

Emberi Erőforrások Minisztériuma
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv
A prosztatata daganatok nukleáris medicina diagnosztikai és terápiás ellátásáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002199
Megjelenés dátuma:	2022. 01. 19. (Közlönykiadó adja meg)
Érvényesség időtartama:	2025. 01. 31.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	4
III. HATÓKÖR	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK	5
1. Fogalmak.....	5
2. Rövidítések.....	7
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. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE.....	11
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	21
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban.....	21
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	22
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	23
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE.....	23
IX. IRODALOM.....	23
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	28
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja...28	
2. Irodalomkeresés, szelekció.....	28
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja.....	29
4. Ajánlások kialakításának módszere.....	29
5. Véleményezés módszere	29
6. Független szakértői véleményezés módszere.....	29
XI. MELLÉKLET	30
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	30

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Nukleáris medicina Tagozat

Prof. Dr. Borbély Katalin DSc, Med. Habil., nukleáris medicina, neurológia szakorvosa, elnök, társszerző

2. Onkológia és sugárterápia Tagozat

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

3. Urológia Tagozat

Prof. Dr. Tenke Péter DSc, urológia szakorvosa, elnök, társszerző

4. Patológia Tagozat

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

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Besenyi Zsuzsanna PhD., nukleáris medicina, radiológia szakorvosa, társszerző

Dr. Garai Ildikó PhD., nukleáris medicina, radiológia szakorvosa, társszerző

Dr. Med. Habil. Maráz Anikó PhD., klinikai onkológia, klinikai farmakológia, sugárterápia szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Radiológia Tagozat

Prof. Dr. Gődény Mária DSc, radiológia szakorvosa, elnök, véleményező

2. Orvosi laboratórium Tagozat

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

3. Házirosvostan Tagozat

Dr. Szabó János, házirosvos, elnök, véleményező

4. Ápolási, szakdolgozói és Szülésznő Tagozat

Pap-Szekeres Anita, okleveles ápoló, elnök, véleményező

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

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

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság

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 rákos megbetegedések, azon belül a prosztatata rosszindulatú daganatok nukleáris medicinai diagnosztikája és terápiája.
Ellátási folyamat szakasza(i):	Prosztatata daganatos betegség elsődleges és komplex diagnosztikája, a betegek követéses gondozása, a multimodális terápiája.
Érintett ellátottak köre:	Azon felnőtt férfiak, akik a prosztatata rosszindulatú 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:	1100 urológia 1102 urodinamia 1103 neuro-urológia 1200 klinikai onkológia 1201 sugárterápia 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 5100 röntgendiagnosztika 5108 CT diagnosztika 5109 MR diagnosztika 5204 intervenció onkoradiológia 5206 egyéb intervenció radiológia 5301 teljeskörű ultrahang-diagnosztika 5308 urológiai ultrahang diagnosztika 5400 kórbonctan 5401 szövettan, kórszövettan 5402 cytológia, cytopatológia 5501 PET/MR 6500 izotópdiaagnosztika (Nukleáris medicina, NM) 6501 radioizotópos (Nukleáris medicina, NM) terápia 6503 PET/CT

6504 SPECT/CT

7600 diétetika

Ellátási forma:

J1 járóbeteg szakellátás, szakrendelés
 J3 járóbeteg szakellátás, jellemzően terápiás beavatkozást végző szakellátás
 F1 fekvőbeteg- szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
 D1 diagnosztika

Progresszivitási szint:

I-III.

Egyéb specifikáció:

Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK**1. Fogalmak**

Gleason grade és Gleason score: A prosztatatarák differenciáltsági fokának meghatározására használt pontrendszer. Értékét (2-10) a szövettani mintában talált, a két legjellemzőbb mintázat összege adja meg. A magasabb pontszám kevésbé differenciált daganatot jelez.

ISUP (International Society of Urological Pathology) score: más karcinómákhoz hasonlóan 1-5-ig terjedő érték. Kifejezi a szignifikáns klinikai különbséget a Gleason 3+4 és a Gleason 4+3 pontszám között.

Gleason-grade	Gleason-score	ISUP Grade
≤ 3+3	≤ 6	1
3+4	7	2
4+3	7	3
4+4; 3+5; 5+3	8	4
4+5; 5+4; 5+5	9; 10	5

1. táblázat. ISUP (International Society of Urological Pathology) score [1]

PSA (prosztatá specifikus antigén): a proszatá epithelialis sejtek által termelt glikoprotein (vérszérumban mért) koncentrációja.

Nagyon alacsony rizikó	<p><i>Az alábbi feltételek mindegyike teljesül:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • T1c stádium • Grade 1. • Se[PSA] <10 ng/ml • Kevesebb mint 3 szövethenger tumoros érintettsége, maximum 50 %-ban • PSA denzitás < 0,15 ng/mL/g
Alacsony rizikó	<p><i>Az alábbi feltételek mindegyike teljesül és nem sorolható „nagyon alacsony” rizikó csoportba :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • T1 - T2a • Grade 1. • Se[PSA] < 10g/mL

Közepes rizikó	<p><i>Az alábbi feltételek mindegyike teljesül:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nem „magas” rizikó • Nem „nagyon magas” rizikó • Az alábbiak közül egy vagy több: <ul style="list-style-type: none"> ○ T2b vagy T2c stádium ○ Grade 2. vagy 3. ○ Se[PSA] 10 - 20 ng/mL 	<p><u>Kedvező kimenetel:</u></p> <p><i>Az alábbi feltételek mindegyike teljesül:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 közepes rizikófaktor • Grade 1. vagy 2. • Kevesebb, mint a szövethengerek felének tumoros érintettsége
		<p><u>Kedvezőtlen kimenetel:</u></p> <p><i>Az alábbiak bármelyikének esetén:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 vagy több közepes rizikófaktor • Grade 3. • Legalább szövet-hengerek felének tumoros érintettsége
Magas rizikó	<ul style="list-style-type: none"> • Nem „nagyon magas” rizikó • <i>Az alábbiak egyike teljesül</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ T3a stádium ○ Grade 4. ○ Grade 5. ○ Se[PSA] >20 ng/mL 	
Nagyon magas rizikó	<p><i>Az alábbiak bármelyikének esetén:</i></p> <p>T3b - T4 stádium</p> <p>Primer Gleason mintázat 5</p> <p>Több mint 4 szövethengerben Grade 4. vagy 5. tumor</p>	

2. táblázat. A prosztata karcinóma rizikócsoportjainak öt fokozatú beosztása az NCCN szerint [2]

Kasztrációs tesztoszteron szint: Hagyományosan 1,7 nmol/L alatti szérumszint. Megjegyzendő, hogy értéke függ a kasztráció módjától. Az utóbbi években számos publikáció bizonyította, hogy inkább a kétoldali orchectomia utáni 1 ng/L alatti értékhez hasonló érték tekintendő irányadónak.

Kasztráció-rezisztencia: Androgén-deprivációs terápia (ADT) alatt vagy biokémiai, vagy radiológiai progresszió következik be, annak ellenére, hogy a szérumszint az alatti szint alatt van (1,7 nmol/L alatt)

Biokémiai progresszió: a PSA-érték növekedése három egymást követő mérés során, melyek között 1-1 hét telik el; közülük két érték 50%-kal meghaladja a nadírt, és a PSA >2 ng/ml.

Radiológiai progresszió: legalább 2 új lézió megjelenése a csontszkenen vagy RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) szerinti lágyrészprogresszió igazolható. A CRPC klinikailag megjelenhet metasztázis nélkül, tünetet nem okozó metasztázissal és tünetekkel járó metasztázissal.

PSA nadír és biokémiai relapszus: Radikális prosztatektómia után a mérhetően alacsony < 0,1ng/ml, definitív radioterápiát követően pedig a 0,5 ng/ml alatti szérumszint kívánatos. Míg radikális prosztatektómia után 6 héttel a szérumszint mérhetően alacsony tartományban kell lennie, addig az irradiációt követően akár 3 évet is igénybe vehet a nadír szint elérése. Radikális prosztatektómia után az emelkedő tendenciájú, irradiációt követően pedig a nadír értéket 2ng/ml-rel meghaladó szérumszint esetén biokémiai relapszusról beszélünk.

PSA duplázódási idő (PSADT): a szérum PSA koncentráció megduplázódásának ideje, lokális recidíva esetén általában 13 hónapnál hosszabb, míg a három hónapnál rövidebb duplázódási idő esetén távoli metasztázis valószínű.

3. Rövidítések

Ac:	Aktínium
ADT:	Androgén-deprivációs terápia (ADT)
ART:	androgén receptor target
C:	Szén
CRPC:	Kasztráció rezisztens prosztatarák
CRPC:	kasztráció rezisztens prosztata karcinóma
CT:	Komputertomográfia
DNS:	Dezoxiribonukleinsav
DWI:	Diffúzió-súlyozott
EANM	European Assosiation of Nuclear Medicine
EAU	European Assosiation of Urology
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
F:	Fluor
18F-FDG:	18Fluor-Fuorodezoxiglükóz
Ga:	Gallium
HDP:	Hidroxi-metilén-difoszfónát
ISUP:	International Society of Urological Pathology
Lu:	Lutécium
mCRCP:	metasztatizáló kasztráció rezisztens prosztatarák
MDP:	Metilén-difoszfónát
mpMR:	Multiparametrikus mágnesesrezonancia-képalkotás
MR:	Mágneses rezonancia-képalkotás
Na:	Nátrium
NM:	nukleáris medicina
nmCRPC:	nem metastatizáló kasztráció rezisztens prosztatarák
NNK:	Nemzeti Népegészségügyi Központ
PET:	Pozitronemissziós tomográfia
PRLT:	PSMA alapú radioligand terápia
PSA:	Prosztata specifikus antigén
PSADT:	PSA duplázódási idő
PSMA:	Prosztataspecifikus membrán antigén
Ra:	Rádium
RANKL:	Nukleáris faktor κ B-receptor aktivátor
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SIB:	Szimultán integrált boost
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
SPECT:	Egyfoton-emissziós számítógépes metszeti képalkotás
Tc:	Technécium
UH:	Ultrahang

4. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintje a Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) által fejlesztett szakmai irányelvekben alkalmazott meghatározást fogadtuk el. [3]

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 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 kialakításánál az U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) meghatározásait adaptáltuk a bizonyítékok szintjének figyelembe vételével [4]

Az ajánlások rangsorolásánál a kerek zárójeles () formátumot használtuk az „Egészségügyi szakmai irányelv egységes szerkezetben történő benyújtásához” készült útmutató dokumentum alapján.

(A) szintű ajánlás: Az ajánlások legalább egy 1⁺⁺ fokozatú bizonyítéknak számító rendszerezett irodalmi áttekintésen alapulnak, és az egészségügyi ellátás adott helyzetére jól adaptálhatók; vagy legalább 1⁺ szintű bizonyítéknak számító, jól adaptálható, és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak.

