

Pozitron emissziós tomográfia

Egészségügyi technológia-értékelő áttekintés ajánlásokkal

ESKI füzetek



Egészségügyi
Stratégiai
Kutatóintézet

Pozitron emissziós tomográfia



Egészségügyi technológia-értékelő áttekintés ajánlásokkal

Készítették:

Dr. Nagy József
Dr. Odhiambo Raymond
Ifj. Dr. Vittay Pál

Kiadó:

 Egészségügyi
Stratégiai
Kutatóintézet

Budapest, 2005. április

ISSN 1787-8438
ISBN 963 86789 6 8

Tartalomjegyzék

Összefoglalás.....	4
Vezetői összefoglaló	5
Bevezetés	5
A PET, mint egészségügyi diagnosztikai technológia	8
A PET-tel kapcsolatos hazai szükségletek, azok lehetséges tervezése a nemzetközi tapasztalatok tükrében	13
Részletes tanulmány	16
A PET mint egészségügyi technológia.....	17
Az eljárás leírása és rövid története	17
Definíció.....	17
Működésének alapjai	17
A pozitron emissziós tomográfia története és elterjedése	18
A pozitron emissziós tomográfia klinikai indikációi	19
Bevezetés	19
Onkológia	19
Kardiológia	22
Neuropszichiátria	23
Kiemelt klinikai alkalmazások részletes leírása.....	24
Szoliter pulmonális nodulusok	24
Nem-kisejtes tüdőrák (NSCLC)	24
Colorectalis carcinoma.....	25
Lymphomák	26
Nyelőcsőrák	28
Fej és nyaki carcinomák	28
Melanoma malignum.....	29
Emlőrák	30
Pajzsmirigyrák.....	31
A konvencionális nukleármedicinához tartozó eljárások és a pozitron emissziós tomográfia összehasonlítása	33
Általános ismeretek.....	33
A gallium szcintigráfia és az FDG-PET összehasonlítása.....	33
Az FDG-PET szkenneléssel végzett daganat leképezés biológiai alapjai	34
Normál FDG eloszlás.....	34
A betegek előkészítése a vizsgálathoz.....	34

A PET-tel kapcsolatos hazai szükségletek, azok lehetséges tervezése a nemzetközi tapasztalatok tükrében	35
A bizonyítékokon alapuló orvoslás és az egészségügyi technológia-elemzés szempontjainak érvényesülése a PET megítélésében	35
Szükséglet-alapú tervezés.....	37
Nemzetközi tapasztalatok	37
A hazai szükségletek becslése.....	38
A várható költségek becslése	39
Összefoglaló ajánlások.....	41
Irodalomjegyzék.....	42
Szakirodalom	42
Egészségügyi technológia-értékelés szakirodalma.....	48
Mellékletek.....	50
1.sz. melléklet: Rendszerezett áttekintések, technológia értékelő tanulmányok és egészséggazdaságtani elemzések kivonatai.....	51
2. sz. melléklet: A PET technológia várható igénybevétele az Egyesült Királyságban.....	65

Összefoglalás

A PET előnyeire vonatkozó bizonyítékok elegendőek ahhoz, hogy mindazon rászorultak, akiknél a szóbanforgó vizsgálat igazolhatóan befolyásolja a kezelés menetét és eredményét időben hozzáférjenek ehhez a rendkívül költséges diagnosztikai eszközhöz. Hazánk a PET diagnosztika vonatkozásában a kevésbé ellátott európai országok között van.

A PET-tel kapcsolatos minimális szükségletek kielégítésére (ha kizárólag a tüdőrákok célzott diagnosztikájában kerülne alkalmazásra a PET) a hazai egyetlen készülék elegendő volna. A szakmai igények azonban ennél lényegesen nagyobbak és az utóbbi években nyilvánosságra került szakmai bizonyítékok is alátámasztják a fejlesztés szükségességét.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás adatbázisainak felhasználásával és a nemzetközi tapasztalatok alapján kialakítható és folyamatosan karban tartható az a diagnosztikai beavatkozás-lista mely ésszerű keretek között tarthatja a vizsgálatok számát, és biztosíthatja azt, hogy az elérhető egészségnyereséggel arányosak legyenek a költségek.

A tanulmány szerzői a relatíve legfrissebb nemzetközi egészségügyi technológiai adatbázisok felhasználásával javaslatot tettek az aktuális beavatkozás listára és felhívják arra a figyelmet, hogy a lista szakmai testületekkel való egyeztetése mindenképpen indokolt és a lista évente aktualizálandó.

A lista alapján becsült éves beavatkozás-szám jelenleg közel 6000-re tehető, mely 2 további készülék és minimum 1 további ciklotron üzembe állítását igényli. Ez várhatóan az elkövetkezendő 3-5 évre elegendő lehetőséget biztosít a szükséges vizsgálatok végzéséhez. Az esetleges beruházás mérlegelésekor érdemes tekintetbe venni, hogy egyre több érv szól a PET-CT készülékkel végzett vizsgálatok hasznosíthatósága mellett, míg az olcsóbb „köztes” megoldásként szóba jövő koincidencia-kamera mára korszerűtlenné vált, mobil készülék alkalmazása pedig, hazai viszonyok között értelmetlen és egyéb, logisztikai, közegészségügyi problémákat is felvet.

A jelenleg javasolt beavatkozás-lista és az európai árak alapján a finanszírozás várható többletköltsége éves szinten 1, 6 milliárd forint, vagy annál valamivel kevesebb. 1 PET beruházási költsége valószínűleg elérheti, vagy meg is haladhatja az 1 milliárd forintot, 1 ciklotron építési költsége hasonló nagyságrendű. Magánberuházásban történő megvalósítás valamelyest emelheti az éves finanszírozási költségeket.

A tanulmány készítői bármilyen pozitív PET beruházási döntés esetén javasolják figyelembe venni:

- ▶ *a telepítés tervszerűségének követelményét (földrajzi eloszlás, onkológiai centrumokhoz való közelség stb.);*
- ▶ *a fokozatosság elvének betartását (elsősorban a valószínűleg elegendő számban rendelkezésre nem álló szakképzett személyzet okán);*
- ▶ *a beutaló és a leletekkel találkozó orvosok PET-tel kapcsolatos képzésének és továbbképzésének biztosítását.*

Vezetői összefoglaló

Bevezetés

Az utóbbi néhány évben világszerte megnőtt a pozitron emissziós tomográfia (PET) klinikai-diagnosztikai alkalmazása, annak ellenére, hogy egyelőre a szakirodalomban fellelhető, az eljárás eredményességére vonatkozó dokumentáció minősége kívánivalókat hagy maga mögött. Tudomásul kell venni, hogy a PET, mint diagnosztikai lehetőség jelenleg is a fejlődés stádiumában van. Feltétlenül szükség van ezen a területen további rendszerezett tudásanyag összegyűjtésére. Ezt a munkát klinikai tudományos (azaz nem az ún. „rutin”) vizsgálatok keretei között kell elvégezni. Azt is fontos leszögezni, hogy a PET, mind diagnosztikai eszköz alkalmazására akkor kerülhet sor, ha az elvégzendő vizsgálat eredménye befolyásolja a betegség további kezelését. Valamennyi fenti megállapítást a norvég egészségügyi szolgálat tudományos kutatóintézete (Norwegian Health Services Research Centre /NHSRC/) 2003-ban publikált jelentése¹ tartalmazza.

Az új egészségügyi technológiák értékelésében a norvéghoz hasonlóan rigorózus angol NICE (National Institute of Clinical Excellence) szakembereinek közreműködésével készült, az angol Egészségügyi Minisztérium által kibocsátott előzetes, még jelenleg is szakmai vita alatt álló dokumentum² kevésbé kritikus a PET-tel kapcsolatban. Határozottan leszögezi ugyanis, hogy minden (részben e technológia rendkívül gyors fejlődésének és elterjedésének „köszönhető”, az eredményességre és a költség-hatékonyságra vonatkozó) kétség ellenére a PET előnyeire vonatkozó bizonyítékok mára (2004 év közepére) elegendően erősek ahhoz, hogy indokolják az elkövetkezendő 3-5 évben annyi ilyen eszköz telepítését és működtetését az Egyesült Királyságban, amennyi lehetővé teszi, hogy mindazon rázorultak, akiknél a szóbanforgó vizsgálat igazolhatóan befolyásolja a kezelés menetét és eredményét, időben hozzáférjenek ehhez a rendkívül költséges diagnosztikai eszközhöz.

A fenti hivatkozásokból is látható, hogy a PET megítélése nem egyértelmű. Durva egyszerűsítéssel élve szigorú kritikusai kétségbe vonják azt, hogy ez az új módszer és eszköz más, jelenleg is az orvosi diagnosztika eszköztárában rendelkezésre álló eljárásokkal meg nem szerezhető olyan információkat nyújt melyek a rázorultak számára jelentős, minőségi életévben mérhető egészségnyereséget biztosítanak, emellett az eljárás rendkívül költséges. Másrészt azonban – elsősorban a nukleáris medicina, a képalkotó diagnosztika területén dolgozó szakemberek részéről – határozottan fogalmazódik meg az az állítás, miszerint a PET vizsgálatokkal nyerhető többletinformáció jól meghatározott esetekben a gyógyítási stratégia elkészítéséhez mással nehezen, vagy egyáltalán nem pótolható lehetőségekhez juttatja az orvost. A PET alkalmazása tehát a beteget felesleges, esetleg veszélyes beavatkozásoktól, további vizsgálatoktól kíméli meg, ideális esetben (egy új, hatásosabb gyógyítási stratégia megválasztásán keresztül) meghosszabbíthatja életét és/vagy javíthat életminőségén.

Mindkét ellentétes állítás igazolására csak korlátozott mértékben és területeken állnak rendelkezésre a tudományos igényű egészségügyi technológia-elemzés talaján álló bizonyítékok. A részben független intézmények illetve munkacsoportok által készített, relatíve nagyszámú, esetenként többszáz (néha ezer feletti számú) hitelesnek tekintett tudományos közleményt áttekintő, a PET eredményességére vonatkozó összefoglalók (meta-analízisek) konklúziója nem mindig egyértelmű. A költségelemzések és a technológia-értékelő áttekintések hasonlóan ellentmondásosak ráadásul a költség-hatékonysági mutatók a ráfordítások országonként eltérő díjai (költségei) miatt nehezen, vagy egyáltalán nem összevethetőek. Mindeközben a

¹ Positron emission tomography (PET) - diagnostic and clinical use.

Morland B. Norwegian Health Services Research Centre (NHSRC) 2003 (SMM-Report 6/2003).

² A Framework for the Development of Positron Emission Tomography (PET) Services in England. Consultation Document Department of Health July 2004

statisztikák azt mutatják, hogy az egész világon gombamódra szaporodik a PET centrumok és a PET készülékekkel ellátott diagnosztikai szolgáltató egységek száma, melyek jó részét közpénzből vagy biztosítási alapon finanszírozzák. A gyors fejlődésben nyilvánvalóan szerepet játszik a szakma egy részének az új technológiával szembeni túlzott elvárása és a szolgáltatás nyújtásában érdekelt gazdasági lobby döntéshozókra gyakorolt befolyása éppúgy, mint a tömegtájékoztatás bulvárszerű ismeretterjesztése nyomán fokozódó lakossági „nyomás”³.

Ilyen körülmények között az egyes országok egészségpolitikai döntéshozó igen nehéz helyzetben vannak, különösen akkor, ha forrásallokációs döntéseiket szigorúan a népegészségügyi prioritások figyelembevételével, de a tudományos bizonyítékok és a technológia-értékelés, az egészségügyi közgazdaságtan⁴ elveinek szem előtt tartásával kívánják meghozni. A PET-tel kapcsolatos döntéshozók és döntéshozás kapcsán felmerülő elvi és gyakorlati kérdések lassan az egészségügyi technológia-elemzés és az egészséggazdaságtan állatorvosi lovává teszik a szóbanforgó eljárást. Ez azonban eddig kevésbé vitt közelebb a probléma általános érvényű megoldásához.

Jelen tanulmány elsősorban az egészségügyi döntések hazai előkészítői és a döntéshozók számára készült összefoglaló. Célja, hogy informált beruházási és finanszírozási (befogadási) döntések meghozásához adjon tájékoztatást a pozitron emissziós tomográfia, mint új egészségügyi technológia vonatkozásában. A munkát szerzői a témában érdekelt szakemberek és a közvélemény számára is javasolják megismerésre (az utóbbi esetben a speciális orvosi és technikai ismereteket igénylő részek elhagyása vagy egyszerűsítése mellett).

A tanulmány az Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet megbízásából 2005 áprilisában készült. Írói sem a témában érdekelt gazdasági sem az érintett szakmai szervezetekkel nem állnak üzleti illetve függelmi kapcsolatban.

Hangsúlyozandó, hogy a dolgozat tartalma a bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM), az egészségügyi technológia-elemzés (HTA) és az egészséggazdaságtani elemzés nemzetközi szakirodalmának álláspontját igyekszik tükrözni és lényegében annak terminológiáját használja⁵. A szerzők olyan az EBM, a HTA és az egészséggazdaságtani elemzések nemzetközileg elismert adatbázisaiba (Cochrane Library, CCOHTA, SBU, DIMDI, CRD stb.) felvett és kritikailag értékelt összefoglalókat is figyelembe vettek, melyeket kormányzati illetve finanszírozói szervezetek készítettek vagy készítették, ha és amennyiben ezek a tanulmányok a bizonyítékokon alapuló orvoslás illetve az egészségügyi technológia elemzés szabályrendszere szerint készültek. A fentiek alapján a dolgozat áttekintő (review) jellegű, mintegy a kritikai áttekintések és meta-analízisek összefoglalását kívánja adni.

A tanulmány elkészítésére rendelkezésre álló rendkívül rövid idő alatt önálló, hazai ténytámadókra (epidemiológia, költségek, igénybevételi adatok) épített elemzés nem volt elkészíthető, azonban ennek szükségessége nyilvánvaló, jóllehet ennek időigénye még akkor is kb. 10-12 hónap, ha a külföldön készített hasonló tanulmányok hazai adaptációja történik meg.

Jelen munka elkészítését többek között az indokolja, hogy a közelmúltban vezető szakemberek és velük együtt néhány hazai egészségügyi szolgáltató (beleértve erre a speciális célra beruházókból alakult gazdasági társaságokat is) a PET hazai alkalmazásának kiterjesztését és a vizsgálatok közpénzből való finanszírozásának bővítését szorgalmazták.

Mint a szakemberek számára közismert Magyarország élenjáró volt e technológia európai bevezetésében és a finanszírozott gyógyító eljárások körébe tartozó befogadásában akkor, amikor 1994. januárban, Debrecenben sor került az első hazai ún. dedikált PET készülék üzembe helyezésére. Azóta azonban hazánkban nem bővült ez az egészségügyi szolgáltatás, miközben Európa országaiban 2003 végére 0,54 –

³ A média-keltette „igény” kifejeződésének jó példája hazánk is, ahol (valószínűleg a szolgáltatás nyújtásában érdekelt hatóságok közreműködésével) 2004 végétől meglehetősen elfoglalt tömegtájékoztatási kampány folyik a PET mellett, mely odáig fajult, hogy életmentő eszközként tüntette fel a PET készülékeket.

⁴ ez utóbbiba, minden ellenkező közvélekedés ellenére a méltányosság is beletartozik

⁵ e terminológia esetenként alapvetően eltérhet adott kifejezések köznyelvi megfogalmazásától (pld. a hatásosság, az eredményesség, a hatékonyság és a költség-hatékonyság egymástól élesen elkülöníthető definícióiban). A részleteket illetően az egészségügyi közgazdaságtan mára magyar nyelven is elérhető kézikönyveire, szakirodalmára kell utalnunk.

14,8 millió lakos/ 1 PET készülék arányszámmal volt jellemezhető az ellátottság, bár Görögországban és Svájcban a jelzett időpontban még egyetlen készülék sem működött és a lista végén Franciaország helyezkedett el (14,8 millió lakosra jutott 1 készülék), ahol azonban 75 (!) új készülék beállítására fogadtak el programot (Bedford és Maisey közleménye az Eur.J.Nuc.Med; 2003 novemberi számában).

