

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTERIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ Személyi rész

II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

- 1474/2022. (X. 5.) Korm. határozat az Országos Mentőszolgálat mentőjármű ellátásának és a mentőautók hazai gyártásának megvalósításáról szóló 1120/2017. (III. 17.) Korm. határozatban foglaltak teljesítését elősegítő forrásigényről..... 2028
- 1475/2022. (X. 5.) Korm. határozat a Vöröskereszt és Vörös Félhold Társaságok Nemzetközi Szövetsége (IFRC) budapesti Globális Szolgáltató Központjának bővítéséről..... 2029

III. RÉSZ Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

- 32/2022. (IX. 22.) BM rendelet egyes egészségbiztosítási tárgyú miniszteri rendeletek módosításáról..... 2030

- 34/2022. (IX. 28.) BM rendelet az egyes gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásáról szóló miniszteri rendeletek módosításáról..... 2069

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

- A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a neuroendokrin tumorok nukleáris medicina diagnosztikai és terápiás ellátásáról..... 2076
- Budapest Főváros Kormányhivatala 1031/2022. (EüK. 17.) BFKH közleménye természetes ásványvízként történő elismerésről..... 2132

VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ Vegyes közlemények

- Pályázati hirdetmény betölthető állásokra 2133

I. RÉSZ

Személyi rész

II. RÉSZ

Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

**A Kormány 1474/2022. (X. 5.) Korm. határozata
az Országos Mentőszolgálat mentőjármű ellátásának és a mentőautók hazai gyártásának megvalósításáról
szóló 1120/2017. (III. 17.) Korm. határozatban foglaltak teljesítését elősegítő forrásigényről**

A Kormány

1. egyetért hazánk egészségügyi biztonságának fenntartása céljából az Országos Mentőszolgálat gépjárműparkjának további megújításával és a 2022. évben 33 db mentőgépjármű, valamint a mentőgépjárművek felszereléséhez szükséges mentéstechnikai eszközök beszerzéséhez központi költségvetési forrás biztosításának szükségességével;
2. felhívja a pénzügyminisztert, hogy – a belügyminiszter bevonásával – gondoskodjon az 1. pont szerinti beszerzések megvalósítása érdekében 2 291 942 441 forint többletforrás biztosításáról a Magyarország 2023. évi központi költségvetéséről szóló 2022. évi XXV. törvény (a továbbiakban: Ktv.) 1. melléklet XIV. Belügyminisztérium fejezet, 10. Országos Mentőszolgálat cím javára;
Felelős: pénzügyminiszter
belügyminiszter
Határidő: a felmerülés ütemében
3. az államháztartásról szóló 2011. évi CXCV. törvény 36. § (4c) bekezdés b) pontjában biztosított jogkörében eljárva az 1. pontban meghatározott beszerzésekkel kapcsolatos, a Ktv. 1. melléklet XIV. Belügyminisztérium fejezet, 10. Országos Mentőszolgálat cím terhére vállalható kötelezettség 2023. évi keretösszegét legfeljebb 2 291 942 441 forintban állapítja meg;
4. felhívja a belügyminisztert, hogy gondoskodjon az 1. pontban foglalt feladat végrehajtása érdekében a kötelezettségvállalás 2022. évi megtételéről, azzal, hogy a kifizetésre a 2023. évben kerülhet sor.
Felelős: belügyminiszter
Határidő: azonnal

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

**A Kormány 1475/2022. (X. 5.) Korm. határozata
a Vöröskereszt és Vörös Félhold Társaságok Nemzetközi Szövetsége (IFRC) budapesti Globális Szolgáltató
Központjának bővítéséről**

A Kormány

1. egyetért a Vöröskereszt és Vörös Félhold Társaságok Nemzetközi Szövetsége (a továbbiakban: IFRC) Budapesten működő Globális Szolgáltató Központjának (a továbbiakban: IFRC Központ) bővítésével;
2. felhívja a külgazdasági és külügyminisztert, hogy jelölje ki az IFRC Központ bővítésére vonatkozó megállapodás létrehozása céljából folytatandó tárgyalásokon részt vevő magyar tárgyaló küldöttség vezetőjét;
Felelős: külgazdasági és külügyminiszter
Határidő: azonnal
3. felhívja a pénzügyminisztert, hogy az IFRC Központjának bővítésére vonatkozó megállapodásnak megfelelően a Közbeszerzési és Ellátási Főigazgatóság (a továbbiakban: KEF) útján gondoskodjon az IFRC Központjának bővítésével összefüggésben kiválasztott ingatlan rendeltetésszerű használatának biztosítása érdekében szükséges építészeti, átalakítási, bútorozási tevékenység elvégzéséről és ezen feladatok végrehajtásához szükséges többletforrás rendelkezésre állásáról a Magyarország 2023. évi központi költségvetéséről szóló 2022. évi XXV. törvény (a továbbiakban: Ktv.) 1. melléklet XV. Pénzügyminisztérium fejezet, 5. Közbeszerzési és Ellátási Főigazgatóság cím javára;
Felelős: pénzügyminiszter
Határidő: a felmerülés ütemében
4. felhívja a pénzügyminisztert, hogy a 2023. évtől kezdődően gondoskodjon az IFRC Központjának bővítésével összefüggésben a KEF útján – a megkötésre kerülő megállapodás tartalma és időbeli hatálya szerint – a kiválasztott ingatlan bérletéről és folyamatos üzemeltetéséről, valamint a szükséges forrás biztosításáról
 - a) a 2023. évben a Ktv. 1. melléklet XV. Pénzügyminisztérium fejezet, 5. Közbeszerzési és Ellátási Főigazgatóság cím javára,
 - b) a 2024. évtől az adott évi központi költségvetés Pénzügyminisztérium fejezetében.
Felelős: pénzügyminiszter
Határidő: az a) alpont tekintetében a 2023. évi központi költségvetés végrehajtása során
a b) alpont tekintetében az adott évi központi költségvetés tervezése során

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

III. RÉSZ

Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

A belügyminiszter 32/2022. (IX. 22.) BM rendelete egyes egészségbiztosítási tárgyú miniszteri rendeletek módosításáról

A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (4) bekezdés k), l) és m) pontjában kapott felhatalmazás alapján, a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 66. § (1) bekezdés 25. pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva,

a 2. § (5) bekezdése és az 5. melléklet tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (3) bekezdés d) pontjában kapott felhatalmazás alapján, a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 66. § (1) bekezdés 25. pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva – a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 148. § (1) bekezdés 2. pontjában meghatározott feladatkörében eljáró pénzügyminiszterrel egyetértésben –,

a 2–3. alcím és a 7–14. melléklet tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (6) bekezdés f) pontjában kapott felhatalmazás alapján, a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 66. § (1) bekezdés 25. pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva
a következőket rendelem el:

1. Az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet módosítása

- 1. §** Az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet (a továbbiakban: R1.) 1. §-a a következő (22) és (23) bekezdéssel egészül ki:
- „(22) A 941R HBCs szerinti centrális keringéstámogató kezelés alkalmazásának finanszírozása annak időtartama alatt napidíjjal történik a fekvőbeteg-szakellátásban, amelynek értéke a HBCs súlyszám aktuális forintértékének 1,20-szorosa.
- (23) A 941X és 941Y HBCs-k szerinti perifériás keringéstámogató kezelés alkalmazásának finanszírozása annak időtartama alatt napidíjjal történik a fekvőbeteg-szakellátásban, amelynek értéke a HBCs súlyszám aktuális forintértékének 2,20-szorosa. A 941X HBCs napidíja legfeljebb 7 napig finanszírozható.”
- 2. §**
- (1) Az R1. 1. számú melléklete az 1. melléklet szerint módosul.
 - (2) Az R1. 2. számú melléklete a 2. melléklet szerint módosul.
 - (3) Az R1. 3. számú melléklete a 3. melléklet szerint módosul.
 - (4) Az R1. 4. számú melléklete a 4. melléklet szerint módosul.
 - (5) Az R1. 8. számú melléklete az 5. melléklet szerint módosul.
 - (6) Az R1. 9. számú melléklete a 6. melléklet szerint módosul.
- 3. §** Az R1. 1. § (20) bekezdésében az „A műszívkezelés” szövegrész helyébe az „A 941V HBCs szerinti műszívkezelés” szöveg lép.

2. Az Egészségbiztosítási Alap terhére finanszírozható járóbeteg-szakellátási tevékenységek meghatározásáról, az igénybevétel során alkalmazandó elszámolhatósági feltételekről és szabályokról, valamint a teljesítmények elszámolásáról szóló 9/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet módosítása

- 4. §**
- (1) Az Egészségbiztosítási Alap terhére finanszírozható járóbeteg-szakellátási tevékenységek meghatározásáról, az igénybevétel során alkalmazandó elszámolhatósági feltételekről és szabályokról, valamint a teljesítmények elszámolásáról szóló 9/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet (a továbbiakban: R2.) 2. melléklete a 7. melléklet szerint módosul.
 - (2) Az R2. 3. melléklete a 8. melléklet szerint módosul.

3. A gyógyító-megelőző ellátás jogcímén az Egészségbiztosítási Alap terhére finanszírozható homogén betegsékcsoportok kódolási és besorolási szabályairól szóló 10/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet módosítása

- 5. §** A gyógyító-megelőző ellátás jogcímén az Egészségbiztosítási Alap terhére finanszírozható homogén betegsékcsoportok kódolási és besorolási szabályairól szóló 10/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet (a továbbiakban: R3.) 18. § (5) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:
- „(5) Az R. 8. melléklete szerinti 53350, 53750, 54100, 54101, 54102, 54103, 55040, 55285, 55551 és 55553 eljárást tartalmazó ellátások (a továbbiakban együtt: transzplantációs ellátások), valamint a 4. melléklete szerinti 53756 és az R. 8. melléklete szerinti 53753, 53757, 53758 eljárást tartalmazó ellátások (a továbbiakban együtt: keringéstámogató ellátások) esetén több finanszírozási eset számolható el. Ebben az esetben a transzplantációs vagy keringéstámogató ellátás, valamint az azt megelőző, illetve követő ellátás önálló finanszírozási tételként számolható el az elszámolási szabályok figyelembevételével. Az adatlapok kitöltésére az általános fekvőbeteg jelentési szabályok érvényesek, azzal, hogy a transzplantációs vagy keringéstámogató ellátás előtti ellátás lezárása az adatlapon „További sorsa = „N” jelzéssel” rögzíthető. A keringéstámogató ellátást tartalmazó osztályos esetet az adatlapon „További sorsa = „M” jelzéssel” kell lezárni.”
- 6. §** Az R3. 19. § (1) bekezdés b) pontja helyébe a következő rendelkezés lép:
- [A Kr. 40. § (3) bekezdése alapján az egy kórházi ellátás során több aktív osztályon történt kezelést – az áthelyezés indokától függetlenül – egy finanszírozási esetként kell elszámolni. Ez alól kivételt jelent, ha]*
- „b) a 4. melléklet szerinti 53756, valamint az R. 8. melléklete szerinti 53350, 53750, 53753, 53757, 53758, 54100, 54101, 54102, 54103, 55040, 55285, 55551 és 55553 eljárást tartalmazó ellátás és az azt megelőző, illetve követő ellátás önálló finanszírozási esetként számolható el.”
- 7. §**
- (1) Az R3. 1. melléklete a 9. melléklet szerint módosul.
 - (2) Az R3. 2. melléklete a 10. melléklet szerint módosul.
 - (3) Az R3. 3. melléklete a 11. melléklet szerint módosul.
 - (4) Az R3. 4. melléklete a 12. melléklet szerint módosul.
 - (5) Az R3. 12. melléklete a 13. melléklet szerint módosul.
 - (6) Az R3. 17. melléklete a 14. melléklet szerint módosul.

4. Záró rendelkezések

- 8. §** Ez a rendelet a kihirdetését követő hónap első napján lép hatályba.

Dr. Pintér Sándor s. k.,
belügyminiszter

1. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R1. 1. számú melléklet 7. pontja helyébe a következő rendelkezés lép:
„7. Keringéstámogató eszközök
7/a. 01082 Szívműtétekhez használt szívstabilizátor és tartozékai
Elszámolásra jogosult intézetek:
2734 Zala Megyei Szent Rafael Kórház
2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
K403 Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
U894 Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ
U917 Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

7/b. 01083 Szívműtétekhez használt oxigenátor és csőkészlet**Elszámolásra jogosult intézetek:**

2734 Zala Megyei Szent Rafael Kórház
2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
K403 Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
U894 Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ
U917 Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

7/c. 01504 Intraaortikus ballonpumpa**Elszámolásra jogosult intézetek:**

1122 Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét
1568 Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár
1640 Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
2137 Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház
2324 Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet
2734 Zala Megyei Szent Rafael Kórház
2873 Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
2893 Állami Szívkórház, Balatonfüred
2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
K403 Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
M915 Betegápoló Irgalmas Rend
N595 Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely
N599 Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
R730 Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
U894 Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ
U917 Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

7/d. 01521 Műszív és tartozékai (implantálható LVAD)**Elszámolásra jogosult intézetek:**

2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ

7/e. 01527 Perifériás keringéstámogató eszköz és tartozékai (V-V ECMO)**Elszámolásra jogosult intézetek:**

2877 Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
2897 Országos Korányi Pulmonológiai Intézet
2906 Országos Onkológiai Intézet
U894 Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ
U917 Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

7/f. 01528 Perifériás keringéstámogató eszköz és tartozékai (V-A ECMO)**Elszámolásra jogosult intézetek:**

2877 Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
2897 Országos Korányi Pulmonológiai Intézet
2906 Országos Onkológiai Intézet
U894 Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ

U917 Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

7/g. 01529 Centrális keringéstámogató eszköz és tartozékai (ECMO, VAD)

Elszámolásra jogosult intézetek:

2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet

2906 Országos Onkológiai Intézet

U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ"

2. Az R1. 1. számú melléklet 32. pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

„32. Stent-graftok

32/a. 01501 Stent-graftok (dilatatív érbetegségek ellátásában)

Elszámolásra jogosult intézetek:

1640 Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház

K403 Magyar Honvédség Egészségügyi Központ

R730 Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház

U894 Debreceni Egyetem Klinikai Központ

U912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ

U917 Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

32/b. 01526 Fedett vascularis stentek (obliteratív érbetegségek ellátásában)

Elszámolásra jogosult intézetek:

1122 Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét

1568 Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár

1640 Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház

2010 Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa

2137 Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház

2324 Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet

2873 Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet

2889 Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház

2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet

K403 Magyar Honvédség Egészségügyi Központ

N593 Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet, Cegléd

N594 Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém

N595 Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely

N599 Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház

R464 Békés Megyei Központi Kórház

R730 Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház

U984 Debreceni Egyetem Klinikai Központ

U912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ

U917 Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ"

2. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3520F” és „3520G” megjelölésű sora helyébe a következő sorok lépnek:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3520F		Pajzsmirigy szcintigráfia Tc-mal + tárolási adatok	6 644
3520G		Mellékpajzsmirigy szcintigráfia (TICI vagy Tc-mal jelzett farmakonnal	20 735

2. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3521B” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3521B		Inhalációs tüdőszcintigráfia Tc-mal jelzett farmakonnal	19 101

3. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „35221” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
35221		Szívizom perfúzió vizsgálata TICI-dal (2 időpontban)	31 018

4. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3522B” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3522B		Lépszcintigráfia in vitro sejtjelzéssel	16 895

5. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3522E” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3522E		Bélvérzés lokalizálás izotóppal in vitro sejtjelzéssel	17 264

6. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3523B” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3523B		Áttekintő csontszcintigráfia	8 514

7. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „35240” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
35240		Vese szcintigráfia	6 121

8. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3525A” és „3526A” megjelölésű sorai helyébe a következő sorok lépnek:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3525A		Gyulladás, tályog kimutatás, in vitro jelzett leukocytákkal	39 618
3526A		Jódtároló tumor keresés	19 765

9. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3527C” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3527C		Pótlék laboratóriumi in vitro sejtjelzésért	13 780

10. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3532B” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3532B		Dinamikus cholepszintigráfia	7 148

11. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3532E” és „3532F” megjelölésű sora helyébe a következő sorok lépnek:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3532E		3 fázisú szcintigráfia májhaemangioma kimutatására jelzett vvt-vel	17 948
3532F		Máj FNH igazolás + lokalizálás 3 fázisú vizsgálata	10 766

12. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3533A” és „3533H” megjelölésű sora helyébe a következő sorok lépnek:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3533A		3 fázisú csontszcintigráfia	8 338
3533H		Kamera renográfia	7 638

13. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3562A” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3562A		Szívizom perfúzió SPECT vizsgálata Tc-mal	13 757

14. Az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3590A” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(Kód)	Index	Tevékenység megnevezése	Pont)
3590A		Pajzsmirigy hyperfunkció kezelése radiojóddal	21 513

15. Hatályát veszti az R1. 2. számú melléklet „A járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódjai” megjelölésű rész „3524B”, „3540A”, és „3540C” megjelölésű sora.

3. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R1. 3. számú melléklet „** Főcsoport: 04” „04M” „1430” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(** Főcsoport: 04			Légzőrendszeri betegségek	Alsó határnap	Felső határnap	Normatív nap	Súlyszám)
	04M	1430	Asthma, bronchitis, egyéb krónikus obstruktív betegségek 18 év felett, speciális kezeléssel	4	20	10	1,08327

2. Az R1. 3. számú melléklet „** Főcsoport: 04” „04M” „144B” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(** Főcsoport: 04			Légzőrendszeri betegségek	Alsó határnap	Felső határnap	Normatív nap	Súlyszám)
	04M	144B	Asthma, bronchitis, egyéb krónikus obstruktív betegségek 18 év alatt	3	20	5	0,88037

3. Az R1. 3. számú melléklet „** Főcsoport: 04” „04M” „1460” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(** Főcsoport: 04			Légzőrendszeri betegségek	Alsó határnap	Felső határnap	Normatív nap	Súlyszám)
	04M	1460	Légzőszervi daganatok	4	28	11	0,99739

4. Az R1. 3. melléklet „** Főcsoport: 05”, „05P”, „190H” megjelölésű sorát követően a következő sorokkal egészül ki:

(** Főcsoport: 05			Keringésrendszeri betegségek	Alsó határnap	Felső határnap	Normatív nap	Súlyszám)
*	05P	190I	Kritikus végtagi ischaemia percutan vascularis műtéte egy vagy több stenttel	1	30	9	6,96338
*	05P	190J	Kritikus végtagi ischaemia percutan vascularis műtéte stent nélkül	1	30	9	5,23657
*	05P	190K	Kritikus végtagi ischaemia percutan és egyéb érműtéte egy vagy több stenttel vagy homografftal	3	40	12	8,68014
*	05P	190L	Kritikus végtagi ischaemia percutan és egyéb érműtéte stent nélkül	3	40	12	6,86917

5. Az R1. 3. számú melléklet „** Főcsoport: 99”, „99M”, „941K” megjelölésű sorát követően a következő sorral egészül ki:

(** Főcsoport: 99			Főcsoport nélküli homogén betegségcsoportok	Alsó határnap	Felső határnap	Normatív nap	Súlyszám)
*	99M	941R	Centrális keringéstámogató kezelés (ECMO, VAD)	0	0	0	0,00000

6. Az R1. 3. számú melléklet „** Főcsoport: 99”, „99M”, „941V” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép, és ezt követően a következő sorokkal egészül ki:

(** Főcsoport: 99			Főcsoport nélküli homogén betegségcsoportok	Alsó határnap	Felső határnap	Normatív nap	Súlyszám)
*	99M	941V	Műszívkezelés (implantálható LVAD)	0	0	0	0,00000
*	99M	941X	Perifériás keringéstámogató kezelés (V-A ECMO)	0	0	0	0,00000
*	99M	941Y	Perifériás keringéstámogató kezelés (V-V ECMO)	0	0	0	0,00000

4. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R1. 4. számú melléklet „05 Főcsoport Keringésrendszeri betegségek” része a következő 56/b–56/e. ponttal egészül ki:

„56/b.	*05P 190I	Kritikus végtagi ischaemia percutan vascularis műtéte egy vagy több stenttel
1122		Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét
1568		Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár
1640		Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
2010		Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa
2137		Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház
2324		Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet
2873		Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
2889		Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház
2896		Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
K403		Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
N593		Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet, Cegléd
N594		Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém
N595		Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely
N599		Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház

R464		Békés Megyei Központi Kórház
R730		Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
U894		Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912		Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
U915		Semmelweis Egyetem Klinikai Központ
U917		Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
56/c.	*05P 190J	Kritikus végtagi ischaemia percutan vascularis műtéte stent nélkül
1122		Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét
1568		Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár
1640		Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
2010		Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa
2137		Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház
2324		Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet
2873		Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
2889		Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház
2896		Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
K403		Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
N593		Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet, Cegléd
N594		Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém
N595		Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely
N599		Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
R464		Békés Megyei Központi Kórház
R730		Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
U894		Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912		Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
U915		Semmelweis Egyetem Klinikai Központ
U917		Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
56/d.	*05P 190K	Kritikus végtagi ischaemia percutan és egyéb érműtéte egy vagy több stenttel vagy homografftal
1122		Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét
1568		Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár
1640		Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
2010		Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa
2137		Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház
2324		Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet
2873		Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
2889		Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház
2896		Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
K403		Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
N593		Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet, Cegléd
N594		Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém
N595		Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely
N599		Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
R464		Békés Megyei Központi Kórház
R730		Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
U894		Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912		Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
U915		Semmelweis Egyetem Klinikai Központ

