontrasztanyag vizsgálatok végezhetők, legfeljebb a dialízis időzítésével való összehangolásuk szükséges.

Az esetek egy részében definitív diagnózis helyett a góc benignus természetének meghatározása is elegendő. A malignus és benignus léziók differenciálásában a kontrasztanyag CT 74-95%-ban sikeres (190 beteg multicentrikus prospektív elemzése, valamint 127 beteg retrospektív elemzése alapján) [79]. Az ultrahang diagnosztikus pontossága 41-68%, a benignus és malignus gócok elkülönítésében 86%-os pontosságot is elérhet [79, 80], kiegészítő vizsgálatként, főként cysták azonosításában hasznos lehet.

A véletlenszerűen felfedezett májgócok esetén a többfázisú kontrasztanyag CT pontossága a haemangiómák diagnosztikájában 91-95%, FNH azonosításában 85-93%, HCC diagnosztikájában 96-99% (127 és 176 beteg elemzése alapján, utóbbi multicentrikus tanulmányból) [81, 82]. Összességében ultrahanggal azonosított gócok esetén a kontrasztanyag CT 72-91%-os szenzitivitással és 38-82%-os specificitással (92%-os pozitív prediktív és 80%-os negatív prediktív értékek mellett), valamint 80-88%-os pontossággal ad definitív diagnózist (két multicentrikus, prospektív, 190, valamint 267 betegen végzett analízis alapján) [79, 83].

Egy retrospektív összehasonlító tanulmány alapján a natív MRI vizsgálat a benignus és malignus gócokat 71%-os pontossággal tudja differenciálni, dinamikus kontrasztanyag mérésekkel kiegészítve a pontosság 81-83%-ra, hepatobiliaris kontrasztanyag alkalmazásával 94%-ra növekszik (84 beteg retrospektív elemzése esetén) [84]. Daganatos betegekben az ADC értékek mérése hasznosnak bizonyult a benignus májgócok és a metastasisok elkülönítésében (67 beteg 188 gócának elemzése alapján) [85]. Egy további, szintén retrospektív elemzés (221 góc) szerint a kontrasztanyag MRI vizsgálat a májgócok 95%-a esetében ért el definitív diagnózist, ami a kontrasztanyag CT eredményénél (71%) szignifikánsan jobb [86]. Továbbá MRI esetén csak 1,5%, míg CT esetén 10% volt a további képalkotói vizsgálat szükségessége [86]. Egy másik tanulmány során hepatobiliaris kontrasztanyag és diffúzió súlyozott (DWI) szekvencia alkalmazásával a benignus malignus elkülönítés 91%-os, a pontos karakterizálás 85%-os pontosságúnak bizonyult (119 góc retrospektív elemzése alapján) [87].

Májjártékok metaanalízise [88] 13 tanulmány összesen 1025 betegének 1497 gócinak vizsgálatai alapján a hepatobiliaris kontrasztanyaggal végzett MRI szenzitivitását és specificitását 87-100%-nak és 80-98%-nak találta, míg ezek az adatok kontrasztanyag CT esetében 52-85% és 77-98% voltak, azaz az MRI poolozott szenzitivitása 1,29-szer magasabbnak bizonyult a CT hasonló értékénél, a specificitásuk nem különbözött. 10 mm-nél kisebb gócok esetén a különbség még kifejezettebb, itt az MRI 2,21-szer szenzitívebb a CT-nél, bár kevésbé specifikus (0,92). A kontrasztos CT vizsgálatot követő hepatobiliaris MRI vizsgálat az esetek 17%-ában (26 eset 155-ből) megváltoztatta a beteg ellátását [88].

Egy frissebb, 12 prospektív tanulmányt összesítő (n=536) metaanalízis colorectalis daganatok májajártékei esetén a két modalitás között érdemi különbséget nem mutatott ki (szenzitivitás és specificitás: CT – 87% és 95%, MRI – 87% és 94%), emellett a CEUS szenzitivitását 80%-nak, specificitását 97%találta [89].

Ultrahanggal azonosított gócok CEUS vizsgálattal való kiegészítése a bizonytalan diagnózisok arányát 57%-ról 6%-ra csökkentheti, valamint a szenzitivitást 93%-ra, a specificitást 75%-ra emelheti (148 beteg 164 gócának vizsgálata alapján) [80]. Retro- és prospektív tanulmányok, valamint multicentrikus adatgyűjtés alapján CEUS módszerrel 77-93%-ban érhető el definitív diagnózis, valamint 89-97%-os sikerrel különíthetők el benignus és malignus elváltozások [79, 90–92]. A nem cirrhoticus betegek CEUS vizsgálata során (n=125) megfigyelt rapid vagy késői kimosódás 97%-os szenzitivitással, 100%-os specificitással és 98%-os pontossággal jelzi a malignitást [93]. Emellett egy közepes esetszámú (n=269) prospektív tanulmány azonos értékűnek találta az új májgócok differenciálásában a CEUS és az MRI vizsgálatot, valamint mindkét módszert extrémén megbízhatónak jelezte a benignus malignus gócok elkülönítésében [94]. Több tanulmány (köztük multicentrikus, prospektív is) a CEUS diagnosztikus hatékonyságát a kontrasztanyag CT vizsgálatával azonosnak találta, 94-96%-os szenzitivitás, 75-83%-os specificitás értékekkel, 92%-os pozitív és 88%-os negatív prediktív értékekkel, 88-90%-os pontossággal [80, 83, 95]. Egy 21 tanulmányt (n=3376) áttekintő metaanalízis is hasonló eredményeket kalkulált (88%-os szenzitivitás és 81%-os specificitás), valamint szintén nem talált szignifikáns különbséget a CEUS és a kontrasztanyag CT értékei között [96]. A CEUS vizsgálat metaanalízis alapján (57 tanulmányt és 9303 gócot összesítve) 92%-os poolozott szenzitivitással és 87%-os specificitással rendelkezik májgóc karakterizálásban [97].

1. táblázat: Metaanalízis adatok metastasisokra és incidentális góccokra (1 cm-nél nagyobb gócok esetén) [88, 89, 96, 97].

	szenzitivitás	specifititás	n (fő/góc szám)
CT	52-58%	77-98%	1025 fő
CT	87%	95%	536 fő
MRI	87-100%	80-98%	1025 fő
MRI	87%	94%	536 fő
CEUS	88%	81%	3376 fő
CEUS	92%	87%	9303 góc

Krónikus májbetegség góccainak vizsgálata

Ajánlás7

Krónikus májbetegség fennállása esetén, incidentálisan, vagy kontroll UH vizsgálat során felfedezett 1 cm-nél nagyobb májgóc(ok) esetében a további vizsgálat(ok) elvégzését és azok kiértékelését javasolt a LI-RADS rendszere szerint elvégezni. (C) [77, 98]

Ajánlás8

Krónikus májbetegség fennállása esetén, incidentálisan, vagy kontroll UH vizsgálat során felfedezett 1 cm-nél nagyobb májgóc(ok) esetében javasolt kontrasztanyag vizsgálat végzése, ami lehet: háromfázisú CT – (B), natív és dinamikus kontrasztanyag MRI (hepatobiliaris, vagy extracelluláris kontrasztanyaggal) – (B), vagy CEUS – (D). [98-109]

- Az 1 cm-es határ irodalmi adatokon és az ACR ajánlás kategóriáin alapul, de a méret tekintetében inkább az a konklúzió vonható le, hogy minél kisebb góc megítélése/kimutatása szükséges, annál inkább az MRI a választandó (ha a beteg jól vizsgálható), a tendencia már 2 cm alatt elkezdődik (egyes tanulmányokban ezért ez a határ).
- Bár az MRI szenzitivitása a CT szenzitivitásnál a legtöbb tanulmány szerint jobb, az MRI és CEUS vizsgálatok földrajzi és időbeli (várólista) elérhetősége a CT-nél korlátozottabb lehet, amit a választásnál szükséges figyelembe venni.
- Súlyos steatosis mellett a CT és a CEUS megítélhetősége is korlátozottabb, ilyenkor is az MRI részesítendő előnyben.
- Idős, vagy a vizsgálatnál nehezen kooperáló, vagy légzési nehézséggel bíró betegek esetében az MRI kivitelezhetősége és minősége kérdéses, ezekben az esetekben a CT elsődleges.
- A CEUS módszer is alkalmas LI-RADS kategorizálásra, szenzitivitása is megfelelőnek tűnik, de jelenleg nagyobb metaanalízis még nem áll rendelkezésre erről a módszerről.

Ajánlás9

Krónikus májbetegség fennállása esetén rendszeres góc keresésre (szűrésre) rövidített MRI vizsgálati protokoll (AMRI) is alkalmazható. (C) [76]

A jelenleg rutinszerűen alkalmazott UH kontroll lehetséges, az UH-nál nagyságrenddel szenzitívebb alternatívája, mely a hazai gyakorlatban még nem elterjedt, de a meglévő eszközökkel kivitelezhető módszer, elsősorban MRI kapacitás függvénye.

A krónikus májbetegség májgóccainak vizsgálatát és kategorizálását a LI-RADS algoritmus szerint ajánlott végezni [72]. Megjegyzendő, hogy a LI-RADS rendszerben definitív HCC diagnózisa csak 10 mm-es méret felett mondható ki [72]. Egy friss, 18 tanulmányt és 3386 beteget áttekintő metaanalízis alapján a LI-RADS ≥ 3 kategória poolozott diagnosztikus szenzitivitása HCC-re 86%, specifitása 85%. A specifitás LR ≥ 5 kategória esetében magasabb, a 2 cm alatti gócok pontosabb megítélésére azonban további prospektív tanulmányok végzését javasolják [98].

A kétfázisú kontrasztanyag CT szenzitivitása a 2 cm-nél kisebb HCC-re egy alacsony esetszámú studyban 53 %-nak bizonyult [99]. Egy multicentrikus, közepes betegszámú (n=151, léziók száma: 326) összehasonlító tanulmány szerint krónikus májbetegség (n=131) mellett a háromfázisú kontrasztanyag CT a léziók 49-68%-át diagnosztizálja helyesen, ami a kontrasztanyag, hepatobiliaris MRI vizsgálat eredményességétől (51-72%) nem különbözött, ugyanakkor góc detektálásra a CT 61-73% szenzitivitásánál a kombinált MRI vizsgálat

szignifikánsan jobb eredményt mutatott 68-80% szenzitivitással [100]. Ugyanebben a vizsgálatban cirrhosis mellett, valamint 2 cm-nél kisebb góccok esetén is a detektálásban a CT-nél magasabb szenzitivitásúnak bizonyult a kombinált kontrasztanyag MRI [100].

A kontrasztanyag CT vizsgálat poolozott szenzitivitását HCC kimutatásra, a góc méretétől függetlenül 77,5%-nak, specificitását 91,3%-nak találta egy 21 tanulmányt és 3101 beteget felölelő metaanalízis [101]. Az analízis emellett felhívja a figyelmet arra, hogy bár a CT alkalmas a HCC kimutatására és staging vizsgálatára, egyedüli alkalmazása mellett az esetek 22,5%-át elveszíti, álnegatívnak mutatja, valamint 8,7%-ban álpozitív eredménye alapján felesleges kezelést indukálhat [101].

Egy 19 tanulmányt, ebben 1138 beteget (és 1536 gócot) összesítő metaanalízis nem talált szignifikáns különbséget a hepatobiliaris kontrasztanyaggal végzett MRI vizsgálat, az extracelluláris kontrasztanyaggal végzett dinamikus MRI vizsgálat, valamint a kontrasztanyag CT vizsgálat diagnosztikus hatékonyságai között HCC esetében. Az elemzés 3 tanulmányában szerepeltek külön adatok a 3 cm-nél kisebb góccokról, melyek esetében a hepatobiliaris MRI paraméterei (92% szenzitivitás és 94% specificitás) a kontrasztanyag CT esetében kalkuláltaknál (64% szenzitivitás és 97% specificitás) szignifikánsan jobbnak bizonyultak [102]. Egy további, 8 prospektív tanulmányt (498 beteget) felölelő metaanalízis a hepatobiliaris MRI szenzitivitását a kontrasztanyag CT érzékenységénél szignifikánsan jobbnak találta (85% vs. 68%), specificitásuk (94% versus 93%), negatív és pozitív valószínűségi hányadosuk (0,16 versus 0,15 és 14,7 versus 11,2) nem különbözött [103].

Egy komparatív metaanalízis 15 tanulmány (2890 góc) extracelluláris kontrasztanyaggal, valamint 19 tanulmány (3893 góc) hepatobiliaris kontrasztanyaggal végzett MRI vizsgálatának számadatait vetette össze, a HCC-re mutatott poolozott szenzitivitások és specificitások nem mutattak szignifikáns különbséget (extracelluláris: 72% és 92%, hepatobiliaris: 76% és 92%) [104].

Egy alacsony esetszámú (n=34), szövettannal igazolt HCC-k képkalkotói tanulmány szerint a CEUS érzékenysége a 2 cm-nél kisebb HCC-k diagnózisában 68 %, míg ezt az értéket kontrasztanyag CT esetén csupán 53%-nak, hepatobiliaris kontrasztanyagot alkalmazó MRI vizsgálat esetén 77%-nak találták [99]. Cirrhoticus betegek 1 és 3,5 cm közötti méretű góccinak elemzése (n=215) alapján CEUS-sal elkülöníthetők a regeneratív nodulusok, dysplastikus nodulusok és HCC góccok [105]. Egy alacsony (n=59) esetszámú, de prospektív, krónikus májbetegségeken végzett tanulmány az 1-2 cm közötti HCC góccok esetén a CEUS érzékenységét, specificitását és pontosságát 87%-nak, 100%-nak, valamint 93%-nak találta [106]. Közepesen alacsony esetszám mellett (n=67) jól differenciált, 3 cm-nél kisebb HCC-k diagnózisában a CEUS-al detektált korai artériás halmozás szenzitivitása 59%, specificitása 100%, pontossága 67%, mely értékektől a kontrasztanyag MRI-n látott artériás halmozás értékei sem különböztek (46%, 100%, 57%) szignifikánsan [107]. Közepes (HCC n=278, cholangiocarcinoma n=42) és alacsony (HCC n=23, cholangiocarcinoma n=20) esetszámú kutatások szerint CEUS segítségével a HCC és az intrahepaticus cholangiocarcinoma elkülöníthető egymástól [108, 109].