A dolgozat alapvetően egészség-gazdaságtani megközelítésben vizsgálja egy új diagnosztikai technológia (PET) hazai alkalmazásának és elterjedésének kérdését. A munka első részében elkerülhetetlen a pozitron emissziós tomográfia, mint relatíve új egészségügyi technológia bemutatása, jelenlegi alkalmazási területeinek lehetőségeinek rövid leírása. A dolgozat foglalkozik azokkal a körképekkel, melyekben a PET alkalmazhatóságát már valamilyen szinten vizsgálták, elsősorban azokra a betegségekre és állapotokra koncentrálna, melyben a pozitron emissziós tomográfia bizonyítottan eredményes. A munka ezen túlmenően elsősorban a releváns egészség-gazdaságtani és technológiaértékeléssel foglalkozó nemzetközi szakirodalom áttekintése alapján nyújt információt az eljárás hazai kiterjesztésének feltételeiről (szakképzett személyzet, telepítés, stb.) és várható hatásokról (eredmények és költségek). Végül, de nem utolsósorban a néhány országban már kidolgozott és publikált alkalmazási irányelvek alapján röviden vázoljuk a hazánkban várható középtávú igénybevételi alapadatokat (vizsgálatszám, ehhez szükséges eszközök mennyisége és minősége), melyekhez –hazai költség-számítás híján - ugyancsak a nemzetközi irodalomból nyert ismeretek alapján korlátozottan értékelhető költségbeclést is rendelünk.

A PET, mint egészségügyi diagnosztikai technológia

A pozitron emissziós tomográfia (PET) a nukleáris medicina körébe tartozó képalkotó eljárás. A vizsgálat során az anyagcserében aktívan résztvevő molekulával kombinált, rövid élettartamú radioaktív izotópot juttatnak a szervezetbe, amely pozitron kibocsátásával bomlik. Az aktív molekula (általában szénhidrát) feldúsul a szövetekben, a hozzákötött izotóp lebomlásakor keletkező pozitron pedig, egy elektronnal találkozva kvázi megsemmisül (annihilálódik), két egymással ellentétes irányban mozgó gamma-fotónná alakulva át. A képalkotás a kibocsátott fotonpár szimultán vagy ko incidens detektálásán alapul. A PET szkennerek molekuláris biológiai részletességgel képesek az emberi test adott területeit feltérképezni. Biokémiai, működésbeli (funkcionális) változásokról helyi vérkeringési rendellenességekről képesek térképszerű információt nyújtani akár még az esetleges szerkezeti (anatómiai) elváltozások bekövetkezése előtt is. Az egyéb korszerű noninvazív képalkotó eljárások (komputer tomográfia /CT/, mágneses magrezonancia /MRI/, ultrahang) ugyan kitűnő és anatómiaiag a PET-nél pontosabb képet szolgáltatnak, de a szervezetben lezajló funkcionális változásokról csak korlátozottan, vagy egyáltalán nem adnak tájékoztatást. Többszörösen áttételes módon és a PET-hez hasonló feloldóképességgel ad közvetett és közvetítő tájékoztatást szervek, szövetek, elváltozások működéséről az ún. „egyetlen foton emissziós számítógépes rétegfelvétel”, közkeletű rövidítéssel SPECT is, azonban a nyert információ szegényesebb.

A PET vizsgálatok során használt rövid felezési idejű izotópokat ciklotronban állítják elő ezek: a carbon-11, a nitrogén-13, az oxigén, a fluor-18 és a rubidium-82. Előállításukat követően ezeket az izotópokat olyan, a szervezet által normál módon és körülmények között is „használt” vegyületekbe építik be kémiai úton, mint pl. a glukóz, a víz, vagy az ammónia. Leggyakrabban a fluor 18-as izotópját használják, ennek felezési ideje a leghosszabb (110 perc), melyet kémiaiilag alig módosított glukózhhoz kötnek, ez a vegyület az FDG (18-Fluoro-Deoxy-Glukóz). A radioaktív nyomjelzőként használt izotópok rövid felezési ideje miatt a ciklotront a PET szkennerekkel azonos vagy ahhoz közeli helyszínre kell telepíteni, de egy ciklotron (melynek mérete kicsi és működése a környezetre semmiképp nem jelent nagyobb veszélyt, mint egy kórházi röntgen-osztály vagy izotóp labor) jó logisztikával több PET készüléket, akár 100-150 km-es körzetben is kiszolgálhat, legalábbis a leggyakrabban használt nyomjelzővel, az FDG-vel.

A detektálásra alkalmas készülékek (szkennerek) típusukat tekintve leggyakrabban ún. dedikált (speciálisan erre a célra kifejlesztett) berendezések, (ezen belül ún. „full-ring”, és „half-ring” megoldás létezik aszerint, hogy a detektorgyűrű körben vagy félkörben helyezkedik el). Viszonylagos elterjedtséggel bír a SPECT készülék továbbfejlesztéséből létrehozott ún. ko incidencia-kamera, mely szintén alkalmas a gamma fotonok detektálására, habár a nyert információk értéke szegényesebb, mint dedikált készülékek esetén. Létezik ezen kívül dedikált mobil PET is, a szállítható berendezésnek azonban kapacitásbeli, közegészségügyi valamint logisztikai korlátai vannak. Bár a PET és CT kombinációját alkalmazó, a közelmúlt néhány esztendőben kereskedelmi forgalomba került berendezésekkel nyert bővebb tapasztalatok kiértékelése ugyan még a jövő feladatának tekinthető, azonban a szakemberek egybehangzó véleménye szerint azonban ez a jövő útja. A pontos lokalizáció érdekében ugyanis a PET (az anatómiai feloldóképesség zavaró korlátai miatt) mindenképpen igényli CT készítését is, és a PET-CT készülékkel egyidejűleg előállított képek értékelhetősége lényegesen jobb, mint a külön-külön készített felvételeké. A legtöbb tapasztalat ugyan a dedikált (CT-vel nem kombinált) PET szkennerek alkalmazásáról gyűlt össze, azonban elgondolkodtató, hogy az angol egészségügyi minisztérium által publikált, a PET technológia ottani továbbfejlesztéséről nyilvánosságra hozott dokumentum azt javasolja, hogy az újonnan telepített berendezések lehetőleg PET-CT szkennerek legyenek⁶.

A PET diagnosztikai alkalmazhatósága 85-90%-ban jelenleg és várhatóan az elkövetkezendő 5-10 évben döntően az onkológiai megbetegedésekre terjed ki. Ezért valamennyi nemzetközi technológia-értékelés melyben a PET szükséglet alapú tervezésről is megemlékeznek határozottan javasolja, hogy a

⁶ A Framework for the Development of Positron Emission Tomography (PET) Services in England . Consultation Document. Department of Health July 2004

berendezések telepítésének helyszínét ne csupán a ciklotron, hanem az onkológiai centrumok elérhető közelsége is determinálja. A telepítés és a célszerű fejlesztés további feltétele hogy az új készülékek üzembe helyezésének idejére a megfelelő speciális képzettségű szak személyzetet biztosítani kell, különben a PET-tel végzett vizsgálatokban rejlő előnyöket nem lehet kihasználni és így az extrém magas költségek megtérülése kétségessé válik.

A PET vizsgálatok lehetséges és eredményesen alkalmazható indikációi

Valószínűleg csak igen kevés olyan megbetegedést ismerünk, melyben a PET-et alkalmazásának harminc esztendeje alatt ne próbálták volna ki. Az extrém szakirodalmi példák között olyan közlések is találhatók, melyek bizonyos fogászati körképekben, vagy ismeretlen eredetű lázas állapotban sőt az ortopédiában első vizsgálatként e diagnosztikai eszköz fontos szerepét kísérelték meg igazolni. A PET lehetséges alkalmazási területeinek száma rendkívül széleskörű, míg az eredményes (tehát jó minőségű bizonyítékokkal igazolhatóan egészségnyereséget eredményező) alkalmazások száma viszonylag csekély. Még kevesebb ezek közül azoknak az eseteknek a száma, ahol legalább megközelítőleg pontos adatok állnak rendelkezésre az elért egészségnyereség költségéről, pontosabban a PET vizsgálatot alkalmazó diagnosztikai stratégia és az alternatív (komparatív) diagnosztikai stratégiák költségeinek különbségéről, az esetleges többletköltségnek az elért egészségnyereséghez való viszonyáról⁷.

Csupán a kontrollált klinikai vizsgálatokról (RCT⁸-k, vagy CT-k) szóló közlések száma megközelítette a 650-et 2004 végére. E vizsgálatokról szóló eredmények rendszerezett áttekintésével (SR⁹, meta-analízisek) mára 60 tanulmány foglalkozik. Az egészségügyi technológiaelemző áttekintések (HTA¹⁰) száma meghaladja a 80-at. Csupán az NHS¹¹ egészséggazdaságtani adatbázisában (NHS EED¹²) 40-nél több az olyan közlemények száma, melyek valamilyen szintű egészséggazdaságtani (EE) elemzést is tartalmaznak¹³.

A tanulmány elkészítésekor több, mint 160, jórészt kontrollált vizsgálatról szóló tudományos közleményt¹⁴ és további, közel 30 rendszerezett tanulmányt (SR, HTA, EE) és emellett számos ország egészségügyi hatóságának ajánlását¹⁵ vizsgáltunk át annak érdekében, hogy az irodalmi adatok alapján a PET eredménnyel, azaz egészségnyereséggel kecsegtető alkalmazási területeiről listát készíthessünk. Az egymásnak is rendkívül ellentmondó adatok áttekintése alapján a leggyakrabban vizsgált alkalmazási területeket az alábbi rendező elvek mentén soroltuk be:

A - a klinikai PET képalkotás szempontjából egyértelműen eredményes alkalmazási terület, ahol az eredményességet részben, vagy egészben nemzetközi költséghatékonysági elemzések is erősítik;

B - potenciálisan eredményes alkalmazás, azaz bár egyes jól megválasztott esetekben hasznos lehet, de nem javallt rutinszerű végzése, mert az kétségessé teszi az eredményességet, és/vagy pedig költséghatékonyságának egyértelmű bizonyítására nem áll rendelkezésre elegendő adat; illetve

C - alkalmazását az orvostudomány jelenlegi állása szerint elegendő eredményességi adat nem támasztja alá és/vagy az eljárás ugyan potenciálisan eredményes, de az alternatív stratégiával szemben költséghatékonysága kedvezőtlen.

Az alábbiakban a döntéshozók számára ajánlásként a fenti besorolás alapján A jelzést kapott alkalmazási területeket ismertetjük¹⁶:

⁷ a szakirodalom ezt a számot ICER (incremental cost-effectiveness ratio) -nek nevezi. Mértékegysége az adott ország pénzneme és a mérőszám azt fejezi ki, hogy az eredményesebb egészségügyi technológia alkalmazásával nyert egyetlen minőségi életévnek mennyi a többletköltsége.

⁸ RCT = Randomized Controlled Trials, CT = Controlled Trials

⁹ SR = Systematic Review

¹⁰ HTA = Health Technology Assessment

¹¹ NHS = National Health Service (az Angol Egészségügyi Szolgálat)

¹² NHS EED = National Health Service Economic Evaluation Database

¹³ Forrás: Cochrane Library 2004, Issue 4.

¹⁴ Isd. az irodalomjegyzéket

¹⁵ Isd. 1. sz. Melléklet

¹⁶ „A, B és C” besorolást kapott indikációkat, valamint a besorolás irodalmi hivatkozásokkal és magyarázatokkal ellátott leírását a tanulmány további része tartalmazza.

Onkológia

Agyi és gerincvelői daganatok

- ▶ *A maradvány vagy recidív elváltozás elkülönítése a poszt-terápiás hegesedéstől vagy sugárnekrózistól, ha az anatómiai leképezés nehéz vagy nem ad egyértelmű eredményt;*
- ▶ *A jóindulatú és rosszindulatú léziók megkülönböztetése, amennyiben bizonytalanság áll fenn az anatómiai leképezés tekintetében és biopszia végzése relatíve ellenjavallt (pl. intracranialis lymphoma differenciálása toxoplasmosistól).*

Fej és nyaki neopláziák

- ▶ *Restaging¹⁷;*
- ▶ *Recidíva gyanújának kivizsgálása;*
- ▶ *Ismeretlen primer tumor keresése nyaki nyirokcsomó áttétek megléte esetén.*

Nasopharyngealis carcinoma

- ▶ *Restaging;*
- ▶ *Terápia által előidézett radiológiai elváltozások lokalizálása vagy recidívák azoktól való differenciálása.*

Pajzsmirigyrák

- ▶ *Rekurrens vagy recidív tumor (follicularis vagy papillaris carcinoma) detektálása, amennyiben a szérumban thyreoglobulin koncentráció emelkedett, ellenben a radiojodid scan negatív.*

Szoliter pulmonális nodulus

- ▶ *Újonnan felfedezett, nem meghatározott pulmonális nodulus jellemzése.*

Nem-kissejtes tüdőrák (NSCPC, vagy NSCLC)

- ▶ *Staging;*
- ▶ *Restaging;*
- ▶ *Rekurrens betegség kiértékelése korábban kezelt területeken, amennyiben az anatómiai leképezés eredménytelennek bizonyult.*

Nyelőcsőrak

- ▶ *Staging;*
- ▶ *Restaging;*
- ▶ *Recidíva gyanújának kivizsgálása — hasznos a távoli nyirokcsomók és távoli metasztázisok detektálására, viszont loko-regionális folyamatok értékelésére csak korlátozott mértékben alkalmas.*

Colorectalis carcinoma

- ▶ *Restaging;*
- ▶ *Recidíva gyanújának kivizsgálása, pl. emelkedett szérumban markerek, gyanús radiológiai elváltozások, abnormális fizikális vizsgálati jelek vagy a recidíva klinikai tüneteinek fennállása esetén.*

¹⁷ staging = lényegében stádiumbeosztás; az (általában daganatos) elváltozásoknak bizonyos anatómiai, szövettani, működésbeli sajátosságain alapuló olyan csoportosítása, melynek a gyógyítás, a további teendők szempontjából vannak jól meghatározott következményei; restaging = az előbbiekből szerinti daganat-besorolás újra történő elvégzése (általában azért, mert az eddigi besorolás alapján végzett terápia nem hozza meg a kívánt eredményt)

Lymphoma

- ▶ *Staging;*
- ▶ *Restaging;*
- ▶ *A terápiás válasz kiértékelése;*
- ▶ *Recidíva gyanújának kiértékelése, pl. daganat kontra poszt-terápiás fibrózis.*

Melanoma malignum

- ▶ *Staging (Breslow 1,5 mm vagy ismert nyirokcsomó érintettség);*
- ▶ *Restaging;*
- ▶ *Magas kockázatú léziókkal jellemzett betegek utánkövetése.*

Kardiológia

Szívizom életképesség

- ▶ *A kardiális FDG-PET leképezés olyan koszorúartéria betegségben szenvedő és súlyosan károsodott balkamrai funkcióval rendelkező betegekben, akiknél mérlegelésre kerül a coronaria revascularisatio vagy szívatültetés végrehajtása, különösen az olyan betegek esetében, akiknek SPECT, dobutamin stress echocardiographiás vagy kardiális MRI vizsgálatai alapján szívizom életképességét illetően nem jutottak egyértelmű véleményre.*

Hangsúlyozzuk, hogy olyan besorolásról van szó, mely a szinte havonta közzétett elemzések eredményeképpen folyamatosan változhat. Az egyes, (általában sok PET készülékkel rendelkező) országok (Kanada, Ausztrália, Egyesült Királyság, Egyesült Államok Németország) egészségügyi hatóságai, biztosítói az illetékes szakmai testületekkel együtt gyakran (akár évente) vizsgálják felül a fenti módon készült besorolásokat.

Összehasonlításként az alábbiakban ismertetjük azt a hasonló elvek alapján¹⁸ készített besorolást, melyet az angol egészségügyi minisztérium abban a 2004. júliusi dokumentumában tett közzé, melynek alapján, középtávon kívánja megtervezni az Egyesült Királyság PET diagnosztikai ellátását. A lista egyúttal ajánlás az NHS számára és lényegében a jelenleg finanszírozásra javasolt indikációk körét tartalmazza:

Onkológia

Szoliter pulmonális nodulus

- ▶ *újonnan felfedezett lézió jellemzése, ha az anatómiai képalkotás vagy a biopszia inkonkluzív vagy fennáll a biopszia relatív kontraindikációja.*

Nem-kissejtes tüdőrák (NSCPC, vagy NSCLC)

- ▶ *Preoperatív staging.*

Colorectalis carcinoma

- ▶ *staging a rekurrens betegség esetén.*

¹⁸ valójában az angol lista részben szigorúbb, részben megengedőbb elveket alkalmazott. A szóbanforgó listára kizárólag azok az alkalmazások kerültek fel melyek esetében randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT-k) és az RCT-k elemzésén alapuló rendszerezett elemzések (SR) valamint erőteljes bizonyító erejű kísérletes és megfigyeléses vizsgálatok támasztották alá az indikációt. Költség-hatékonysági szempontok figyelembe vételére nem került sor. Ugyanakkor a hivatkozott dokumentum utal arra, hogy amennyiben csak az RCT-k és az SR-ek alapján állították volna össze a listát, kizárólag a tüdőgyógyászati-onkológiai indikáció szerepelhetett volna azon (EBM szerinti "A" jelzésű bizonyíték).

