

Belügyminisztérium – Egészségügyi Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv
A neuroendokrin tumorok nukleáris medicina diagnosztikai és terápiás ellátásáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002201
Megjelenés dátuma:	év. hónap. nap
Érvényesség időtartama:	2025. október 10.
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	5
III. HATÓKÖR	5
IV. MEGHATÁROZÁSOK	6
1. Fogalmak	6
2. Rövidítések	10
3. Bizonyítékok szintje.....	12
4. Ajánlások rangsorolása	12
V. BEVEZETÉS	12
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	12
2. Felhasználói célcsoport	13
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel.....	13
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	16
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	40
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	40
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája.....	41
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	41
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	42
IX. IRODALOM	42
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	53
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja.....	53
2. Irodalomkeresés, szelekció	53
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja.....	53
4. Ajánlások kialakításának módszere	54
5. Véleményezés módszere	54
6. Független szakértői véleményezés módszere.....	54
XI. MELLÉKLET	54
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	54

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. Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozat**
Dr. Bedros J. Róbert PhD, belgyógyászat, reumatológia és fizioterápia, foglalkozás-örvostan szakorvosa, elnök, társszerző
- 3. Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat**
Prof. Dr. Wittmann Tibor, DSc., belgyógyászat, gasztroenterológia szakorvosa elnök, társszerző
- 4. Tüdőgyógyászat Tagozat**
Dr. Bogos Krisztina PhD, tüdőgyógyászat, belgyógyászat, klinikai onkológia szakorvosa, elnök, társszerző
- 5. Klinikai genetika Tagozat**
Dr. Török Olga PhD, DSc., szülészet-nőgyógyászat, humángenetika, klinikai genetika szakorvosa, elnök, társszerző
- 6. Patológia Tagozat**
Prof. Dr. Kiss András DSc., patológia, molekuláris genetikai diagnosztika, citopatológia szakorvosa, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Bús Katalin, nukleáris medicina szakorvosa, társszerző
Dr. Györke Tamás PhD, nukleáris medicina és radiológia szakorvosa, társszerző
Dr. Borka Katalin PhD, patológia, citopatológia szakorvosa társszerző
Prof. Dr. Lakatos Péter, DSc., belgyógyászat, klinikai endokrinológia és nukleáris medicina szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Patócs Attila, DSc., orvosi laboratórium és molekuláris genetikai diagnosztikai szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Sági Zoltán, patológia, citopatológia szakorvosa társszerző
Dr. Simonyi Gábor PhD, belgyógyászat, kardiológia szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Tornóczki Tamás, patológia szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Tóth Miklós, patológia, belgyógyászat, klinikai endokrinológia és klinikai onkológia szakorvosa, társszerző
Dr. Varga Márta, belgyógyászat, gasztroenterológia szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozatok:

- 1. Ápolási, szakdolgozói és szülész nő Tagozat**
Pap-Szekeres Anita, okleveles ápoló, elnök, véleményező
- 2. Dietetika, humán táplálkozás Tagozat**
Zentai Andrea, dietetikus, elnök, véleményező
- 3. Házirosvostan Tagozat**
Dr. Szabó János, házirosvostan szakorvosa, elnök, véleményező
- 4. Onkológia és sugárterápia Tagozat**
Prof. Dr. Polgár Csaba, DSc., klinikai onkológia, sugárterápia szakorvosa, elnök, véleményező
- 5. Orvosi laboratórium Tagozat**
Prof. Dr. Miseta Attila DSc, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező
- 6. Radiológia Tagozat**
Prof. Dr. Gódný Mária DSc, radiológia szakorvosa, elnök, véleményező
- 7. Sebészet és egynapos sebészet Tagozat**
Prof. Dr. Oláh Attila, DSc., sebész szakorvos, elnök, véleményező
- 8. Tüdő- és mellkassebészet Tagozat**
Dr. Rényi-Vámos Ferenc, PhD., sebészet, mellkassebészet, klinikai onkológia PhD, 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:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság

Magyar Klinikai Onkológiai Társaság

Magyar Onkológusok Társasága

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:	Daganatos megbetegedések, azon belül a neuroendokrin tumorok nukleáris medicinai diagnosztikája és terápiája.
Ellátási folyamat szakasza(i):	Neuroendokrin tumorok elsődleges és komplex diagnosztikája, multimodális terápiája, a betegek követéses gondozása és utánkövetése
Érintett ellátottak köre:	Azon gyermekek és felnőttek, akik a neuroendokrin daganatok konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban, diagnosztikus eljárásokban vesznek részt, továbbá akik a daganat diagnózisa alapján kuratív, vagy palliatív célú aktív, vagy krónikus gyógykezelésben részesülnek, illetve a daganatos állapot kontrollálása, követéses gondozása alatt állnak.
Érintett ellátók köre:	
Szakterület:	0100 belgyógyászat 0113 endokrinológia 0104 gasztroenterológia 0200 sebészet 0202 tüdő- és mellkassebészet 1200 klinikai onkológia 1201 sugárterápia 1900 tüdőgyógyászat 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 5006 molekuláris genetikai laboratóriumi diagnosztika 5100 röntgendiagnosztika 5108 CT diagnosztika 5109 MRI diagnosztika 5204 intervenciós onkoradiológia 5206 egyéb intervenciós radiológia 5301 teljeskörű ultrahang-diagnosztika 5305 gasztroenterológiai ultrahang-diagnosztika 5400 kóronctan 5401 szövettan, kórszövettan 5402 cytológia, cytopatológia 5404 immunhisztológia 5501 PET-MR 6500 izotópdiagnosztika 6501 radioizotópos terápia 6503 PET-CT 6504 SPECT-CT 6700 klinikai genetika

Ellátási forma:	J1 járóbeteg szakellátás, szakrendelés J3 járóbeteg szakellátás, jellemzően terápiás beavatkozást végző szakellátás F1 fekvőbeteg- szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás D1 diagnosztika, diagnosztika
Progresszivitási szint:	I-III. szint
Egyéb specifikáció:	Nincs.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Szomatoszatin: A természetben előforduló szomatoszatin molekula egy 14 vagy 28 aminosavat tartalmazó oligopeptid, amelynek felezési ideje a vérben a gyors enzimatis le bomlás miatt korlátozott. A szomatoszatin a tumorsejtek növekedésének gátlása mellett antiszekréciós endokrin és exokrin hatást fejt ki. A szomatoszatin (SSA) stabilizált analógjai hosszabb hatástartamot mutatnak.

Szomatoszatin receptorok (SSR): Emberben öt altípust azonosítottak. Mindegyik SSR egy körülbelül 80 kDa tömegű transzmembrán molekula. Az SSR 2-es altípusa általában fokozottan expresszálódik a neuroendokrin tumoros sejtek felszínén. Az SSR 2-es altípusa mind a hideg, mind a radioaktívan jelölt szomatoszatin-analógok (SSA) kulcsfontosságú célmolekulája. A SSA-SSR komplex kötődés után bekerül a citoplazmába (internalizálódik), ezáltal fokozza a radioaktívan jelölt SSA felhalmozódását a tumoros sejtekben.

Szomatoszatin receptor alapú képalkotó vizsgálat: Amennyiben a szomatoszatin analóg molekulákat gamma- vagy pozitronsugárzó radionuklidokkal (izotópokkal) megjelöljük, és intravénásan beadjuk, azok a véráram útján eljutnak a neuroendokrin tumoros sejtek felszínén lévő szomatoszatin receptorokhoz, amelyekhez szelektíven kapcsolódnak, és sugárzásuk révén kívülről detektálhatóvá, leképezhetővé teszik a tumoros lézió(ka)t. Gammasugárzó izotópokkal (pl. 99mTc, 111In) szomatoszatin receptor szcintigráfia készíthető, ami SPECT és SPECT/CT felvételekkel egészíthető ki. Pozitronsugárzó izotópokkal (pl. 68Ga) PET/CT vizsgálat végezhető.

SPECT/CT: gamma-sugárzó izotópokkal végzett, háromdimenziós funkcionális vizsgálat és komputertomográfias vizsgálat egyidejű elvégzésére alkalmas hibrid képalkotó berendezés.

PET/CT: pozitron-sugárzó izotópokkal végzett, háromdimenziós funkcionális vizsgálat és a komputertomográfias vizsgálat egyidejű elvégzésére alkalmas hibrid képalkotó berendezés.

Peptid receptor radioterápia (PRRT): Amennyiben a neuroendokrin tumoros sejtek felszínén megfelelő számú SSR fejeződik ki, akkor azokhoz az alfa- vagy béta-sugárzóval jelölt szomatoszatin analógok kapcsolódni tudnak, majd internalizálódnak, így a tumoros sejteket szelektíven, hosszú ideig besugarazzák.

MIBG-terápia: Noradrenalinál szinte megegyező szerkezetének köszönhetően a 123I/131I-MIBG szelektíven felhalmozódik az adrenerg beidegzésű, neuroektodermális eredetű tumorszövetekben. A radiofarmakon norepinefrin-transzporteren (NET) keresztül és passzív diffúzióval is bekerül a sejtekbe, ahol a neuroszekretoros granulumokban tárolódik. A noradrenalinál ellentétben nem szubsztátja a katabolikus enzimnek, így kellő ideig perzisztál a tumoros szövetekben és a hozzá kapcsolt, nagy energiájú béta-sugárzó izotóp (131I) a tumorsejtek károsodását idézi elő.

Teranosztikum: A terápia és diagnosztikum szavak összetételével képzett szó. Olyan vegyületet jelent, amely gamma- vagy pozitron-sugárzó izotópokkal megjelölve diagnosztikai vizsgálatok végzésére alkalmas, α - vagy β -sugárzó izotópokkal jelölve azonban molekulárisan célzott besugárzásra, radionuklid terápiára is alkalmas.

A neuroendokrin rendszer tumorai

A neuroendokrin sejtek, a rendszer szisztémás jellegénél fogva az emberi szervezet szinte összes szervében, a tradicionális endokrin, illetve nem-endokrin szervekben is jelen vannak. Így neuroendokrin differenciálódású daganatok az endokrin funkciójú szerveken kívül több nem-endokrin szervben is kialakulhatnak. (1. táblázat) A neuroendokrin daganatok két fő sejtcsoportból, az epiteliális és neuronális/paraneuronális csoportból fejlődnek ki.

Tradicionális endokrin szervből kiinduló neuroendokrin tumorok a hipofízis elülső lebeny adenomák vagy a legújabb nevezéktan szerint PitNET-ek (Pituitary Neuroendocrine Tumor, hypophysis neuroendocrin tumor), melyek a *szomatotróp*, a *szomatomammotróp*, a *laktotróp*, a *tireotróp*, a *plurihormonális*, az *acidofil őssejtes*, a *kevert szomatotróp-laktotróp*, a *kortikotróp*, a *gonadotróp* és a „*null-sejtes*” adenomák/PitNET-ek. A

szövettanilag malignus, régebben adenohipofízis karcinómaként definiált lézió legújabb elnevezése – a fenti logika megtartásával – metasztatikus PitNET (hypofizeális metasztatizáló neuroendokrin tumor).

A pajzsmirigy neuroendokrin tumora a *medulláris pajzsmirigy karcinóma* (MTC), ami egy a parafollikuláris „C-sejtekből” kiinduló neuroendokrin karcinóma. Az összes rosszindulatú pajzsmirigy daganat mintegy 2%-a MTC. Két formája a sporadikus és a hereditár, a RET protoonkogén szomatikus és csírasejtes mutációi következtében alakulnak ki. A hereditár változat a MEN2a és MEN2b (multiplex endokrin neoplázia 2a és 2b), valamint „familiáris medulláris karcinóma” klinikai formáiban jelenik meg. Jellemzően a lebenyek felső-középső harmadában, soliter vagy multiplex, tapintható nodulusok formájában jelentkezik a daganat, amely a környezetére terjedve diszfágiát, légzési komplikációkat okoz. Felfedezésekor 50-70%-ban – döntően nyaki – nyirokcsomó, 10-15%-ban távoli áttétek mutatkoznak. A *kevert medulláris és follikuláris hám eredetű karcinóma* extrém ritkaság, kevesebb, mint 0.1%-a az összes malignus pajzsmirigy daganatnak.

A mellékpajzsmirigy leggyakoribb daganata a *mellékpajzsmirigy adenóma*. Biológiai viselkedése benignus. A tumor a normál mirigy nagyságát (6-8 mm, 40-60 mg) akár jelentősen meghaladja, főként az alsó mirigyekben, szoliter és multiplex formában jelenik meg. Ez utóbbi esetben több mirigy is érintett, ami gyakran genetikai háttérű (MEN1 szindróma, ritkábban MEN2A és MEN4). A daganat nagy mérete (10 mm felett) és a serum Ca^{++} , valamint parathormon (PTH) szintek, illetve a csontelváltozások között szoros a korreláció. A *mellékpajzsmirigy lipoadenómában* a mellékpajzsmirigy sejtek mellett érett zsírszövet is proliferál és a lézió tömegének több mint 50%-át adják. Az *atípusos mellékpajzsmirigy tumor* atípusos citológia és architekturális vonásokat mutat, de nincs egyértelmű tok-, ér-, vagy perineurális, illetve környezeti invázióra utaló szövettani jel. Általában sporadikus, de familiáris formái is ismertek (izolált familiáris hiperparatireoidizmus, MEN1 szindróma, hiperparatireoidizmus-állkapocs tumor szindróma). A *mellékpajzsmirigy karcinóma* olyan ritka mellékpajzsmirigy tumor, amelyik szövettanilag igazolható angio-, vagy limfangio-, vagy perineurális, vagy környezeti inváziót, vagy áttétképződést mutat. Bármelyik mirigyből illetve mellékpajzsmirigy fejlődési maradványból (nyak, pajzsmirigy állománya, tímusz, mediastinum és perikardium) kialakulhat.

A neuroendokrin pankréász tumorai (*Pancreas Neuroendocrin Neoplasia* vagy PanNEN) az összes hasnyálmirigy tumor 2-5%-át adják és más neuroendokrin daganatokhoz hasonlóan szinaptofizint és kromogranin-A-t expresszálnak. A PanNEN-ek malignus daganatok, két csoportra oszthatók: a jól differenciált változatokra, más néven *pankréász neuroendokrin tumorok* (PanNET), melyek az összes NET 11%-át adják, illetve a rosszul differenciált formákra, azaz a *pankréász neuroendokrin karcinóma* (PanNEC). Ez utóbbiak lehetnek kis sejtesek, nagysejtesek, illetve nem neuroendokrin eredetű szöveti elemekkel keveredve hozzák létre az ún. *kevert neuroendokrin nem-neuroendokrin neopláziákat* (MiNENs). A PanNET-ek hormontermelésüknek megfelelően funkcionálisan aktívak, vagy annak hiányában inaktívak lehetnek. Az aktívak hormon szekréciójuk szerint lehetnek *inzulinómák*, *glukagonómák*, *gasztrinómák*, *VIPómák*, ritkábban szerotonint, ACTH-t, GHRH-t, PTHrP-t, vagy CCK-t termelnek és ezzel összefüggésben hoznak létre paraneopláziás tünetegyüttest (pl. karcinoid szindróma, Cushing-szindróma, hiperkalcémia stb.). A klinikailag inaktív (nem-funkcionáló) PanNET-ek szintén termelhetnek különféle peptid hormonokat és bioaminokat, mint pl. a pankréász polipeptid (PP), szomatosztatin és kromograninok, melyek vagy olyan kis koncentrációban termelődnek, hogy nem okoznak tüneteket, vagy maga a molekula nem hoz létre szindrómát. A legfrissebb adatok szerint a PanNET-ek több mint 60%-a nem-funkcionáló, azaz a klinikailag inaktívak gyakoribbak az aktívaknál. A PanNET-ek mintegy 10-20%-a hereditár szindróma asszociált, leggyakrabban MEN1, von Hippel Lindau (vHL)-szindróma, sclerosis tuberosa, neurofibromatózis 1 és Lynch-szindróma mellett fordulnak elő, de pl. csírasejtes *BRCA2* mutáció is állhat háttérükben. A PanNEC és a MiNEN hormonálisan csak kivételes esetekben aktív és egyáltalán nem társul a fenti szindrómákhoz. Leginkább a metasztázisok okozta tünetek hívják fel rá a figyelmet. A PanNEN-ek osztályozása differenciáltságuk (jól és rosszul differenciált tumorok), a Ki-67 és mitózis indexek alapján történik (G1, G2 és G3). A 2010-ben publikált WHO osztályozás szignifikánsan eltérő túlélést mutató betegcsoportokat különített el, de az azóta keletkezett új adatok a csoportosítás 2017-es módosítását eredményezték. (1) (2. táblázat) Az aktuális osztályozás elkülöníti a jól differenciált, de magas proliferatív aktivitású PanNET G3 és a rosszul differenciált PanNEC (G3) csoportokat részben a prognózisban, részben a genetikai háttér elváltozásokban (pl. MEN1, de TP53, RB-gén mutációk hiánya) mutatott különbségek, illetve hormonális aktivitás és klinikai szindrómákhoz való viszonyban látott eltérések miatt. A 2019-es felülvizsgálat során a felesleges G3 kitélt törölték. A PanNET/NEC elkülönítése, illetve a grading rendszer a prognózis tekintetében hatékony mind a primer tumor, mind pedig a metasztatikus tumorszövet elemzése esetén.

A mellékvesevelő tumorai a főként csecsemő és gyermekkorban előforduló neuroblasztos tumorok csoportjába (*neuroblasztóma*, *kevert ganglioneuroblasztóma*, *noduláris ganglioneuroblasztóma* és *ganglioneuróma*), illetve az inkább felnőtt korra jellemző paragangliómák családjába sorolhatók. Ez utóbbiba a feokromocitóma (más néven *adrenális/intraadrenális szimpatikus paraganglióma*), valamint az extraadrenális kiindulású

szimpatikus/paraszimpatikus paragangliómák sorolhatók. A neuroblasztos tumorok gyakorlatilag egy differenciálódási sort alkotnak, amely a változó mértékű, de egyértelmű malignus biológiai viselkedésű neuroblasztómától (*differenciálatlan, rosszul differenciált és differenciálódó* formák) a jelentős neuroblasztos érést és Schwann-sejtes stromális komponenst mutató *kevert ganglioneuroblasztómán* át az érett, benignus *ganglioneuróma*ig tart. A *noduláris ganglioneuroblasztóma* pedig egy kompozit daganat, amely egy ganglioneuróma vagy kevert ganglioneuroblasztóma talaján kialakult szekunder neuroblasztóma együttese, amelynek viselkedését a stroma-szegény, azaz a neuroblasztóma komponens határozza meg. A mellékvesevelőn kívül a hasüregből, hátsó mediastinumból, a kismedencéből és a fej-nyak régióból kiinduló daganatok a primer vagy metasztatikus tumorszövet miatt kialakult, nem specifikus tünetek (hasi disztenzió, limfadenomegália, hepatomegália) mellett a katekolamin termelés miatt hipertenziót, VIP-termelés miatt WDHA-szindrómát, illetve autoimmun mechanizmusok révén opsoclonus-myoclonus-ataxia szindrómát is létrehozhatnak, mely utóbbiak klasszikus paraneopláziás tünetegyüttesek. A *feokromocitóma* a mellékvesevelő tumora, a *paragangliómák* pedig az extraadrenális szimpatikus (hátsó mediastinalis, retroperitoneális pre- és paravertebrális idegelemek, Zuckermandl-szerv) és paraszimpatikus paraganglionok (glomus tympanicum, jugulare, vagale, caroticum és aorticopulmonale) anatómiai helyein alakulnak ki. Már a korábbi, 2017-ben megjelent, 4. kiadású Endokrin szervek daganataival foglalkozó WHO kiadvány (1) kiemelte, hogy minden *feokromocitóma* és *paraganglióma* potenciálisan malignus viselkedésűnek tekintendő, azaz a benignus és malignus kifejezések használata már nem ajánlott. A dichotom felosztás helyébe a „risk stratification”, azaz kockázatbecslés koncepciója lépett. Több kockázatbecslő rendszert publikáltak már, de még egyiket sem fogadták el széles körben a mindennapi rutin diagnosztikában. Mindkét daganat jellemző módon viszonylag gyakran alakul ki hereditár szindrómák mellett, így a *feokromocitóma* MEN2a és b (RET protooncogen), NF1, vHL, a *paraganglióma* pedig örökletes feokromocitóma/paraganglióma szindróma (csírasejtes szukcinát dehidrogenáz enzim alegységeit kódoló gének: SDHx) vagy vHL szindróma kapcsán. A kompozit *feokromocitóma* és *paraganglióma* ritka daganatok és legtöbbször a neuroblasztos tumorok családjából származik a másik komponens, amelynek az összes tumor térfogat 5%-át el kell érnie. A gyakoribbak a *kompozit feokromocitóma-ganglioneuróma*, *feokromocitóma-ganglioneuroblasztóma* és *feokromocitóma-neuroblasztóma*.

A nem endokrin szervekben kialakuló neuroendokrin tumorok lehetnek epiteliális eredetűek és jól differenciáltak (*neuroendokrin tumor/NET*), epiteliális eredetűek és rosszul differenciáltak (*neuroendokrin karcinóma/NEC*), *kevert nem neuroendokrin-neuroendokrin neopláziák/MiNEN*, illetve nem epiteliális neuroendokrin daganatok, amelyek leginkább *paragangliómák*. Igen ritkán epiteliális-neuronális vegyes daganatok is kialakulhatnak. A NET-ek a fent említett gradálási elvek szerint a G1, G2 és G3 osztályokba sorolhatók. Előfordulhatnak a felső és alsó légutakban (*típusos és atípusos karcinoid*), a GIT-ben (főként vékonybél, gyomor, ileocecalis régió), az urogenitális tractusban (vese, ovárium), az emlőben és a bőrben. A nem endokrin szervekben kialakuló NET-ek döntő többsége low grade (G1-G2), a leggyakoribb a tüdő előfordulás. A bronchus karcinoidok előfordulása a tüdődaganatok esetén 1-2 %-ra tehető, melynek 80 – 90 %-a típusos, míg 10 - 20 %-a atípusos karcinoid. A nagysejtes neuroendokrin tüdőkarcinóma előfordulási aránya ugyancsak 1 - 2 %. A high grade NET (NET G3) ritka, kevesebb, mint a tumorok 10%-a és főként a tüdőszban, a gyomorban és a vastagbélben fordulnak elő. Az aktív hormon szekréció viszonylag ritka (karcinoid, Zollinger-Ellison, inzulinóma szindróma, ektópiás ACTH szindróma), és leginkább a térfoglaló jelleg hívja fel a figyelmet a növekvő daganatra. A daganatok etiológiája – a gyomor enterokromaffin-szerű (ECL)-sejtes, hipergasztrínémia-asszociált neuroendokrin tumora kivételével- nem ismert. Bizonyos hereditár szindrómákban (MEN1, vHL és NF1) mellkasi, felső légúti NET-ek megjelenhetnek. A NEC-k lehetnek kis- és nagysejtesek (pl. a tüdőben-SCLC) és nagysejtesek. A bőr neuroendokrin karcinómája a *Merkel sejtes karcinóma*. (1)

1. táblázat Neuroendokrin daganatok osztályozása* (1)

A hipofízis elülső lebeny tumorai (PitNET/adenoma)	
	Szomatotróp PitNET/adenóma
	Szomatomammotróp PitNET/adenóma
	Laktotróp PitNET/adenóma
	Tireotróp PitNET/adenóma
	Érett plurihormonális PIT1 lineage PitNET/adenóma
	Éretlen PIT1-lineage PitNET/adenóma
	Acidofil összejtes PitNET/adenóma
	Kevert szomatotróp-laktotróp PitNET/adenóma
	Kortikotróp PitNET/adenóma
	Gonadotróp PitNET/adenóma

	Null-sejtes PitNET/adenóma
	Plurihormonális PitNET/adenóma
	Multiplex szinkron PitNET/adenómák
	Metasztatizáló PitNET
A pajzsmirigy	
	Medulláris pajzsmirigy karcinóma (MTC)
	Kevert medulláris-folliculáris hám eredetű pajzsmirigy karcinóma
A mellékpajzsmirigy	
	Mellékpajzsmirigy adenoma
	Mellékpajzsmirigy lipoadenóma
	Atípusos mellékpajzsmirigy tumor
	Mellékpajzsmirigy karcinóma
A neuroendokrin pankreász	
	Neuroendokrin tumorok (PanNET)
	Nem-funkcionáló (nem-szindrómás) neuroendokrin tumorok
	Inzulinóma
	Glukagonóma
	Szomatosztatinóma
	Gasztrinóma
	VIPóma
	Szerotonin-termelő tumorok karcinoid szindrómával vagy anélkül
	Más pankreatikus neuroendokrin tumorok ektópiás hormonszekrécióval
	Neuroendokrin karcinómák (PanNEC)
	Pankreász neuroendokrin karcinóma
	Kevert neuroendokrin-nem-neuroendokrin neopláziák (MiNENs)
	Kevert duktális adenokarcinóma-neuroendokrin neoplazma
	Kevert acináris neuroendokrin karcinómák
A mellékvese velő tumorai és az extraadrenalis paragangliómák	
	Neuroblasztos tumorok
	Neuroblasztóma
	Ganglioneuroblasztóma, intermixed
	Ganglioneuroblasztóma, nodular
	Ganglioneuróma
	Paraganglióma és feokromocitóma
	Feokromocitóma
	Szimpatikus paraganglióma
	Paraszimpatikus paraganglióma
	Kompozit paraganglion tumorok
	Kompozit feokromocitóma
	Kompozit paraganglióma
Neuroendokrin tumorok a nem-endokrin szervekben	
	Neuroendokrin tumorok (NET)
	Neuroendokrin tumor
	Neuroendokrin karcinóma (NEC)
	Kissejtes neuroendokrin karcinóma

	Nagysejtes neuroendokrin karcinóma
	Merkel-sejtes karcinóma
	Kevert neuroendokrin neoplazma
	Kevert neuroendokrin-nem-neuroendokrin neoplazma (MiNENs)
	Paraganglióma-szerű NEN
	Kompozit gangliocitóma/neuróma és neuroendokrin tumor (CoGNET)
	Cauda equina neuroendokrin tumor (korábban paraganglióma)

*Az 1. Táblázat, illetve a patológiai összefoglaló a WHO 2017-ben kiadott neuroendocrín tumorok klasszifikációján alapul (1), de az újabb irodalmi adatokat, illetve nevezéktani javaslatokat és az ezek kapcsán bevezetendő módosításokat is tartalmazza. Az új beosztás várhatóan 2022-ben kerül publikálásra.