A rövidített MRI protokollal (AMRI) egy 15 tanulmányt összesítő metaanalízis (3 prospektív és 12 retrospektív study, 2807 beteg és 917 HCC góc) alapján a módszer betegenkénti poolozott szenzitivitása 86%-os, specificitása 94%, a góconkénti szenzitivitás 77%-nak bizonyult. Két centiméternél kisebb HCC-k esetében 69%-os a szenzitivitás [76].

2. táblázat: Metaanalízis adatok HCC-re (1 cm-nél nagyobb góccok esetén) [101, 104, 76]

	szenzitivitás	specificitás	n (fő/góc szám)
CT	76%	91%	3101
MRI	72-76%	92%	6783
AMRI (szűrésben)	86%	94%	2807góc (917 HCC)

1 cm alatti májgócok

Ajánlás10

Krónikus májbetegség vagy malignus alapbetegség melletti 1 cm-nél kisebb májgóc(ok) esetében natív és dinamikus kontrasztanyag MRI (hepatobiliaris, vagy extracelluláris kontrasztanyaggal) vizsgálat végzése preferálandó – (C), de háromfázisú CT – (C) vagy CEUS is végezhető – (D). [110-116]

- Az 1 cm-es határ egyes irodalmi adatokon és az ACR ajánlás kategóriáin alapul, de a méret tekintetében inkább az a konklúzió vonható le, hogy minél kisebb góc megítélése/kimutatása szükséges, annál inkább az MRI a választandó (ha a beteg jól vizsgálható), a tendencia már 2 cm alatt elkezdődik (egy-egy tanulmányokban ezért ez a határ).
- CT alapján operábilisnak ítélt hasi térfoglalások (főként pancreascarcinoma) estében apró májgócok kizárására, ha elérhető, MRI végzése is javasolt még a tervezett műtét előtt.
- Az MRI és CEUS vizsgálatok földrajzi és időbeli (várólista) elérhetősége a CT-nél korlátozottabb lehet, amit a választásnál szükséges figyelembe venni.
- Idős, vagy a vizsgálattal nehezen kooperáló, vagy légzési nehézséggel bíró betegek esetében az MRI kivitelezhetősége és minősége kérdéses, ezekben az esetekben a CT elsődleges.

Általánosságban a CT készülékek felbontása mellett az 1 cm-nél kisebb gócok pontos karakterizálása nehézkes, sok esetben bizonytalan. Malignus alapbetegséggel bíró páciensek (n=2978) estében 12,7%-ban (n=378) fordultak elő 1 cm-nél kisebb hypodenz gócok, melyek 11,6%-a bizonyult áttétnek [110]. Egy másik, közepes esetszámú (n=268), hasonló vizsgálatban az ilyen gócok 7,5%-a bizonyult metastasisnak, azonban a betegek egy részének nagyobb gócai is voltak, amennyiben a csak 1 cm alatti góccal rendelkező pácienseket tekintjük, a malignitás előfordulása 2,2%-nak bizonyult [111]. Egy retrospektív adatelemzés során emlő carcinomás, primeren májmetastasis nélküli betegek vizsgálatai során (n=941) 29%-ban fordult elő 1 centiméternél kisebb, méreténél fogva CT-vel nem karakterizálható májlézió (TSTC – „too small to characterize lesion” - túl kicsi az elváltozás karakterizálásához). Az ezekből követett 191 eset alapján a gócok 93-97%-a benignus [112].

A centiméter alatti májgócok (59 beteg 178 gócat retrospektív elemelve) benignus malignus differenciálásában a kontrasztanyag CT szenzitivitása, specificitása, negatív és pozitív prediktív értéke sorrendben 81%, 77%, 61% és 91% volt, kontrasztanyag MRI esetében ugyanezek az értékek: 83%, 98%, 92% és 94%. A kalkulált „receiver operating characteristic” (ROC) görbe alatti terület CT-nél 0,76, MRI-nél 0,95-nel bizonyult [113].

Egy korábban már idézett, multicentrikus, közepes betegszámú (n=151, léziók száma: 326), nagyrészt krónikus májbetegeket tartalmazó (20 esetben nem), összehasonlító tanulmány 107 darab centiméter alatti gócnak analízise trifázisú CT-re 26-47%-os, kombinált MRI vizsgálatra 38-55%-os szenzitivitást mutatott ki [100]. Kontrasztanyag MRI vizsgálat 1 cm-nél kisebb gócnál (n=48) hepatobiliaris fázis és diffúziós mérés együttes alkalmazása érte el a legmagasabb pontosságot (91%) a benignus malignus elkülönítésben [87]. Légzés triggerelt MRI mérések alkalmazásával (n=185) centiméter alatti gócok esetében az ADC érték (1.41×10^{-3} mm²/s küszöbérték alkalmazása mellett) 91% szenzitivitást és 90% specificitást ért el a malignitás detektálásában [114].

Egy 39 tanulmányt (1990 és 2010 között) és 3391 beteget felölelő metaanalízis colorectalis carcinoma májmetastasisainak diagnosztikus szenzitivitását 1 cm feletti gócnál CT esetében 86,7%-nak, MRI-vel 89%-nak találta (kontrasztanyag vizsgálatok), az 1 cm alatti gócnál az érték CT-nél 47%-ra, MRI-nél 60%-ra csökkent. Ugyanakkor az összes gócra kalkulálva az MRI szenzitivitása a 2004 előtti studyk 70%-os eredményéről a 2004 utániakban 84%-ra növekedett, de ezt a javulást, vagy változást gócméret szerinti bontásban nem vizsgálták [115].

Malignus alapbetegségű betegekben CT-vel talált, centiméternél kisebb, de ultrahanggal nem cystának tűnő elváltozások (n=45) esetén végzett CEUS a léziók 95%-át helyesen karakterizálta [116].

Ajánlás11

A májgócok elemzése során alkalmazott CT vizsgálat során a kontrasztanyag adását megelőző natív mérés végzése nem javasolt. (D) [117-119]

Kivételt képeznek a májon belüli tumorablatios kezeléseket és/vagy TACE kezelést követő májvizsgálatok.

Incidentális gócok CT vizsgálata esetén a kontrasztanyag adását megelőző natív fázisú mérés végzése nem ajánlott, nem ad többlet információt, a sugárdózist klinikai haszon nélkül növeli [117]. Hypervascularizált

májmetastasisok (n=81) esetén a CT vizsgálat natív méréssel való kiegészítése a radiológus magabiztosságát a góc karakterizálásában 4-15%-kal növeli, azonban nem változtatja meg a diagnosztikus pontosságot [118]. Cirrhosis mellett az 1 és 2 cm közötti méretű gócok elemzésében (n=29) a többfázisú kontrasztanyagot CT vizsgálat kiegészítése natív méréssel nem növeli a HCC felismerés szenzitivitást, vagy pontosságát [119].

3. táblázat: Radiológiai módszerajánlások áttekintése [saját szerkesztés]

1 cm feletti góc	nincs krónikus májbetegség	Ajánlás5	Ajánlás6 Ajánlás11
	krónikus májbeteg	Ajánlás7	
		Ajánlás8	
	Ajánlás9		
1 cm alatti góc	-	Ajánlás10	

A NUKLEÁRIS MEDICINA KÉPALKOTÓ VIZSGÁLÓMÓDSZEREI MÁJ ÉS EPEÚTI DAGANATOKBAN:

1. FDG PET/CT vizsgálat

A vizsgálatok 98-99%-ban Magyarországon 18F-FDG nyomjelzőt használnak, mely a sejtek glükózmétabolizmusával arányosan akkumulálódik a sejtekben.

Egyetlen vizsgálat alkalmával, a szokásos kontrasztanyagot CT-vizsgálatnál jellemzően alacsonyabb sugárterhelés mellett, teljesebb információt nyújt és legnagyobb szenzitivitással mutatja a távoli metasztázisokat és segíthet az esetleges második primer tumorok detektálásában, valamint mindazokban az esetekben, amikor a kérdés a hagyományos képalkotó vizsgálatokkal nem ítéhető meg megfelelően vagy ellentmondásos, bizonytalan klinikai és képalkotási adatok esetén [120].

2. FDG Pozitronemissziós tomográf/mágneses rezonancia képalkotás (PET/MRI)

A PET/MRI olyan hibrid képalkotó technológia, amely az MRI morfológiai és funkcionális adatok és a PET funkcionális tartalom szimultán begyűjtésére és egymásba vetítésére alkalmas. Sugárterhelése alacsonyabb, költsége magasabb, mint a PET/CT vizsgálatoknak. Ígéretes, jelenleg még kutatást szolgáló technika [120].

3. 3 fázisú máj vérpool szcintigráfia

A vörösvértestek in vitro vagy in vivo jelölését két lépésben végzik: 1) inaktív komponenssel a vörösvértestek érzékenyítése és 2) 99mTc-pertechnetát radiofarmakkal a vörösvértestek jelölése történik. A cavernosus haemangiómák kimutatására alkalmas olcsó, széles körben elérhető vizsgálat. Perfúziós fázisban a haemangioma területében aktivitáshiány vagy minimális tréserfelvétel detektálható. Korai (vértartalom) fázisban azonos szintű vagy minimálisan fokozódik az aktivitás. A jelölt vér lassan jut a haemangiomas képletbe, majd kb. 2 óra elteltével, a késői fázisban, a májparenchyma aktivitásához viszonyítva fokozott aktivitással detektálható. Így egyetlen más térfoglaló folyamat sem „viselkedik”, azaz a térfoglaló folyamat progresszív aktivitás dúsulása abszolút fajlagos a cavernosus haemangiómára. Az ~1cm nagyságú cavernosus haemangiómák kimutatásában a SPECT/CT pontossága >90% [4].

4. Hepatobiliaris szcintigráfia

A vizsgálat során, a bilirubinhoz hasonlóan, a hepatociták által kiválasztott 99mTc izotóppal jelölt iminodiacetát (IDA) alkilezett származékokat alkalmaznak. Bejuttatást követően dinamikus sorozatfelvétel készül a májról, a hasi régióról. Az FNH-k többségében aktív Kuppfer-sejtek találhatóak, így a jelölt kolloid farmakon halmozódik a laesióban. A pozitív májscintigráfias mintázat megerősíti az FNH diagnózisát. Az első (perfúziós) fázisban fokozott aktivitással detektálható az arteriális vérellátású képlet. Az FNH területében kiválasztódik a radiofarmakon, de a normális epeutak, az

epeelvezetés hiánya miatt, a laesiban stagnál, és jó aktivitással regisztrálható a májparenchyma kiürülése után is. Hasonló mintázat látható a jól differenciált hepatocelluláris carcinoma (HCC) és hepatoblastoma esetében is, de az említett elváltozások előfordulása igen alacsony [4].

5. Kolloid máj-lép szcintigráfia

A vizsgálatot ^{99m}Tc izotóppal jelölt kolloid vagy –fitát radiofarmakonok alkalmazásával végzik. A trészert a reticuloendothelialis rendszer sejtjei (Reticulo Endothelial System, RES), a falósejtek, a májban a Kupffer sejtek phagocytálják [4].

6. Csontszcintigráfia

A csontszcintigráfia során pirofoszfát (csont összetevője) analóg (pl. ^{99m}Tc-difoszfónát) radiofarmakonokat alkalmaznak, amelyek intravénás bejuttatást követően, a vérellátás és az osteoblast tevékenység függvényében, a csontok hydroxiapatit kristályaihoz kötődnek. A csontszcintigráfia nagy szenzitivitással és alacsony specifitással bír. A vizsgálat a röntgen/CT vizsgálatnál korábban detektálja a kóros folyamatot és a teljes csontrendszeréről nyújt információt. A kóros csontfolyamatok az osteoblastok fokozott tevékenységével társulnak és fokozott aktivitást mutató területként detektálhatók. A SPECT/CT leképezés előnye, hogy a CT komponens által nyújtott morfológiai karakterizálás segíti a diagnózis pontosítását [4].

Primer diagnosztika – differenciáldiagnosztika

Ajánlás12

Cavernosus haemangioma kimutatására 3 fázisú máj vérpool szcintigráfia (RBC) javasolt kiegészítve SPECT illetve SPECT/CT alkalmazásával, 1 cm-nél nagyobb méretű elváltozás esetén, amennyiben a konvencionális radiológiai módszerek (hasi UH, CT, MRI) nem adnak egyértelmű diagnózist. (D) [11, 121-122]

A szcintigráfiát érdemes a diagnosztika során a lehető legkorábban elvégezni, mivel ez a legtöbb információt adó képalkotó módszer a relatíve magas specificitás és az alacsony fokú invazivitás valamint a magasabb technikai reprodukálhatóság és alacsony költség tekintetében, mellyel elkerülhetők az invazív képalkotó technikák, illetve a biopszia. Gazdaságosabb, egyszerűbb és biztonságosabb, mint a CT vagy az angiográfia [11].

A ^{99m}Tc RBC nukleáris medicina képalkotás nagyon specifikus diagnosztikai módszer a hepatikus haemangioma esetében, mivel annak hipervaszkuláris jellege kétértelmű eredményt adhat a CT-n vagy az MRI-n. Az érzékenység és a specificitás SPECT használatával növekszik, különösen a 2 cm-nél kisebb elváltozások esetén, 1 cm alatt fals negatív. Szívhez és a nagyerekhez közeli képletek esetében is korlátozódik az eredményesség.