U917		Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
56/e.	*05P 190L	Kritikus végtagi ischaemia percutan és egyéb érműtété stent nélkül
1122		Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét
1568		Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár
1640		Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
2010		Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa
2137		Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház
2324		Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet
2873		Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
2889		Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház
2896		Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
K403		Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
N593		Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet, Cegléd
N594		Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém
N595		Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely
N599		Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
R464		Békés Megyei Központi Kórház
R730		Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház
U894		Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912		Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
U915		Semmelweis Egyetem Klinikai Központ
U917		Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ"

2. Az R1. 4. számú melléklet „99 Főcsoport nélküli homogén betegségcsoportok” rész 118/c. pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

„118/c.	*99M 941V	Műszívkezelés (implantálható LVAD)
2896		Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
U915		Semmelweis Egyetem Klinikai Központ"

3. Az R1. 4. számú melléklet „99 Főcsoport nélküli homogén betegségcsoportok” része a következő 118/f–118/h. ponttal egészül ki:

„118/f.	*99M 941R	Centrális keringéstámogató kezelés (ECMO, VAD)
2896		Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
2906		Országos Onkológiai Intézet
U915		Semmelweis Egyetem Klinikai Központ
118/g.	*99M 941X	Perifériás keringéstámogató kezelés (V-A ECMO)
2877		Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
2896		Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
2897		Országos Korányi Pulmonológiai Intézet
2906		Országos Onkológiai Intézet
U894		Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912		Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
U915		Semmelweis Egyetem Klinikai Központ
U917		Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
118/h.	*99M 941Y	Perifériás keringéstámogató kezelés (V-V ECMO)
2877		Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet

2896	Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet
2897	Országos Korányi Pulmonológiai Intézet
2906	Országos Onkológiai Intézet
U894	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
U912	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
U915	Semmelweis Egyetem Klinikai Központ
U917	Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

5. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R1. 8. számú melléklet 6. pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

"

6.	OENO	Megnevezés	Díjétel (E Ft)
	53750	Szívátültetés	16 600

Elszámolásra jogosult intézetek:

2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet

U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ

2. Az R1. 8. számú melléklet 7. pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

"

7a.	OENO	Megnevezés	Díjétel (E Ft)
	53753	Műszív (implantálható LVAD) beültetés	1 750

Elszámolásra jogosult intézetek:

2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet

U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ

7b.	OENO	Megnevezés	Díjétel (E Ft)
	53757	Perifériás keringéstámogató eszköz (V-A ECMO) beültetés	100

Elszámolásra jogosult intézetek:

2877 Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet

2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet

2897 Országos Korányi Pulmonológiai Intézet

2906 Országos Onkológiai Intézet

U894 Debreceni Egyetem Klinikai Központ

U912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ

U917 Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

7c.	OENO	Megnevezés	Díjétel (E Ft)
	53758	Centrális keringéstámogató eszköz (ECMO, VAD) beültetés	1 350

Elszámolásra jogosult intézetek:

2896 Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet

2906 Országos Onkológiai Intézet

U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ

6. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R1. 9. melléklet I. pontjában foglalt táblázat az „5396B” megjelölésű sorát követően a következő sorokkal egészül ki:

(OENO	Megnevezés	Csak a II. fejezetben felsorolt aneszteziológiai eljárások alkalmazásával végezhető egynapos ellátásként	Csak fekvőbeteg-szakellátó szervezeti egységben végezhető egynapos ellátásként	Sürgősségi indikáció esetén csak fekvőbeteg-szakellátó szervezeti egységben végezhető egynapos ellátásként	Minimum 20 óra ellátási időt követően – beleértve a betegmegfigyelés időtartamát – számolható el egynapos ellátásként	Sürgősségi indikáció esetén az egynapos ellátás kritériuma)
5396P	Angioplastica arteriae femoro-poplitealis PTA		x			
5396Q	Angioplastica arteriae cruralis PTA		x			
5396R	Bidirekcionális behatolásból végzett alsó végtagi PTA		x			
5396S	Több szintű alsó végtagi PTA		x			

2. Az R1. 9. melléklet III. pontjában foglalt táblázat „53957” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép, és a táblázat a következő sorral egészül ki:

(OENO kód	OENO megnevezés	HBCs kód	HBCs megnevezés)
53957	Angioplastica arteriae subclaviae PTA	*05P 190G	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül (egy vagy több stenttel)
53957	Angioplastica arteriae subclaviae PTA	*05P 190H	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül, stent nélkül

3. Az R1. 9. melléklet III. pontjában foglalt táblázat „5396A” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép, és a táblázat a következő sorral egészül ki:

(OENO kód	OENO megnevezés	HBCs kód	HBCs megnevezés)
5396A	Angioplastica extremitatis inferioris PTA	*05P 190G	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül (egy vagy több stenttel)
5396A	Angioplastica extremitatis inferioris PTA	*05P 190H	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül, stent nélkül

4. Az R1. 9. melléklet III. pontjában foglalt táblázat „5396B” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép, és a táblázat a következő sorokkal egészül ki:

(OENO kód)	OENO megnevezés	HBCs kód	HBCs megnevezés)
5396B	Angioplastica aa. pelveos PTA	*05P 190G	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül (egy vagy több stenttel)
5396B	Angioplastica aa. pelveos PTA	*05P 190H	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül, stent nélkül
5396P	Angioplastica arteriae femoro-poplitealis PTA	*05P 190G	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül (egy vagy több stenttel)
5396P	Angioplastica arteriae femoro-poplitealis PTA	*05P 190H	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül, stent nélkül
5396Q	Angioplastica arteriae cruralis PTA	*05P 190G	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül (egy vagy több stenttel)
5396Q	Angioplastica arteriae cruralis PTA	*05P 190H	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül, stent nélkül
5396R	Bidirekcionális behatolásból végzett alsó végtagi PTA	*05P 190G	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül (egy vagy több stenttel)
5396R	Bidirekcionális behatolásból végzett alsó végtagi PTA	*05P 190H	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül, stent nélkül
5396S	Többszintű alsó végtagi PTA	*05P 190G	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül (egy vagy több stenttel)
5396S	Többszintű alsó végtagi PTA	*05P 190H	Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül, stent nélkül

7. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R2. 2. melléklet I. pontjában foglalt táblázat „3522B” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(OENO kód)	Cs	Egészségügyi eljárás	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
„3522B		Lépcsintigráfia in vitro sejtjelzéssel												

13	14	16	18	19	22	24	26	28	29	31	32	33	34	38	39	40	46	48	50	51	54	55	56	59	601	604	65	A2	7308	81	OENO kód2)
																											X				3522B”

2. Az R2. 2. melléklet I. pontjában foglalt táblázat „3522E” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(OENO kód)	Cs	Egészségügyi eljárás	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
„3522E		Bélvérzés lokalizálás in vitro sejtjelzéssel												

13	14	16	18	19	22	24	26	28	29	31	32	33	34	38	39	40	46	48	50	51	54	55	56	59	601	604	65	A2	7308	81	OENO kód2)
																											X				3522E”

3. Az R2. 2. melléklet I. pontjában foglalt táblázat „3525A” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(OENO kód)	Cs	Egészségügyi eljárás	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
„3525A		Gyulladás, tályog kimutatás, in vitro jelzett leukocytákkal												

13	14	16	18	19	22	24	26	28	29	31	32	33	34	38	39	40	46	48	50	51	54	55	56	59	601	604	65	A2	7308	81	OENO kód2)
																											X				3525A”

4. Hatályát veszti az R2. 2. melléklet I. pontjában foglalt táblázat „3524B”, „3540A”, „3540C” megjelölésű sora.

8. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R2. 3. melléklet „3522B” megjelölésű része helyébe a következő rendelkezés lép:

„3522B Lépszcintigráfia in vitro sejtjelzéssel

Az in vitro jelzett, hőkezelt autológ vvt-k iv. beadása, a beadott radiofarmakonnak megfelelő dúsulási idő után felvételek készítése a léptájékról, minimálisan 4 irányból.”

2. Az R2. 3. melléklet „3522E” megjelölésű része helyébe a következő rendelkezés lép:

„3522E Bélvérzés lokalizálás izotóppal, in vitro sejtjelzéssel

Az alkalmas radiofarmakon v. In vitro jelzett autológ vvt-k iv. beadása, 5 percenként felvételek készítése a hasról, legalább 6 alkalommal.”

3. Az R2. 3. melléklet „3525A” megjelölésű része helyébe a következő rendelkezés lép:

„3525A Gyulladás, tályog kimutatás, in vitro jelzett leukocytákkal

Vérvétel a betegtől, a leukociták szeparálása, in vitro jelölése alkalmas radiofarmakonnal, iv. reinjectálás a betegbe. Ezt követően felvételek készítése egy vagy több testtájékról, legalább 2 időpontban.”

4. Az R2. 3. melléklet „3527C” megjelölésű része helyébe a következő rendelkezés lép:

„3527C Pótlék laboratóriumi in vitro sejtjelzésért

A vér sejtjes elemeinek steril laboratóriumi körülmények között történő szeparálása és alkalmas radiofarmakonnal való jelzése.

Együtt: 3532E”

5. Az R2. 3. melléklet „3532E” megjelölésű része helyébe a következő rendelkezés lép:

„3532E 3 fázisú szcintigráfia májhaemangioma kimutatására jelzett vvt-vel

A szükséges perchlorát blokkolás után, I. fázis: az alkalmas radiofarmakon bóluszszerű iv. beadása, majd gyors szekvenciális felvételsorozat a májról maximum 2 percig. II. fázis: korai 4 irányú statikus felvételek készítése a májtájékról. III. fázis: 2 időpontban (45, 90 perc elteltével) 4 irányból statikus felvételek készítése a májtájékról. In vitro sejtjelzés esetén pótlék elszámolható.

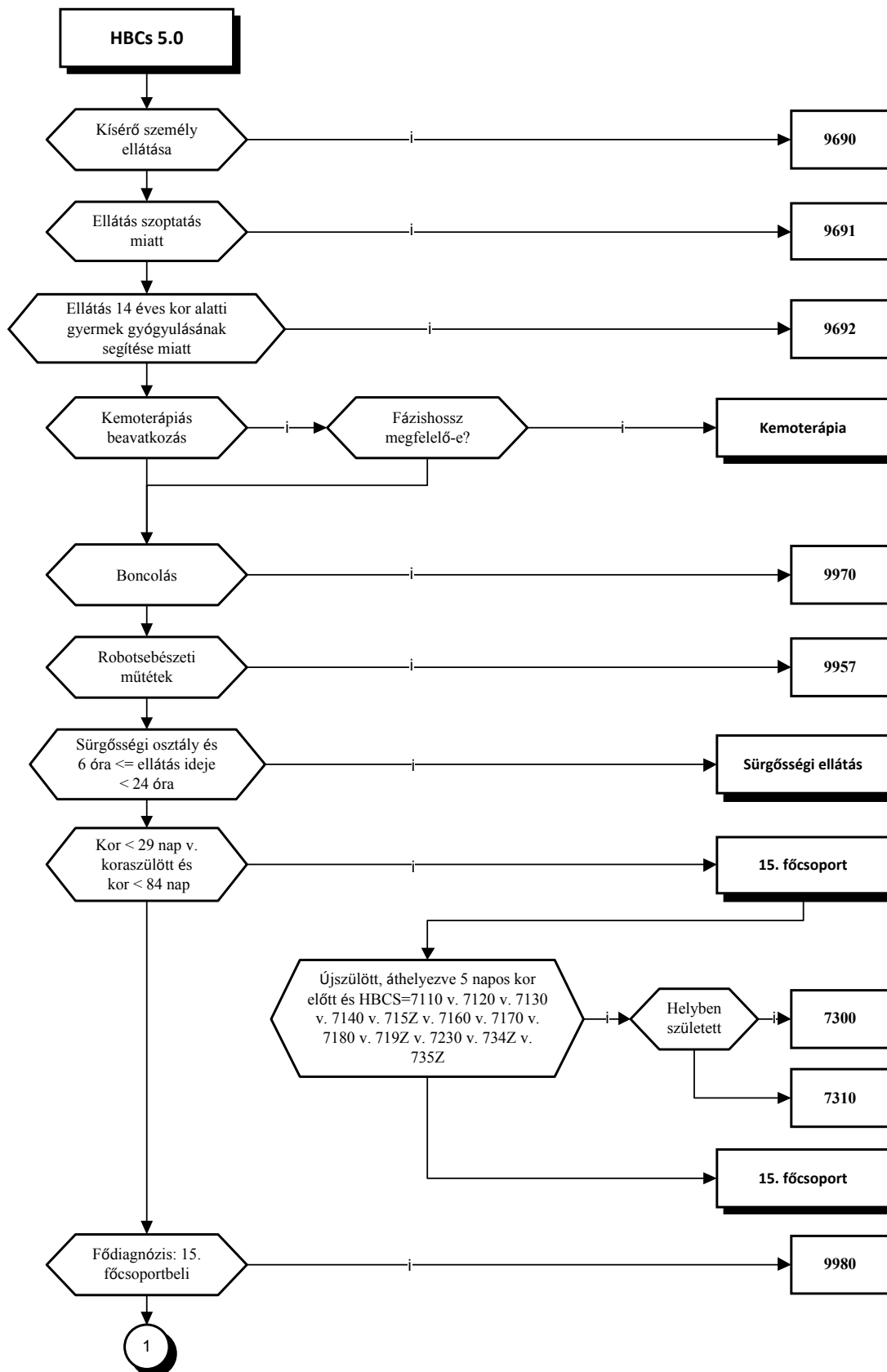
Együtt: 3527C”

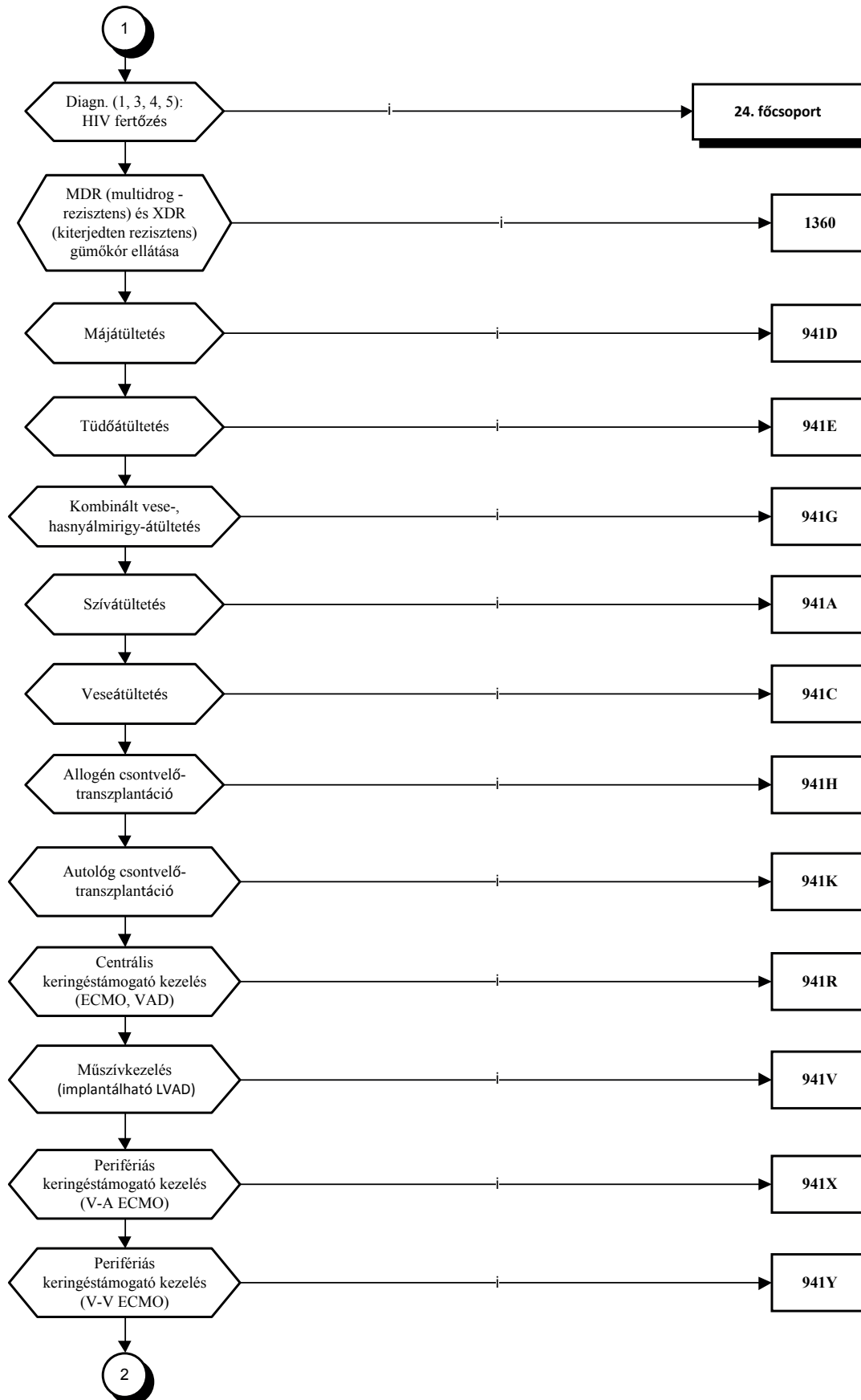
6. Hatályát veszti az R2. 3. melléklet „3524B”, „3540A” és „3540C” megjelölésű része.

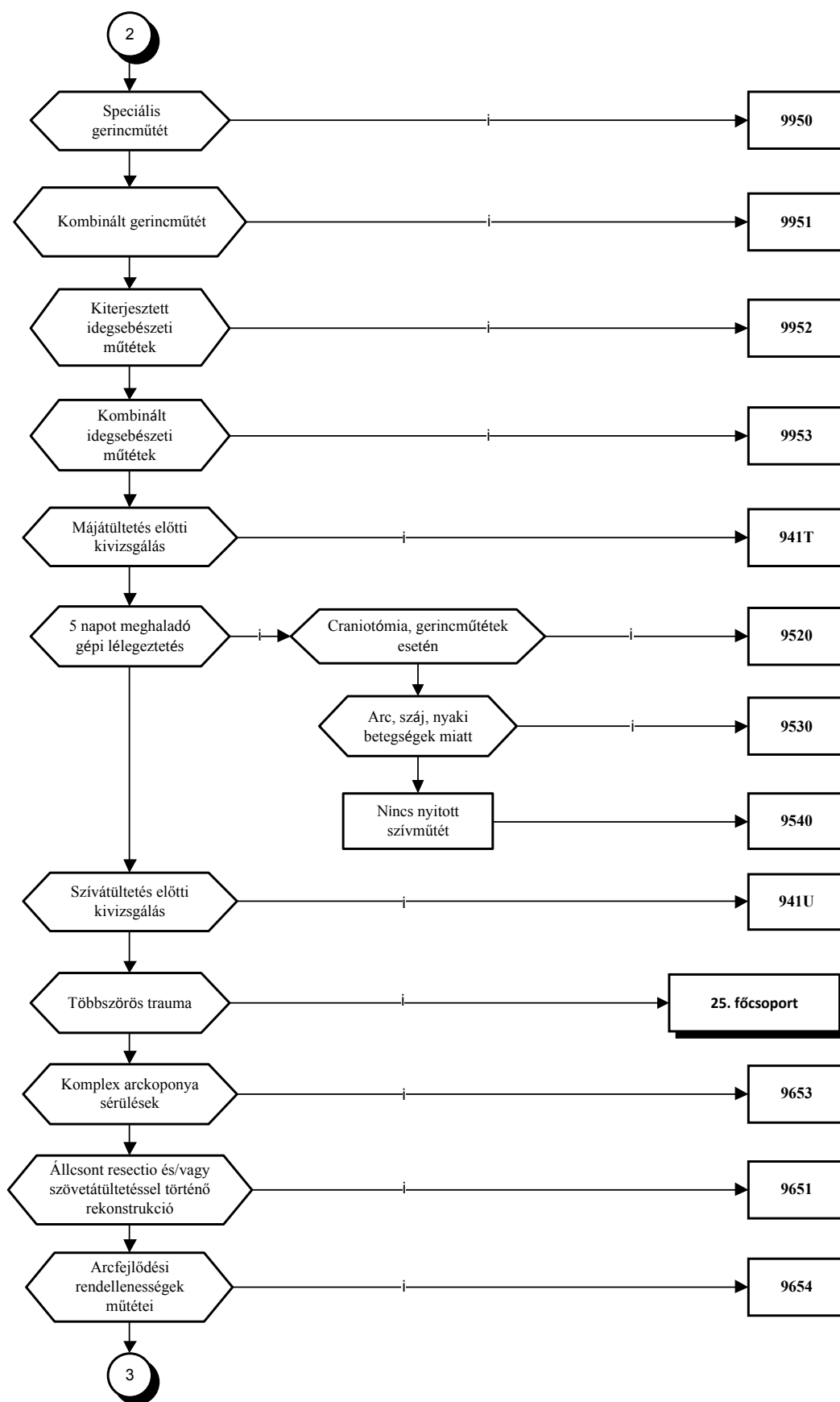
9. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