2. táblázat A pankreász neuroendokrin tumorai, WHO 2017 (1)

WHO 2017	Mitózisok/10 NNL*	Ki-67 Index
Jól differenciált (PanNET)		
PanNET G1	< 2	< 3
PanNET G2	2–20	3–20
PanNET G3	> 20	> 20
Roszul differenciált (PanNEC)		
PanNEC, kissejtes és nagysejtes típusok	> 20	> 20
MiNEN*		

*MiNEN: a nem-neuroendokrin komponens lehet adeno-, laphám vagy acinussejtes karcinóma. Az eset akkor MiNEN, ha a nem-neuroendokrin komponens a tumor legalább 30%-át adja. NNL = nagy nagyítású látótér.

2. Rövidítések

68Ga-SSA-PET/CT:	68-galliummal jelzett szomatosztatin analógokkal végzett PET/CT vizsgálat
AC:	atípusos karcinoid
ACTH:	adrenokortikotrop hormon
AT:	atípusos karcinoid
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRCA2:	breast cancer gene 2
CCK:	kolecisztokinin
CT:	komputertomográfia
DCR:	disease control rate
DOPA:	dihidroxifenilalanin
EANM:	European Association of Nuclear Medicine
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
ENETS:	European Neuroendocrine Tumor Society
EPAS1:	endothelial PAS domain protein 1
ESMO:	European Society for Medical Oncology
EURACAN:	European Reference Network on Rare Adult Cancers
FDG:	fluoro-deoxy-glükóz
FH:	fumarát-hidratáz
Ga:	gallium

GFR:	glomeruláris filtrációs ráta
GHRH:	gonadotropin-releasing hormon
GIT:	gasztrointesztinális traktus
HIF2A:	hypoxia-inducible factor 2 α
I:	jód
IAEA:	International Atomic Energy Agency
In:	indium
IFN-α:	interferon- α
iv.:	intravénás
Lu:	lutécium
MEN2a és MEN2b:	multiplex endokrin neoplázia 2a és 2b
MIBG:	meta-jodobenzilguanidin
MiNEN:	kevert neuroendokrin nem-neuroendokrin neoplázia
mOS:	median overall survival, a teljes túlélés mediánja
mPFS:	median progression free survival, a progressziómentes túlélés medián értéke
MR:	mágneses rezonancia vizsgálat
MTC:	medulláris pajzsmirigy karcinóma
MWA:	mikrohullámú abláció
NANETS:	North American Neuroendocrine Tumor Society
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NEC:	neuroendokrin karcinóma
NEAK:	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
NEN:	neuroendokrin neoplázia
NET:	neuroendokrin tumor
NF1:	neurofibromatosis 1-es típusa
NYHA:	New York Heart Association
OEP:	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
ORR:	overall response rate, teljes válaszadási arány
PanNEC:	pankreász neuroendokrin karcinóma
PanNEN:	pankreász neuroendokrin neoplázia
PanNET:	pankreász neuroendokrin tumor
PET:	pozitron emissziós tomográfia
PitNET:	pituitary neuroendocrine tumor, hipofízis neuroendokrin tumor
PPGL:	feokromocitóma és paraganglióma
PRRT:	peptid receptor radioterápia
PTH:	parathormon
PTHrP:	parathyroid hormone-related protein
RET:	rearranged during transfection
RFA:	rádiófrekvenciás abláció
SD:	stable disease, stabil betegség
SDHB:	szukcinát-dehidrogenáz B-alegység
SIRT:	selective internal radiation therapy
SNMMI:	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

SPECT:	single photon emission computed tomography
SRS:	szomatosztatin receptor szcintigráfia
SSA:	szomatosztatin analóg
SSR	szomatosztatin receptor
SSR-PET/CT:	szomatosztatin receptor-alapú PET/CT vizsgálat
TACE:	transzarteriális kemoembolizáció
TAE:	transzarteriális embolizáció
TARE:	transzarteriális radioembolizáció
Tc:	technécium
TC:	típusos karcinoid
vHL-szindróma:	von Hippel Lindau-szindróma
VIP:	vasoactive intestinal peptide
WDHA-szindróma:	watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria syndrome
WHO:	World Health Organization
Y:	ittrium

3. Bizonyítékok szintje

Tekintve, hogy jelen irányelv nagyban támaszkodik a European Society for Medical Oncology (ESMO) neuroendokrin tumorokról szóló irányelveire (1. lejjebb), az azokban használt beosztás került átvételre (2).

I	Legalább egy nagy, randomizált, ellenőrzött vizsgálatból, jó módszertani minőséggel (alacsony torzítási lehetőség) vagy jól lefolytatott, heterogenitás nélküli randomizált vizsgálatok metaanalíziséből származó bizonyítékok
II	Kis randomizált vizsgálatok vagy nagy randomizált vizsgálatok torzítás gyanújával (alacsonyabb módszertani minőség), vagy ezen vizsgálatok metaanalízise, vagy kimutatható heterogenitású vizsgálatok
III	Prospektív kohorsz vizsgálatok
IV	Retrospektív kohorsz vizsgálatok vagy esetkontroll vizsgálatok
V	Kontrollcsoport nélküli vizsgálatok, eseteírások, szakértői vélemények

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolásánál szintén a European Society for Medical Oncology neuroendokrin tumorokról szóló irányelveiben használt beosztás került átvételre (2).

A	Erőteljes bizonyíték a hatékonyságra, jelentős klinikai haszonnal, erősen ajánlott
B	Erős vagy mérsékelt bizonyíték a hatásosságra, de korlátozott klinikai haszonnal, általában ajánlott
C	A hatásosságra vagy az előnyökre vonatkozó elégtelen bizonyíték nem haladja meg a kockázatot vagy a hátrányokat (mellékhatások, költségek stb.), választható/nem kötelező
D	Mérsékelt bizonyíték a hatástalanságra vagy a kedvezőtlen kimenetelre, általában nem ajánlott
E	Erős bizonyíték a hatástalanságra vagy a kedvezőtlen kimenetelre, soha nem ajánlott

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A neuroendokrin daganatok az összes humán daganat mintegy 5%-át képezik. A betegség incidenciáját a legtöbb szerző 2-5 beteg/100.000 lakos között adja meg. A betegség felismerésekor a betegek fele már előrehaladott (lokálisan irrezekábilis vagy kiterjedten metasztatikus) stádiumban van. Végleges gyógyulásra esély csak a korai stádiumban felismert és sebészileg eltávolítható neuroendokrin daganat esetén van. A sebészileg nem gyógyítható betegek kezelésére napjainkban Magyarországon csaknem mindegyik, világszerte elfogadott gyógyszeres kezelési mód elérhető. Bár az egymást követő, vagy akár kezdettől kombinációban alkalmazott gyógyszeres

kezelések lassítják a daganatos betegség progresszióját, előbb-utóbb kimerülnek a gyógyszeres kezelés lehetőségei. Ekkor már csak a radionuklid terápiás módszerek nyújthatnak segítséget. A PRRT a hazai betegek számára – számos más európai országot is megelőzve – 2005 óta egyedi méltányossági alapon, társadalombiztosítási támogatással, külföldön volt elérhető. A kezdeti években évi 2-5, az utóbbi években évi 30-40 kérelem érkezett az OEP-hez, illetve NEAK-hoz, amelyek túlnyomó többsége befogadásra került. Jelenleg a PRRT magyarországi alkalmazásának küszöbén állunk.

A neuroendokrin tumoros betegek ellátása az onkológia és társszakmáinak szuperspecializált ágát képezi. Hazánkban az első lépéseket a szuperspecializáció irányába néhány onkológiai és endokrinológiai osztály tette meg, a 2000-es évek első évtizedében. Ezek az osztályok megszervezték a diagnosztikus és terápiás társszakmákkal (patológia, radiológia, nukleáris medicina, sebészet, intervenciós radiológia, stb.) való szoros együttműködést. Ezen osztályok munkatársai számos hazai szaklapban jelentették meg a gyorsan fejlődő szubspecialitás legfontosabb diagnosztikus és terápiás ismereteit (3-8).

A metasztatikus feokromocitómák, illetve paragangliómák (PPGL) diagnosztikus és terápiás megközelítése sok hasonlóságot mutat a neuroendokrin tumoros betegek ellátásával (8), mindkét területen kiemelt fontosságú a nukleáris medicina diagnosztikus és terápiás ágaival való jó együttműködés. Mindkét tumortípus esetében fontos a laboratóriumi, és ezen belül is a genetikai laboratóriumokkal való szoros kooperáció.

A téma hazai helyzetének tárgyalásakor ki kell emelni, hogy az itt tárgyalt betegcsoportok megfelelő kezeléséhez ma már több hazai intézményben is rendelkezésre áll egy kellően felkészült szuperspecializált csapat (endokrin onkoteam).

Az elmúlt években, évtizedekben a neuroendokrin tumorok diagnosztikájában a hibrid technológia (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR) elterjedése, új radiofarmakonok (pl. 68-Ga-jelölt szomatosztatin analógok, 18F-DOPA) megjelenése szenzitívebb és pontosabb diagnosztikát tett lehetővé. A neuroendokrin tumorok kezelésében is megjelentek új terápiás hatóanyagok (pl. 90-Y- vagy 177Lu-jelölt szomatosztatin analógok), terápiás eljárások (SIRT), melyek a betegek életminőségét és túlélését javítják. A neuroendokrin tumorokról szóló ismereteink dinamikus bővülése indokolja, hogy a hazai gyakorlat egységesítése és a rendelkezésre álló források racionális felhasználása érdekében egészségügyi szakmai irányelvekben rögzítsük a kiforrott ismereteket, jelen esetben a nukleáris medicina szemszögéből.

Az új módszerek diagnosztikus és terápiás használatával külföldön több tapasztalat gyűlt össze, míg Magyarországon egy részük eddig még nem került befogadásra, vagy nem nyert szélesebb körű alkalmazást. Ezért jelen egészségügyi szakmai irányelv nem önálló fejlesztésű, hanem a nukleáris medicina módszereinek az aktuális nemzetközi diagnosztikai és a terápiás algoritmusokra vonatkozó irányelvekkel történő harmonizálására irányul. Ahol szükséges, ott az egészségügyi szakmai irányelv rámutat az előrelépés lehetséges irányaira.

2. Felhasználói célcsoport

Ellátók: a neuroendokrin tumoros betegek felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása során ellátást nyújtó minden, a magyarországi progresszív betegellátás valamennyi szintjén tevékenykedő – a korábban az érintett ellátók köre pontnál nevesített – egészségügyi ellátók.

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

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

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

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más, érvényben lévő hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Sundin A., Arnold R., Baudin E. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging ENETS Neuroendocrinology. 2017;105(3):212-244. Doi: 10.1159/000471879 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355596/
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Pavel M., Öberg K., Falconi M. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ESMO Ann Oncol. 2020 Jul;31(7):844-860. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272208/
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Shah M., Benson A., Lurie R. et al. NCCN Guidelines Version 3.2021 Neuroendocrine and Adrenal Tumors NCCN 3.2021 https://www.nccn.org/guidelines/category_1
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Bozkurt M., Virgolini I., Balogova S. et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA EANM Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(9):1588-1601 Doi: 10.1007/s00259-017-3728-y https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28547177/
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Rinke A., Wiedenmann B., Auernhammer C. et al. Practice guideline neuroendocrine tumors – AWMF-Reg. 021-27 AWMF Z Gastroenterol. 2018 Jun;56(6):583-681. Doi: 10.1007/s00259-017-3728-y https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29890561/
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Hicks R., Kwekkeboom D., Krenning E. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues ENETS Neuroendocrinology. 2017;105(3):295-309. Doi: 10.1159/000475526 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28402980/
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Hope T., Bodei L., Chan J. et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy NANETS/SNMMI J Nucl Med. 2020 Feb;61(2):222-227 Doi: 10.2967/jnumed.119.240911. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015164/

Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Zaknun J., Bodei L., Mueller-Brand J. et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours IAEA, EANM, SNMMI Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 May;40(5):800-16. Doi: 10.1007/s00259-012-2330-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23389427/
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Taïeb D., Hicks R., Hindié E. et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma EANM, SNMMI Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Sep;46(10):2112-2137. Doi: 10.1007/s00259-019-04398-1 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254038/
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Fassnacht M., Assie G., Baudin E. et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ESMO, EURACAN Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1476-1490 Doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861807/
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Fishbein L., Del Rivero J., Else T. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and NANETS Pancreas. 2021 Apr 1;50(4):469-493 Doi: 10.1097/MPA.0000000000001792 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33939658/
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Giammarile F., Chiti A., Lassmann M. et al. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy EANM Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 May;35(5):1039-47. Doi: 10.1007/s00259-008-0715-3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274745/
Szerző(k): Cím: Tudományos szervezet: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Giammarile F., Bodei L., Chiesa C. et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds EANM Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Jul;38(7):1393-406. Doi: 10.1007/s00259-011-1812-2 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21494856/

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE**1. A neuroendokrin daganatok képalkotó vizsgálmódszerei, a nukleáris medicinai vizsgálatok helye a képalkotásban**

A neuroendokrin daganatok túlnyomó többsége jól differenciált és lassan növekszik, csak kisebb részük mutat klinikailag agresszív viselkedést. A NET-ek különféle metabolikusan aktív anyagokat (hormonokat és aminokat) termelhetnek (funkcionáló tumorok), amelyek különböző klinikai szindrómákhoz vezethetnek. Többségük azonban nem funkcionáló tumor, és vagy lokálisan előrehaladott állapotban, helyspecifikus tüneteket okozva, vagy távoli áttétekkel (főként a májban) kerül diagnosztizálásra. A tumornövekedés, a szekréciós kapacitás és az anatómiai lokalizáció különböző jellegzetességei tükröződnek a különböző NET-ek klinikai megjelenésének nagy variabilitásában. Következésképpen a diagnosztikai eljárások és a képalkotó módszerek megválasztása nagymértékben függ attól, hogy a beteg milyen daganattal és milyen stádiumban kerül diagnosztizálásra. Ezért számos szempontot figyelembe kell venni, hogy a megfelelő képalkotó eljárást lehessen kiválasztani a primer daganat kimutatására, a lokális kiterjedés és a szomszédos anatómiai struktúrákhoz való viszony megítélésére, a regionális és távoli metasztázisok kimutatására, a tumoros szövet(ek) szomatoszatin receptor- vagy MIBG-pozitivitásának értékelése, a terápia monitorozása, valamint a recidívák kimutatására (9).

Komputertomográfia (CT):

Az elsődleges képalkotó eljárás a neuroendokrin tumorok diagnózisához, stádiumbesorolásához, követéséhez és a terápia monitorozásához a kontrasztanyagos komputertomográfias vizsgálat (CT) a nyaki, és a mellkas-has-kismedencei régiókról, beleértve a máj 3 fázisú vizsgálatát is. A nyirokcsomók CT vizsgálattal való megítélése azonban nehézkes a nem megfelelő méretkritériumok miatt (rövid tengelyátmérő), és gyakran nem kerülnek felismerésre a csontmetasztázisok.

Mágneses rezonancia vizsgálat (MR):

A kontrasztanyagos mágneses rezonancia vizsgálat (MR) előnyösebb a máj, a hasnyálmirigy, az agy és a csontok vizsgálatában, mint a CT. Az MR vizsgálat alkalmával a kis tüdőáttétek azonban rejtve maradhatnak. Az MR a CT-nél kevésbé alkalmas kiterjedt testterületek vizsgálatára a hosszabb vizsgálati idő miatt. Mivel azonban az MR vizsgálat nem teszi ki a páciens sugárzásnak, a kontrasztanyaghalmozás dinamikája több időpontban is leképezhető (dinamikus MR). Számos központban korlátozott elérhetősége miatt az MR-t korábban főként akkor használták, amikor a CT vizsgálat nem hozta meg a kellő eredményt. Ez az elmúlt néhány évben megváltozott, és az MR-t gyakrabban alkalmazzák első vonalbeli képalkotásként.

Ultrahang (UH):

Az ultrahang széles körben elterjedt, könnyen hozzáférhető eljárás, melynek a neuroendokrin daganatos betegek vizsgálatában is fontos szerepe van. Gyakran hasi ultrahangvizsgálat alkalmával kerülnek felismerésre a májmetasztázisok, illetve a kontrasztanyagos UH kiválóan alkalmas a CT/MR-n látott, kétséges májelváltozások jellemzésére. Az UH vezérelt biopszia nagyon hasznos eljárás a szövettani diagnózis felállításához. Az UH azonban nem ad megbízható képet a mellkasi és a csont léziókról, amelyeknél ezért CT-vezérelt biopsziát alkalmaznak. Az intraoperatív UH megkönnyíti a hasnyálmirigy és a máj elváltozásainak kimutatását.

Endoszkópos ultrahang:

Az endoszkópos UH a legérzékenyebb módszer a hasnyálmirigy NET-ek diagnosztizálására, és emellett lehetővé teszi a biopsziát is. Az endoszkópos UH az ajánlott képalkotó vizsgálat a kis pankreász NET-ek diagnosztikájában, amelyek nem mutathatók ki más noninvazív módszerekkel. Különösen hasznos inzulinómák és gasztrinómák kimutatására is. Ezenkívül az endoszkópos UH lehetővé teszi a megfelelő méretű biopszia vételét (akár 85%-os hatékonysággal) a Ki-67 index értékeléséhez. Jól korrelál a sebészeti minta értékelési eredményeivel (akár 84%). További előnyök közé tartozik az endoszkóposan vezérelt tumor abláció lehetősége, előny az is, hogy alkalmas a cisztás elváltozások kimutatására kis daganatokban, a helyi-regionális stádium meghatározására, beleértve a metasztatikus eltéréseket és a tumor kapcsolatát a hasnyálmirigy vezetékkel. Az endoszkópos UH hasznos a genetikai szindrómákban, például MEN1-ben és VHL-ben szenvedő betegek vizsgálatában, valamint a tünetmentes, de mutációt hordozók szűrésében is. A kontrasztos endoszkópos UH segít a kis daganatok azonosításában, és lehetővé teszi a hipervaszkuláris, jól differenciált pankreász NET megkülönböztetését a ductalis adenocarcinomáktól és pankreász NEC-től, melyek jellemzően hipovaszkuarizáltak (10).

Nukleáris medicina, funkcionális képalkotó módszerek:**Szomatosztatin-receptor alapú képalkotás:**

A szomatosztatin egy olyan peptidhormon, amely az emberi szervezetben számos szervben, szövetben megjelenik, különösen a központi és perifériás idegrendszerben, az endokrin mirigyekben, az immunrendszerben és a gyomor-bél traktusban. Ezekben a szövetekben a szomatosztatin hatását membránhoz kötött receptorok közvetítik, amelyeknek 5 típusa van (sstr1–sstr5) (11, 12). A 2-es és az 5-ös altípus rendelkezik nagyobb, a 3-as altípus kisebb affinitással a kereskedelembe kapható szintetikus oktapeptid oktreotidhoz. A szomatosztatin receptorok számos normális emberi szövetben expresszálódnak, beleértve az agyat, az agyalapi mirigyet és a gyomorbélrendszert, hasnyálmirigyet, pajzsmirigyet, lépét, vesét, immunsejteket, ereket és perifériás idegrendszert (13-16). A szomatosztatin receptorokat számos humán neopláziában azonosították. A szomatosztatin receptorok előfordulási gyakorisága és sűrűsége különösen a gasztroenteropankreatikus NET-ekben, a bronchopulmonális karcinoidokban, az agyalapi mirigy adenómában, a feokromocitómában, a paragangliómában, a neuroblasztómában, a medulláris pajzsmirigyrákban és a kissejtes tüdőkarcinómában magas (17). Az idegrendszer daganatai, elsősorban a meningeóma és a medulloblasztóma, szintén gyakran mutat szomatosztatin receptor expressziót. Ezenkívül vannak olyan daganatok, amelyekről nem ismert, hogy endokrin vagy neurális sejtekből származnának, de mégis expresszálnak szomatosztatin receptorokat, pl. a limfóma, emlőrák, vesesejtes rák, hepatocelluláris rák, prosztatarák, szarkóma és gyomorrák. A szomatosztatin-receptorok expressziója nem tumorspecifikus jellemző, és bizonyos nem daganatos elváltozások is expresszálhatnak szomatosztatin-receptorokat, például szarkoidózisban az aktív granulomák és ízületi gyulladások aktív rheumatoid arthritisben (18).

A szomatosztatin-receptor alapú képalkotás jelentősége kettős: először is a szomatosztatin receptor szcintigráfia (SRS), és még inkább a 68-galliummal (68-Ga) jelölt szomatosztatin analógok felhasználásával végzett PET/CT vizsgálatok általában több további metasztázist is feltárnak a hagyományos radiológiai módszerekhez (CT/MR) képest (11, 19-21). Másodszor, a daganatos szövetek szomatosztatin-receptor expressziójának igazolása alkalmassá teszi a pácienszt peptid receptor radionuklid terápiára.

A szomatosztatin-receptor alapú képalkotást kezdetben 123I-jelöléssel végezték, majd a módszer alappillére sokáig a **111In-pentetreotiddal** végzett szomatosztatin receptor szcintigráfia (SRS) volt. Az 111In-pentetreotid az Európai Unió minden országában, és nemzetközileg is elfogadott és javasolt radiofarmakon, azonban több országban, mint ahogy Magyarországon is lehetőség van technéciummal jelölt radiofarmakon, a **99mTc-EDDA/HYNIC-TOC** alkalmazására. A két vizsgálat közötti legnagyobb különbség, hogy az 111In-pentetreotid a képalkotáshoz szuboptimális, közepes nagyságú energiával rendelkező radionuklidot, míg a 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC a nukleáris medicina egyik ideális bázisizotópját (99m-technécium) tartalmazza. A 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC az 111In-pentetreotiddal szemben előnyösebb. A 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC bármikor hozzáférhető és a könnyebb lézió-detektáláshoz szükséges magasabb tumor/háttér aránnyal rendelkezik (22-24). A vizsgálatok a 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC szenzitivitását 80-89%, a specificitását 80-92% közé teszik (25, 26). Az 111In-pentetreotid drágább, elérhetősége körülményesebb, a 111In-pentetreotid-szcintigráfia (beleértve a SPECT-et is) érzékenysége a NET kimutatásában általában 60-80%, a specificitása pedig 92-100% közötti (21, 27, 28).

A **68-galliummal jelölt szomatosztatin analógokkal (68Ga-SSA) végzett PET/CT vizsgálat** azonban egyre több központban váltotta fel a SRS-t a nagyobb diagnosztikai pontosság és az alacsonyabb sugárdózis miatt. Bár a három leggyakrabban használt szomatosztatin-analóg, a 68Ga-DOTATOC (DOTA-oktreotid), -DOTANOC (DOTA-NaI3- oktreotid), -DOTATATE (DOTA-oktreotát) eltérő affinitást mutat a szomatosztatin receptorok különböző altípusaihoz, a kutatások azt mutatják, hogy alapvetően egyenértékűek a neuroendokrin tumorok képalkotásában (29, 30). A pozitronemissziós tomográfia előnye a SPECT/CT-hez képest, hogy rövidebb leképezési idő alatt jobb térbeli felbontású képeket eredményez, azonban a 68-galliummal jelölt radiofarmakon előállítása és a radioizotóp rövid felezési ideje (67,7 perc) a vizsgálat elérhetőségét korlátozza. Az irodalmi adatok alapján a heterogén neuroendokrin daganatos betegpopulációban ennek a vizsgálati eljárásnak a legmagasabb az érzékenysége (95–100%) (19, 31). A nemzetközi ajánlások a módszert a legtöbb neuroendokrin neopláziában jelenleg az elsőként választandó funkcionális vizsgálatként javasolják. Európai törzskönyvvel rendelkező farmakon az edotreotid, ennek radioaktív jelölésére is rendelkezésre állnak Európában törzskönyvezett gallium-generátorok. Hazánkban nem elérhetőek ezek a vizsgálatok (32).