A funkcionális információt adó SPECT, kombinálva az anatómiai információt adó CT-vel, növelte a találati arányt [11]. Számos egyéb, pl. fokális zsírdépozíció, adenoma, FNH stb. utánozhat haemangiómát, ennek differenciálásában hasznos a nukleáris medicina vizsgálat.

1 cm-nél kisebb haemangiómák esetén a vizsgálat szenzitivitása: 17-20%, 1-2 cm között 65-80% és 2 cm-nél nagyobb elváltozásnál 100%. A specificitás 100%, függetlenül a mérettől [121]. Ezért minden olyan betegnél, akinél hepatikus haemangioma gyanúja merül fel, Tc ^{99m} vérpool szcintigráfia ajánlott [122].

Ajánlás13

A fokális nodularis hyperplasia (FNH) és a hepatocelluláris adenoma (HCA) kimutatására, mint kiegészítő módszer ajánlható a hepatobiliaris szcintigráfia és a kolloid máj szcintigráfia, amennyiben a konvencionális radiológiai módszerek (hasi UH, CT, MRI) nem adnak egyértelmű diagnózist. (D) [10, 123-125]

Mindkét nukleáris medicina képalkotó noninvazív módszer olcsó, széles körben hozzáférhető. A jóindulatú májdaganatok, mint a máj adenoma (HCA) és a fokális noduláris hiperplázia (FNH) diagnózisa továbbra is kihívást jelent a klinikusok és a sebészek számára. Ezen elváltozások megkülönböztetésének fontossága azon a tényen alapszik, hogy a HCA-t műtéti úton kell rezekálni, és az FNH-t csak obszerválják.

Az FNH-lézióknak megfelelő a fokozott véráramlás, az azonnali májfelvétel és a nyomjelző késleltetett eltávolítása a lézióból a betegek több, mint 90%-ánál figyelhető meg [123].

99m Tc-kén-kolloid májscintigráfián FNH általában normál vagy fokozott felvételt mutat, míg a HCA nem mutat izotópfelvételt a működőképes Kupffer-sejtek hiánya miatt. Azonban, a várakozásokkal ellentétben számos tanulmány kimutatta, hogy az FNH 30-36%-ának csökkent a felvétele [10].

Az FNH eseteknél a szcintigráfia 38,4%-os szenzitivitást és 100%-os specificitást mutatott, míg a HCA esetében az érzékenység elérte a 60%-ot és a specificitás 85,7%-ot [124].

A viszonylag felületes elváltozások kimutatásában magasabb a vizsgálat érzékenysége, mint a mélyebben elhelyezkedő elváltozások esetében. Általában a felületi, 2 cm-nél kisebb illetve a mély - akár 3-4 cm-es - elváltozások (különösen a jobb lebenyen belüliek) is rosszul detektálhatóak. SPECT alkalmazásával a szenzitivitás emelhető. A specificitás limitált a kis laesioknak a nagyerektől illetve az epeutaktól való elkülönítése miatt. Ilyen esetben a specificitás növelhető SPECT/CT vizsgálattal [125].

Ajánlás14

A hepatocelluláris carcinoma (HCC) rutin diagnózisában a 18F-FDG PET/CT vizsgálat nem ajánlott. (D) [5, 126, 127]

Ajánlás15

11C-acetát vagy choline PET a jól differenciált HCC diagnózisában, mint kiegészítő vizsgálat szóba jön. (C) [5, 127]

A PET/CT egy hatékony és non-invazív vizsgálati technika a teljestest leképezésére. 18F-FDG PET/CT szenzitivitása alacsony, 36-70% HCC kimutatása esetén. A hepatocelluláris carcinomák szignifikáns arányában fokozott FDG felvétel nem ábrázolódik, emiatt nem lehet elkülöníteni daganatot a normál májparenchymától. Néhány esetben alacsonyabb FDG felvétel figyelhető meg, mint a környező májparenchymában, úgynevezett hideg terület látható [129]. 11 tanulmány eredményeit összefoglalva, 200 HCC-s beteg 53,5%-ában volt pozitív a PET.

18F-FDG felvétel összefüggést mutat az FDG-6-foszfátáz aktivitással, a P-glicoprotein expressziójával és a GLUT1 (glükóz transzporter) vagy GLUT2 expressziójával. A 18F-FDG bejut a sejtekbe és FDG-6- foszfát formájában csapdába esik. Azonban az FDG-6-foszfátáz magas szintje miatt FDG-6-foszfátból FDG lesz, mely kijut a sejtekből, valamint a magas P-glikoprotein expresszió is az FDG sejtekből való kijutását segíti elő. A GLUT1 vagy GLUT2 alacsony expressziója miatt szintén csökken az FDG felvétel a tumorban. Ennek következtében a kisebb agresszivitást mutató HCC-ben alacsony a tumor FDG felvétele Li YC és mtsai szerint [129].

A nagyobb agresszivitást mutató HCC tumorokban csökkent a glükóz-6-foszfátáz aktivitás, a radiofarmakon akkumuláció magasabb a tumorsejtekben. A HCC-ben mért SUV maximum összehasonlítva a környező májparenchyma radiofarmakon halmozásával (tumor/máj arány) kifejezi a tumor agresszivitását, mely befolyásolja a betegség kimenetelét. Lee és munkatársai hosszabb betegségmentes túlélést igazoltak májtranszplantált betegekben, akiknél a tumor/máj arány < 1,15, vagyis 15%-nál alacsonyabb volt a tumor FDG felvétele a normál májparenchymához képest [130].

Trojan és munkatársai, valamint Hyun és munkatársai is megfigyelték a magas FDG felvételt a nagyobb agresszivitást mutató tumorokban. A 18F-FDG pozitívítás előrejelezheti a microvascularis invasio jelenlétét, és a betegség korai kiújulását [131-132, 7]. Ezáltal a preoperatív végzett 18F-FDG PET/CT a betegség agresszivitásának kimutatásával segíthet a megfelelő kezelés kiválasztásában.

A PET/CT vizsgálat szenzitivitása HCC-ben növelhető egyéb radiofarmakonok illetve vizsgálati technikák alkalmazásával.

A 18F-fluorocholine magas szenzitivitású a HCC (89%) és az extrahepatikus léziók kimutatásában (100%) [133-134]. 11C-acetát PET/CT és 11C-choline PET/CT vizsgálat a szenzitivitást növeli a HCC kimutatásában (75-83%), az extrahepatikus metasztázisok kimutatásában ez nem volt megfigyelhető [135-136].

A korai dinamikus PET/CT és a kétfázisú PET/CT vizsgálat jobb diagnosztikus eredményhez vezet [137-138].

Ajánlás16

A hepatocelluláris carcinoma (HCC) stádium meghatározásában a 18F-FDG PET/CT vizsgálat, mint kiegészítő képalkotó módszer szóba jön. (D) [5, 127, 139]

18F-FDG-PET/CT a primer HCC kimutatásában alacsony szenzitivitású, az extrahepatikus léziók kimutatásában magas szenzitivitású [137]. Távoli metasztázis a betegek 50%-ában megfigyelhető, leggyakrabban a tüdőben

(18-53,8%), a nyirokcsomókban (26,7-53%), a rekeszizomban és csontokban (5,8-38,5%) [138, 140]. A retroperitonealis nyirokcsomó metasztázis gyakoribb, mint a májkapuban lévő nyirokcsomó metasztázis [141]. 18F-FDG-PET/CT-n magas szenzitivitással ábrázolódnak a nyirokcsomó metasztázisok, mely a betegség rossz prognózisára utal [142]. A HCC metasztázis ritkábban jelenik meg a szájüregben, az állkapocsban, a pajzsmirigyben és a mellékvesékben, melyek leginkább 18F-FDG-PET/CT-vel detektálhatók [138, 143-144]. Azoknál a betegeknél, akiknél májrezekciót vagy máj transzplantációt terveznek, megfontolandó a korai stagingben (a kiindulási állapot rögzítésére szolgáló állapotfelmérő vizsgálatok összessége) 18F-FDG PET/CT elvégzése [145]. Microvascularis invasio meglete és rosszul differenciált tumor esetében az FDG felvétel szignifikánsan magasabb [146].

Ajánlás17

A hepatocelluláris carcinoma (HCC) restagingben (utánkövető állapotfelmérő vizsgálatok összessége) a 18F-FDG PET/CT vizsgálat, mint kiegészítő képalkotó módszer szóba jön. (B) [147]

18F-FDG PET/CT vizsgálattal kimutatható a kiújult tumor és/vagy a metasztázisok.

Ajánlás18

A hepatocelluláris carcinomás betegekben a 18F-FDG PET/CT vizsgálat, mint kiegészítő képalkotó módszer szóba jön a terápiás válasz megítélésére. (B) [148-150]

Összehasonlítva egyéb képalkotó modalitásokkal a 18F-FDG PET/CT szenzitívebb és pontosabb a terápiás válasz megítélésében. A konvencionális képalkotó módszerek a daganat morfológiájában és méretében bekövetkező anatómiai változások alapján nyújtanak csak információt, amíg a 18F-FDG PET/CT vizsgálat a daganatszövet metabolikus aktivitásában bekövetkező változásról ad információt. A kemoterápia komplettálását követően bármilyen reziduális massa differenciáldiagnosztikája, viabilis daganatszövet vagy hegszövet elkülönítése problémát okoz. A tumor glükóz felvételének kvantitatív mérésére a SUV elfogadott, magasan reprodukálható paraméter. A csökkent SUV sugárterápiát követően összefüggést mutat a tumornecrosis mértékével. Song és munkatársai hatékonyan találták a 18F-FDG PET/CT vizsgálatot viabilis tumorszövet kimutatására katéteres artériás emoembolizációt követően [150].

Ajánlás19

18F-FDG PET/CT vizsgálat szóba jön a biológiai target volumen meghatározásában sugárterápia előtt, valamint a biopszia helyének meghatározásában. (B) [127, 139, 147]

Ajánlás20

18F-FDG PET/CT vizsgálat szóba jön a malignus folyamat kiterjedésének és a prognózis kiértékelésben. (B) [127, 139]

Ajánlás21

Csontmetasztázis gyanúja esetén, teljestest vizsgálat javasolt, kiegészítve SPECT, SPECT/CT alkalmazásával. (B) [127, 139]

Ajánlás22

A hepatocelluláris carcinomás betegekben PET/MRI vizsgálat, mint kiegészítő képalkotó módszer szóba jön, ha PET és MRI indikációk együttesen állnak fenn és a sugárterhelés minimalizálása fontos. (B) [151-152]

Terhes, fiatal nőbetegek diagnosztikájában, staging, restaging vizsgálatában, követés esetén, ahol a PET és MRI is szükséges, PET/MRI ajánlott. PET/MRI anatómiai és funkcionális információt nyújt a betegségről és javítja a szenzitivitást.

Ajánlás23

Az epeúti daganatok esetében a stagingben, a nyirokcsomó és távoli metasztázisok detektálásában rutinszerűen nem, azonban kiegészítő vizsgálati módszerként ajánlott a 18F-FDG PET/CT. (C) [127, 153]

A glükóz felvétele a primer tumorban összefüggést mutat a tumor helyével, méretével és a kórszövetteni diagnózissal [8]. Több tanulmányban a 18F-FDG PET/CT szenzitivitását magasabbnak találták intrahepatikus cholangiocarcinoma kimutatásában, mint az extrahepatikus cholangiocarcinomában. 93% és 69,2%, specificitása

100% és 66,7% [9]. 23 tanulmány 1232 betegében végzett metaanalízis szerint intrahepatikus cholangiocarcinómában a 18F-FDG PET/CT szenzitivitása 95%, specificitása 83%, míg a perifériás és perihilaris cholangiocarcinómában szenzitivitása 84%, specificitása 95%, extrahepatikus cholangiocarcinómában szenzitivitása 76%, specificitása 74% [154].

Fals negatív eredményhez vezet a tumor infiltratív növekedése, a periductalis sclerosis, valamint a tumor fokozott mucin termelése. Fals pozitív eredményhez vezethetnek az epeutak gyulladással elváltozásai, kemoterápia, illetve invazív beavatkozások. 18F-FDG PET/CT korlátozott a kis tumorok detektálásában, 1cm-nél nagyobb tumorok esetében elfogadott [155-156].

A késői időpontban (az injekció beadását követően 120 perccel vagy később) végzett 18F-FDG PET/CT segíthet a malignus és benignus tumorok elkülönítésében, mely azon az elven alapszik, hogy a malignus tumorokban a 18F-FDG felvétele folyamatosan nő, míg a benignus elváltozásokban csökkenést mutat [157-158]. Nishiyama és munkatársai a szenzitivitásban (76 és 79%), a diagnosztikus pontosságban (76%-ról 80%-ra emelkedett) kisfokú növekedést találtak, a specificitás nem változott (80%) [158]. Nyirokcsomó metasztázis kimutatása összefügg az 5 éves túlélési aránnyal, regionális nyirokcsomó metasztázis (N1) esetén az ötéves túlélés 50%-ról 27%-ra csökkent Mar és munkatársai szerint [159]. 18F-FDG PET/CT-nek szignifikánsan magasabb a specificitása (88,2% versus 64,7%) és a diagnosztikus pontossága (75,9% versus 60,9%) az N stagingben a CT-vel összehasonlítva [160-161].