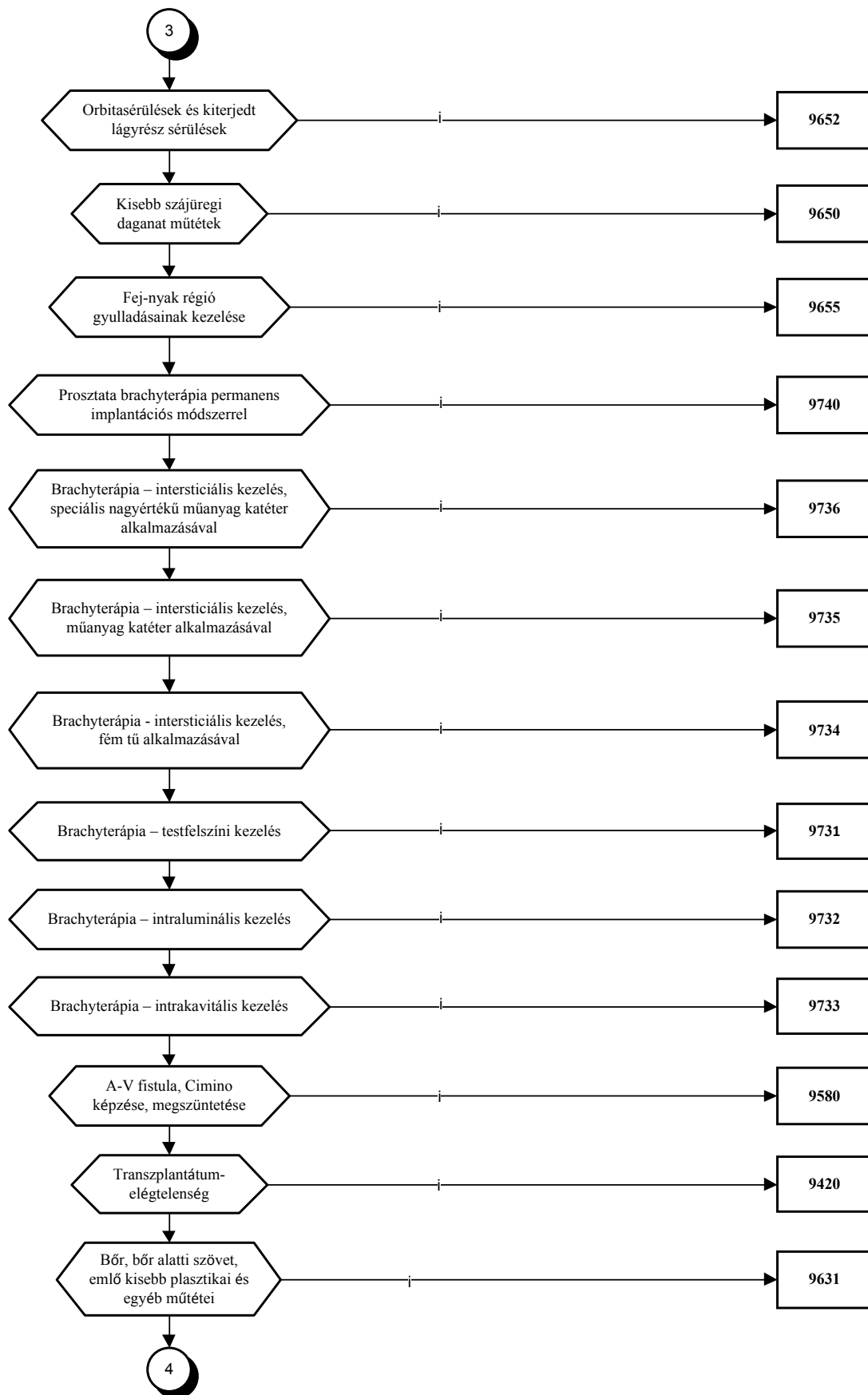
1. Az R3. 1. melléklet I. rész 2. pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

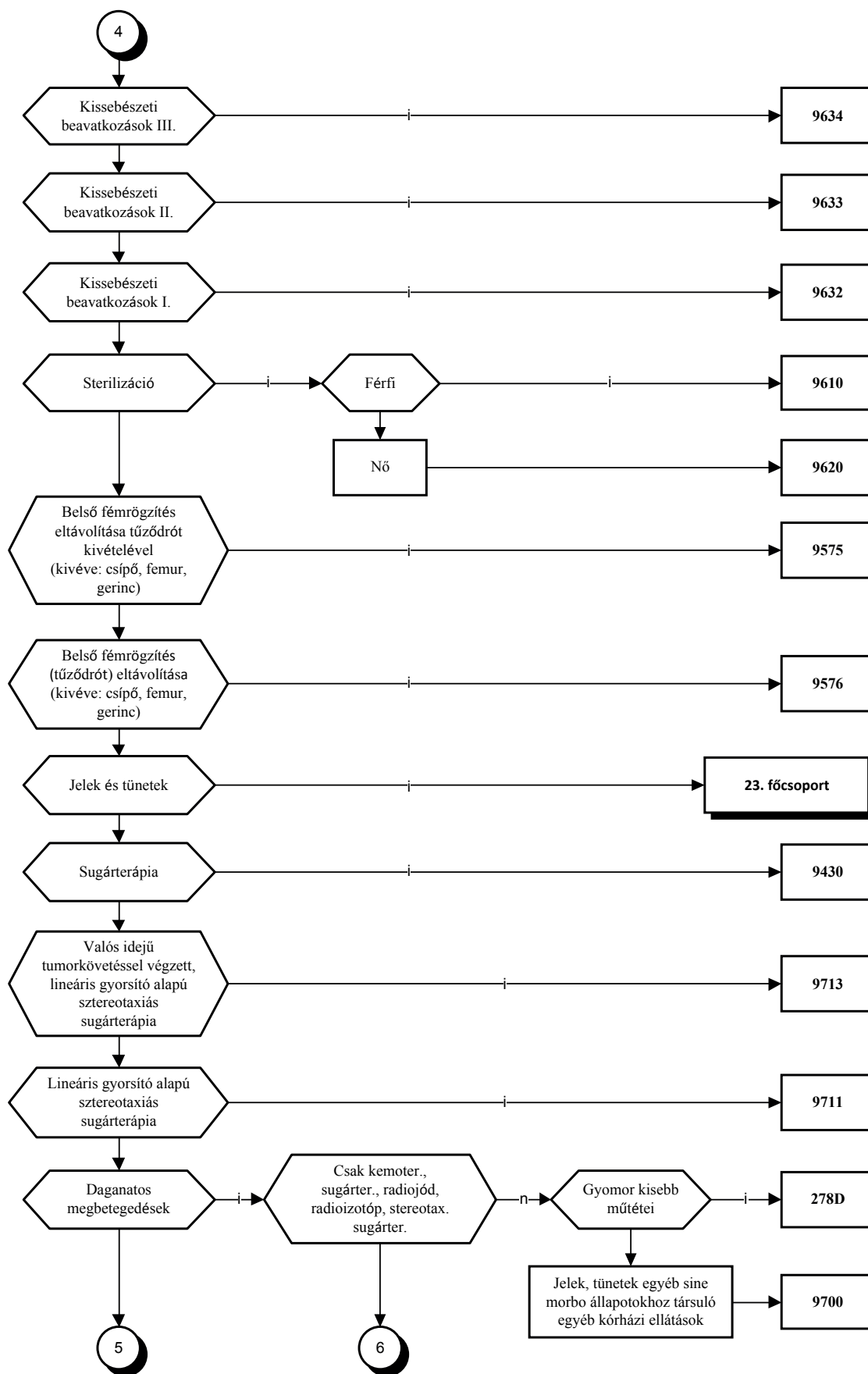
„2. Főcsoport nélküli homogén betegcsoportok