Lymphoma

- ▶ *staging Hodgkin kórban és non Hodgkin lymphomában;*
- ▶ *a (kezelés utáni) reziduum értékelés a betegség aktivitása szempontjából.*

Agyi és gerincvelői daganatok

- ▶ *rekurrens tumor gyanúja esetén, ha az anatómiai leképezés nehéz vagy nem egyértelmű és a további kezeléstől eredmény várható, benignus és malignus elváltozások elkülönítése, ha az anatómiai ábrázolás nehéz és a biopszia .*

Pajzsmirigy

- ▶ *magas thyreoglobulin szinttel és negatív szkennel rendelkező betegek (rekurrens betegség gyanúja.).*

Nyelőcsőrak

- ▶ *Staging.*

Here

- ▶ *rekurrens betegség vizsgálata;*
- ▶ *a (műtéti) reziduum vizsgálata.*

Vázizomzat

- ▶ *primer lágyrészdaganat esetén a malignitás fokának megállapítása ill. a malignitás-benignitás kérdés eldöntése;*
- ▶ *primer lágyrészdagnat staging, a non-szkeletális metasztázisok vizsgálata;*
- ▶ *rekurrens betegség gyanúja esetén az operált terület vizsgálata.*

Melanoma

- ▶ *ismert disszemináció esetén a betegség kiterjedése mértékének megállapítása.*

A két lista eltérése minimális. Megjegyzendő, hogy az Egyesült Királyság minisztériuma által kiadott listához fűzött szöveges kiegészítés értelmében a közeljövőben a betegek PET diagnosztikával történő ellátásában a tüdőrák kezelésének adtak elsőbbséget (mindaddig, amíg elegendő számú centrum nem épül). A hivatkozott dokumentum továbbá leszögezi, hogy a lista változhat, mert a további, az eredményességre vonatkozó vizsgálatok következménye az lehet, hogy egyes alkalmazások lekerülhetnek a listáról mások (pld. fej-nyak rákok) felkerülhetnek. Ugyanitt arról írnak, hogy a PET vizsgálaton átesett betegek esetében a körlefolysít különösen gondosan és a későbbi elemzések számára feldolgozhatóan kell vezetni, hogy retrospektív eredményességi vizsgálatokat lehessen végezni.

E tanulmány készítői a továbbiakban (elsősorban a hazai középtávú várható szükségletek becslésekor /lzd. később/) az Egyesült Királyság listáját vették figyelembe, mert:

- a rendkívüli alaposággal összeállított anyag nemcsak a szakirodalom teljeskörű, relatíve friss adatbázisainak számításba vételével, hanem 2 éves széles alapokon nyugvó szakmai egyeztetés és dokumentált szakmai konszenzus alapján készült;*
- érdemi eltérést nem, vagy csak igen kevésé mutat az általunk készített lista elemeitől.*

A PET-tel kapcsolatos hazai szükségletek, azok lehetséges tervezése a nemzetközi tapasztalatok tükrében

Országoként eltérően 0,5-14 millió lakosra jutott 2004 elején 1 PET készülék Európában. Az ellátásukra üzemben tartott ciklotronok száma összesen 62 volt¹⁹. A hazánkban 1994 óta működő egyetlen készülék társadalombiztosítási finanszírozás mellett működik. Meglepetésre néhány országban (2003-ban) a biztosítói „alapsomag” részét nem képezte a PET vizsgálatok finanszírozása (pld. Németország, Ausztria).

A egészséggazdaságtani és HTA szakirodalom tanulmányozásából kiderül, hogy a PET vonatkozásában az európai és tengerentúli országok többségében a biztosítók és a lakosság egészségügyi ellátásáért felelős szervezetek az események után kullogtak. Németországban úgy szaporodott közel 70-re az elmúlt 20 év során a PET diagnosztikai egységek száma, hogy az eredményességi és költséghatékonysági elemzések és az igénybevételi protokoll hiányában túlbujánzott igénybevétel ellenreakciójaként 2002 februárjában a jogszabály-alapú finanszírozási listáról levették a PET-diagnosztikát. (2003 végén a DIMDI, mely a német egészségügy költséghatékonysági tudományos intézetének számít revideálta álláspontját és szűk indikációs listával, újra javasolja a PET alkalmazását²⁰.)

Két PET diagnosztika szempontjából „lemaradt” országban tervez az állam gyors ütemű fejlesztést: Franciaországban és az Egyesült Királyságban. Az utóbbi ország terveit 2004-ben publikálták, az anyagra tanulmányunkban többször hivatkoztunk. A PET diagnosztika szempontjából mára hazánk is a fejlesztésre szoruló országok sorába tartozónak tekinthető.

A hazai szükségletek becslése szempontjából az angol egészségügyi minisztérium által kidolgozott fejlesztési tervből indultunk ki. A tanulmány írói úgy vélik (összhangban a már korábban idézett dokumentumban leírtakkal), hogy

- a) a PET előnyeire vonatkozó bizonyítékok mára elegendőek ahhoz, hogy indokolják hogy mindazon rászorultak, akiknél a szóbanforgó vizsgálat igazolhatóan befolyásolja a kezelés menetét és eredményét időben hozzáférjenek ehhez a rendkívül költséges diagnosztikai eszközökhöz;*
- b) a nemzetközi technológia-elemzési és EBM irodalom mára bizonyos körképek (Isd. előzőekben ismertetett lista) esetében egyértelműen igazolta a szóbanforgó technológia eredményességét (effectiveness) és ebből társadalmi szinten értékelhető, a megmentett minőségi életevek számával mérhető egészségnyereség származik;*
- c) meghatározott körképek esetében (ez elsősorban a tüdő rosszindulatú daganatai) a mérhető egészségnyereség mellett a PET alkalmazása nemzetközi szinten költséghatékonynak tekinthető (az elért egészségnyereség a társadalom számára elfogadható áron vásárolható meg) és további esetleges elmaradásunk még az egyelőre hiányzó hazai költséghatékonysági vizsgálatok ellenére is aggályos;*
- d) megfelelő tervezés, fokozatos fejlesztés tudatos a bizonyítékokon alapuló orvoslás eredményeit tekintetbe vevő szabályozás mellett a kétségtelen többletköltségek szabályozott szinten tarthatók és hazánkban is arányosak lehetnek az egészségnyereség mértékével.*

Alapfeltételezésként abból indultunk ki, hogy az előzőekben ismertetett és hazai bevezetésre is javasolt PET indikációs listán szereplő megbetegedések epidemiológiai mutatói Magyarországon és az Egyesült

¹⁹ Az üzemelő készülékek országokénti számáról az adatok rendkívül bizonytalanok. Ennek oka, hogy számos ország statisztikájában csak a dedikált készülékek szerepelnek, más statisztikák valamennyi kamerát feltüntetnek.

²⁰ Positronen-Emissions-Tomographie - eine systematische Übersicht zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. Perleth M., Gerhardus A., Velasco-Garrido M. HTA Schriftenreihe, Band 24, Hrsg.: Schwartz, Gerhardus, Köbberling, Raspe, Schulenburg. Sankt Augustin, 2003. ISBN 3-537-27024-0

Királyságban azonosak. A becslésünk alapjául szolgáló angol dokumentumban feltüntetettek alapján (az Egyesült Királyságban a szakmai szervezetekkel történt egyeztetés, valamint ellátási paraméterek szerint alakították ki a táblázatot ²¹⁾ a hazánkban várható igénybevételi adatok a lista szerint alkalmazások esetén a következőképpen alakulnak:

Betegségcsoport	Alkalmazási terület	Éves várható vizsgálatok szám/ 10 millió fő
Tüdőrák	radikális terápia alkalmasságának megítélése (a NSCLC esetek 33%-a) szolid tüdőtumorok vizsgálata a recidíva gyanú vizsgálata egyéb összesen	1 667
Lymphoma	2-3 vizsgálat minden Hodgkin kóros és non Hodgkin lymphomás esetre (staging, monitoring, kezelési válasz, relapszus megítélése)	2 500
Nyelőcsőrák	a radikális beavatkozásra szóló döntéshez (az új esetek 33%-a)	333
Colorectalis rák	staging a rekurrens betegség esetén	834
Egyéb daganatok	agy- és gerincvelő pajzsmirigy here sarcoma melanoma összesen	833
A listán fel nem tüntetett egyedi esetek (pld. szívtranszplantáció előtt stb.)		500
	Mindösszesen	6 667

Egy PET centrum a nemzetközi tapasztalatok szerint évente 2000 vizsgálatot végez, így a fenti vizsgálatok ellátásához 3 készülék szükséges, melyet (légi szállítást kalkulálva) akár egyetlen ciklotron is kiszolgálhat.

Megjegyezzük, hogy az angol programban „A” jelű bizonyítékkal jelzett indikációs kör (tüdőtumorok) kizárólagos kiszolgálása esetén egyetlen készülék is elegendő hazánk ellátására. Másik szélsőséggént említhető vélemény szerint a jelenleg szóba jövő összes „reális” PET indikáció kiszolgálására 800-900 ezer fő/1 készülék lenne szükséges (Bedford & Maisey, Eur.J.Nuc.Med; Nov 2003), ez hazánkra vetítve 10-11 készüléket és legalább 3-4 új ciklotront jelentene.

A vizsgálatok elvégzésének éves összköltsége a fenti táblázat adatait számításba véve nyilvánvalóan függ egy vizsgálat költségétől. Jelenleg átlagosan 1000 € körül mozog 1 vizsgálat elvégzésének ára (700 – 1300 €), így ezt átszámítva²²⁾ éves szinten kb. 1,7 Mrd. forint többletfinanszírozási költséggel kellene számolni.

²¹⁾ az eredeti listát a 2. sz. melléklet tartalmazza

²²⁾ Ismétellen hangsúlyozni kívánjuk, hogy az egyszerű „átszámítás” csak rendkívül durva becslésre ad lehetőséget. Egységsgazdaságtanilag megalapozott költségvizsgálat végzéséhez a jelenleg működő és a jövőben tervezett PET

Meg kell jegyezni, hogy a hazai vizsgálatonkénti költséget nyilvánvalóan csökkentheti a magyarországi bérszínvonal és emelheti, ha a készülékek beállítása magánberuházás keretében valósul meg. Amennyiben a kettő nagyjából kiegyenlíti egymást, a fenti költségbecslés (magánberuházás esetén) nem irreális.

A magánberuházás alternatívájaként felmerülő költségvetési forrásból történő beruházás becsléséhez (az esetleges ajánlati ár ismerete nélkül) nem tudunk összeget rendelni. Tájékoztatásul megjegyezzük, hogy publikus adatok szerint 1 CT-PET beruházási költségét (épülettel, infrastruktúrával együtt) jelenleg az Egyesült Királyságban 2 millió £-ra teszi és a becslés szerint ugyanennyibe kerül 1 ciklotron is.

A pontos várható hazai igénybevételi számok kialakítása további vizsgálatokat igényel, melyeket elsősorban a Gyógyinfok adatbázisára támaszkodva célzott lekérdezéssel lehet elvégezni és a végső számsor kialakítására az érintett szakmai testületekkel való egyeztetés során érdemes sort keríteni.

Ugyancsak a Gyógyinfok adataiból kiindulva (a komparátor stratégiák költségeinek vizsgálatával) lehet a szakma szabályai szerinti hazai költséghatékonysági adaptációt készíteni, mely (hazai RCT-k hiányában) a külföldön végzett eredményességi vizsgálatok adatait veheti alapul. Ekkor határozható meg az is, hogy a PET vizsgálatok fenti módon történő alkalmazása esetén mekkora társadalmi szintű egészségnyereséggel (minőséggel súlyozott megmentett életek száma) lehet számolnunk és ezt milyen áron vásárolja meg a biztosító az új technológia rendszerszerű alkalmazásával.

egységek részletes, tételenkénti költségelemzésére van szükség, melyre most, az alapadatok ismerete nélkül és idő hiányában a tanulmány készítői nem vállalkozhattak.

Részletes tanulmány

A PET mint egészségügyi technológia

Az eljárás leírása és rövid története

Definíció

A pozitron emissziós tomográfia (PET) olyan, a nukleármedicina körébe tartozó képalkotó eljárás, amely a szervezetben zajló funkcionális folyamatokat képes három dimenziós kép vagy térkép formájában ábrázolni.

Működésének alapjai

Az eljárás során élő vizsgálati alanyba (általában a vérkeringésbe) egy olyan, metabolikusan aktív molekulával kémiailag kombinált rövid élettartamú radioaktív tracer (nyomjelző) izotópot fecskendeznek, amely pozitron emittálásával bomlik. Ezt követi egy várakozási periódus, melynek során a metabolikusan aktív molekula (általában egy szénhidrát) feldúsul az érdeklődés tárgyát képező szövetben, majd a vizsgálati alanyt behelyezik a képalkotó skennerbe. A rövid felezési idejű izotóp pozitron kibocsátása mellett lebomlik, majd néhány milliméter megtétele után egy elektronnal találkozva annihilálódik, két egymással ellentétes irányban mozgó gamma-fotónná alakulva át. Ezek azután a skenelők berendezésben elhelyezett szcintillátor anyagba ütköznek, ahol fényfelvillanást hoznak létre, melyet fotonokszorozó csövek segítségével detektálnak. A technika a fotonpár szimultán vagy koincidens detektálásán alapul: azokat a fotonokat, amelyek nem párban (azaz néhány nanoszekundumon belül) érkeznek, figyelmen kívül hagyják. Annak kimérésével, hogy hová érkeznek be a gammasugarak, felvázolható kiindulási helyük a szervezetben, ezáltal téve lehetővé a test egy bizonyos része vegyület felvételének vagy biokémiai aktivitásának meghatározását.

A skenner egymástól mintegy 5 mm-nyire elhelyezkedő képszeletek formájában térképezi fel a szervezetben az izotóp sűrűségét a pár-detekciós események felhasználásával. Az így megrajzolt térkép megmutatja azokat a szöveti területeket, ahol a molekuláris jelzőanyag a leginkább feldúsulva található, és ezt értékeli a nukleármedicina vagy radiológia szakorvosa, illetve az így kapott eredmény értelmezését tartalmazó lelet alapján tesz a beteg diagnózisára és/vagy kezelésére vonatkozó megállapításokat. A PET vizsgálatot egyre elterjedtebben kötik össze számítógépes rétegfelvétel (CT) elvégzésével, mivel a két eljárás kombinációja egyszerre képes anatómiai és metabolikus, azaz szerkezeti és funkcionális információkat szolgáltatni. A PET sken alternatíváiként olyan módszerek állnak rendelkezésre, mint a CT, a mágneses rezonancián alapuló képalkotás (MRI) és a funkcionális mágneses rezonancia leképezés (fMRI), valamint az egyetlen foton emissziós számítógépes rétegfelvétel.

Mindazonáltal míg az olyan pásztázó leképezést alkalmazó módszerek, mint pl. a CT és az MRI izoláltan mutatják ki az organikus anatómiai elváltozásokat, a PET skennerek az érintett szövetek típusától függően eltérő ütemben felvett radioaktív molekuláris nyomjelzők segítségével molekuláris biológiai részletességgel képesek adott területeket detektálni, akár még az esetleges strukturális elváltozások bekövetkezése előtt is. A regionális vérátáramlás különféle anatómiai képletekben fellépő megváltozásai PET vizsgálattal jól vizualizálhatók és viszonylag kvantifikált módon írhatók le.

A PET vizsgálatok során használt radioaktív izotópok típusosan rövid felezési idejűek, ezek közül a következők a legfontosabbak: carbon-11 ($t_{1/2} = 20$ perc), nitrogén-13 ($t_{1/2} = 2$ perc), oxigén-15 ($t_{1/2} = 10$ perc), valamint a fluór-18 ($t_{1/2} = 110$ perc). Ezeken túlmenően korlátozottan alkalmazzák a rubidium-82 izotópot a szívizom vérátáramlásának tanulmányozására. A PET során radioaktív nyomjelzőként használt izotópok rövid felezési ideje miatt azokat egy a PET skennerrel azonos vagy ahhoz közeli helyszínen működő ciklotronban állítják elő. Előállításukat követően ezeket az izotópokat olyan, a szervezet által normál módon és körülmények között is használt vegyületekbe építik be kémiai úton, mint pl. a glukóz, a víz, vagy az ammónia.