Ajánlás24

Az epeúti daganatok esetében a betegség kiújulásában ajánlott kiegészítő vizsgálati módszer a 18F-FDG PET/CT, megemelkedett tumormarker szint és negatív konvencionális képalkotó vizsgálatok esetén. (C) [127, 153]

A primer tumor rezekciót követően a betegek 60-80%-ában újul ki a betegség a rezekció régiójában és a regionális nyirokcsomókban [162]. A betegek követésében a konvencionális képalkotó módszer a CT és az MRI [163]. Megemelkedett tumormarker szint és a konvencionális képalkotó módszerek negativitása esetén a 18F-FDG PET/CT fontos szerepet játszik a poszterápiás elváltozások és a kiújult tumor elkülönítésében. 18F-FDG PET/CT magas szenzitivitással (89-94%) és specificitással (100%) detektálja a kiújult betegséget. Seo és munkatársai szerint a prognózis megítélésében is szerepe lehet a 18F-FDG PET/CT-nek [156]. Lee és munkatársai alacsonyabbnak találták a betegségmentes túlélés idejét, amennyiben a primer tumor SUV max. 8,5, vagy nagyobb volt intrahepatikus cholangiocarcinómában. Lee és munkatársai alacsonyabbnak találták a betegségmentes túlélés idejét, a primer tumor magas SUV max. metabolikus tumor volumen, illetve magas glycolysis esetén, distalis extrahepatikus cholangiocarcinómában [164].

Ajánlás25

A májmetasztázisok kimutatásában ajánlott a 18F-FDG PET/CT. (A) [165]

A haematogén metasztázisok leggyakoribb helye a máj. A máj metasztázisok 18-40-szer gyakrabban fordulnak elő, leggyakrabban az emlő-, tüdő-, colorectalis, gyomor-, nyelőcső-, pancreas daganatokban és melanoma malignumban, mint a primer májtumorok. A 18F-FDG PET/CT nagyon pontos és érzékeny képalkotó módszer a májmetasztázisok detektálásában, a szenzitivitása 90-94%, magasabb, mint az UH, CT, MRI esetében.

A colorectalis tumorok 50-60%-a ad metasztázist a májba. Kinkel és Bipet és munkatársai metaanalízise során a 18F-FDG PET/CT-t találták a legérzékenyebb módszernek colorectalis, gyomor és nyelőcső tumorok májmetasztázisának kimutatásában. A szenzitivitása: 90-94,6% [166-167].

SZAKPSZICHOLÓGIAI ELLÁTÁS

Ajánlás26

Onkológiai betegek esetén betegségükkel összefüggésben, különös tekintettel a diagnózis megállapítás és a kivizsgálás (képalkotó vizsgálatok stb.) időszakában, az eltérő modalitású és megterhelődést jelentő onkológiai terápiáknál, valamint az esetleges állapot rosszabbodások megállapítása esetén fokozott figyelmet szükséges fordítani a pszichopatológiai tünetek felismerésére, illetve ezen jelenségek megelőzésére, szűrésére, a specifikus tünetek azonosítására. Tekintettel kell lenni a hangulatot érintő problémákra (depresszió, mánia, bipolaritás stb.), egyéb pszichés betegségekre (szorongásos zavarok, pánik stb.) és különösképpen a szuicid veszélyeztetettségre, illetve a pszichotikus állapotok és a

személyiségzavarok felismerésére is, hiszen ezek jelentősen befolyásolhatják az orvos-beteg kapcsolatot és kommunikációt, valamint ronthatják az adherens viselkedést, ez által akadályait jelenthetik a kezeléseknél/vizsgálatoknak. (A) [168]

Az onkológiai ellátás során az adott onkopszichológiai intervenció kiválasztása, illetve a pszichológiai szupportációra vonatkozó gondozási terv kialakítása során is minden esetben szükséges *felmérni és figyelembe venni a pszichoszociális distressz kialakulását növelő speciális kockázati tényezőket* (pszichiátriai szempontból pozitív anamnézis, pszichofarmakon szedés, addikciók jelenléte, aktuális vagy anamnézisben szereplő szuicid szándék vagy kísérlet, aktuális krízisállapot, egzisztenciális válság, társas támogatottság hiánya stb.) és az ellátás során azonosítható jellemző *vulnerábilis időszakokat* (diagnózis megállapításának időszaka, diagnózisközlés, kezelésváltás, képpalkotó eljárások, kontrollvizsgálatok, állapotrosszabbodás stb.). A distresszre hajlamosító időszakok és tényezők figyelembevétele az onkopszichológiai ellátás során kiemelten fontos, hiszen ezek meghatározzák a helyzethez és a beteg karakterisztikájához illeszthető pszichológiai intervenció típusát, adott esetben módszertanát is, illetve kijelölik pszichoszociális együttműködés tárgyát és irányát.

Ajánlás27

Az onkológiai betegség kialakulása és megjelenése, de már felismerése és diagnózisa is élettörténeti szempontból komoly pszichotraumát jelentő esemény a beteg (és gyakran hozzátartozói/családtagjai) számára, melynek következtében akutan, vagy elhúzódóan szorongással járó bizonytalan lélektani állapot, úgynevezett krízisállapot alakul ki, amelynek mihamarabbi kezelése és ellátása szükséges, tehát krízisintervenció, vagy súlyosságától függően pszichiátriai (gyógyszeres) és szakpszichológiai beavatkozás alkalmazása is javasolt. (A) [169-177]

A krízis intenzív szorongással járó bizonytalan, de alapvetően átmeneti lélektani állapot, mely időlegesen kognitív beszűküléssel, fizikális és egyéb pszichés tünetekkel is járhat [169]. A sokáig tartó intenzív krízis – intervenció nélkül – pszichopatológiai tünetekben manifesztálódhat, pszichiátriai betegségekben is rögzülhet, illetve szuicid viselkedést is eredményezhet, emiatt igencsak kritikus a mielőbbi adekvát ellátás (pszichológiai intervenciók lehetőségei, pszichofarmakoterápiás eszközök).

Az általában akut stresszreakcióval induló, krízisként azonosítható megterhelő lélektani helyzetek a *mentális stabilitást veszélyeztető állapotoknak* a szomatikus gyógyászatban előforduló egyik leggyakoribb és egyben legkritikusabb kategóriáját jelentik. A krízist beszűkült figyelem, kommunikációs nehézségek, impulzív és ingadozó érzelmi állapot, csökkenő határfokú tevékeny aktivitások és kognitív tünetek is jellemezhetik [170].

Szükség esetén (pl. rossz hír megtudása, kezelésváltás, hirtelen döntés szükségessége, krízishelyzet), a kivizsgálás, az onkológiai kezelése során, illetve állapotromlás megállapításánál stb. érzelmi szupportációval összekötött tanácsadással segíthetünk a betegnek/hozzátartozóinak emocionális problémáik kifejezésében, megértésében és ezáltal a probléma önálló, tudatos rendezésében. Az ellátás során szükséges figyelemmel lenni a beteg családtagjaira, hozzátartozóira, különös tekintettel kiskorú gyermekek, illetve fiatalok pszichoszociális támogatására is.

Kiemelten fontos a *szuicid krízis* (szándék, vagy ideáció) felismerése, hiszen az öngyilkossági kockázatot leginkább jellemzően a neurológiai és a daganatos betegségek fokozzák [176]. Ugyanakkor fontos, hogy megfigyelések szerint a rákbetegség esetén az öngyilkossági készletés főképpen a fennálló major depresszióval és nem elsősorban a betegség súlyosságával, várható kimenetelével vagy a fájdalom intenzitásával függ össze [171, 172-175].

Az öngyilkossági krízisben lévő beteg vizsgálatának mindig ki kell térnie a háttérben meghúzódó pszichiátriai, személyiség- és szomatikus zavarok detektálására, a beteg, illetve a családtagok esetében előforduló öngyilkos magatartás feltárására, az esetlegesen fennálló életuntagság, halálvágy vagy szuicid szándék, valamint az implicit és explicit szuicid kommunikáció vizsgálatára. Az öngyilkossági kockázatot a beteg pszichológiai és társas funkcióját vizsgáló klinikai interjúk során is célzottan keresni kell [185, 186]. A specifikus pszichometriai skálák hasznosak lehetnek az öngyilkossági rizikó meghatározásában, de nem helyettesítik a páciens szakszerű kikérdezését.

Ajánlás28

A máj és epeúti daganatok kivizsgálásához, ellátásához kapcsolódóan végzett egyéni és/vagy csoportos módon, személyesen vagy telemedicinális eszközök segítségével történő pszichoedukációs intervenciók

alkalmazását és végzését a kezelési/ellátási folyamat különböző szakaszaihoz és az onkoterápiás beavatkozási modalitásokhoz illetően javasolt végezni. (B) [178-183]

A pszichoedukációt célzó intervenciók úgynevezett alacsony intenzitású beavatkozásként széles körben, ugyanakkor célzottan és a lehető leggyorsabb onkológiai ellátási menethez igazodva tudnak pszichológiai szempontból is hatékonyak lenni és jelentős distresszcsökkentő hatással bírnak. Az edukációs beavatkozások, például az orvosi kivizsgálásokat (képalkotók) és kezeléseket megelőzően segítenek praktikus megfontolások mentén információk átadásával a következő kezelési lépcsőre centrálva támogatni a betegeket gyógyulási folyamataikban. Kivizsgálásra (PET, CT, MRI stb.), műtétre, sugárterápiára vagy kemoterápiás beavatkozásra történő felkészítés során vizualizációval (pl. fotók, képek), információadással (pl. helyszín, térkép, kezelési menetrend), közvetlen stresszoldással (pl. relaxáció, mindfulness), a jellemző pszichoszociális tünetek (pl. pánik, klausztrofóbia, akut szorongás stb.) vagy pszichogén eredetű is bíró jelenségek (pl. fájdalom, hányinger) tematizálásával és ventilációjával jó hatásokkal lehet optimális lélektani állapotba segíteni a beteget. A preventív célzatú edukáció növeli az orvosi kezelésekké való együttműködés valószínűségét, illetve javítja és gyorsítja a beavatkozások utáni pszichológiai rehabilitációt, ezáltal pedig a testi felépülés időszakát is jelentősen lerövidítheti, megkönnyítheti.

A gyakorlatban alkalmazni javasolt pszichoedukációs beavatkozási pontok az aktív szomatikus ellátás fő pontjaihoz illesztett onkopszichológiai intervenciók:

- képalkotó vizsgálatra történő lelki felkészítés,
- nukleáris medicinával összefüggésben nyújtott pszichoedukáció,
- műtétre történő lelki felkészítés,
- sugárterápiás pszichoedukációs csoport,
- kemoterápiás kezelésre való lelki felkészítés,
- pszichés felkészítés a lelki adaptáció kihívásaira.

A preventív célzatú lelki felkészülés segíthet megelőzni az akutan kialakuló pszichológiai tüneteket. Az elővételezett (anticipált) szorongás neurotikus tünetképző hatással bír, a képalkotó vizsgálatok során pl. pánikrohamot, fóbiás tünetképzést provokálhat.

A pszichoedukációs fókuszú beavatkozásokat a társszakmák (pl. diétetika, gyógytorna, szociális munka stb.) vonatkozó, adott helyzethez specializált edukációs intervencióival kiegészítve, azokkal társulva javasolt végezni.

A multidiszciplináris team-munka jelentősége**Ajánlás29**

Az onkopszichológiai ellátást szükséges a beteg onkológiai kivizsgálása során, vagy kezelésében érintett szakszeméllyel, illetve az egészségügyi ellátónál elérhető pszichológus kollégákkal is szorosan együttműködve, közös teamet/teameket alkotva végezni. (B) [170, 184-186]

A Magyar Nemzeti Rákkontroll Program (1994, 2006) ajánlása alapján az onkológiai betegellátás minden területén és a betegség lefolyásának minden stádiumában szükség van az orvosi ellátás mellett klinikai és alkalmazott egészségpszichológiai szakpszichológusok, pszichológusok, pszichiáterek, ápolók/onkológiai szakápolók, gyógytornászok, szociális munkások együttműködésére, akik leghatékonyabban az onkológiai munkacsoport aktív és teljes értékű tagjaiként tevékenykedhetnek.

A daganatos betegekkel foglalkozó pszichológusok, pszichiáterek a szükséges onkológiai ismereteket elsősorban az onkológiai szakemberekkel való együttműködés révén szerezhetik meg, illetve speciális posztgraduális képzés során sajátíthatják el. Ezzel egy időben szükséges az onkológiai munkacsoport érdeklődő (vagy azzá váló) tagjait felvilágosítani, és folyamatosan tájékoztatni az onkopszichológusok és a velük együtt dolgozó más szakemberek által végzett munkáról, annak elméleti alapjairól. Kedvező esetben tehát a multidiszciplináris munkacsoport tagjai állandó konzultációban állnak egymással, ennek következtében munkájukban, a betegellátás holisztikus szemléletű végzése mellett, egymás számára is szükségessé válnak. Így valósítható meg a sokrétű onkopszichológiai ellátás integrálása a daganatos betegek komplex terápiájába és a korszerű szemléletbővítés az onkológiai munkacsoportban, majd az onkológiai ellátás teljes területén. A kezelő team részeként dolgozó onkopszichológus az egyéni munkája során használt integratív és reflektív funkciók beemelésével a betegekről történő közös gondolkodása segíthet a burnout jelenségének megelőzésében.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ**1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban****1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása**

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló egészségügyi szakmai irányelv bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganatok ellátásában résztvevő orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló csoport munkájának összehangolása. Ezt a feladatot, a legösszehangoltabban a diagnózis pontosítása alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő – multidiszciplináris onkológiai team tudja elvégezni. Befolyásolják még a bevezethetőséget a beutalási elvek, az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések követelményrendszerei.

A betegellátás további feltétele: az egészségügyi szakmai irányelvben foglalt, minden reális alternatívát felvonultató tájékoztatás és ennek alapján a beteg dokumentált beleegyezése.

A háziorvosok az egészségügyi szakmai irányelv alapján megfelelő tájékoztatást tudnak nyújtani az ilyen típusú betegek diagnosztikai vizsgálataival és onkopszichológiai ellátásával kapcsolatban felmerülő kérdésekre.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Az egészségügyi szakmai irányelv bevezethetőségét, alkalmazhatóságát a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek – mindenkor hatályos – szakmai minimumkövetelményeknek történő megfelelés határozza meg.