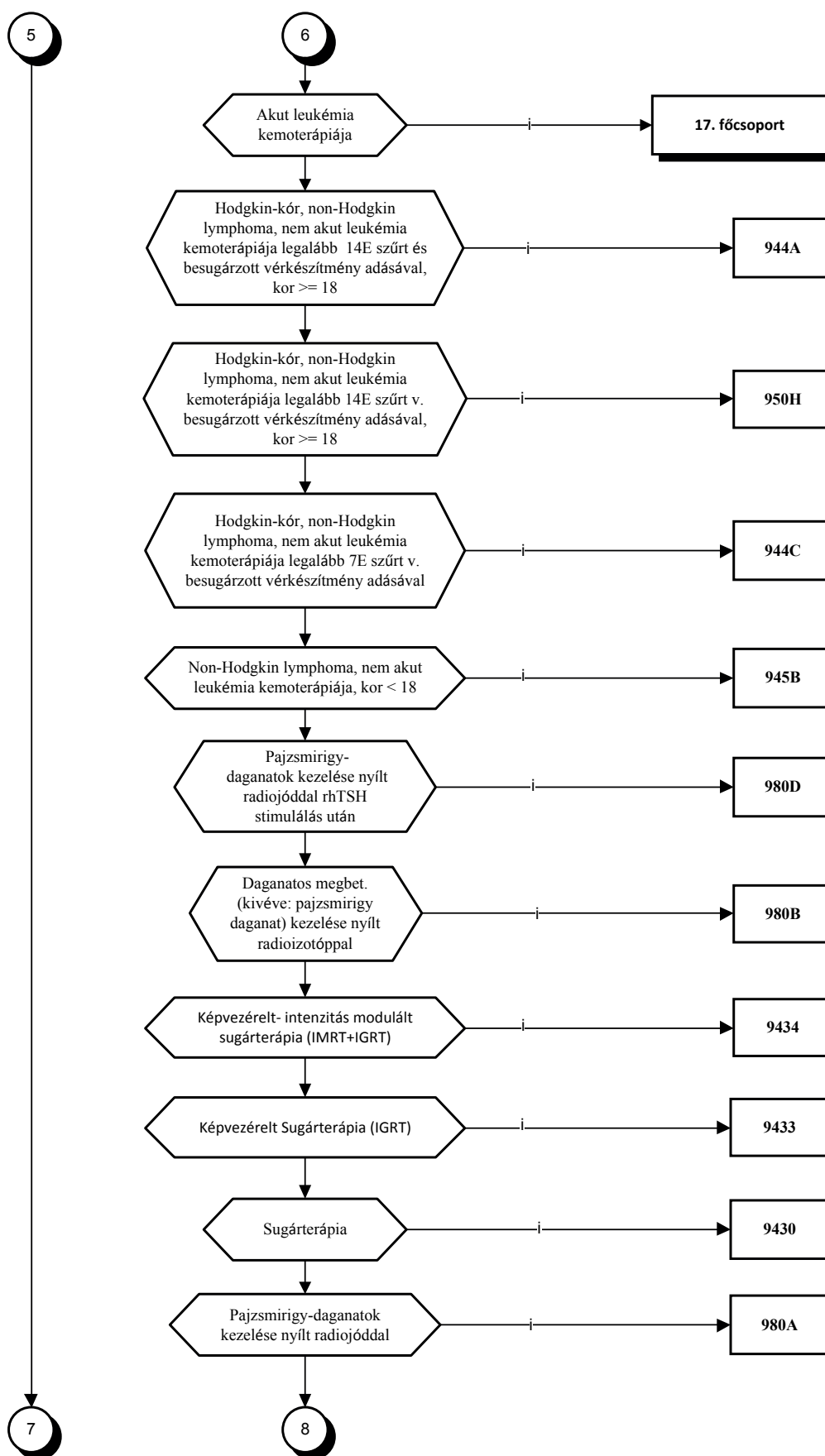


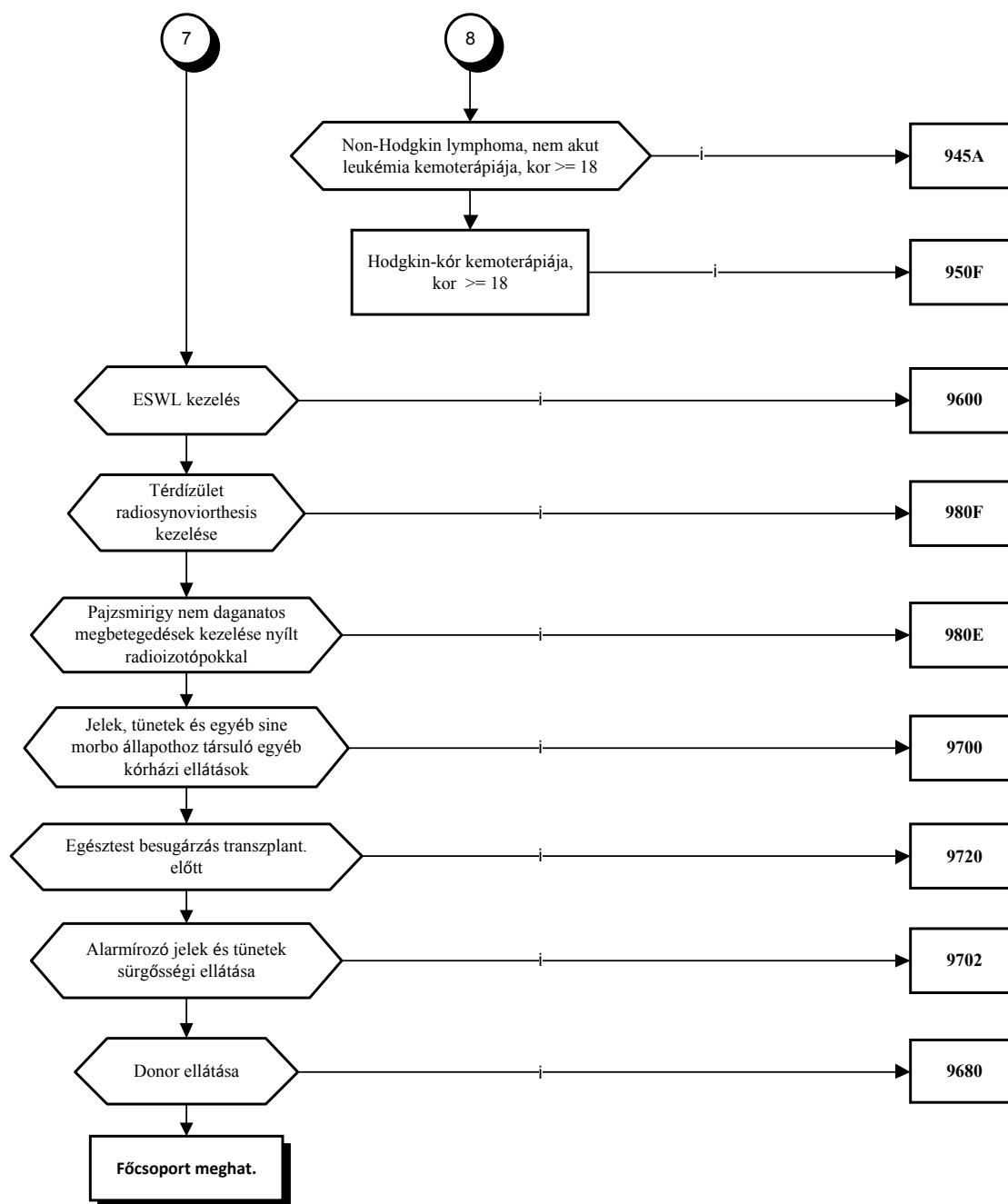






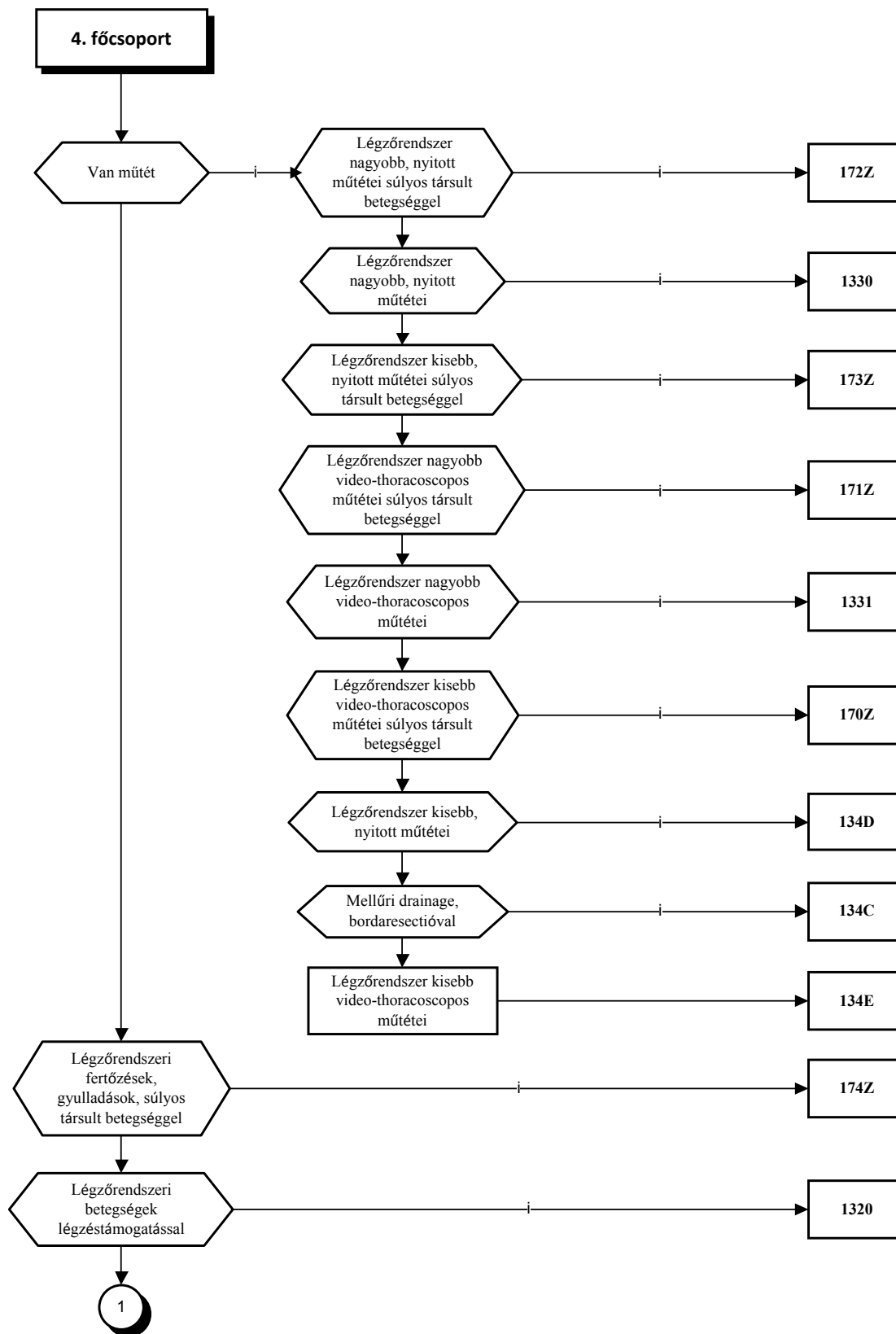


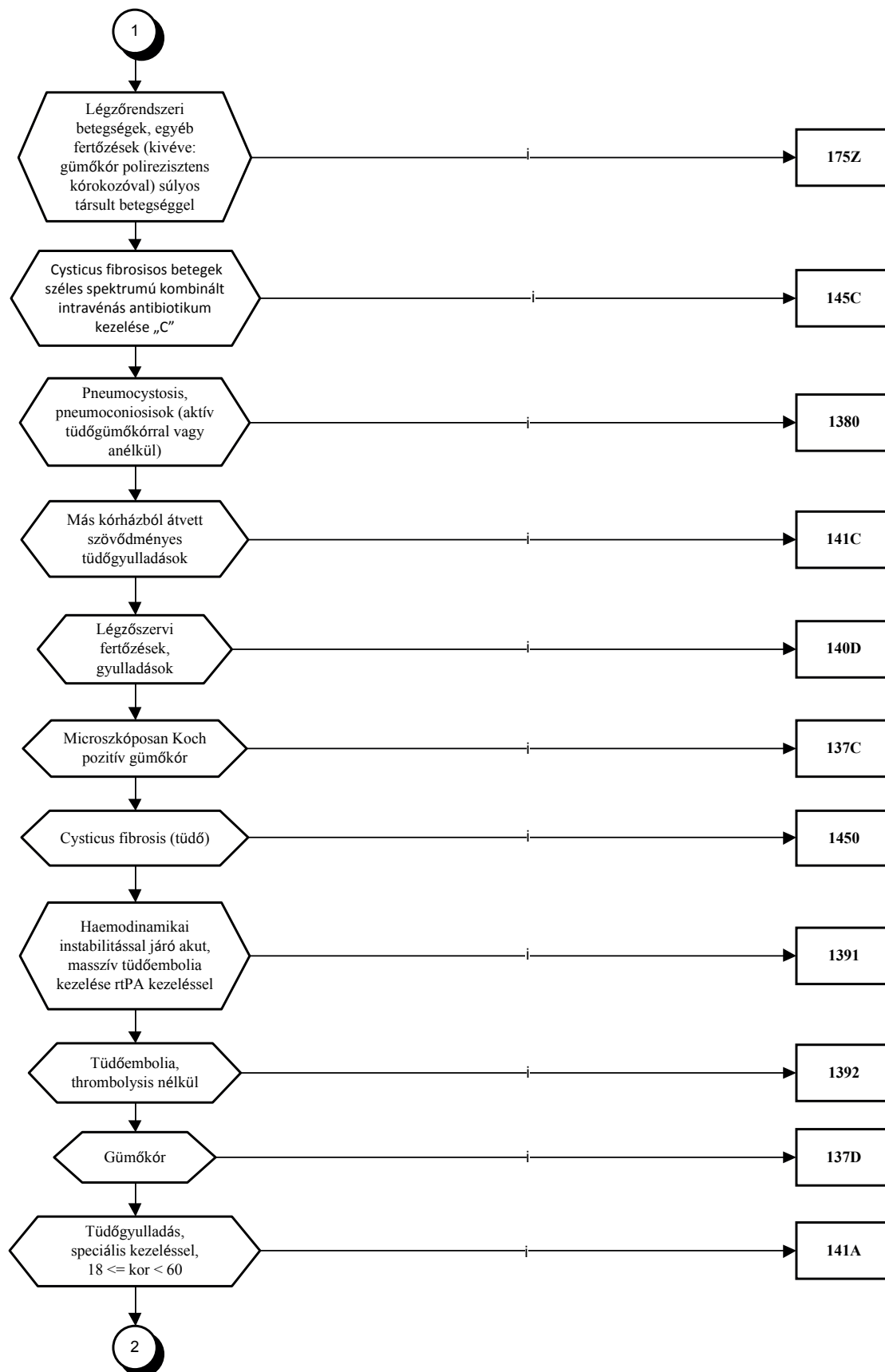


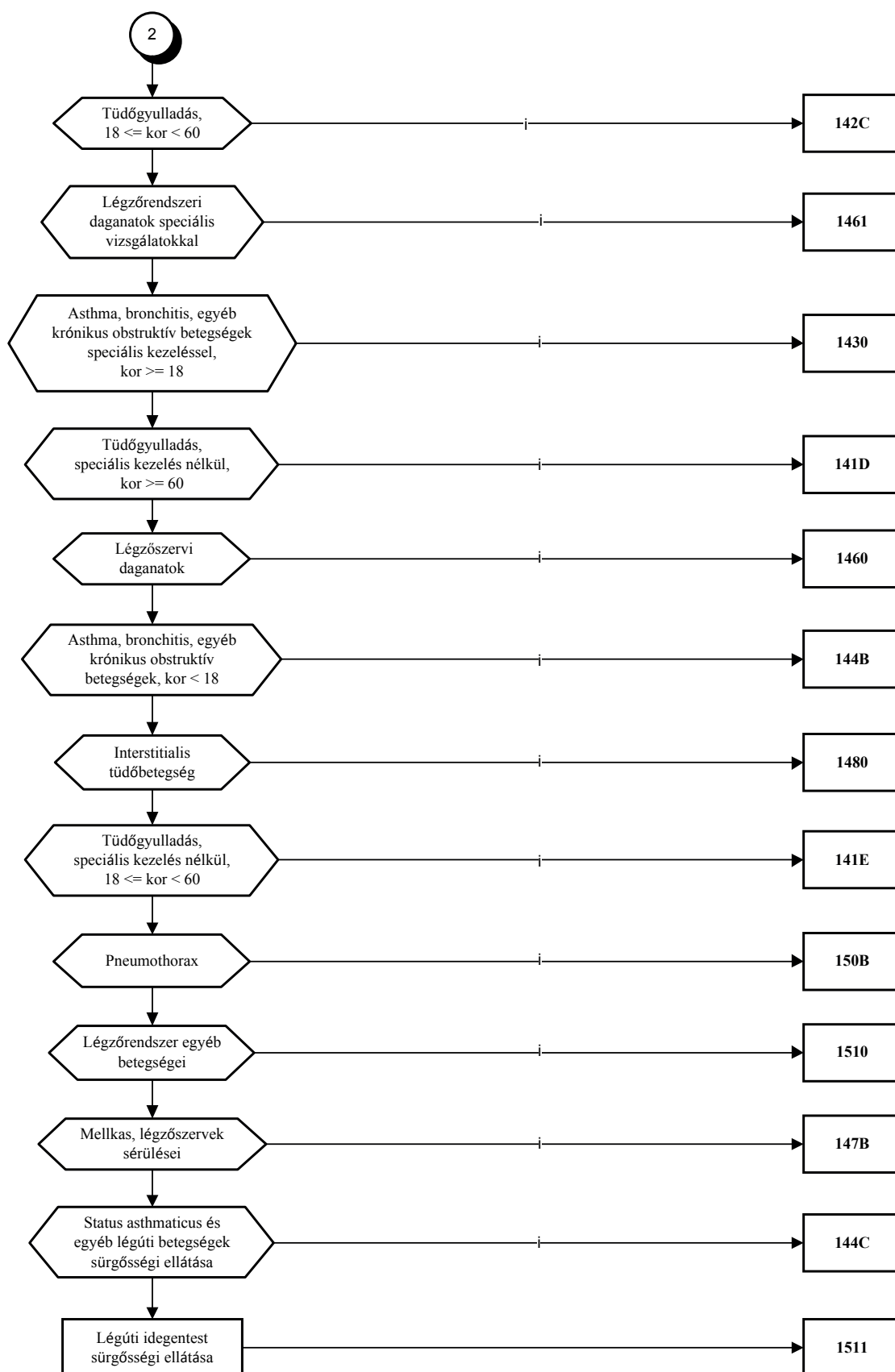


2. Az R3. 1. melléklet I. rész 3/4. pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

„3/4. Légzőrendszeri betegségek

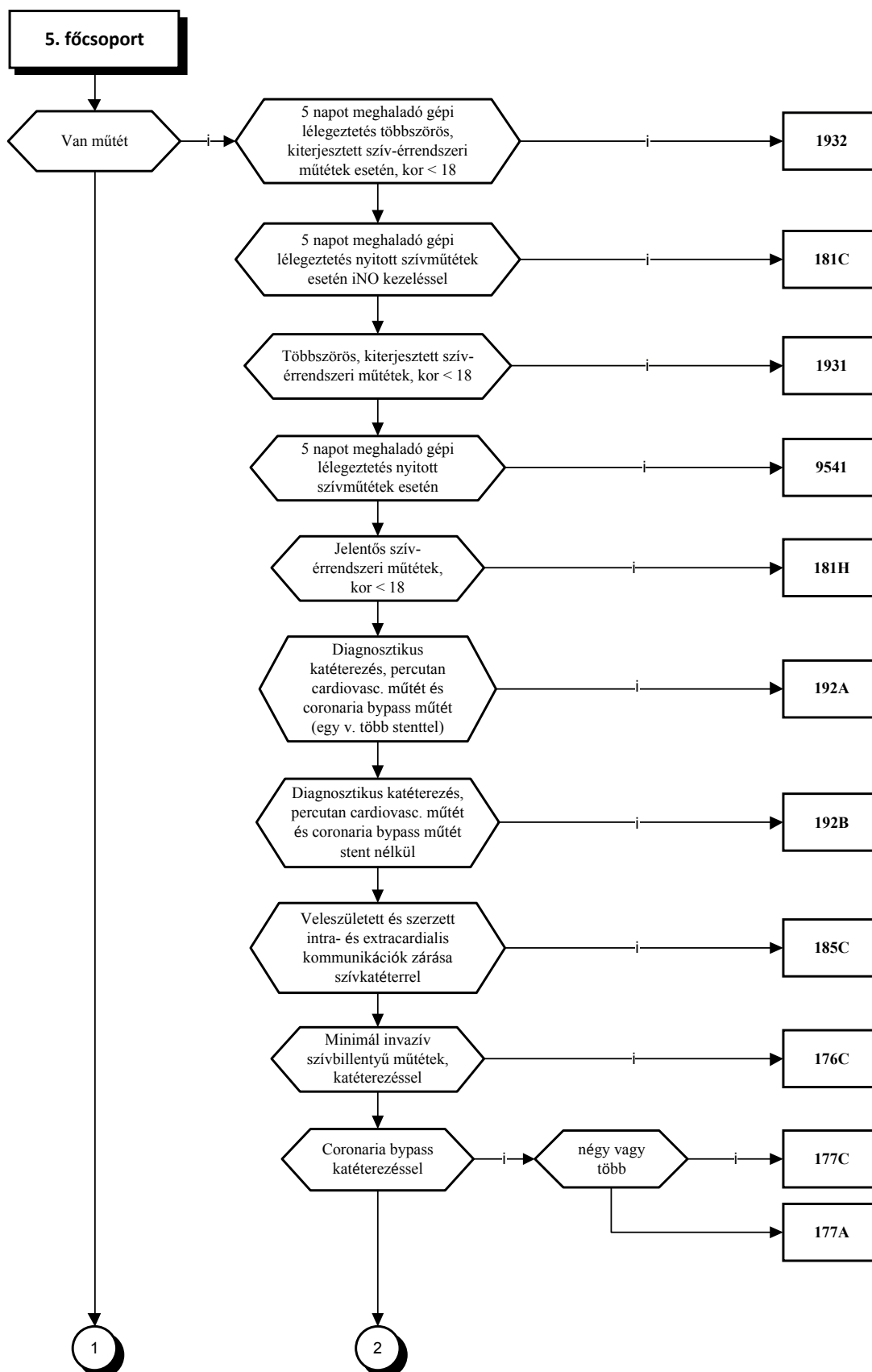


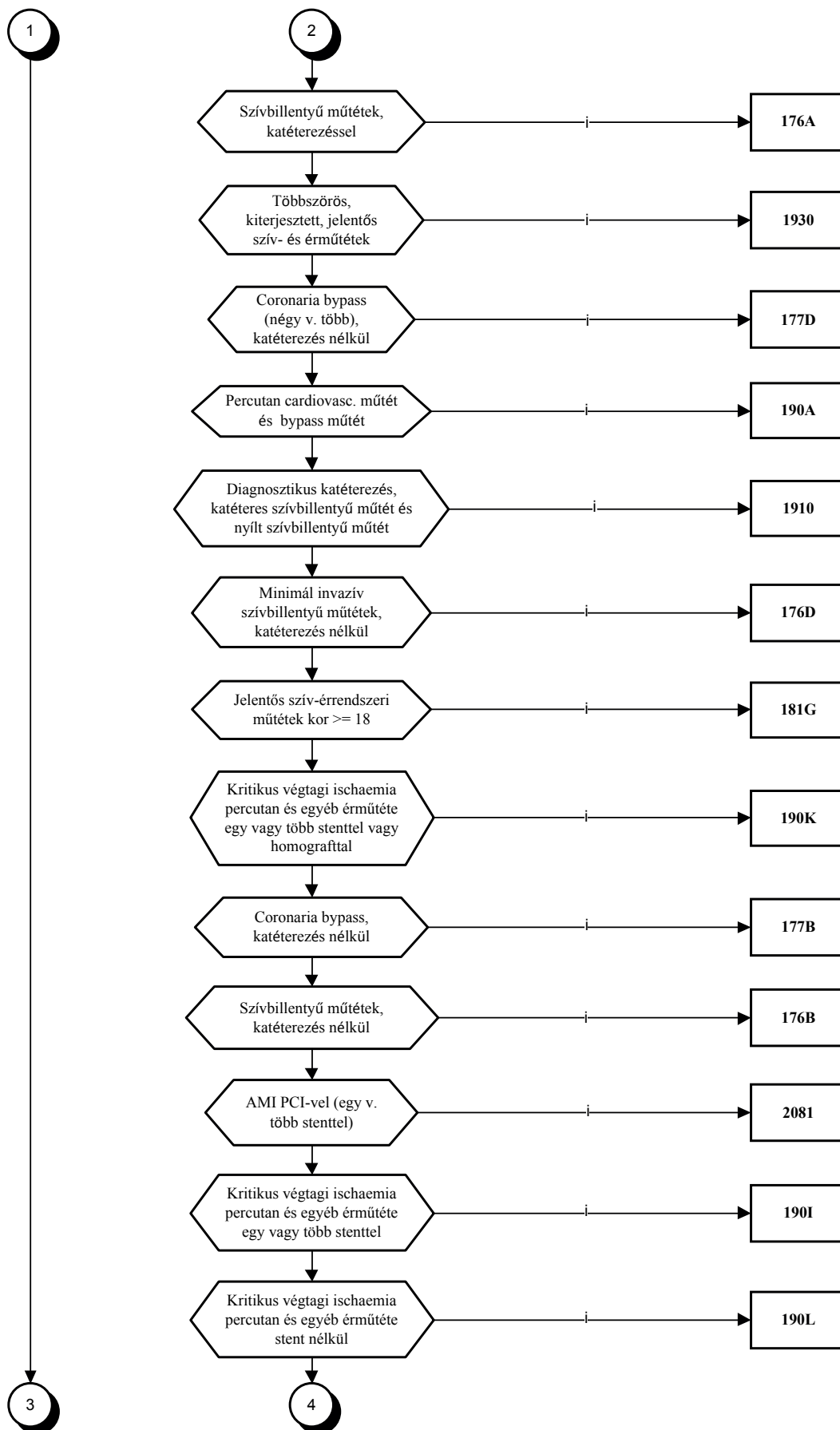


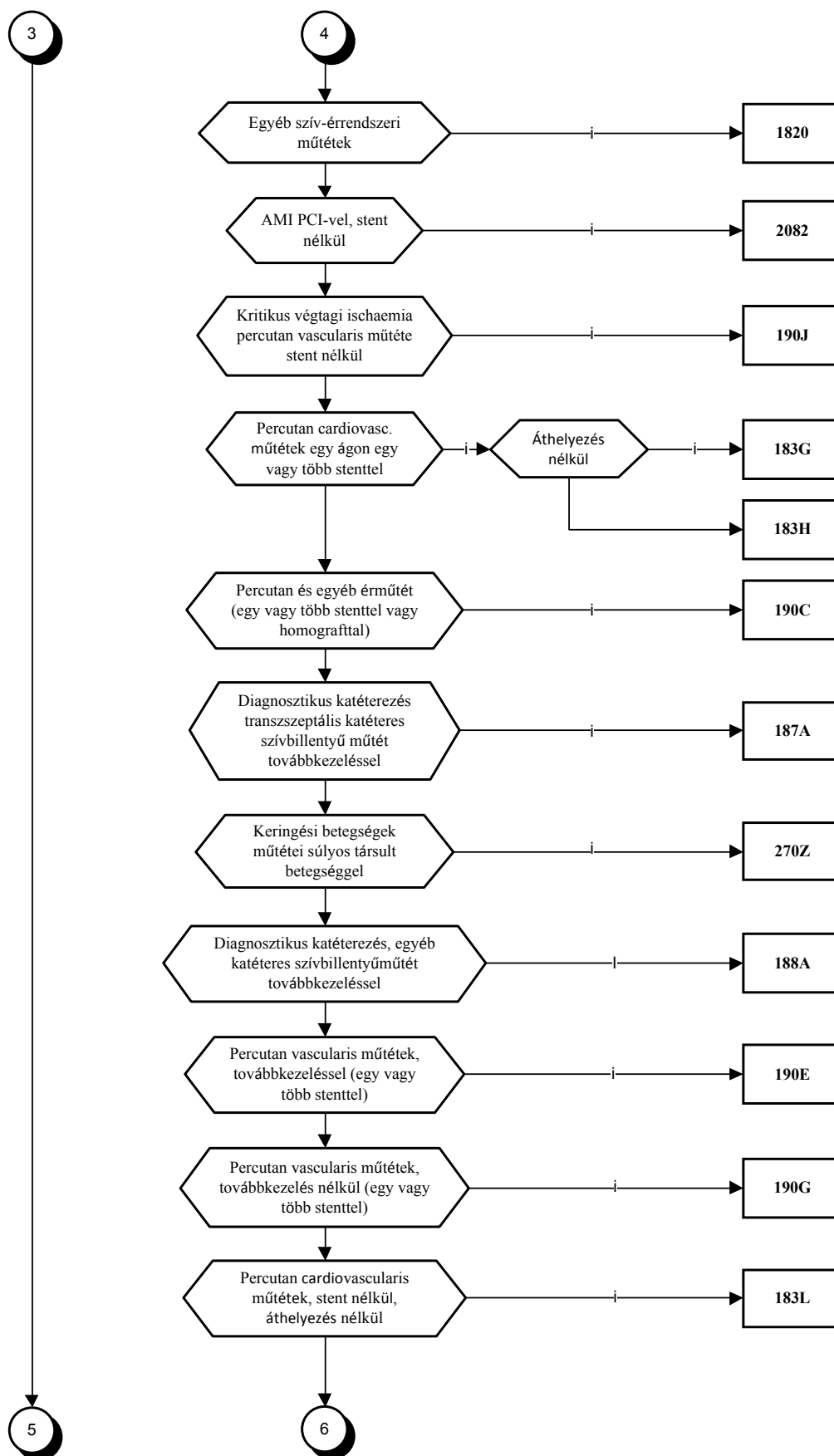


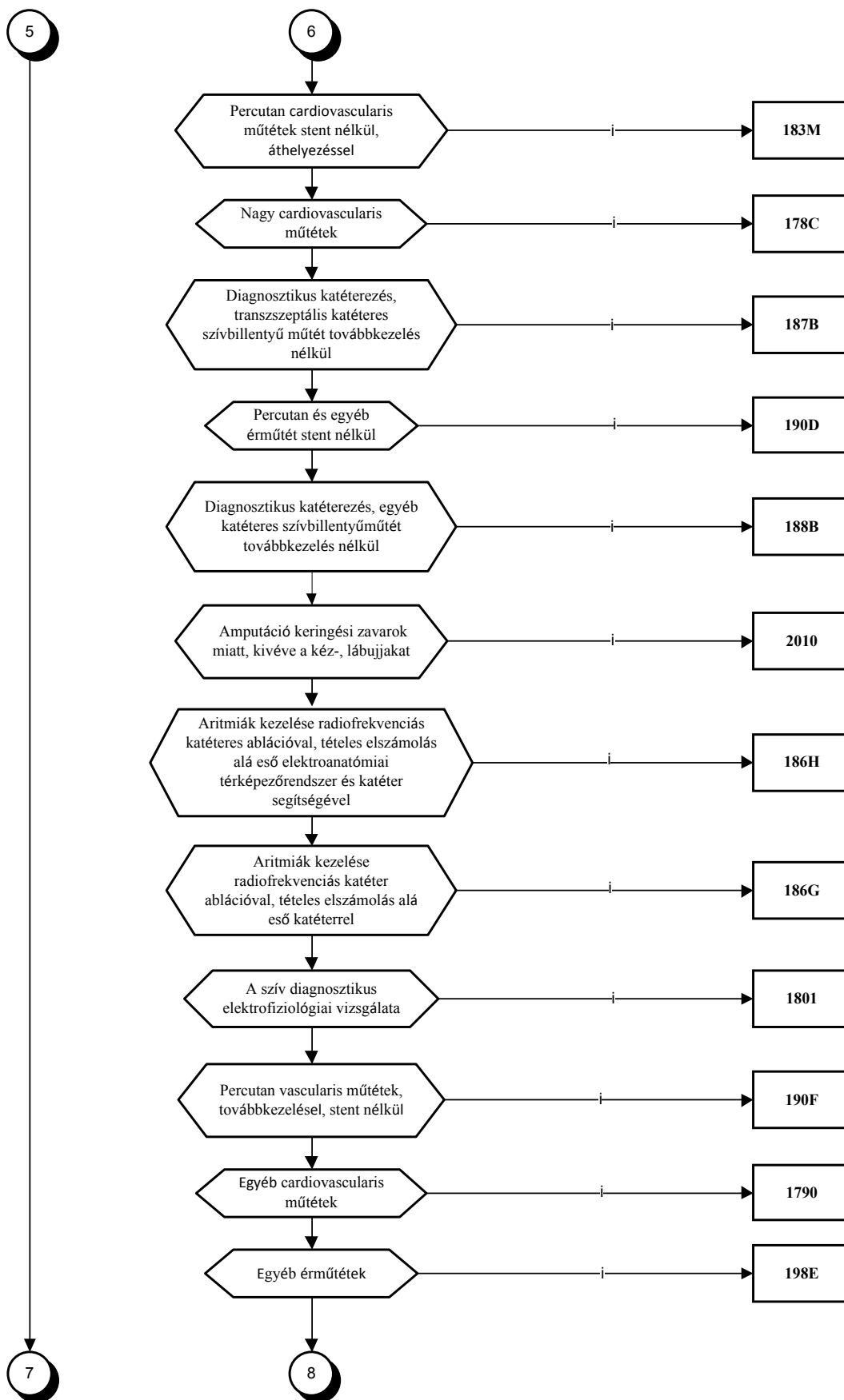
3. Az R3. 1. melléklet I. rész 3/5. pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