Bár az eddig rutinszerűen használt radiofarmakonok a szomatosztatin receptor agonistáiként működnek, a közelmúltban néhány antagonistá hatású radiopeptidet is bemutatnak. Korlátozott mennyiségű adat áll még rendelkezésre az SSR-antagonista radiopeptidekről, azok alapján azonban úgy tűnik, hogy hatékonyabban

lokalizálhatják a neuroendokrin tumorokat, mivel nagyobb számú kötőhelyet képeznek a tumoros sejteken (gyakorlatilag az összes altípuson) és stabilabb kötődést mutatnak (33). A klinikai gyakorlatban még ezek a radiofarmakonok nem érhetőek el.

A szomatostatin-receptor alapú képalkotásnak a tumor stádium-meghatározásának, a preoperatív képalkotásnak és az restagingnek is a részét kell képeznie, amelyhez elsősorban a ⁶⁸Ga-DOTA-szomatostatin analóg PET/CT vizsgálat javasolt, amely lényegesen pontosabb, mint a szomatostatin receptor szcintigráfia. A szomatostatin-receptor alapú képalkotás megkönnyíti a legtöbb neuroendokrin tumoros elváltozás diagnosztizálását, legyen szó akár nyirokcsomó-, csont- vagy májmetasztázisokról, peritoneális léziókról vagy primer vékonybél-daganatok detektálásáról.

18F-fluoro-deoxi-glükóz (FDG) PET/CT vizsgálat:

A 18F-fluorral jelölt fluoro-deoxi-glükóz a glükózzanszporterekkel keresztül jut be a sejtekbe, ahol foszforilálódik. Az FDG-6-foszfát azonban megreked a sejtekben, mert nem tud metabolizálódni, és a sejtekből sem tud kijutni. Ez a biokémiai folyamat teszi lehetővé a fokozott glükózfelvételű daganatok PET-leképezését.

A 18F-FDG-PET/CT a neuroendokrin daganatok esetében, a már dedifferenciálódó, rosszabb prognózisú betegségek pontosabb tisztázásában használható. A magasabb proliferációs ráta (Ki-67) esetén a sejtek szomatostatin receptor expressziója általában csökken, és ennek következtében a tumor aktivitásfelvétele is alacsonyabb a szomatostatin receptor alapú képalkotás során (24, 34). A 18F-FDG-PET/CT-vel végzett vizsgálatoknál a helyzet általában fordított, és a léziók általában egyre FDG-avidabbá válnak magasabb proliferációs ráta esetén. A high-grade NET-ek, különösen a neuroendokrin karcinómák esetében ezért a 18F-FDG-PET/CT előnyben részesítendő. A vizsgálat emellett prognosztikai információkat is szolgáltat, ugyanis a léziók FDG-aviditása rosszabb prognózisa utal (9).

A szomatostatin receptor alapú képalkotó vizsgálatokon és 18F-FDG-PET/CT vizsgálaton átesett betegeken végzett tanulmányok azt mutatják, hogy a módszerek kiegészítik egymást és növelik az érzékenységet (24, 35). Az optimális kettős nukleáris képalkotási stratégiát csak néhány központban alkalmazzák. Érdekes módon a közelmúltban végzett tanulmányok kimutatták, hogy a low-grade NET-ek némelyike szintén FDG-avid, és a tumor FDG-halmozásának prognosztikai jelentősége van. (36, 37).

18F-dihidroxifenilalanin (DOPA) PET/CT vizsgálat:

A szomatostatin-receptor alapú képalkotáson túl a nukleáris medicinai eljárások más biológiai folyamatok in vivo képalkotását is lehetővé teszik, amelyek a NET-k vizsgálatában alkalmazhatóak. (38-40). Egyes neuroektodermális szövetekből kiinduló tumorok igen gazdag katekolamin-anyagcserével is rendelkezhetnek, ami egy újabb alternatívát jelent e daganatok képi megjelenítésében és kezelésében. Az egyik ilyen, hazánkban is elérhető tracer a 18F-dihidroxifenilalanin (DOPA). A 18F-DOPA az endogén katekolaminok prekursora, melyet bizonyos neuroendokrin daganatok speciális transzportfehérjék és enzimek segítségével felvesznek és beépítenek az aminosav-szintézisükbe.

A 18F-DOPA-PET/CT indikációi között leggyakrabban a feokromocitóma és a paraganglióma szerepel, azonban kimutatottan jó érzékenységgel detektál kóros léziókat medulláris pajzsmirigyrákban és egyéb szomatostatin-receptor-negatív neuroendokrin tumorok esetében is (41-43). A 18F-DOPA az ¹¹¹In-pentetreotid és az 18F-FDG-PET/CT vizsgálatokhoz képest pontosabb diagnózist adott, különösen a vékonybél eredetű NET-eknél (44). Ez az anyag kiváló képminőséget biztosít, azonban nem ad információt a szomatostatin receptor expresszióról.

A 18F-DOPA-PET/CT vizsgálat magas specificitása azzal magyarázható, hogy csak a neuroendokrin sejtek képesek felvenni, dekarboxilálni és tárolni az aminosavakat és aminjaikat, ami kevés álpozitív 18F-DOPA-PET/CT-lelethez vezet.

A 18F-DOPA-PET/CT esetén a vizsgálat álnegatív eredményt adhat, ha a léziók mérete kicsi, vagy a tumor dedifferenciálódott. Genetikai tényezők is befolyásolhatják a 18F-DOPA felvételét paragangliómában. A szukcinát-dehidrogenáz B-alegység (*SDHB*) génmutációi extra-adrenális paragangliómát eredményezhetnek, amelyben a 18F-DOPA-PET/CT alacsonyabb érzékenységet mutat, mint a nem *SDHB*-mutációval járó elváltozásokban (43).

123I (vagy 131I)-meta-jodobenzilguanidin (MIBG) szcintigráfia:

A meta-jodobenzilguanidin (MIBG) szintén a fokozottabb katekolamin-anyagszere alapján alkalmas a neuroendokrin tumorok megjelenítésére, a noradrenalinval fennálló szerkezeti hasonlóság miatt aktív transzport révén bejut, majd felhalmozódik a NET-ekben (41, 45).

A 18F-DOPA-PET/CT-hez hasonlóan elsősorban a katekolaminokat, illetve metabolitjaikat szintetizáló daganatok (feokromocitóma, paraganglióma) diagnosztikájában használható képalkotó módszer. Az MIBG legfontosabb tulajdonsága, a szomatosztatinreceptor analógokhoz hasonlóan, hogy teranosztikum, tehát a léziók funkcionális aktivitásának megítélésében és a radionuklid terápiák tervezésében (131I-MIBG-terápia) nyújt nélkülözhetetlen segítséget (41).

A 123I-MIBG szcintigráfia – a 18F-DOPA-PET/CT-hez hasonlóan – *SDHB* génmutációja esetén kevésbé szenzitív, ezért ebben a betegcsoportban elsősorban a 18F-FDG-PET/CT-t és a szomatosztatinreceptor alapú vizsgálatokat kell előnyben részesíteni (46).

További tracer(ek):

Inzulinóma esetében, különösen a jóindulatú változatnál, amely gyakran alacsony szomatosztatinreceptor expresszióval rendelkezik, a glukagonszerű peptidreceptor-1-hez kötődő ligandok (GLP-1R imaging, 68Ga-NOTA-Exendin-4 PET/CT) a közelmúltban nagyon érzékenynek bizonyultak (47). Egy prospektív vizsgálat a módszer 97,7%-os szenzitivitásáról számol be. A vizsgálat jelenleg csak kevés, erre specializálódott centrumban hozzáférhető.

Betegtájékoztató, előkészítés és óvintézkedések

Jelenleg vita tárgyát képezi a szomatosztatin analóg gyógyszeres kezelés abbahagyása vagy folytatása a szomatosztatinreceptor alapú képalkotás előtt. Vannak publikált adatok, amelyek i.v. octreotid injekció után a 68Ga-DOTATOC fokozott halmozását mutatják a tumoros léziókban és csökkent felvételét az egészséges szövetekben (48). Ezért nincs szükség a rövid hatású szomatosztatin analóg gyógyszeres kezelés abbahagyására, amennyiben arra szükség van a tünetek kontrollálásához. Azonban a hosszú hatástartamú készítményeket kapó betegeknél a szomatosztatinreceptor alapú képalkotó vizsgálatokat rövidebb a következő injekció beadása előtt célszerű végrehajtani, bár egyes kutatások azt mutatják, hogy a hosszú hatású szomatosztatin analógok sem rontják a tumoros sejtek 68Ga-DOTATOC felvételét, ezáltal a PET/CT vizsgálat értékelhetőségét (49). Szükség esetén a beteg rövid hatású szomatosztatin analógra lehet áttéríteni erre az időre (9).

Ajánlás1

A sugárterhelés csökkentése érdekében a betegeknek jól hidratáltaknak kell lenniük a radiofarmakon beadása előtt és további legalább 1 napig. (V, B) (50)

Ajánlás2

Mivel az 111In-pentetreotid a vesén keresztüli kiválasztása mellett az epével is ürül, a bélben a hasi régió megítélését zavaró aktivitás jelenhet meg, ezért 111In-pentetreotiddal végzett SRS előtt enyhe orális hashajtó adható (a 111In-pentetreotide injekció előtti este és az injekció utáni este), különösen, ha a hasi régió megítélése az elsődleges. Hashajtókra általában nincs szükség, ha SPECT/CT elérhető és a PET/CT vizsgálatok előtt sem. (V, B) (50)

Ajánlás3

A szomatosztatinreceptor alapú képalkotás előtt nincs szükség éhezésre, de 18F-FDG-PET/CT és 18F-DOPA vizsgálat előtt legalább 4 óra, optimális esetben 6 óra éhezés javasolt. (V, B) (50)

Ajánlás4

MIBG-szcintigráfia esetén a pajzsmirigy jódfelvételének blokkolása szükséges, valamint számos gyógyszerinterakciót figyelembe kell venni (részletesen l. később). (V, B) (51)

Ajánlás5

A hemodializált betegek vizsgálatát csökkentett dózissal kell végezni. (V, A) (50)

1.1. A neuroendokrin tumorok képalkotó vizsgálatainak szerepe a klinikum függvényében**1.1.1. A nukleáris medicinai képalkotó eljárások szerepe a neuroendokrin tumorok primer stagingjében****Ajánlás6**

A képalkotó rétegvizsgálatok (CT, MR) mellett szomatostatinreceptor alapú vizsgálat is javasolt minden olyan szövettanilag igazolt, G1 és G2 grádusú, neuroendokrin tumoros beteg primer staging vizsgálatként, akiknél áttétképzés valószínű (vagy már ismert áttétei vannak). (IV, A) (50)

Ajánlás7

A képalkotó rétegvizsgálatok (CT, MR) mellett szomatostatinreceptor alapú vizsgálat nem szükséges azon NET-os betegeknél, akiknél a metasztázis valószínűsége nagyon alacsony: a gyomor NET I. típusa, rektum és appendix NET, amennyiben azok 1 cm alattiak, G1 grádusúak és egyéb rizikófaktor* nem áll fenn. [IV, A] (50)

*Rizikófaktorok, melyek esetén az áttétképzés valószínűsége magasabb:

Gyomor NET I. típus: a daganat érinváziót és/vagy az izomréteg infiltrációját mutatja

Appendix: bázisnál kialakult tumor, a daganat érinváziót mutat és/vagy a subserosát/mesoappendixet több, mint 3,5 mm-re infiltrálja

Rektum NET: a daganat érinváziót és/vagy az izomréteg infiltrációját mutatja (52).

Ajánlás8

Amennyiben lehetséges, a szomatostatinreceptor alapú képalkotást SSR-PET/CT-vel javasolt végezni. [IV, A] (2, 50)

Szomatostatinreceptor alapú képalkotó vizsgálatként SSR-PET/CT vizsgálatot javasolt végezni, amelyhez több olyan radiofarmakon is rendelkezésre áll, amelyek nagy affinitással kötődnek a szomatostatinreceptor 2-es altípusához. Alapvetően a három leggyakrabban használt szomatostatin-analóg, a DOTATATE, DOTATOC és DOTANOC egyenértékű a NET képalkotásában (29, 30).

Egy prospektív, összehasonlító vizsgálatban a gasztrointesztinális NET-ek esetében a 68Ga-SSA-PET/CT egyértelműen jobbnak bizonyult az 111In-pentetreotidhoz, valamint a CT/MR vizsgálatokhoz képest, 95,1, 30,9 és 45,3%-os érzékenységgel (53). Különösen a csontmetasztázisok diagnosztizálása során a 68Ga-SSA-PET/CT szignifikánsan magasabb, 94,1%-os érzékenységet mutatták ki a CT/MR vizsgálatok 12,4%-ához képest. Az 111In-pentetreotiddal végzett szcintigráfia, illetve a morfológiai képalkotó vizsgálatok alapján készített terápiás javaslatban a 68Ga-SSA-PET/CT által nyújtott többletinformáció az esetek 32,8%-ában hozott változást (53).

Mivel az inzulinómák gyakran nem mutatnak SSR expressziót, esetükben az SSR-receptor alapú képalkotás jelentősége nem egyértelmű, még akkor sem, ha az egyes vizsgálatok, bár alacsony esetszámmal, akár 87-90%-os szenzitivitásról számolnak be (54, 55).

Ajánlás9

99mTc-EDDA/HYNIC-TOC-kal, illetve 111In-pentetreotiddal végzett szomatostatinreceptor szcintigráfia abban az esetben javasolt, amikor SSR-PET/CT vizsgálat nem érhető el, akkor is SPECT/CT felvételek készítésével javasolt elvégezni, mert a planáris képalkotáshoz képest szignifikánsan magasabb diagnosztikai pontosságú. (IV, B) (2, 28, 50)

A legújabb SPECT/CT készülékek olyan CT egységet tartalmaznak, amellyel szükség esetén teljes diagnosztikus CT vizsgálat is végezhető. A SPECT/CT bevezetése növelte a vizsgálatból kinyerhető információk körét és mennyiségét, valamint nagyobb diagnosztikai biztonságot nyújt.

Ajánlás10

Szomatostatinreceptor alapú képalkotó vizsgálat elvégzése javasolt – ideálisan SSR-PET/CT-vel – jól differenciált G3 neuroendokrin tumor esetén legalább egyszer, mert ebben az alcsoportban a magas proliferációs ráta ellenére gyakran van még SSR-expresszió, így a vizsgálatnak terápiás következménye lehet. (IV, C) (50)

Kutatások alátámasztották, hogy a G3 NET jobb prognózissal bír, mint a G3 NEC. Ugyan még mindig nincs egyértelmű konszenzus a G3 NET-es betegek kezelésével kapcsolatban, amennyiben a G3 NET szomatostatinreceptort expresszál, felmerül PRRT lehetősége, ezért érdemes minden G3 neuroendokrin tumoros beteget legalább egyszer SSR-alapú képalkotóval megvizsgálni.

Az SSR-alapú képalkotásnak olyan tumoros betegeknél is lehet értelme, akiknél a G3 NEC lassú, diszkrét növekedést mutat, vagy platinabázisú terápiára nem reagál, mert a vizsgálat ritkán terápiás következménnyel bírhat (34, 56).

Ajánlás11

18F-FDG-PET/CT vizsgálat elvégzése G1/2 NET-es betegek esetén is indokolt lehet, mert a vizsgálat prognosztikus többletinformációval bírhat, továbbá bizonytalan lefolyású eseteknél a biopszia helyének megválasztásához is felhasználható. (IV, B) (57, 58)

Több tanulmány kimutatta, hogy a FDG-halmozás intenzitása NET-ekben fordított összefüggést mutat a betegek túlélésével, azaz magas FDG-felvételű NET kevésbé kedvező hosszú távú túlélést jelent. Jól differenciált NET-k gyors progressziójának korai előrejelzésében az FDG pontosabb, mint a Ki-67 index (36, 37). Az 18F-FDG-PET/CT vizsgálat eredménye segíthet a PRRT-ra adott válasz sikerességének megíslásában is, rámutatva azon G1 és G2 neuroendokrin tumoros betegekre, akiknél előnyösebbek lehetnek az intenzívebb kezelési protokollok (59).

Ideális esetben a NET-ek detektálásában kettős nyomjelzés (SSR-alapú és 18F-FDG-PET/CT) javasolható, ugyanis ezek a radiofarmakonok kiegészítő információkat szolgáltatnak.

Ajánlás12

18F-FDG-PET/CT javasolható G3 neuroendokrin karcinómás betegek staging, restaging vizsgálatként, valamint recidíva gyanújakor. (IV, C) (2, 50)

Általában a hagyományos keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok elegendőek a G3 NEC-es betegek staging és restaging vizsgálatára, azonban elsősorban a tüdő és urogenitalis traktus nagy- és kissejtes neuroendokrin karcinómái esetén kiegészítő vizsgálatként végezhető 18F-FDG-PET/CT vizsgálat (60, 61).

Ajánlás13

G1-G2 grádusú neuroendokrin tumoroknál nem javasolt MIBG-szcintigráfiát végezni első funkcionális képalkotó eljárásaként, ebben a betegcsoportban akkor javasolt MIBG-szcintigráfiát végezni, ha 131I-MIBG kezelés szóba jön. (IV, D) (50)

A MIBG-szcintigráfia a módszer alacsonyabb szenzitivitására (49-52%) való tekintettel nem javasolt első képalkotó eljárásaként, különösen, ha összehasonlítjuk a SSR-PET/CT vizsgálat érzékenységgel (24, 62).

Ajánlás14

A hasi NET-ek vagy metasztázisok elsődleges diagnosztizálásához keresztmetszeti képalkotó vizsgálat ajánlott, amely lehet vagy háromfázisú kontrasztanyag CT vizsgálat (≤ 2 mm szeletvastagsággal), vagy kontrasztanyag MR vizsgálat. Ezen vizsgálatok SSR-PET/CT-vel, PET/MR-rel, illetve SPECT/CT-vel kombinálhatóak, amennyiben a hibrid eszköz megfelel az összes diagnosztikai előírásnak [V, C] (50)

Bár a nukleáris medicinai, funkcionális képalkotó módszerek alkalmazása kiegészíti a CT-t és az MR-t (63-65), a CT és MR nyújtotta morfológiai információ elengedhetetlen a daganatos elváltozások megítéléséhez. A CT vagy MR vizsgálat kombinálható a funkcionális képalkotással az úgynevezett hibrid eszközökben (PET/CT, PET/MR, SPECT/CT). Ahhoz, hogy a CT vagy MR vizsgálat teljes mértékben beépüljön a nukleáris medicina vizsgálatba, egy ilyen hibrid készüléknek képesnek kell lennie a CT vagy MR technológia teljes körű diagnosztikai alkalmazását garantálni.

Ajánlás15

Tüdőáttétek vagy primer tüdődaganat kimutatására CT vizsgálatot javasolt végezni, amely PET/CT vizsgálatba integrálható, amennyiben annak CT felvételei diagnosztikus vizsgálati paraméterekkel készülnek. (V, C) (50)

1.1.2. A nukleáris medicinai képalkotó eljárások szerepe ismeretlen primer tumor keresésében

Ajánlás16

Ismeretlen primer tumor esetén, jól differenciált NET-ekben a CT, MR és endoszkópos vizsgálatok kiegészítéseként ajánlott SSR-alapú képalkotó vizsgálatot (ideális esetben SSR-PET/CT-t) végezni. (IV, B) (50)

Ismeretlen neuroendokrin primer tumor keresése során a vizsgálatok bázisát rendszerint egy nagyfelbontású, multidetektoros CT-készülékkel végzett mellkas-has-kismedence vizsgálat jelenti (≤ 2 mm szeletvastagsággal). Elengedhetetlen iv. kontrasztanyag alkalmazása is, mert segítségével lehetőség nyílik többfázisú felhas-felvételek készítésére, ami segít a primer tumor lokalizálásában és karakterizálásában (9). Ezen felül egyszeri rutin endoszkópos vizsgálat is szükséges (oesophago-gastro-duodenosopia, ileocolosopia). További képalkotó

eljárások (pl. pancreas endoszonográfia, MR-enteroclysis/enterographia stb.) válhatnak szükségessé az anamnézis, a beteg leletei, illetve az előzetes diagnózis alapján.

A kivizsgálás kezdetén végzett nukleáris medicinai vizsgálatokkal (NET esetén elsősorban SSR-alapú képalkotás, NEC esetén 18F-FDG-PET/CT) által lehetőség nyílik a betegség kiterjedtségének gyors megítélésére, melynek segítségével a további kivizsgálás célzottabban tervezhető, egyes esetekben a CT/MR vizsgálatokról le lehet mondani (50).

A CT és MR vizsgálatokhoz képest a SSR-alapú képalkotó vizsgálat a primer tumor lokalizációjának megállapításában is hatékonyabb, elsősorban a jól differenciált, SSR-expresszáló NET-ek esetén (66, 67). A NEC-k esetében az F18-FDG-PET/CT vizsgálat jelentősége a primer tumor keresésében a rendelkezésre álló adatok alapján még nem egyértelmű. A fentiek alapján legalább a jól differenciált NET-ek esetében ajánlott SSR-alapú képalkotó vizsgálatot végezni primer tumor keresése céljából.

1.1.3. A nukleáris medicinai képalkotó eljárások szerepe az R0 rezekció utáni követésben

Ajánlás17

G1/G2 NET-es betegek esetében az R0 rezekció utáni követés során SSR-alapú képalkotó vizsgálat (ideálisan PET/CT) elvégzése javasolható 1-3 évenként, illetve ha a vizsgálatnak terápiás következménye (SSA-kezelés és vagy PRRT) lehet, vagy ha a beteg kezelésében változtatás tervezett, legalább azoknál a betegeknél, akiknek műtét előtt pozitív volt egy SSR-alapú vizsgálata. [IV, B] (50)

A képalkotó eljárások (UH, CT, MR, SSR-alapú képalkotók) megválasztásánál az utánkövetésben is elengedhetetlen az egyéni jellemzők (életkor, tumorlokalizáció, tumorkarakterisztika), illetve a vizsgálóeljárások hozzáférhetőségének mérlegelése. Egyes amerikai irányelvek nem javasolják a rezekált NET-ek esetén SSR-alapú képalkotók rutinszerű alkalmazását (68), több szakértő egybehangzó véleménye, illetve az Európai Neuroendokrin Tumor Társaság (ENETS) irányelve szerint a lehetséges terápiás következmények miatt mindenképpen javasolt SSR-alapú képalkotó vizsgálat elvégzése legalább azoknál a betegeknél, akiknek műtét előtt pozitív volt egy SSR-alapú vizsgálata. (69). Ez alól csupán a metasztázist nem adó gyomor, appendix, illetve rectum G1 NET, illetve a szoliter inzulinómák jelentenek kivételt, melyek nem igényelnek követést funkcionális képalkotókkal.

1.1.3.1. R0 rezekción átesett betegek utánkövetési gyakorisága

Ajánlás18

A konvencionális keresztmetszeti kontroll képalkotó vizsgálatok (CT/MR) gyakoriságát és az utánkövetés hosszát a tumor proliferációs rátájához kell igazítani. G1 NET esetén 6-12 havonta, G2 NET esetén félévente, míg G3 NET/NEC esetén legalább 3 havonta javasolt képalkotó kontroll vizsgálat elvégzése. (V, C) (2)

Ajánlás19

Ha a folyamatos képalkotó vizsgálatokkal végzett követés mellett sincs bizonyíték tumoros elváltozás jelenlétére, indokolt lehet a követési intervallumok fokozatos meghosszabbítása. (V, C) (2, 50)

A G1/2, <1 cm-es végbél NET esetén követésként egyszeri endoszkópos vizsgálat elegendő; alacsony proliferációs indexű és örökletes eredetre nem utaló inzulinómák (pT1, <2 cm) esetén egyetlen, kb. 6 hónap után végzett kontroll képalkotó vizsgálat is elegendő.