Tárgyi, személyi, szakmai/képzési feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek – mindenkor hatályos – szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg az egészségügyi szakmai irányelv bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát – a jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok figyelembevételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló egészségügyi szakmai irányelv bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló – a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez – többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A betegek tájékozottsága a Nukleáris Medicina vonatkozásában hiányos, bizonyos fajta félelem él bennük e különleges vizsgálatokkal kapcsolatban. A beteg számára egyértelművé és könnyen hozzáférhetővé kell tenni az információkat tájékoztatók formájában, különösen a tájékozott beleegyezéshez szükséges információkat. A személyes tájékoztatáson túl az internetes portálokon szó eshet a radioaktív izotópok orvosi felhasználásáról, a lakosság számára érthető, világos megfogalmazásban. További információs lehetőségek: újságok, rádió, televízió, ahol az ionizáló sugárzás hatásaival kapcsolatos tévhitek eloszlatása, az előnyök és hátrányok objektív bemutatása az indokolatlan félelmet keltő tudósítások elkerülése kell, hogy történjen.

1.4. Egyéb feltételek

A hazai gyakorlatban a LI-RADS rendszer még nem rutinszerűen használt, bár a folyamat már megkezdődött, mindenképpen kívánatos lenne a radiológiai továbbképzéseken és konferenciákon, valamint társszakmákkal közös fórumokon az orvoskollégákkal való megismertetése, oktatása, egyeztetése.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: Metaanalízis adatok metastasisokra és incidentális góckra (1 cm-nél nagyobb gócek esetén) [88, 89, 96, 97].
2. táblázat: Metaanalízis adatok HCC-re (1 cm-nél nagyobb gócek esetén) [101, 104, 76].
3. táblázat: Radiológiai módszerajánlások áttekintése [saját szerkesztés].

2.4. Algoritmusok

1. algoritmus: Gadolínium adásával járó MRI vizsgálatok nefrogen szisztémás fibrózis megelőző döntési algoritmus [35]
2. algoritmus: Kontrasztanyag adásával járó CT vizsgálatok akut vesekárosodást megelőző döntési algoritmus (saját szerkesztés [36] alapján)

2.5. Egyéb dokumentum

Nem készültek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Ajánlás1

Az intravénás gadolínium-alapú kontrasztanyag (GBCA) megfelelő alkalmazása érdekében a klinikai kórtörténet és egyes betegeknél eGFR laboratóriumi meghatározását ajánlott használni a károsodott vesefunkció szűrésére. (C) [35]

Ajánlás1 vonatkozásában: Az intravénás gadolínium-alapú kontrasztanyag (GBCA) alkalmazása során hány esetben történt klinikai kórtörténet és egyes betegeknél eGFR laboratóriumi meghatározása a károsodott vesefunkció szűrésére?

Ajánlás12

Cavernosus haemangioma kimutatására 3 fázisú máj vérpool szcintigráfia (RBC) javasolt kiegészítve SPECT illetve SPECT/CT alkalmazásával, 1 cm-nél nagyobb méretű elváltozás esetén, amennyiben a konvencionális radiológiai módszerek (hasi UH, CT, MRI) nem adnak egyértelmű diagnózist. (D) [11, 121-122]

Ajánlás12 vonatkozásában: A vizsgált időszakban az 1 cm-nél nagyobb méretű cavernosus haemangioma elváltozás kimutatására hány esetben végeztek 3 fázisú máj vérpool szcintigráfiát konvencionális radiológiai vizsgálatokat követően?

Ajánlás13

A fokális nodularis hyperplasia (FNH) és a hepatocelluláris adenoma (HCA) kimutatására, mint kiegészítő módszer ajánlható a hepatobiliaris szcintigráfia és a kolloid máj szcintigráfia, amennyiben a konvencionális radiológiai módszerek (hasi UH, CT, MRI) nem adnak egyértelmű diagnózist. (D) [10] [123-125]

Ajánlás13 vonatkozásában: A vizsgált időszakban, az FNH diagnózis felmerülésekor hány esetben végeztek hepatobiliaris szcintigráfiát és kolloid máj szcintigráfiát konvencionális radiológiai vizsgálatokat követően (hasi UH, CT, MRI)?

Ajánlás16

A hepatocelluláris carcinoma (HCC) stádium meghatározásában a 18F-FDG PET/CT vizsgálat, mint kiegészítő képalkotó módszer ajánlott. (D) [5, 127, 139]

Ajánlás16 vonatkozásában: A vizsgált időszakban, az ismert HCC-s betegek közül hány esetben végeztek 18F-FDG PET/CT kiegészítő képalkotó módszerrel vizsgálatot a HCC stádium meghatározásában?

Ajánlás18

A hepatocelluláris carcinomás betegekben a 18F-FDG PET/CT vizsgálat, mint kiegészítő képalkotó módszer ajánlott a terápiás válasz megítélésére. (B) [148-150]

Ajánlás18 vonatkozásában: A vizsgált időszakban hány HCC-s betegben végeztek 18F-FDG PET/CT kiegészítő képalkotó módszerrel vizsgálatot a terápiás válasz megítélésére?

Ajánlás19

18F-FDG PET/CT vizsgálat szóba jön a biológiai target volumen meghatározásában sugárterápia előtt, valamint a biopszia helyének meghatározásában. (B) [127, 139, 147]

Ajánlás19 vonatkozásában: A vizsgált időszakban hány esetben végeztek 18F-FDG PET/CT vizsgálatot a sugárterápia előtt a biológiai target volumen meghatározásában, valamint a biopszia helyének meghatározásában?

Ajánlás21

Csontmetasztázis gyanúja esetén, teljestest vizsgálat javasolt, kiegészítve SPECT, SPECT/CT alkalmazásával. (B) [127, 139]

Ajánlás21 vonatkozásában: A vizsgált időszakban hány esetben végeztek csontszcintigráfiát csontmetasztázis gyanúja esetén?

Ajánlás 23

Az epeúti daganatok esetében a stagingben, a nyirokcsomó és távoli metasztázisok detektálásában rutinszerűen nem, azonban kiegészítő vizsgálati módszerként ajánlott a 18F-FDG PET/CT. (C) [127, 153]

Ajánlás23 vonatkozásában: A vizsgált időszakban hány epeúti daganatos betegben végeztek 18F-FDG PET/CT kiegészítő vizsgálati módszerrel vizsgálatot epeúti daganatok staging meghatározásában?

Ajánlás25

A májmetasztázisok kimutatásában ajánlott a 18F-FDG PET/CT. (A) [165]

Ajánlás25 vonatkozásában: A vizsgált időszakban hány esetben végeztek 18F-FDG PET/CT vizsgálatot májmetasztázis kimutatásában?

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

A fejlesztés során felhasznált irányelvek aktuális frissítéseit nyomon követve és az ajánlások módosításainak függvényében kell a jelen egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálatát elvégezni. A felülvizsgálat lehet tervezett vagy soron kívüli, annak mértékét a felmerülő változás jellege határozza meg. Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik, de indokolt esetben ennél hamarabb. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejáratá előtt fél évvel kezdődik el.

Az egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálatának kezdeményezői és felelősei az Egészségügyi Szakmai Kollégium Nukleáris medicina Tagozata.

A felülvizsgálat felelős végzői a Nukleáris medicina Tagozat által jelölt személyek. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Nukleáris medicina Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. A felelős személyek feladata: irányelvek frissítéseinek nyomon követése, szakirodalom kutatás, a fejlesztőcsoport tagok tájékoztatása, megbeszélés, konszenzus, felülvizsgálat kezdeményezése. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában résztvevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátó környezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátó környezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

IX. IRODALOM

- [1.] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. Edinburgh: SIGN;2016.[June 2016]. <http://www.sign.ac.uk>.
- [2.] GradeDefinitions.U.S.PreventiveServicesTaskForce. [October2016] https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/search_results?searchterm=grade+definitions.
- [3.] Borbély K., Szilágyi I., Kásler M.: IV. PET/CT Multidiszciplináris Nemzeti Konszenzus Konferencia Állásfoglalása. Magyar Onkológia, 2011, 55(2):117-127.
- [4.] Borbély K.: Nukleáris medicina. In: Tulassay Zs. (szerk.): A belgyógyászat alapjai. Egyetemi tankönyv. 6. átdolgozott kiadás. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2021., 204-240.
- [5.] Ren-Cai Lu, Bo She, Wen-Tao Gao, Yun-Hai Ji, Dong-Dong Xu, Quan-Shi Wang, Shao-Bo Wang: Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma:Current status and future prospects World J Gastroenterol 2019 August 28; 25(32): 4682-4695.
- [6.] Boussoar S, Itti E, Lin SJ et al. Functional imaging of hepatocellular carcinoma using diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in patients on waiting-list for liver transplantation. Cancer Imaging 2016;16: 4.
- [7.] Hyun SH, Eo JS, Song BI et al. Preoperative prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma using 18F-FDG PET/CT: a multi-center retrospective cohort study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45: 720–726.
- [8.] Moon CM, Bang S, Chung JB et al. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differential diagnosis and staging of cholangiocarcinomas. J Gastroenterol Hepatol 23(5):759-768, 2008
- [9.] Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T et al (2008) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. J Am Coll Surg 206(1):57–65.
- [10.] Jacomina W. van den Esschert, Thomas M. van Gulik, Saffire S.K.S. Phoa: Imaging Modalities for Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma The Netherlands Dig Surg 2010;27:46–55 DOI: 10.1159/000268407.
- [11.] Jian-Guo Zheng, Zhi-Ming Yao, Chong-Ye Shu, Ying Zhang, Xia Zhang: Role of SPECT/CT in diagnosis of hepatic hemangiomas World J Gastroenterol 2005;11(34):5336-5341.
- [12.] WHO Classification of Tumours, 5th Edition: Digestive system Tumours Lyon, France, International Agency for research on Cancer, 2019 (WHO Classification of Tumours Series, 5th Edition, vol.1.) <https://publications.iarc.fr/579>
- [13.] Nagy G., Dezső K., Kiss G., Gerlei Zs., Nagy P., Kóbori L.: A jóindulatú májdaganatok korszerű diagnosztikája és kezelési elvei MAGYAR ONKOLÓGIA 62:5–13, 2018.
- [14.] Abdu S. Hamid, Isaias G. Tesfamariam, Yucheng Zhang, Zhen G. Zhang: Aflatoxin B1-induced hepatocellular carcinoma in developing countries: Geographical distribution, mechanism of action and prevention Oncol Lett. 2013 5(4): 1087–1092. doi: [10.3892/ol.2013.1169](https://doi.org/10.3892/ol.2013.1169)
- [15.] Pratt DS, Kaplan MM.: Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342:1266.
- [16.] Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol 2017; 112:18.
- [17.] Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut 2018; 67:6.
- [18.] Friedman LS.: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. In: <https://medilib.ir/uptodate/show/3576>
- [19.] Terentiev AA, Moldogazieva NT. Alpha fetoprotein: renaissance. Tumour Biol 2013; 34(4): 2075-91.
- [20.] Liu J, Lin B, Zeng D, et al. Alpha-fetoprotein level as a biomarker of liver fibrosis status: a cross-sectional study of 619 consecutive patients with chronic hepatitis B. BMC Gastroenterology 2014;(14) 145.

- [21.] Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; (154):1706–18.
- [22.] Zakhary NI, Khodeer SM, Shafik HE, et al. Impact of PIVKA-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of Advances Research* 2012; (4): 539-546.
- [23.] Zhang YS, Chua JH, S. X. Cui SX, et al. Des- γ -carboxy prothrombin (DCP) as a potential autologous growth factor for the development of hepatocellular carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2014; (34): 903-915.
- [24.] Chandra R, Karalis JD, Liu C, Murimwa GZ, Voth Park J, Heid CA, Reznik SI, Huang E, Minna JD, Brekken RA.:The Colorectal Cancer Tumor Microenvironment and Its Impact on Liver and Lung Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 9;13(24):6206. doi: 10.3390/cancers13246206.
- [25.] Park JH, Kim JH.: Pathologic differential diagnosis of metastatic carcinoma in the liver. *Clin Mol Hepatol*. 2019 Mar;25(1):12-20. doi: 10.3350/cmh.2018.0067. Epub 2018 Oct 5.
- [26.] Woreta TA, Alqahtani SA.: Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am*. 2014 Jan; 98(1):1-16. doi: 10.1016/j.mcna.2013.09.005. Epub 2013 Oct 28.
- [27.] Faria SC, Sagebiel T, Patnana M, Cox V, Viswanathan C, Lall C, Qayyum A, Bhosale PR.:Tumor markers: myths and facts unfolded. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Apr;44(4):1575-1600. doi: 10.1007/s00261-018-1845-0.
- [28.] Næser E, Møller H, Fredberg U, Frystyk J, Vedsted P.: Routine blood tests and probability of cancer in patients referred with non-specific serious symptoms: a cohort study *BMC Cancer*. 2017 Dec 4;17(1):817. doi: 10.1186/s12885-017-3845-9.
- [29.] Reiter MJ, Costello JE, Schwope RB, Lisanti CJ, Osswald MB.:Review of Commonly Used Serum Tumor Markers and Their Relevance for Image Interpretation. *J Comput Assist Tomogr*. 2015;39(6):825-34.
- [30.] Cui K, Ou Y, Shen Y, Li S, Sun Z.: Clinical value of circulating tumor cells for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC): A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22242
- [31.] Spindler KG, Boysen AK, Pallisgård N, Johansen JS, Taberero J, Sørensen MM, Jensen BV, Hansen TF, Sefrioui D, Andersen RF, Brandslund I, Jakobsen A. Cell-Free DNA in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2017;22(9):1049-1055.
- [32.] Zheng M, Liu J, Meng C, Tang K, Liao J. Prognostic and clinicopathological importance of microRNA-140 expression in cancer patients: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):266.
- [33.] Bodelon C, Ambatipudi S, Dugué PA, Johansson A, Sampson JN, Hicks B, Karlins E, Hutchinson A, Cuenin C, Chajès V, Southey MC, Romieu I, Giles GG, English D, Polidoro S, Assumma M, Baglietto L, Vineis P, Severi G, Herceg Z, Flanagan JM, Milne RL, Garcia-Closas M. Blood DNA methylation and breast cancer risk: a meta-analysis of four prospective cohort studies. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):62.
- [34.] Hata A, Kashima R. Dysregulation of microRNA biogenesis machinery in cancer. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2016;51(3):121-34.
- [35.] Mathur M, Weinreb J.: Patient evaluation before gadolinium contrast administration for magnetic resonance imaging. In: https://www.uptodate.com/contents/patient-evaluation-before-gadolinium-contrast-administration-for-magnetic-resonance-imaging?search=patient%20evaluation%20before%20gadolinium&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- [36.] Rudnick MR, Davenport MS.: Prevention of contrast-induced acute kidney injury associated with computed tomography. In: https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-contrast-induced-acute-kidney-injury-associated-with-computed-tomography?search=prevention%20of%20contrast%20induced%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=2~99&usage_type=default&display_rank=2.
- [37.] Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnosztikájáról és kezeléséről 002169, *Egészségügyi Közlöny* 2021; 18:1761-1826.