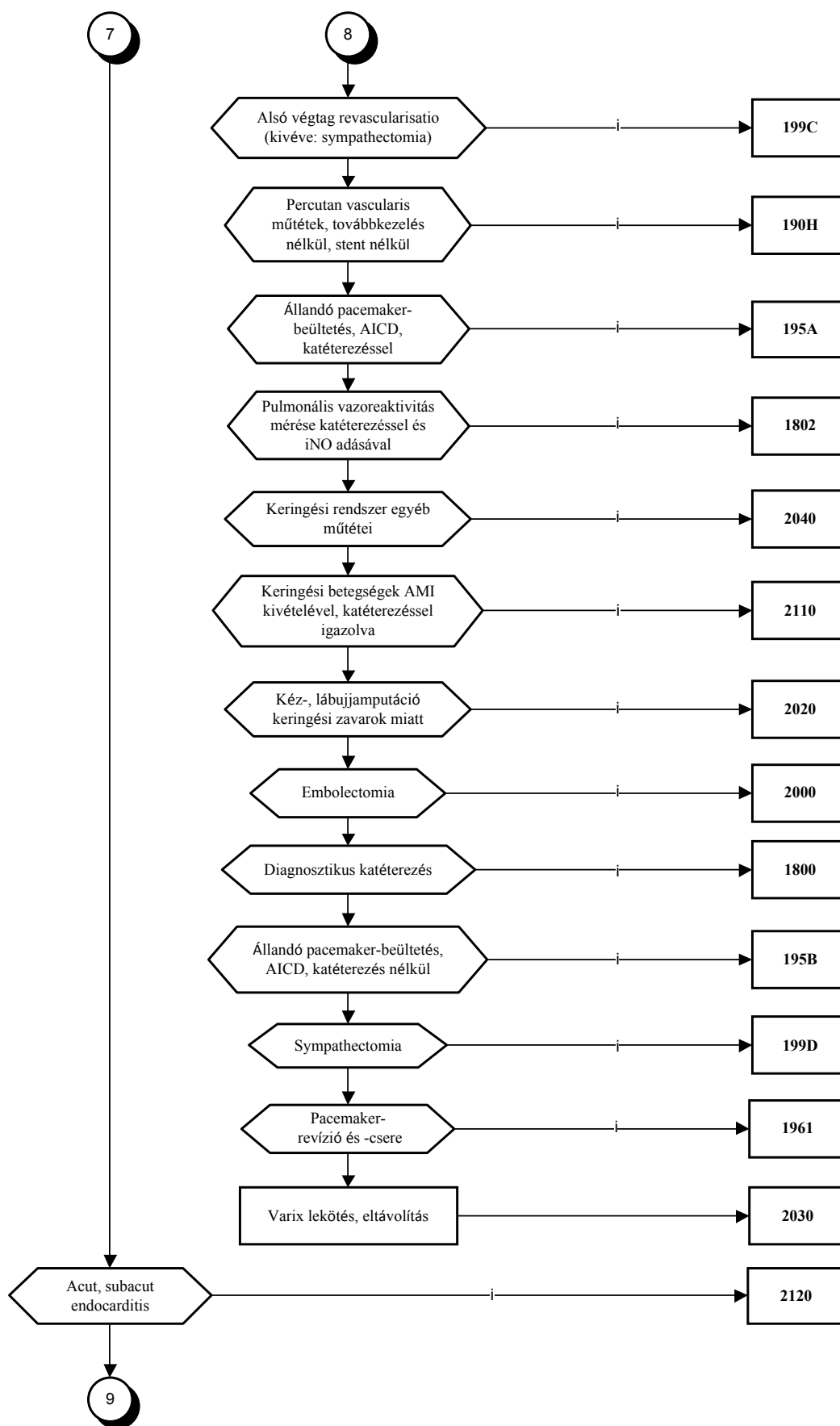
„3/5. Keringésrendszeri betegségek

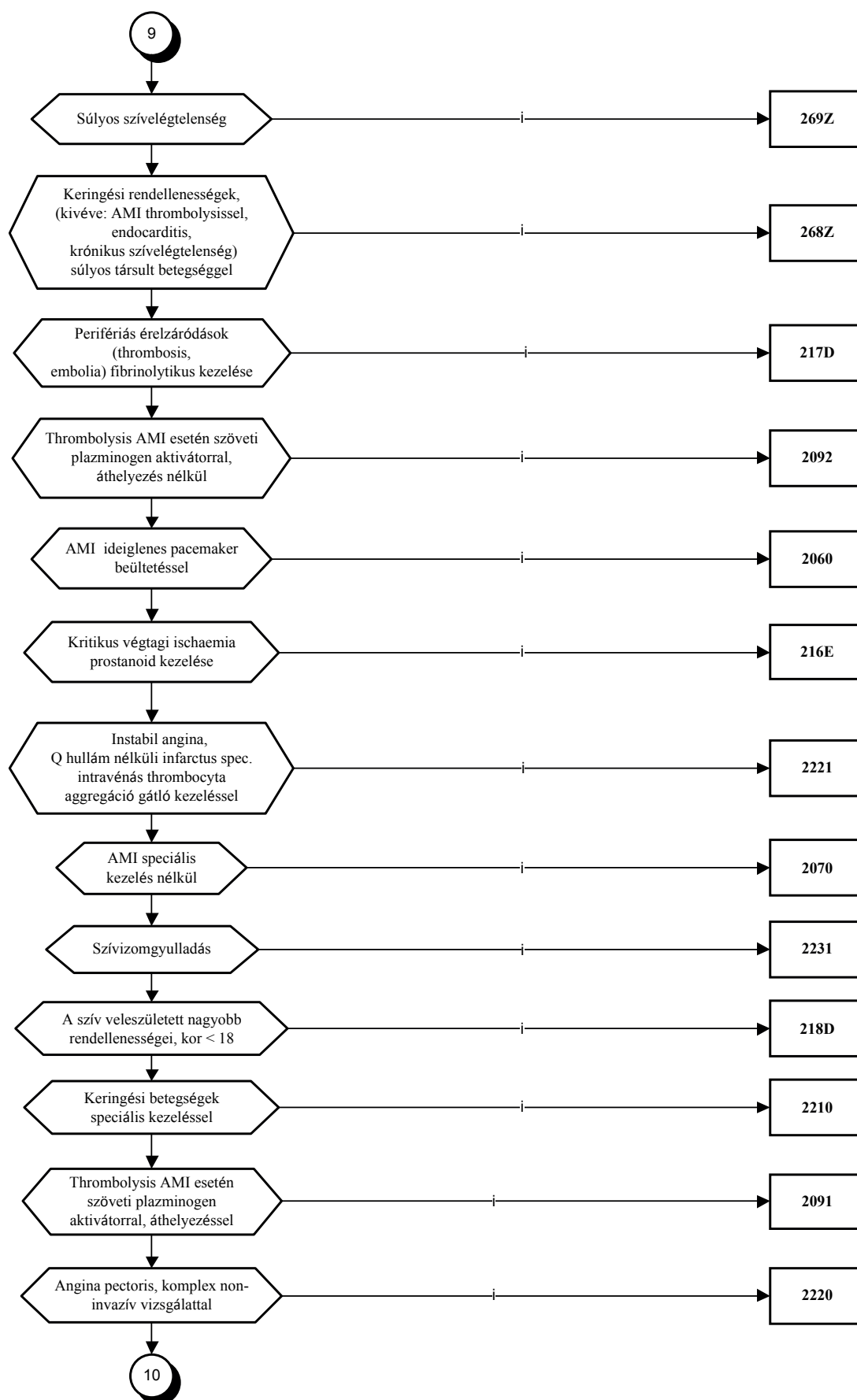


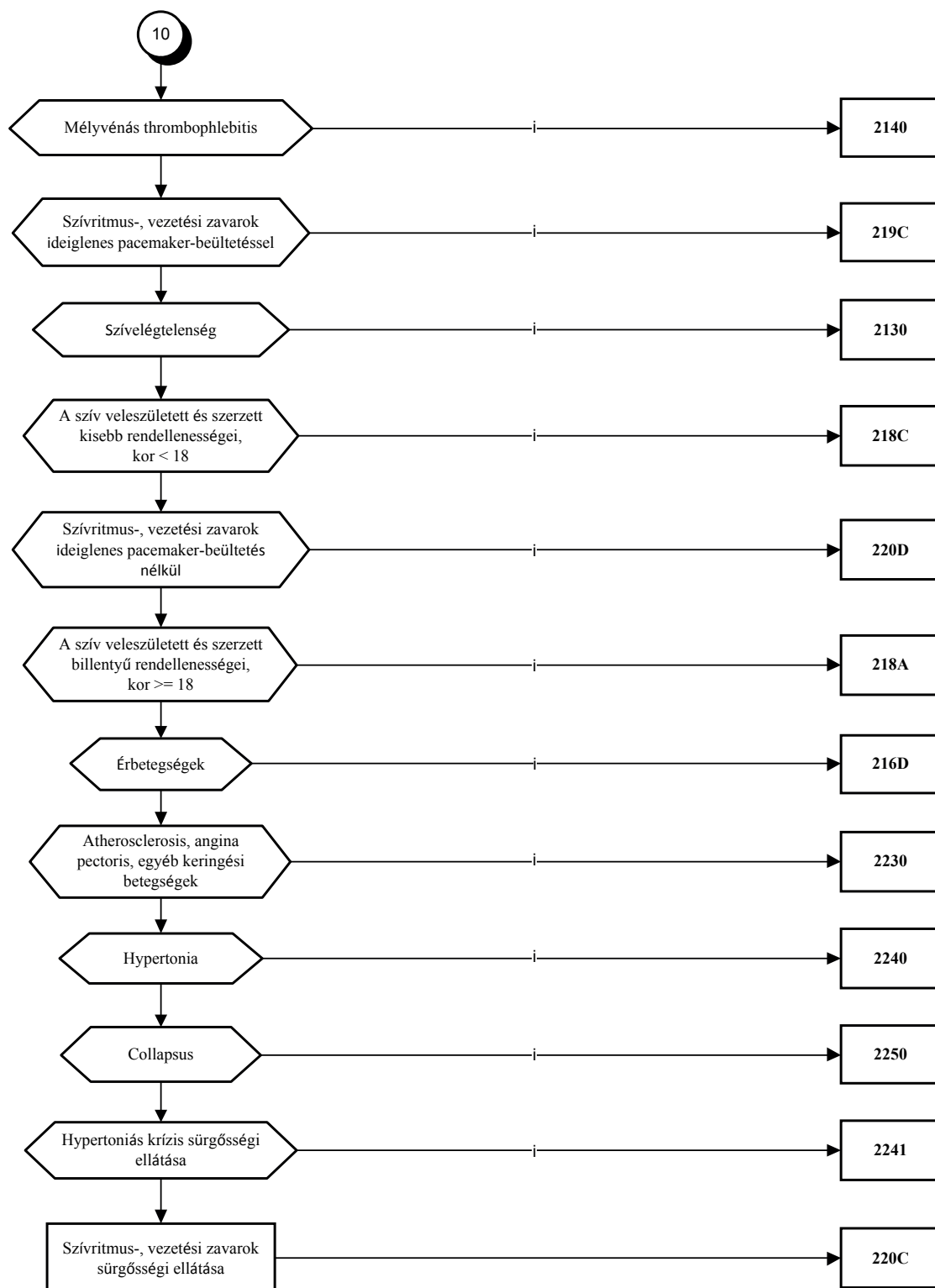












"

10. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R3. 2. melléklet „**** 04 1430 Asthma, bronchitis, egyéb krónikus obstruktív betegségek 18 év felett, speciális kezeléssel” megjelölésű része helyébe a következő rendelkezés lép:

„** 04 1430 Asthma, bronchitis, egyéb krónikus obstruktív betegségek 18 év felett, speciális kezeléssel**

BETEGSÉGEK

J2000	Heveny bronchitis Mycoplasma pneumoniaetól
J2010	Heveny bronchitis Haemophilus influenzaetól
J2020	Heveny bronchitis streptococcustól
J2030	Heveny bronchitis coxsackie- vírustól
J2040	Heveny bronchitis parainfluenza- vírustól
J2050	Heveny bronchitis légúti syncytialis vírustól
J2060	Heveny bronchitis rhinovirustól
J2070	Heveny bronchitis echovirustól
J2080	Heveny bronchitis egyéb meghatározott kórokozótól
J2090	Heveny bronchitis, k.m.n.
J2100	Heveny bronchiolitis légúti syncytialis vírustól
J2180	Heveny bronchiolitis egyéb meghatározott kórokozóktól
J2190	Heveny bronchiolitis, k.m.n.
J40H0	Bronchitis, nem hevenynek vagy idültnek meghatározva
J4100	Egyszerű idült bronchitis
J4110	Mucopurulens idült bronchitis
J4180	Kevert egyszerű és mucopurulens idült bronchitis
J42H0	Nem meghatározott idült bronchitis
J4300	MacLeod-syndroma
J4310	Panlobaris emphysema
J4320	Centrilobularis emphysema
J4380	Egyéb emphysema
J4390	Emphysema, k.m.n.
J4400	Idült obstructív tüdőbetegség heveny alsó légúti fertőzéssel
J4410	Idült obstructív tüdőbetegség heveny fellángolással, k.m.n.
J4480	Egyéb meghatározott idült obstructív tüdőbetegség
J4490	Idült obstructív tüdőbetegség, k.m.n.
J4500	Főként allergiás asthma
J4510	Nem-allergiás asthma
J4580	Kevert asthma
J4590	Asthma, k.m.n.
J46H0	Status asthmaticus
J47H0	Bronchiectasia
J6840	Idült légzőszervi állapot vegyszertől, gáztól, füsttől és gőztől
J6880	Egyéb légzőszervi állapot vegyszertől, gáztól, füsttől és gőztől

ÉS INTENZÍV IGAZOLÓ ELJÁRÁSOK "A"

87120	Intermittáló pozitív nyomású gépi lélegeztetés, endotracheális intubációval (ellátási napban)
87121	Intermittáló pozitív nyomású gépi lélegeztetés, JET technikával (ellátási napban)

VAGY IGAZOLÓ ELJÁRÁSOK "B"

87600 Oxigén terápia

AZ "A" INTENZÍV IGAZ. ELJÁRÁSOK LEGALÁBB 1 NAPIG VAGY A "B" IGAZ. ELJÁRÁS LEGALÁBB 3 NAPIG

2. Az R3. 2. melléklet „**** Főcsoport: 05 Keringésrendszeri betegségek” megjelölésű rész „*** PTA BEAVATKOZÁSOK "F"” megjelölésű része helyébe a következő rendelkezés lép:

„* PTA BEAVATKOZÁSOK "F"”**

33973 Insertio endoprothesis intravascularis p.angiogr.
 53867 Véna cava umbrella transjugularis
 53868 Véna cava umbrella femorális behatolás
 53957 Angioplastica arteriae subclaviae PTA
 53964 Plastica coarctationis aortae, percutan
 5396A Angioplastica extremitatis inferioris PTA
 5396B Angioplastica aa.pelveos PTA
 5396C Angioplastica arteriae renalis PTA
 5396D Angioplastica arteriae renalis contralateralis PTA
 5396E Angioplastica arteriae anonymae PTA
 5396P Angioplastica arteriae femoro-poplitealis PTA
 5396Q Angioplastica arteriae cruralis PTA
 5396R Bidirekcionális behatolásból végzett alsó végtagi PTA
 5396S Több szintű alsó végtagi PTA

3. Az R3. 2. melléklete a „**** 05 190H Percutan vascularis műtétek, továbbkezelés nélkül, stent nélkül” megjelölésű részt követően a következő rendelkezésekkel egészül ki:

„** 05 190I Kritikus végtagi ischaemia percutan vascularis műtéte egy vagy több stenttel****"3" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "A"**

I771C Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine III.)
 I771D Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine IV.)

ÉS "1" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "B"

I7020 A végtagi ütőerek atherosclerosisa
 I7100 Az aorta [bármely részének] dissectiója
 I7230 Az arteria iliaca aneurysmája
 I7240 Az alsó végtag ütőereinek aneurysmája
 I7310 Thromboangiitis obliterans [Buerger]
 I7400 A hasi aorta emboliája és rögösödése
 I7430 Az alsó végtag ütőereinek emboliája és rögösödése
 I7450 Az arteria iliaca emboliája és rögösödése
 I7700 Arteriovenosus sipoly, szerzett
 I7710 Ütőérszűkület
 I7720 Ütőér repedés
 I7730 Az ütőér fibromuscularis dysplasiája

ÉS BEAVATKOZÁSOK "C"

5396A Angioplastica extremitatis inferioris PTA
 5396B Angioplastica aa.pelveos PTA
 5396P Angioplastica arteriae femoro-poplitealis PTA
 5396Q Angioplastica arteriae cruralis PTA
 5396R Bidirekcionális behatolásból végzett alsó végtagi PTA
 5396S Több szintű alsó végtagi PTA

ÉS BEAVATKOZÁSOK "D"

33975 Percután stent beültetés perifériás erekbe

ÉS ESZKÖZÖK "E"

01040 Perifériás erek vascularis stentje

****** 05 190J Kritikus végtagi ischaemia percutan vascularis műtete stent nélkül**

"3" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "A"

I771C Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine III.)

I771D Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine IV.)

ÉS "1" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "B"

I7020 A végtagi ütőerek atherosclerosisa

I7100 Az aorta [bármely részének] dissectiója

I7230 Az arteria iliaca aneurysmája

I7240 Az alsó végtag ütőereinek aneurysmája

I7310 Thromboangiitis obliterans [Buerger]

I7400 A hasi aorta emboliája és rögösödése

I7430 Az alsó végtag ütőereinek emboliája és rögösödése

I7450 Az arteria iliaca emboliája és rögösödése

I7700 Arteriovenosus sipoly, szerzett

I7710 Ütőérszűkület

I7720 Ütőér repedés

I7730 Az ütőér fibromuscularis dysplasiája

ÉS BEAVATKOZÁSOK "C"

5396A Angioplastica extremitatis inferioris PTA

5396B Angioplastica aa.pelveos PTA

5396P Angioplastica arteriae femoro-poplitealis PTA

5396Q Angioplastica arteriae cruralis PTA

5396R Bidirekcionális behatolásból végzett alsó végtagi PTA

5396S Több szintű alsó végtagi PTA

****** 05 190K Kritikus végtagi ischaemia percutan és egyéb érműtete egy vagy több stenttel vagy homografttal**

"3" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "A"

I771C Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine III.)

I771D Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine IV.)