(B) szintű ajánlás: 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) szintű ajánlás: 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) szintű ajánlás: 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

A prosztatarák (PC) a férfiak egyik leggyakoribb daganatos betegsége. Hazánkban évente 4500-4800 új prosztatarákot diagnosztizálnak (Rákregiszter adatai szerint 2017-ben 4855 esetet regisztráltak). A kórkép miatt 1300 körüli éves halálozással kell számolnunk. [5] A de novo áttétes betegek túlélése kedvezőtlenebb, mint a lokalizált diagnózissal felismerteké, emiatt e betegcsoport kiemelten fókuszba került az elmúlt években a terápiás lehetőségek bővítésének tekintetében. [6]

A prosztatarák egyre gyakrabban lokális betegséggént kerül felismerésre. Hazánkban e betegcsoport mortalitása nem emelkedik [5], de a korai diagnosztika, az újabb terápiás lehetőségek bevonásával, a

betegek életminősége javítható, a terápiás hatékonyság mérhető és számos esetben a súlyos, költséges terápiás beavatkozások száma megelőzhető vagy jelentősen csökkenthető lenne.

A nukleáris medicinában olyan diagnosztikai és terápiás eljárások jelentek meg, amelyek Magyarországon még nem kerültek alkalmazásra/nem kerültek befogadásra/ vagy nem nyertek szélesebb körű alkalmazást.

A prosztatata daganatok ellátásában a szűrés, diagnosztika, kezelés, követés és gondozás is szerepet kap. A jelenlegi (prostata daganatok komplex ellátására vonatkozó) irányelvek (2008, 2010) megjelenése óta a NM diagnosztikában hazánkban is elérhető fejlődés történt. A prosztatatarák diagnosztikájában a hibrid technológia (PET/CT, PET/MR, SPECT/CT) elterjedése, új radiofarmakonok (PSMA ligandumok, radioizotóppal jelölt cholin) hozzáférhetősége szenzitívebb és pontosabb diagnosztikát eredményez. A metasztatikus prosztatatarák kezelésében is megjelentek, törzskönyvezésre is kerültek olyan új terápiás hatóanyagok, radionuklid (radioizotópos) terápiás eljárások, melyek a betegek életminőségét és túlélését drámaian javítják. [7]

A témában érintett európai társaságok (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG) bevonásával 2020-ban aktualizálták a prosztatatarák ellátását célzó irányelvet, mely többnyire adaptálható a hazai gyakorlatba. Ez alapján jelen egészségügyi szakmai irányelv a nukleáris medicina módszereinek az aktuális nemzetközi diagnosztikai és a terápiás algoritmusokra vonatkozó irányelvekkel történő harmonizálására irányul.

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 férfiak, akik a prosztatata rosszindulatú 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

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

1. A prosztatata daganatok ellátásáról

azonosító: -

érvényességi ideje: 2008.05.19.- 2010.12.31.

elérhetősége: <https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek/Index>, 2008. EüK 9.

2. Prosztatatarák diagnosztikájáról, sebészi és hormonkezeléséről.

azonosító: -

érvényességi ideje: 2010.05.25-2012.12.31

elérhetősége: <https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek/Index>, 2010. EüK 11.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al.
Cím:	EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent.
Megjelenés adatai:	<i>Eur Urol.</i> 2021;79(2):243-262.
Elérhetőség:	doi:10.1016/j.eururo.2020.09.042

Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al.
Cím:	EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer.
Megjelenés adatai:	<i>Eur Urol.</i> 2021;79(2):263-282.
Elérhetőség:	doi:10.1016/j.eururo.2020.09.046
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Parker C, Castro E, Fizazi K, et al.
Cím:	Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Megjelenés adatai:	<i>Ann Oncol.</i> 2020;31(9):1119-1134.
Elérhetőség:	doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
Cím:	Prostate Cancer, Version 2.2019,
Megjelenés adatai:	<i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2019;17(5):479-505.
Elérhetőség:	doi:10.6004/jnccn.2019.0023
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM
Cím:	EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷ Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷ Lu-PSMA-RLT).
Megjelenés adatai:	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging.</i> 2019;46(12):2536-2544.
Elérhetőség:	doi:10.1007/s00259-019-04485-3
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, et al. EANM
Cím:	E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET.
Megjelenés adatai:	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging.</i> 2021;48(5):1626-1638.
Elérhetőség:	doi:10.1007/s00259-021-05245-y
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al.
Cím:	⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0.
Megjelenés adatai:	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging.</i> 2017;44(6):1014-1024.
Elérhetőség:	doi: 10.1007/s00259-017-3670-z

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvél.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A nukleáris medicina képalkotó vizsgálómódszereinek szerepe a prosztatatarák diagnosztikájában

Ajánlás1

Az funkcionális, illetve hibrid képalkotás (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR) a radiológiai módszerek (UH, CT és MR) mellett a prosztatatarák diagnosztikájának integrált részét képezik. A funkcionális vizsgáló módszerek a nagy fajlagosságuk és érzékenységük miatt növelik a klinikai diagnosztika pontosságát. A funkcionális módszerek kérdéses diagnózisok esetén differenciáldiagnosztikai segítséget nyújthatnak, megerősítve vagy kizárva egyes kórképeket. Ugyanakkor a különböző funkcionális vizsgálatok nem egyenlő diagnosztikai hatékonyságúak, ezért csak meghatározott indikáció alapján alkalmazhatók. (A)

Prosztatárak esetében a következő funkcionális vizsgálatok végezhetők:

Csontszcintigráfia (^{99m}Tc -MDP/ HDP-szcintigráfia/SPECT/CT)

^{99m}Tc -mal jelzett difoszfónatokkal (pl. ^{99m}Tc -MDP, metilén-difoszfónát) végzett csontszcintigráfia nagy érzékenységgel rendelkezik a metasztatikus csontérintettség kimutatásában. A csontaffin tumorok körében, mint amilyen a prosztatatarák is, aszimptomatikus betegek esetén szokásos eljárásban egésztest felvétel készül, ami kiegészíthető egy-egy adott régió SPECT/(CT) felvételével. A kiegészítő SPECT felvétel jobb diagnosztikai pontosságot, érzékenységet és térbeli lokalizációt biztosít. A CT vizsgálattal való kiegészítés (hibrid képalkotás során) a csontszerkezeti eltérések megítélésével növeli a vizsgálat fajlagosságát, csökkenti a fals pozitív esetek számát, valamint elnyelés korrekcióval lehetőséget ad a kóros halmozás intenzitásának jellemzésére (kvantitatív SPECT). [8]

Szentinel nyirokcsomó jelölés

A módszer segíti a terápiás (műtéti, besugárzás-) tervezést. SPECT/CT leképezéssel jól feltérképezhetők a tumor nyirokelvezetésébe eső regionális nyirokcsomók. Az injektálást követően a radiokolloid a nyirokereken keresztül eléri azokat a regionális nyirokcsomókat, melyek nyirokelvezetésüket a primer lézió felől kapják és potenciálisan áttétesek lehetnek. A nyiroklánc első nyirokcsomóját sentinel nyirokcsomónak nevezzük, s rendszerint ebből történik mintavétel az áttét igazolására. A radiokolloiddal jelölt sentinel nyirokcsomó(k) műtét közben gamma szondával azonosítható(ak). [9]

$^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Cholin PET/CT vizsgálat

A $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Cholin (radiofarmakon, trészter) prosztatatarák-diagnosztikában való alkalmazásának alapja, hogy a tumoros sejtek foszfadilil-Cholin felhasználása megnövekedett. Radiofarmakon intravénás beadását követően a tumorsejtek nagy affinitással veszik fel a jelzett Cholint, mely a Cholin-kinázzal metabolizálódik, és beépül a sejtmembránba. A metabolizmusban részt vevő enzimek, sejt felvételt biztosító transzporterek expressziója is fokozódik. Mindezek a mechanizmusok hozzájárulnak ahhoz, hogy a $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Cholin PET/CT-t, több, mint két évtizede sikeresen alkalmazzák a prosztatatarák diagnosztikájában elsősorban a recidív folyamatok ill. áttétek korai kimutatására. [10]

^{18}F -NaF PET/CT vizsgálat

A ^{18}F -nátrium-fluorid (^{18}F -NaF) PET radiofarmakon úgynevezett „bone-only” detektálási képességgel rendelkezik. A prosztatatarák csontmetasztázisainak diagnosztikájában juthat nagyobb szerephez. A csontok ^{18}F -NaF felvétele függ a véráramlástól, csont-remodellingtől és az osteoblastok aktivitásától. A képalkotó diagnosztikában elterjedt csontszcintigráfias vizsgálathoz képest a csontok magasabb ^{18}F -NaF felvétele és gyorsabb lágyszöveti kimosódása jobb csont-háttér kontrasztot eredményez. ^{18}F -NaF PET/CT-vel a PET leképezés nagyobb térbeli felbontása, valamint a radiofarmakon jobb szöveti kontrasztja miatt a csontáttétek korábban és szignifikánsan nagyobb diagnosztikai biztonsággal mutathatók ki. [11]

^{18}F -FDG PET/CT vizsgálat

A rutin onkológiai képalkotásban elterjedt ^{18}F -FDG PET/CT vizsgálatoknak a szerepe a prosztatatarák diagnosztikájában korlátozott, legnagyobb jelentőséggel előrehaladott stádiumban rendelkezik. A vizsgálat érzékenysége, valamint fajlagossága mind lokalizált betegségben mind pedig korai

metasztatizáló prosztatarák esetén alacsony, a prosztatarák általában alacsony FDG felvétele (alacsony proliferációs aktivitás jeleként), valamint a vese-húgyúti rendszer magas fiziológiás aktivitása miatt. ^{18}F -FDG PET/CT vizsgálat során a prosztatában detektált emelkedett aktivitás, valamint halmozó patológiás nyirokcsomó esetén malignitásra is kell gondolni. [12]

$^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA PET/CT (PET/MR) vizsgálat

Prosztata tumorokban a PSMA (prosztata specifikus membrán antigén) transzmembrán glikoprotein megnövekedett expressziója miatt a radioizotóppal jelölt PSMA nagy érzékenységgel detektálja a primer folyamatot, annak áttéteit, valamint a progressziót. A PSMA internalizációs folyamatában a sejtfelszínen hozzákötődött peptid képes bejutni a sejtbe, így a radioizotóppal jelölt PSMA ligandum is ott koncentrálódik. [13] A PSMA radioligandumok a Cholin PET radiofarmakonnál nagyobb érzékenységgel detektálják a daganatot, ami különösen nagy jelentőséggel rendelkezik alacsony (<2 ng/ml) PSA szintek esetében. [14] A PET/CT jó felbontással bír a nyirokcsomó illetve az egyéb szervi áttétek (pl. csont) kimutatásában, de a PET/MR, az MR jobb lágyszöveti kontrasztja miatt alkalmasabb a primer folyamat jellemzésére (és nagyobb diagnosztikai biztonságot nyújt). [15]

A PET trészerek mellett több $^{99\text{mTc}}$ -mal jelölhető PSMA SPECT ligandum is elérhető [16], melyek az eddigi adatok alapján eredményesen használhatók a metastázisok megjelenítésére és alkalmasak az áttétes nyirokcsomók intraoperatív detektálására is gammaszonda segítségével.

Pozitron emissziós tomográfia/mágneses rezonancia képalkotás (PET/MR): ígéretes technológia, jelenleg még elsősorban a kutatást szolgálja és azokban a betegekben ajánlható az alkalmazása elsősorban, ahol a PET és MR indikációk együttesen állnak fenn és a sugárterhelés minimalizálása fontos.