- [38.] Curry, MP, Chopra S.: Hepatic hemangioma. In: https://www.uptodate.com/contents/hepatic-hemangioma?search=hepatic%20hemangioma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- [39.] Curry MP, Afdhal NH.: Hepatocellular adenoma. In: https://www.uptodate.com/contents/search?search=hepatocellular%20adenoma&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=true&language=&max=0&index=0~1&autoCompleteTerm=hepatocellular%20a&rawSentence=
- [40.] Chopra S.: Focal nodular hyperplasia. In: https://www.uptodate.com/contents/focal-nodular-hyperplasia?search=focal%20nodular%20hyperplasia%20liver&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- [41.] World Health Organization. Mortality database. Available from: <https://platform.who.int/mortality> [Google Scholar].
- [42.] Seo SI, Kim HS, Kim WJ et al. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21:3928-3935.
- [43.] Wang X, Zhang W, Liu Y et al. Diagnostic value of prothrombin induced by the absence of vitamin K or antagonist-II (PIVKA-II) for early stage HBV related hepatocellular carcinoma. *Infectious Agents and cancer* 2017; 12: 47.
- [44.] Wu J, Xiang Z, Bai L et al. Diagnostic value of serum PIVKA-II levels for BCLC early hepatocellular carcinoma and correlation with HBV DNA. *Cancer Biomarkers* 2018;23: 235-242.
- [45.] Jian-Ming Z, Ting W, Kun-He Z. AFP-L3 for the diagnosis of early hepatocellular carcinoma A meta-analysis. *Medicine* 2021; 100 (43): e27673.
- [46.] Zhang J, Chen G, Zhang P, et al. The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020;15(2): e0228857.
- [47.] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; (68/2).
- [48.] Poté N, Cauchy F, Albuquerque M, et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion. *Journal of Hepatology* 2015; (62): 848-854.
- [49.] Baj J, Brylinski L, Wolinski F, et al. Biomarkers and Genetic Markers of Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma – What Do We Already Know. *Cancers (Basel)* 2022;14(6): 1476-1493.
- [50.] Koike Y, Shiratori Y, Sato S, et al. Des-gamma-carboxy-prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001;(91): 561-569.
- [51.] Choi J, Kim G, Han S, et al. Longitudinal Assessment of Three Serum Biomarkers to Detect Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2019; (69): 1983–1994.
- [52.] Yang M, Zhang X, Liu J. Prognostic value of des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019; (14): 1–14.
- [53.] Zhang YS, Chu JH, Song ZY, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) antagonizes the effects of gefitinib on human hepatocellular carcinoma cells. *Cell. Physiol. Biochem*. 2015; (35): 201–212).
- [54.] Lai Q, Iesari S, Levi Sandri GB, Lerut J. Des-gamma-carboxy prothrombin in hepatocellular cancer patients waiting for liver transplant: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Biol. Markers*. 2017; (32): e370–e374.
- [55.] Xing H, Zheng Y-J, Han J, et al. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II versus alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2018; (17): 487-495.
- [56.] Yang JD, Addissie BD, Mara KC, et al. GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28(3): 531-538.
- [57.] Chan HL, Vogel A, Berg T, et al. Performance Evaluation of the Elecsys® GAAD Assay for the Detection of Hepatocellular Carcinoma Across Different Disease Stages and Etiologies. Presented at ISHVLG GHS 2021, 18–20 June, 2021. Global Hepatitis Summit.

- [58.] Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, Cardinale V, Carpino G, Andersen JB, Braconi C, Calvisi DF, Perugorria MJ, Fabris L, Boulter L, Macias RIR, Gaudio E, Alvaro D, Gradilone SA, Strazzabosco M, Marzioni M, Coulouarn C, Fouassier L, Raggi C, Invernizzi P, Mertens JC, Moncek A, Rizvi S, Heimbach J, Koerkamp BG, Bruix J, Forner A, Bridgewater J, Valle JW, Gores GJ. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):557-588.
- [59.] Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE, Teh BT, Wongkham S, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):65.
- [60.] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1215-1229.
- [61.] Xynos ID, Sougioultzis S, Zilos A, Evangelou K, Hatzis GS. Hypercalcemia in a patient with cholangiocarcinoma: a case report. *Int Arch Med.* 2009;2(1):35.
- [62.] Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):204-247.
- [63.] Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, Seo DW, Lee SK, Min YI. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(7):1941.
- [64.] Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2005;50(9):1734.
- [65.] Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, Abu-Elmagd K, Madariaga JR, Slivka A. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(1):40.
- [66.] Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):315-335.
- [67.] Maeda T, Adachi E, Kajiyama K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: proposed criteria according to cytokeratin expression and analysis of clinicopathologic features. *Hum Pathol.* 1995; 26(9): 956-964.
- [68.] Huang L, Chen W, Liang P, Hu W, Zhang K, Shen S, Chen J, Zhang Z, Chen B, Han Y, Meng F, DeMorrow S, Yin X, Lai J, Liang L. Serum CYFRA 21-1 in Biliary Tract Cancers: A Reliable Biomarker for Gallbladder Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(5):1273-1283.
- [69.] Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale A, Kaiya J, Moser CD, Aderca I, Mettler TA, Therneau TM, Zhang L, Takahashi N, Chari ST, Roberts LR. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011;54(3):940-948.
- [70.] Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. : Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer.* 2014 Jan;17(1):26-33. doi: 10.1007/s10120-013-0259-5. Epub 2013 Apr 10.
- [71.] Shivaji VS, Wilson JC, Schmidt NL, Kolokythas O, Lalwani N.: Carcinoma of unknown primary with hepatic metastases: a need of judicious and contemplative diagnostic algorithm. *Abdom Radiol (NY).* 2021 Jan;46(1):257-267.
- [72.] Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology* 2018;289. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181494>.
- [73.] Hope TA, Petkovska I, Saranathan M, Hargreaves BA, Vasanawala SS. Combined parenchymal and vascular imaging: High spatiotemporal resolution arterial evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2016;43. <https://doi.org/10.1002/jmri.25042>.
- [74.] Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani D V. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: Role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics* 2009;29. <https://doi.org/10.1148/rg.296095515>.
- [75.] Canellas R, Rosenkrantz AB, Taouli B, Sala E, Saini S, Pedrosa I, et al. Abbreviated MRI protocols for the abdomen. *Radiographics* 2019;39. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180123>.
- [76.] Gupta P, Soundararajan R, Patel A, Kumar-M P, Sharma V, Kalra N. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2021;75. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.041>.

- [77.] Wilson SR, Merrill C. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver masses. *Hepatoma Res* 2020;2020. <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2020.48>.
- [78.] Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Der Medizin* 2018;39. <https://doi.org/10.1055/a-0586-1107>.
- [79.] Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: Phase 3 multicenter clinical trial. *Am J Roentgenol* 2009;193. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1618>.
- [80.] Wang WP, Wu Y, Luo Y, Li R, Zhou XD, Zhang J, et al. Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of focal liver lesions: A prospective multicenter trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8.
- [81.] Chung YE, Kim MJ, Kim YE, Park MS, Choi JY, Kim KW. Characterization of Incidental Liver Lesions: Comparison of Multidetector CT versus Gd-EOB-DTPA-Enhanced MR Imaging. *PLoS One* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066141>.
- [82.] Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: Results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 2008;43. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181705cd1>.
- [83.] Seitz K, Strobel D, Bernatik T, Blank W, Friedrich-Rust M, Herbay A Von, et al. Contrast-Enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM Multicenter Trial) parts of this manuscript were presented at the ultrasound dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Der Medizin* 2009;30. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109673>.
- [84.] Haimerl M, Wächtler M, Platzek I, Müller-Wille R, Niessen C, Hoffstetter P, et al. Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced Hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions. *BMC Med Imaging* 2013;13. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-13-41>.
- [85.] Testa ML, Chojniak R, Sene LS, Damascena AS, Guimarães MD, Szklaruk J, et al. Is DWI/ADC a useful tool in the characterization of focal hepatic lesions suspected of malignancy? *PLoS One* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101944>.
- [86.] Margolis NE, Shaver CM, Rosenkrantz AB. Indeterminate liver and renal lesions: Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in providing a definitive diagnosis and impact on recommendations for additional imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3182aace0d>.
- [87.] Holzapfel K, Eiber MJ, Fingerle AA, Bruegel M, Rummeny EJ, Gaa J. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoteric acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. *Abdom Imaging* 2012;37. <https://doi.org/10.1007/s00261-011-9758-1>.
- [88.] Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, Riitano D, Cameron AL, Maddern GJ. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2016;31. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2664-9>.
- [89.] Tsili AC, Alexiou G, Naka C, Argyropoulou MI. Imaging of colorectal cancer liver metastases using contrast-enhanced US, multidetector CT, MRI, and FDG PET/CT: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2021;62. <https://doi.org/10.1177/0284185120925481>.
- [90.] Sporea I, Martie A, Bota S, Şirli R, Popescu A, Dănilă M. Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: A large monocentric experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23. <https://doi.org/10.15403/jgld-1280>.
- [91.] Sporea I, Badea R, Martie A, Şirli R, Socaciu M, Popescu A, et al. Contrast Enhanced Ultrasound for the characterization of focal liver lesions. *Med Ultrason* 2011;13.
- [92.] Sporea I, Şirli R, Martie A, Popescu A, Danila M. How useful is contrast enhanced ultrasonography for the characterization of focal liver lesions? *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19.

- [93.] Celli N, Gaiani S, Piscaglia F, Zironi G, Camaggi V, Leoni S, et al. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19. <https://doi.org/10.1097/01.meg.0000250585.53608.3c>.
- [94.] Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Der Medizin* 2010;31. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245591>.
- [95.] Trillaud H, Bruel JM, Valette PJ, Vilgrain V, Schmutz G, Oyen R, et al. Characterization of focal liver lesions with SonoVue®-enhanced sonography: International multicenter-study in comparison to CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2009;15. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3748>.
- [96.] Guang Y, Xie L, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnosis value of focal liver lesions with SonoVue ®-enhanced ultrasound compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced MRI: A meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1035-8>.
- [97.] Wu M, Li L, Wang J, Zhang Y, Guo Q, Li X, et al. Contrast-enhanced US for characterization of focal liver lesions: a comprehensive meta-analysis. *Eur Radiol* 2018;28. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5152-x>.
- [98.] Liang Y, Xu F, Guo Y, Lai L, Jiang X, Wei X, et al. Diagnostic performance of LI-RADS for MRI and CT detection of HCC: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur J Radiol* 2021;134. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109404>.
- [99.] Mita K, Kim SR, Kudo M, Imoto S, Nakajima T, Ando K, et al. Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm. *World J Gastroenterol* 2010;16. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i33.4187>.
- [100.] Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, Tanimoto A, Gokan T, Takehara Y, et al. Detection and Characterization of Focal Liver Lesions: A Japanese Phase III, Multicenter Comparison between Gadoteric Acid Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Computed Tomography Predominantly in Patients with Hepatocellular. *Invest Radiol* 2010;45. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181caea5b>.
- [101.] Nadarevic T, Giljaca V, Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Miletic D, et al. Computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013362.pub2>.
- [102.] Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, Maddern G. Gadoteric acid-enhanced MRI for the characterization of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2017;45. <https://doi.org/10.1002/jmri.25345>.
- [103.] Li J, Wang J, Lei L, Yuan G, He S. The diagnostic performance of gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies. *Eur Radiol* 2019;29. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06294-6>.
- [104.] Kim DW, Choi SH, Kim SY, Byun JH, Lee SS, Park SH, et al. Diagnostic performance of MRI for HCC according to contrast agent type: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020;14. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10100-7>.
- [105.] Wu W, Chen M, Yan K, Dai Y, Yin S, Yang W, et al. Evaluation of contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of dysplastic nodules with a focus of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients. *Chinese J Cancer Res* 2015;27. <https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.02.06>.
- [106.] Jang HJ, Kim TK, Wilson SR. Small nodules (1-2 cm) in liver cirrhosis: Characterization with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol* 2009;72. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.08.011>.
- [107.] Takahashi M, Maruyama H, Shimada T, Kamezaki H, Sekimoto T, Kanai F, et al. Characterization of hepatic lesions (≤ 30 mm) with liver-specific contrast agents: A comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2013;82. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.05.035>.
- [108.] Wildner D, Bernatik T, Greis C, Seitz K, Neurath MF, Strobel D. CEUS in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in 320 patients - Early or late washout matters: A subanalysis of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall Der Medizin* 2015;36. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399147>.
- [109.] Wildner D, Pfeifer L, Goertz RS, Bernatik T, Sturm J, Neurath MF, et al. Dynamic contrast-enhanced