"1" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "B"

I7020 A végtagi ütőerek atherosclerosisa

I7100 Az aorta [bármely részének] dissectiója

I7230 Az arteria iliaca aneurysmája

I7240 Az alsó végtag ütőereinek aneurysmája

I7310 Thromboangiitis obliterans [Buerger]

I7400 A hasi aorta emboliája és rögösödése

I7430 Az alsó végtag ütőereinek emboliája és rögösödése

I7450 Az arteria iliaca emboliája és rögösödése

I7700 Arteriovenosus sipoly, szerzett

I7710 Ütőérszűkület

I7720 Ütőér repedés

I7730 Az ütőér fibromuscularis dysplasiája

BEAVATKOZÁSOK "C"

- 5396A Angioplastica extremitatis inferioris PTA
- 5396B Angioplastica aa.pelveos PTA
- 5396P Angioplastica arteriae femoro-poplitealis PTA
- 5396Q Angioplastica arteriae cruralis PTA
- 5396R Bidirekcionális behatolásból végzett alsó végtagi PTA
- 5396S Többosztályú alsó végtagi PTA

BEAVATKOZÁSOK "D"

- 53805 Embolectomia aortae
- 53806 Iliaca embolectomia
- 53807 Femoralis embolectomia
- 53808 Poplitea embolectomia
- 5380G Iliaca embolectomia katéterrel
- 5380H Femoralis embolectomia katéterrel
- 53812 TEA profunda fem.
- 53816 TEA iliaca
- 53817 TEA ilio-femoralis
- 53818 TEA a.fem.superficialis
- 53819 TEA poplitea
- 5381D TEA femoralis (communis)
- 53825 Érresektiók, reimplantációk ilio-femoralis
- 53826 Érresektiók, reimplantációk profunda fem.
- 53827 Érresektiók, reimplantációk a. fem. superficialis
- 53828 Érresektiók, reimplantációk, transposíciók
- 5382B Iliaca aneurysma resectio
- 5382C Femoralis aneurysma resectio
- 5382D Poplitealis aneurysma resectio
- 5382M Reconstructio dissectionis aortae
- 53834 Interpositio aorto-bifemoralis
- 53835 Interpositio aorto-femoralis
- 53836 Interpositio ilio-femoralis
- 53837 Interpositio femoro-poplitealis
- 53838 Interpositio femoro-femoralis crossover
- 5383A Interpositio aorto-iliacalis
- 5383B Interpositio bi-iliacalis
- 5383D Interpositio axillo-femoralis
- 5383E Interpositio axillo-bifemoralis
- 5383F Műanyag bypass obturator
- 5383G Műanyag bypass, egyéb
- 5383H Interpositio profundo-femoralis
- 5383I Interpositio implantato profundalis
- 5383U Interpositio femoro-cruralis
- 53840 Thrombectomia venae
- 5385C Vénás bypassok extraanatomicus, alsó végtag erein
- 53933 Áthidalás vénával
- 53934 Áthidalás műanyaggal
- 53935 Extraanatomicus áthidalás vénával
- 53936 Extraanatomicus áthidalás műanyaggal
- 5393B Áthidalás vénával az alsó végtag erein
- 53944 Desobliteratio, késői graftocclusio miatt
- 53945 Graftcsere, késői graftocclusio miatt
- 5394C Desobliteratio az alsó végtag erein, késői graftocclusio miatt
- 53952 Foltplastika, thrombendarteriectomia nélkül

- 5395A TEA + foltplasztika
- 5395B Endoaneurysmorraphia
- 5395C Aterektomia
- 5395D Érgraft eltávolítás

BEAVATKOZÁSOK "E"

- 33975 Percután stent beültetés perifériás erekbe

ESZKÖZÖK "F"

- 01040 Perifériás erek vascularis stentje

BEAVATKOZÁSOK "G"

- 53915 Homograft beültetés

ESZKÖZÖK "H"

- 01406 Ér homograft

("3"-AS TÍPUSKÉNT "A" DIAGN.) ÉS ("1"-ES TÍPUSKÉNT "B" DIAGN.) ÉS "C" BEAV. ÉS "D" BEAV. ÉS [("E" BEAV. ÉS "F" ESZK.) VAGY ("G" BEAV. ÉS "H" ESZK.)]

****** 05 190L Kritikus végtagi ischaemia percutan és egyéb érműtete stent nélkül**

"3" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "A"

- I771C Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine III.)
- I771D Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine IV.)

ÉS "1" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "B"

- I7020 A végtagi ütőerek atherosclerosisa
- I7100 Az aorta [bármely részének] dissectiója
- I7230 Az arteria iliaca aneurysmája
- I7240 Az alsó végtag ütőereinek aneurysmája
- I7310 Thromboangiitis obliterans [Buerger]
- I7400 A hasi aorta emboliája és rögösödése
- I7430 Az alsó végtag ütőereinek emboliája és rögösödése
- I7450 Az arteria iliaca emboliája és rögösödése
- I7700 Arteriovenosus sipoly, szerzett
- I7710 Ütőérszűkület
- I7720 Ütőér repedés
- I7730 Az ütőér fibromuscularis dysplasiája

ÉS BEAVATKOZÁSOK "C"

- 5396A Angioplastica extremitatis inferioris PTA
- 5396B Angioplastica aa.pelveos PTA
- 5396P Angioplastica arteriae femoro-poplitealis PTA
- 5396Q Angioplastica arteriae cruralis PTA
- 5396R Bidirekcionális behatolásból végzett alsó végtagi PTA
- 5396S Több szintű alsó végtagi PTA

ÉS BEAVATKOZÁSOK "D"

- 53805 Embolectomia aortae
- 53806 Iliaca embolectomia
- 53807 Femoralis embolectomia
- 53808 Poplitea embolectomia
- 5380G Iliaca embolectomia katéterrel
- 5380H Femoralis embolectomia katéterrel
- 53812 TEA profunda fem.
- 53816 TEA iliaca
- 53817 TEA ilio-femoralis

53818	TEA a.fem.superficialis
53819	TEA poplitea
5381D	TEA femoralis (communis)
53825	Érresectiók, reimplantációk ilio-femoralis
53826	Érresectiók, reimplantációk profunda fem.
53827	Érresectiók, reimplantációk a. fem. superficalis
53828	Érresectiók, reimplantációk, transposíciók
5382B	Iliaca aneurysma resectio
5382C	Femoralis aneurysma resectio
5382D	Poplitealis aneurysma resectio
5382M	Reconstructio dissectionis aortae
53834	Interpositio aorto-bifemoralis
53835	Interpositio aorto-femoralis
53836	Interpositio ilio-femoralis
53837	Interpositio femoro-poplitealis
53838	Interpositio femoro-femoralis crossover
5383A	Interpositio aorto-iliacalis
5383B	Interpositio bi-iliacalis
5383D	Interpositio axillo-femoralis
5383E	Interpositio axillo-bifemoralis
5383F	Műanyag bypass obturator
5383G	Műanyag bypass, egyéb
5383H	Interpositio profundo-femoralis
5383I	Interpositio implantato profundalis
5383U	Interpositio femoro-cruralis
53840	Thrombectomy venae
5385C	Vénás bypassok extraanatomicus, alsó végtag erein
53933	Áthidalás vénával
53934	Áthidalás műanyaggal
53935	Extraanatomicus áthidalás vénával
53936	Extraanatomicus áthidalás műanyaggal
5393B	Áthidalás vénával az alsó végtag erein
53944	Desobliteratio, késői graftocclusio miatt
53945	Graftcsere, késői graftocclusio miatt
5394C	Desobliteratio az alsó végtag erein, késői graftocclusio miatt
53952	Foltplastica, thrombendarteriectomia nélkül
5395A	TEA + foltplasztika
5395B	Endoaneurysmorraphia
5395C	Aterektomia
5395D	Érgraft eltávolítás

4. Az R3. 2. melléklete a „**** 99 941K Autológ csontvelő-transzplantáció” megjelölésű részt követően a következő rendelkezéssel egészül ki:

„**** **941R Centrális keringéstámogató kezelés (ECMO, VAD)**

“3”TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK

I5004	Cardialis decompensatio NYHA IV. stádium
I5014	Balkamra elégtelenség NYHA IV. stádium
I5094	Szívéltelenség NYHA IV. stádium
R5700	Cardiogen shock

ÉS BEAVATKOZÁSOK

53758	Centrális keringéstámogató eszköz (ECMO, VAD) beültetés
-------	---

ÉS ESZKÖZÖK

01529 Centrális keringéstámogató eszköz és tartozékai (ECMO, VAD)"

5. Az R3. 2. melléklet „**** 99 941V Műszívkezelés” megjelölésű része helyébe a következő rész lép, és a melléklet a következő rendelkezésekkel egészül ki:

„** 941V Műszívkezelés (implantálható LVAD)**

"3" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK

I5004 Cardialis decompensatio NYHA IV. stádium

I5014 Balkamra elégtelenség NYHA IV. stádium

I5094 Szívelégtelenség NYHA IV. stádium

ÉS "V" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK

Z5143 Szívtranszplantációs várólistán lévő beteg

ÉS BEAVATKOZÁSOK

53753 Műszív (implantálható LVAD) beültetés

ÉS ESZKÖZÖK

01521 Műszív és tartozékai (implantálható LVAD)

****** 941X Perifériás keringéstámogató kezelés (V-A ECMO)**

"3" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "A"

I5004 Cardialis decompensatio NYHA IV. stádium

I5014 Balkamra elégtelenség NYHA IV. stádium

I5094 Szívelégtelenség NYHA IV. stádium

J8003 Súlyos felnőttkori légzési distressz szindróma

R5700 Cardiogen shock

"3" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "B"

U9901 Pulmonális hypertóniás krízis

"V" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "C"

Z5142 Tüdőtranszplantációs várólistán lévő beteg

BEAVATKOZÁSOK "D"

53757 Perifériás keringéstámogató eszköz (V-A ECMO) beültetés

ESZKÖZÖK "E"

01528 Perifériás keringéstámogató eszköz és tartozékai (V-A ECMO)

("A" DIAGN. VAGY ("B" DIAGN. ÉS "C" DIAGN.)) ÉS "D" BEAV. ÉS "E" ESZKÖZ

****** 941Y Perifériás keringéstámogató kezelés (V-V ECMO)**

"3" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "A"

J8003 Súlyos felnőttkori légzési distressz szindróma

"3" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "B"

J9610 Idült légzési elégtelenség

"V" TÍPUSKÉNT ELFOGADOTT BETEGSÉGEK "C"

Z5142 Tüdőtranszplantációs várólistán lévő beteg

BEAVATKOZÁSOK "D"

53756 Perifériás keringéstámogató eszköz (V-V ECMO) beültetés

ESZKÖZÖK "E"

01527 Perifériás keringéstámogató eszköz és tartozékai (V-V ECMO)

["A" DIAGN. VAGY ("B" DIAGN. ÉS "C" DIAGN.)) ÉS "D" BEAV. ÉS "E" ESZKÖZ"

11. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R3. 3. mellékletében foglalt táblázat „J81H0” megjelölésű sorát megelőzően a következő sorokkal egészül ki:

[BNO KÓD]	JEL	BNO MEGNEVEZÉS	TILTOTT FŐDIAGNÓZIS	CSAK "P" JELŰ (MŰTÉTES) HB-CS-BEN ELFOGADOTT	CSAK "K" TÍPUSJELLEL KÓDOLHATÓJ
J8000		Felnőttkori légzési distressz syndroma	*		
J8001		Enyhe felnőttkori légzési distressz syndroma	*		
J8002		Középsúlyos felnőttkori légzési distressz syndroma	*		

2. Hatályát veszti az R3. 3. mellékletében foglalt táblázat „J80H0” és „J9610” megjelölésű sora.

12. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

1. Az R3. 4. mellékletében foglalt táblázat a „01090” megjelölésű sorát megelőzően a következő sorokkal egészül ki:

(KÓD)	MEGNEVEZÉS	BESOROLÁSI SZEMPONT)
01082	Szívűműtékekhez használt szívstabilizátor és tartozékai	
01083	Szívűműtékekhez használt oxigenátor és csőkészlet	

2. Az R3. 4. mellékletében foglalt táblázat „01501” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(KÓD)	MEGNEVEZÉS	BESOROLÁSI SZEMPONT)
01501	Stent-graftok (dilatatív érbetegségek ellátásában)	

3. Az R3. 4. mellékletében foglalt táblázat „01504” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(KÓD)	MEGNEVEZÉS	BESOROLÁSI SZEMPONT)
01504	Intraaortikus ballonpumpa	

4. Az R3. 4. mellékletében foglalt táblázat „01521” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(KÓD)	MEGNEVEZÉS	BESOROLÁSI SZEMPONT)
01521	Műszív és tartozékai (implantálható LVAD)	*

5. Az R3. 4. mellékletében foglalt táblázat a „01525” megjelölésű sorát követően a következő sorokkal egészül ki:

(KÓD)	MEGNEVEZÉS	BESOROLÁSI SZEMPONT)
01526	Fedett vascularis stentek (obliteratív érbetegségek ellátásában)	
01527	Perifériás keringéstámogató eszköz és tartozékai (V-V ECMO)	*
01528	Perifériás keringéstámogató eszköz és tartozékai (V-A ECMO)	*
01529	Centrális keringéstámogató eszköz és tartozékai (ECMO, VAD)	*

6. Az R3. 4. mellékletében foglalt táblázat a „33976” megjelölésű sorát követően a következő sorokkal egészül ki:

(KÓD)	MEGNEVEZÉS	BESOROLÁSI SZEMPONT)
33977	Stent-graft beültetés	
33978	Fedett vascularis stent beültetés	

7. Az R3. 4. mellékletében foglalt táblázat „53753” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

(KÓD)	MEGNEVEZÉS	BESOROLÁSI SZEMPONT)
53753	Műszív (implantálható LVAD) beültetés	*

8. Az R3. 4. mellékletében foglalt táblázat az „53753” megjelölésű sorát követően a következő sorokkal egészül ki:

(KÓD)	MEGNEVEZÉS	BESOROLÁSI SZEMPONT)
53756	Perifériás keringéstámogató eszköz (V-V ECMO) beültetés	*
53757	Perifériás keringéstámogató eszköz (V-A ECMO) beültetés	*
53758	Centrális keringéstámogató eszköz (ECMO, VAD) beültetés	*
53759	Perifériás keringéstámogató eszköz (V-V ECMO) eltávolítás	
5375A	Perifériás keringéstámogató eszköz (V-A ECMO) eltávolítás	
5375B	Centrális keringéstámogató eszköz (ECMO, VAD) eltávolítás	

9. Az R3. 4. mellékletében foglalt táblázat az „53960” megjelölésű sorát követően a következő sorokkal egészül ki:

(KÓD)	MEGNEVEZÉS	BESOROLÁSI SZEMPONT)
5396P	Angioplastica arteriae femoro-poplitealis PTA	*
5396Q	Angioplastica arteriae cruralis PTA	*
5396R	Bidirekcionális behatolásból végzett alsó végtagi PTA	*
5396S	Több szintű alsó végtagi PTA	*

10. Hatályát veszti az R3. 4. mellékletében foglalt táblázat „01080”, „01081”, „01523” megjelölésű sora.

13. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

Az R3. 12. melléklet 14. pontja helyébe a következő pont lép:

„14. A 18. § (5) bekezdése szerinti transzplantációs vagy keringéstámogató ellátások esetén több finanszírozási eset számolható el. Az adatlapok jelentésére az általános fekvőbeteg jelentési szabályok érvényesek, de a transzplantációs vagy keringéstámogató ellátás előtti ápolás lezárása a További sorsa = „N”. A keringéstámogató ellátást tartalmazó osztályos esetet az adatlapon További sorsa = „M” jelzéssel kell lezárni.”

14. melléklet a 32/2022. (IX. 22.) BM rendelethez

Az R3. 17. mellékletében foglalt táblázat „I7710” megjelölésű sorát követően a következő sorokkal egészül ki:

(BNO-kód)	BNO-jel	BNO-név	Főcsoport)
I771A		Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine I.)	05
I771B		Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine II.)	05
I771C		Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine III.)	05
I771D		Ütőérszűkület okozta végtagi perfúziós zavar (Fontaine IV.)	05

**A belügyminiszter 34/2022. (IX. 28.) BM rendelete
az egyes gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásáról szóló miniszteri rendeletek módosításáról**

A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (4) bekezdés k) pontjában kapott felhatalmazás alapján, a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 66. § (1) bekezdés 25. pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva,

a 2. alcím, valamint a 2–4. melléklet tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (3) bekezdés c) pontjában kapott felhatalmazás alapján, a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 66. § (1) bekezdés 25. pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva – a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 148. § (1) bekezdés 2. pontjában meghatározott feladatkörében eljáró pénzügyminiszterrel egyetértésben –,

a 3. alcím, valamint az 5–7. melléklet tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (6) bekezdés a) pontjában kapott felhatalmazás alapján, a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 66. § (1) bekezdés 25. pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva

a következőket rendelem el:

**1. Az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló
9/1993. (IV. 2.) NM rendelet módosítása**

1. § Az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet (a továbbiakban: R1.) a következő 28. §-sal egészül ki:

„28. § (1) E rendeletnek az egyes gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásáról szóló miniszteri rendeletek módosításáról szóló 34/2022. (IX. 28.) BM rendelet (a továbbiakban: Módr5.) 1. mellékletével módosított 1/A. számú mellékletében foglalt rendelkezéseit azon hatóanyagok vonatkozásában, amelyek a Módr5. hatálybalépése előtt nem tartoztak a tételes elszámolás alá eső hatóanyagok körébe, az érintett hatóanyag természetben történő biztosítása érdekében lefolytatott eredményes közbeszerzési eljárás eredményeként megkötésre kerülő szerződés hatálybalépésétől, de legkésőbb a Módr5. hatálybalépését követő harmadik hónap első napjától kell alkalmazni.

(2) Az 1/A. számú mellékletben foglalt azon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszereknek a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 26. § (1) bekezdés c) pontja szerinti kiadására, amelyek a Módr5. hatálybalépése előtt nem tartoztak a tételes elszámolás alá eső hatóanyagok körébe, a Módr5. hatálybalépését követő harmadik hónap utolsó napjáig kerülhet sor.”

2. § Az R1. 1/A. számú melléklete az 1. melléklet szerint módosul.

**2. A törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek
társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy
a támogatás megváltoztatásáról szóló 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet módosítása**

3. § (1) A törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról szóló 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet (a továbbiakban: R2.) 1. számú melléklete a 2. melléklet szerint módosul.

(2) Az R2. 3. számú melléklete a 3. melléklet szerint módosul.

(3) Az R2. 4. számú melléklete a 4. melléklet szerint módosul.

3. A finanszírozási eljárásrendekről szóló 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet módosítása

4. § (1) A finanszírozási eljárásrendekről szóló 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet (a továbbiakban: R3.) 14. melléklete az 5. melléklet szerint módosul.

(2) Az R3. 30. melléklete a 6. melléklet szerint módosul.

(3) Az R3. 37. melléklete a 7. melléklet szerint módosul.

4. Záró rendelkezések

5. § Ez a rendelet 2022. október 1-jén lép hatályba.

Dr. Pintér Sándor s. k.,
belügyminiszter

1. melléklet a 34/2022. (IX. 28.) BM rendelethez

1. Az R1. 1/A. számú melléklet 4. pont „OENO KÓD ÉS GYÓGYSZER HATÓANYAGÁNAK NEVE:” megjelölésű része a következő sorral egészül ki:
„06074 guszelkumab”
2. Az R1. 1/A. számú melléklet 7/b9. pont „OENO KÓD ÉS GYÓGYSZER HATÓANYAGÁNAK NEVE:” megjelölésű része a következő sorral egészül ki:
„06088 akalabrutinib”
3. Az R1. 1/A. számú melléklet 7/b12. pont „OENO KÓD ÉS GYÓGYSZER HATÓANYAGÁNAK NEVE:” megjelölésű része a következő sorral egészül ki:
„06088 akalabrutinib”
4. Az R1. 1/A. számú melléklet 1/a1., 1/a2., 1/b1., 1/b2., 2/a., 3., 4., 5., 6/a1., 6/a2., 6/b., 6/c., 6/d., 7/a., 7/b1., 7/b2., 7/b3., 7/b4., 7/b5., 7/b6., 7/b7., 7/b8., 7/b9., 7/b10., 7/b11., 7/b12., 7/b13., 7/b14., 7/b15., 8/a1., 8/a2., 8/a3., 8/a4., 8/a5., 8/a6., 8/a7., 8/a8., 8/a9., 8/a10., 8/a11., 8/b., 8/c1., 8/c2., 8/c3., 8/c4., 8/d1., 8/d2., 8/d3., 8/d4., 8/e2.1., 8/e2.2., 8/e2.3., 8/e3.1., 8/e3.2., 8/e3.3., 8/f., 8/g., 8/h., 10., 11., 12., 13., 14., 14/a., 15/a., 15/b., 15/c., 15/d. pont „KOMPETENCIA: INDIKÁLHAT/ALKALMAZHAT” megjelölésű részében
 - a) a „2894 Debreceni Egyetem Klinikai Központ” szövegrész helyébe az „U894 Debreceni Egyetem Klinikai Központ” szöveg,
 - b) a „2912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ” szövegrész helyébe az „U912 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ” szöveg,
 - c) a „2915 Semmelweis Egyetem, Budapest” szövegrész helyébe az „U915 Semmelweis Egyetem Klinikai Központ” szöveg,
 - d) a „2917 Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ” szövegrész helyébe az „U917 Szegedi Tudományegyetem Klinikai Központ” szöveglép.

2. melléklet a 34/2022. (IX. 28.) BM rendelethez

Az R2. 1. számú mellékletében foglalt táblázat C09DX sora helyébe a következő rendelkezés lép:

ATC	ATC MEGNEVEZÉS	(TÁMOGATÁSI KATEGÓRIÁK)						
		NORMATÍV				EMELT INDIKÁCIÓHOZ KÖTÖTT	KIEMELT INDIKÁCIÓHOZ KÖTÖTT	KÜLÖNKERET)
		0%	25%	55%	80%			
		ÉRTÉK NÉLKÜL	ÁTLAGON ALULI	ÁTLAGOS	ÁTLAGON FELÜLI			
C09DX	angiotenzin II antagonisták, egyéb kombinációk	x		x	x	x		

3. melléklet a 34/2022. (IX. 28.) BM rendelethez

Az R2. 3. számú melléklet „Eü 90 százalékos támogatási kategória” című része a következő Eü 90 39. ponttal egészül ki:

„Eü 90 39.**TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK:**

Közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel járó méhfibrómák kezelésére fogamzóképes korú felnőtt nők esetén.