Egyéb radiofarmakonok

^{18}F -Fluciclovin PET/CT vizsgálat [17]

^{18}F PET izotóppal jelzett aminosav (L-leucin) analógnak prosztatarákban emelkedett felvétele a gyorsult metabolizmus következtében kialakult transzmembrán aminosav transzport növekedésével magyarázható. Klinikai rutinban nem terjedt el ez a radiofarmakon.

^{11}C -acetát PET/CT vizsgálat [18]

Az acetát a sejtek energia metabolizmusának fontos molekulája. Prosztatarákos sejtek megnövekedett membrán lipid szintézise a zsírsav szintetáz túlprodukciónak eredményezi, mely a sejtek nagyobb acetát felvételéhez vezet. A ^{11}C acetát felvétel a zsírsav szintetáz, és a lipid szintézis biomarkerének tekinthető. A zsírsav szintetáz túlprodukciónak összefüggést mutat a Gleason értékekkel és a tumor agresszivitással [19]. Klinikai rutinban nem terjedt el ez a radiofarmakon.

PET/SPECT nyomjelző	Leképezés alapja	Szerepe prosztatarákban
^{11}C -/ ^{18}F -Cholin PET	Sejtmembrán anyagcsere (foszfolipid szintézis)	Magas rizikójú betegségben staging, Biokémiai relapszusban magas szérums PSA szint esetén (>2 ng/ml), Rövid PSA duplázódási idő mellett
PSMA ligandok	Sejtfelszíni membrán antigén (enzim-szubsztrát)	Tumorlokalizáció high grade tumor esetén Magas rizikójú betegségben staging Biokémiai relapszusban, alacsony (<2 ng/mL) szérums PSA értékek mellett is Salvage kezelés tervezés Definitív terápia után Terápiás célpont (teranosztikum)
^{18}F -NaF (Csont-PET)	Osteoblast aktivitás	Csontmetasztázisok kimutatása (szenzitivitása, diagnosztikai pontossága nagyobb a HDP/MDP SPECT-nél)

^{99m} Tc-HDP; ^{99m} Tc-MDP (SPECT)	Osteoblast aktivitás	High risk betegségben staging Csontmetasztázisok kimutatása Magas szenzitivitás, alacsony specificitás
¹⁸ F-Fluciclovín (PET)	Aminosav anyagcsere	Biokémiai relapszusban szenzitívebb a Cholin-PET-nél PSMA-PET-nél kevésbé érzékeny
¹⁸ F-FDG (PET)	Glükóz-metabolizmus	PSMA-t nem expresszáló prosztata karcinóma Csontmetasztázist adó mCRPC terápiás válasz megítélés (szerepe korlátozott), primer tumor incidentális detektálás, prognosztikai indikátor

3. táblázat. Molekuláris hibrid képalkotó módszerek - saját szerkesztés

A képalkotó vizsgálmódszerek feladatai prosztatákban

A prosztaták szűrése, klinikai diagnózisa (Ultrahang Multiparametrikus MR)

- A szűrésben jelenleg ismert nukleáris medicinai módszereknek nincs relevanciája
- Korai diagnózis: jelenleg ismert nukleáris medicinai módszereknek nincs relevanciája (mpMR-nek mint képalkotónak a korai diagnózisban van szerepe (PIRADS 3,4,5))
- Célzott biopszia vezérlése: jelenleg ismert nukleáris medicinai módszereknek nincs relevanciája
Fúziós biopszia kombinálva az UH vezérelt térkép biopsziával jobb, mint az UH vezérelt biopszia egyedül mind első alkalommal, mind megelőző negatív biopsziát követően.

Képalkotók szerepe primer stádium meghatározás (T-stádium)

- lokoregionális terjedés mpMR, TRUH javasolt
- Cholin, PSMA alapú hibrid leképezés választási lehetőség

Képalkotók szerepe a stádiummeghatározásban (N és M stádium)

Ajánlás2

Műtét előtti szentinel nyirokcsomó szcintigráfia, különösen SPECT/CT leképezéssel alkalmazható, mert ezzel pontosan megjelölhetők a tumor nyirokelvezetésébe eső nyirokcsomók, melyek intraoperatív gamma szondával az esetek 94-98%-ban azonosíthatók. (C)

Ugyanakkor a teljesen metasztatikus nyirokcsomók elfedve maradhatnak a leképezés során a megváltozott nyirokelvezetés miatt. Az álnegatív esetek előfordulását egyes tanulmányok akár 40%-ra is becsülik, s ez gyakoribb magasabb Gleason értékeknél (Gleason >8). Alacsonyabb Gleason score esetén a kismedencei nyirokcsomók lokalizálásának alternatív módszere lehet [20, 21]. Ugyanakkor onkológiai evidencia hiányában egyelőre experimentális módszerként javasolt.

Ajánlás3

A csontszcintigráfia közepes és nagy rizikójú betegcsoportban (Gleason score >7, PSA >10ng/ml, vagy T2 daganat) a csontáttétek kizárása a kezdeti stádium megállapításához szükséges. (A)

Legszélesebb körben első választandó módszerként a ^{99m}Tc difoszfónatokkal végzett egésztest szcintigráfiát alkalmazzák, jó érzékenysége és költséghatékonysága miatt. SPECT/CT-vel való kiegészítéssel szignifikánsan csökken az álpozitív esetek száma, ami különösen fontos gyanús léziók esetén. Ha a beteg olyan tünetekre panaszkodik, melyek csontáttétet valószínűsítene, csontszcintigráfia végzése indokolt függetlenül a PSA szinttől, a Gleason score-tól, vagy a klinikai stádiumtól. Csontszken negatív eredménye esetén fontos az érzékenyebb és fajlagosabb (cholin, PSMA) PET/CT módszer alkalmazása. [22]

Ajánlás4

Ha a betegnek csontérintettséggel összefüggésbe hozható tünetei vannak, akkor is indokolt a csontszken végzése, ha az előbbi feltételek nem teljesülnek. A tünetes régióról SPECT/CT leképezéssel kiegészítve. (A)

Ajánlás5

Közepes és nagy rizikójú betegek esetén kezdeti stádiummeghatározásában választható a Cholin-PET/CT vizsgálat. (D)

A Cholin-PET/CT vizsgálat jó fajlagossággal ábrázolja a metasztatikus nyirokcsomókat, azonban a módszer érzékenységéről eltérő eredményeket közöltek (10-73%) [23]. Alacsony rizikójú betegcsoportban a vizsgálat nem indokolt. Közepes és nagy rizikójú betegcsoportokban az MR vizsgálathoz képest nagyobb érzékenységgel nemcsak a kismedencei, hanem a távolabbi nyirokcsomó áttétek kimutatásában is. A vizsgálat alacsony érzékenysége miatt a Cholin-PET/CT nem alkalmas arra, hogy teljességgel kizárja a nyirokcsomó metasztatizist és szükségtelenné tegye a nyirokcsomó disszekciót.

A kezdeti stádium felmérésében csontérintettség ritkábban fordul elő, mint nyirokcsomó áttét. Intermediér és nagy rizikójú betegcsoportban iniciális staging során is adhat többlet információt a Cholin-PET/CT vizsgálat.

Egyik prospektív tanulmány szerint a betegek 10%-ban a Cholin-PET nem várt szervi áttétek jelenlétét igazolta. [9]

Ajánlás6

A⁶⁸Ga és ¹⁸F-PSMA PET/CT közepes és nagy rizikójú betegcsoportban primer stádiummeghatározásra alkalmas/alkalmazható. (C)

Az eddigi tanulmányok alapján a Cholin-PET/CT-nél jobb diagnosztikai pontossággal rendelkezik, beleértve a nyirokcsomó érintettséget. A radiofarmakon felvételre itt is hatással van a PSA szint és a Gleason score. Nagyobb Gleason score (>7) és nagyobb PSA értékek (≥10ng/ml) esetében magasabb radiofarmakon felvételi szintet figyeltek meg. [24]

Korlátozott számú vizsgálat áll rendelkezésre, melyet primer stádium meghatározás céljából végeztek. Iniciális stagingben a PSMA PET/CT-t kiváló fajlagosságúnak (96 %; 85-99%) és magas pozitív prediktív értékűnek (93%; 86%-99%) találták. Közepes és nagy rizikójú betegcsoportban a betegek 10%-nál több lokalizációban várható metasztatizis, ezért az oligometasztikus betegség kimutatásában a kezelési stratégiára ható klinikai jelentősége van. [25] Primer stagingben való relevanciája még nem tisztázott, megfelelő evidencia hiányában.

Az eredményeknél figyelembe kell venni, hogy a prosztatarákok 5-10%-a nem expresszál PSMA-t [25]. Ezen betegekben a ¹¹C/¹⁸F-Cholin, esetleg a ¹⁸F-FDG PET/CT alternatív módszerként szerepelhet.

Képalkotók szerepe a biokémiai relapszusban

Háttér: A betegek 27-53%-ában PSA kiújulás figyelhető meg radikális prosztatektómiát vagy definitív radioterápiát követően. [26] Mivel a PSA emelkedés megelőzi a metasztatikus propagációt, ezért a korai stádiumban, konvencionális radiológiai képalkotókkal, nem feltétlenül lehet kimutatni metasztatikus betegséget. [27]

Ajánlás7

Indokolt a csontszcintigráfia végzése, ha a betegnek tünetei vannak, még akkor is, ha a PSA szint nem utal progresszióra. (A)

Mivel a BCR (biokémiai relapszus) átlagosan 7-8 évvel előzi meg a klinikai metasztatizisok kialakulását, ezért a csontszcintigráfia diagnosztikai értéke aszimptomatikus betegek esetében alacsony. Tünetek nélkül, ha a PSA <7 ng/ml a pozitív csontszkenek aránya <5%. [28]

Ajánlás8

Cholin-PET/MR vizsgálat azon betegekben ajánlható az alkalmazása, ahol a PET és MR indikációk együttesen állnak fenn. (C)

Amíg a pozitron emissziós tomográf/computer tomográf képalkotás gyorsan és széleskörűen terjedő alkalmazást nyert az onkológiában, beleértve az uroonkológiát [29], a legmodernebb hibrid képalkotás, a PET/mágneses rezonancia (PET/MR) képalkotás esetében ez lassúbb folyamatnak bizonyult. [30-32]. A PET/MR technológia ígéretes, jelenleg elsősorban a kutatást szolgáló technika. A Cholin-PET/CT érzékenységet 86-89%-nak, a fajlagosságát 89-93%-nak találták két különböző metaanalízis tanulmány szerint BCR esetén. [33, 34]

A Cholin-PET/CT többszörös áttétet igazol a betegek kb. 15%-ban, negatív csontszkenen vagy a csontszkenen szoliter metasztázist mutató betegekben [35]. A Cholin-PET/CT nagyobb fajlagossága miatt kevesebb az álpozitív esetek száma, viszont a metasztatikus nyirokcsomók kimutatásában kevésbé érzékeny módszer. Megjegyzendő, hogy a Cholin-PET érzékenysége nagymértékben függ a PSA-szinttől, és -kinetikától. Ha PSA szint <1 ng/ml, a Cholin-PET/CT pozitivitásának aránya 5-24%, ami nagyobb PSA szinteknél szignifikánsan fokozódik. A PSA >5 ng/ml esetén, az esetek 67-100%-ában mutattak ki eltérést. [36] A Cholin-PET/CT az esetek 18-48%-ban változtatja meg a terápiát. [37] A Cholin-PET vizsgálatot indokoltnak tekintik kuratív loko-regionális salvage kezelés felmerülése esetén. Javasolt a Cholin-PET/CT vizsgálat radikális prosztatektómia után, ha PSA >1-2 ng/ml. Definitív RT után a PSA cut-off értékre vonatkozó irodalmi adatok ellentmondásosak, bár a PSA >1-2 ng/ml esetén ezekben az esetekben is nagyobb arányú pozitívítás várható. [36]

Ajánlás9

¹⁸F-Na-F PET/CT-nek a csontmetasztázisok tisztázásában lehet szerepe. (D)

¹⁸F-NaF radiofarmakonnal végzett PET alapú mérések (csont-PET) a legnagyobb érzékenységgel rendelkeznek a csontérintettség kimutatásában [22]. Ezért más radiofarmakonokkal kombinációban vagy válogatott klinikai esetekben lehet jelentősége.