A pozitron emissziós tomográfia története és elterjedése

Történet

A pozitron emissziós tomográfia múltja a XX. század hetvenes éveinek elejéig tekinthet vissza: a St. Louis (USA, Missouri) székhelyű Washington Egyetemen Edward J. Hoffman és Michael Phelps 1973-ban helyezte először üzembe az általuk megvalósított első PET szkennert (amely aktuálisan mintegy egy évtizeddel követte a SPECT kifejlesztését). Az új vizsgálo módszert öt fő területen kezdték el alkalmazni: a) a kardiológiában, b) az onkológiában, c) a neurológiában, d) a neuropszichológiában és kognitív idegtudományokban, illetve e) a farmakológiában (pl. preklinikai gyógyszerkipróbálás céljaira kifejlesztettek patkány vagy majom vizsgálatára alkalmas berendezéseket is). A készülék és a ciklotron magas költség igényei miatt azonban a módszer csak viszonylag lassan tudott elterjedni, a fejlettebb országok egészségbiztosítói csak mintegy 10-15 éve finanszírozzák jól körülhatárolt esetekben alkalmazását.

Elterjedés

A világon az 1992 és 2002 között eltelt évtized folyamán több mint 1600 dedikált PET szkennert installáltak, ebből 1020 üzemelt az említett időszak végén az Egyesült Államokban, 470 Európában és 110 Japánban. Az Európai Unió tagállamai közül a készülékkel az egységnyi lakosságszámra jutó ellátottság Belgiumban a legmagasabb (1 : 500 000), miközben az átlag ennek durván fele, mintegy 1 : 1 000 000 (Németország, Ausztria, Svájc; a tervek szerint később [2007-ig] Franciaország), a relatíve legritkább PET fajlagos berendezésszámmal rendelkező országokban pedig kb. 1 : 4 000 000 (Olaszország, Spanyolország, Franciaország, Hollandia) gyakoriságot lehet regisztrálni. Európában 2002-ben a működő ciklotronok száma 62 volt, miközben a rákövetkező 5 évben további 22 megépítését tervezték.

A PET Magyarországon

Hazánkban és egyben Közép-Európában az első PET centrumot 1994. január 26-án avatták föl a Debreceni Orvostudományi Egyetemen, az emberen folytatott vizsgálatok ugyanezen év júniusában kezdődtek. A Magyar Tudományos Akadémia Atommagkutató Intézetéhez (ATOMKI) kapcsolódó központ egy MGC 20 ciklotronnal (protonenergia: 20 MeV, a külső sugár intenzitása: 15 MeV) és egy GE 4096 Plus teljes-test szkennerral van felszerelve. Az intézmény által ellátott (hazai és külföldi) beteganyag szakterületek szerint három fő csoportra oszlik: onkológiai, neuro-pszichiátriai és kardiológiai betegekből áll.

A debreceni PET centrumban vizsgálatra kerülő személyek betegségük típusa szerint három területről kerülnek ki: kardiológiai, neurológiai/pszichiátriai, illetve onkológiai jellegű elváltozások diagnosztikájára alkalmazzák ezt az eljárást. A javallatokat relevanciájuk szerint az alábbi három fő kategóriába osztályozzák:

- ▶ **A (alap-) indikáció:** 1994-től elfogadott, illetve külföldi gyakorlat alapján bővített vizsgálatok (a klinikum számára hasznos, bizonyított, gazdaságos);
- ▶ **B indikáció:** Jól megindokolt esetekben, amikor egyéb vizsgálatok magas rizikófaktorok miatt nem végezhetőek el (segíthet, a klinikum számára hasznos információt szolgáltatnak, a költség-haszon elemzés viszont kevésbé alátámasztott);
- ▶ **C indikáció:** Egyelőre nem finanszírozott, de szakmaetikai szempontból külföldön elfogadott vizsgálatok (a klinikai haszon jelentős ugyan, de az alkalmazás szükségessége a költség-haszon elemzések miatt még nem egyértelmű).

A pozitron emissziós tomográfia klinikai indikációi

Bevezetés

A legtöbb diagnosztikai teszthez hasonlóképpen meta-analízisek vagy szisztematikus szemle tanulmányok nem állnak a PET minden klinikai felhasználási területén rendelkezésre, ugyanakkor azonban a klinikai gyakorlat számára a lehető legjobb meglévő bizonyítékoknak kell irányt mutatniuk. Míg a tanulmányban szereplő egyes megállapítások megfelelőképpen kiértélt bizonyítékok talaján állnak, mások egyszerűen csak a terület vezető szakértőinek konszenzusán alapulnak. A legtöbb publikált adat a tradicionális PET szkennerek alkalmazására vonatkozik, míg a PET és CT kombinációját alkalmazó, a közelmúlt néhány esztendőben kereskedelmi forgalomba került berendezésekkel nyert bővebb tapasztalatok kiértékelése bár jelenleg is folyik, az azokkal kapcsolatos, előreláthatólag igen bőséges információk tudományos feldolgozása még a jövő feladatának tekinthető. Ugyancsak előre vetíthető olyan új radiofarmakonok jelenleg még csak kísérleti stádiumban lévő alkalmazása, melyek révén egyre javulhat az eljárás diagnosztikai pontossága és ezáltal a betegellátás eredményessége.

Bár részben a technológia és az orvostudomány folyamatos fejlődése, részben az adott klinikai szituációra potenciálisan befolyást gyakorló változatos klinikai faktorok, különféle beteg-attitűdők szocio-ökonomiai körülmények, valamint egyéb tényezők miatt nem lehet dogmatikus álláspontot elfoglalni a PET ajánlott alkalmazásairól, mégis a módszer eredményes alkalmazásáról szóló szakirodalmi adatok alapján a lehetséges felhasználási területek a következő három kategória valamelyikébe:

A - a klinikai PET képalkotás szempontjából egyértelműen eredményes alkalmazási terület, ahol az eredményességet részben, vagy egészben nemzetközi költséghatékonysági elemzések is erősítik;

B - potenciálisan eredményes alkalmazás, azaz bár egyes jól megválasztott esetekben hasznos lehet, de nem javallt rutinszerű végzése, mert az kétségessé teszi az eredményességet, és/vagy pedig költséghatékonyságának egyértelmű bizonyítására nem áll rendelkezésre elegendő adat; illetve

C - alkalmazását az orvostudomány jelenlegi állása szerint elegendő eredményességi adat nem támasztja alá és/vagy az eljárás ugyan potenciálisan eredményes, de az alternatív stratégiával szemben költséghatékonysága kedvezőtlen.

Onkológia

Agyi és gerincvelői daganatok

(A PET scan elvégzéséhez ¹⁸F-FDG és ¹¹C-metionin alkalmazása egyaránt javasolt)

- ▶ A maradvány vagy recidív elváltozás elkülönítése a poszt-terápiás hegesedéstől vagy sugáremkrózistól, ha az anatómiai leképezés nehéz vagy nem ad egyértelmű eredményt; **(A)**
- ▶ A jóindulatú és rosszindulatú léziók megkülönböztetése, amennyiben bizonytalanság áll fenn az anatómiai leképezés tekintetében és biopszia végzése relatíve ellenjavallt (pl. intracranialis lymphoma kontra toxoplasmosis); **(A)**
- ▶ Primer agytumor grading; **(B)**
- ▶ A terápiás válasz kiértékelése; **(B)**
- ▶ Rekurrens agydaganat elhelyezkedésének pontos meghatározása biopszia végzése céljából; **(B)**
- ▶ A PET primer képalkotó eszközként történő használata gyanított agyi áttétek kimutatására nem javasolt. **(C)**

Fej és nyaki neopláziák

- ▶ Staging; **(B)**

- ▶ Restaging; (A)
- ▶ Recidíva gyanújának kivizsgálása; (A)
- ▶ Terápiás válasz kiértékelése; (B)
- ▶ Ismeretlen primer tumor keresése nyaki nyirokcsomó áttétek megléte esetén; (A)
- ▶ A parotis daganatainak dignitása meghatározására a PET nem alkalmas. (C)

Nasopharyngealis carcinoma

- ▶ Staging; (B)
- ▶ Restaging; (A)
- ▶ Terápia által előidézett radiológiai elváltozások lokalizálása vagy recidívák azoktól való differenciálása; (A)
- ▶ Terápiás válasz kiértékelése. (B)

Pajzsmirigyrák

- ▶ Rekurrens vagy recidív tumor (follicularis vagy papillaris carcinoma) detektálása, amennyiben a szérum thyreoglobulin koncentráció emelkedett, ellenben a radiojodid scan negatív; (A)
- ▶ Nem javasolt az olyan thyreoglobulin-pozitív rekurrenciák rutinszerű kiértékelésére, ahol van I-131 felvétel; (C)
- ▶ A pajzsmirigy medullaris carcinomája esetén tumor recurrencia kiértékelése. (B)

Mellékpajzsmirigy adenoma

- ▶ A parathyreoid adenoma preoperatív lokalizációja ¹¹C-metionin használatával, amennyiben az egyéb vizsgálmódszerek negatív eredményt adtak. (B)

Szoliter pulmonális nodulus

- ▶ Újonnan felfedezett, nem meghatározott pulmonális nodulus jellemzése. (A)

Nem-kissejtes tüdőrák (NSCPC)

- ▶ Staging; (A)
- ▶ Restaging; (A)
- ▶ Recurrens betegség kiértékelése korábban kezelt területeken, amennyiben az anatómiai leképezés eredménytelennek bizonyult; (A)
- ▶ Terápiás válasz kiértékelése. (B)

Kissejtes tüdőrák

- ▶ Staging. (B)

Emlőrák

- ▶ Staging; (B)
- ▶ Restaging; (B)
- ▶ Recidíva gyanújának kivizsgálása pl. brachialis plexopathia esetén, ha az anatómiai képalkotó eljárások során kapott leletek nem egyértelműek; (B)
- ▶ Terápiás válasz kiértékelése. (B)

Nyelőcsőrák

- ▶ Staging; (A)
- ▶ Restaging; (A)
- ▶ Recidíva gyanújának kivizsgálása — hasznos a távoli nyirokcsomók és távoli metasztázisok detektálására, viszont loko-regionális folyamatok értékelésére csak korlátozott mértékben alkalmas; (A)
- ▶ Terápiás válasz kiértékelése. (B)

Gyomorrák

- ▶ Staging; (B)
- ▶ Restaging. (B)

Hepatocellularis carcinoma

(Dual-tracer technikát igényel, ^{18}F -FDG és ^{11}C -acetát alkalmazásával)

- ▶ Staging; (B)
- ▶ Terápiás válasz kiértékelése. (B)

Hasnyármirigyrák

- ▶ Staging (ismert pancreas carcinoma); (B)
- ▶ Jóindulatú és rosszindulatú folyamatok elkülönítése (pl. chronicus pancreatitis és pancreas carcinoma). (B)

Colorectalis carcinoma

- ▶ Staging; (B)
- ▶ Restaging; (A)
- ▶ Recidíva gyanújának kivizsgálása, pl. emelkedett szérum markerek, gyanús radiológiai elváltozások, abnormális fizikális vizsgálati jelek vagy a reidíva klinikai tüneteinek fennállása esetén. (A)

Prosztatarák

- ▶ Az ^{18}F -FDG PET csak korlátozott értékkel rendelkezik; az alacsonyabb szövettani fokozatú tumrok nem mindig mutatnak FDG felvételt; (B)
- ▶ A prosztatarák recidíváinak és metasztázisainak észlelésére ígéretesnek tűnik a ^{11}C -acetát, ^{11}C -cholin, az ^{18}F -fluoroacetát és az ^{18}F -cholin radiotracer alkalmazása. (B)

Petefészekrák

- ▶ Recidíva gyanújának kiértékelése. (B)

Méhnyakrák

- ▶ Staging; (B)
- ▶ Restaging; (B)
- ▶ Recidíva gyanújának kiértékelése. (B)

Heredaganatok

- ▶ Staging; (B)
- ▶ Restaging; (B)
- ▶ Recidiva gyanújának kiértékelése; (B)
- ▶ A terápiás válasz kiértékelése. (B)

Lymphoma

- ▶ Staging; (A)
- ▶ Restaging; (A)
- ▶ A terápiás válasz kiértékelése;(A)
- ▶ Recidiva gyanújának kiértékelése, pl. daganat kontra poszt-terápiás fibrózis; (A)
- ▶ A csontvelő érintettségének felmérése. (B)

Melanoma malignum

- ▶ Staging (Breslow 1,5 mm vagy ismert nyirokcsomó érintettség); (A)
- ▶ Restaging; (A)
- ▶ Magas kockázatú léziókkal jellemzett betegek utánkövetése. (A)

Lágyzöveti daganatok

- ▶ Diagnózis és grading; (B)
- ▶ Restaging. (B)

Ismeretlen eredetű primer tumor metasztázisai

- ▶ Okkult malignus elváltozás detektálása; (B)
- ▶ Nem indikált széles körben áttéket adott olyan elváltozások esetén, ahol a PET vizsgálat eredménye nagy valószínűséggel nem fogja befolyásolni a kezelést. (C)

Paraneopláziás szindróma

- ▶ Ismeretlen primer malignoma detektálása. (B)

Kardiológia

Szívizom életképesség

- ▶ A kardiális FDG-PET leképezés olyan koszorúartéria betegségben szenvedő és súlyosan károsodott balkamrai funkcióval rendelkező betegekben, akiknél mérlegelésre kerül a coronaria revascularisatio vagy szívatültetés végrehajtása, különösen az olyan betegek esetében, akiknek SPECT, dobutamin stress echocardiographiás vagy cardialis MRI vizsgálatai alapján szívizom életképességét illetően nem jutottak egyértelmű véleményre. (A)

Myocardiális perfúzió

- ▶ Koszorúartéria betegség diagnózisa, amennyiben szívizom-perfúziós SPECT vagy egyéb tesztek eredményei nem egyértelműek; (B)
- ▶ Az ischémiás cardiomyopathia elkülönítése dilatációval járó egyéb cardiomyopathiáktól. (B)

Neuropszichiátria

Refrakter epilepszia

- ▶ Inter-ictalis FDG-PET végzése ajánlott az olyan, gyógyszeres kezelésre refrakter betegek esetében a műtéti beavatkozást megelőzően az epileptogén gócok lateralizálására, ahol a standard kivizsgálás (görcsrohamok mintázata, elektroencephalographiás vizsgálat [EEG], MRI) eredményeképpen nem egyértelmű a lokalizációra vonatkozó információ; **(B)**
- ▶ A ¹¹C-flumezanil alkalmazása hasznos lehet egyes epilepsziás gócok lokalizálásában. **(B)**

Dementia

- ▶ A dementiás betegek kivizsgálása során az FDG-PET segíthet a korai Alzheimer-kór azonosításában még a cerebralis atrophia bekövetkezése előtt, különösen olyan fiatalabb dementiás betegek esetében, akiknek MRI vagy CT lelete nem mutat eltérést. **(B)**

Parkinson-kór

- ▶ A Parkinson-kór fennállásának megerősítése F-DOPA alkalmazásával, amennyiben a tünetek atípusosak vagy enyhék. **(B)**

Huntington-chorea

- ▶ Huntington-chorea korai felismerése (erre utaló klinikai kritériumok fennállása, MR, SPECT leletek esetén). **(B)**

Kiemelt klinikai alkalmazások részletes leírása

Szoliter pulmonális nodulusok

A szoliter pulmonális nodulus (SPN) egy 4 cm-nél kisebb átmérőjű körülírt parenchymális léziót jelöl. Az ilyen nodulusok mintegy fele rosszindulatú természetű és általában primer bronchogén carcinomának felel meg (Lillington & Caskey, 1993). A metasztatikus betegség gyakoribb nem-mellkasi primer neopláziával vagy többszörös pulmonális nodulusokkal jellemzett betegek esetében (Gould et al., 2001). A 2 év időtartamot elérő stabilitás, vagy a meszesedés jelenléte az elváltozás valószínűsíthetően benignus természetére utalhat.