**A JAVASLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A GYÓGYSZERT RENDELŐ ORVOS MUNKAHELYÉRE ÉS SZAKKÉPESÍTÉSÉRE
VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK:**

MUNKAHELY:	SZAKKÉPESÍTÉS:	JOGOSULTSÁG
Járóbeteg szakrendelés/ Fekvőbeteg gyógyintézet	Szülészet-nőgyógyászat	írhat

ELFOGADHATÓ BNO KÓDOK: (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot)
D25”

4. melléklet a 34/2022. (IX. 28.) BM rendelethez

Az R2. 4. számú melléklet 1. pontja a következő 1.28) alponttal egészül ki:

(A veleszületett vérzékenység kezelésére:)

„1.28) Albuminnal kovalensen kapcsolt elnyújtott féléletidejű FIX koncentrátum”

5. melléklet a 34/2022. (IX. 28.) BM rendelethez

1. Az R3. 14. melléklet 6. pont 6.2. alpont 6.2.5. pont 6.2.5.4. alpontja helyébe a következő rendelkezés lép:

(A finanszírozás szakmai ellenőrzésének alapját képező ellenőrzési sarokpontok

Szakmai ellenőrzési pontok

Megjegyzés)

„6.2.5.4. IL inhibitor: szekukinumab, ixekizumab, guszelkumab”

2. Az R3. 14. melléklet 8. pont 8.2. alpontjában szereplő táblázat helyébe a következő rendelkezés lép:

(A finanszírozás szempontjából lényeges finanszírozási kódok)

„8.2. táblázat: Releváns ATC kódok

	A	B	C	D
1	ATC kód	Hatóanyag	Kategória	Megjegyzés
2	A07EC01	sulfasalazin	DMARD	Betegségmódosító szerek
3	L01BA01	metotrexát	DMARD	Betegségmódosító szerek
4	L04AA13	LEF	DMARD	Betegségmódosító szerek
5	L04AD01	ciklosporin	DMARD	Betegségmódosító szerek
6	L04AB01	etanercept	TNF-alfa gátló	Biológiai terápia eszközei
7	L04AB04	adalimumab	TNF-alfa gátló	Biológiai terápia eszközei
8	L04AB02	infiximab	TNF-alfa gátló	Biológiai terápia eszközei
9	L04AB06	golimumab	TNF-alfa gátló	Biológiai terápia eszközei
10	L04AC10	szekukinumab	IL-inhibitor	Biológiai terápia eszközei
11	L04AC13	ixekizumab	IL-inhibitor	Biológiai terápia eszközei
12	L04AC16	guszelkumab	IL-inhibitor	Biológiai terápia eszközei
13	L04AA29	tofacitinib	JAK gátló	Betegségmódosító szerek
14	M01A	NSAID	NSAID	Nem szteroid gyulladáscsökkentő
15	H02AB04	metilprednizolon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek
16	H02AB06	prednizolon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek
17	H02AB08	triamcinolon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek

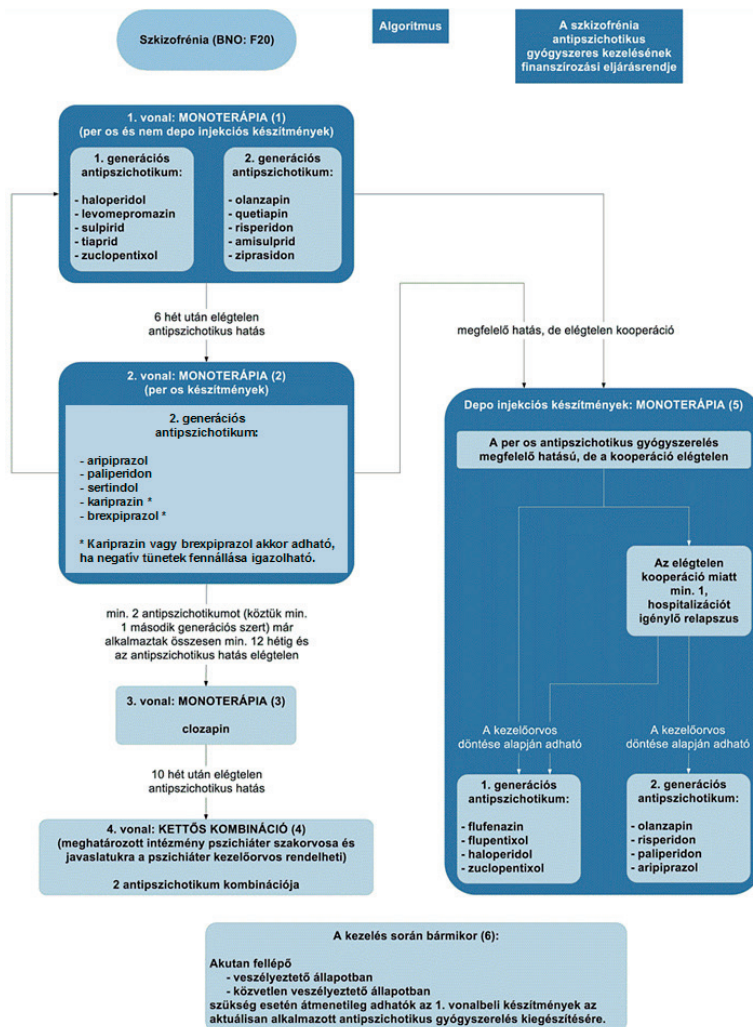
”

6. melléklet a 34/2022. (IX. 28.) BM rendelethez

1. Az R3. 30. melléklet 3. pont 3.1. alpontja helyébe a következő rendelkezés lép:

(Az ellátás igénybevételeének finanszírozott szakmai rendje, finanszírozási algoritmus)

„3.1. A szkizofrénia antipszichotikus gyógyszeres kezelésének finanszírozási algoritmus



2. Az R3. 30. melléklet 6. pont 6.4. alpontja helyébe a következő rendelkezés lép:

(A finanszírozás szempontjából lényeges finanszírozási kódok)

„6.4. Releváns ATC kódok

	A	B
1	ATC	Hatóanyag
2	N04	Antiparkinson szerek
3	N05A	Antipszichotikumok
4	N05AA02	levomepromazin
5	N05AB02	flufenazin
6	N05AD01	haloperidol
7	N05AE03	sertindol
8	N05AE04	ziprasidone
9	N05AF01	flupentixol
10	N05AF05	zuclopenthixol

11	N05AH02	clozapin
12	N05AH03	olanzapin
13	N05AH04	quetiapin
14	N05AL01	sulpirid
15	N05AL03	tiaprid
16	N05AL05	amisulprid
17	N05AX08	risperidon
18	N05AX12	aripirazol
19	N05AX13	paliperidon
20	N05AX15	kariprazin
21	N05AX16	brexpirazol
22	N05B	anxiolitikumok

3. Az R3. 30. melléklet 3. pont címében az „algorithmusa” szövegrész helyébe az „algoritmus” szöveg lép.

7. melléklet a 34/2022. (IX. 28.) BM rendelethez

1. Az R3. 37. melléklet 4. pont 4.3. alpontja helyébe a következő rendelkezés lép:

(Az asthma bronchiale gyógyszeres kezelésének finanszírozási algoritmus)

„4.3. Az inhalációs szteroidok becsült ekvivalens napi adagjai

	A	B	C	D
1	Hatóanyag	Alacsony napi dózis (µg)	Közepes napi dózis (µg)	Magas napi dózis (µg)
2	beclometason-dipropionát (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
3	beclometason-dipropionát (HFA és DPI)	100–200	>200–400	>400
4	budesonid (DPI)	200–400	>400–800	>800
5	ciclesonid (HFA)	80–160	>160–320	>320
6	fluticason-propionát (DPI)	100–250	>250–500	>500
7	fluticason-propionát (HFA)	100–250	>250–500	>500
8	fluticason-propionát (Axahaler)*	50–125	>125–250	>250
9	fluticason-furoát**	100	100–200	200
10	budesonid (Axahaler)***	120–240	240–480	>480
11	mometason	200	200–400	>400

Az ICS-ot tartalmazó kezelést elrendelő orvos feladata, hogy a dózisekvivalenciát a hatályos szakmai irányelv és az alkalmazási előírás alapján ellenőrizze, az előírt dózist pedig szükség esetén módosítsa.

* Fluticason Axahaler: a DPI inhalációs eszközök közül Axahaler esetében a fluticason-propionát ekvivalens dózisa a Diskus-ból adott dózis 50%-a.

** Naponta egyszer alkalmazandó, vilanterollal fix kombinációban.

*** Budesonid Axahaler: a DPI inhalációs eszközök közül Axahaler esetében a budesonid ekvivalens dózisa a Turbuhalerből/Easyhalerből adott dózis 75%-a.”

2. Az R3. 37. melléklet 9. pont 9.4. alpontja helyébe a következő rendelkezés lép:

(A finanszírozás szempontjából lényeges finanszírozási kódok)

„9.4. Releváns ATC kódok

	A	B
1	ATC	Hatóanyag
2	H02AB04	metilprednizolon
3	H02AB06	prednizolon
4	R03AC02	salbutamol
5	R03AC12	salmeterol
6	R03AC13	formoterol
7	R03AK06	salmeterol és fluticasone
8	R03AK07	formoterol és budesonide
9	R03AK08	formoterol és beclometasone
10	R03AK10	vilanterol és fluticasone-furoate
11	R03AK12	salmeterol és budesonide
12	R03AK13	salbutamol és beclometasone
13	R03AK14	indacaterol és mometasone
14	R03AL01	fenoterol és ipratropium-bromide
15	R03BA02	budesonide
16	R03BA05	fluticasone
17	R03BA08	ciclesonid
18	R03BB01	ipratropium-bromide
19	R03DA04	teofillin
20	R03DC03	montelukast
21	R03DX05	omalizumab
22	R03DX08	reslizumab
23	R03DX09	mepolizumab
24	R03DX10	benralizumab

„

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a neuroendokrin tumorok nukleáris medicina diagnosztikai és terápiás ellátásáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002201
Érvényesség időtartama:	2025. október 10.

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 anyagcsere-betegségek Tagozat**
Dr. Bedros J. Róbert PhD, belgyógyászat, reumatológia és fizioterápia, foglalkozás-orvostan 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., szülészeti-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 szülésznő 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. Gődény 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 teljes körű ultrahang-diagnosztika
 5305 gasztroenterológiai ultrahang-diagnosztika
 5400 kórbonctan
 5401 szövettan, kórszövettan
 5402 cytológia, cytopatológia
 5404 immunhisztológia
 5501 PET-MR
 6500 izotópdiaagnosztika
 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**

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

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

Szomatoszttatin receptor alapú képalkotó vizsgálat: Amennyiben a szomatoszttatin analóg molekulákat gamma- vagy pozitronsugárzó radionuklidokkal (izotópokkal) megjelöljük, és intravénásan beadjuk, azok a véráram útján eljutnak a neuroendokrin tumoros sejtek felszínén lévő szomatoszttatin receptorokhoz, amelyekhez szelektíven kapcsolódnak, és sugárzásuk révén kívülről detektálhatók, leképezhetővé teszik a tumoros lézió(ka)t. Gammasugárzó izotópokkal (pl. ^{99m}Tc , ^{111}In) szomatoszttatin receptor szcintigráfia készíthető, ami SPECT és SPECT/CT felvételekkel egészíthető ki. Pozitronsugárzó izotópokkal (pl. ^{68}Ga) 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 szomatostatin analógok kapcsolódni tudnak, majd internalizálódnak, így a tumoros sejteket szelektíven, hosszú ideig besugarazzák.

MIBG-terápia: Noradrenalinna szinte megegyező szerkezetének köszönhetően a ¹²³I/¹³¹I-MIBG szelektíven felhalmozódik az adrenerg beidegzésű, neuroektodermális eredetű tumorszövetekben. A radiofarmakon norepinefrin-transzporterén (NET) keresztül és passzív diffúzióval is bekerül a sejtekbe, ahol a neuroszekretoros granulumokban tárolódik. A noradrenalinna 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 megjelvezve 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 neuroendokrin tumor), melyek a szomatotróp, a szomatomamotróp, 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 „familiaris 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 hátterű (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 lipoadenomában* a mellékpajzsmirigy sejtek mellett érett zsíresejtek is proliferálnak 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 familiaris formái is ismertek (izolált familiaris 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 szinaptotrofint 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 kissejtesek, 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 pankreász 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 kitéltet 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, Zuckerlandl-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 dichotóm 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 urogenitalis 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 tímuszban, 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 sejtesek (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/adenoma
	Szomatomammotróp PitNET/adenoma
	Laktotróp PitNET/adenoma
	Tireotróp PitNET/adenoma
	Érett plurihormonális PIT1 lineage PitNET/adenoma
	Éretlen PIT1-lineage PitNET/adenoma
	Acidofil összejtes PitNET/adenoma
	Kevert szomatotróp-laktotróp PitNET/adenoma
	Kortikotróp PitNET/adenoma
	Gonadotróp PitNET/adenoma
	Null-sejtes PitNET/adenoma
	Plurihormonális PitNET/adenoma
	Multiplex szinkron PitNET/adenomák
	Metasztatizáló PitNET
A pajzsmirigy	
	Medulláris pajzsmirigy-karcinóma (MTC)
	Kevert medulláris-folliculáris hám eredetű pajzsmirigy-karcinóma
A mellékpajzsmirigy	
	Mellékpajzsmirigy-adenoma
	Mellékpajzsmirigy-lipoadenoma
	Atípusos mellékpajzsmirigy-tumor
	Mellékpajzsmirigy-karcinóma
A neuroendokrin pankreász	
	Neuroendokrin tumorok (PanNET)
	Nem-funkcionáló (nem-szindrómás) neuroendokrin tumorok
	Inzulinóma
	Glukagonóma
	Szomatosztatinóma
	Gasztrínóma
	VIPóma
	Szerotonintermelő 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 mellékvesevelő 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
Roszzal 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:	dihidroxi-fenilalanin
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-deoxi-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, esetleírások, 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 indokolása

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 szuperspezializáció 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 betegségcsoportok 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 (PRRT) 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 vizsgálómódszerei, 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 nagyvariabilitásában. 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) szomatostatin 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 kontrasztanyagot tartalmazó komputertomográfiai vizsgálat (CT) a nyaki, és a mellkas-has-kismedencei régiókról, beleértve a máj háromfázisú 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 kontrasztanyagot tartalmazó mágneses rezonancia vizsgálat (MR) előnyösebb a máj, a hasnyálmirigy, az agy és a csontok vizsgálatában, mint a CT. Az MR-vizsgálat alkalmazásával 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 kontrasztanyag-halmozás 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 kontrasztanyag 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 hipervaskuláris, jól differenciált pankreász NET megkülönböztetését a ductalis adenocarcinomáktól és pankreász NEC-től, melyek jellemzően hipovaskularizáltak (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. Ezen kívül 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 páciens peptid receptor radionuklid terápiára.

A szomatosztatin-receptor alapú képalkotást kezdetben 123I-jelöléssel végezték, majd a módszer alappillére sokáig a **¹¹¹In-pentetreotid**dal 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 specifitását 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 specifitása 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 előállítás 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 szomatosztatin-receptor alapú képalkotásnak a tumor stádium-meghatározásának, a preoperatív képalkotásnak és az restagingnek is a részét kell képeznie, amelyhez elsősorban a 68Ga-DOTA-szomatosztatin analóg PET/CT vizsgálat javasolt, amely lényegesen pontosabb, mint a szomatosztatin receptor szcintigráfia. A szomatosztatin-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 18-fluorral jelölt fluoro-deoxi-glükóz a glükóztranszportereken 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 szomatosztatin receptor expressziója általában csökken, és ennek következtében a tumor aktivitásfelvétele is alacsonyabb a szomatosztatin 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 prognózisra utal (9).

A szomatosztatin 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-dihidroxi-fenilalanin (DOPA) PET/CT vizsgálat:

A szomatosztatin-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 szomatoszta-tin-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 szomatoszta-tin 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-adrenalis 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-anyagcsere 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 szomatoszta-tinreceptor analógokhoz hasonlóan, hogy teranostikum, tehát a léziók funkcionális aktivitásának megítélésében és a radionuklid terápia-k 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 betegségcsoportban elsősorban a 18F-FDG-PET/CT-t és a szomatoszta-tinreceptor alapú vizsgálatokat kell előnyben részesíteni (46).

További tracer(ek):

Inzulinóma esetében, különösen a jóindulatú változatnál, amely gyakran alacsony szomatoszta-tinreceptor 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 szenzitivitását számol be. A vizsgálat jelenleg csak kevés, erre specializálódott centrumban hozzáférhető.

Betegtájékoztató, előkészítés és óvintézkedések

Jelenleg vita tárgyát képezi a szomatoszta-tin analóg gyógyszeres kezelés abbahagyása vagy folytatása a szomatoszta-tinreceptor 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 szomatoszta-tin analóg gyógyszeres kezelés abbahagyására, amennyiben arra szükség van a tünetek kontrollálásához. Azonban a hosszú hatástartamú készítményeket kapó betegeknél a szomatoszta-tinreceptor alapú képalkotó vizsgálatokat röviddel a következő injekció beadása előtt célszerű végrehajtani, bár egyes kutatások azt mutatják, hogy a hosszú hatású szomatoszta-tin analógok sem rontják a tumoros sejtek 68Ga-DOTATOC felvételét, ezáltal a PET/CT vizsgálat értékelhetőségét (49). Szükség esetén a beteget rövid hatású szomatoszta-tin analógra lehet átállítani erre az időre (9).

Ajánlás1

A sugárterhelés csökkentése érdekében a betegeknél jól hidratálnak 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. Hashajtkra általában nincs szükség, ha SPECT/CT elérhető és a PET/CT vizsgálatok előtt sem. (V, B) (50)

Ajánlás3

A szomatostatinreceptor 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 I. 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 vizsgálataként, 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 mutattak 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 szomatosztatinreceptor 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

Szomatosztatinreceptor 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 szomatosztatinreceptort 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 megjóslásában 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 vizsgálataként, 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 eljárásként, 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 eljárásként, különösen, ha összehasonlítjuk a SSR-PET/CT vizsgálat érzékenységeivel (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 kontrasztanyagossal 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-duodenoscopy, ileocoloscopy). 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 utánpótlásban 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 reprodukzív 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 hosszú távú 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 hosszú távú 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 az 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 az 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 extraadrenalis 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 utánpótlásában (72, 73)
- a tumoros góccok 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-vel 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 dózizálás 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 óvatossággal 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 transzporteren, ami alacsony MIBG-dúsulást eredményezett a PPGL-ekben (80). A nifedipin ezzel szemben elhúzódnak MIBG-retenciót okozhat a PPGL-ekben (46, 81).

Ajánlás37

A feokromocitómák/paragangliómák esetében is első képként a morfológiai keresztmetszeti képképző 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 képképző, 123I-MIBG-szcintigráfia]. (IV, B) (82)

Ajánlás39

SDH-mutáció nélküli feokromocitóma, paraganglióma esetében funkcionális képképző eljárás első sorban 18F-DOPA-PET/CT (amennyiben elérhető) vagy MIBG-szcintigráfia javasolt. A kivizsgálás SSR-alapú képképzővel, 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 fel fiziológiásan a nyálmirigyekben (42, 83-85, 89-92).

Ajánlás40

Előrehaladott stádiumban, illetve *SDH*-mutációval járó feokromocitóma/paraganglióma esetében funkcionális képalkotó eljárásként elsősorban SSR-alapú képlakotó 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 az 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 pozitívítást (102, 103). Ez igaz a metastztatikus feokromocitómákra/paragangliómákra is (42, 83, 84, 89, 104, 105).

A 18F-DOPA-PET/CT jobban teljesít az *SDHB*-negatív, metastztatikus 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 metastztatikus 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 teranostikum, 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 érzékenyebbnek.

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, ^{99m}Tc-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 ^{99m}Tc-sestamibvel 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
Szomatosztatinanalógok
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 (szomatosztatin 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 májáttétek szelektív radioembolizációjával foglalkozik.