Ajánlás10

A ⁶⁸Ga/¹⁸F-PSMA PET alapú mérések a legérzékenyebb módszerek révén a biokémiai relapszusok, a recidívák tisztázásában (különösen alacsony PSA értékek mellett is) alkalmazhatók. (B) [38]

Bár több PSMA alapú radiofarmakon ismert és elérhető, a legtöbb tanulmányban a ⁶⁸Ga-PSMA-11 és -617 készítményeket alkalmazták. A detektálási arány magasabb PSA értékek mellett növekszik (PSA 0,2-0,5 ng/ml mellett: 37,9%, PSA 0,51-1,0 ng/ml mellett: 53,6% és PSA 1-2 ng/ml esetében: 71,3%). Alacsony PSA értékek mellett is, az esetek >20%-ában, medencén kívüli lokalizációjú távoli áttét igazolható. [39] A vizsgálat pozitív prediktív értéke 96,2% (CI 95%: 95,60–96,70%). BCR esetén a PSMA- PET/CT eredménye a betegek kezelését az esetek 62%-ában változtatta meg. [39] A PSMA-PET/CT fontos a salvage terápiára alkalmas betegek kiválasztásában, mivel nagy érzékenységgel tisztázza a távoli áttétek jelenlétét. [40]

A vizsgálat helyi interdiszciplináris onkoteam döntése alapján javasolható.

Lokális recidíva kimutatása

Ajánlás11

Lokális recidíva kimutatására elsősorban mpMR vizsgálat választandó, a PSMA- illetve a Cholin PET/CT, PET/MR pontosíthatja a diagnózist. (C)

A mpMR érzékenysége alacsony radikális prosztatektómia után, ha a PSA <0,5 ng/ml. [41] A Cholin-PET/CT az mpMR képalkotásnál alacsonyabb érzékenységgel rendelkezik PSA <1 ng/ml értékek esetén, de a PSMA-PET/CT kiváló érzékenységgű módszer ezen esetekben is. [42] A PSMA-PET/CT jó érzékenységgel detektálja a nyirokcsomó áttéteket, de a lokális recidíva kimutatásában a PET/MR jobbnak bizonyult. [43] Definitív radioterápia utáni lokális kiújulás esetén is mind a mpMR, a Cholin-PET/CT és a PSMA-PET/CT(MR) alkalmasnak bizonyult. [38] A PET diagnosztika jelentősége nagy és fontos a salvage terápiára alkalmas betegek kiválasztásában. [44]

Metasztatikus prosztatarák (Sisztémás kezelés követése)

Ajánlás12

Az oligometasztázisok igazolásában szenzitívebb modalitások választandók. (A) [45]

A diagnosztika célja a betegség kiterjedésének megítélése, oligometasztatikus betegség igazolása, célzott radioizotóp terápiára alkalmas betegek kiválasztása, mellékhatások monitorozása és a progresszió igazolása. A rendszeres klinikai követés nem helyettesíthető laboratóriumi és/vagy

diagnosztikai módszerrel. A követésben alkalmazott diagnosztikai módszerek megválasztását befolyásolják a betegek panaszai, tünetei, pl. csontfájdalom esetén csontszken, idegrendszeri tünetek esetén MR, valamint a tervezett kezelés (pl., ^{177}Lu PSMA terápia tervezése esetén $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA PET/CT-t indokolt végezni). Aszimptomatikus betegekben stabil PSA szint esetén hormonszenzitív fázisban nem indokolt a betegség képalkotóval történő követése. [46] Ez alól kivételt képez, ha ART kezelés mellett előírt kontroll vizsgálat történik. Oligometasztatikus betegség igazolásával kiválaszthatók a lokális terápiára alkalmas betegek. Cholin- és PSMA-PET/CT érzékenyebben mutatja a betegség kiterjedését a konvencionális vizsgálatoknál (CT, csontszken).

Kasztráció rezisztens betegek követése (CRPC)

M0 betegség (nmCRPC)

Ajánlás13

Jelenleg ismert klinikai vizsgálati adatok alapján az nmCRPC definícióját konvencionális képalkotók (csontszken, CT, MR) alapján szükséges felállítani. (A)

Ajánlás14

A csontérintettség a leggyakoribb szervi áttét, ezért PSA >2 ng/ml esetén ajánlott a csontszcintigráfia végzése. (B) [47]

Ajánlás15

Negatív csontszcintigráfia esetén, amennyiben az ismételt PSA továbbra is progresszióra utal, érzékenyebb módszerek - Cholin, PSMA esetleg NaF PET/CT ajánlott. (C) [48, 49]

A diagnosztika célja a progresszió tisztázása. Negatív konvencionális képalkotó vizsgálatok (CT, csontszcintigráfia, amelyeket a klinikai vizsgálatokban alkalmaztak) esetében, a kezelés a PSA és PSADT eredmények alapján történt. [50] A betegkövetés során a PSA emelkedés, mely progresszióra utal, tisztázni ajánlott az M1 betegséget. A SPECT/CT méréssel történő kiegészítést napjainkban rutinszerűen végzik, nagyobb érzékenységgel rendelkezik, kevesebb az álpozitív eredmény és javítja a diagnosztikai pontosságot. [51] A ^{18}NaF radiofarmakkal végzett vizsgálat, mint a neve is mutatja, „csont-PET”, a csontrendszeret leképezését szolgálja, tehát nem alkalmas a nyirokcsomó, ill. az egyéb, szervi áttétek kimutatására.

M1 betegség (a konvencionális képalkotó vizsgálatok M1 metasztázist igazoltak): mCRPC

A diagnosztika célja a betegség kiterjedésének megítélése, valamint akár célzott terápiára (^{223}Ra (Xofigo), ^{177}Lu -PSMA) alkalmas betegek kiválasztása, mellékhatás monitorozás, progresszió igazolása. A metasztázisok észlelése szimptomatikus és aszimptomatikus betegek esetén is konvencionális képalkotó vizsgálatokkal (CT, csontszcintigráfia) történik.

Ugyanakkor, az „új generációs” molekuláris hibrid (PET/CT, SPECT/CT) képalkotást egyre szélesebb körben használják a mCRPC stádium meghatározására és a betegség lefolyásának monitorozására. [52] Nem minden prosztata karcinóma áttét expresszál PSMA-t. A nem-PSMA expresszáló tumorok kimutatásában ^{18}F -PDG PET/CT lehet a választandó módszer. [45]

Célzott radioizotóp terápia alkalmazása előtt igazolni kell a várható radiofarmakon felvételt erre alkalmas nukleáris medicinai vizsgálatokkal. ^{177}Lu -PSMA tervezett kezelés előtt igazolni kell a PSMA expressziót. [53, 54] Nincs konszenzus egyelőre a terápiára „megfelelő” PSMA expresszióra vonatkozóan.

	Primer staging	Követés/ajánlás
Transzrectalis UH + biopszia	Negatív biopszia után, ismételt biopszia előtt mpMR (kombinált biopszia : térkép+fúziós)	-
Prosztata multiparametrikus MR	Tokérintettség, lokális terjedés megítélése (T2-T3a,b elkülönítése)	-
Has-kismedence MR/CT	Viszcerális áttét, nodalis staging	6-12 havonta

Mellkas CT	Viszcerális áttét	Évente
Csontszcintigráfia SPECT/(CT)	PSA >10 ng/ml	Csontfájdalom és ↑AP esetén, de évente

4. táblázat. Képkeltő vizsgálómódszerek szerepe a prosztaták primer stagingjében és rutin követésében - saját szerkesztés

Képkeltő modalitás	Indikációk és előnyök	Hátrányok
Prosztata és prosztataágy vizsgálata		
Transzrektális ultrahang	Ismételt prosztata-biopszia vezérlése Nem jár ionizáló sugárzással	Korlátozott szöveti kontraszt; benignus és malignus elváltozások differenciálására nem alkalmas
mpMR	Fúziós biopszia részeként diagnosztikában Biokémiai relapszusban (radioterápia után) Prosztatektómia és irradiáció után, lokális recidíva célzott biopszia vezérlése (MR-UH fúzió) Nem jár ionizáló sugárzással	Primer terápiát követő morfológiai és funkcionális változások, illetve a műtermékek csökkenthetik a diagnosztikus hatékonyságot
Csontrendszer vizsgálata		
Csontszcintigráfia MDP/HDP SPECT/(CT)	Egésztest leképezés, széles körben elérhető, oszteoblasztikus metasztázisok megjelenítésére alkalmas, követés céljával	Oszteolitikus metasztázisok esetén Nem tumorspecifikus Flair mechanizmus Ionizáló sugárzással jár
¹⁸ F-Na-F PET/CT	Nagy szenzitivitással alkalmazható a csontmetasztázisok kimutatására	Nem tumorspecifikus Flair mechanizmus Ionizáló sugárzással jár
Viszcerális metasztázisok leképezése		
CT	Széles körben elérhető A lágyrész és nyirokcsomó-metasztázisok megjelenítése mellett alkalmas a csontáttétek megjelenítésére is	Viszonylag alacsony lágyrészkontraszt különösen a prosztata és periprostatikus régióban primer terápia után Ionizáló sugárzással jár
Has, kismedence MR	Kiváló szöveti lágyrészkontraszt Funkcionális mérések (DWI; kontraszthalmazás) Nem jár ionizáló sugárzással	Primer terápiát követő morfológiai és funkcionális változások, illetve a műtermékek csökkenthetik a diagnosztikus hatékonyságot

Hibrid molekuláris képalkotó eljárások (egésztést vizsgálat)		
¹⁸ F-Fluciclovin	Egésztést leképezés, csont- és lágyszövet-metasztázisok tisztázása	Magyarországon nem elérhető Ionizáló sugárzással jár
¹¹ C-/ ¹⁸ F-Cholin		Alacsony PSA érték mellett kevésbé szenzitív Ionizáló sugárzással jár
⁶⁸ Ga-/ ¹⁸ F-/ ^{99m} Tc-PSMA	Egésztést leképezés, csont- és lágyszövet-metasztázisok tisztázása A prosztatarák legspezifikusabb biomarkere, alacsony PSA szint (<1 ng/mL) esetén is magas a szenzitivitása	Magyarországon korlátozottan hozzáférhető Ionizáló sugárzással jár