A szoliter pulmonális nodulusok malignitás szempontjából történő kiértékelése komplex folyamat. Ezeket az eltéréseket vagy véletlenül szokták felfedezni, vagy mellkasi panaszok kivizsgálása során. Amennyiben jelen vannak a malignitásra utaló jellegzetességek a CT (mint pl. invázió és mediastinalis adenopathia) felvételen, vagy ha egyébként egészséges betegekben a nodulusok alkalmasak percutan mintavételre, általában biopsziás minta nyérése szükséges a szövettani diagnózis megállapítására. Ugyanakkor azonban sok ilyen csomó jellege nem meghatározható strukturális leképezési kritériumokkal. A potenciális szövődmények figyelembevételével a beteg vagy a klinikus vonakodhat az invazív diagnosztikai eljárás irányában történő továbbhaladástól, vagy pedig továbbra is fennállhat a malignus elváltozás gyanúja negatív biopsziás eredmény ellenére is.

Nem-kisejtes tüdőrák (NSCLC)

A tüdőrák vezető helyen áll a daganatos halálozási statisztikákban (Jemal et al., 2004). A legtöbb beteg már előrehaladott betegséggel jelenik meg és az általános öt éves túlélési ráta alig több 10 %-nál (Ahuja et al., 1998). A tüdő rákos daganatai két nagyobb csoportba sorolhatók: kis-sejtes tüdőrák és nem-kis-sejtes tüdőrák (NSCLC; pikkelysejtes karcinóma, adenocarcinoma, ideértve a bronchoalveolaris karcinómát is, illetve nagy-sejtes karcinoma). Egyre több bizonyíték van arra, hogy a sugárterápiával integrált kemoterápia jobb túlélést eredményez a már nem reszekálható NSCLC esetekben. Nem nagy tömegű IIIA stádiumba tartozó NSCLC betegek ugyancsak további előnyökre tehetnek szert egy olyan agresszív megközelítési módtól, melynek során neo-adjuváns kemo-irradiációs terápiát kuratív célzatú reszekció követ (Staruss et al., 1992). A kis-sejtes tüdőrákot általában szisztémás betegségnek tekintik, amely számára az elsődleges kezelési modalitás a kemoterápia. A különféle nemzetközi irányelvek az eljárás javasolt finanszírozását tekintve jelenleg általában csak az NSCLC diagnosztikájára terjednek ki.

Az NSCLC ellátásának a következőkben ismertetendő általános elvei vonatkoznak a legtöbb szolid tumorra. A korai stádiumú betegség (regionális vagy távoli metasztázisok nélkül) komplett műtéti reszekciója kínálja a gyógyulás legnagyobb esélyét. A sugárterápia és a kemoterápia kínál előnyöket akár függetlenül, akár mint adjuváns terápia a sebészi megoldáshoz. A megfelelő terápia megválasztása elsősorban a tumor terjedésének mértékétől függ. Legszélesebb körben a TNM stádium-beosztási rendszert használják, amely a primer tumor (T), illetve a nyirokcsomó elváltozás (N) és a távoli metasztázisok (M) jelenlétének és kiterjedésének kiértékelésén alapul.

Az FDG-PET a szegényes anatómiai részletek miatt csak korlátozott szereppel rendelkezik a T staging területén. Az olyan paramétereket, mint amilyen pl. a lézió mérete, a lokális invázió vagy a távolság létfontosságú képletektől a legjobban CT segítségével értékelhető. Az FDG-PET kiegészítheti a CT vizsgálatot a malignus mellhártyai folyadékgyülem meghatározásában, az esetleges intralobális szatellita nodulusok kiértékelésében, valamint a daganatos, illetve obstruktív/gyulladásos elváltozások elkülönítésében (Wahl, 2002). A tapasztalat szerint a primer tüdőtumorban észlelhető jelentősen fokozott standard felvételi érték (>10) által jelzett intenzív FDG felvétel kedvezőtlen prognosztikai indikátor, függetlenül a klinikai stádiumtól és a lézió méretétől, valószínűsíthetően a tumor biológiai fokozottan agresszív viselkedése miatt.

A CT és az MRI korlátozottan használható kicsiny mediastinalis nyirokcsomó metasztázisok detektálására. Az FDG-PET felülmúlja a CT-t a mediastinalis staging területén, amely viszont kulcsfontosságú lépés a

kuratív műtéti reszekcióra alkalmas betegek kiválasztásában. Egy közelmúltban megjelent meta-analízisben (Dwamena et al., 1999) a szerzők az FDG-PET alkalmazása esetében 79%-os szenzitivitást és 91%-os specificitást találtak, szemben a CT-vel kapcsolatos 60%-os és 70%-os értékekkel. A 93%-os magas negatív prediktív érték miatt egy negatív pre-operatív vizsgálat fölöslegesé teheti a sebészeti staging elvégzését. Jóllehet az FDG-PET ugyancsak magas pozitív prediktív értékkel (90%) rendelkezik, a PET leletek alapján elvégzett további vizsgálati eljárásokra, így pl. mediastinoscopiás biopsziára lehet szükség a pontosabb stádium-megállapítás érdekében. Egyre több bizonyíték áll viszont rendelkezésre annak igazolására, hogy a PET/CT pontosabb, mint a CT önmagában, a PET önmagában, vagy a PET és a CT vizuális korrelációja (Lardinois et al., 2003). Ezen túlmenően az integrált PET/CT potenciálisan segíthet a definitív sugárterápiára kerülő betegek céltérfogatának precíz körvonalazásában (Ciernik et al., 2003). Ennek révén azután minimalizálható a nem-célszervek sugárterhelése, valamint a mellétalálás kockázata.

Az FDG-PET jól ismert módon képes azonosítani a konvencionális képalkotó eljárásokkal nem detektált távoli metasztázisokat, így előzve meg eleve kudarcra ítélt kuratív terápiás kísérleteket. A nem gyanított távoli metasztázisok rátája akár a 24%-ot is elérheti pre-PET staginggel (Mac Manus et al., 2003). Az FDG-PET pontosabb, mint a csontszcintigráfia a csontmetasztázisok észlelésében, pontosabb, mint a CT a mellékvesei terimék jóindulatú vagy rosszindulatú természetének eldöntésében, valamint pontosabb, mint a CT a májmetasztázisok detektálásában. A PET/CT technológia további előnyt biztosít a CT vizsgálatok alkalmával morfológiai elváltozást nem mutató, de a PET segítségével egyetlen gócos abnormalitás alapján észlelt távoli metasztázisok precízebb lokalizálása terén.

Noha jelenleg még nem áll rendelkezésre kuratív szisztémás terápia az NSCLC relapsusai esetére, lokalizált NSCLC recidívával rendelkező válogatott betegek számára klinikai előnyöket biztosíthat az agresszív regionális terápia. Az FDG-PET pontosabb, mint a CT a poszt-terápiás elváltozások, és a reziduális vagy recidív NSCLC differenciálásában (Hicks et al., 2001). A kezelés után készült FDG-felvétel normalizálódása kedvezőbb prognózisra utaló jelnek tekinthető. Az FDG-PET ugyancsak jóval pontosabb, mint a CT a recidív betegség kiterjedésének értékelése terén. Kimutatták, hogy az FDG-PET vizsgálat következtében relapsus gyanújával (amely agresszív helyi terápiával kezelhető) jellemzett betegek 63%-a esetében volt szükség nagyobb változtatásra az ellátásban 6 hónapot meghaladó idővel a definitív kezelést követően (Hicks et al., 2001).

Korlátozott számban rendelkezésre álló publikált adatok szerint az FDG-PET jól alkalmazható a terápiás válasz és a prognózis értékelésére NSCLC betegekben. Az NSCLC radikális sugárterápiája/kemo-irradiációs terápiája befejezését mintegy 10 héttel követően végrehajtott FDG-PET vizsgálat alapján tapasztalt metabolikus válasz (komplett remisszió, parciális remisszió, válasz-mentesség vagy a betegség progressziója) erőteljes prognosztikai rétegezésre nyújt lehetőséget, amely felülmúlja a CT lehetőségeit (Mac Manus et al., 2002). Ennek komoly kihatásai lehetnek az érintett betegek további ellátási irányának pontosabb kijelölése szempontjából. A neoadjuváns radio-kemoterápia befejezése után, de a lokálisan előrehaladott NSCLC reszekciója előtt daganatválasz kiértékelésére alkalmazott FDG-PET során (Ryu et al., 2002) azt találták, hogy a standard felvétel értékekkel végzett szemi-quantitatív analízisnek jóllehet meglehetősen magas volt a szenzitivitása (88%), de ugyanakkor erősen korlátozott a specificitása (67%) a maradvány elváltozás detektálásában. Ezzel szemben az FDG-PET specificitása volt meglehetősen magas (93%), viszont szenzitivitása csupán korlátozott (58%) a tumor-recidíva kimutatására mediastinalis nyirokcsomókban. A neo-adjuváns terápia körülményei között az FDG-PET pontos szerepének meghatározására egyértelmű, hogy még további vizsgálatokra van szükség.

Colorectalis carcinoma

A vastagbél- és végbélrák a daganatos halálozás második vezető oka az Egyesült Államokban, a vastagbél rosszindulatú daganatainak többsége adenocarcinoma (Jamal et al., 2004). A betegség korai stádiumában potenciálisan gyógyítható műtéti reszekcióval, és az általános 5-éves túlélési rátája 61% (Rohren et al., 2004). A legtöbb korai stádiumú betegben kuratív céllal hajtanak végre műtétet, de a sebészi beavatkozás ugyancsak szignifikáns szerepet játszik az olyan előrehaladott esetekben, ahol szövődmények kialakulásának veszélye áll fenn, ideértve a bélelzáródást, perforációt vagy vérzést. A májmetasztázisok a colorectalis carcinomás betegek mintegy felében figyelhetők meg, és ez is a vezető halálok az ilyen betegek esetében; megjegyzendő még, hogy gyakran a halál idejében csak a májban található metasztázis (Stubbs et al., 2001). Az egyetlen helyre izolált recidívával rendelkező betegek potenciálisan gyógyíthatók további

műtéti reszekcióval és/vagy lokális/ablátív reszekcióval. A nem reszekálható májmetasztázisokkal rendelkező, de extra-hepatikus áttételtől mentes betegek ugyancsak előnyösen kezelhetők olyan regionális intervenciókkal, mint pl. a lokális ablációs terápia, az intrahepatikus arteriális kemoterápia vagy a szelektív belső besugárzásos terápia 90-yttrium mikroszférákkal (Stubbs et al., 2001).

Az FDG-PET jelenlegi szerepe a colorectalis carcinoma pre-operatív diagnózisában vagy iniciális stádium megállapításában nem tisztázott, kivéve azokat az eseteket, amikor hepatikus vagy távoli extra-hepatikus metastázisok megállapításáról van szó (Delbeke et al., 2002). A fokozott fokális FDG felvétel specificitása a malignus elváltozások kimutatására csak korlátozott, mivel a jóindulatú vastagbél adenomatózus polipok vagy gyulladós léziók ugyancsak erőteljesen felveszik az FDG-t. Az invazív terjedés mélységének megállapítására csak kevésbé alkalmas az FDG-PET a T staging során az anatómiai részletek hiányosságai miatt. Az FDG-PET szenzitivitása gyengének tekinthető a regionális nyirokcsomó metastázisok detektálásában, mivel ezek gyakran kicsiny méretűek, illetve szoros közelségben helyezkednek el a nagy fokú FDG felvétellel jellemzett primer tumorhoz. Az FDG akkumulációja magasan specifikus nodális betegségben, ahol 96%-ot is elérő specificitása meghaladja a CT 85%-os értékét (Kostakoglu et al., 2003). Az FDG-PET legnagyobb klinikai haszna az extrahepatikus metastázisok kimutatásában jelölhető meg, mivel a korábban nem gyanított metastatikus betegség detektálása megkímélheti a betegeket a hepatikus áttétek kuratív reszekciójára tett fölösleges kísérletektől (Fong et al., 1999).

Az FDG-PET hasznosnak bizonyulhat olyan ismert vagy gyanított colorectalis carcinoma recidívák kiértékelésében, amelyek reszekálhatóak lehetnek. Az eljárás ugyancsak eredményesen alkalmazható a lokális recidívák elkülönítésére olyan, kezelés utáni elváltozásoktól, mint pl. a műtéti hegesezés és az irradiációs fibrózis. Az FDG-PET segíthet az olyan benignus és malignus elváltozások elkülönítésében, amelyek pl. megnagyobbodott nyirokcsomók formájában manifesztálódnak (Delbeke et al., 2002). A módszer ugyancsak eredményes a tumor-recidívák helyének azonosításában azokban a betegekben, akiknél a carcino-embryonicus antigén (CEA) plazmakoncentrációjának nem megmagyarázott emelkedését észlelik, miközben a konvencionális képalkotó eljárások negatív leleteket eredményeznek (Flanagan et al., 1998). Egy meta-analízis során azt állapították meg, hogy ultrahanggal, CT-vel és MRI-vel összehasonlításban 85%-os vagy annál magasabb specificitása következtében az FDG-PET a leginkább szenzitív nem-invazív leképezési modalitás (Kinkel et al., 2002). Egy másik tanulmányban (Valk et al., 1999) a szerzők azt tapasztalták, hogy egy sor testtáj esetében a teljes-test FDG-PET szenzitívebb, mint a CT a betegség észlelésére, ideértve a májat, a hasüreget, a retroperitoneumot és a medencét, továbbá ugyanolyan szenzitív a tüdőmetasztázisok detektálásában. Egészében véve az FDG-PET szenzitivitása 97% és specificitása 76% (ezen belül a specificitás a máj esetében a 99%-ot és a medence esetében a 98%-ot is eléri) rendelkezik, és colorectalis carcinoma recidívája miatt kivizsgált betegek 29%-a esetében befolyásolja az ellátás további menete során alkalmazott megközelítési mód megváltoztatását (Huehner et al., 2000).

Komplex esetekben a PET/CT technológia ígéretesnek tűnik a staging és restaging pontosságának javítása terén, mivel precízebb anatómiai lokalizálásra nyújt módot, és nagyobb biztonsággal lehet segítségével interpretálni a PET adatokat, amelyre jó példa lehet a peritoneális metastázisok és a vékonybél fiziológiás FDG aktivitás jobb elkülöníthetősége (Wahl, 2004). Korlátozott számú és bizonyító erejű publikált adatok tanúsága szerint a colorectalis carcinomából eredő kemoterápiára jól reagáló hepatikus áttétek FDG felvétele szignifikánsan csökken 4-5 hét kemoterápiát követően (Findaly et al., 1996). Az FDG felvétel azonos szinten maradása vagy fokozódása májmetasztázisokban a recidív daganat életképességével konzisztens (Vitola et al., 1996), és ez az információ potenciálisan felhasználható a további intervenciók irányának megszabása terén.

Lymphomák

A lymphomák a leggyakoribb hematológiai jellegű rosszindulatú elváltozások közé tartoznak (Jamal et al., 2004), amelyek általában olyan szisztémás megbetegedés formájában manifesztálódnak, ahol a műtéti beavatkozásnak csak meglehetősen szerény mértékű terápiás szerepe lehet. A non-Hodgkin lymphomák (NHL) elnevezés a neopláziás folyamatok rendkívül heterogén csoportját jelöli, amelyeknek előfordulási gyakorisága az elmúlt évtizedekben folyamatosan növekvő tendenciát mutat. Az NHL több mint ötször gyakoribb a Hodgkin-kórnál (HD), míg mortalitása egy nagyságrenddel múlja felül utóbbiét (Jamal et al., 2004). A kezelés megtervezése során figyelembe kell venni az NHL progressziójának stádiumát és szövettani differenciáltságának fokát. Agresszív NHL-ben (közepes és magas fokozatú NHL) a fő kezelési

módszer a kuratív szándékkal alkalmazott kemoterápia, míg a viszonylag ritkán előforduló lokalizált betegségtől eltekintve az alacsony fokozatú NHL általában incurabilis; az 5-éves túlélés mintegy 60% (Reske et al., 2002), és a terápia célja elsősorban a tünetek enyhítése, illetve a túlélés meghosszabbítása.

Az FDG-PET erősen szenzitív a klasszikus HD, az agresszív NHL és az alacsony fokozatú follicularis NHL kimutatása terén (Friedberg & Chengazi, 2003). A módszer kevésbé megbízhatóan mutatja ki az indolens NHL olyan viszonylag ritkább típusait, mint pl. a mucosához társuló lymphoma szövetet (MALT [mucosa-associated lymphoma tissue]) (Friedberg & Chengazi, 2003). Az FDG-PET csak esetenként alkalmazható a lymphoma diagnózisára, mivel a leginkább gyanúra okot adó léziók általában közvetlenül biopsziás vizsgálatra kerülnek a szövettani diagnózis megállapítása céljából. Ugyancsak alkalomszerűen FDG-PET vizsgálatra kerülnek a biopszia számára leginkább alkalmas vagy hozzáférhető helyszín megkeresésére. Az FDG-PET ígéretes vizsgáló módszernek látszik a központi idegrendszer primer lymphomájának (általában magas fokozatú NHL a szürkeállományhoz képest magas FDG felvétellel) és a cerebrális toxoplazmosisnak (típusosan nem túl intenzív FDG felvétel jellemzi) az elkülönítése terén AIDS betegekben (Heald et al., 1996).