- ultrasound (DCE-US) for the characterization of hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *Ultraschall Der Medizin* 2014;35. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385170>.
- [110.] Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Paníček DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology* 1999;210. <https://doi.org/10.1148/radiology.210.1.r99ja0371>.
- [111.] Jang HJ, Lim HK, Lee WJ, Lee SJ, Yun JY, Choi D. Small hypoattenuating lesions in the liver on single-phase helical CT in preoperative patients with gastric and colorectal cancer: Prevalence, significance, and differentiating features. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26. <https://doi.org/10.1097/00004728-200209000-00009>.
- [112.] Khalil HI, Patterson SA, Paníček DM. Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: Prevalence and importance in women with breast cancer. *Radiology* 2005;235. <https://doi.org/10.1148/radiol.2353041099>.
- [113.] Holalkere NS, Sahani D V., Blake MA, Halpern EF, Hahn PF, Mueller PR. Characterization of small liver lesions: Added role of MR after MDCT. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30. <https://doi.org/10.1097/00004728-200607000-00007>.
- [114.] Holzapfel K, Bruegel M, Eiber M, Ganter C, Schuster T, Heinrich P, et al. Characterization of small (≤ 10 mm) focal liver lesions: Value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur J Radiol* 2010;76. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.05.014>.
- [115.] Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100729>.
- [116.] Laghi F, Catalano O, Maresca M, Sandomenico F, Siani A. Indeterminate, subcentimetric focal liver lesions in cancer patients: Additional role of contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall Der Medizin* 2010;31. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245383>.
- [117.] Chernyak V, Horowitz JM, Kamel IR, Arif-Tiwari H, Bashir MR, Cash BD, et al. ACR Appropriateness Criteria® Liver Lesion-Initial Characterization. *J Am Coll Radiol* 2020;17. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.09.005>.
- [118.] Sadigh G, Nandwana SB, Moreno C, Cox KL, Baumgarten DA, Switchenko J, et al. Assessment of Added Value of Noncontrast to Contrast-Enhanced Abdominal Computed Tomography Scan for Characterization of Hypervascular Liver Metastases. *Curr Probl Diagn Radiol* 2016;45. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2016.05.003>.
- [119.] Jang HJ, Kim TK, Khalili K, Yazdi L, Menezes R, Park SH, et al. Characterization of 1- to 2-cm liver nodules detected on hcc surveillance ultrasound according to the criteria of the american association for the study of liver disease: Is quadriphasic CT necessary? *Am J Roentgenol* 2013;201. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9341>.
- [120.] Borbély K.: Újdonságok és új lehetőségek a nukleáris medicina képalkotásban. *Magy Onkol* 58:232–238, 2014
- [121.] N Bajenaru, V Balaban, F Săvulescu, I Campeanu, and T Patrascu: Hepatic hemangioma -review-: *J Med Life*. 2015; 8(Spec Issue): 4–11.
- [122.] Rohan Borse, G N Mahapatra, Rajeev Meht, Saifee Plumber, Sandeep Dhuri, Sarfaraz Ali: Scintigraphic finding of a silent hepatic haemangioma *J Assoc Physicians India* 2010 Oct;58:637-40.
- [123.] Focal nodular hyperplasia Last revised by Dr Mostafa El-Feky on 29 Dec 2021 www.radiopaedia.org.
- [124.] Herman P, Pugliese V, Machado MA, Montagnini AL, Salem MZ, Bacchella T, et al: Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: differential diagnosis and treatment. *World J Surg* 2000; 24: 372–376.
- [125.] Raymond A. Rubin and Gary R. Lichtenstein: Hepatic Scintigraphy in the Evaluation of Solitary Solid Liver Masses *J NucIMed* 1993; 34:697. (Supplement 4): iv238–iv255, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy308.
- [126.] A.Vogel, A.Cervantes, I.Chau et al.: Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement4): iv238-iv255, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy308
- [127.] A.B.Benson, M. D'Angelica, D.E. Abbott, D.A. Anaya, R.Anders, , C. Are et al.: Hepatobiliary cancers NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2021, doi:10.6004/jnccn.2021.0022

- [128.] Okuzami et al.: Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterisation of tumor and assessment of effect of treatment. *JNM* 1992;33:333-339.
- [129.] Li YC, Yang CS, Zhou WL, Li HS, Han YJ, Wang QS, Wu HB. Low glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with GPC3 expression. *World J Gastroenterol*. 2018; 24:494–503. 39. Wu HB, Wang QS, Li BY, Li HS, Zhou WL, Wang QY. F-18 FDG in conjunction with 11C-choline PET/CT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2011; 36:1092–1097.
- [130.] Lee SM, Kim HS, Lee S, Lee JW. Emerging role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for guiding management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019; 25:1289–1306.
- [131.] Trojan J, Schroeder o, Raedle J, Baum RP et al.: Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 3314-3319.
- [132.] Hyun SH, Eo JS, Lee JW, Choi JY, Lee KH, Na SJ, et al. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Barcelona clinic liver cancer stages 0 and A hepatocellular carcinomas: a multicenter retrospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Aug; 43(9):1638–45.
- [133.] Bieze M, Klümpen HJ, Verheij J, Beuers U, Phoa SS, van Gulik TM, Bennink RJ: Diagnostic accuracy of (18) F-methylcholine positron emission tomography/computed tomography for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2014; 59:996–1006.
- [134.] Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, Huchet V, Ancel D, Grange JD, Rosmorduc O: Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: A prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J Nucl Med*. 2010; 51:1699–1706.
- [135.] Song WS, Nielson BR, Banks KP, Bradley YC: Normal organ standard uptake values in carbon-11 acetate PET imaging. *Nucl Med Commun*. 2009; 30:462–465
- [136.] Park JW, Kim JH, Kim SK, Kang KW, Park KW, Choi JI, Lee WJ, Kim CM, Nam BH: A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med*. 2008; 49:1912–1921.
- [137.] Li L, Che L, Wang C, Blecha JE, Li X, VanBrocklin HF, Calvisi DF, Puchowicz M, Chen X, Seo Y: [(11)C]acetate PET Imaging is not Always Associated with Increased Lipogenesis in Hepatocellular Carcinoma in Mice. *Mol Imaging Biol*. 2016; 18:360–367.
- [138.] Jian Zhou et al.: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition) *Liver Cancer* 2020;9:682-720
- [139.] Wang SB, Wu HB, Wang QS, Zhou WL, Tian Y, Li HS, Ji YH, Lv L: Combined early dynamic (18)F-FDG PET/CT and conventional whole-body (18)F-FDG PET/CT provide one-stop imaging for detecting hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015; 39:324–330.
- [140.] Wu B, Zhao Y, Zhang Y, Tan H, Shi H. Does dual-time-point 18F-FDG PET/CT scan add in the diagnosis of hepatocellular carcinoma? *Hell J Nucl Med*. 2017; 20:79–82.
- [141.] Anis M, Irshad A: Imaging of hepatocellular carcinoma: Practical guide to differential diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2011; 15:335–352, VII-VIX.
- [142.] Klasser GD, Echandi L, Shannon M. Hepatocellular carcinoma metastasis to the condyle: A case report and review of the literature. *J Am Dent Assoc*. 2014;145:1063–1067.
- [143.] Cho Y, Lee DH, Lee YB, Lee M, Yoo JJ, Choi WM, Cho YY, Paeng JC, Kang KW, Chung JK, Yu SJ, Lee JH, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Does: 18F-FDG positron emission tomography-computed tomography have a role in initial staging of hepatocellular carcinoma? *PLoS One*. 2014; 9: e105679.
- [144.] Xia F, Wu L, Lau WY, Li G, Huan H, Qian C, Ma K, Bie P. Positive lymph node metastasis has a marked impact on the long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *PLoS One*. 2014; 9: e95889.
- [145.] Jadvar H. Hepatocellular carcinoma and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Potential role of other positron emission tomography radiotracers. *Semin Nucl Med*. 2012; 42:247–254.
- [146.] Lin Y, Jeng LB, Wang HY, Tsai SC, Lin WY, Kao CH. Clinical Value of 18F-FDG PET/CT in Detecting Adrenal Metastasis in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2015;14:593–599.

- [147.] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb; 42(2): 328–54.
- [148.] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009 May; 50(Suppl 1): 122S–50S.
- [149.] Kim JW, Seong J, Yun M, Lee IJ, Yoon HI, Cho HJ, Han KH. Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in predicting treatment response in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82:1172–1178.
- [150.] Song HJ, Cheng JY, Hu SL, Zhang GY, Fu Y, Zhang YJ. Value of 18F-FDG PET/CT in detecting viable tumour and predicting prognosis of hepatocellular carcinoma after TACE. *Clin Radiol*. 2015; 70:128–137.
- [151.] Julian Kirchner, Lino M. Sawicki, Cornelius Deuschl, Johannes Grüneisen, Karsten Beiderwellen, Thomas C. Lauenstein, Ken Herrmann, Michael Forsting, Philipp Heusch, Lale Umutlu: 18F-FDG PET/MR imaging in patients with suspected liver lesions: Value of liver-specific contrast agent Gadobenat dimeglumine Published: July 6, 2017 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180349>.
- [152.] Hectors SJ, Wagner M, Besa C, Huang W, Taouli B.: Multiparametric FDG-PET/MRI of hepatocellular carcinoma: initial experience. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018; 2018: 5638283.
- [153.] J. W. Valle, I. Borbath, S. A. Khan, F. Huguet, T. Gruenberger & D. Arnold On behalf of the ESMO Guidelines Committee* Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v28–v37, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw324.
- [154.] Annunziata S et al.: Diagnostic accuracy of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of the primary tumor in patients with cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:247693.
- [155.] Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D: Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 8(1):90–97 (2004).
- [156.] Seo S, Hatano E, Higashi T, et al.: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts lymph node metastasis, P-glycoprotein expression, and recurrence after resection in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2008; 143:769–777.
- [157.] Choi EK, Yoo IeR, Kim SH et al: The clinical value of dual-time point ¹⁸F-FDG PET/CT for differentiating extrahepatic cholangiocarcinoma from benign disease. *Clin Nucl Med* 2013;38:e106-111.
- [158.] Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kimura N, et al.: Comparison of early and delayed FDG PET for evaluation of biliary stricture. *Nucl Med Commun*. 2007; 28:914–919.
- [159.] Mar WA, Shon AM, Lu Y, et al.: Imaging spectrum of cholangiocarcinoma: role in diagnosis, staging, and posttreatment evaluation. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:553–567.
- [160.] Kim JY, Kim MH, Lee TY, et al.: Clinical role of ¹⁸F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:1145–1151
- [161.] Park TG, Yu YD, Park BJ, et al.: Implication of lymph node metastasis detected on ¹⁸F-FDG PET/CT for surgical planning in patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2014; 39:1–7.
- [162.] Brandi G, Venturi M, Pantaleo MA, et al.: Cholangiocarcinoma: current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: a review of the literature and a long-standing experience of a referral center. *Dig Liver Dis*. 2016;48:231–241.
- [163.] Jung SJ, Woo SM, Park HK, et al.: Patterns of initial disease recurrence after resection of biliary tract cancer. *Oncology*. 2012; 83:83–90.
- [164.] Lee EJ, Chang SH, Lee TY, et al. Prognostic value of FDG-PET/CT total lesion glycolysis for patients with resectable distal bile duct adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2015; 35:6985–6991.
- [165.] Ari Sacks, Patrick J. Peller, Devaki S. Surasi, Luke Chatburn: Value of PET/CT in the Management of Liver Metastases, Part 1 *AJR* August 2011, Volume 197, Number 2.

- [166.] Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF.: Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224:748–756.
- [167.] Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al.: Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis—meta-analysis. *Radiology* 2005; 237:123–131.
- [168.] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2. 2021-Distress Management; 2022 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1431>. Accessed April 20., 2022.
- [169.] Caplan G. Principles of preventive psychiatry. New York: Basic Books; 1964.
- [170.] Kovács P, Konz Zs, Peti J, et al. Az onkopszichológiai rehabilitáció területei és kihívásai. *Magyar Onkológia* 2017;61:284-291.
- [171.] Wasserman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*. 2012;27:129-41.
- [172.] Rihmer Z, Németh A, Kurimay T, et al. A felnőttkori öngyilkos magatartás felismerése, ellátása és megelőzése. *Psychiat Hung* 2017;32:4-44.
- [173.] Kalmár S, Németh A, Rihmer Z. Az öngyilkosság orvosi szemmel. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2012.
- [174.] Stenager E, Stenager E. Somatic diseases and suicidal behaviour. In: Wasserman D, Wasserman C. Oxford textbook of suicidology and suicide prevention: a global perspective. Oxford: Oxford University Press; 2009. p. 293-299.
- [175.] Sokero P, Eerola M, Ryttsala H, et al. Decline in suicidal ideation among patients with MDD is preceded by decline in depression and hopelessness. *J Affect Disord* 2006;95:95-102.
- [176.] Henson KE, Brock R, Charcock J, Wickramasinghe B, Will O, Pitma A. Risk of Suicide After Cancer Diagnosis in England. *Jama Psychiatry*; 2018 doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3181.
- [177.] Chan MKY, Bhatti H, Meader N, et al. Predicting suicide following self-harm: Systematic review of risk factors and scales. *Br J Psychiatry* 2016;209:277-283.
- [178.] Vizin G, Farkas K. A kognitív viselkedésterápia lehetőségei az onkológiai ellátásban. *Magy Onkol* 2020;64:62-69.
- [179.] Finlay L. Relational Integrative Psychotherapy: Process and Theory in Practice, Chichester, Sussex: Wiley; 2015.
- [180.] Moorey S, Greer S. Oxford guide to CBT for people with cancer. New York: Oxford University Press; 2011.
- [181.] Gődény A, Horváth D. A pszichoedukáció jelentősége sugárterápiában részesülő betegek ellátásában. In: Gerlinger L, Kovács P. Egy hajóban... Budapest: Medicina Kiadó; 2018. p. 123-136.
- [182.] D.M. Kimberly, R. Siegel, C.C. Lin, A.B. Mariotto, J. Kramer, J.H. Rowland, K.D. Stein, R. Alteri, A. Jemal, Cancer Treatment and Survivorship Statistics. *CA Cancer J. Clinicians* 66, 271–289 (2016).
- [183.] R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clinicians* 66, 7–30 (2016).
- [184.] Horti J, Riskó Á. Onkopszichológia a gyakorlatban. Budapest: Medicina Kiadó; 2006.
- [185.] Kovács P, Esperger Z, Horváth D, Lacsán K, Patyi D, Stefanovits N, Zsoldos L, Horváth O. Pszichológiai jelenségek és tünetek, illetve az onkopszichológiai intervenciók lehetőségei a komprehenzív onkológiai ellátás során. *Magyar Onkológia* 2021;65:78-88.
- [186.] Tari A. Pszichoszociális folyamatok az onkológiai teamben. In: Horti J, Riskó Á. Onkopszichológia a gyakorlatban. Budapest: Medicina Kiadó; 2006.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése az Egészségügyi Szakmai Kollégium Nukleáris medicina Tagozat és az együttműködő társ-szakmák kollégiumi Tagozatai részéről tett javaslatok alapján felkért multidiszciplináris fejlesztőcsoport közreműködésével készült.