5. táblázat. Képpalkotó vizsgálómódszerek szerepe a prosztata karcinóma kiújulása esetén Tanaka T, Yang M, Froemming AT, et al. Current imaging techniques for and imaging spectrum of prostate cancer recurrence and metastasis: A pictorial review. Radiographics. 2020;40(3):709-726. [55] alapján saját szerkesztés

Ajánlás16

⁶⁸Ga-/¹⁸F-/^{99m}Tc-PSMA a prosztatarák legspezifikusabb biomarkere, alacsony PSA szint (<1 ng/mL) esetén is ajánlott. (D)

Csontmetasztázisok radioizotópos kezelése

Az oszteoblasztikus vagy kevert csonttátek környezetében fokozott csontképződés zajlik. [56] A megnövekedett oszteoblaszt aktivitás tehát fokozott kalcium és foszfát felhasználással jár. Az egyes terápiás radionuklidok kalcium analóg módon közvetlenül beépülnek a csont hidroxilapatit kristályaiba, míg mások foszfát analóg módon kapcsolódnak be a csontanyagcserébe. A radionuklidok az oszteoblasztikus metasztázisok környezetében a fokozott csontképződés miatt dúsulnak és fejtik ki hatásukat. Elsőként β -sugárzó izotópokat használtak terápiás célra (⁸⁹Stroncium, ¹⁵³Samarium, ¹⁸⁸Rhenium), majd az α -sugárzó ²²³Rádium izotóp alkalmazásával, annak kedvező fizikai tulajdonságai miatt a β -sugárzó radionuklidok felhasználása jelentősen csökkent. [57] Az α -bomlás során felszabadult részecskék maximum 100 μ m mélységig (10 sejt távolság) penetrálnak, így minimalizálja a készítmény myelotoxicitását. Az α -részecskék általában a DNS mindkét szálát károsítják, így hatékonyabbak a daganatsejtek elpusztításában, mint a β -sugárzás. [58]

Ajánlás17

Béta sugárzó izotóppal jelölt radionuklid terápia fájdalomcsillapító palliatív céllal alkalmazható. (D)

Ajánlás18

A ²²³Ra-terápia monoterápiában mCRPC szimptomatikus csonttáttét (legalább 2) – vizscerális áttét nélkül (kivéve <20 mm nyirokcsomó) – esetén indokolt. (A)

Ajánlás19

A ²²³Ra-terápia javasolt a fenti indikációban ART és kemoterápia után, vagy amennyiben a beteg ezekre nem alkalmas. (C)

Ajánlás20

A ²²³Ra-terápia abirateron-aceát + prednizon/prednizolonnal, avagy kemoterápiával történő együttes alkalmazása nem megengedett. (B)

Alfardin, α -sugárzó ²²³RaCl₂ az első olyan radionuklid-kezelés, mely fázis III-as, randomizált, duplával, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatban (ALSYMPCA) a csont-rendszert érintő események előfordulási gyakoriságának csökkentése mellett a betegek átlagos túlélését is szignifikánsan megnövelte a tünetekkel járó csonttáttetés, vizscerális áttét nélküli kasztrációrezisztens prosztatadaganatos betegekben. [59] A kezelés megnövelte az opioid analgetikum szükségessé válásáig eltelt időt és javította az életminőséget is. A ²²³RaCl₂ kezelés jól tolerálható és biztonságosan alkalmazható, amit a hosszú követéses vizsgálatok is alátámasztanak. [60] E vizsgálat

alapján a ²²³Ra-t az ESMO-MCBS legmagasabb szintjén értékelték [ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 5].

A klinikai vizsgálatok mCRPC -ben azt mutatják, hogy a ²²³RaCl₂ monoterápiában részesült betegek szignifikánsan hosszabb túléléssel és szignifikánsan magasabb ALP válasszal rendelkeztek a placebo-kontrollált csoporttal összehasonlítva, ADT alkalmazása mellett. [61]

Előzetes adatok azt mutatják (international EAP), hogy a ²²³RaCl₂ és hormon (abirateron vagy enzalutamid) kombinációs kezelés terápiás előnyt jelenthet mCRPC-ben, bár medián túlélési adatok még nincsenek, a haematológiai toxicitás viszont megegyezik a ²²³RaCl₂ monoterápiával. [62]

Az ERA-223 vizsgálat azonban megnövekedett törési gyakoriságot mutatott azoknál a betegeknél, akik ²²³Ra-t kaptak abirateron-acetát plusz prednizolon kombinációban, összehasonlítva a placebo mellett abirateron-acetát plusz prednizolon kombinációval. Emiatt az Európai Gyógyszerügynökség Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottsága a ²²³Ra alkalmazását olyan betegekre korlátozta, akik legalább két vonalban szisztémás CRPC-kezelést kaptak (abirateron/enzalutamid és docetaxel), vagy akik nem alkalmasak ezekre a terápiákra. A ²²³Ra abirateron-aceát és prednizon/prednizolon, valamint kemoterápiával történő együttes alkalmazása nem megengedett. [61]

Az eRADicAte vizsgálatban a ²²³Ra és az abirateron kombinációs kezelést hasonlították össze az életminőség és a csontfájdalom szerint szimptomás mCRPC-s betegeknél. [63] Klinikailag is látható javulást észleltek megfelelő toxicitás mellett, de hosszútávú követési adatok még nincsenek. [63] Másféle kombinációs terápiákban, mint pl. KappaB ligand (RANKL) denosumabbal való összehasonlítás során is hosszabbnak találták a túlélést, azonban a medián túlélési adatok még nem elérhetők. [64] További terápiákkal történő kombinációk összehasonlítása még szintén vizsgálat tárgyát képezi, úgymint: hormonterápiák, kemoterápiák, immunterápiák, deoxyribonukleinsav inhibitorok és kortikoszteroidok. [61]

Molekuláris képalkotás vonatkozásai a prosztatadaganatok terápiájában

Molekuláris képalkotás szerepe a prosztatadaganatok sugárkezelésében

PET/CT szerepe a prosztata daganatok besugárzástervezésében

Napjainkban még nem teljesen tisztázott milyen szerepe van a PET (SPECT) alapú képvezérelt besugárzástervezésnek a betegség kimenetelében prosztatadaganatos betegeknél. Jelenleg nincs konszenzus a magas rizikójú vagy előrehaladott prosztata daganatok besugárzási céltérfogatának meghatározásában. A hagyományos képalkotó módszereken (CT, MR, traszrektális ultrahang) alapuló terápiás döntés szuboptimális a daganatok kezelésében. Bár randomizált prospektív klinikai vizsgálatok még hiányoznak, néhány tanulmány prospektív és retrospektív eredményei ígéretesek. [65]

Cholin-PET/CT

Ajánlás 21

Mind a ¹¹C mind a ¹⁸F-jelölt Cholin megbízható biomarkere a korai stádiumú prosztata karcinómának, alkalmazható mind a domináns intraprostatikus lézió, mind a metasztatikus betegség kimutatására. (D) [66]

A Cholin-PET alkalmazása az elmúlt években jelentősen növekedett.

A molekuláris képalkotáson (PET) alapuló képvezérelt besugárzás során néhány tanulmány azt mutatja, hogy a Cholin-PET alkalmas lehet a klinikai céltérfogat kijelölésére, ha a biológiai tumor-térfogat áttöri a prosztata tokját vagy a prosztata ágyra lokalizált és alkalmas a nyirokcsomó áttétek kimutatására, pontosítva ezzel a besugárzási céltérfogatot. [67]

A besugárzás konformitásának növekedése, a tumor kis volumenű dóziskiegészítésének (boost) és a potenciális mikroszkópos régiókat magában foglaló nagyobb céltérfogat (teljes prosztata) egyidejű besugárzásának (szimultán integrált boost, SIB) lehetősége szükségessé teszi a céltérfogat nagy pontosságú meghatározását, ami növeli a terápiás hatékonyságot. [68, 69]

A ¹⁸F-Cholin-PET/CT alapú radioterápia biztonságosságát vizsgáló tanulmányok alapján megállapítható, hogy a prosztata besugárzás (76 Gy, 2Gy/frakció), illetve metabolikusan aktív prosztata-léziók szimultán integrált boost-tal (80 Gy) kiegészített radioterápiája a toxicitás megnövekedése nélkül biztonságosan alkalmazható. [68] Ezt a megállapítást más munkacsoport is megerősítette, ahol a ¹⁸F-Cholin-PET/CT-vel lokalizált prosztatadaganat besugárzása esetén nem

találtak különbséget a boostot tartalmazó és a boost nélküli csoportokban, az egészséges szövetek károsodásának megítélése során (NTCP). [70] Az eddigi biztató adatok ellenére, azonban még nincs teljes értékű konszenzus a PET/CT alapú GTV-k boost-tal kiegészített radioterápiás használatában. [71]

Lokalizált prosztata karcinómával vizsgált betegekben a ^{18}F -Cholin-PET/CT, a csont és nyirokcsomó áttétek detektálása révén, 21 %-ban változtatta meg a kezelési stratégiát.[72] Ugyancsak a Cholin-PET/CT jelentős szerepét igazolták a nyirokcsomóáttétek detektálásában, első terápián már átesett, biokémiai relapszusban levő betegek csoportjában. A ^{18}F -Cholin-PET/CT mérések alapján az MTV-t (metabolic tumor volume) a betegség túlélését befolyásoló tényezőnek vélelmezték. [67] Az MTV és a betegség extrapelvicus terjedése bizonyultak a legjobb prediktív tényezőknek a biokémiai és klinikai relapszus nélküli túlélés megítélésében, a primer terápián átesett, recidív nyirokcsomóáttétes betegekben. [73] Megjegyzendő, hogy a Cholin-PET/CT alacsony szenzitivitási értékeket mutat <1 ng/ml PSA értékek esetében. [36]

PSMA-PET/CT, -SPECT/CT

A preklinikai vizsgálatok azt igazolják, hogy a prosztata specifikus membrán antigen (PSMA) a benignus prosztataszövetben is expresszálódik, de a prosztatarákos sejtek felszínén nagyságrendekkel nagyobb mértékben van jelen. [65, 74] Primer prosztata karcinóma definitív radioterápiájában vizsgálták az MR és ^{68}Ga -PSMA PET/CT alapú GTV térfogat egyezését. [75] Definiálták a domináns intraprostatikus léziót, ami az esetek 47 %-ában jó egyezést mutatott. A ^{68}Ga -PSMA PET/CT alapú GTV szignifikánsan nagyobbak bizonyult az MR alapú céltérfogat kijelölésnél. Ugyancsak vizsgálták a ^{68}Ga -PSMA-PET/CT szerepét a terápiás döntésben biokémiai relapszus esetében, salvage-radio- és ADT-terápiát követően.[76] A PSMA vizsgálat 70 %-ban változtatta meg a terápiás stratégiát. A PSMA klinikai jelentőségét posztoperatív esetekben is megerősítették nagyszámú beteganyagban. [77] A ^{68}Ga -PSMA-PET/CT eredménye 50 %-ban és 77 %-ban változtatta meg a (sugar)kezelési stratégiát PSA recidíva (n = 31/62) és PSA persisztencia (n = 68/88) esetében, radikális prosztatektómia után. A PSMA alapú radionuklid diagnosztika szerepét még vizsgálják, de az eddigi tanulmányok meggyőzőnek bizonyultak a besugárzás tervezésben. Jelenleg folyamatban van egy randomizált fázis III. klinikai vizsgálat, mely a PSMA-PET/CT szerepét és jelentőségét vizsgálja prosztatectomia utáni salvage besugárzást követő esetekben a betegség kimenetelére. [78]