Kezeletlen lymphoma stádium-megállapításában az FDG-PET szerepéről csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, jelenleg a CT számít továbbra is a standard képalkotó eljárásnak ezen a területen. Jóllehet az FDG-PET maximum kiegészítője, de nem versenytársa lehet a CT-nek, viszont segítségével leküzdhető a CT néhány hiányossága, ideértve a betegség kimutatását normál méretű nyirokcsomókban, valamint a csontvelő, a lép és a máj érintettségének megállapítását.

A nyirokcsomó érintettségének kimutatása terén az FDG-PET diagnosztikai pontossága egyenértékű a CT-vel vagy akár felül is múlhatja azt (Kostakoglu et al., 2003). Az FDG-PET egészében vett szenzitivitása mintegy 15%-kal magasabb a CT-nél, miközben specifitása gyakorlatilag ugyanakkora (Schiepers et al., 2003). Az FDG-PET ígéretes módszernek tűnik a csontvelő érintettség megállapításában, mely területen felülmúlja a CT-t (Buchmann et al., 2001), a gallium szcintigráfiát (Rohren et al., 2004) és a csontvelő szcintigráfiát, sőt egyenértékűnek látszik a csontvelő biopsziával (Buchmann et al., 2001), így az új módszer azzal az előnnyel is bír, hogy segítségével jól vizsgálhatók azok a csont régiók is, amelyek viszonylag távol helyezkednek el azokról a területektől, ahonnan hagyományosan csontvelő mintát szoktak venni hisztopatológiai vizsgálat céljaira. Az FDG-PET vizsgálat a lép lymphomatosus érintettségének detektálása terén felülmúlni látszik mind a CT-t, mind a gallium szcintigráfiát (Kostakoglu et al., 2003; Friedberg & Chengazi, 2003). Az eljárás segítségével nyert többlet információ a lymphoma stádiumbeosztásának módosítását eredményezheti a betegek akár mintegy 10-40%-a esetében is, és e változások mintegy felében kerül sor az alkalmazott terápia módosítására (Schiepers et al., 2003).

Az FDG-PET hasznos felvilágosításokat nyújthat a daganatok életképességéről, ilyen módon segítve elő a hegszövet/tumor nekrosis elkülönítését a maradvány teriméktől az alkalmazott definitív terápia befejezését követően. A kemoterápia utáni recidív terimék magas negatív prediktív értékkel rendelkeznek: az 1-éves betegségmentes túlélés 86% és 100% között mozog; ugyanakkor viszont az FDG-PET pozitív reziduális terimék esetében a kórjóslat sokkal rosszabb: az 1-éves betegségmentes túlélés ideális esetben is mindössze 40%, vagy még annál is lényegesen alacsonyabb (Reske, 2003). Mivel az FDG felvétel nem specifikus a rosszindulatú folyamatokra, ezért lymphomatosus relapsus gyanúja esetén célszerű azt biopsziával is megerősíteni, mielőtt belekezdenének a toxikus *salvage* terápiába. A PET/CT fúziós képek javítják a gócos eltérések karakterizálásának és lokalizálásának megbízhatóságát. Ez igen értékes a megfelelő biopsziás helyek megtalálásában (Schöder et al., 2004), különösen annak gyanújakor, amikor felmerül, hogy egy alacsony fokozatú NHL (ahol az FDG felvétel az alacsony-közepes tartományban szokott lenni) transzformálódik magasabb fokozatú NHL-lé (ahol a betegség által érintett területek egy részénél vagy mindegyikénél kifejezettebb FDG felvétellel lehet számítani).

A közelmúlt egyik lényeges tendenciájaként jelölhető meg az, hogy mind nagyobb és nagyobb érdeklődés övezi az FDG-PET használatát a terápiás válasz kiértékelésére. Egyre több bizonyíték halmozódott fel arra nézve (Schöder et al., 2004; Kostakoglu et al., 2002), hogy az alkalmazott kemoterápia 1-4 ciklusát követően elvégzett időközi FDG-PET vizsgálat pozitív eredménye magas fokú jósló erővel rendelkezik egy esetleges rákövetkező relapsus tekintetében. Hasonlóképpen azon betegek esetében, akik nem reagáltak a kezdeti kemoterápiára, vagy egy eredetileg komoszzenzitív lymphoma relapsusakor a *salvage* kemoterápia után, de az összejt transzplantáció (HDT/SCT) mellett végrehajtott nagy-dózisú kemoterápia előtt állnak, a FDG-PET

vizsgálat pozitív eredménye magas jóslóerővel rendelkezik a betegség esetleges recursusának vonatkozásában (Spaepen et al., 2003). Ugyanakkor a kemoterápiás kúra korai szakaszában vagy a HDT/SCT előtti *salvage* terápia utáni negatív FDG-PET vizsgálati eredmény jól korrelál a rövid-távú betegségmentes túléléssel (Kostakoglu et al., 2002; Spaepen et al., 2003; Schöder et al., 2004).

Nyelőcsőrák

Az oesophagus carcinómája viszonylag ritka, de végzetes kimenetellel járó rosszindulatú daganatos elváltozás, amely férfiakban mintegy háromszor gyakrabban fordul elő, mint nőkben (Jamal et al., 2004). A prognózis nagymértékben függ a daganat stádiumától és annak felismerésére az esetek jelentős részében már csak akkor kerül sor, amikor az már meglehetősen előrehaladott állapotnak felel meg. A lokális és távoli recidívák gyakoriak, következésképpen az 5 éves túlélési arány igen alacsony: mindössze 12% (Wahl, 2002). A gyógyulásra a legtöbb esélyt a daganat komplett műtéti eltávolítása biztosíthatja, amelyet a jelenlegi korszerű klinikai gyakorlatban olyan multimodális ellátás előz meg, mint pl. a neoadjuváns kemoterápiás terápia. A megfelelő terápiás megközelítési mód kiválasztásához kulcsfontosságú a pontos preoperatív staging. A nyelőcső közvetlen szomszédságában elhelyezkedő érintett regionális nyirokcsomók reszekálhatók, míg a távoli áttétek (májban, tüdőben, supraclavicularis vagy truncus coeliacus környéki nyirokcsomókban, csontokban, stb.) jelenléte kizárja a radikális sebészeti beavatkozás lehetőségét (Schöder et al., 2004).

Az FDG-PET szerepe jelenleg még nem tisztázott a nyelőcsőrák kórismézésében. A jóindulatú és rosszindulatú folyamatok elkülönítése gyakran problematikus lehet, mivel fokozott FDG felvételt mutathatnak olyan különféle kórfolyamatok is, mint például az oesophagitis vagy a Barrett-oesophagus (Rohren et al., 2004). A PET az invazív terjedés mértékének meghatározása szempontjából nem biztosít megfelelő felbontóképességet a primer tumor kielégítő T staging-jéhez. Erre a célra leginkább a preoperatív endoszkópos ultrahangvizsgálat bizonyulhat a legalkalmasabbnak, de mivel ez nem minden esetben áll rendelkezésre vagy kivitelezhető, ezért gyakran az ilyen típusú információra csak a műtét során derül fény (Rohren et al., 2004). A kis méretű perioesophagealis nyirokcsomók kiértékelésére a leginkább szenzitív eszközök a CT és az endoszkópos ultrahang vizsgálat kombinációja látszik (Lerut et al., 2000). A nyirokcsomó staging továbbra is megmarad olyan multimodális feladatnak, melyben egyaránt szerepet kaphatnak képalkotó eljárások, minimálisan invazív sebészeti beavatkozás és az intraoperatív staging (Whyte, 2001).

Az FDG-PET a konvencionális képalkotó eljárásoknál pontosabb módszernek tekinthető a távoli metasztázisok detektálása terén, ahol szenzitivitása 70% és 100% között mozog, specificitása pedig 93% és 96% között. Bizonyos meghatározott régiókban, így az agyban és a tüdőben, a kisebb méretű metasztázisok jobban észlelhetők CT, mint PET segítségével (Wahl, 2002). Ugyanakkor viszont a PET a betegek mintegy 10-30%-ában képes azonosítani olyan távoli metasztázisokat (Kostakoglu et al., 2003), amelyeket konvencionális vizsgálatokkal nem sikerült kimutatni, míg a PET vizsgálat révén számos esetben kizárható a metasztatikus betegség jelenléte olyankor, amikor a hagyományos módszerekkel abnormálisnak tekinthető lelettel állunk szemben. Mindent egybevetve az FDG-PET által feltárt információk a betegek kb. 22%-a esetében gyakorolnak befolyást a sebészeti ellátásukra (Kostakoglu et al., 2003).

Fej és nyaki carcinomák

A meglehetősen heterogén csoportot képviselő fej és nyaki daganatok viszonylag nem gyakoriak, a felnőtt korú populáció rákos daganatainak mintegy 5%-át teszik ki (Kostakoglu & Goldsmith, 2004). A fej és nyak rosszindulatú elváltozásainak túlnyomó többsége a nasopharynx, oropharynx, szájüreg és larynx (HNSCC) pikkelysejtes carcinómája. Az FDG-PET alkalmazásának hasznosságáról szóló adatok jelentős többsége a HNSCC-re vonatkozik. A HNSCC relatíve ritkán (>5%) ad távoli metasztázisokat (Lowe & Stack, 2003), a prognózis elsősorban a daganat szövettani stádiumától és a nyirokcsomók érintettségétől függ (Ak et al., 2000). A HNSCC korai stádiuma az esetek túlnyomó többségében jó eredményekkel és hasonló gyógyulási rátákkal kezelhető akár sebészi úton, akár sugárterápiával (Kostakoglu & Goldsmith, 2004). Az előrehaladott stádiumban lévő HNSCC általában multimodális terápiát igényel, így műtéti beavatkozást, kemoterápiát és/vagy sugárkezelést. A recurrens vagy második primer tumorok kialakulásának magas kockázata miatt az előrehaladott fej és nyak carcinómában szenvedő betegek egészében vett hosszú távú túlélése mindössze kb. 40%-osra tehető (Ak et al., 2000; Kostakoglu & Goldsmith, 2004).

Az esetek mintegy 5%-ában a betegek a nyaki nyirokcsomók metasztatikus carcinomájával jelentkezik és a primer tumor a standard technikákkal (CT, MRI, endoszkópos vizsgálat, random izombiopsziák) általában nem azonosítható (Lowe & Stack, 2003). Amennyiben a primer tumort nem sikerül lokalizálni, általában a fej és nyak intenzív sugárkezelésére szokott sor kerülni. Ha viszont sikerül azt lokalizálni, rendszerint műtéti beavatkozást vagy irányított besugárzást hajtanak végre. Szakirodalmi adatok alapján megállapítható, hogy az FDG-PET a korábbiakban ismeretlen primer daganatot az esetek mintegy 20-50 százalékában képes azonosítani (Lowe & Stack, 2003). Ellenben amennyiben a primer tumor kicsiny méretű vagy regrediált a terápia előtt, úgy egyáltalában nem vehető biztosra, hogy kimutatható lesz FDG-PET segítségével.

Jóllehet az FDG-PET szenzitív eljárásnak tekinthető a primer HNSCC kimutatása szempontjából, még sem bír jelentősebb szereppel a műtéti tervezéshez szükséges T staging területén, mivel pillanatnyilag még nem alkalmas az olyan fontos anatómiai részletek feltárására, mint példáulnak okaért a szomszédos képletekre történt ráterjedésének pontos foka, illetve közelségének pontos mértéke egyes életfontos struktúrákhoz. Az FDG-PET az anatómiai képalkotó eljárásokkal egyenértékű vagy felülmúlja azokat a nyirokcsomó metasztázisok kimutatásában: ezen a téren a jelenleg rendelkezésre álló vizsgálómódszerek közül a legmagasabb szenzitivitással (90%) és specificitással (94%) rendelkezik (Adams et al., 1998). Az FDG-PET segíthet felderíteni a metasztatikus betegség jelenlétét akár 0,6 cm-es legnagyobb átmérőjű, valójában normál méretű nyirokcsomókban is.

Mivel viszonylag ritkán fordulnak elő távoli metasztázisok a HNSCC kórisméjének felállításával egyidejűleg, ezért csak kevés olyan klinikai vizsgálat történt, amelynek homlokterében az FDG-PET szerepének meghatározása állt volna a nyaki nyirokcsomóláncban túl elhelyezkedő távoli metasztázisok detektálásában. Mindazonáltal léteznek arra utaló adatok, hogy az eljárásnak potenciális haszna lehet bizonyos okkult távoli áttétek kimutatásában, különösen előrehaladott HNSCC betegek esetében, akiknek mediastinalis nyirokcsomói érintettek. Vannak arra utaló tapasztalatok is, hogy a teljes-test FDG-PET ugyancsak komoly jelentőséggel bírhat az esetleges szinkron primer tumorok diagnózisa terén (Kostakoglu & Goldsmith, 2004). Megállapítható továbbá, hogy a terápia megkezdése előtt magas FDG felvételt mutató primer tumorok észlelése a betegek egy olyan kedvezőtlenebb kórjólattal rendelkező alcsoportját azonosíthatja, akiknek esetében indokolttá válhat egyfajta agresszívabb terápiás megközelítés alkalmazása.

Minden fej és nyaki carcinomában szenvedő beteg esetében magas a tumor recidíva kockázata, amely az esetek túlnyomó részében a HNSCC primer kezelését követő első 24 hónap folyamán szokott bekövetkezni és a visszaeső betegek mindössze egyötödének túlélése haladja meg az 1 évet (Lowe & Stack, 2003). Ezért az esetleges recidívák korai kimutatása rendkívül nagy jelentőséggel bír a szükségessé váló *salvage* terápia mihamarabbi megkezdése szempontjából. A szöveti struktúráknak a végrehajtott műtéti beavatkozás és a sugárterápia után következményes torzulásai nagymértékben korlátozzák az anatómiai képalkotó eljárások (CT vagy MRI) lehetőségeit a daganatos recidívák korai detektálása terén. Ebben a vonatkozásban az FDG-PET specificitása (75%-100%) lényegesen felülmúlja a CT vagy az MRI (50%-57%) hasonló mutatóit, miközben a három modalitás szenzitivitása nagyjából egyenértékűnek tekinthető (Kostakoglu & Goldsmith, 2004). Az FDG-PET ugyancsak jól alkalmazhatónak tűnik a neoadjuváns kemoterápiára adott válasz monitorozására előrehaladott HNSCC betegek esetében (Lowe et al., 1997). Előzetes adatok alapján arra lehet következtetni, hogy a közelmúltban bevezetett PET/CT technológia jelentősen javítani képes a leképezés interpretálását és rendelkezik azzal a potenciállal, hogy a diagnosztikai pontosság terén felülmúlja az önmagában alkalmazott PET vagy CT teljesítményét (Goerres et al., 2004).

Melanoma malignum

A melanosarcoma a bőr rosszindulatú daganatainak leginkább agresszív formája, amelynek incidenciája az utóbbi évtizedekben folyamatos és progresszív emelkedést mutat, valószínűsíthetően az ultraibolya sugárzás káros spektruma ellen védő ózonpajzsot ért környezeti károsító hatások következtében (Jamal et al., 2004). A melanoma korai stádiumában a legfontosabb prognosztikai tényező a tumor vertikális magassága (Breslow vastagság), az 1 mm-t meghaladó regionális és távoli metasztázisok progresszívan fokozott kockázatával (Steinert, 2002). A kórjólát szignifikánsan kedvezőtlenebb nyirokcsomó áttétek (5 éves túlélés: 49%), illetve távoli áttétek (5 éves túlélés: 18%) kialakulása esetén (Steinert, 2002). A kuratív megoldásra a legjobb esélyt a primer melanoma és/vagy a regionális nyirokcsomó metasztázisok komplett műtéti reszekciója kínálja, míg kiegészítésként alkalmazhatók immunterápiát, sugárkezelést, illetve kemoterápiát,

mindazonáltal a távoli metasztázisok jelenlétével jellemzett betegeket a jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségek mellett általában inkurábilisnek szokták tekinteni.