1.1.3.2. R0 rezekción átesett betegek utánkövetésének hossza

Ajánlás20

A neuroendokrin tumorok (elsősorban a jól differenciált NET-ek) lassú növekedésére való tekintettel hosszú, akár élethosszig tartó utánkövetés javasolt. (V, B) (50)

Ajánlás21

Legalább 10-15 éves utánkövetés javasolt, még a tumor teljes eltávolítása és metasztázisra utaló leletek/jelek hiányában is. (V, B) (50)

1.1.4. Kontrollvizsgálatok metasztázist adó tumorok esetén

Ajánlás22

Nem operálható reziduális vagy recidiváló tumor, vagy áttétek esetén a betegek rendszeres képalkotó kontrollvizsgálata javasolt. (V, A) (50)

Ajánlás23

A kontroll képalkotó vizsgálatokat a tumor proliferációs aktivitásához, az alkalmazott terápiához, a tumornövekedés üteméhez, illetve a beteg egyéb sajátosságaihoz javasolt igazítani. Általánosságban G1 NET esetén 6-12 havonta, G2 NET esetén félévente, G3 NET/NEC esetén pedig kezdetben min. 3 havonta javasolt képalkotó kontroll vizsgálat elvégzése. (V, C) (2, 50)

Ajánlás24

Hosszasan változatlan státuszú betegek esetén, amennyiben ismételt képalkotókkal progresszió nem mutatható ki, a fenti időintervallumok meghosszabbíthatók. (V, C) (50)

1.1.5. Képalkotás az utánkövetés során**Ajánlás25**

Kontroll képalkotó vizsgálatként diagnosztikus CT vagy MR vizsgálat javasolt, melyet időnként SSR-alapú képalkotóval javasolt kiegészíteni. (V, B) (2, 50)

Ajánlás26

A képalkotó módszert (CT/MR) a beteg sajátosságai (életkor, tumorlokalizáció, metasztázisok lokalizációja), a vizsgálat elérhetősége, a helyi tapasztalatok, illetve az alkalmazott terápia alapján javasolt kiválasztani. (IV, A) (2, 50)

Ajánlás27

Amennyiben a beteg CT vizsgálatától az MR-rel szemben nem várunk többletinformációt, javasolható a követést MR-rel végezni az ismételt CT vizsgálatokból származó kumulatív sugárdózis mérséklése érdekében. Különösen igaz ez fiatal páciensek (leginkább reprodukív korú nők és gyermekek) esetében. (V, B) (50)

Ajánlás28

Metasztázist adó G1-3 NET-ek esetében a betegség kiterjedtségének pontosabb megítéléséhez, illetve PRRT hatásosságának előrejelzése érdekében, a kezdeti kivizsgálás során javasolt SSR-képalkotó vizsgálat elvégzése is. (IV, A) (50)

Ajánlás29

A metasztázist adó G1-3 NET-ek hosszútávú követése során szükség lehet a SSR-alapú képalkotó vizsgálatok megismétlésére, amennyiben a SSR-expresszó felülvizsgálata szükséges, mert annak terápiás következménye lehet, vagy ha a beteg kezelésében változtatás tervezett. (IV, B) (50)

Jó felbontása, hozzáférhetősége, viszonylag alacsony költsége, illetve a jó összehasonlíthatóság miatt általában a diagnosztikus CT az előnyben részesítendő képalkotó vizsgálat a hosszútávú utánkövetésben, elsősorban nagy tumorterhelésű betegek esetén (68).

Fiatal betegek nyomonkövetésére, kis májmetasztázisok kimutatására (főleg ha májrezekció tervezett), illetve pankreász és rektum neuroendokrin neopláziái esetén az MR az előnyben részesítendő képalkotó eljárás (68, 70).

Az utánkövetés során – a CT és MR vizsgálatok mellett – a SSR-pozitív tumorok esetén nagyobb időközönként (12-24 havonta) SSR-alapú képalkotó vizsgálat elvégzése is javasolt (69). A szignifikánsan nagyobb érzékenység és felbontás, a kisebb sugárterhelés és a rövidebb vizsgálati idők miatt a PET/CT egyértelműen felülmúlja a szomatosztatinreceptor szcintigráfiát és a SPECT/CT vizsgálatot, valamint a hagyományos képalkotás során fel nem fedezett további kisebb áttétek esetleges kimutatása és a SSR-expresszió megítélése miatt döntő jelentősége lehet a műtét, illetve a PRRT indokoltságának megítélésében.

G3 grádusú neuroendokrin neopláziák esetén az 18F-FDG-PET/CT vizsgálat általában magasabb szenzitivitással bír, így ezeknél a tumoroknál 18F-FDG-PET/CT elvégzése javasolható a SSR-képalkotókkal szemben. A vizsgálatnak prognosztikai jelentősége is van, hiszen az FDG-aviditás igazolása rosszabb prognózisra utal. Ugyanakkor az alacsonyabb proliferációs rátájú (kb. <50%) G3 neuroendokrin neopláziák és a differenciált G3 NET-k esetében a szomatosztatinreceptor alapú képalkotó vizsgálat hasznos lehet az ilyen esetben ritkán, de kivitelezhető PRRT indikációjának felállításában (50).

1.2. A mellékvesevelő tumorainak és az extraadrenális paragangliomák vizsgálata a nukleáris medicina módszereivel

MIBG-szcintigráfia

A neuroblasztóma, feokromocitóma és paraganglióma vizsgálatában a MIBG-szcintigráfia évtizedek óta alkalmazott, elterjedt vizsgálómódszer.

Ajánlás30

Az MIBG-szcintigráfia a következő daganatos betegségek kivizsgálásában alkalmazható:

- feokromocitóma
- neuroblasztóma
- ganglioneuroblasztóma
- ganglioneuróma
- paraganglióma esetén ritkábban:
 - medulláris pajzsmirigy karcinóma
 - Merkel-sejtes daganat
 - MEN2 szindróma
 - kissejtes tüdőrák. (IV, B) (51, 71-73)

Ajánlás31

Az MIBG-szcintigráfia legfőbb indikációi

- a fenti daganatos betegségek és metasztázisaik kimutatása, lokalizálása, stádiumbesorolása (51, 71)
- a terápiás válasz megítélése az utánkövetésében (72, 73)
- a tumoros gócok aktivitáshalmozásának vizsgálata, ha 131I-MIBG-terápia tervezett (IV, B) (51, 71-73)

Ajánlás32

MIBG-szcintigráfia esetén javasolt a radiofarmakon jelzésénél a 123I használatát előnyben részesíteni a 131I-gyel szemben. (III, C) (46)

Bár a MIBG jelzéséhez 123I és 131I egyaránt használható, a 123I több tulajdonsága alapján is előnyösebb választás:

- kisebb a sugárterhelése, ezáltal nagyobb aktivitás adható be belőle
- a magasabb beadható aktivitás és a fizikai jellemzői alapján jobb minőségű felvételek készítésére alkalmas, különösen a SPECT, SPECT/CT felvételek esetén, valamint
- rövidebb vizsgálati időt tesz lehetővé (123I: 24 óra vs. 131I: 48-72 óra).

Ajánlás33

Az MIBG-szcintigráfiát bizonyos esetekben SPECT, illetve SPECT/CT felvételekkel javasolt kiegészíteni, ezért csak olyan nukleáris medicina laboratóriumban javasolt végezni, amely rendelkezik SPECT/CT készülékkel. (IV, A) (46, 74)

A PPGL-k metasztázisai sokszor kicsik, ezért pontos lokalizálásukban a SPECT/CT felvételek sokat segítenek, különösen a hasi régióban. A SPECT/CT mára szélesebb körben elérhetővé vált, a morfológiai és funkcionális adatok egyidejű értelmezése növeli a diagnosztikai pontosságot.

Ajánlás34

A ritka mellékhatásokat (tachycardia, sápadtság, hányás, hasfájás) az MIBG lassú (kb. 5 perces) injekcióval javasolt megelőzni. (V, A) (46)

Ajánlás35

Tekintettel arra, hogy MIBG-szcintigráfia alkalmával a szabad 123I és a 131I a pajzsmirigyben dúsulhat, a vizsgálat előtt a pajzsmirigy jódfelvételének blokkolása szükséges. (IV, A) (51)

A nemzetközi ajánlásokban több, kissé eltérő protokoll is elérhető (46, 51, 74), általánosságban használható a következő dozírozás felnőttek vizsgálatakor:

- 1%-os kálium-jodid (Lugol) oldat (100-150 mg naponta)
 - 123I használata esetén a vizsgálat előtt 1 órával
 - 131I-MIBG beadása előtt egy nappal kezdődően, majd további 5 napig
- kálium-perklorát tabletta (400-600 mg naponta)
 - 4 órával a radiofarmakon beadása előtt, majd további 2 napig

Gyermekek esetében alkalmazható a következő adagolás három napon keresztül, egy nappal a radiofarmakon beadása előtt elkezdve:

- Csecsemőknek napi 3x1 csepp 1%-os kálium-jodid (Lugol) oldat
- Gyermekeknek napi 1 csepp/ttkg 1%-os kálium-jodid (Lugol) oldat, maximum 40 csepp két részletben naponta

Ezen premedikációkkal a pajzsmirigy sugárterhelése kevesebb, mint felére csökkenthető (46).

Gyermekek vizsgálatának előkészítésében részletes útmutatás található az Európai Nukleáris Medicina Társaság "Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma" című irányelvében (74).

Ajánlás36

MIBG-szcintigráfia előtt a MIBG-felvételt és retenciót befolyásoló gyógyszerek (opioidok, triciklusos vagy egyéb antidepresszánsok, szimpatomimetikumok és vérnyomáscsökkentő szerek, különösen a kombinált alfa- és béta-adrenoreceptor-antagonisták és kalcium-antagonisták) alkalmazását 1-3 nappal a vizsgálat előtt javasolt felfüggeszteni. Kivételt képez a labetalol, amelyet 10 nappal a beavatkozás előtt javasolt abbahagyni. Az antipszichotikumokat körülbelül 3-4 hétig célszerű elhagyni, amennyiben lehetséges.

A gyógyszerek abbahagyására vonatkozó döntéseket a beteg klinikai állapotától függően a nukleáris medicina szakorvosnak és a kezelőorvosnak együtt kell meghoznia. (V, C) (46)

Sok gyógyszer módosítja a MIBG felvételét és tárolását, ezáltal megzavarhatja a MIBG szcintigráfiát. Hangsúlyozni kell, hogy az elmúlt 25 évben bevezetett és ma általánosan használt terápiás gyógyszerkészítmények többségének MIBG-felvételre gyakorolt hatását eddig még nem vizsgálták (75, 76). Ezen kölcsönhatások közül sok feltételezhető az in vitro/preklinikai megfigyelések alapján, vagy a farmakológiai tulajdonságaik alapján; ezért óvatosan kell értelmezni a gyógyszeresedés felfüggesztéséről szóló ajánlásokat.

Az átmenetileg felfüggesztendő gyógyszerek közé tartoznak az opioidok, a triciklusos vagy más antidepresszánsok, a szimpatomimetikumok, az antipszichotikumok és néhány vérnyomáscsökkentő szer (51, 74, 77). A labetalolról mutatták ki, hogy álnegatív eredményeket okoz, és a MIBG beadása előtt több mint 10 nappal ajánlott abbahagyni a kezelést, ha a beteg klinikai állapota megengedi (78, 79). Egy másik vizsgálatban az amitriptilin, egy triciklusos antidepresszáns egyetlen orális adagja szignifikánsan fokozta a szívből az MIBG kiürülését, és kompetitíven gátolta a katekolaminokat a noradrenalin transzporterén, ami alacsony MIBG-dúsulást eredményezett a PPGL-ekben (80). A nifedipin ezzel szemben elhúzódozó MIBG-retenciót okozhat a PPGL-ekben (46, 81).

Ajánlás37

A feokromocitómák/paragangliómák esetében is első képalkotásként a morfológiai keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok (hasi MR/CT és mellkas CT) javasoltak. (IV, A) (82)

Ajánlás38

Minden olyan betegnél, akinél metasztázis gyanúja merül fel, vagy a metasztázisok kockázata magas (5 cm-nél nagyobb tumor, vagy bármilyen mellékvesén kívüli paraganglióma, vagy csírasejtes SDHB mutáció, vagy a metoxi-tiramin szint több mint háromszorosa a referenciaintervallum felső határértékének), a morfológiai vizsgálatok mellett legalább egy funkcionális, teljes test vizsgálat javasolt [pl. 18F-DOPA-PET/CT, 18F-FDG-PET/CT, SSR-alapú képalkotó, 123I-MIBG-szcintigráfia]. (IV, B) (82)

Ajánlás39

SDH-mutáció nélküli feokromocitóma, paraganglióma esetében funkcionális képalkotó eljárásként elsősorban 18F-DOPA-PET/CT (amennyiben elérhető) vagy MIBG-szcintigráfia javasolt. A kivizsgálás SSR-alapú képalkotással, csontszcintigráfiával, illetve 18F-FDG-PET/CT-vel egészíthető ki. (IV, B) (46)

A 18F-FDOPA-PET/CT szenzitivitása a sporadikus feokromocitómák kimutatásában nagyon magas (majdnem 100%) (42, 43, 83-85).

Korai, kis esetszámú vizsgálatok szerint, amelyekben főleg feokromocitómában szenvedő betegek vettek részt, a 123I-MIBG szcintigráfia szenzitivitását és specifitását 83-100%-ra, illetve 95-100%-ra becsülték. Ezt követően nagyobb létszámú, mellékvesén kívüli, metasztatikus vagy recidíváló, illetve örökletes paragangliómákat is magában foglaló tanulmányok 52-75%-os érzékenységet találtak (42, 83, 86, 87).

A 18F-DOPA-PET/CT egyik előnye a MIBG szcintigráfiával és más radiofarmakonokkal szemben, hogy a normál mellékvesék alig veszik fel, ami nagyon hasznos a kis feokromocitómák észlelésében (88). Továbbá, a 18F-DOPA-PET/CT előnyös a fej-nyaki paragangliómák vizsgálatában is, részben jó térbeli felbontóképessége miatt, részben mert az MIBG-vel szemben nem halmozódik fiziológiásan a nyálmirigyekben (42, 83-85, 89-92).

Ajánlás40

Előrehaladott stádiumban, illetve *SDH*-mutációval járó feokromocitóma/paraganglióma esetében funkcionális képalkotó eljárásaként elsősorban SSR-alapú képalakító vizsgálat ajánlott, mivel ebben a betegcsoportban a 18F-DOPA-PET/CT és a MIBG-szcintigráfia kevésbé érzékeny. A kivizsgálás 18F-FDG-PET/CT-vel egészíthető ki. (IV, B) (93)

Metasztatikus feokromocitóma/paraganglióma esetén a SSR-alapú képalkotó vizsgálatok az elsőként választandó funkcionális képalkotó módszerek, mert jobb eredményeket mutatnak a 18F-DOPA-hoz képest, függetlenül a genetikai háttértől (94). Egyben használhatóak annak meghatározására is, hogy a páciens alkalmas-e a PRRT-ra (95-101).

Az MIBG szcintigráfia kevésbé érzékeny *SDHB*-mutációval járó feokromocitómában/paragangliómában szenvedő betegeknél, mert kevesebb mint 50%-ban mutat pozitivitást (102, 103). Ez igaz a metastatikus feokromocitómákra/paragangliómákra is (42, 83, 84, 89, 104, 105).

A 18F-DOPA-PET/CT jobban teljesít az *SDHB*-negatív, metastatikus PPGL-eknél, mint az *SDHB*-pozitív PPGL-eknél (érzékenység: 93% vs. 20%) (84, 105-107). Ezzel szemben a közelmúltban végzett tanulmányok azt találták, hogy a 18F-DOPA-PET/CT nagyon nagy érzékenységet mutat a *VHL*-, *EPAS1*- (*HIF2A*)- és *FH*-asszociált PPGL-ek kimutatásában, amelyek esetenként meglehetősen magas metastatikus potenciált mutatnak (108, 109).

SDHx mutációkkal járó PPGL-ek FDG-avidabbak, mint a többi altípus (110-113).

Ajánlás41

Neuroblasztóma esetén a primer staging részeként, a morfológiai képalkotó vizsgálatok mellett MIBG-szcintigráfia vagy 18F-DOPA-PET/CT (amennyiben elérhető) javasolt. MIBG-negatív neuroblasztóma esetén, vagy ha a morfológiai és funkcionális képalkotó vizsgálatok ellentmondóak, a kivizsgálás 18F-FDG-PET/CT-vel vagy 18F-FDG-PET/MR-rel, esetleg SSR-alapú képalkotással egészíthető ki. (IV, A) (74, 114-116)

Az MIBG szcintigráfia szenzitivitása neuroblasztómában 80% körüli (117-119).

18F-DOPA-PET/CT a neuroblasztóma kimutatásában a 123I-MIBG-nél érzékenyebb, ugyanakkor nehezebben hozzáférhető, és mivel a MIBG-vel szemben nem teranosztikum, nem ad választ arra, hogy a beteg radionuklid terápiára alkalmas-e (120).

A 18F-FDG-PET/CT szenzitivitása neuroblasztómában 78% (121-123).

A SSR-alapú képalkotás főként akkor kap szerepet a neuroblasztóma képalkotásában, ha PRRT merül fel (124).

1.2.1. Utánkövetés**Ajánlás42**

A feokromocitómák és a paragangliómák utánkövetésében a morfológiai keresztmetszeti vizsgálatok (CT, MT) rutinszerűen elegendőek. Funkcionális képalkotó vizsgálatok végzése progresszió gyanúja esetén vagy radionuklid terápiás lehetőségek értékeléséhez javasolt. Ez alól kivételt képeznek a kizárólag csontba áttétet adó daganatok, mert a csontáttétek kimutatásában a funkcionális képalkotók jóval érzékenyebbek. (IV, B) (125)

Ajánlás43

Neuroblasztómában a funkcionális képalkotó vizsgálatokat – a morfológiai vizsgálatok mellett – rendszeresen meg kell ismételni, amíg a beteg meg nem gyógyul, vagy a terápia be nem fejeződik. A képalkotó vizsgálatok gyakorisága a betegség stádiumához és lefutásához igazítandó. (IV, A) (126)

1.3. Csontmetasztázisok vizsgálata**Ajánlás44**

Csontmetasztázisok gyanúja esetén az eddig tárgyalt funkcionális, teljes test vizsgálatok mellett a hagyományos csontszcintigráfias vizsgálat is alkalmazható. (IV, B) (93, 101, 127-129)

99mTc-jelölt foszfonátokkal végzett csontszcintigráfia is végezhető csontmetasztázisok gyanúja esetén, és különösen hasznos lehet SSR-negatív, vagy MIBG-negatív tumoroknál. Korábban a neuroblasztóma vizsgálatában rutinszerűen végzendő vizsgálat volt. Napjainkra azonban háttérbe szorult, elsősorban kiegészítő szerepet játszik a neuroendokrin tumorok csontmetasztázisainak vizsgálatában, ugyanis a 68Ga-SSA-khoz, 123I-MIBG-hez és a FDG-hez képest nem bizonyult érzékenyebbnak.

A csontszcintigráfia azonban minden nukleáris medicina laborban könnyen elérhető és alacsony költségű vizsgálat, ezért csontérintettség gyanújakor gyors választ adhat.

1.4. Medulláris pajzsmirigyrák

Ajánlás45

Medulláris pajzsmirigyrák esetén a morfológiai képalkotó vizsgálatok után, kiváltképpen recidíva vagy reziduum gyanújakor funkcionális képalkotó vizsgálatként elsősorban 18F-DOPA-PET/CT javasolt, másodsorban 18F-FDG-PET/CT vizsgálat végezhető. A kivizsgálás MIBG-szcintigráfiával, illetve SSR-alapú képalkotó vizsgálatokkal egészíthető ki (68Ga-DOTA-SSA PET/CT, 99mTc-SSA-szcintigráfia, 111In-SSA-szcintigráfia). (IV, C) (130)

Az Európai Nukleáris Medicina Társaság (EANM) SSR-PET/CT-re és 18F-DOPA-PET/CT-re vonatkozó irányelve (130) kalcitonin-szint emelkedéskor elsősorban 18F-DOPA-PET/CT-t, és másodsorban 18F-FDG-PET/CT-t javasol. Míg emelkedett CEA szintnél elsősorban 18F-FDG-PET/CT-t, másodsorban 18F-DOPA-PET/CT-t ajánl. A SSR-alapú képalkotásnak főleg egy esetleges PRRT elbírálásában van szerepe.

1.5. A mellékpajzsmirigy vizsgálata MEN-szindrómákban

Ajánlás46

Mellékpajzsmirigy túlműködés esetén, a preoperatív lokalizálás során a morfológiai képalkotó vizsgálatok (UH, CT, MR) mellett, kiegészítő vizsgálatként mellékpajzsmirigy szcintigráfia javasolható. Amennyiben a túlműködő mellékpajzsmirigy(ek) a mellékpajzsmirigy szcintigráfia során nem ábrázolódik, 18F-kolin PET/CT vizsgálat végezhető. (IV, B) (131-133)

A 99mTc-sestamibivel végzett mellékpajzsmirigy-szcintigráfia kb. 80%-ban detektálja a soliter mellékpajzsmirigy adenomát sporadikus hiperparatireózisban. Ugyanakkor csak kb. 35%-os pontosságú a familiáris hiperparatireózisban és mind a négy mellékpajzsmirigy hiperpláziájának esetén. SPECT és SPECT/CT felvételek készítésével a vizsgálat szenzitivitása és specifitása növelhető (131).

Az újabb radiofarmakkal, az 18F-kolinnal legfőképpen primer hiperparatireózisban állnak rendelkezésre adatok, melyek 90-97%-os detekciós rátát mutatnak (132, 133).

2. A neuroendokrin tumorok radionuklid terápiás ellátása

A neuroendokrin tumorok heterogenitása, a betegség felfedezéskori stádiuma, valamint a hormonális tünetek jelenléte vagy hiánya alapján nagyon változatos kezelési stratégiák jöhetnek szóba, sokszor szükség van másod- vagy harmadvonalbeli, illetve esetleg még további kezelésekre is. Ezért nem adható egy általános terápiás irányelv.

Ajánlás47

A kezelési tervet minden esetben a beteg egyéni állapotának és igényeinek megfelelően egy interdiszciplináris onkoteamnek kell összeállítania. (V, A) (2, 50)

A következő terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre:

1. Sebészi kezelés
 - Daganteltávolító, kuratív műtét
 - Daganattömeg megkisebítése (debulking műtét)
 - Májtranszplantáció
2. Intervenciós radiológiai beavatkozások
 - Rádiófrekvenciás abláció (RFA), mikrohullámú abláció (MWA)
 - Májáttétek szelektív embolizációja/kemoembolizáció (transarterial embolization, TAE/ transarterial chemoembolization, TACE)
 - Májáttétek szelektív radioembolizációja (selective internal radiation therapy, SIRT)
3. Gyógyszeres kezelés
 - Biológiai kezelés
 - Szomatostatinanalógok
 - Interferon
 - Kemoterápia
 - Célzott gyógyszeres kezelés
4. Radionuklid terápia
 - Peptidreceptor-radioterápia – PRRT
 - ¹³¹I-MIBG radionuklid kezelés
5. Külső sugárkezelés

Végleges gyógyulás csak a daganat teljes sebészi eltávolításától várható. Általános alapelv, hogy a csak lokálisan terjedő és metasztázist nem adó, vagy kizárólag májmetasztázist adó tumorok esetén a sebészeti és egyéb lokoregionális beavatkozások javasoltak első vonalbeli kezelésként. A döntően májmetasztázist adó tumoroknál is hasznosak lehetnek a kezdeti lokális terápiák. Kiterjedt metasztatizáció esetén viszont rendszerint szisztémás terápia javasolt. A biológiai kezelések (szomatostatin analógok, interferon) antiszekréciós hatásuk mellett tumornövekedést gátló hatásúak is (134, 135).

Jelen egészségügyi szakmai irányelv a nukleáris medicina szempontjából tárgyalja a NET-ok terápiás lehetőségeit, a továbbiakban a radionuklid (izotóp) terápiákkal és a májártétek szelektív radioembolizációjával foglalkozik.

2.1. Peptidreceptor radioterápia (PRRT)

Amennyiben a szomatostatin analógokat nem gamma- vagy pozitronsugárzó, képkalkotásra használt izotópokkal, hanem alfa- vagy bétasugárzó izotópokkal jelöljük meg, akkor a radiofarmakon terápiás célra felhasználhatóvá válik (teranosztikum). Ha a neuroendokrin tumoros sejtek felszínén megfelelő számú SSR fejeződik ki, akkor azokhoz az alfa- vagy bétasugárzóval jelölt szomatostatin analógok kapcsolódni tudnak, majd internalizálódnak, így a tumoros sejteket szelektíven, hosszú ideig besugarazzák. Ez a kezelés peptidreceptor radioterápia (PRRT) néven vált ismertté. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a 90-itrium (90Y) és 177-lutécium (177Lu) izotópokhoz kapcsolt szomatostatinanalógok (oktreotid/TOC, oktreotát/TATE) terápiás alkalmazása terjedt el (136, 137). Az izotópot és a szomatostatin analóg peptidet egy kelátor, a tetraxetán vagy ismertebb nevén DOTA kapcsolja össze, így kialakítva a gyakorlatban használt 177Lu-, vagy 90Y-DOTATOC és -DOTATATE radiofarmakonokat (41).

Ajánlás48

PRRT akkor végezhető, ha az alábbi kritériumok mindegyike teljesül (138, 139):

1. **szövettanilag igazolt NET (ideálisan WHO grade 1/2, és Ki-67 $\leq$ 20%)**
2. **magas SSR expresszió mutatható ki a funkcionális képkalkotó vizsgálaton (SRS vagy SSR-PET/CT)**
3. **Karnofsky index >60% vagy ECOG státusz <2. (III, B) (50, 140)**

Bár a 177Lu-DOTATATE az európai és az Amerikai Egyesült Államokbeli hatóságtól az inoperábilis vagy metasztatizáló, progresszív, jól differenciált (G1-G2), gasztroenteropankreatikus (GEP)-NET-ekre kapott jóváhagyást, a PRRT más daganattípusok kezelésében is előnyös lehet. Bízható eredmények állnak rendelkezésre bronchiális és tüsző eredű NET-ben, de alkalmazható feokromocitómában, paragangliómában, neuroblasztómában vagy medulláris pajzsmirigy karcinómában szenvedő betegnél is (124, 138, 141-149).