Összefoglalva: a Cholin-PET/CT hasznos lehet a magas rizikójú prosztata karcinóma radioterápia target azonosításában (nyirokcsomó-áttétek). A PSMA-PET/CT szerepét a target kijelölésben jelenleg vizsgálják, de nagyobb szenzitivitását több tanulmány igazolta. [79]

Ajánlás22

Cholin-PET/CT végezhető definitív sugárkezelés előtt nagy rizikójú prosztata karcinómás betegek esetében, a biológiai besugárzási céltérfogat meghatározására. (D)

Ajánlás23

Cholin-PET/CT alkalmazható a konvencionális képalkotó módszerrel nem azonosítható nyirokcsomó-áttétek azonosítása sugárkezelés előtt. (D)

Ajánlás24

PSMA PET/CT a definitív sugárkezelés előtt a domináns intraprostatikus lézió kijelölésére magas rizikójú prosztata karcinóma esetén a biológiai besugárzási céltérfogat azonosítására alkalmas. (C)

Ajánlás25

PSMA PET/CT a konvencionális képalkotó vizsgálómódszerrel nem azonosítható nyirokcsomó-áttétek tisztázására alkalmazható sugárkezelés előtt. (C)

Ajánlás26

A PSMA alapú radioligand terápia (PRLT) a metasztatizáló kasztrációrezisztens posztatarákok kezelésének részét képezheti. (D) [80]

A teranosztikumok a diagnosztikus és terápiás célra egyaránt alkalmazható farmakonok. Jelenleg a PSMA-alapú hibrid képalkotás széleskörben vizsgált, a recidíváló prosztata karcinóma restaging-ben „gold standard” tartják. [25] Az eddigi ismeretek szerint, azokban a mCRCP betegekben alkalmazandó a PRLT, akik esetében más terápiától nem várható eredmény és a PSMA-képalkotó vizsgálat megfelelő PSMA expressziót mutat a metasztázisokban. [81] A kezelés során a terápiás készítményt lassú intravénás injekció formájában juttatják a szervezetbe. A kezelés 6-8 hetente ismételt 2-6 alkalommal. A toxicitási vizsgálatok során a myelotoxiciás 10 %-nak mutatkozott és a csontvelőt infiltráló metasztázisok esetében lépett fel. A nyálmirigyekben enyhe vagy közepes fokú xerostomia jelentkezhet. A kritikus szerv a vese, emellett a dozimetriai vizsgálatok eredménye alapján még a nyálmirigyek és könnymirigyek szervdózisa említendő meg. A tapasztalatok alapján a terápia biztonságosan alkalmazható. [82, 83]

Multicentrikus vizsgálatokban a ¹⁷⁷Lutecium-PSMA (¹⁷⁷Lu-PSMA) terápiában az összesített biokémiai válasz aránya 42- 45% közötti. Az alfa sugárzó jelölt ²²⁵Aktínium-PSMA (²²⁵Ac-PSMA) esetén a biokémiai választ 63%-osnak találták.[75] A felváltva alkalmazott ¹⁷⁷Lu-PSMA és ²²⁵Ac-PSMA kezelés a mellékhatások csökkentése mellett azonos vagy hatékonyabb terápiás kimenetelt eredményezett az mCRCP betegekben. [84] Metasztázáló kasztrációrezisztens prosztata karcinómában PSMA-radionuklid terápia esetén minimum 50 %-os PSA csökkenés mutatkozott összehasonlítva abirateron kezelés esetén ez az érték 29%, enzalutamid kezelés hatására 54%, és kabazitaxel esetén 39%. [85]

Ajánlás27

A terápiás válasz monitorizálására a második és harmadik ciklus ¹⁷⁷Lu-PSMA kezelés között ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT -vizsgálat végezhető. (D)

Egyik retrospektív multicentrikus vizsgálatban nagyszámú mCRPC betegben ¹⁷⁷-Lu-PSMA terápia hatására: 45 %-ban parciális válasz (reszponz) és 28 %-ban stabil betegség mutatkozott [76]. A mCRPC betegek másik monocentrikus vizsgálatában a ¹⁷⁷Lu-PSMA terápia 55 hónapos követése során a medián túlélés 27 hónap volt [86]. A PSMA radioligand terápia biztonságosnak bizonyult és a terápiás kimenetel tekintetében hatékonyabb volt az egyéb, 3. vonalbeli szisztémás terápiáknál. Az eddigiekben fázis II retrospektív monocentrikus vizsgálatok történtek, különböző kezelési protokollok szerint, ami 3. szintű evidenciát eredményez. ¹⁷⁷Lu-PSMA terápiával kezelt mCRPC betegekben prospektív multicentrikus randomizált fázis III vizsgálat (VISION) van jelenleg folyamatban. [87]

Ajánlás28

¹⁷⁷Lu-PSMA radionuklid terápia választható PSMA-PET vagy PSMA-SPECT képalkotás alapján mCRPC PSMA-pozitivitás esetén

- a kezdeti hormonterápia* után (első- vagy másodvonalbeli) kemoterápia (docetaxel) ellenére progresszív betegség kapcsán (C)
- Salvage PSMA terápia javasolható a helyi interdiszciplinális onkoteam döntése alapján (D)

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák)

Nem készült.

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 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.

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 intézményi egységeinél az Emberi Erőforrások Minisztériuma és az NNK – mindenkor hatályos – rendelkezéseiben foglalt 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 intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az NNK – mindenkor hatályos – rendelkezéseibe foglalt 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 készülsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll 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

Az ellátottak a nukleáris medicina diagnosztikai és terápiás ellátásról, kevés ismerettel rendelkeznek, annak speciális jellege miatt. Ezért fontos a vizsgálatok és beavatkozások előtt tájékozódni a betegek ismereteiről, majd ezt követően a személyre szabottan tájékoztatni a betegeket a vizsgálatok, beavatkozások előtti és utáni teendőkről. A megfelelő tájékoztatás növeli a beteg együttműködését a vizsgálatok és a terápia során.

1.4. Egyéb feltételek

Az egészségügyi szakmai irányelv bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmús tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készült.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

2.3. Táblázatok

1. táblázat. ISUP (International Society of Urological Pathology) score [1]

2. táblázat. A prosztatata karcinóma rizikócsoportjainak öt fokozatú beosztása az NCCN szerint [2]

3. táblázat. Molekuláris hibrid képalkotó módszerek - saját szerkesztés

4. táblázat. Képkötő vizsgálómódszerek szerepe a prosztatarák primer stagingjében és rutin követésében - saját szerkesztés

5. táblázat. Képkötő vizsgálómódszerek szerepe a prosztata karcinóma kiújulása esetén Tanaka T, Yang M, Froemming AT, et al. Current imaging techniques for and imaging spectrum of prostate cancer recurrence and metastasis: A pictorial review. Radiographics. 2020;40(3):709-726. [54] alapján saját szerkesztés

2.4. Algoritmusok

Nem készült.

2.5. Egyéb dokumentum

Nem készült.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak – mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, kezelés – lehetséges audit kritériumai az Ajánlás13, Ajánlás20 ajánlások vonatkozásában az alábbiak országos és helyi használata javasolt

²²³Ra-terápia egyidejű alkalmazásának száma abirateron-aceát + prednizon/prednizolonnal,

²²³Ra-terápia egyidejű alkalmazásának száma kemoterápiával.

Jelenleg ismert klinikai vizsgálati adatok alapján a nem konvecionális képkötő vizsgálatok alapján definiált nmCRPC.

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.

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. A felelős személyek feladata: irányelvek frissítéseinek nyomon követése, szakirodalom kutatás, a fejlesztőcsoport tagok tájékoztatása, megbeszélés, konszenzus, felülvizsgálat kezdeményezése.

A felülvizsgálat ideje: az egészségügyi szakmai irányelv érvényességi idejének lejártá előtt fél évvel kezdődik, de a változtatások szükségességének függvényében hamarabb.

IX. IRODALOM

- [1]. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2021;79(2):243–62
- [2]. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed September 20, 2021.
- [3]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. Edinburgh: SIGN; 2016. [June 2016]. <http://www.sign.ac.uk>.
- [4]. Grade Definitions. U.S. Preventive Services Task Force. [October 2018]. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions>.
- [5]. Kásler M, Ottó S, Kenessey I. A rákmorbidity és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákgregiszter tükrében. Orv Hetil. 2017;158(3):84–9.
- [6]. Maráz A, Géczy L, Küronya Z. New therapeutic options for hormone sensitive prostate cancers. Magy Onkol. 2019;63(1):33–9.

- [7]. Küronya Z, Biró K, Maráz A, Géczi L. The modern treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Magy Onkol.* 2019;63(1):41–50.
- [8]. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(9):1723–38.
- [9]. Giovacchini G, Giovannini E, Leoncini R, Riondato M, Ciarmiello A. PET and PET/CT with radiolabeled choline in prostate cancer: a critical reappraisal of 20 years of clinical studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(10):1751–76.
- [10]. Garai I, Farkas B, Oszlászki A, Berczi C, Flaskó T, Galuska L. 11C-choline PET/CT in the diagnosis of prostate cancer -- Hungarian experience. *Magy Onkol.* 2015;59(1):25–9.
- [11]. Sheikhabaei S, Jones KM, Werner RA, Salas-Fragomeni RA, Marcus CV, Higuchi T, et al. 18F-NaF-PET/CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Ann Nucl Med.* 2019;33(5):351–61.
- [12]. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(1):181–200.
- [13]. Mikecz P, Fekete A, Tóth G, Környei J, Bali T, Cservényák T, et al. Oncology PET radiopharmaceuticals in clinic and research in 2020. *Magy Onkol.* 2020;64(2):104–11.
- [14]. Treglia G, Pereira Mestre R, Ferrari M, Bosetti DG, Pascale M, Oikonomou E, et al. Radiolabelled choline versus PSMA PET/CT in prostate cancer restaging: a meta-analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;9(2):127–39.
- [15]. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific membrane antigen PET: Clinical utility in prostate cancer, normal patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics.* 2018;38(1):200–17.
- [16]. Farkas I, Besenyi Z, Maráz A, Bajory Z, Palkó A, Sipka G, et al. Kezdeti tapasztalatok a 99mTc-PSMA-SPECT/CT-vel prosztatarákos betegekben. *Orv Hetil.* 2018;159(35):1433–40.
- [17]. Tade FI, Sajdak RA, Gabriel M, Wagner RH, Savir-Baruch B. Best practices for 18F-fluciclovine PET/CT imaging of recurrent prostate cancer: A guide for technologists. *J Nucl Med Technol.* 2019;47(4):282–7.
- [18]. Schuster DM, Nanni C, Fanti S. PET tracers beyond FDG in prostate cancer. *Semin Nucl Med.* 2016;46(6):507–21.
- [19]. Spick C, Herrmann K, Czernin J. Evaluation of prostate cancer with 11C-acetate PET/CT. *J Nucl Med.* 2016;57(Suppl 3):30S-37S.
- [20]. Fortuin A, Rooij M de, Zamecnik P, Haberkorn U, Barentsz J. Molecular and functional imaging for detection of lymph node metastases in prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):13842–75.
- [21]. Seo Y, Aparici CM, Chen CP, Hsu C, Kased N, Schreck C, et al. Mapping of lymphatic drainage from the prostate using filtered 99mTc-sulfur nanocolloid and SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2011;52(7):1068–72.
- [22]. Langsteger W, Rezaee A, Pirich C, Beheshti M. 18F-NaF-PET/CT and 99mTc-MDP bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Semin Nucl Med.* 2016;46(6):491–501.
- [23]. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology.* 2010;254(3):925–33.
- [24]. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: A Systematic Review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(6):926–37.
- [25]. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, Calais J, Fendler WP, Carroll PR. Metaanalysis of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy for the detection of prostate cancer validated by histopathology. *J Nucl Med.* 2019;60(6):786–93.
- [26]. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after