Mivel a melanoma általában bőrlézió és így viszonylag egyszerűen és könnyen lehet belőle hisztopatológiai vizsgálatok céljaira biopsziás mintát nyerni, ezért az FDG-PET nem játszhat különösebb szerepet a primer melanoma diagnosztikájában. A módszer szerepe ugyancsak alárendelt a primer melanoma T stádiumának meghatározásában, amelyre alkalmasabb a biopsziával vagy sebészi kimetszéssel nyert vizsgálati anyag megtekintése. Ami az N staging szempontjait illeti, mind az FDG-PET, mind az egyéb noninvazív képalkotó modalitások (CT vagy MRI) klinikailag lokalizált melanomában szenvedő betegek esetében meglehetősen érzéketlenek az okkult regionális nyirokcsomó metasztázisok detektálása terén az ilyen áttétekben található kicsiny daganatos térfogat miatt. Az ilyenfajta diagnózisra a leginkább ajánlható módszer a lymphatic mapping és ún. „őrszem” (*sentinel*) nyirokcsomó biopsziás eljárás (intradermális technécium-99 alapú radiotracer, intradermális kék festék, illetve intraoperatív kézi gamma szonda alkalmazásával), mivel ez egyrészt biztonságosan hajtható végre, másrészt igen pontosnak tekinthető: 94%-os szenzitivitás mellett specificitása elérheti a 100%-ot is (Wagner et al., 1999).

A melanoma számos helyre adhat metasztázisokat, köztük olyan, viszonylag ilyen szempontból szokatlan szervekbe, mint pl. a lép, az epehólyag, vagy a kültakaró. Amennyiben sebészi beavatkozásra kerül sor, a metasztázisok precíz számának és elhelyezkedésének ismerete igen fontos a műtéti terv elkészítése szempontjából. Az FDG-PET legfőbb értéke a metasztatikus betegség kiértékelésében jelölhető meg, így a reszekálhatónak gondolt és ismert módon vagy gyanítottan metasztázissal rendelkező betegek műtét előtti stádium megállapításában. Általánosságban leszögezhető, hogy a metasztázisok jelenlétének és kiterjedésének detektálása terén az FDG-PET pontosabb, mint a konvencionális képalkotó eljárások, ideértve a CT vizsgálatot is. Ugyanakkor kétségtelen az is, hogy a CT szenzitívebb a kisméretű tüdőmetasztázisok kimutatására, míg az agyi áttétek detektálása szempontjából mind a CT, mind az MRI felülmúlja az FDG-PET módszert (Rinne et al., 1998; Tyler et al., 2000; Segall et al., 2003). Az FDG-PET viszont minden más testtájék esetében szenzitívebb (94%-100%), mint a CT és specificitása (83%-96%) sem alacsonyabb. Különösen igaz ez a musculocutan, lymphoglandularis, illetve hasüregi elhelyezkedésű áttétekre. A betegség klinikai III. stádiumában lévő betegek mintegy 15%-ában az előre nem gyanított abnormalis PET leletek változtatásokat tesznek indokolttá az ellátás menetében (Tyler et al., 2000).

A melanomás betegek esetében végrehajtott restaging szempontjából, illetve az ilyen betegek utánkövetésében az FDG-PET pontossága lényegesen felülmúlja a konvencionális képalkotó eljárásokat: mind szenzitivitása (92% kontra 56%), mind specificitása (94% kontra 45%) jóval magasabb azokénál (Rinne et al., 1998). A közelmúltban bevezetett PET/CT technológia segítségével nyílik a PET által kimutatott rendellenességek pontos lokalizációjára, melynek segítségével az ellátás menetét érintő olyan döntések hozhatók, amelyek a további képalkotó vizsgálatok vagy biopszia végrehajtásával kapcsolatosak, illetve az alkalmazandó terápiát érintik (Schöder, 2004).

Emlőrák

Az emlőrák a nők esetében leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganatos elváltozás (Jamal et al., 2004), amelynek lokalizált formája esetében ma már meglehetősen magas túlélési rátával lehet számolni (5 éves túlélés: 96%). A túlélési esély azonban jelentősen csökken regionális vagy távoli metasztázisok jelenléte esetén. A pontos staging rendkívül fontos a prognózis és az optimális terápiás megközelítési mód kiválasztása szempontjából. A terápia céljaira többféle terápiás modalitás áll rendelkezésre, de a komplett műtéti reszekció kínálja a legjobb esélyt a gyógyulásra, míg a kemoterápia, a hormonális terápia és a sugárkezelés adjuváns vagy palliatív szerepet tölt be.

Az okkult emlőrák szűrésére jelenleg elfogadott módszer a mammográfia, míg az FDG-PET korlátozott térbeli feloldóképessége és jelentős költségei következtében nem játszik meghatározó szerepet a mamma carcinoma diagnosztikájában (Whitman, 1999). Bizonyos körülmények fennállásakor, így magas denzitású emlőszövetek, emlő implantátumok, korábbi műtéti beavatkozás vagy sugárkezelés esetében a módszer segítséget nyújthat a nem tapintható benignus és malignus elváltozások elkülönítésében. A rosszindulatú eltérések vonatkozásában a PET meglehetősen szenzitív (66% és 96% között) és specifikus (83% és 100% között). Az ál-pozitív FDG-PET vizsgálati eredmények viszonylag ritkák, néha mastitis vagy fibroadenoma esetében szoktak előfordulni (Avril et al., 2000). Ál-negatív FDG-PET leletekre lassan növekedő vagy jól

differenciált tumorok (mint pl. tubularis carcinomák, *in situ* ductalis carcinomák, illetve lobularis carcinomák) esetében lehet számítani. Nincs kizárva, hogy a jövőben a dedikált PET és röntgensugaras mammográfiás egységekkel az emlőrák hatékonyabb detekcióját lehet majd elérni, mint a jelenlegi mammográfiás módszerekkel (Murthy et al., 2000).

Az FDG-PET meglehetősen szenzitív (79%-100%) és specifikus makroszkópos (1-2 cm-es méretű) hónaljli nyirokcsomó érintettség esetén. Az FDG-PET lényegesen pontosabb, mint a CT az emlő belsejében elhelyezkedő nyirokcsomó metasztázisok kimutatása tekintetében (Eubank et al., 2001). Ugyanakkor viszont a módszer lényegében inszenzitív a mikroszkopikus góccokra nézve és ezért nem helyettesítheti a lymphoscintigráfiát és a sentinel nyirokcsomóból történő mintavételt (Rohren et al., 2004). A hónaljüregi nyirokcsomókon túl elhelyezkedő távoli metasztázisok kimutatása terén az FDG-PET általában felülmúlja a konvencionális képalkotó technikákat. A CT vizsgálathoz képest az FDG-PET nagyobb szenzitivitással és specificitással rendelkezik a mediastinalis nyirokcsomók, illetve a csont- és májgátétek vonatkozásában, továbbá ugyanolyan a specificitása a tüdőmetasztázisok tekintetében. Az FDG-PET felülmúlja a csontszcintigráfiát az osteolyticus emlőrák metasztázisok detektálásában, amelyek kedvezőtlenebb prognózissal járnak. Ezzel szemben az osteoblastos metastasisok alacsonyabb metabolikus aktivitást mutatnak és gyakran kimutathatatlanok FDG-PET segítségével (Cook et al., 1998).

A loko-regionális és távoli recidívák gyakran fordulnak elő korábban emlőrák miatt kezelést kapott nőbetegekben. A mamma carcinoma relapsusát követően a decursus a betegség kiterjedtségétől és a daganat agresszivitásától függ. A staging pontossága igen fontos a terápia megtervezésének szempontjából. Általában szisztémás terápiát alkalmaznak, de az izolált loko-regionális betegség vagy limitált metasztatikus léziók ugyancsak kezelhetők műtéti úton vagy sugárterápiával. A teljes-test FDG-PET nagymértékben pontos módszer az emlőrák restaging szempontjából. Az FDG-PET tisztázhatja a fizikai vizsgálat és a keresztmetszeti leképezés által kapott nem egyértelmű leletet, így például segíthet elkülöníteni a posztoperatív vagy posztirradiációs axilláris hegesedést az axilláris recidívától. Az FDG-PET érzékenyebb, mint a CT a daganat loko-regionális és mediastinalis nyirokcsomóra terjedésének detektálásában (Eubank et al., 2002). Egy az Egyesült Államokban a beutaló orvosok körében elvégzett felmérés azt mutatta, hogy az FDG-PET lényeges befolyást gyakorol az emlőrákos betegek ellátására, az esetek több mint 30%-ában befolyást gyakorolva mind a stádiumbeosztásra, mind a betegek ellátására (Yap et al., 2001).

Az FDG-PET ígéretesnek tűnik a kemoterápiára adott terápiás válasz előrejelzése terén, különösen a lokálisan előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek műtét előtti neoadjuváns kemoterápiájakor. Az ilyen betegek esetében magas a loko-regionális recidiva kockázata és általában eléggé kedvezőtlen a kórjóslat. A kemoszenzitivitás felmérése támogathatja a dózis-intenzív preoperatív kemoterápia folytatására irányuló döntés meghozatalát (Schelling et al., 2000). A nonresponderek esetében mindazonáltal javulhat a túlélés alternatív és/vagy prolongált kemoterápiás kúra alkalmazásakor (Smith et al., 2000). A terápiás válasz (az FDG felvétel csökkenése) bármely értékelhető tumor tömeg csökkenést megelőzően megállapítható. Előzetes adatok alapján arra lehet következtetni, hogy az első kemoterápiás kúrát követően az FDG-PET a komplett patológiás választ 90-100%-os szenzitivitással és 74-85%-os specificitással képes előrejelezni (Schelling et al., 2000; Smith et al., 2000). Ezen túlmenően bizonyos megfigyelések alapján úgy tűnik, hogy az előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek tamoxifen terápiájának megkezdése után 7-10 nappal egyfajta „metabolikus fellángolás” vagy megnövekedett FDG felvétel bekövetkezése előre jelezheti, hogy kik lesznek azok a betegek, akik jól fognak reagálni a hormonterápiára (Dehdashti et al., 1999).

Pajzsmirigyrák

A pajzsmirigyrák nem tartozik a leggyakoribb rosszindulatú daganatos elváltozások közé: az újonnan kórismézett neopláziás folyamatok megközelítőleg 1%-át teszi ki (Sherman, 2003). Ezek túlnyomó többsége (95%) tüszősejtekből származik és legnagyobb részük differenciált pajzsmirigy carcinoma (papillaris, follicularis, illetve ezek variánsai), míg nagyon ritkán fordulnak elő anaplasticus (differenciálatlan) daganatok. A pajzsmirigyrákok differenciált alakjai általában megtartják thyreoglobulin (TG) szintetizáló és/vagy jódkumulációs képességeiket (McDougall et al., 2003). A differenciált thyreoid daganatok prognózisa általában meglehetősen jónak tekinthető, hosszú távú túlélésük még 20 évnél is meghaladhatja a 80%-ot (Shaha et al., 1996). A Hürthle-sejtes carcinoma jöllehet ritka, de rendkívül agresszív follicularis sejtes variáns, amelyet gyenge fokú jódfelhalmozás jellemez és magasabb a kockázata a távoli áttéteknek, itt a 20-

éves túlélés már csak 65%-os (Lowe et al., 2003). Az anaplasticus pajzsmirigyák prognózisa nagyon kedvezőtlen: az átlagos túlélési időt mindössze hónapokban lehet mérni (McDougall et al., 2003). A pajzsmirigyák mintegy 5%-a parafollicularis sejtekből ered (medulláris carcinomák), ezen kívül léteznek olyan neuroendokrin daganatok, amelyek calcitonint választanak el és nem akumulálnak jódot.

Differenciált pajzsmirigy carcinoma esetében a totális thyreoidectomia általában az előnyben részesítendő sebészeti beavatkozás. Nagyobb méretű, invazív természetű, vagy áttéteket adó betegség esetén I-131-gyel végzett posztoperatív ablációs terápiát lehet végezni a betegség maradvány góccinak felszámolására. A betegek élethosszig tartó thyroxin suppressióra szorulnak a hyperthyreosis megelőzése, valamint a carcinoma növekedésnek pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) általi stimulációjának minimalizálása érdekében. A betegség visszatérése vagy metasztázálása esetére az I-131 terápián túlmenően szóba jöhet még további műtét, sugárkezelés, illetve alkalomadtán kemoterápia alkalmazása is (Sherman, 2003).

Az FDG-PET jelenleg sem játszik komolyabb szerepet a pajzsmirigyák diagnózisában és az is valószínűtlennek tűnik, hogy a jövőben elsődleges szerepet kaphatna a betegség diagnózisában vagy stádiumának meghatározásában. Nem minden rosszindulatú pajzsmirigy lézió mutat magas FDG felvételi hajlandóságot, ezzel szemben viszont néhány benignus elváltozás, mint például az autonóm nodulusok vagy a thyreoiditis megnövekedett FDG felvételt mutathat. Amennyiben eredetileg más okból elvégzett FDG-PET vizsgálat esetén véletlenül fokálisan megnövekedett FDG felvétel látható a pajzsmirigyben, úgy felvetődhet egy második primer tumor gyanúja, amely a malignitás kizárása érdekében további kivizsgálást igényel.

A differenciált pajzsmirigyák általában lassan szokott progrediálni, így még a metasztatikus betegségben szenvedők túlélése is években mérhető. Differenciált thyreoid carcinoma gyanúja esetén az I-131 scan a fő képalkotó modalitás. Jóllehet e módszer specificitása igen magas (99%-100%), a recursusoknak csak egy viszonylag szerényebb hányada (a papillaris carcinomák 50-60%-a és a follicularis carcinomák 64-67%-a) veszi fel nagyobb intenzitással a jódot (Schluter et al., 2001). A gyanítottan recurrens thyreoid carcinomában szenvedő betegek ellátásában komoly dilemmát okozhat az az eset, amikor a szérum TG koncentrációja fokozott, viszont a diagnosztikus teljes-test I-131 scan eredménye negatív. Meg lehet próbálni ilyenkor az I-131 magasabb dózissal (>100 mCi), amely fokozhatja a teljes-test scan szenzitivitását és felszámolhatja a mikroszkópos daganatos lerakódásokat (Kinder, 2003), ez a megközelítési mód azonban sok beteg számára nem kielégítő. Amennyiben lokalizált jód-negatív betegséget sikerült azonosítani, a daganatos recidívák felszámolására műtéti eltávolítást vagy fókuszált besugárzást lehet alkalmazni. Számos potenciálisan hasznos egyéb funkcionális képalkotó technika állhat még rendelkezésre, így többek között a thallium-201, a technécium-sestamibi, vagy az indium pentetreotid, azonban alkalmazhatóságuknak korlátokat szab egyrészt a hasúri szervek kimagaslóan nagy fiziológiás felvétele, másrészt pedig alacsony térbeli felbontóképességük.

Az FDG-PET ígéretesnek tűnik a jód-negatív pajzsmirigy carcinomák loko-regionális és szisztémás detektálása és lokalizálása terén. Az FDG-PET kiegészítője lehet az I-131 szcintigráfiának, mivel úgy tűnik fordított arányosság áll fenn a jód felvételi hajlam és a glukóz metabolizmus között (Moog et al., 2000). Általában a magasabban differenciált pajzsmirigy carcinoma inkább hajlamos az I-131 koncentrálására és az FDG-ére nem, míg a kevésbé differenciált pajzsmirigyák az FDG felvételére, és nem a radioaktív jódra (Wang et al., 2000). Az FDG-PET szenzitivitására (69% - 94%) és specificitására (42% - 94%) meglehetősen változatos adatokat ad meg a vonatkozó szakirodalom (Chung et al., 1999; Schluter et al., 2001; Yeo et al., 2001) a recurrens differenciált thyreoid carcinoma detektálása terén. Valószínűsíthető, hogy az ilyen elváltozásokban szenvedő betegek jelentős hányada esetében kell változtatásokat végrehajtani ellátásukban a kapott FDG-PET leletek eredményeképp (Schluter et al., 2001; Helal et al., 2001).

A konvencionális nukleármedicinához tartozó eljárások és a pozitron emissziós tomográfia összehasonlítása

Általános ismeretek

Mindkét módszer radiofarmakonok vagy radiotracerek (radioaktív izotópokkal megjelölt vegyületek) alkalmazásával jár. Diagnosztikai célokra a különféle fiziológiás vagy patológiás folyamatokban szofisztikált képalkotó rendszereket használnak a sugárnyomjelzők detektálására. Ezekben a funkcionális leképező modalitásokban hiányoznak azonban a finomabb anatómiai részletek. Mindkét módszer az esetleges kóros eltéréseket annak alapján mutatja ki, hogy a radioaktív nyomjelző felvétele eltér magában az elváltozásban, illetve a környező normál szövetekben. Egy adott lézió detektálhatósága függ magának az elváltozásnak a méreteitől (parciális térfogat effektus), a radiotracer affinitásának fokától, valamint a háttér aktivitás intenzitásától.