2.1.1. NETTER-1 vizsgálat

Az PRRT kutatásának történetében az első multicentrikus, prospektív, fázis III. klinikai vizsgálat a NETTER-1 (Neuroendocrine Tumors Therapy) vizsgálat volt, melynek első részeredményeit 2017-ben, a végleges adatok összefoglaló elemzését pedig 2021-ben jelentették meg Jonathan R. Strosberg és munkatársai. Jelenleg ebből a vizsgálatból származnak a PRRT-val kapcsolatos legmagasabb szintű bizonyítékok.

A vizsgálat célja a szomatostatin analóggal kiegészített 177Lu-DOTATATE és a nagy dóziszú szomatostatin analóg, oktreotid LAR terápia hatásosságának, illetve biztonságosságának összehasonlítása volt előrehaladott, progresszív, szomatostatinreceptor pozitív, középbél eredetű neuroendokrin tumorban szenvedő betegekben. A 8 ország 41 nukleáris medicina centrumában végzett vizsgálatba 229 beteget vontak be. 116-an részesültek 177Lu-DOTATATE terápiában (7,4 GBq 8 hetente, 4 alkalommal) kisdóziszú, hosszúhatású oktreotiddal (30 mg oktreotid LAR im.) kiegészítve. A kontroll csoportban 113 beteg kapott nagy dóziszú oktreotid terápiát (60 mg oktreotid LAR im., négyhetente).

A 2017-es, első értékelésig összegyűlt adatok alapján a progressziómentes túlélés mediánja (mPFS) 177Lu-DOTATATE mellett 28,4 hónap volt, míg nagy dóziszú oktreotiddal 8,5 hónap (140). A 20 hónapos követéskor a becsült progressziómentes túlélési arány 65.2% volt a 177Lu-DOTATATE csoportban és 10.8% a kontrollcsoportban. A teljes vagy részleges remisszió aránya 18% volt a 177Lu-DOTATATE csoportban, és 3% a kontrollcsoportban. Utóbbi azért is kiemelendő, mert korábban nem írtak le 5% feletti arányt más szisztémás kezelés esetén nagy, randomizált klinikai vizsgálatban ebben a betegpopulációban.

Átmeneti harmad-, illetve negyedfokú neutropenia, thrombocytopenia és lymphopenia 1%, 2% és 9%-ban fordult elő a 177Lu-DOTATATE csoportban, míg a kontrollcsoportban ilyen mellékhatás nem volt. Vesetoxikus hatást nem észleltek a 177Lu-DOTATATE terápiában részesült betegeknél (140).

A 2021-es záró elemzéskor a medián követési idő 76,3 hónap volt a 177Lu-DOTATATE csoportban és 76,5 hónap a kontrollcsoportban. A teljes túlélés mediánja 48,0 hónap volt a 177Lu-DOTATATE csoportban és 36,3

hónap a kontroll csoportban. Bár statisztikailag nem igazolódott szignifikáns különbség a teljes túlélés tekintetében a két kezelés között, a 11,7 hónappal hosszabb medián túlélés a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE csoportban klinikailag relevánsnak tekinthető, az elemzést több tényező is befolyásolhatta, ugyanis a hosszú távú követés során a betegek heterogén, egyénre szabott kezeléseket kaptak, és végül a kontrollcsoportból származó betegek 36%-a is részesült PRRT-ban progresszió miatt (150).

2.1.2. Kezelési séma

A 90-ittrium (⁹⁰Y) és a ¹⁷⁷Lu-lutécium (¹⁷⁷Lu) közös bétasugárzó tulajdonságukon kívül számos dologban különböznek egymástól. Az ittrium a lutéciumnál nagyobb energiával, hosszabb hatótávolsággal és rövidebb felezési idővel rendelkezik, hosszabb hatótávolsága miatt nagyobb volumenű daganatok besugárzására alkalmasabb. Az ittrium fékezési sugárzásával ugyan készíthetők felvételek, de a lutécium gammasugárzása a képalkotásra alkalmasabb, utóbbi kevésbé vesetoxikus is (41).

Ajánlás49

A radiofarmakonok közül javasolt a lutéciumot előnyben részesíteni a kezelések során. (III, C) (50)

A legnagyobb összehasonlító kohorsz vizsgálatban nem volt különbség a túlélésben az ¹⁷⁷Lu-DOTATOC és az ⁹⁰Y-DOTATOC között **(151)**. Jelen tudásunk szerint nem lehet egyik radiofarmakon vagy terápiás séma egyértelmű fölényét sem bizonyítani. Ugyanakkor a legmagasabb szintű bizonyítékok jelenleg a lutécium használatával kapcsolatban állnak rendelkezésre **(150)**, valamint a lutécium az ittriumhoz képest kedvezőbb mellékhatásprofilú.

A PRRT során a radiofarmakonok beadása több ciklusban történik. Az előre meghatározott, fix aktivitású készítmények használata egyszerűbben kivitelezhető és elterjedtebb, mint az egyedi dózistervezésen alapuló eljárás. Nem állnak azonban rendelkezésre olyan randomizált klinikai vizsgálatok, amelyek összehasonlíthatók a kezelési ciklusonkénti optimális beadott aktivitást, az optimális ciklusintervallumot vagy az optimális kumulatív beadott aktivitást sem ⁹⁰Y-jelölt, sem ¹⁷⁷Lu-jelölt szomatostatin analógok esetében. Ezért nem adható meg egy szigorú protokoll.

Több kezelési sémával is vannak klinikai tapasztalatok:

⁹⁰Y-jelölt szomatostatin-analógok (pl. ⁹⁰Y-DOTATOC, ⁹⁰Y-DOTATATE):

- Beadandó aktivitás: 3,7 GBq/m² testfelszínre számolva
- Ciklusok száma: 2
- Ciklusok közötti intervallum: 6-12 hét

VAGY:

- Beadandó aktivitás: 2,78-4,44 GBq (75–120 mCi)
- Ciklusok száma: 2-4
- Ciklusok közötti intervallum: 6-12 hét

¹⁷⁷Lu-jelölt szomatostatin-analógok (pl. ¹⁷⁷Lu-DOTATE, ¹⁷⁷Lu-DOTATOC)

- Beadandó aktivitás: 5,55–7,4 GBq (150–200 mCi)
- Ciklusok száma: 3-5
- Ciklusok közötti intervallum: 10-12 hét

A fenti ajánlott aktivitásoktól egyéni esetekben a tumorterhelés, a csontvelő érintettség mértéke és a vesefunkció függvényében el lehet térni (152). A dozimetria szerepének tisztázása további vizsgálatokat igényel.

Néhány PRRT-ben nagy tapasztalattal rendelkező központ a ⁹⁰Y- és ¹⁷⁷Lu-jelölt radiofarmakonok kombinációját is alkalmazza individuális dózírozás mellett, melynek elméleti alapja az, hogy a két különböző hatótávolságú és energiájú radiofarmakon kombinációja alkalmasabb lehet a különböző méretű léziók besugárzására (153). Vannak prospektív vizsgálatok, amelyek a mindkét szerrel tandem kezelésben részesülő betegek túlélési arányának javulását mutatják, összehasonlítva a csak ⁹⁰Y-alapú PRRT-t kapó betegekkel (136).

2.1.3. Kontraindikációk és mellékhatások

Ajánlás50

A tervezett PRRT kezelést megelőzően a beteg belgyógyászati állapotának részletes felmérése ajánlott, melynek során meg kell ítélni, nem áll-e fenn a PRRT kezelés ellenjavallata. (V, A) (154)

A PRRT abszolút ellenjavallatát képezi a terhesség és a szoptatás, súlyos parenchymás májelégtelenség (össz-bilirubin > 50 umol/l vagy szérumbilirubin > 25 gramm/liter és prothrombin idő 1,5x-t meghaladó megnyúlása). Ellenjavallatot képez a csontvelői tartalékok csökkent volta (haemoglobin < 8 gramm/dL, fehérvérsejtszám < 2,0 G/L, thrombocyta < 75 G/L), továbbá veseelégtelenség (se. kreatinin > 150 umol/L vagy GFR < 50 ml/min).

PRRT-t kizáró komorbiditások: nem-kontrollált diabetes mellitus, vizelet-inkontinencia, súlyos szívelégtelenség (NYHA III és IV fokozat). Amennyiben a betegnél súlyos karcinoid szívbetegség is fennáll, a jobb szívfél billentyű betegségét még a PRRT előtt meg kell oldani.

Általános ellenjavallat, ha a beteg Karnofsky-indexe < 60% illetve ECOG-státusza 2, vagy annál rosszabb.

A PRRT mellékhatásai

A PRRT-kezelés akut mellékhatásaként hányinger (25%), ritkábban hányás (10%) fordul elő. A PRRT klinikailag legfontosabb mellékhatása a vese-funkció beszűkülése, súlyosabb esetben veseelégtelenség kialakulása, aminek kivédése céljából a radiofarmakon beadásával egy időben pozitívan töltött aminosavakat (arginin, lizin) tartalmazó infúziót is kap a beteg. Hematológiai mellékhatások: jelentkezhet átmeneti csontvelő-depresszió, ami rendszerint enyhe és spontán szűnik. A súlyos hematológiai szövődmény viszonylag ritka: mielodiszpláziaszindróma (2,35%), akut mieloid leukémia (1,1%). A ¹⁷⁷Lu-oktreotát-kezelés biztonságosabb, mint a ⁹⁰Y-oktreotid-kezelés, mind a vese-, mind a csontvelői toxicitás vonatkozásában. A csontvelői toxicitás latenciája akár 10 év is lehet (155, 156). A szomatostatinanalóg komponens miatt ritkán endokrin tünetek, akár endokrin krízis is kialakulhatnak.

2.1.4. Indikációk

Ajánlás51

PRRT olyan szövettanilag igazolt, G1/G2 grádusú neuroendokrin neopláziák esetében ajánlott, amikor a (metasztázisok esetén valamennyi) tumoros lézió SSR-pozitív, és a lézió(k) aktivitásfelvételének mértéke a májszövet aktivitásfelvételét eléri vagy meghaladja. (III, A) (2, 50, 157)

Ajánlás52

Funkcionális, SSR-alapú képalkotató vizsgálatot kell végezni a PRRT-ről való döntés előtt. (III, A) (2, 50)

A PRRT feltétele a szomatostatinreceptort (főképp SSTR2 típust) expresszáló daganatos lézió jelenléte, ezért PRRT csak olyan neuroendokrin tumoros betegek kezelésére használható, akiknél minden lézió SSR-pozitív. Pozitivitás alatt azt értjük, hogy a tumoros léziók aktivitásfelvétele a máj aktivitásfelvételét eléri vagy meghaladja (Krenning 2-3-4). A „Krenning skála” a planáris ¹¹¹In-pentetreotid szcintigramon az aktivitásfelvételt 4 szintjé határozza meg: alacsonyabb (1. fokozat), egyenlő (2. fokozat), vagy magasabb aktivitásfelvétel, mint a normál májszövet aktivitásfelvétele (3. fokozat) vagy magasabb, mint a légszövet normál halmozása (4. fokozat) (158). Bár ezt a skálát eredetileg az ¹¹¹In-pentetreotiddal végzett planáris szcintigráfiához alkották meg, ennek ellenére gyakran ugyanezt a besorolást alkalmazzák a ⁶⁸Ga-SSA- PET/CT vizsgálat esetén is, annak ellenére, hogy a PET-vizsgálat hajlamos túlbecsülni az aktivitásfelvételt a szcintigráfiához képest (159). A PRRT hatékonysága és az aktivitásfelvétel intenzitása között összefüggés van (158, 160).

A tumor receptorstátuszáról a szomatostatinreceptor-szcintigráfia, SPECT/CT (¹¹¹In-pentetreotid, ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC) és PET/CT (⁶⁸Ga-DOTATOC, -DOTATATE, -DOTANOC) vizsgálatok adhatnak egyedülként érdemi információt, ezért a PRRT előtt mindig kötelező elvégezni legalább az egyiket. Az SSTR-negatív tumorokat nem lehet PRRT-val kezelni (149, 157, 161).

A szomatostatinreceptor immunhisztokémiával kimutatott expressziója és a szomatostatinreceptor szcintigráfiával vagy az SSR-PET/CT-vel kimutatott aktivitásfelvétel intenzitása között szoros az összefüggés (162, 163), ugyanakkor a képalkotók pontosabbak az egyéni prognózis előrejelzésében (164), ezért az indikáció felállításakor elsősorban a SSR-alapú képalkotó vizsgálatokra kell támaszkodni.

Egyelőre nem készültek tanulmányok annak megválaszolására, hogy mekkora legyen az SSR-pozitív elváltozások minimális százaléka metasztázáló betegségek esetén, ahhoz hogy érdemes legyen elvégezni a PRRT-t. Elvileg minden releváns elváltozásnak SSR-pozitivitást kell mutatnia. A döntést egyénileg az interdiszciplináris onkoteamnek kell meghoznia, a további leletek és a klinikum függvényében.

2.1.5. Ajánlások a különböző tumorfajták alapján

2.1.5.1. Gasztrointesztinális jól differenciált NET

Ajánlás53

SSR-pozitív közép- és nagybél daganatokban a PRRT-t (a célzott gyógyszeres terápia alternatívájaként) másodvonalbeli terápiaként ajánlott alkalmazni, ha a biológiai terápia (SSA) során progresszió tapasztalható, és nincs a PRRT-nak ellenjavallata. (I, A) (2, 50)

Az első vonalbeli terápia során az SSA-val végzett biológiai terápia előnyben részesítendő a kedvező mellékhatásprofil és a prospektív, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok (135, 165) eredményei alapján. Az SSA-terápia során kialakuló intolerancia vagy progresszió esetén a PRRT-t másodvonalbeli terápiaként ajánlott alkalmazni.

2.1.5.2. Hasnyálmirigy G1/2 NEN

Ajánlás54

Ha a gyógyszeres terápia sikertelen volt (biológiai terápia/célzott gyógyszeres kezelés az alacsony proliferációjú daganatok esetén vagy kemoterápia a magasabb proliferációjú daganatok esetén), SSR-pozitív, funkcionáló és nem funkcionáló G1-G2 pankreas NET esetén PRRT ajánlható. (III, A) (2)

Mivel pankreatikus NET-okban még nem állnak rendelkezésre a PRRT hatásosságát vizsgáló prospektív, randomizált klinikai vizsgálati eredmények, ezért a célzott gyógyszerek, például az everolimus vagy a sunitinib, valamint a szisztémás kemoterápia előnyben részesítendőek, és a PRRT akkor javasolt, ha ezek a terápiák sikertelenek (2).

A PRRT eredményei ugyanakkor biztatóak, retrospektív vizsgálatokban és egy-egy prospektív vizsgálatban 39, 42 és 60% közötti összegzett válaszarányt (ORR) értek el a PRRT után a pNEN alcsoportban, melyek a randomizált, prospektív tanulmányokból ismert sunitinib és everolimusra vonatkozó ORR értékeknél (9% és 5%) magasabbak (146, 166-169). A progressziómentes túlélésre vonatkozóan is kedvező adatokat publikáltak (33, 30 és 34 hónap) ezekben a vizsgálatokban PRRT után (146, 166, 167). Mindemellett a PRRT kedvezőbb vagy a fent említett terápiákhoz hasonló mellékhatásprofilot mutatott (138, 140, 170).

2.1.5.3. Bronchiális vagy tüdősz eredetű karcinoidok

Ajánlás55

Irreszekálilis, vagy progrediáló, vagy nagy tumorterheléssel járó, előrehaladott, SSR-pozitív, bronchiális vagy tüdősz eredetű karcinoidoknál a PRRT alternatív másod-, harmad-, vagy negyedvonalbeli terápiaként javasolt. (IV, B) (171)

Sokáig a tüdő karcinoidokban a PRRT-vel kapcsolatos tapasztalatok meglehetősen korlátozottak voltak, a releváns adatok a NET-ekkel folytatott generális vizsgálatokból származtak, melyekben kis számmal szerepeltek tüdő karcinoidos esetek. Imhof és munkatársai a 90Y-DOTATOC-kal végzett vizsgálatukban 1109 különböző eredetű NET-os beteg között szereplő 84 tüdő karcinoid esetében az ORR-et 28.6%-nak találták (147).

A típusos karcinoidok (TC) és az atípusos karcinoidok (AC) PRRT-jával kapcsolatos III. fázisú vizsgálatok nem ismertek. Egy előrehaladott TC és AC esetekkel végzett II. fázisú trialban vizsgálták a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE antitumor hatását progresszív, metasztatizáló TC-k és AC-k eseteiben. A vizsgálatba 34 progrediáló tüdő karcinoidos beteget vontak be, akiket ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-tal kezeltek. Az ORR 15%-nak bizonyult, 47%-volt az SD, az mPFS 19, az mOS 49 hónap volt. Az átlagos 29 hónapos követés során különbség volt a TC-k és az AC-k kimenetele között a DCR (disease control rate) (80% versus 47%) és az mPFS (20.1 vs 15.7 hónap) tekintetében (172).

Nem ismert olyan vizsgálat, amelyben a PRRT-t SSA-val hasonlították össze tüdő karcinoidban, de a fent ismertetett NETTER-1 vizsgálat (140) indirekten utal a tüdő karcinoidban is a PRRT előnyére, ami alapján a PRRT alkalmazása megfontolható progresszív tüdő karcinoidokban, amennyiben valamennyi lézió intenzíven expresszál SSR-t (173).

Egy magyar összefoglaló közlemény utal a PRRT-re, mint egy nagyon hatékony kezelési lehetőségre inoperábilis tüdő karcinoidok esetében. Laniello és munkatársai közleményét idézi, mely szerint a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE kezeléssel típusos karcinoid esetén 20,1, atípusos karcinoid esetén 15,7 hónapos medián PFS-t lehetett elérni (172, 174).

2.1.5.4. G3 NEN-k

Ajánlás56

A jól differenciált, magas SSR-expressziójú G3 NET esetén a PRRT szóba jöhet kemoterápia után, feltéve, hogy az SSR-pozitív metasztázisok még kimutathatók. (IV, C) (2)

A gasztroenteropankreatikus G3 NEN-ek nagy heterogenitást mutatnak prognózis és terápiás válasz tekintetében (175). Az esetleírások a jól differenciált G3 NET-ben végzett PRRT jó hatékonyságát mutatják (176, 177), ami alapján egyes esetekben ésszerűnek tűnik a PRRT. Az eredmények szignifikánsan jobbak voltak azoknál a betegeknél, akiknél a Ki-67 <55% volt, összehasonlítva a magasabb Ki-67 értékkel rendelkező betegek eredményeivel (178-181).

Ajánlás57

A PRRT-t nem ajánlott G3 NEC esetén. (V, D) (50)

A PRRT nem javasolt magas proliferációs rátájú G3 NEC esetén, mivel ezek a daganatok vagy nem mutatnak SSR-expressziót, vagy csak nagyon alacsony mértékben, ezért a terápiától nem várható érdemi hatás (182).

2.1.5.5. Feokromocitóma/paraganglióma

Ajánlás58

PRRT feokromocitóma/paraganglióma esetén abban az esetben jön szóba, ha a tumoros elváltozás(ok) MIBG-negatív(ak), vagyis a szintigráfias vizsgálat során nem mutat(nak) MIBG-felvételt, így 131I-MIBG-terápiára nem alkalmas(ak). (V, B) (125, 183)

A feokromocitóma és a paraganglióma a daganatok heterogén csoportját alkotják, változó genetikai háttérrel és változó SSTR expresszióval. Az *SDHB*-hez kapcsolódó altípus magas SSR-expressziójáról számoltak be (101). Jelenleg folyamatban van egy prospektív klinikai vizsgálat, amely a 177Lu-DOTATATE hatékonyságát vizsgálja előrehaladott PPGL-ban szenvedő betegeknél (NCT03206060). Bár a PRRT ígéretes lehet ebben a betegségben, a kezelést jelenleg azokra a betegekre ajánlott korlátozni, akiknek daganatai MIBG-negatívak. A MIBG-pozitív betegek kezelését 177Lu-DOTATATE-val a 131I-MIBG-terápia helyett kevésbé tartják megfelelőnek.

2.1.5.6. Medulláris pajzsmirigy karcinóma

Ajánlás59

Irreszekabilis, illetve metasztatikus medulláris pajzsmirigy karcinómában peptidreceptor radioterápia végezhető, amennyiben valamennyi tumoros lézió SSR-pozitív. (IV, C) (184-186)

A medulláris pajzsmirigy karcinóma peptidreceptor radioterápiájának eredményességéről kevés adat áll rendelkezésre, az eddigi vizsgálatok alapján a betegek kb. 10%-ánál sikerült teljes vagy részleges remissziót elérni, a betegség stabilizálása 51-57%-ban sikerült. A PRRT eredményesebb volt kisebb (2 cm alatti) léziók, kevesebb tumoros lézió (<5 db), és alacsonyabb FDG-felvétel (SUVmax <5), valamint hosszabb calcitonin duplázódási idő (>24 hónap) esetén, ami arra utal, hogy célszerű a PRRT-t már korábbi stádiumban végrehajtani.

2.1.5.7. Ismeretlen primer tumor

Ajánlás60

SSR-pozitív, szomatostatin-analóg terápia ellenére progrediáló NEN-ban akkor is alkalmazható PRRT, ha a primer tumor nem ismert. (III, A) (50)

Az SSR-PET/CT vizsgálat bevezetése óta az ismeretlen primer daganatok egyre ritkábban fordulnak elő. Bár nem végeztek kutatásokat kizárólag ismeretlen primer tumoros betegeken, számos tanulmány számol be ismeretlen primer tumorral rendelkező betegek eredményeiről, mint részcsopotról. Úgy tűnik, hogy a PRRT hatásossága ebben a csoportban összevethető az ismert GEP-NET-ekben végzett PRRT-k hatásosságával (149, 187, 188).

2.1.6. Ajánlások hormonálisan aktív (funkcionáló) NET-k PRRT-jához, valamint a biológiai terápiák és PRRT viszonyához

Ajánlás61

A rövid hatású SSA-k adását legalább 6-12 órával (lehetőleg 24 órával) a tervezett PRRT előtt le kell állítani. A hosszú hatású SSA adását a PRRT előtt 4-6 héttel szüneteltetni kell. (III, B) (50, 148)

Mivel a hosszú hatású SSA készítmények adását 4-6 héttel a PRRT előtt szüneteltetni kell (148), szükség esetén áthidaló megoldásként a terápiáig fennmaradó időben rövid hatású SSA adható. A PRRT elvégzése után érdemes 48-72 órát várni a SSA-terápia folytatása előtt, amennyiben a beteg állapota megengedi. Funkcionáló daganatok esetén a PRRT elvégzése után a hosszú hatástartamú szomatostatin analógok újra alkalmazhatóak (50).

Ajánlás62

Az IFN- α adását ajánlott 3-4 héttel a peptidreceptor radionuklid terápia előtt, majd a kezelés után legalább 2-4 hétig szüneteltetni (kivételes esetekben előfordulhat, hogy az IFN- α megszakítása nem lehetséges súlyos karcinoid szindróma miatt, különösen nagy daganatterhelésű betegeknél). (V, C) (189)

Ajánlás63

A PRRT általában a betegség progressziója esetén javasolt, de egyedi esetekben, bizonyított progresszió nélkül is indokolt lehet, olyan hormont szekretáló tumorok esetében, ahol a hagyományos szomatostatint analógokkal nem lehet megfelelően kontrollálni a betegek tüneteit. (II, B) (2, 50)

Két prospektív, II. fázisú vizsgálatban a hormonális tünetek csökkenését és az életminőség javulását találták PRRT után a betegek körülbelül felénél (köztük azoknál is, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos szomatostatint analógokra) (138, 190).

Ha a PRRT-t pusztán a tünetek kontrollálása céljából végzik, a tünetek javulásának függvényében egyéni döntést lehet hozni arról, hogy a szokásos 4 terápiás ciklusnál kevesebb kerüljön beadásra. Így abban az esetben, ha a későbbiekben a PRRT megismétlése felmerül, kisebb a nefro- vagy mielotoxikus mellékhatások kockázata (50).

Ajánlás64

Kifejezett karcinoid szindrómában szenvedő betegeknél a tüneteket folyamatos oktreotid infúzióval ajánlott kontrollálni a PRRT alatt és közvetlenül utána. (IV, A) (2, 50)

PRRT után karcinoid krízis jelentkezhet, ezért a kifejezett karcinoid szindrómában szenvedő betegeknél folyamatos oktreotid infúzióval (50-200 $\mu\text{g/h}$ perfúzoron keresztül) ajánlott megelőzni a súlyos tünetek (pl. hipotóniás keringési reakciók, hörgőszűkület, masszív hasmenés, kifejezett kipirulás) kialakulását. Az infúzió adásának időtartama egyénileg változhat (191, 192). Általánosságban javasolt az oktreotid folyamatos intravénás infúzióját 50-200 $\mu\text{g/h}$ dózisban, a beavatkozás előtt 12 órával kezdődően, és a beavatkozás után legalább 48 óráig folytatva adni (50). Szükség esetén további i.v. bolus adagok (100-500 μg) is beadhatók. Szükség esetén a kezelés antihisztaminok és glükokortikoidok adásával egészíthető ki.