- radical prostatectomy: long-term follow-up: METASTATIC PROGRESSION IN PSA-RECURRENT PROSTATE CANCER. *BJU Int.* 2012;109(1):32–9.
- [27]. De Visschere PJJ, Standaert C, Fütterer JJ, Villeirs GM, Panebianco V, Walz J, et al. A systematic review on the role of imaging in early recurrent prostate cancer. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(1):47–76.
- [28]. Kamaleshwaran KK, Mittal BR, Harisankar CNB, Bhattacharya A, Singh SK, Mandal AK. Predictive value of serum prostate specific antigen in detecting bone metastasis in prostate cancer patients using bone scintigraphy. *Indian J Nucl Med.* 2012;27(2):81–4.
- [29]. Borbély K, Géczi L, Kásler M. Why is PET/CT essential in urooncology? *Magy Onkol.* 2013;57(4):282–96.
- [30]. Borbély K. New trends and novel possibilities in the management of oncologic patients: clinical uses of PET/MRI. *Magy Onkol.* 2015;59(1):10–6.
- [31]. Borbély K. New challenges and perspectives in nuclear medicine imaging. *Magy Onkol.* 2014;58(4):232–8.
- [32]. Borbély K. PET/MR technológia jelene és jövője. *Magyar Radiológia* 2018;92:43-52.
- [33]. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2013;38(5):305–14.
- [34]. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):55–69.
- [35]. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Guidalotti PL, Gavaruzzi G, Montini GC, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol.* 2012;81(8):e893-6.
- [36]. Castellucci P, Picchio M. 11C-choline PET/CT and PSA kinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40 Suppl 1(S1):S36-40.
- [37]. Chondrogiannis S, Marzola MC, Ferretti A, Maffione AM, Rampin L, Grassetto G, et al. Role of 18F-choline PET/CT in suspicion of relapse following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(9):1356–64.
- [38]. Eissa A, Elsherbiny A, Coelho RF, Rassweiler J, Davis JW, Porpiglia F, et al. The role of 68Ga-PSMA PET/CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Urol Nefrol.* 2018;70(5):462–78.
- [39]. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The impact of 68Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: Results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med.* 2018;59(1):82–8.
- [40]. Calais J, Czernin J, Fendler WP, Elashoff D, Nickols NG. Randomized prospective phase III trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning [PSMA-SRT]. *BMC Cancer.* 2019;19(1):18.
- [41]. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, Stadler WM, Pelizzari CA, Vannier MW, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):378–84.
- [42]. Linder BJ, Kawashima A, Woodrum DA, Tollefson MK, Karnes J, Davis BJ, et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol.* 2014;21(3):7283–9.
- [43]. Guberina N, Hetkamp P, Ruebben H, Fendler W, Grueneisen J, Suntharalingam S, et al. Whole-body integrated [68Ga]PSMA-11-PET/MR imaging in patients with recurrent prostate cancer: Comparison with whole-body PET/CT as the standard of reference. *Mol Imaging Biol.* 2020;22(3):788–96.
- [44]. Boreta L, Gadzinski AJ, Wu SY, Xu M, Greene K, Quanstrom K, et al. Location of recurrence by Gallium-68 PSMA-11 PET scan in prostate cancer patients eligible for salvage radiotherapy. *Urology.* 2019;129:165–71.
- [45]. Gillissen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77(4):508–47.

- [46]. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630–42.
- [47]. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology.* 2014;83(3):664–9.
- [48]. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1766–74.
- [49]. Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR, Armstrong WR, Williams J, Calais J. Total-body 68Ga-PSMA-11 PET/CT for bone metastasis detection in prostate cancer patients: Potential impact on bone scan guidelines. *J Nucl Med.* 2020;61(3):405–11.
- [50]. Djavan B, Moul JW, Zlotta A, Remzi M, Ravery V. PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new Millennium. *Eur Urol.* 2003;43(1):12–27.
- [51]. Tabotta F, Jreige M, Schaefer N, Becce F, Prior JO, Nicod Lalonde M. Quantitative bone SPECT/CT: high specificity for identification of prostate cancer bone metastases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):619.
- [52]. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402–18.
- [53]. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2536–44.
- [54]. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, Niepsch K, Sayeg M, Leshch Y, et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: The bad Berka experience since 2013. *J Nucl Med.* 2016;57(Supplement 3):97S-104S.
- [55]. Tanaka T, Yang M, Froemming AT, Bryce AH, Inai R, Kanazawa S, et al. Current imaging techniques for and imaging spectrum of prostate cancer recurrence and metastasis: A pictorial review. *Radiographics.* 2020;40(3):709–26.
- [56]. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350(16):1655–64.
- [57]. Iagaru AH, Mittra E, Colletti PM, Jadvar H. Bone-targeted imaging and radionuclide therapy in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(Suppl 3):19S-24S.
- [58]. Jong JM van D, Oprea-Lager DE, Hoofstede L, de Klerk JMH, Bloemendaal HJ, Verheul HMW, et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: A systematic review. *Eur Urol.* 2016;70(3):416–26.
- [59]. Hoskin P, Sartor O, O’Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1397–406.
- [60]. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–23.
- [61]. Dizdarevic S, McCready R, Vinjamuri S. Radium-223 dichloride in prostate cancer: proof of principle for the use of targeted alpha treatment in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(1):192–217.
- [62]. Sartor O, Vogelzang NJ, Sweeney C, Fernandez DC, Almeida F, Iagaru A, et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: First U.S. experience from an expanded access program. *Oncologist.* 2018;23(2):193–202.
- [63]. Shore ND, Tutrone RF, Mariados NF, Nordquist LT, Mehlhaff BA, Steere KJ, et al. ERADicAte: A prospective evaluation combining radium-223 dichloride and abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(2):149–54.
- [64]. Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an

- international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1306–16.
- [65]. Mhaweche-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology.* 2007;50(4):472–83.
- [66]. Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, et al. New clinical indications for 18 F/ 11 C-choline, new tracers for positron emission tomography and a promising hybrid device for prostate cancer staging: A systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2016;70(1):161–75.
- [67]. Würschmidt F, Petersen C, Wahl A, Dahle J, Kretschmer M. [18F]fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol.* 2011;6(1):44.
- [68]. Pinkawa M, Attieh C, Piroth MD, Holy R, Nussen S, Klotz J, et al. Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer—evaluation of the dose distribution with and without 18F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):213–9.
- [69]. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Klotz J, Djukic V, Corral NE, et al. Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer - evaluation of quality of life with and without (18)F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiat Oncol.* 2012;7(1):14.
- [70]. Kuang Y, Wu L, Hirata E, Miyazaki K, Sato M, Kwee SA. Volumetric modulated arc therapy planning for primary prostate cancer with selective intraprostatic boost determined by 18F-choline PET/CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(5):1017–25.
- [71]. Bauman G, Haider M, Van der Heide UA, Ménard C. Boosting imaging defined dominant prostatic tumors: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2013;107(3):274–81.
- [72]. Alongi F, Fersino S, Giaj Levra N, Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, et al. Impact of 18F-choline PET/CT in the decision-making strategy of treatment volumes in definitive prostate cancer volumetric modulated radiation therapy. *Clin Nucl Med.* 2015;40(11):e496-500.
- [73]. Incerti E, Fodor A, Mapelli P, Fiorino C, Alongi P, Kirienco M, et al. Radiation treatment of lymph node recurrence from prostate cancer: Is 11C-choline PET/CT predictive of survival outcomes? *J Nucl Med.* 2015;56(12):1836–42.
- [74]. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997;3(1):81–5.
- [75]. Zamboglou C, Wieser G, Hennies S, Rempel I, Kirste S, Soschynski M, et al. MRI versus 68Ga-PSMA PET/CT for gross tumour volume delineation in radiation treatment planning of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(5):889–97.
- [76]. De Bari B, Mazzola R, Aiello D, Fersino S, Gregucci F, Alongi P, et al. Could 68-Ga PSMA PET/CT become a new tool in the decision-making strategy of prostate cancer patients with biochemical recurrence of PSA after radical prostatectomy? A preliminary, monocentric series. *Radiol Med.* 2018;123(9):719–25.
- [77]. Schmidt-Hegemann N-S, Eze C, Li M, Rogowski P, Schaefer C, Stief C, et al. Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on the radiotherapeutic approach to prostate cancer in comparison to CT: A retrospective analysis. *J Nucl Med.* 2019;60(7):963–70.
- [78]. Calais J, Czernin J, Cao M, Kishan AU, Hegde JV, Shaverdian N, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT mapping of prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy in 270 patients with a PSA level of less than 1.0 ng/mL: Impact on salvage radiotherapy planning. *J Nucl Med.* 2018;59(2):230–7.
- [79]. Fiorentino A, Laudicella R, Ciurlia E, Annunziata S, Lancellotta V, Mapelli P, et al. Positron emission tomography with computed tomography imaging (PET/CT) for the radiotherapy planning definition of the biological target volume: PART 2. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;139:117–24.
- [80]. Turner JH. Recent advances in theranostics and challenges for the future. *Br J Radiol.* 2018;91(1091):20170893.

- [81]. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA theranostics: Current status and future directions. *Mol Imaging*. 2018;17:1536012118776068.
- [82]. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Bronzel M, Apostolidis C, Weichert W, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry estimate and empiric dose finding. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1624–31.
- [83]. Garai I, Nagy G, Bátyi F, Hascsi Z. Theranostics in prostate cancer. *Magy Onkol*. 2020;64(2):133–7.
- [84]. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, et al. German multicenter study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med*. 2017;58(1):85–90.
- [85]. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1941–4.
- [86]. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. ^{177}Lu -labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. *J Nucl Med*. 2016;57(7):1006–13.
- [87]. Rahbar K, Bodei L, Morris MJ. Is the vision of radioligand therapy for prostate cancer becoming a reality? An overview of the phase III VISION trial and its importance for the future of theranostics. *J Nucl Med*. 2019;60(11):1504–6.

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 a prosztatata daganat-ellátásában együttműködő társszakmák kollégiumi Tagozatai részéről tett javaslatok alapján felkért multidiszciplináris fejlesztőcsoport közreműködésével készült.