A felkért fejlesztőcsoport tagok (lásd: I. fejezet) neve mellett a képviselt szakterület került feltüntetésre, a fejlesztőcsoport munkáját a kapcsolattartó koordinálta. Az egészségügyi szakmai irányelvfejlesztés a fejlesztőcsoport tagok szakmai tapasztalatainak felhasználásával és a releváns nemzetközi szakirodalomban

publikált közlemények, irányelvek és evidenciák feldolgozásával történt, a 18/2013. (III. 5.) EMMI rendelet által meghatározott szerkezeti formában.

A fejlesztőcsoport tagjai megállapodtak abban, hogy a fejlesztés során elsősorban elektronikus úton fogják tartani a kapcsolatot. A fejlesztés dokumentációját ennek megfelelően elsősorban az archivált és/vagy kinyomtatott dokumentumok képezik.

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezet elkészülte után, a véleményező tagozatok véleményezték a tervezetet. Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése a kapcsolódó európai irányelvek (EANM - European Association of Nuclear Medicine, SNMMI - Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) hazai adaptációjával, valamint az egyéb releváns – a hivatkozásokban feltüntetett – külföldi és hazai szakirodalom feldolgozásával történt.

A magyarra fordított és kritikusan értékelt ajánlások és magyarázatok mögött a kapcsolódó hivatkozások megjelölése is szerepel, illetve ezen források összegyűjtve az egészségügyi szakmai irányelv IX. Irodalom című fejezetében külön is feltüntetésre kerültek.

Az irodalomkeresés az adaptált irányelveknek és a releváns szakirodalom keresési stratégiáinak megfelelően történt. Az első keresésre az adaptált irányelvek adott fejezetei irodalmazásának záró időpontjai és 2022. 12. 31. között került sor.

A fellelt szakirodalmak szelekciója során a fejlesztőcsoport első sorban a magas szintű bizonyítékokat tartalmazó publikációkat, illetve a szisztematikus áttekintéseket vette figyelembe. Legtöbb esetben az ismertetett vizsgálatok, retrospektív elemzések, nagyobb multicentrikus tanulmányok és jól megtervezett kontrollált vizsgálatok eredményei álltak rendelkezésre. Ettől csak néhány esetben tértünk el, mivel bizonyos adatok esetében csak néhány randomizált, kontrollált vizsgálat érhető el, amelyekben erős bizonyítékok nem állnak rendelkezésre. Az irodalomkutatás a Cochrane Database of Systematic Reviews, a Cochrane Library of Controlled Clinical Trials, Pubmed és a Medline alapján történt. Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a fejlesztőcsoport tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt – az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanalízisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata, feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegvégi jelölésével.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A fejlesztőcsoport kritikusan értékelt az adaptációra kiválasztott és a hivatkozott irányelvek bizonyíték és ajánlás-besorolási rendszerét és ennek alapján döntötte el, hogy a jelen egészségügyi szakmai irányelvben mely ajánlás erősségi rendszert alkalmazza. A fejlesztőcsoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja az egészségügyi szakmai irányelv témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képvisellete és az egészségügyi szakmai irányelv kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően kiküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezőkkal kialakított konszenzusnak.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem kerültek bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok**1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nem készültek.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: Metaanalízis adatok metastasisokra és incidentális gócokra (1 cm-nél nagyobb gócok esetén) [88, 89, 96, 97].

	szenzitivitás	specifitás	n (fő/góc szám)
CT	52-58%	77-98%	1025 fő
CT	87%	95%	536 fő
MRI	87-100%	80-98%	1025 fő
MRI	87%	94%	536 fő
CEUS	88%	81%	3376 fő
CEUS	92%	87%	9303 góc

2. táblázat: Metaanalízis adatok HCC-re (1 cm-nél nagyobb gócok esetén) [101, 104, 76].

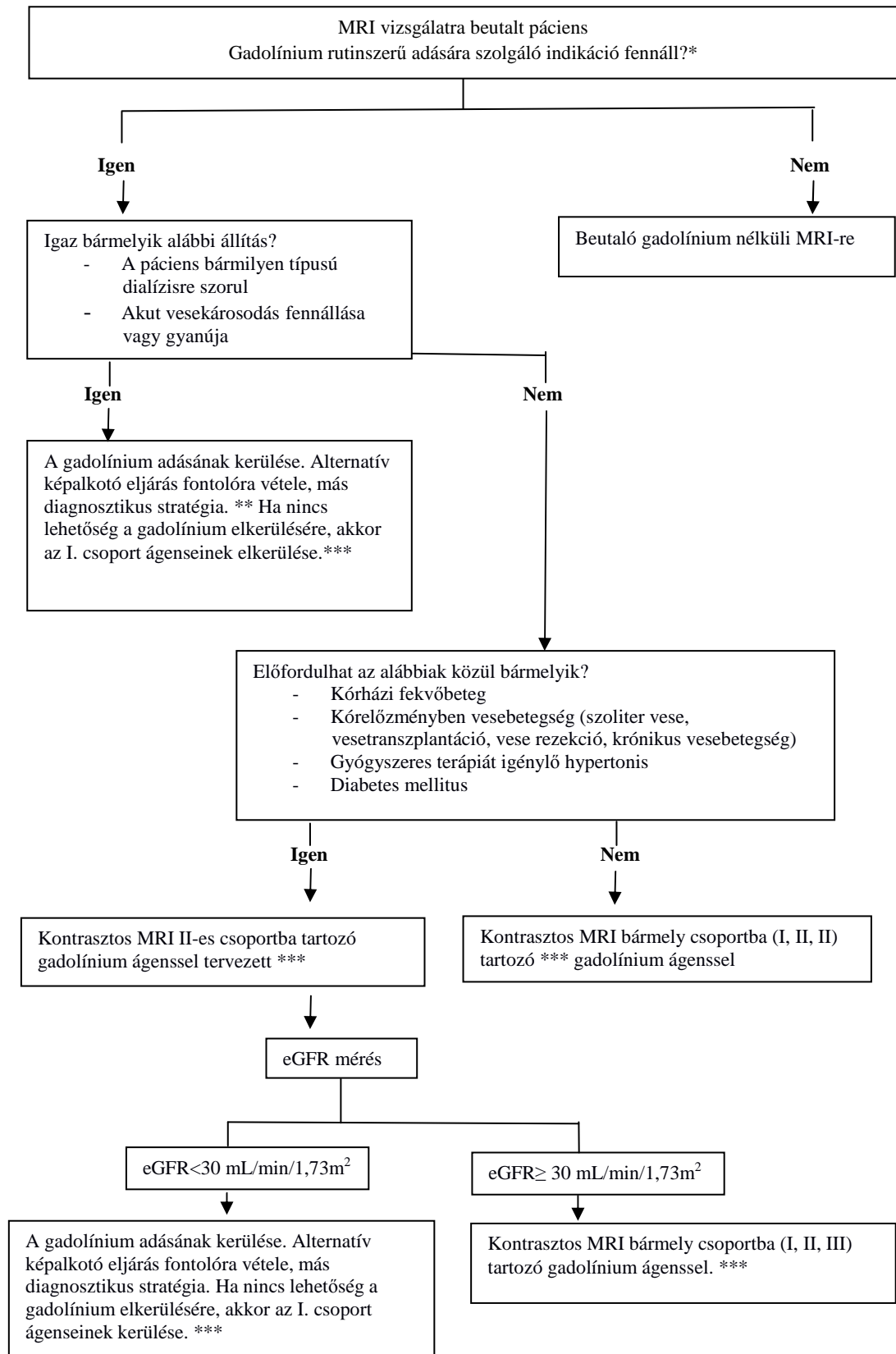
	szenzitivitás	specifitás	n (fő/góc szám)
CT	76%	91%	3101
MRI	72-76%	92%	6783
AMRI (szűrésben)	86%	94%	2087góc (917 HCC)

3. táblázat: Ajánlások áttekintése [Saját szerkesztés].

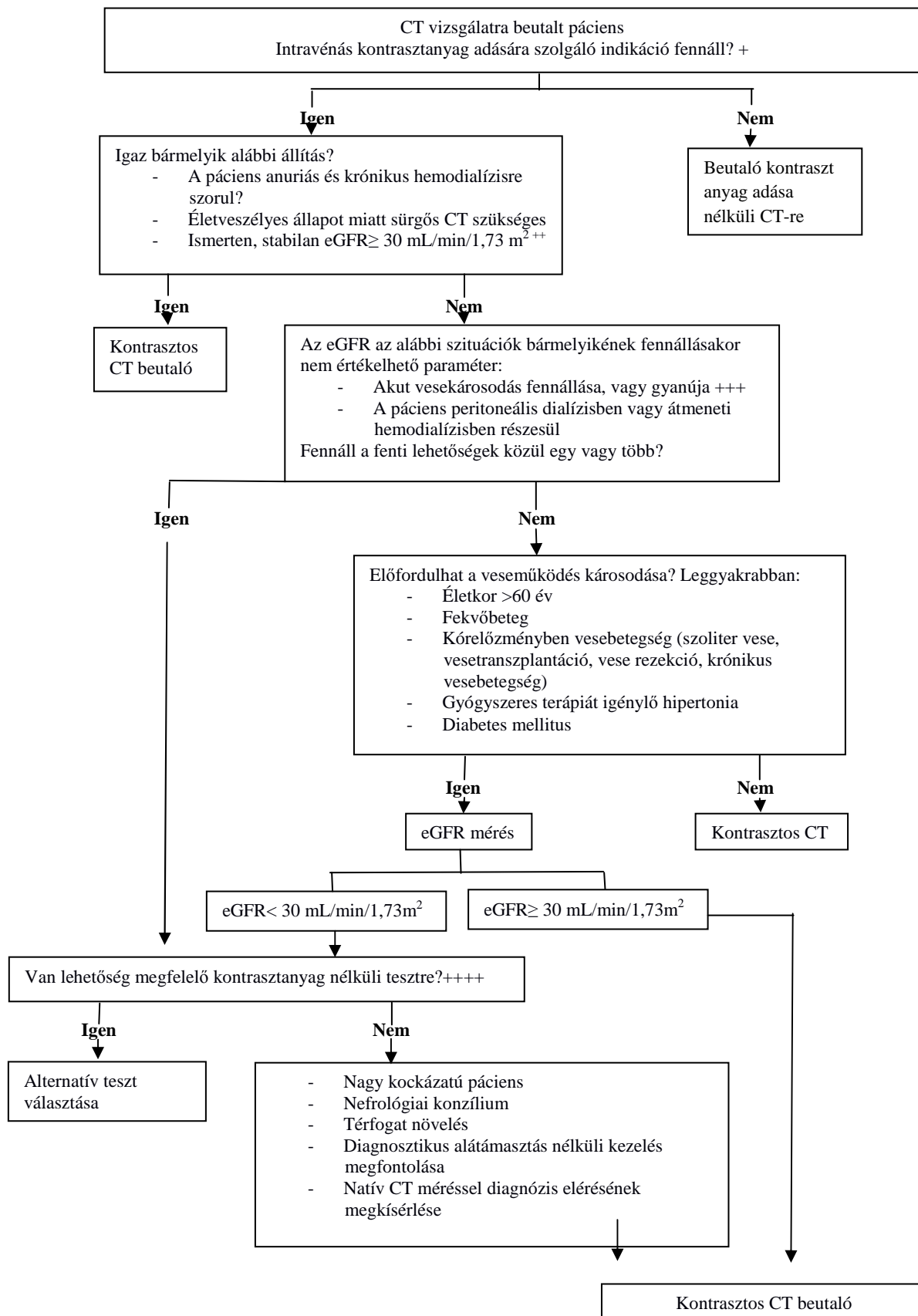
1 cm feletti góc	nincs krónikus májbetegség	Ajánlás5	Ajánlás6 Ajánlás11
	krónikus májbeteg	Ajánlás7	
		Ajánlás8	
		Ajánlás9	
1 cm alatti góc	-	Ajánlás10	

1.4. Algoritmusok

1. algoritmus: Gadolínium adásával járó MRI vizsgálatok nefrogén szisztémás fibrózis megelőző döntési algoritmus [35]



2.algoritmus: Kontrasztanyag adásával járó CT vizsgálatok akut vesekárosodást megelőző algoritmus (saját szerkesztés [36] alapján)



1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.