Ajánlás65

Karcinoid szindróma tüneteinek kezelésére a PRRT-ás ciklusok között a betegnek SSA-t ajánlott adni. (II, A) (2, 50)

Ajánlás66

Funkcionális daganatokban a PRRT-n túl is folytatható az SSA-ok adása, mivel a karcinoid szindrómával összefüggő tünetek teljes megszűnése ritkán érhető el PRRT-val. (II, A) (2)

Ajánlás67

Nem funkcionáló NET-ban a PRRT alatt a SSA adása nem javasolt, és jelenleg még nem tisztázott, hogy az SSA-t a PRRT után is folytatni kell-e fenntartó terápiaként. (IV, C) (2)

2.1.7. A radionuklid terápia helye a többi kezelési lehetőség között**Ajánlás68**

A PRRT nem javasolt első vonalbeli terápiaként metasztatikus neuroendokrin daganatokban szenvedő betegeknél. (III, D) (50)

Ajánlás69

Kivételes esetekben, magas tumorterhelésű, vékonybél-NET-ben szenvedő betegeknél a PRRT első vonalbeli terápiaként is megfontolandó, interdiszciplináris döntés alapján. (IV, C) (50)

A kedvező mellékhatásprofil és a prospektív randomizált vizsgálatok alapján az SSA-val végzett terápia sok esetben előnyben részesítendő első vonalbeli terápiaként (különösen a vékonybél és a lassan progrediáló hasnyálmirigy eredetű G1 NEN-kban) (135, 165). Intolerancia vagy SSA melletti progresszió esetén célszerű a PRRT-t alkalmazni.

Az alacsony proliferációs ráta és szomatostatint receptor képződés során tapasztalt magas aktivitásfelvétel olyan prognosztikai markerek, amelyek támogatják a PRRT-re vonatkozó korai döntést (9).

Ajánlás70

SSA terápia mellett perzisztáló karcinoid szindróma és/vagy progresszió esetén a PRRT felajánlható irrezekábilis, metasztatikus stádiumban, magas SSR-expresszió esetén, még alacsony tumorterhelés mellett is. (II, B) (50)

Nincsenek olyan tanulmányok, amelyek a PRRT megkezdése előtt alsó határértéket határoznának meg a tumorterhelés szempontjából. Számos szempontot figyelembe kell venni, hogy a még alacsony tumorterhelésű, de irrezekábilis betegeknél érdemes-e PRRT-t ajánlani:

SSR expresszió mértéke, tumoros elváltozások elhelyezkedése és a potenciális kockázat a további növekedésük esetén, biológiai terápia ellenére fennálló tünetek miatti életminőség-romlás, endokardiális fibrózis [Hedinger-szindróma], fájdalmas csontmetasztázisok, standard dózisonál nagyobb adagú SSA vagy IFN-alfa ellenére fennálló karcinoid szindróma. Mivel mind a hormonszekrécióval járó panaszok, mind pl. a fájdalmas csonttáttétek már az oligometasztatikus stádiumban az életminőség jelentős romlásához vezethetnek, a PRRT alacsony daganatterhelés mellett is hasznos lehet. Ugyanakkor mérlegelni kell a lokoregionális terápiák alkalmazásának lehetőségeit is (l. később) (9, 138, 190).

Ajánlás71

A PRRT nem ajánlott, ha a máj tumorterhelése miatt már a májfunkció jelentősen beszűkült, a csontvelő-tartalék erősen korlátozott, a Karnofsky-index <60%, súlyos vesekárosodás áll fenn és/vagy a becsült túlélési idő kevesebb, mint 3 hónap. (V, E) (154)

A mai napig nincsenek olyan tanulmányok, amelyek meghatároznák a daganatterhelés felső határát a PRRT megkezdése előtt. Nagyon nagy daganatterhelés, fenyegető máj- vagy csontvelő-elégtelenség és/vagy 3 hónapnál kisebb becsült túlélési valószínűség esetén a PRRT nem ajánlható, és nem lehet súlyosabb veseműködési zavar sem.

Ajánlás72

Lytikus, törésre hajlamos vagy fájdalmas csonttáttétek esetén (különösen gerinckompresszió esetén) elsősorban perkután besugárzás és szükség esetén műtéti beavatkozás javasolt. Ha az SSR-expresszió magas, és vannak további csont- vagy extraossealis metasztázisok, a lokális terápia után, szükség esetén interdiszciplináris döntés alapján PRRT végezhető. (III, C) (50)

Ajánlás73

Az SSR-pozitív NET-ek fájdalmas, multiplex csontmetasztázisai esetén a PRRT végezhető, amennyiben a PRRT végzésének általános követelményei teljesülnek. (III, C) (50)

2.1.8. A kezelés felfüggesztése

A kezelés időtartama alatt fellépő – akár képalkotó vizsgálatok által, akár a beteg klinikai állapota alapján megállapított – progresszió a kezelés idő előtti abbahagyásának oka lehet. Fontos azonban a tényleges progressziót megkülönböztetni a tünetek fellángolásától, amit a tárolt hormonok felszabadulása okozhat, vagy a sejthalál, illetve sejtkárosodás következtében megemelkedő tumormarkorszinttől, amelyek leginkább az első ciklus után jelentkeznek (193). A morfológiai képalkotó vizsgálatok során pszeudoprogesszió is előfordulhat. Ha ennek gyanúja merül fel, a progresszió funkcionális, nukleáris medicinai képalkotással történő megerősítése javasolt, különösen májléziók vizsgálatakor. A zsírmáj feloldódása például, amely a funkcionális hasnyálmirigy NET hormonális hatásainak megszűnését kísérheti, a léziókat szembetűnőbbé teheti a nem kontrasztos CT-n, és ezáltal szimulálja a progressziót. Hasonlóképpen, a cisztás nekrozis vagy a szklerózis kialakulása a korábban okkult csontmetasztázisok helyén szintén szimulálhatja a progressziót (154).

Ajánlás74

A vérkép, illetve a máj- és vesefunkciók romlása esetén a következő ciklusban beadandó aktivitás csökkenthető, a ciklusok közötti időintervallum növelhető, illetve a terápia megszakítható. (IV, B) (50, 139)

Ajánlás75

A vesék védelmének érdekében a PRRT során aminosavinfúziót kell a betegnek adni. (III, A) (50, 148)

A PRRT kritikus szerve a sugárzás toxicitása szempontjából a vese. A vesék védelme különösen a magasabb béta-energiájú, így szövétkárosítóbb, itriumos kezelésnél fontos, ugyanis a proximális tubulusokban való reabszorpciója a vesék káros besugárzását fokozza. (194) Megfelelő aminosavak alkalmazásával, mint például L-lizin és L-arginin, kompetitív gátlás révén ez a folyamat ellensúlyozható. A különböző centrumok kissé eltérő dózisban és időzítéssel alkalmazzák az aminosav infúziókat, a leggyakrabban használt kezelési mód azonban az Erasmus Medical Center által kidolgozott, amely 25 g lizint és 25 g arginint javasol 1 liter sóoldatban, 4 órán keresztül, 30 perccel a radiofarmakon beadása előtt elkezdve. Alternatív megoldásként más, kereskedelemben

kapható aminosavoldatok is használhatók (195). Az aminosavinfúzióknak köszönhetően a vese abszorbeált dózisa szignifikánsan csökkenthető 9–53%-kal, mely jelentős mértékben tovább javítható hosszabb időtartamú (10 óra és 2 napos) ismételt protokollok alkalmazásával (41, 196–198).

Ajánlás76

Az aminosavak infúziója növelheti a káliumszintet, ezért a terápia beadása normál kálium-szint mellett javasolt. (III, A) (199)

2.1.9. Utánkövetés PRRT után

A PRRT-ás kezelések után, a korábban említett fizikai tulajdonságok révén, lehetőség van posztterápiás felvételek készítésére (149). Ezek nagyban megkönnyítik a későbbi vizsgálatokkal történő pontos összehasonlítást, a kezelés hatékonyságának a lemerését. Egyes külföldi irányelvek a terápia 2. ciklusa után is javasolnak SSR-alapú képalkotó vizsgálatot (50).

Ajánlás77

Morfológiai képalkotó vizsgálat (kontrasztanyag CT, illetve MR) és SSR-alapú, funkcionális képalkotó vizsgálat (SRS vagy SSR-PET/CT) javasolt a PRRT befejezését követő 3. és 12. hónapban G1 NET-ben. A későbbiekben a követés csupán morfológiai képalkotó vizsgálatokkal is végezhető, kiegészítő, SSR-alapú képalkotó vizsgálat 1-2 évente javasolt. (V, C) (154)

Ajánlás78

G2-3 NEN-ban gyakoribb kontrollra van szükség. A kezelés előtti progresszió tempója a kontrollvizsgálatok gyakoriságát is meghatározza. Azoknál a betegeknél, akik magasabb grádusú vagy FDG-avid betegségben szenvednek, 3 havonta történő kontrollvizsgálat javasolt, amíg állapotuk nem stabilizálódik. (V, C) (154)

Ajánlás79

PRRT után az utóvizsgálatok részeként a releváns laborértékeket (vérkép, máj- és vesefunkció, tumormarkerek) is ellenőrizni kell. (V, A) (148)

2.1.10. Jövőbeli irányok

A ¹⁷⁷Lu-DOTATATE jóváhagyásával számos lehetőség kínálkozik a jövőbeli kutatásokra, a terápiás ciklusok számának és a beadott aktivitásnak az optimalizálására, valamint az ismételt terápiák eredményeinek megismerésére.

Azoknál a betegeknél, akiknél a májérintettség dominál, lehetőség van a radiofarmakon intraarteriális beadására (200–203). Elméletileg ez nagyobb dózist biztosít a daganatban, miközben csökkenti a szisztémás mellékhatásokat.

Vizsgálatok tárgya a PRRT neoadjuváns kezelésként való alkalmazása (204, 205).

A PRRT-t sugárérzékenyítő kemoterápiával kombináló tanulmányok, amelyeket peptidreceptor kemoradionuklid terápiának (PRCRT) neveztek, kimutatták, hogy ez minimális növekményes toxicitás mellett is megvalósítható. A kemoterápia PRRT-vel való kombinálása elsősorban a magasabb grádusú NEN esetében lehet indokolt (206, 207).

Az alfa-sugárzók használata is aktív kutatás tárgya (208).

A jelenleg a klinikumban használt peptidek SSR agonisták, amelyek a receptor aktiválása után internalizálódnak. Olyan SSR antagonistákat fejlesztettek ki, amelyek nagyobb kötődési specifitással rendelkeznek az SSR-hoz, így bár nem aktiválják a receptort, és nem is internalizálódnak a sejtben, potenciálisan nagy dózisú sugárzást bocsátanak ki (209, 210).

2.2. ¹³¹I-MIBG-(meta-jodobenzilguanidin) terápia

Noradrenalinna szinte megegyező szerkezetének köszönhetően a ¹³¹I-MIBG szelektíven felhalmozódik az adrenerg beidegzésű, neuroektodermális eredetű tumorszövetekben. A radiofarmakon norepinefrin-transzporteren (NET) keresztül és passzív diffúzióval is bekerül a sejtekbe, ahol a neuroszekretoros granulumokban tárolódik. A noradrenalinna ellentétben nem szubsztitálja a katabolikus enzimnek, így kellő ideig a szövetekben perzisztál és a hozzá kapcsolt, nagy energiájú bétasugárzó izotóp (¹³¹I) a tumorsejtek károsodását idézi elő (41).

Ajánlás80

131I-MIBG-terápia előfeltétele, hogy a tumoros szövet megfelelő MIBG-felvételt és tárolást mutasson, ennek igazolására a terápia előtt MIBG-szcintigráfiát kell végezni. (III, A) (120)

Nincs egységes vélemény arra vonatkozóan, hogy mit tekintünk „megfelelő felvételnak”, a döntés a diagnosztikai szcintigram megtekintésén és klinikai megfontolásokon alapul.

2.2.1. Leggyakoribb indikációk

- irreszekábilis feokromocitóma
- irreszekábilis paraganglióma
- III. vagy IV. stádiumú neuroblasztóma
- metasztatikus vagy rekuráló medulláris pajzsmirigy karcinóma
- további irreszekábilis inoperábilis neuroendokrin tumorok

Ajánlás81

131I-MIBG-terápia első vonalbeli kezelésként is alkalmazható metasztatikus, illetve nagy tumorterheléssel járó, illetve nem rezekálható, progresszív feokromocitóma vagy paraganglióma esetén, ha minden tumoros lézió jó MIBG felvételt mutat. (III, A) (82)

Ajánlás82

Gyorsan progrediáló feokromocitóma és paraganglióma, valamint kiterjedt csontérintettség esetén a kemoterápia előnyösebb választás, még MIBG-pozitív tumoroknál is. (IV, B) (125, 211)

Ajánlás83

Neuroblasztómás betegekben elsősorban refrakter illetve recidíváló betegségben javasolt a MIBG-terápia, ebben a betegcsoportban monoterápiaként a 131I MIBG terápia az egyik leghatékonyabb eljárás. (IV, B) (212)

Több kutatócsoport megkísérelte a 131I MIBG és más terápiák, például sugárérzékenyítő, mieloablatív kemoterápia és őssejttranszplantáció kombinációját, biztató eredményekkel (213-215).

2.2.2. Abszolút kontraindikáció

- terhesség, szoptatás
- akut, dialízist igénylő veseelégtelenség
- a túlélés várható időtartama 3 hónapnál rövidebb, hacsak nincs más módon csillapíthatatlan csontfájdalom

2.2.3. Relatív ellenjavallatok

- a beteg izolálása orvosi szempontból ellenjavallt
- gyorsan romló vesefunkció: GFR < 30 ml/perc
- progrediáló vérképzőrendszeri- és/vagy vesetoxicitás, amit egy korábbi kezelés idézett elő
- össz fehérvérsejtszám < $3.0 \times 10^9/l$
- vérlemezkeszám < $100 \times 10^9/l$

2.2.4. A beteg előkészítése**Ajánlás84**

A szabad 131I felhalmozódhat a pajzsmirigyben, és hipotereózist okozhat. Ezért a kezelés előtt szükséges a pajzsmirigy blokkolása. (I. Ajánlás 34) (IV, A) (120)

Ajánlás85

Egyes gyógyszerek, többek között kardiovaszkuláris és neuropszichiátriai szerek, befolyásolhatják a 131I-MIBG felvételét és tárolását, mely a terápia rosszabb hatékonyságát idézhetné elő. Optimális esetben az adott gyógyszereket, melyek részletes listája az EANM 2008-as protokolljában található, néhány nappal az MIBG beadása előtt szükséges elhagyni és további 10–15 napig célszerű fenntartani a gyógyszermentességet. (III, A) (120).

Azon a betegeknél, akiknek aktív, katekolamintermelő daganatuk van, a lehetséges gyógyszermegvonás következtében provokáló súlyos mellékhatások elkerülése miatt ez az előkészítés elhagyható.

A gyógyszeres előkészítés ismertetése meghaladja jelen irányelv kereteit, ezért utalunk az EANM 2008-as “EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy” című protokolljára, melyben részletes leírás segíti a klinikai döntéshozást (120).

2.2.5. Terápiás protokoll

Az alkalmazott dózisok általában 100–300 mCi közöttiek (3700 – 11 200 MBq). A neuroblasztómás gyermekeknél minden esetben egyénre szabott dozírozás szükséges, a leggyakrabban 5–18 mCi/ttkg (185–666 MBq/ttkg) aktivitásértékek használnak.

Kis esetszámú vizsgálatokban kimutatták, hogy ha a PPGL miatt kezelt betegek nagyobb dózisu kezelést kaptak (500-800 mCi egyszeri dózisban), jobb remissziós rátákat értek el, bár nagyobb a potenciálisan súlyos mellékhatások kockázata (216, 217).

Ajánlás86

Amennyiben a fehérvérsejtszám és/vagy a vérlemezkeszám alacsony, a csontvelőt kiterjedten infiltrálja a tumor és/vagy a vesefunkció károsodott, akkor a beadandó aktivitást csökkenteni, és a beteget szorosan követni kell, hogy az esetleges toxikus hatásokat mielőbb észrevegyük. (V, A) (120)

A 131I-MIBG-vel postterápiás szcintigram készíthető, mely segít a tumoros folyamat kiterjedésének megítélésében és a további 131I-MIBG-terápia dózisának tervezésében.

Ajánlás87

A kívánt hatás eléréséhez általában a kezelés többszöri megismétlésére van szükség (általában legfeljebb 4 ciklusban, de kivételes esetben sz.e. akár tovább is), az egyes kezelések közötti intervallum változó (2-6 hónap) lehet. (III, B) (82)

2.2.6. Mellékhatások

2.2.6.1. Korai mellékhatások

Ajánlás88

A 131I-MIBG terápia beadásának napján vagy az ezt követő 72 órában előfordulhat hányinger, ennek megelőzésére ondansetron adása javasolt, a kezelés napján kezdve és 72 órán keresztül folytatva. (V, B) (120)

Ajánlás89

A 131I-MIBG terápia során, vagy röviddel a terápiát követően catekolamin kiáramlás következtében vérnyomáskiugrás fordulhat elő, ezért a terápia előtt, alatt és utána naponta legalább kétszer vérnyomás- és pulzusellenőrzés szükséges. Katekolamin szekretáló tumorok esetében ennél gyakoribb kontroll szükséges. A vérnyomásemelkedés gyorsan ható alfablokkolóval kezelendő, sz. e. bétablokkolóval kiegészítve. Kritikus vérnyomás-emelkedés a 131I-MIBG terápia átmeneti leállítását, vagy a radionuklid infúzió cseppszámának csökkentését is indokoltá teheti. (IV, A) (120)

A terápiát követően 4-6 héttel átmeneti csontvelő-károsodás jelentkezhet. Neuroblasztómás gyermekeknél, korábbi kemoterápiás kezelést követően, a betegek 60%-ban észlelhető vércépromlás, leggyakrabban izolált trombocitopénia. Felnőtteknél a vércép károsodása ritkábban fordul elő. Gyakori a csontvelő károsodása azoknál a betegeknél, akiknél a csontvelő tumorosan infiltrált a radionuklid terápia idején, és azokban a betegeknél is, akiknek a veseműködése károsodott. Ilyenkor a 131I-MIBG clearance megnyúlik, következményként lényegesen magasabb az egész testet érő sugárdózis. A kemoterápiát még nem kapott betegeknél a 131I-MIBG kezelés hematológiai toxicitása lényegesen kisebb. Ritkán a vesefunkció romlása figyelhető meg megelőzően kapott intenzív ifosfamid és ciszplatin kezelés után. Karcinoid tumorban szenvedő betegeknél a serotonin kiáramlás következtében kipirulás (flush) fordulhat elő.

2.2.6.2. Késői mellékhatások

Hipotireózis alakulhat ki a nem megfelelő pajzsmirigyblokkolást követően.

Tartós csontvelő-károsodás (trombocitopénia, mieloszuppresszió) előfordulhat.

Leukémia, szolid tumor kialakulása többszöri kezelést követően egyértelműen nem zárható ki, bár bizonyíték nincs rá, előfordulása inkább a hosszas kemoterápiával lehet kapcsolatos (218).

2.2.7. Utánkövetés

Ajánlás90

A vércép rendszeres ellenőrzése a terápia után elengedhetetlen, egyrészt, hogy idejében észre lehessen venni a csontvelő károsodását, másrészt a vércép rendeződése szükséges a következő kezelés időpontjának meghatározásához. (IV, A) (120)

Ajánlás91

A kezelést követő legalább 4 hónapig a terhesség nem javasolt. (V, A) (120)

Ajánlás92**A férfiak mérleljék a kezelés előtt a spermabank igénybevételét. (V, B) (120)****2.2.8. Hatékonyság**

A 131I-MIBG terápiás hatékonyságát a tünetek enyhítésében, a tumorregresszió indukálásában vagy a betegség stabilizálásában számos kis betegszámú vizsgálatban kimutatták (219-221). Az objektív válaszarány körülbelül 30 százalék volt, és a daganatok további 40 százaléka stabil maradt; kevesebb, mint 5 százaléka került teljes remisszióba. Hormonális választ (azaz a katekolamin szekréció csökkenését) az esetek 45-67 százalékában jelentettek (219, 221). Általában jobb eredményeket értek el a kevésbé előrehaladott betegségben szenvedő betegeknél, valamint azoknál, akiknél a csontmetasztázisok helyett inkább a lágy szövetek voltak érintettek (219).

Ajánlás93**Áttétes, irrezekálilis, illetve progrediáló NEN esetén a kezelési lehetőségek kimerülése után 131I-MIBG terápia végezhető. (V, C) (50)**

A szomatosztatinreceptor expressziójához képest a NEN sejtekben az MIBG-t szállító vezikuláris monoamin transzporterek kevésbé expresszálódnak (62), ezért a 131I-MIBG-terápiára adott válaszarányok alacsonyabbak a PRRT-hez képest. Mindazonáltal kis létszámú vizsgálatokban, funkcionáló NEN-ban szenvedő betegek 40–80%-nál csökkentek a tünetek 131I-MIBG-terápia után (222, 223).

Az MIBG felvétel intenzitását részben a funkcionalitás határozza meg, a funkcionáló, biogén amin termelő NEN-ek (különösen a vékonybél NEN-ek) szignifikánsan magasabb MIBG-felvétellel rendelkeznek, mint a nem funkcionáló NEN-ek (223). A hasnyálmirigy- vagy bronchopulmonális NEN-ek (különösen az atípusos karcinoidok) gyakran csak alacsonyabb MIBG-felvételt mutatnak (62, 224). Mivel az 131I-MIBG terápia csak csekély mértékű nefrotoxicitással jár, kedvező terápiás lehetőségként kínálkozik károsodott vesefunkció esetén, alacsony szomatosztatinreceptor expressziójú NEN-ekben, különösen, ha azok hormontermelők (223).

Eddig nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat a 131I-MIBG terápia és a PRRT között, de a 131I-MIBG és 90Y-DOTATOC kombinált kezelésével magasabb elérhető tumordózisról számoltak be (225). A szekvenciaterápiával kapcsolatban azonban nincsenek olyan eredmények, amelyek túlmutatnának az esetleírásokon.

2.3. Szelektív belső sugárterápia (SIRT)

Mivel a neuroendokrin tumoros betegségek gyakran adnak májmetasztázisokat, és sokszor előrehaladott stádiumban kerülnek diagnosztizálásra, a betegek jelentős részének vannak májmetasztázisai már a diagnózis felállításakor. Ezért ebben a betegpopulációban kiemelt jelentősége van a máj lokoregionális terápiás lehetőségeinek.

Kevés májélváltozással rendelkező betegeknél a sebészi rezekció, illetve (mérettől függően) termoabláció az elsőként ajánlott lokális terápia. Ezzel szemben a nagy daganatterhelést okozó multifokális vagy diffúz májbetegségben szenvedőknél a TACE és a TAE az előnyben részesítendő választás (226, 227).

A szelektív belső sugárterápia (SIRT), amelyet a szakirodalomban transzarteriális radioembolizációnak (TARE) vagy csak radioembolizációnak is neveznek, egy radionuklid terápia itrium-90-nel vagy holmium-166-tal töltött, inert mikrogömbökkel, amelyeket egy angiográfias beavatkozás részeként adnak be egy májartériába. A mikrogömbök beadhatóak egy nagyobb artériába is, ekkor az ér ellátási területén a vérátáramlással arányosan oszlanak el, megakadnak és tartósan ott maradnak. Mivel a máj rosszindulatú daganatai gyakran fokozott artériás perfúzióval és atípusos erekkel rendelkeznek, ezért a mikrogömbök koncentrációja és így a leadott dózis is nagyobb a tumoros szövetben, mint a máj többi részén. Szükség esetén szuperszelektív módon is befecskendezhetik a mikrogömböket az afferens tumorartériába. A súlyos szövődmények elkerülése érdekében azonban mindenáron kerülni kell a máj érrendszeréből a gasztrointesztinális kollaterálisokba való elfolyást (228).