A felkért Szakértők (I.: I. fejezet) neve mellett a képviselt szakterület került feltüntetésre, a fejlesztőcsoport munkáját a kapcsolattartó Szakértő koordinálta. Az irányelvfejlesztés a korábbi verzió tartalmi megújításával, a Szakértők 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 elfogadták a kapcsolattartó személyére tett javaslatot és 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 lehető legszélesebb szakmai konszenzus elérése céljából az egészségügyi szakmai irányelv társszerzői további szakmai véleményezésre felkérték a *Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaságot*.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése a kapcsolódó európai irányelvek (ESMO és EAU, EANM, ESUR, SIOG) hazai adaptációjával, valamint az egyéb releváns – a hivatkozásokban feltüntetett - külföldi és hazai szakirodalom feldolgozásával történt.

A magyarra fordított és kritikusán értékelt ajánlások és magyarázatok mögött a kapcsolódó hivatkozások megjelölése is szerepel, illetve ezen források összegyűjtve a dokumentum Irodalom c. 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 2021. június 30. között került sor. A keresés utolsó végrehajtása az irányelv végleges kialakítása előtt is megtörtént.

A fellelt szakirodalmak szelekciója során a fejlesztőcsoport első sorban a magas szintű bizonyítékokat tartalmazó publikációkat, illetve a szisztematikus review-kat vette figyelembe. Legtöbb esetben az ismertetett vizsgálatok, retrospektív elemzések, nagyobb multicentrikus tanulmányok és jól megtervezett kontrollált vizsgálatok eredményei álltak rendelkezésre. Ettől csak néhány esetben térünk 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 alkalmazott keresőszavak: prostate cancer, nuclear medicine, PET/CT, SPECT/CT, PSMA, Cholin, bone scintigraphy, oligometastatic, castration resistens, metastatic, systematic, review, randomized, controlled, diagnosis, treatment, therapy, imaging, follow-up.). Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a multidiszciplináris fejlesztőcsoport tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanalysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegszerű 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 irányelvben mely ajánlás erősségi rendszert alkalmazza.

A más irányelvből/publikációból származó evidenciákat a fejlesztőcsoport szintén megvizsgálta és a kialakított ajánlás-besorolási rendszernek megfelelően átsorolta.

4. Ajánlások kialakításának módszere

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

Az ajánlások megfogalmazása során a rendelkezésre álló, a kritikusan értékelt külső irányelvekből, valamint a szakirodalomból származó, rangsorolt bizonyítékokat összefoglaltuk, szintetizáltuk, majd az ajánlás kialakításához az irányelvfejlesztő csoport szakértői véleményeken alapuló konszenzusán alapult az ajánlás. Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékok rangsorolásán alapul. A hazai adottságokat, a nemzetközi irányelvek adaptálhatóságát a fejlesztőcsoport az ajánlások megfogalmazásánál figyelembe vette.

5. Véleményezés módszere

A minél szélesebb körű elfogadottság érdekében az egészségügyi szakmai irányelv megküldésre került az ellátásban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak (ld. I. Fejezet) véleményezésre, míg a tudományos társaságok közül a Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság tanácskozási joggal vett részt az irányelv fejlesztésben.

A visszaérkező javaslatokat és véleményeket a szakértő koordinátor összesítette, majd a javasolt módosításokat feltüntetve a tervezetet a fejlesztőcsoport tagjainak ismételt elküldte és a fejlesztőcsoport által elfogadott módosítások így kerültek beépítésre.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került 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

Gleason-grade	Gleason-score	ISUP Grade
≤ 3+3	≤ 6	1
3+4	7	2
4+3	7	3
4+4; 3+5; 5+3	8	4
4+5; 5+4; 5+5	9; 10	5

1. táblázat. ISUP (International Society of Urological Pathology) score [1]

Nagyon alacsony rizikó	<p><i>Az alábbi feltételek mindegyike teljesül:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • T1c stádium • Grade 1. • Se[PSA] <10 ng/ml • Kevesebb mint 3 szövethenger tumoros érintettsége, maximum 50 %-ban • PSA denzitás < 0,15 ng/mL/g 	
Alacsony rizikó	<p><i>Az alábbi feltételek mindegyike teljesül és nem sorolható „nagyon alacsony” rizikó csoportba :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • T1 - T2a • Grade 1. • Se[PSA] < 10g/mL 	
Közepes rizikó	<p><i>Az alábbi feltételek mindegyike teljesül:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nem „magas” rizikó • Nem „nagyon magas” rizikó • Az alábbiak közül egy vagy több: <ul style="list-style-type: none"> ○ T2b vagy T2c stádium ○ Grade 2. vagy 3. ○ Se[PSA] 10 - 20 ng/mL 	<p><u>Kedvező kimenetel:</u> <i>Az alábbi feltételek mindegyike teljesül:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 közepes rizikófaktor • Grade 1. vagy 2. • Kevesebb, mint a szövethengerek felének tumoros érintettsége <p><u>Kedvezőtlen kimenetel:</u> <i>Az alábbiak bármelyikének esetén:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 vagy több közepes rizikófaktor • Grade 3. • Legalábbbb szövethengerek felének tumoros érintettsége

Magas rizikó	<ul style="list-style-type: none"> • Nem „nagyon magas” rizikó • Az alábbiak egyike teljesül <ul style="list-style-type: none"> ○ T3a stádium ○ Grade 4. ○ Grade 5. ○ Se[PSA] >20 ng/mL
Nagyon magas rizikó	<p>Az alábbiak bármelyikének esetén:</p> <p>T3b - T4 stádium</p> <p>Primer Gleason mintázat 5</p> <p>Több mint 4 szövethengerben Grade 4. vagy 5. tumor</p>

2. táblázat. A prosztata karcinóma rizikócsoportjainak öt fokozatú beosztása az NCCN szerint [2]

PET/SPECT nyomjelző	Leképezés alapja	Szerepe prosztatarákban
¹¹ C-/ ¹⁸ F-Cholin PET	Sejtmembrán anyagcsere (foszfolipid szintézis)	Magas rizikójú betegségben staging, Biokémiai relapszusban magas szérums PSA szint esetén (>2 ng/ml), Rövid PSA duplázódási idő mellett
PSMA ligandok	Sejtfelszíni membrán antigén (enzim-szubstrát)	Tumorlokalizáció high grade tumor esetén Magas rizikójú betegségben staging Biokémiai relapszusban, alacsony (<2 ng/mL) szérums PSA értékek mellett is Salvage kezelés tervezés Definitív terápia után Terápiás célpont (teranosztikum)
¹⁸ F-NaF (Csont-PET)	Osteoblast aktivitás	Csontmetasztázisok kimutatása (szenzitívitása, diagnosztikai pontossága nagyobb a HDP/MDP SPECT-nél)
^{99m} Tc-HDP; ^{99m} Tc-MDP (SPECT)	Osteoblast aktivitás	High risk betegségben staging Csontmetasztázisok kimutatása Magas szenzitivitás, alacsony specificitás
¹⁸ F-Fluciclovin (PET)	Aminosav anyagcsere	Biokémiai relapszusban szenzitívebb a Cholin-PET-nél PSMA-PET-nél kevésbé érzékeny
¹⁸ F-FDG (PET)	Glükóz-metabolizmus	PSMA-t nem expresszáló prosztata karcinóma Csontmetasztázist adó mCRPC terápiás válasz megítélés (szerepe korlátozott), primer tumor incidentális detektálás, prognosztikai indikátor

3. táblázat. Molekuláris hibrid képalkotó módszerek - saját szerkesztés

	Primer staging	Követés/ajánlás
Transzrectalis UH + biopszia	Negatív biopszia után, ismételt biopszia előtt mpMR (kombinált biopszia : térkép+fúziós)	-
Prosztata multiparametrikus MR	Tokérintettség, lokális terjedés megítélése (T2-T3a,b elkülönítése)	-
Has-kismedence MR/CT	Viszcerális áttét, nodalis staging	6-12 havonta
Mellkas CT	Viszcerális áttét	Évente
Csontszcintigráfia SPECT/(CT)	PSA >10 ng/ml	Csontfájdalom és ↑AP esetén, de évente

4. táblázat. Képalkotó vizsgálómódszerek szerepe a prosztatarák primer stagingjében és rutin követésében - saját szerkesztés

Képalkotó modalitás	Indikációk és előnyök	Hátrányok
Prosztata és prosztataágy vizsgálata		
Transzrektális ultrahang	Ismételt prosztata-biopszia vezérlése Nem jár ionizáló sugárzással	Korlátozott szöveti kontraszt; benignus és malignus elváltozások differenciálására nem alkalmas
mpMR	Fúziós biopszia részeként diagnosztikában Biokémiai relapszusban (radioterápia után) Prosztatektómia és irradiáció után, lokális recidíva célzott biopszia vezérlése (MR-UH fúzió) Nem jár ionizáló sugárzással	Primer terápiát követő morfológiai és funkcionális változások, illetve a műtermékek csökkenthetik a diagnosztikus hatékonyságot
Csontrendszer vizsgálata		
Csontszcintigráfia MDP/HDP SPECT/(CT)	Egésztest leképezés, széles körben elérhető, oszteoblasztikus metasztázisok megjelenítésére alkalmas, követés céljával	Oszteolitikus metasztázisok esetén Nem tumorspecifikus Flair mechanizmus Ionizáló sugárzással jár
¹⁸ F-Na-F PET/CT	Nagy szenzitivitással alkalmazható a csontmetasztázisok kimutatására	Nem tumorspecifikus Flair mechanizmus Ionizáló sugárzással jár

Viszcerális metasztázisok leképezése		
CT	Széles körben elérhető A lágyszövet és nyirokcsomó-metasztázisok megjelenítése mellett alkalmas a csontáttek megjelenítésére is	Viszonylag alacsony lágyszövetkontraszt különösen a prosztata és periprostatikus régióban primer terápia után Ionizáló sugárzással jár
Has, kismedence MR	Kiváló szöveti lágyszövetkontraszt Funkcionális mérések (DWI; kontraszthalmozás) Nem jár ionizáló sugárzással	Primer terápiát követő morfológiai és funkcionális változások, illetve a műtermékek csökkenthetik a diagnosztikus hatékonyságot
Hibrid molekuláris képalkotó eljárások (egésztest vizsgálat)		
¹⁸ F-Fluciclovin	Egésztest leképezés, csont- és lágyszövet-metasztázisok tisztázása	Magyarországon nem elérhető Ionizáló sugárzással jár
¹¹ C-/ ¹⁸ F-Cholin		Alacsony PSA érték mellett kevésbé szenzitív Ionizáló sugárzással jár
⁶⁸ Ga-/ ¹⁸ F-/ ^{99m} Tc-PSMA	Egésztest leképezés, csont- és lágyszövet-metasztázisok tisztázása A prosztatarák legspecifikusabb biomarkere, alacsony PSA szint (<1 ng/mL) esetén is magas a szenzitivitása	Magyarországon korlátozottan hozzáférhető Ionizáló sugárzással jár

5. táblázat. Képpalkotó vizsgálmódszerek szerepe a prosztata karcinóma kiújulása esetén Tanaka T, Yang M, Froemming AT, et al. Current imaging techniques for and imaging spectrum of prostate cancer recurrence and metastasis: A pictorial review. Radiographics. 2020;40(3):709-726. [54] alapján saját szerkesztés

1.4. Algoritmusok

Nem készültek.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.