2.1. Peptidreceptor radioterápia (PRRT)

Amennyiben a szomatosztatin analógokat nem gamma- vagy pozitronsugárzó, képalkotásra használt izotópokkal, hanem alfa- vagy béta-sugárzó 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 béta-sugárzóval jelölt szomatosztatin 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-ittrium (90Y) és 177-lutécium (177Lu) izotópokhoz kapcsolt szomatosztatinanalógok (oktreotid/TOC, oktreotát/TATE) terápiás alkalmazása terjedt el (136, 137). Az izotópot és a szomatosztatin 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 képalkotó 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. Biztató eredmények állnak rendelkezésre bronchiális és tímusz eredtű 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 szomatosztatin analóggal kiegészített 177Lu-DOTATATE és a nagy dózisú szomatosztatin analóg, oktreotid LAR terápia hatásosságának, illetve biztonságosságának összehasonlítása volt előrehaladott, progresszív, szomatosztatinreceptor 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) kisdózisú, 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 betegeknek (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 177-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 kohorszvizsgálatban nem volt különbség a túlélésben a 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 összehasonlítanák 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 $\mu\text{mol/l}$ vagy szérum albumin > 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, trombocytá < 75 G/L), továbbá veseelégtelenség (se kreatinin > 150 $\mu\text{mol/L}$ 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 vesefunkció 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: mielodiszplázias szindróma (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 latenciáideje akár 10 év is lehet (155, 156). A szomatosztatinanalóg 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 szomatosztatinreceptort (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 aktivitásfelvétel 4 szintjét határozza meg: alacsonyabb (1. fokozat), egyenlő (2. fokozat), vagy magasabb aktivitásfelvétel, mint a normál májszövet aktivitásfelvétele (3. fokozat) vagy magasabb, mint a lépszövet 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 szomatosztatinreceptor-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 szomatosztatinreceptor immunhisztokémiával kimutatott expressziója és a szomatosztatinreceptor 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 metasztatizáló 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 középbéldaganatokban a PRRT-t (a célzott gyógyszeres terápia alternatívjaként) 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 pankreász 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 sunitinibre 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 tímusz eredetű karcinoidok**Ajánlás55**

Irreszekálabilis, vagy progrediáló, vagy nagy tumorterheléssel járó, előrehaladott, SSR-pozitív, bronchiális vagy tímusz 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 tüdőkarcinoidok esetében. Laniello és munkatársai közleményét idézi, mely szerint a Lu-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

Irreszekábilis, 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, szomatosztatin-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 részcsoporthoz. 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 szomatosztatin 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 szomatosztatin 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 szomatosztatin 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 µg/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 µg/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 szomatosztatinreceptor 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 (lásd később) (9, 138, 190).

Ajánlás71

A PRRT nem ajánlott, ha a máj tumorterhelése miatt már a májfunkció jelentősen beszűkült, a csontvelői-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 extraoszealis 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 képkeltő 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 tumormarkerek szinttől, amelyek leginkább az első ciklus után jelentkeznek (193). A morfológiai képkeltő vizsgálatok során pszeudoprogesszió is előfordulhat. Ha ennek gyanúja merül fel, a progresszió funkcionális, nukleáris medicinai képkeltéssel 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 tisztás nekrosis 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 szövetkárosítóbb, ittriumos 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 órás és 2 napos) ismételt protokollok alkalmazásával (41, 196-198).

Ajánlás76

Az aminosavak infúziója növelheti a káliumszintet, ezért a terápia beadása normál káliumszint 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 dózisu sugárzást bocsátanak ki (209, 210).

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

Noradrenalinnal 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 granulomokban tárolódik. A noradrenalinall ellentétben nem szubsztátja 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 felvételnek”, a döntés a diagnosztikai szcintigram megtekintésén és klinikai megfontolásokon alapul.

2.2.1. Leggyakoribb indikációk

- irreszekábilis feokromocitóma,
- irreszekábilis paraganglioma,
- 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 ^{131}I -MIBG felhalmozódhat a pajzsmirigyben, és hipotereóziót 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 ^{131}I -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).

Azonabetegeknél, akiknek aktív katekolaminintermelődaganatuk van, a lehetséges gyógyszermegvonás következtében provokálódó 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 ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -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 ^{131}I -MIBG-vel postterápiás szcintigram készíthető, mely segít a tumoros folyamat kiterjedésének megítélésében és a további ^{131}I -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 ^{131}I -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 ^{131}I -MIBG terápia során, vagy röviddel a terápiát követően katekolamin kiáramlás következtében vérnyomáskiugrás fordulhat elő, ezért a terápia előtt, alatt és utána naponta legalább kétszer vérnyomás- és pulzusellenőrzés szükséges. Katekolamint

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 indokoltta teheti. (IV, A) (120)

Aterápiát követően 4-6 héttel átmeneti csontvelő-károsodás jelentkezhet. Neuroblasztómás gyermekeknél, korábbi kemoterápiás kezelést követően, a betegek 60%-ban észlelhető vérvérképromlás, leggyakrabban izolált trombocitopénia. Felnőtteknél a vérvérképromlás 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 vérvérképromlás rendszeres ellenőrzése a terápia után elengedhetetlen, egyrészt, hogy idejében észre lehessen venni a csontvelő károsodását, másrészt a vérvérképromlás 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 mérlegeljék 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 százalékuk 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, irrezekábilis, 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 funkcionális határozza meg, a funkcionáló, biogén amint 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 szomatoszatinreceptor expressziójú NEN-kban, 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 májelváltozással 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 ittrium-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 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 tüdődózis > 30 Gy,
- korábbi sugárterápia a máj területén,

- a teljes májtérfogat 70%-ánál nagyobb tumorterhelés (egyes esetekben érdemes 2 ülésben történő kezelési eljárást alkalmazni),
- gyorsan (12 hét különbséggel készült képalkotó vizsgálaton látott) progrediáló extrahepatikus tumor,
- leukocita-szám $< 2500/\mu\text{l}$,
- abszolút neutrofilszám $< 1500/\mu\text{L}$,
- trombocita-szám $< 60\,000/\mu\text{l}$,
- AST (SGOT) / ALT (SGPT) $> 5 \times$ intézményi ULN,
- emelkedett összbilirubinszint ($> 34 \mu\text{mol/L}$, reverzibilis ok hiányában),
- szérum albumin < 30 albumin g/l (3,0 g/dl),
- kreatinin $> 220 \mu\text{mol/l}$,
- 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 figyelembevételével,
- ittrium-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 tüdődózis 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, rosszullét, láz,
- hányinger és hányás,
- posztembolizációs szindróma nagy részecskesűrűségnél.

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-, szakorvosképzés, 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) figyelembevételével.

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 vizsgálatként hány esetben végeztek szomatostatinreceptor alapú képalkotó vizsgálatot.

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

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

Ajánlás7-8 vonatkozásában

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

A vizsgált időszakban az összes 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC-kal, illetve 111In-pentetreotiddal végzett szomatostatinreceptor szcintigráfiánál hány esetben készült SPECT/CT felvétel.

Ajánlás11 vonatkozásában

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

A vizsgált időszakban az összes G3 neuroendokrin karcinómás beteg restaging vizsgálatként 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 Medicinae.* 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, Kendler 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, Ahmadzadehfar 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] pentetateotide-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, A 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, Tessonnier 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, Tessonnier 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.] Papathanasiou 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: Neuroblastom 2019.
- [127.] Gauguier 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.] Lavelly 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, Krollicki 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, Ruzsniewski 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 Zreikat 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, Ahmadzadehfar 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, Dunkelmann 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-Ianreotide 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 131-I-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.] Gonias 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, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131) I-meta-iodobenzylguanidine [(131)I-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 (131)I-MIBG to (90)Y-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 fejlesztőcsoport 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 vállalt 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 fejlesztőtagok 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 ajánlásbesorolási 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 ajánlásbesorolási 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 fejlesztőcsoport tagjai a szakterületüknek megfelelően állították össze. A végső döntéseket a fejlesztőcsoport 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

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 őssejtes 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
	Szerotonintermelő 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 mellékvesevelő 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 pankréász 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
Roszzal 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.

**Budapest Főváros Kormányhivatala 1031/2022. (EüK. 17.) BFKH közleménye
természetes ásványvízként történő elismerésről**

Budapest Főváros Kormányhivatala a Nemesbőd B-1 OKK számú kút vizét a BP/FNEF-TKI/3484-13/2022 iktatószámú határozatával „ÖKO-AQUA” néven természetes ásványvízként elismerte.

A Kút neve: ÖKO-AQUA kút.

VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra

ÁLTALÁNOS TUDNIVALÓK

Tisztelt Hirdetők, Olvasók!

A pályázati hirdetményeket terjedelmi okokból és a jobb áttekinthetőség érdekében táblázatos formában közöljük. Kérjük, hogy álláshirdetéseik szövegezésénél vegyék figyelembe, hogy a rovatok csak a legszükségesebb információk közlésére adnak *lehetőséget*. **A hirdetményeket külön ez irányú kérelemre legfeljebb 3 alkalommal ismételjük meg, további közlésre csak újabb kérés esetén van lehetőség.** A gyors megjelenés érdekében a pályázati hirdetményeket közvetlenül a szerkesztőségnek küldjék meg **levélben (1051 Bp., József Attila utca 2-4., vagy e-mailben a benedek.nadasdy-horvath@bm.gov.hu).**

Az Egészségügyi Közlöny szerkesztőségének telefonszáma 36 (1) 999-4515.

A közléssel kapcsolatban a fenti telefonszámon tudunk tájékoztatást adni.

Tájékoztatjuk tisztelt hirdetőinket, hogy a pályázati hirdetmények szövegéből kénytelenek vagyunk elhagyni azokat a pályázati feltételeket, amelyek közzététele jogszabályba ütközik, nem hatályos jogszabályon alapul, illetve indokolatlan diszkriminációt tartalmaz (pl. életkori, nemhez kötött, a magyar végzettséget vagy állampolgárságot preferáló előírások).

A jogszabály alapján kötelezően meghirdetendő pályázatok térítésmentes közzétételére egy alkalommal van lehetőség, az ismételt közzététel az általános hirdetési áron történik, amelyről az Egészségügyi Közlöny kiadója (a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó, telefonszám: 266-9290 vagy 266-9294) ad felvilágosítást.

A pályázatoknál kérjük – a hatályos jogszabályokra is figyelemmel – feltüntetni, hogy a pályázati határidő kezdő időpontjának a hirdető a megjelenés melyik helyét tekinti. Eltérő közlés hiányában a pályázati határidő hirdetmény szerinti kezdő időpontja az Egészségügyi Közlönyben való megjelenés. A Közigazgatási Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megjelenő hirdetések esetén a honlapon feltüntetett határidők az irányadók, eltérő közlés esetén is.

Amennyiben a közlésnél más időpontot nem jelöltünk meg, úgy a hirdetett állás a pályázatok elbírálását követően azonnal betölthető. Az állások bérezése a hatályos jogszabályok alapján történik.

A szerkesztőség felhívja a hirdetők figyelmét arra, hogy a tévesen, hiányosan vagy félreérthető módon megfogalmazott és így megküldött hirdetésekből adódó esetleges hibákért felelősséget nem vállal. Az esetleges hibák elkerülése érdekében kérjük, hogy hirdetéseiket ne kézírásos formában juttassák el a szerkesztőség részére. Az olvashatatlanul megküldött hirdetések közzétételét nem vállaljuk.

PÁLYÁZATI HIRDETMEÉNYEK EGÉSZSÉGÜGYI INTÉZMEÉNYVEZETŐI ÉS ORVOSVEZETŐI ÁLLÁSOKRA

Érd Megyei Jogú Város Önkormányzat közgyűlése (2030 Érd, Alsó utca 1.) pályázatot hirdet a dr. Romics László Egészségügyi Intézmény intézményvezetői (magasabb vezetői) munkakörének betöltésére.

A foglalkoztatás jellege: teljes munkaidő.

A magasabb vezetői megbízás időtartama: 2023. február 1-jétől 2028. január 31-éig terjedő határozott idő, 3 hónap próbaidő kikötésével.

A munkavégzés helye: Pest megye, 2030 Érd, Felső u. 39–41.

Munkáltató megnevezése: Érd Megyei Jogú Város Önkormányzata.

Munkaköri feladatok:

- az intézmény felelős irányítása, a magasabb vezetői feladatok ellátása, a szervezeti egységek vezetőinek irányítása,
- felelős az intézmény működéséért és a gazdálkodásáért,
- képviseli az intézményt külső szervek előtt, tervezi, szervezi, irányítja és ellenőrzi az intézmény szakmai működésének valamennyi területét, a gazdálkodással kapcsolatos feladatokat,
- az intézményvezető felel – az intézmény feladatkörét érintően – az egészségügyi szakellátás, a helyi önkormányzat fenntartásában lévő, közfinanszírozott egészségügyi szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltató működtetésének, a közfinanszírozott szakellátási feladatok ellátásának biztosításáért,
- felelős az egészséges és biztonságos munkavégzés feltételeinek megteremtéséért, az intézmény által biztosított szolgáltatásokat igénybe vevőkkel való megfelelő együttműködéséért, a szakmai, etikai normák betartásáért, betartatásáért,
- gondoskodik a település lakosságának egészségi állapotát figyelembe vevő hatékony szolgáltatások kialakításáról,
- gyakorolja a munkáltatói jogokat,
- ellátja az intézmény működését érintő jogszabályokban, önkormányzati rendeletekben és döntésekben a vezető részére előírt feladatokat, elkészíti, illetve döntésre előkészíti az intézmény Szervezeti és Működési Szabályzatát, a házirendet, a szakmai programokat, egyéb, az intézmény működésével kapcsolatos dokumentumokat,
- kapcsolatot tart a fenntartóval és a városi intézményekkel.

Munkabér és juttatások: a munkabér és egyéb juttatások megállapítása az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény, a munka törvénykönyvéről szóló 2012. évi I. törvény, az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény végrehajtásáról szóló 528/2020. (XI. 28.) Korm. rendelet, valamint az Érd Megyei Jogú Város Önkormányzatának fenntartásában működő egészségügyi intézménnyel egészségügyi szolgálati jogviszonyban álló személyek juttatásainak szabályairól szóló 24/2021. (VI. 30.) önkormányzati rendelet figyelembevételével történik.

Pályázati feltételek:

- (orvostudományi vagy egyéb) egyetemi szintű végzettség,
- mesterképzési szakon szerzett egészségügyi menedzser szakképesítés, vagy egészségügyi (szak)menedzseri képesítés, vagy egészségügyi menedzsment szakirányú továbbképzési szakon szerzett képesítés,
- legalább 5 éves vezetői gyakorlat,
- cselekvőképesség,
- büntetlen előélet,
- a pályázó nem állhat kamarai kizárás etikai vagy fegyelmi büntetés hatálya alatt, továbbá olyan foglalkozástól eltiltás hatálya alatt, amely az egészségügyi szolgálati jogviszony létesítését nem teszi lehetővé,
- magyarországi foglalkoztatásra jogszabályban foglalt feltételek alapján való jogosultság,
- vagyonnyilatkozat-tételi eljárás lefolytatásának vállalása.

A pályázat elbírálásánál előnyt jelent:

- orvostudományi vagy közgazdaságtudományi egyetemi végzettség,
- magasabb vezető állású munkakörben szerzett gyakorlat, egészségügyi intézményben,
- jártasság a válságmenedzselésben,
- jó kommunikációs, szervező-, és tárgyalóképesség,
- idegennyelv-tudás,
- NEAK-finanszírozás ismerete.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:

- részletes szakmai önéletrajz,
- az intézmény vezetésére vonatkozó vezetői koncepció és szakmai helyzetelemzésre épülő fejlesztési elképzelések,
- 3 hónapnál nem régebbi hatósági bizonyítvány a büntetlen előélet, továbbá annak igazolására, hogy a pályázó nem áll az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény 2. § (4) és (5) bekezdése szerinti büntetőeljárás hatálya alatt, és vele szemben nem állnak fenn kizáró okok,
- iskolai végzettséget tanúsító okiratok egyszerű másolata,
- a beosztás ellátásához szükséges szakmai gyakorlat hitelt érdemlő igazolása,
- a pályázó nyilatkozata arról, hogy a pályázati anyagban foglalt személyes adatainak a pályázati eljárással összefüggő kezeléséhez hozzájárul,

- nyilatkozat vagy nyilatkozat-tételi kötelezettség vállalásáról,
- amennyiben a pályázó rendelkezik vele, nyelvvizsga-bizonyítvány egyszerű másolata,
- a pályázó nyilatkozata arra vonatkozóan, hogy a pályázatának tárgyalása során kéri-e, hogy Érd Megyei Jogú Város Önkormányzat közgyűlése zárt ülést tartson.

A beosztás betölthetőségének időpontja: a beosztás legkorábban 2023. február 1. napjától tölthető be.

A pályázat benyújtásának határideje: a pályázati kiírás Egészségügyi Közlönyben való megjelenésétől számított 30 nap.

További információ a pályázati kiírással kapcsolatban: a pályázati kiírással kapcsolatban további információt Mayer Péter humán-szolgáltatási főosztályvezető nyújt, a 06 (23) 522-345-ös telefonszámon, vagy a mayer.peter@erd.hu e-mail-címen.

A pályázatok benyújtásának módja: a pályázatot és mellékleteit elektronikus úton, a szemelyzeti@erd.hu elektronikus levélcímre, dr. Csőzik László polgármester részére címezve kell megküldeni.

A pályázat elbírálásának határideje: Érd Megyei Jogú Város Önkormányzat közgyűlésének 2022. december havi rendes ülése.

A pályázati kiírás további közzétételének helye, ideje:

- www.erd.hu,
- Érdi Újság,
- Facebook.

A munkáltatóval kapcsolatos és egyéb lényeges információk: a jelöltek értékelésére a munkáltató legalább háromtagú előkészítő bizottságot hoz létre. Az előkészítő bizottság feladata a jelöltek meghallgatását követően a jelöltek közötti rangsor felállítása. Az előkészítő bizottság a meghallgatást követő 5 munkanapon belül felállítja a rangsort, és javaslatát eljuttatja a munkáltató részére. A munkáltató a rangsor felállítását követő 10 munkanapon belül dönt. Az eljárás eredményéről a jelöltek a döntést követő 5 munkanapon belül írásban tájékoztatást kapnak. A pályázat során hiánypótlásra nincs lehetőség. A munkáltató a pályázati eljárás eredménytelenül nyilváníti jogát fenntartja. Probaidő nem kerül kikötésre az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény 3. §-ában foglalt esetekben. A munkaszerződés kötelező tartalma, hogy a magasabb vezetői megbízás a munkáltató részéről egyoldalúan visszavonható továbbfoglalkoztatási kötelezettséggel. A szakmai gyakorlat és az egészségügyi menedzser szakképesítés alól jogszabályban foglalt feltételek szerint felmentés adható.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK ORVOSI ÁLLÁSOKRA

Budapest

Baranya megye

Bács-Kiskun megye

Békés megye

Borsod-Abaúj-Zemplén megye

Arló Nagyközség Önkormányzata képviselő-testülete (3663 **Arló**, Ady Endre út 162.) **Arló, Rákóczi út 5. alatti I. sz. felnőtt háziorvosi körzet** háziorvosi feladatainak teljes körű ellátására, területi ellátási kötelezettséggel, határozatlan idejű vállalkozói vagy egészségügyi szolgálati jogviszonyban állást hirdet.

Munkaidő: teljes munkaidős, napi 4 óra rendelőben végzett járóbeteg-ellátás és 4 óra, az ellátott terület szerinti fekvő betegek ellátása.

Pályázati képesítési és egyéb feltételek:

- a háziorvosi, házi gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EüM rendelet szerinti képesítés és a 313/2011. (XII. 23.) Kormányrendeletben előírt feltételek megléte,
- diploma hiteles másolata, szakképesítést tanúsító okiratok másolata, szakmai önéletrajz,
- büntetlen előélet, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány, B kategóriás jogosítvány,
- egészségügyi alkalmasságot igazoló okiratok másolata,
- a vállalkozás meglétét igazoló dokumentumok, Magyar Orvosi Kamarai tagság,

- nyilatkozat, amelyben a pályázó hozzájárul, hogy a pályázat elbírálásában közreműködők a pályázatba betekintsenek,
- nyilatkozat, hogy a képviselő-testület nyílt vagy zárt ülésen tárgyalja-e a pályázatot,
- az állás betöltése esetén a háziorvos részére szükség esetén szolgálati lakás biztosított.

Pályázat benyújtása: a pályázatot egy példányban a borítékon feltüntetve: „Háziorvosi pályázat”, postai úton vagy személyesen szükséges benyújtani: Arló nagyközség polgármestere, 3663 Arló, Ady Endre út 162., illetve elektronikus úton a postmaster@onkormarlo.t-online.hu e-mail-címen.

A pályázat benyújtásának határideje: 2022. november 20.

A pályázat elbírálásának határideje: 2022. november 30.

Az állás betöltésének időpontja: elbírálást követően azonnal.

Tájékoztatás: 06 (48) 544-003-as telefonszámon, Vámos Istvánné dr. polgármestertől.

Csongrád-Csanád megye

Fejér megye

Győr-Moson-Sopron megye

Hajdú-Bihar megye

Heves megye

Jász-Nagykun-Szolnok megye

Komárom-Esztergom megye

Nógrád megye

Pest megye

Somogy megye

Szabolcs-Szatmár-Bereg megye

Tolna megye

Vas megye

Veszprém megye

Zala megye

Szerkeszti a Belügyminisztérium Humán Kodifikációs Főosztály Egészségpolitikai Jogi Osztálya.

Szerkesztőség: 1051 Bp., József Attila utca 2–4. Telefon: 36 (1) 999-4515.

Kiadja a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft., 1085 Bp., Somogyi Béla u. 6., www.mhk.hu

Felelős kiadó: Németh Balázs ügyvezető.

A pályázati hirdetésektől eltérő hirdetések felvétele a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft.-nél (1085 Bp., Somogyi Béla u. 6.) történik.

Amennyiben a megrendelő a hirdetésében emblémát kíván megjelentetni, azt tartozik a megrendeléséhez fotózásra alkalmas módon mellékelni.

HU ISSN 2063-1146