2.3.1. Indikáció**Ajánlás94****SIRT javasolható nem rezekálható, csak májat érintő vagy döntően a májban elhelyezkedő metasztázisok esetén, ha a****várható élettartam > 12 hét****ECOG státusz: 0-2 és****a májműködés megfelelő (összbilirubin: <34 µmol/l, azaz 2,0 mg/dl). (IV, B) (228)**

2.3.2. Abszolút kontraindikációk

- aszcites vagy a májelégtelenség tünetei fizikális vizsgálaton (azaz nem csak a képalkotók felvételein)
Megjegyzés: A vena portae trombózisban (PVT) szenvedő betegek potenciálisan alkalmasak lehetnek, ha megfelelnek az egyéb kritériumoknak.
- terhesség
- súlyos koagulopátia
- a májartériákhoz nem lehet biztonsággal hozzáférni (3 fázisú kontrasztanyag CT vizsgálat vagy az előkészítő angiográfia alapján)
- korrigálhatatlan söntök a gyomor-bél traktus felé

2.3.3. Relatív ellenjavallatok

- várható teljes tüdő dózis > 30 Gy
- korábbi sugárterápia a máj területén
- a teljes májtérfogat 70%-ánál nagyobb tumorterhelés (egy esetben érdemes 2 ülésben történő kezelési eljárást alkalmazni)
- gyorsan (12 hét különbséggel készült képalkotó vizsgálaton látott) progrediáló extrahepatikus tumor
- leukocita-szám <2500/μl
- abszolút neutrofilszám <1500/μL
- trombocita-szám <60 000 / μl
- AST (SGOT) / ALT (SGPT) > 5 X intézményi ULN
- emelkedett összbilirubinszint (> 34 μmol/L, reverzibilis ok hiányában)
- szérum albumin <30 albumin g/l (3,0 g/dl)
- kreatinin >220 μmol/l
- többszörös epeúti stent, illetve kezeletlen cholangitis (fokozott a májtályog kialakulásának veszélye)
- kezeletlen szisztémás fertőzés

Ajánlás95

Egyedi esetekben, figyelembe véve a terápiás lehetőségeket és korlátokat, az ellenjavallatok ellenére is indokolt lehet a SIRT. (V, C) (228)

Ajánlás96

SIRT előfeltétele kell hogy legyen egy előkészítő angiográfia. (V, A) (228)

Az előkészítő angiográfia célja:

- az anatómiai viszonyok feltérképezése
- a gyomor-bélrendszeri kollaterálisok azonosítása és szükség esetén embolizálása
- a katéter pozícióinak meghatározása a terápiához, az áramlási dinamika figyelembe vételével
- itrium-90-nel végzett beavatkozás előtt technécium-99m-mal jelölt albumin részecskék (99mTc-MAA vagy 99mTc-HSA mikrogömbök), holmium-166 beadása esetén technécium-99m-mal jelölt albumin részecskék vagy holmium-166-tal jelölt mikrogömbök intraartériás beadása a gyomor-bélrendszeri shuntok kimutatására és a várható tüdő dózis becslésére. Utóbbi azért előnyös, mert az előkészítő vizsgálat és a beavatkozás egyaránt holmium-166-tal jelölt mikrogömbökkel történik, így pontosabban becsülhető, hogy a terápia során hol és milyen mértékű aktivitáshalmozás várható

2.3.4. Mellékhatások

Gyakori, általában átmeneti mellékhatások:

- fáradtság, rosszullet, láz
- hányinger és hányás
- posztembolizációs szindróma nagy részecskesűrűségénél

Nem gyakori, súlyos kockázatok és szövődmények:

- a mikrogömbök extrahepatikus lerakódása a hasban fájdalmas és tartós gyomor-bélrendszeri fekélyek, különösen gasztroduodenális, de hasnyálmirigy- és epehólyag-gyulladások kialakulásával, amelyek vérzéshez vezethetnek, műtéti beavatkozást igényelhetnek és krónikus panaszokat is okozhatnak
- a májműködés sugárzással összefüggő károsodása a májelégtelenségig
- epeúti fertőzések és májtályogok, különösen a Vater-papilla korábbi manipulációi után
- sugárzás okozta pneumonitis

Ajánlás97

A funkcionáló NET-ekben a lokoregionális terápiákat, a szomatosztatin analóg (SSA) terápia után ajánlott alkalmazni a hormonális tünetek kontrolljának további javítása és a szövődmények, pl. karcinoid krízis kivédése céljából. (IV, A) (2, 229)

Ajánlás98

A nem funkcionáló NET-ben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége a májra korlátozódik, a lokoregionális terápia a szisztémás kezelés alternatívája lehet. (IV, B) (2, 229)

A SIRT hatását 12 vizsgálat áttekintése során értékelték, amelyben 434 beteg vett részt, 85%-os (71%-95%-os tartományban) klinikai választ, 63%-os (13%-100%-os tartományban) objektív választ, 55%-89%-os biokémiai választ és 28 hónapos teljes túlélést (14–70 hónap) igazoltak (230).

Ajánlás99

Ha kifejezett karcinoid szindrómában szenvedő beteg SIRT-ben részesül, folyamatos oktreotid infúziót ajánlott beadni peri-intervenciós időszakra a karcinoid krízis megelőzése érdekében. A rövid és hosszú hatású SSA-k adását a beavatkozás miatt nem kell módosítani, illetve felfüggeszteni. (V, A) (50)

Ajánlás100

A PRRT-t és az SIRT-t nem javasolt egyszerre alkalmazni, egymás utáni alkalmazásuk azonban lehetséges. (V, D) (50)

Ajánlás101

A SIRT-t és a TAE/TACE-t nem ajánlott egyszerre alkalmazni, egymás utáni alkalmazásuk azonban lehetséges. (V, D) (50)

Ajánlás102

A SIRT palliatív terápia, indikációját egy interdiszciplináris onkoteamnek kell felállítani, amely figyelembe veszi a további terápiás lehetőségeket. (V, C)

Tekintettel a helyi ablatív és lokoregionális terápiákban használt különböző technikák összehasonlító tanulmányainak hiányára, a technika megválasztása nagymértékben függ az orvosok különböző központokban szerzett tapasztalataitól és a beteg állapotától (léziók száma, elhelyezkedése, mérete és vaszkularizációja). (2, 50)

A máj alacsony tumorterhelése mindegyik módszer esetében kedvező prognózisra utal (231). A SIRT, TACE és TAE összehasonlításában a SIRT előnyöket mutathat, mert kevesebb az akut mellékhatása, valamint alacsonyabb a szükséges terápiás beavatkozások száma (232).

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

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló egészségügyi szakmai irányelv bevezetésének különleges feltétele a neuroendokrin tumoros betegek ellátásában résztvevő orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló csoport munkájának összehangolása. Ezt a feladatot, a legösszehangoltabban a diagnózis pontosítása alapján az adott beteg „diagnosztikus és terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő – multidiszciplináris team tudja elvégezni.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)**Tárgyi, Személyi, Szakmai/képzési feltételek**

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt neuroendokrin tumoros betegek ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Emberi Erőforrások Minisztériuma és a Nemzeti Népegészségügyi Központ – mindenkor hatályos – rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimum követelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg az egészségügyi szakmai irányelv bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát – a jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív betegellátást szolgáló egészségügyi szakmai irányelv bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő neuroendokrin tumoros betegek ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és

terápiás) képviselőiből álló multidiszciplináris team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása.

Az ellátás további feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

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

A neuroendokrin tumoros betegeket nukleáris medicinai vizsgálataik és terápiás beavatkozásaik előtt szóban és írásban tájékoztatni kell az egyén szociális és kulturális körülményeit és egyéni elvárásait is figyelembe véve, különös tekintettel a sugárhigiénés szabályokra.

A betegeket tájékoztatását az egészségügyi szakmai irányelv ajánlásaiban megfogalmazottak szerint kell végezni.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat Neuroendokrin daganatok osztályozása (1)

2. táblázat A pankreász neuroendokrin tumorai, WHO 2017 (1)

2.4. Algoritmusok

Nem készültek.

2.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Ajánlás5-6 vonatkozásában

A vizsgált időszakban az összes G1 és G2 neuroendokrin tumoros beteg primer staging vizsgálataként hány esetben végeztek szomatosztatinreceptor alapú képalkotó vizsgálatot.

A vizsgált időszakban az összes G1 és G2 neuroendokrin tumoros beteg restaging vizsgálataként hány esetben végeztek szomatosztatinreceptor alapú képalkotó vizsgálatot.

A vizsgált időszakban az összes G1 és G2 neuroendokrin tumoros beteg recidíva gyanújakor hány esetben végeztek szomatosztatinreceptor alapú képalkotó vizsgálatot.

Ajánlás7-8 vonatkozásában

A vizsgált időszakban az összes szomatosztatinreceptor alapú képalkotó vizsgálatból hány esetben készült PET/CT vizsgálat.

A vizsgált időszakban az összes ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC-kal, illetve ¹¹¹In-pentetreotiddal végzett szomatosztatinreceptor szcintigráfiánál hány esetben készült SPECT/CT felvétel.

Ajánlás11 vonatkozásában

A vizsgált időszakban az összes G3 neuroendokrin karcinómás beteg staging vizsgálataként hány esetben végeztek ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálatot.

A vizsgált időszakban az összes G3 neuroendokrin karcinómás beteg restaging vizsgálataként hány esetben végeztek ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálatot.

A vizsgált időszakban az összes G3 neuroendokrin karcinómás beteg recidíva gyanújakor hány esetben végeztek ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálatot.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

A felülvizsgálat lehet tervezett vagy soron kívüli, annak mértékét a felmerülő változás jellege határozza meg. Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik, de indokolt esetben ennél hamarabb. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejártá előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Nukleáris Medicina Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátó környezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátó környezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

IX. IRODALOM

1. Lloyd RV OR, Klöppel G, Rosai J, editor. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed: IARC: Lyon; 2017.
2. Pavel M, Oberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-60.
3. Toth M. [Drug therapy for neuroendocrine tumours]. *Orv Hetil.* 2013;154(39):1556-64.
4. M T. A neuroendokrin daganatok kezelésének lehetőségei. *Lege Artis Medicinæ.* 2013;23:503-13.
5. Uhlyarik A LJ, Laki A, Varga Zs, Dabasi G, Tóth M, Igaz P. A GEP-NET tumorok kezelésével kapcsolatos gyakorlati kérdések, terápiamegválasztás szempontjai. *Orvostovábbképző Szemle.* 2018;25 (1. különszám):2-6.
6. Tóth M. [The treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors]. *Magy Onkol.* 2018;62(2):99-106.
7. Reismann P, Kender Z, Dabasi G, Sréter L, Rácz K, Igaz P. [Somatostatin receptor endoradiotherapy of neuroendocrine tumors: experience in Hungarian patients]. *Orv Hetil.* 2011;152(10):392-7.
8. Tóth M. A phaeochromocytomák-paragangliomák korszerű klinikai szemlélete. *Orvostovábbképző Szemle.* 2021;28(5):48-54.
9. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212-44.
10. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, Kondapaneni S, Dasyam A, Tammisetti VS, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification. *Radiographics.* 2020;40(5):1240-62.
11. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* 2010;252(5):850-6.
12. Patel YC, Greenwood MT, Warszynska A, Panetta R, Srikant CB. All five cloned human somatostatin receptors (hSSTR1-5) are functionally coupled to adenylyl cyclase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;198(2):605-12.
13. Csaba Z, Dournaud P. Cellular biology of somatostatin receptors. *Neuropeptides.* 2001;35(1):1-23.
14. Reubi JC, Schaer JC, Markwalder R, Waser B, Horisberger U, Laissue J. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *Yale J Biol Med.* 1997;70(5-6):471-9.
15. Reubi JC, Horisberger U, Waser B, Gebbers JO, Laissue J. Preferential location of somatostatin receptors in germinal centers of human gut lymphoid tissue. *Gastroenterology.* 1992;103(4):1207-14.
16. Sreedharan SP, Kodama KT, Peterson KE, Goetzl EJ. Distinct subsets of somatostatin receptors on cultured human lymphocytes. *J Biol Chem.* 1989;264(2):949-52.
17. Reubi JC. Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med.* 1997;41(2):63-70.
18. Reubi JC, Waser B, Markusse HM, Krenning EP, VanHagen M, Laissue JA. Vascular somatostatin receptors in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol.* 1994;271(2-3):371-8.
19. Gabriel M, Decristoforo C, Kandler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. Ga-68-DOTA-Tyr(3)-octreotide PET in neuroendocrine tumors: Comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med.* 2007;48(4):508-18.

20. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The Role of Ga-68-DOTATATE PET in Patients with Neuroendocrine Tumors and Negative or Equivocal Findings on In-111-DTPA-Octreotide Scintigraphy. *J Nucl Med.* 2010;51(6):875-82.
21. Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, et al. Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol.* 2016;26(3):900-9.
22. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with 111In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(9):1318-25.
23. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, Ulmer H, Wafah Rychlinski C, Mather SJ, et al. An inpatient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 2003;44(5):708-16.
24. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2010;51(5):704-12.
25. Trogrlic M, Težak S. Incremental value of (99m)Tc-HYNIC-TOC SPECT/CT over whole-body planar scintigraphy and SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Nuklearmedizin.* 2017;56(3):97-107.
26. Artiko V, Afgan A, Petrović J, Radović B, Petrović N, Vlajković M, et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):99-103.
27. Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, Mortensen J, Oturai P, Loft A, et al. 64Cu-DOTATATE PET for Neuroendocrine Tumors: A Prospective Head-to-Head Comparison with 111In-DTPA-Octreotide in 112 Patients. *J Nucl Med.* 2015;56(6):847-54.
28. Sainz-Esteban A, Olmos R, González-Sagrado M, González ML, Ruiz M, García-Talavera P, et al. Contribution of ¹¹¹In-pentetreotide SPECT/CT imaging to conventional somatostatin receptor scintigraphy in the detection of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun.* 2015;36(3):251-9.
29. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Decristoforo C, Araman A, Ozsoy Y, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(8):1271-7.
30. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, et al. 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2011;52(12):1864-70.
31. Binderup T, Knigge U, Mellon Mogensen A, Palnaes Hansen C, Kjaer A. Quantitative gene expression of somatostatin receptors and noradrenaline transporter underlying scintigraphic results in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2008;87(4):223-32.
32. Katalin B, István S, Miklós K. [IV. Hungarian PET/CT Multidisciplinary Consensus Conference -- position statement]. *Magy Onkol.* 2011;55(2):117-27.
33. Wang X, Fani M, Schulz S, Rivier J, Reubi JC, Maecke HR. Comprehensive evaluation of a somatostatin-based radiolabelled antagonist for diagnostic imaging and radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(12):1876-85.
34. Olsen IH, Langer SW, Federspiel BH, Oxbøl J, Loft A, Berthelsen AK, et al. (68)Ga-DOTATOC PET and gene expression profile in patients with neuroendocrine carcinomas: strong correlation between PET tracer uptake and gene expression of somatostatin receptor subtype 2. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;6(1):59-72.
35. Has Simsek D, Kuyumcu S, Turkmen C, Sanlı Y, Aykan F, Unal S, et al. Can complementary 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? *J Nucl Med.* 2014;55(11):1811-7.
36. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16(3):978-85.
37. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul JL, et al. High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med.* 2014;55(11):1786-90.
38. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, Elsinga PH, Links TP, de Vries EG, et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71(3):199-213.
39. Borbély Katalin BM, Patkó Zsófia Panna. Endokrin onkológia és nukleáris medicina. *MAGYAR RADIOLÓGIA ONLINE.* 2018(11):1-13.
40. Borbély K, Garai I, Baranyai T, Patkó PZ. [PET-based measurements in oncology: PET/CT and PET/MRI applications]. *Magy Onkol.* 2020;64(2):87-96.

41. Sipka G, Besenyi Z, Farkas I, Pavics L. [Theranostics in 2020: Neuroendocrine tumors]. *Magy Onkol.* 2020;64(2):119-30.
42. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl ME, Kema IP, de Jong JR, et al. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3922-30.
43. Treglia G, Cocciolillo F, de Waure C, Di Nardo F, Gualano MR, Castaldi P, et al. Diagnostic performance of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(7):1144-53.
44. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):943-66.
45. K B. Nukleáris medicina. In: Zs T, editor. *A belgyógyászat alapjai (6 átdolgozott kiadás)*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt; 2021.
46. Taieb D, Hicks RJ, Hindie E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(10):2112-37.
47. Luo Y, Pan Q, Yao S, Yu M, Wu W, Xue H, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study. *J Nucl Med.* 2016;57(5):715-20.
48. Velikyan I, Sundin A, Eriksson B, Lundqvist H, Sörensen J, Bergström M, et al. In vivo binding of [68Ga]-DOTATOC to somatostatin receptors in neuroendocrine tumours--impact of peptide mass. *Nucl Med Biol.* 2010;37(3):265-75.
49. Haug AR, Rominger A, Mustafa M, Auernhammer C, Göke B, Schmidt GP, et al. Treatment with octreotide does not reduce tumor uptake of (68)Ga-DOTATATE as measured by PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2011;52(11):1679-83.
50. [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(6):583-681.
51. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(12):2436-46.
52. Klöppel G. [Neoplasms of the disseminated neuroendocrine cell system of the gastrointestinal tract]. *Pathologe.* 2015;36(3):237-45.
53. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):588-96.
54. Prasad V, Sainz-Esteban A, Arsenic R, Plöckinger U, Denecke T, Pape UF, et al. Role of (68)Ga somatostatin receptor PET/CT in the detection of endogenous hyperinsulinaemic focus: an explorative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(9):1593-600.
55. Nockel P, Babic B, Millo C, Herscovitch P, Patel D, Nilubol N, et al. Localization of Insulinoma Using 68Ga-DOTATATE PET/CT Scan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):195-9.
56. Partelli S, Rinzivillo M, Maurizi A, Panzuto F, Salgarello M, Polenta V, et al. The role of combined Ga-DOTANOC and (18)FDG PET/CT in the management of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2014;100(4):293-9.
57. Toumpanakis C, Kim MK, Rinke A, Bergestuen DS, Thirlwell C, Khan MS, et al. Combination of cross-sectional and molecular imaging studies in the localization of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2014;99(2):63-74.
58. Sundin A. Novel Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(3):505-23.
59. Severi S, Nanni O, Bodei L, Sansovini M, Ianniello A, Nicoletti S, et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):881-8.
60. Kouba E, Cheng L. Neuroendocrine Tumors of the Urinary Bladder According to the 2016 World Health Organization Classification: Molecular and Clinical Characteristics. *Endocr Pathol.* 2016;27(3):188-99.
61. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, et al. A comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2009;50(12):1927-32.

62. Ezziddin S, Logvinski T, Yong-Hing C, Ahmadzadehfah H, Fischer HP, Palmedo H, et al. Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2006;47(2):223-33.
63. Schreiter NF, Nogami M, Steffen I, Pape UF, Hamm B, Brenner W, et al. Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *Eur Radiol.* 2012;22(2):458-67.
64. Flechsig P, Zechmann CM, Schreiweis J, Kratochwil C, Rath D, Schwartz LH, et al. Qualitative and quantitative image analysis of CT and MR imaging in patients with neuroendocrine liver metastases in comparison to (68)Ga-DOTATOC PET. *Eur J Radiol.* 2015;84(8):1593-600.
65. Ruf J, Schiefer J, Furth C, Kosiek O, Kropf S, Heuck F, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *J Nucl Med.* 2011;52(5):697-704.
66. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(1):67-77.
67. Naswa N, Sharma P, Kumar A, Soundararajan R, Kumar R, Malhotra A, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin. *Clin Nucl Med.* 2012;37(3):245-51.
68. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, 3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(1):78-108.
69. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):310-9.
70. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2005;23(1):70-8.
71. Bombardieri E, Maccauro M, De Deckere E, Savelli G, Chiti A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S51-61.
72. Boubaker A, Bischof Delaloye A. Nuclear medicine procedures and neuroblastoma in childhood. Their value in the diagnosis, staging and assessment of response to therapy. *Q J Nucl Med.* 2003;47(1):31-40.
73. Perel Y, Conway J, Kletzel M, Goldman J, Weiss S, Feyler A, et al. Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21(1):13-8.
74. Bar-Sever Z, Biassoni L, Shulkin B, Kong G, Hofman MS, Lopci E, et al. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(11):2009-24.
75. Jacobson AF, Travin MI. Impact of medications on MIBG uptake, with specific attention to the heart: Comprehensive review of the literature. *J Nucl Cardiol.* 2015;22(5):980-93.
76. Jacobson AF, White S, Travin MI, Tseng C. Impact of concomitant medication use on myocardial I-123-MIBG imaging results in patients with heart failure. *Nuclear Medicine Communications.* 2017;38(2):141-8.
77. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bischof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(12):BP132-9.
78. Khafagi FA, Shapiro B, Fig LM, Mallette S, Sisson JC. Labetalol reduces iodine-131 MIBG uptake by pheochromocytoma and normal tissues. *J Nucl Med.* 1989;30(4):481-9.
79. Apeldoorn L, Voerman HJ, Hoefnagel CA. Interference of MIBG uptake by medication: a case report. *Neth J Med.* 1995;46(5):239-43.
80. Estorch M, Carrio I, Mena E, Flotats A, Camacho V, Fuertes J, et al. Challenging the neuronal MIBG uptake by pharmacological intervention: effect of a single dose of oral amitriptyline on regional cardiac MIBG uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(12):1575-80.
81. Blake GM, Lewington VJ, Fleming JS, Zivanovic MA, Ackery DM. Modification by nifedipine of 131I-meta-iodobenzylguanidine kinetics in malignant pheochromocytoma. *Eur J Nucl Med.* 1988;14(7-8):345-8.
82. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1476-90.
83. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4757-67.
84. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, Rossmann H, Musholt TJ, Kreft A, et al. 6-18F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to 123I-metaiodobenzyl-guanidine

scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2800-10.

85. Charrier N, Deveze A, Fakhry N, Sebag F, Morange I, Gaborit B, et al. Comparison of [(1)(1)(1)In]pentetreotide-SPECT and [(1)(8)F]FDOPA-PET in the localization of extra-adrenal paragangliomas: the case for a patient-tailored use of nuclear imaging modalities. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(1):21-9.

86. Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Lazurova I, et al. Comparison of 6-18F-fluorodopamine PET with 123I-metaiodobenzylguanidine and 111In-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma. *J Nucl Med.* 2008;49(10):1613-9.

87. Timmers HJ, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Ling A, et al. Use of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma (PHEO). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):11-7.

88. Taieb D, Jha A, Guerin C, Pang Y, Adams KT, Chen CC, et al. 18F-FDOPA PET/CT Imaging of MAX-Related Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1574-82.

89. King KS, Chen CC, Alexopoulos DK, Whatley MA, Reynolds JC, Patronas N, et al. Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2779-85.

90. Fanti S, Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Montini G, Allegri V, et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of 68Ga-DOTA-NOC PET. *Biomed Pharmacother.* 2008;62(10):667-71.

91. Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser E, et al. 18F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(5):689-94.

92. King KS, Whatley MA, Alexopoulos DK, Reynolds JC, Chen CC, Mattox DE, et al. The use of functional imaging in a patient with head and neck paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):481-2.

93. Janssen I, Chen CC, Millo CM, Ling A, Taieb D, Lin FI, et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(10):1784-91.

94. Kaji P, Carrasquillo JA, Linehan WM, Chen CC, Eisenhofer G, Pinto PA, et al. The role of 6-[18F]fluorodopamine positron emission tomography in the localization of adrenal pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(4):483-7.

95. Naji M, Al-N. (6)(8)Ga-labelled peptides in the management of neuroectodermal tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39 Suppl 1:S61-7.

96. Naji M, Zhao C, Welsh SJ, Meades R, Win Z, Ferrarese A, et al. 68Ga-DOTA-TATE PET vs. 123I-MIBG in identifying malignant neural crest tumours. *Mol Imaging Biol.* 2011;13(4):769-75.

97. Sharma P, Thakar A, Suman KCS, Dhull VS, Singh H, Naswa N, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT for baseline evaluation of patients with head and neck paraganglioma. *J Nucl Med.* 2013;54(6):841-7.

98. Kroiss A, Shulkin BL, Uprimny C, Frech A, Gasser RW, Url C, et al. (68)Ga-DOTATOC PET/CT provides accurate tumour extent in patients with extraadrenal paraganglioma compared to (123)I-MIBG SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(1):33-41.

99. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, Naswa N, Kumar R, Ammini AC, et al. Accuracy of 68Ga DOTANOC PET/CT Imaging in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. *Clin Nucl Med.* 2015;40(7):e351-6.

100. Archier A, Varoquaux A, Garrigue P, Montava M, Guerin C, Gabriel S, et al. Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(7):1248-57.

101. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, Herscovitch P, et al. Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17):3888-95.

102. Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whatley M, Ling A, et al. False-negative (1)(2)(3)I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(1):83-93.

103. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, et al. Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology.* 2001;220(2):373-80.

104. Rufini V, Treglia G, Castaldi P, Perotti G, Calcagni ML, Corsello SM, et al. Comparison of 123I-MIBG SPECT-CT and 18F-DOPA PET-CT in the evaluation of patients with known or suspected recurrent paraganglioma. *Nucl Med Commun.* 2011;32(7):575-82.

105. Taieb D, Tessonier L, Sebag F, Niccoli-Sire P, Morange I, Colavolpe C, et al. The role of 18F-FDOPA and 18F-FDG-PET in the management of malignant and multifocal pheochromocytomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):580-6.

106. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, et al. Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET--initial results. *Radiology*. 2002;222(2):507-12.
107. Imani F, Agopian VG, Auerbach MS, Walter MA, Imani F, Benz MR, et al. 18F-FDOPA PET and PET/CT accurately localize pheochromocytomas. *J Nucl Med*. 2009;50(4):513-9.
108. Janssen I, Chen CC, Zhuang Z, Millo CM, Wolf KI, Ling A, et al. Functional Imaging Signature of Patients Presenting with Polycythemia/Paraganglioma Syndromes. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1236-42.
109. Darr R, Nambuba J, Del Rivero J, Janssen I, Merino M, Todorovic M, et al. Novel insights into the polycythemia-paraganglioma-somatostatinoma syndrome. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):899-908.
110. Lopez-Jimenez E, Gomez-Lopez G, Leandro-Garcia LJ, Munoz I, Schiavi F, Montero-Conde C, et al. Research resource: Transcriptional profiling reveals different pseudohypoxic signatures in SDHB and VHL-related pheochromocytomas. *Mol Endocrinol*. 2010;24(12):2382-91.
111. Taieb D, Sebag F, Barlier A, Tessonier L, Palazzo FF, Morange I, et al. 18F-FDG avidity of pheochromocytomas and paragangliomas: a new molecular imaging signature? *J Nucl Med*. 2009;50(5):711-7.
112. Garrigue P, Bodin-Hullin A, Balasse L, Fernandez S, Essamet W, Dignat-George F, et al. The Evolving Role of Succinate in Tumor Metabolism: An F-18-FDG-Based Study. *J Nucl Med*. 2017;58(11):1749-55.
113. Taieb D, Pacak K. New Insights into the Nuclear Imaging Phenotypes of Cluster 1 Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Trends Endocrin Met*. 2017;28(11):807-17.
114. Kang SY, Rahim MK, Kim YI, Cheon GJ, Kang HJ, Shin HY, et al. Clinical Significance of Pretreatment FDG PET/CT in MIBG-Avid Pediatric Neuroblastoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51(2):154-60.
115. Li C, Zhang J, Chen S, Huang S, Wu S, Zhang L, et al. Prognostic value of metabolic indices and bone marrow uptake pattern on preoperative 18F-FDG PET/CT in pediatric patients with neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):306-15.
116. Papatasiou ND, Gaze MN, Sullivan K, Aldridge M, Waddington W, Almuhaideb A, et al. 18F-FDG PET/CT and 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med*. 2011;52(4):519-25.
117. Gelfand MJ. Meta-iodobenzylguanidine in children. *Semin Nucl Med*. 1993;23(3):231-42.
118. Gelfand MJ, Elgazzar AH, Kriss VM, Masters PR, Golsch GJ. Iodine-123-MIBG SPECT versus planar imaging in children with neural crest tumors. *J Nucl Med*. 1994;35(11):1753-7.
119. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2596-606.
120. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G, Eanm. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(5):1039-47.
121. Melzer HI, Coppenrath E, Schmid I, Albert MH, von Schweinitz D, Tudball C, et al. (1)(2)(3)I-MIBG scintigraphy/SPECT versus (1)(8)F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1648-58.
122. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med*. 2011;41(5):345-53.
123. Shulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP, Yanik GA, Shapiro B, Sisson JC. Neuroblastoma: positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Radiology*. 1996;199(3):743-50.
124. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, Sullivan T, D'Souza D, Sullivan KP, et al. 177Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2011;52(7):1041-7.
125. Fishbein L, Del Rivero J, Else T, Howe JR, Asa SL, Cohen DL, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Pancreas*. 2021;50(4):469-93.
126. Simon TH, Barbara; Eggert, Angelika; Lode, Holger; Fischer, Matthias; Timmermann, Beate; Schwarz,, Rudolf; Fuchs JVS, Dietrich; Vokuhl, Christian; Schmidt, Matthias; Körber, Friederike; Schäfer, Jürgen. Leitlinie: Neuroblastom2019.
127. Gauguet JM, Pace-Emerson T, Grant FD, Shusterman S, DuBois SG, Frazier AL, et al. Evaluation of the utility of (99m) Tc-MDP bone scintigraphy versus MIBG scintigraphy and cross-sectional imaging for staging patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11).
128. Ayala-Ramirez M, Palmer JL, Hofmann MC, de la Cruz M, Moon BS, Waguespack SG, et al. Bone metastases and skeletal-related events in patients with malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1492-7.
129. Zelinka T, Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Reynolds JC, et al. Role of positron emission tomography and bone scintigraphy in the evaluation of bone involvement in metastatic

pheochromocytoma and paraganglioma: specific implications for succinate dehydrogenase enzyme subunit B gene mutations. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(1):311-23.

130. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with (68)Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and (18)F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1588-601.

131. Lavery WC, Goetze S, Friedman KP, Leal JP, Zhang Z, Garret-Mayer E, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med*. 2007;48(7):1084-9.

132. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Imamovic L, Rettenbacher R, et al. (18)F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with (99m)Tc-MIBI or (99m)Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1762-71.

133. Cuderman A, Senica K, Rep S, Hocevar M, Kocjan T, Sever MJ, et al. (18)F-Fluorocholine PET/CT in Primary Hyperparathyroidism: Superior Diagnostic Performance to Conventional Scintigraphic Imaging for Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands. *J Nucl Med*. 2020;61(4):577-83.

134. Horsch D, Grabowski P, Schneider CP, Petrovitch A, Kaemmerer D, Hommann M, et al. Current treatment options for neuroendocrine tumors. *Drugs Today (Barc)*. 2011;47(10):773-86.

135. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-63.

136. Kunikowska J, Krolicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikolajczak R, Sowa-Staszczak A, Pawlak D. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem 90Y/177Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(10):1788-97.

137. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Chinol M, Baio SM, Severi S, et al. Yttrium-labelled peptides for therapy of NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39 Suppl 1:S93-102.

138. Bushnell DL, Jr., O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Menda Y, Hicks RJ, Van Cutsem E, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1652-9.

139. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.

140. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.

141. Iten F, Muller B, Schindler C, Rochlitz C, Oertli D, Macke HR, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2007;13(22 Pt 1):6696-702.

142. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, Mazzetta C, Rocca P, Bartolomei M, et al. Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004;19(1):65-71.

143. Iten F, Muller B, Schindler C, Rasch H, Rochlitz C, Oertli D, et al. [(90)Yttrium-DOTA]-TOC response is associated with survival benefit in iodine-refractory thyroid cancer: long-term results of a phase 2 clinical trial. *Cancer*. 2009;115(10):2052-62.

144. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ, van Eijck CH, Valkema R, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):R53-73.

145. Bodei L, Ferone D, Grana CM, Cremonesi M, Signore A, Dierckx RA, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(4):360-9.

146. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-30.

147. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2416-23.

148. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Horsch D, O'Dorisio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800-16.

149. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of (177)Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. 2020;61(2):222-7.
150. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruszniewski PB, Bodei L, Hendifar AE, et al. Final overall survival in the phase 3 NETTER-1 study of lutetium-177-DOTATATE in patients with midgut neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15).
151. Romer A, Seiler D, Marincek N, Brunner P, Koller MT, Ng QK, et al. Somatostatin-based radiopeptide therapy with [177Lu-DOTA]-TOC versus [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(2):214-22.
152. Hofman MS, Hicks RJ. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: standardized and randomized, or personalized? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(2):211-3.
153. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med*. 2012;42(3):190-207.
154. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):295-309.
155. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):5-19.
156. Brabander T, Teunissen JJ, Van Eijck CH, Franssen GJ, Feelders RA, de Herder WW, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(1):103-14.
157. Slooter GD, Breeman WA, Marquet RL, Krenning EP, van Eijck CH. Anti-proliferative effect of radiolabelled octreotide in a metastases model in rat liver. *Int J Cancer*. 1999;81(5):767-71.
158. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2754-62.
159. Hope TA, Calais J, Zhang L, Dieckmann W, Millo C. (111)In-Pentetreotide Scintigraphy Versus (68)Ga-DOTATATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. *J Nucl Med*. 2019;60(9):1266-9.
160. Oksuz MO, Winter L, Pfannenberger C, Reischl G, Mussig K, Bares R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with (90)Y-DOTATOC: is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of (68)Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(3):289-300.
161. Kulkarni HR, Baum RP. Patient selection for personalized peptide receptor radionuclide therapy using Ga-68 somatostatin receptor PET/CT. *PET Clin*. 2014;9(1):83-90.
162. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, Schulz S, Sanger J, Prasad V, et al. Molecular imaging with (6)(8)Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1659-68.
163. van Adrichem RC, Kamp K, van Deurzen CH, Biermann K, Feelders RA, Franssen GJ, et al. Is There an Additional Value of Using Somatostatin Receptor Subtype 2a Immunohistochemistry Compared to Somatostatin Receptor Scintigraphy Uptake in Predicting Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Response? *Neuroendocrinology*. 2016;103(5):560-6.
164. Brunner P, Jorg AC, Glatz K, Bubendorf L, Radojewski P, Umlauf M, et al. The prognostic and predictive value of sstr2-immunohistochemistry and sstr2-targeted imaging in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(3):468-75.
165. Caplin ME, Pavel M, Ruszniewski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1556-7.
166. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, Monti M, Nanni O, Sarnelli A, et al. Treatment with the radiolabelled somatostatin analog Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2013;97(4):347-54.
167. Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, Haslerud T, Mayer K, Al Zreiqat A, et al. Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):925-33.
168. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-13.
169. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514-23.

170. Kulke MH, Ruszniewski P, Van Cutsem E, Lombard-Bohas C, Valle JW, De Herder WW, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1309-15.
171. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, Fazio N, Ferolla P, Filosso PL, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol.* 2021;32(4):439-51.
172. Ianniello A, Sansovini M, Severi S, Nicolini S, Grana CM, Massri K, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and (18)F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(6):1040-6.
173. Tsoukalas N, Baxevanos P, Aravantinou-Fatorou E, Tolia M, Galanopoulos M, Tsapakidis K, et al. Advances on systemic treatment for lung neuroendocrine neoplasms. *Ann Transl Med.* 2018;6(8):146.
174. Gálffy G. [Diagnosis and treatment of the neuroendocrine tumors of the lung]. *Magy Onkol.* 2018;62(2):113-8.
175. Fazio N, Milione M. Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: New insights and treatment implications. *Cancer Treat Rev.* 2016;50:61-7.
176. Kong G, Thompson M, Collins M, Herschtal A, Hofman MS, Johnston V, et al. Assessment of predictors of response and long-term survival of patients with neuroendocrine tumour treated with peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(10):1831-44.
177. Montanier N, Joubert-Zakeyh J, Petorin C, Montoriol PF, Maqdasy S, Kelly A. The prognostic influence of the proliferative discordance in metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma revealed by peptide receptor radionuclide therapy: Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(6):e6062.
178. Thang SP, Lung MS, Kong G, Hofman MS, Callahan J, Michael M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(2):262-77.
179. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, Grozinsky-Glasberg S, Ahmadzadehfah H, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(2):227-39.
180. Nicolini S, Severi S, Ianniello A, Sansovini M, Ambrosetti A, Bongiovanni A, et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(6):923-30.
181. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, Niepsch K, Muller D, Baum RP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms: Safety and Survival Analysis in 69 Patients. *J Nucl Med.* 2019;60(3):377-85.
182. Velayoudom-Cephise FL, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnet CN, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(5):649-57.
183. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, Callahan J, Meirovitz A, Maimon O, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3278-87.
184. Hayes AR, Crawford A, Al Riyami K, Tang C, Bomanji J, Baldeweg SE, et al. Metastatic Medullary Thyroid Cancer: The Role of 68Gallium-DOTA-Somatostatin Analogue PET/CT and Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(12):e4903-e16.
185. Parghane RV, Naik C, Talole S, Desmukh A, Chaukar D, Banerjee S, et al. Clinical utility of (177) Lu-DOTATATE PRRT in somatostatin receptor-positive metastatic medullary carcinoma of thyroid patients with assessment of efficacy, survival analysis, prognostic variables, and toxicity. *Head Neck.* 2020;42(3):401-16.
186. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, Mazzetta C, Rocca P, Bartolomei M, et al. Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm.* 2004;19(1):65-71.
187. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [Y-90-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide in patients with advanced. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2006;36(2):147-56.
188. Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelman S, Miederer M, et al. Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer.* 2016;58:41-51.
189. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):266-80.

190. Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med*. 2011;52(9):1361-8.
191. Dimitriadis GK, Weickert MO, Randeva HS, Kaltsas G, Grossman A. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(9):R423-36.
192. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, Ferone D, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):245-54.
193. de Keizer B, van Aken MO, Feelders RA, de Herder WW, Kam BL, van Essen M, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(4):749-55.
194. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1847-56.
195. Bushnell D, Menda Y, O'Dorisio T, Madsen M, Miller S, Carlisle T, et al. Effects of intravenous amino acid administration with Y-90 DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotide (SMT487[OctreoTher] treatment. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004;19(1):35-41.
196. de Jong M, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2002;43(5):617-20.
197. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(4):510-8.
198. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, et al. Receptor radionuclide therapy with Y-90-[DOTA](0)-Tyr(3)-octreotide (Y-90-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol I*. 2004;31(7):1038-46.
199. Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H, Mindt TL, Forrer F. Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1675-82.
200. Kratochwil C, Giesel FL, Lopez-Benitez R, Schimpfky N, Kunze K, Eisenhut M, et al. Intraindividual comparison of selective arterial versus venous 68Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16(10):2899-905.
201. Kratochwil C, Lopez-Benitez R, Mier W, Haufe S, Isermann B, Kauczor HU, et al. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(5):595-602.
202. McStay MK, Maudgil D, Williams M, Tibballs JM, Watkinson AF, Caplin ME, et al. Large-volume liver metastases from neuroendocrine tumors: hepatic intraarterial 90Y-DOTA-lanreotide as effective palliative therapy. *Radiology*. 2005;237(2):718-26.
203. Pool SE, Kam BL, Koning GA, Konijnenberg M, Ten Hagen TL, Breeman WA, et al. [(111)In-DTPA]octreotide tumor uptake in GEPNET liver metastases after intra-arterial administration: an overview of preclinical and clinical observations and implications for tumor radiation dose after peptide radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014;29(4):179-87.
204. Barber TW, Hofman MS, Thomson BN, Hicks RJ. The potential for induction peptide receptor chemoradionuclide therapy to render inoperable pancreatic and duodenal neuroendocrine tumours resectable. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(1):64-71.
205. van Vliet EI, van Eijck CH, de Krijger RR, Nieveen van Dijkum EJ, Teunissen JJ, Kam BL, et al. Neoadjuvant Treatment of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1647-53.
206. Kashyap R, Hofman MS, Michael M, Kong G, Akhurst T, Eu P, et al. Favourable outcomes of (177)Lu-octreotate peptide receptor chemoradionuclide therapy in patients with FDG-avid neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):176-85.
207. Hofman MS, Michael M, Kashyap R, Hicks RJ. Modifying the Poor Prognosis Associated with 18F-FDG-Avid NET with Peptide Receptor Chemo-Radionuclide Therapy (PRCRT). *J Nucl Med*. 2015;56(6):968-9.
208. Kunikowska J, Krolicki L. Targeted alpha-Emitter Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med*. 2020;50(2):171-6.
209. Wild D, Fani M, Fischer R, Del Pozzo L, Kaul F, Krebs S, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med*. 2014;55(8):1248-52.

210. Krebs S, Pandit-Taskar N, Reidy D, Beattie BJ, Lyashchenko SK, Lewis JS, et al. Biodistribution and radiation dose estimates for (68)Ga-DOTA-JR11 in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):677-85.
211. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e1937-e52.
212. Kayano D, Kinuya S. Current Consensus on I-131 MIBG Therapy. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52(4):254-65.
213. Mastrangelo S, Tornesello A, Diociaiuti L, Pession A, Prete A, Rufini V, et al. Treatment of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining 131I-MIBG and multiple drug chemotherapy. *Br J Cancer*. 2001;84(4):460-4.
214. Matthay KK, Tan JC, Villablanca JG, Yanik GA, Veatch J, Franc B, et al. Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):500-6.
215. Yanik GA, Villablanca JG, Maris JM, Weiss B, Groshen S, Marachelian A, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):673-81.
216. Rose B, Matthay KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, et al. High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer*. 2003;98(2):239-48.
217. Gonas S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, et al. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4162-8.
218. Weiss B, Vora A, Huberty J, Hawkins RA, Matthay KK. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia following 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for relapsed neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(7):543-7.
219. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(11):648-58.
220. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131I)-meta-iodobenzylguanidine [(131I)-mIBG]. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(1):47-60.
221. Noto RB, Pryma DA, Jensen J, Lin T, Stambler N, Strack T, et al. Phase 1 Study of High-Specific-Activity I-131 MIBG for Metastatic and/or Recurrent Pheochromocytoma or Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):213-20.
222. Bomanji JB, Papathanasiou ND. (1)(1)(1)In-DTPA(0)-octreotide (Octreoscan), (1)(3)(1)I-MIBG and other agents for radionuclide therapy of NETs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39 Suppl 1:S113-25.
223. Grunwald F, Ezziddin S. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2010;40(2):153-63.
224. Khan MU, Morse M, Coleman RE. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine in the diagnosis and therapy of carcinoid tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;52(4):441-54.
225. Bushnell DL, Madsen MT, O'Connor T, Menda Y, Muzahir S, Ryan R, et al. Feasibility and advantage of adding (131I)-MIBG to (90Y)-DOTATOC for treatment of patients with advanced stage neuroendocrine tumors. *EJNMMI Res*. 2014;4(1):38.
226. Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):47-62.
227. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol*. 2009;72(3):517-28.
228. Müller SP, Ezziddin S, Antoch G, Lauenstein T, Amthauer H, Haug AR, et al. [Selective intraarterial radiotherapy (SIRT) of malignant liver tumors]. *Nuklearmedizin*. 2017;56(5):162-70.
229. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85.
230. Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases - a systematic review. *Surg Oncol*. 2012;21(4):299-308.

231. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):e8-21.

232. Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruszniewski P, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):29-37.

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 kezdeményezése és a neuroendokrin tumoros betegek ellátásában együttműködő társszakmák részéről tett javaslatok alapján felkért multidiszciplináris munkacsoport közreműködésével készült, a szakértők szakmai tapasztalatainak felhasználásával és a releváns nemzetközi szakirodalomban publikált közlemények, irányelvek és evidenciák feldolgozásával, a 18/2013. (III. 5.) EMMI rendelet által meghatározott szerkezeti formában. A fejlesztő csoport tagjai elfogadták a kapcsolattartó személyére tett javaslatot és megállapodtak abban, hogy a fejlesztés során elsősorban elektronikus úton tartják a kapcsolatot. A fejlesztés dokumentációját ennek megfelelően elsősorban az elektronikusan archivált és/vagy kinyomtatott dokumentumok képezik. A kidolgozásban való részvétel felkérés és önként vállaltás alapján történt. A tervezet véglegesítésekor rögzítésre kerültek a technikai részletek, a fejezetek megírásához határidő került meghatározásra. Az egészségügyi szakmai irányelv elkészülése után, a véleményező tagozatok által véleményezésre került az irányelv. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítási folyamat során a fejlesztőtágok önálló munkája a tagok közt elektronikus úton folyamatosan megosztásra és véleményezésre került, az irányelv hangsúlyos és problematikus kérdéseiben pedig személyes, csoportos konzultációk zajlottak.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése a kapcsolódó amerikai és európai irányelvek (EANM, ESMO, ENETS, NCCN és NANETS) hazai adaptációjával, valamint az egyéb releváns – a hivatkozásokban feltüntetett – külföldi és hazai szakirodalom feldolgozásával történt. A fejlesztőcsoport elsődlegesen a már meglévő bizonyítékokon alapuló nemzetközi irányelvek ajánlásait vette figyelembe. A hivatkozott irányelveket felhasználás előtt alaposan áttanulmányoztuk, kritikusan értékeltük, és ajánlásait összevetettük a hazai gyakorlattal. Ha nem találtunk adaptálásra alkalmas irányelvet, a bizonyítékok felkutatását a megfogalmazott klinikai kérdések alapján meghatározott keresőszavak segítségével végeztük. A keresés legfőbb kulcsszavai: “somatostatin receptor imaging”, “neuroendocrine tumor”, “peptide receptor radiotherapy”, “pheochromocytoma”, “paraganglioma”, “selective internal radiation therapy”. A találatokat az adott kérdésfeltevés témájának megfelelően szűkítettük. A fellelt szakirodalmak szelekciója során a fejlesztőcsoport elsősorban a magas szintű bizonyítékokat tartalmazó publikációkat, illetve a szisztematikus áttekintő tanulmányokat 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.

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

A fejlesztőcsoport kritikusan értékelte az adaptációra kiválasztott és a hivatkozott egészségügyi szakmai irányelvek bizonyíték és ajánlás-besorolási rendszerét és ennek alapján döntötte el, hogy a jelen egészségügyi szakmai irányelvben mely ajánlás erősségi rendszert alkalmazza. A más egészségügyi szakmai irányelvből/publikációból származó evidenciákat a fejlesztőcsoport szintén megvizsgálta és a kialakított ajánlás-besorolási rendszernek megfelelően átsorolta.

A felhasznált eredeti tanulmányok csak részben kerültek kritikus értékelésre, a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelveket kiadó nemzetközi szervezetek feldolgozásának eredményét, a szakértők véleményét. A fejlesztőcsoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

Meg kell említeni, hogy a rákbetegségek ellátásában a legmagasabb szintű bizonyítékok csak ritkán állnak rendelkezésre az ismeretek hiánya vagy éppen ezek túl gyors változásával járó intenzív kutatások miatt, ami nem zárja ki egy adott beavatkozás ajánlásának magasabb szintű konszenzus kategóriába sorolását.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az ajánlásokat a fejlesztő csoport tagjai a szakterületüknek megfelelően állították össze. A végső döntéseket a fejlesztő csoport informális megegyezéssel hozta meg. Véleménykülönbségek nem, csupán kisebb kiegészítések történtek.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a dokumentum kiküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. Emellett az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésben tanácskozási joggal vett részt a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság, a Magyar Klinikai Onkológiai Társaság, a Magyar Onkológusok Társasága és a Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság. Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezőkkal kialakított konszenzusnak.

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

1. táblázat Neuroendokrin daganatok osztályozása* (1)

A hipofízis elülső lebeny tumorai (PitNET/adenoma)	
	Szomatotróp PitNET/adenóma
	Szomatomammotróp PitNET/adenóma
	Laktotróp PitNET/adenóma
	Tireotróp PitNET/adenóma
	Érett plurihormonális PIT1 lineage PitNET/adenóma
	Éretlen PIT1-lineage PitNET/adenóma
	Acidofil összejtes PitNET/adenóma
	Kevert szomatotróp-laktotróp PitNET/adenóma
	Kortikotróp PitNET/adenóma
	Gonadotróp PitNET/adenóma
	Null-sejtes PitNET/adenóma
	Plurihormonális PitNET/adenóma
	Multiplex szinkron PitNET/adenómák
	Metasztatizáló PitNET
A pajzsmirigy	
	Medulláris pajzsmirigy karcinóma (MTC)
	Kevert medulláris-folliculáris hám eredetű pajzsmirigy karcinóma
A mellékpajzsmirigy	
	Mellékpajzsmirigy adenoma
	Mellékpajzsmirigy lipoadenóma
	Atípusos mellékpajzsmirigy tumor
	Mellékpajzsmirigy karcinóma
A neuroendokrin pankreász	
	Neuroendokrin tumorok (PanNET)
	Nem-funkcionáló (nem-szindrómás) neuroendokrin tumorok
	Inzulinóma
	Glukagonóma
	Szomatosztatinóma
	Gasztrinóma
	VIPóma
	Szerotonin-termelő tumorok karcinoid szindrómával vagy anélkül
	Más pankreatikus neuroendokrin tumorok ektopiás hormonszekrécióval
	Neuroendokrin karcinómák (PanNEC)
	Pankreász neuroendokrin karcinóma
	Kevert neuroendokrin-nem-neuroendokrin neopláziák (MiNENs)
	Kevert duktális adenokarcinóma-neuroendokrin neoplazma
	Kevert acináris neuroendokrin karcinómák
A mellékvese velő tumorai és az extraadrenalis paragangliómák	
	Neuroblasztos tumorok
	Neuroblasztóma
	Ganglioneuroblasztóma, intermixed
	Ganglioneuroblasztóma, nodular

	Ganglioneuróma
	Paraganglióma és feokromocitóma
	Feokromocitóma
	Szimpatikus paraganglióma
	Paraszimpatikus paraganglióma
	Kompozit paraganglion tumorok
	Kompozit feokromocitóma
	Kompozit paraganglióma
Neuroendokrin tumorok a nem-endokrin szervekben	
	Neuroendokrin tumorok (NET)
	Neuroendokrin tumor
	Neuroendokrin karcinóma (NEC)
	Kissejtes neuroendokrin karcinóma
	Nagysejtes neuroendokrin karcinóma
	Merkel-sejtes karcinóma
	Kevert neuroendokrin neoplazma
	Kevert neuroendokrin-nem-neuroendokrin neoplazma (MiNENs)
	Paraganglióma-szerű NEN
	Kompozit gangliocitóma/neuróma és neuroendokrin tumor (CoGNET)
	Cauda equina neuroendokrin tumor (korábban paraganglióma)

*Az 1. táblázat illetve a patológiai összefoglaló a WHO 2017-ben kiadott neuroendokrin tumorok klasszifikációján alapul (1), de az újabb irodalmi adatokat illetve nevezéktani javaslatokat és az ezek kapcsán bevezetendő módosításokat is tartalmazza. Az új beosztás várhatóan 2022-ben kerül publikálásra.

2. táblázat A pankreász neuroendokrin tumorai, WHO 2017 (1)

WHO 2017	Mitózisok/10 NNL*	Ki-67 Index
Jól differenciált (PanNET)		
PanNET G1	< 2	< 3
PanNET G2	2–20	3–20
PanNET G3	> 20	> 20
Rosszul differenciált (PanNEC)		
PanNEC, kissejtes és nagysejtes típusok	> 20	> 20
MiNEN*		

*MiNEN: a nem-neuroendokrin komponens lehet adeno-, laphám vagy acinussejtes karcinóma. Az eset akkor MiNEN, ha a nem-neuroendokrin komponens a tumor legalább 30%-át adja. NNL = nagy nagyítású látótér.

1.4. Algoritmusok

Nem készültek.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.