A diagnosztikai nukleáris képalkotó eljárásokban a technécium-99m (Tc-99m) a legelterjedtebben használt radioaktív izotóp. A Tc-99m kereskedelmi forgalomban kapható kitékhez adják hozzá a konvencionális nukleármedicinában használatos különféle radiotracerek preparálásához. Az izotóp felezési ideje 6 óra és bomlása során 140 keV energiájú gamma-sugár emittálásával Tc-99 keletkezik. A standard gammakamerákat ezeknek a fotonoknak a detektálására optimalizálják dinamikus, planáris vagy tomográfias üzemmódokban. Az ilyen fotonokat nem lehet konvencionális optikai rendszerek használatával fókuszálni, hanem e helyett a képalkotó elektronika elé egy kicsiny lyukak rendszerével ellátott ólomlemezt (kollimátor) helyeznek el, hogy az észlelést a kristálydetektor felszínére csaknem merőlegesen beeső fotonokra korlátozzák.

A PET eljárás során leggyakrabban alkalmazott radioaktív izotópokat speciális részecskegyorsítóknak (ciklotron) állítják elő. Ezeket azután biológiai molekulákba inkorporálják az emberi szervezetben lejátszódó különböző élettani vagy kóros folyamatok leképezése céljából. Mivel ezeknek az izotópoknak a magjában többlet proton helyezkedik el, ezért radioaktív bomlásuk folyamán pozitronokat (pozitív töltésű elektronok, melyek az antianyag egy megjelenési formáját képezik) bocsátanak ki. A pozitronok gyorsan találkoznak elektronokkal, melyekkel ütközve megsemmisítik egymást (annihiláció) és tömegük 2 egymással 180° szögben haladó gamma-sugár formájában energiává alakul. A modern PET képalkotó berendezések az annihilációs fotonok ezen 511 keV párjainak csaknem szimultán detektálására optimalizálják, innen az „elektronikus kollimáció” koncepciója.

Az egyenletes gyengítés (a gyengülés az elnyelődés vagy szóródás útján bekövetkezett foton veszteségre utal) és gyengülés korrekció megvalósítása a leggyakrabban úgy történik, hogy egy külső pozitron emittáló forrást szerelnek fel a PET leképező rendszerre. A közelmúlt egyik fejleménye egy számítógépes tomográf (CT) szkennel és egy PET kamera kombinációjának alkalmazása ugyanazon hordozóállványon (PET/CT), amelynek segítségével lehetővé válik a PET adatok anatómiai ko-regisztrációja a CT adatok segítségével, illetve az utóbbi eljárással nyert információk felhasználására a sugárgyengülés korrekciója céljából. A konvencionális nukleármedicinához tartozó eljárásokkal összehasonlításban a PET nagyobb felbontóképességgel rendelkezik, azaz szubcentiméteres (akár 7-8 mm-es kiterjedésű) léziók jellemzésére is képes, sőt, még akár ennél kisebb léziók is detektálhatók az eljárással, jóllehet kevésbé megbízható módon. Itt érdemes felhívni a figyelmet arra is, hogy a PET képalkotó rendszereket nagyenergiájú gamma-sugarak érzékelésére tervezik és nem magukra a pozitronokra.

A klinikai onkológiában leggyakrabban alkalmazott radiofarmakon a 2-dezoxi-2-(Fluor-18)fluoro-D-glukóz (FDG), amely tulajdonképpen egy olyan glukóz analóg, melyben az egyik hidroxil-csoport helyén egy F-18 atom helyezkedik el. Az F-18 fizikai felezési ideje 110 perc, ami elegendően hosszú ahhoz, hogy a szintetizált FDG kereskedelmi elosztásra kerüljön. Az egyéb pozitron emittáló radioaktív izotópok közé tartozik egyebek között az oxigén-15 (O-15; felezési idő: 2 perc), a nitrogén-13 (N-13; felezési idő: 10 perc), és a szén-11 (C-11; felezési idő: 20 perc).

A gallium szcintigráfia és az FDG-PET összehasonlítása

Csak viszonylag kevés olyan publikált vizsgálat áll rendelkezésre, amely közvetlen összehasonlításról számol be a gallium-67 szcintigráfia (GS) és az FDG-PET között. Noha mind az FDG, mind a gallium-67 a

daganatok életképességét jól kimutatni képes ágens, az FDG-PET rendelkezik bizonyos előnyökkel, jöllehet alkalmazásának korlátokat szabnak magasabb költségei és szerényebb hozzáférhetősége. Amennyiben az hozzáférhető, akkor az FDG-PET a nemzetközi gyakorlatban általában jól helyettesíti a GS-t a lymphoma kiértékelésében, mivel eredményesen lép túl annak számos korlátján. Itt említhető meg egyebek között az a körülmény, hogy a GS-sel szemben az FDG-PET csak egynapos eljárás (előbbi 2-7 napot vesz igénybe), jobb térbeli felbontóképességgel rendelkezik (Even-Sapir et al., 2003), valamint sokkal kisebb sugárterhelést (kb. 10 mSv szemben a standard GS 44 mSv értékével) jelent a betegek számára (Spaepen et al., 2003). Az FDG-PET lényegesen több nodális és extranodális helyszínt azonosít és segít kizárni a betegség jelenlétét a thoraxban észlelt benignus poszt-terápiás parahiláris gallium felvétel esetén (Bar-Shalom et al., 2003).

Az FDG-PET szkenneléssel végzett daganat leképezés biológiai alapjai

Az FDG-PET leképezés a malignizálódott sejteknek azt a jól ismert tulajdonságát használja ki, hogy ezekben a membrán glukóz transzporterek (mint pl. az inzulin-dependens Glut-1 transzporter) túlzott expressziója következtében fokozódik a glikolitikus metabolizmus és ugyancsak magasabb szinten expresszálódnak a glukózanyagcserében kulcsfontosságú enzimek (pl. a hexokináz II, amely a glukóz foszforilálását végzi). Mint glukóz analóg, az FDG a sejtmembránon keresztül glukóz-transzporter proteinek segítségével kerül felvételre és a sejtbe, majd ezt követően enzimatiikus úton hexokinázok foszforilálják. A glukóz-6-foszfáttól eltérő módon az FDG-6-foszfát alacsony hatékonysággal metabolizálódik tovább, és így egyfajta „csapdába” ejtődik a sejtben belül, amely lehetővé teszi detektálását képalkotó berendezéssel. A szóban forgó „metabolikus csapdázás” (metabolic trapping) alól a legfőbb kivételnek a máj számít, ahol foszfatáz enzimek magas aktivitási szinten defoszforilálják az FDG-6-foszfátot, aminek eredménye az FDG gyors kiürülése a májból.

Normál FDG eloszlás

Lényegében az FDG-PET működésének alapja az, hogy feltérképezi a glukóz metabolizmus megoszlását az emberi szervezetben, amelynek főbb jellegzetességei a következőkben foglalhatók össze. Intenzív fiziológiás glukóz felvétel tapasztalható az agyban, amely obligát módon glukózt használ fel energiaforrásként. A szívizom glukóz felvétele igen intenzív jóllakott állapotban és változó az éhezéssel állapotban a zsírsav metabolizmus során keletkező glukóz mennyiség függvényében, amely típusosan a 12 óra időtartamot meghaladó éhezést követően nyer nagyobb jelentőséget. Elegendően hosszú ideig tartó koplalás után a myocardialis jel hasonlónak válik a mediastinalis vér-pooléhoz. Az FDG változatlanul ürül ki a vizelettel, ezért a beteg az injekció és a leképezés közötti időben nem ürít, akkor intenzív aktivitás látható a hólyagban. Az emésztőtraktus területén a gyomor és a vastagbél aktivitása nagyobb, míg alacsonyabb szintű FDG-felvétel körvonalazza a májat, a lépét, a veséket és az olyan jelentősebb csontvelőtartalmú csontokat, mint pl. a csigolyatestek és a medencecsontok. Prominens FDG felvétel jellemzi a parapharyngealis és tonsillaris lymphoid szövetek, míg általában alacsonyabb szintű felvétel észlelhető a gégeizomzatban. A végtagok izmainak glukóz felvétele változó mértékű.

A betegek előkészítése a vizsgálathoz

Az eljárás elvégzése előtt 4 óras vagy annál hosszabb ideig tartó koplalásra van szükség, melynek során a beteg csak vizet vagy kalóriamentes italokat fogyaszthat a hidratáció biztosítására és a diurézis elősegítésére. A vérglukóz-szintet ellenőrizni kell, és annak értéke lehetőleg nem szabad, hogy meghaladja a 130 mg/dL. A magas vércukorszint csökkentheti az FDG felvételt daganatokban és ronthatja a képminőséget, így adott esetben módosítani kell az eljárás menetét akkor, ha a beteg glukóz koncentrációja meghaladja a 200 mg/dL értéket. Amennyiben a közelmúltban szénhidrátfogyasztására vagy exogén inzulin adására került sor, a magasabb széruminzulin szintek excesszív FDG felvételt eredményeznek az izmokban, amely ugyancsak rontja a kép minőségét. A betegnek kerülnie kell az erőteljes fizikai aktivitást az FDG injekció előtt legalább egy nappal, és relaxált állapotban kell lennie az FDG injekció beadása utáni felvételi fázisban a radiotracer fiziológiás izomfelvételének minimalizálása céljából. A diuretikus készítmények és/vagy hólyagkatéterezés alkalmazása a vizeletaktivitás csökkentésére vagy kiküszöbölésére részben a klinikai kontextustól, részben lokális preferenciáktól függ.

A vizsgálat és a leggyakrabban alkalmazott radiofarmakon, az FDG alkalmazásának relatív ártalmatlanságáról az USA 80.000 feldolgozott vizsgálatra vonatkozó, igen megnyugtató adatai rendelkezésre állnak.

A PET-tel kapcsolatos hazai szükségletek, azok lehetséges tervezése a nemzetközi tapasztalatok tükrében

A bizonyítékokon alapuló orvoslás és az egészségügyi technológia-elemzés szempontjainak érvényesülése a PET megítélésében

Az utóbbi néhány évben világszerte megnőtt a pozitron emissziós tomográfia (PET) klinikai-diagnosztikai alkalmazása, annak ellenére, hogy egyelőre a szakirodalomban fellelhető, az eljárás eredményességére vonatkozó dokumentáció minősége kívánnivalókat hagy maga után. Tudomásul kell venni, hogy a PET, mint diagnosztikai lehetőség jelenleg is a fejlődés stádiumában van. Feltétlenül szükség van ezen a területen további rendszerezett tudásanyag összegyűjtésére. Ezt a munkát klinikai tudományos (azaz nem az un. „rutin”) vizsgálatok keretei között kell elvégezni. Azt is fontos leszögezni, hogy a PET, mind diagnosztikai eszköz alkalmazására akkor kerülhet sor, ha az elvégzendő vizsgálat eredménye befolyásolja a betegség további kezelését. Valamennyi fenti megállapítást a norvég egészségügyi szolgálat tudományos kutatóintézete (Norwegian Health Services Research Centre /NHSRC/) 2003-ban publikált jelentése²³ tartalmazza.

Az új egészségügyi technológiák értékelésében a norvéghoz hasonlóan rigorózus angol NICE (National Institute of Clinical Excellence) szakembereinek közreműködésével készült, az angol Egészségügyi Minisztérium által kibocsátott előzetes, még jelenleg is szakmai vita alatt álló dokumentum²⁴ kevésbé kritikus a PET-tel kapcsolatban. Határozottan leszögezi ugyanis, hogy minden (részben e technológia rendkívül gyors fejlődésének és elterjedésének „köszönhető”, az eredményességre és a költség-hatékonyagra vonatkozó) kétség ellenére a PET előnyeire vonatkozó bizonyítékok mára (2004 év közepére) elegendően erősek ahhoz, hogy indokolják az elkövetkezendő 3-5 évben annyi ilyen eszköz telepítését és működtetését az Egyesült Királyságban, amennyi lehetővé teszi, hogy mindazon rászorultak, akiknél a szóbanforgó vizsgálat igazolhatóan befolyásolja a kezelés menetét és eredményét, időben hozzáférjenek ehhez a rendkívül költséges diagnosztikai eszközökhöz.

A fenti hivatkozásokból jól látható, hogy a PET megítélése nem egyértelmű. Durva egyszerűsítéssel élve szigorú kritikusai kétsége vonják azt, hogy ez az új módszer és eszköz más, jelenleg is az orvosi diagnosztika eszköztárában rendelkezésre álló eljárásokkal meg nem szerezhető olyan információkat nyújt melyek a rászorultak számára jelentős, minőségi életévekben mérhető egészségnyereséget biztosítanak, emellett az eljárás rendkívül költséges. Másrészt azonban – elsősorban a nukleáris medicina, a képalkotó diagnosztika területén dolgozó szakemberek részéről – határozottan fogalmazódik meg az az állítás, miszerint a PET vizsgálatokkal nyerhető többletinformáció jól meghatározott esetekben a gyógyítási stratégia elkészítéséhez mással nehezen, vagy egyáltalán nem pótolható lehetőségekhez juttatja az orvost. A PET alkalmazása tehát a beteget felesleges, esetleg veszélyes beavatkozásoktól, további vizsgálatoktól kíméli meg, ideális esetben (egy új, hatásosabb gyógyítási stratégia megválasztásán keresztül) meghosszabbíthatja életét és/vagy javíthat életminőségén.

Mindkét ellentétes állítás igazolására csak korlátozott mértékben és területeken állnak rendelkezésre a tudományos igényű egészségügyi technológia-elemzés talaján álló bizonyítékok. A független intézmények illetve munkacsoportok által készített, relatíve nagyszámú, esetenként többszáz (néha ezer feletti) hitelesnek tekintett tudományos közleményt áttekintő, a PET eredményességére vonatkozó összefoglalói (meta-

²³ Positron emission tomography (PET) - diagnostic and clinical use.

Morland B. Norwegian Health Services Research Centre (NHSRC) 2003 (SMM-Report 6/2003).

²⁴ A Framework for the Development of Positron Emission Tomography (PET) Services in England. Consultation Document Department of Health July 2004

analízisek) konklúziója nem mindig egyértelmű. A költségelemzések és a technológia-értékelő áttekintések hasonlóan ellentmondásosak ráadásul a költség-hatékonysági mutatók a ráfordítások országonként eltérő díjtételei miatt nehezen, vagy egyáltalán nem összevethetőek. Mindeközben a statisztikák azt mutatják, hogy az egész világon gombamódra szaporodik a PET centrumok és a PET készülékekkel ellátott diagnosztikai szolgáltató egységek száma, melyek jó részét közpénzből vagy biztosítási alapon finanszírozzák. A gyors fejlődésben nyilvánvalóan szerepet játszik a szakma egy részének az új technológiával szembeni túlzott elvárása és a szolgáltatás nyújtásában érdekelt gazdasági lobby döntéshozókra gyakorolt befolyása éppúgy, mint a tömegtájékoztatás bulvárszerű ismeretterjesztése nyomán fokozódó lakossági „nyomás”²⁵.

Ilyen körülmények között az egyes országok egészségpolitikai döntéshozói igen nehéz helyzetben vannak, különösen akkor, ha forrásallokációs döntéseiket szigorúan a népegészségügyi prioritások figyelembevételével, de a tudományos bizonyítékok és a technológia-értékelés, az egészségügyi közgazdaságtan²⁶ elveinek szem előtt tartásával kívánják meghozni. A PET-tel kapcsolatos döntés-előkészítés és döntéshozás kapcsán felmerülő elvi és gyakorlati kérdések lassan az egészségügyi technológia-elemzés és az egészséggazdaságtan állatorvosi lovává teszik a szóbanforgó eljárást. Ez azonban eddig kevésbé vitt közelebb a probléma általános érvényű megoldásához.

²⁵ A média-keltette „igény” kifejeződésének jó példája hazánk is, ahol (valószínűleg a szolgáltatás nyújtásában érdekelt hatóság közreműködésével) 2004 végétől meglehetősen elfoglalt tömegtájékoztatási kampány folyik a PET mellett, mely odáig fajult, hogy életmentő eszközként tüntette fel a PET készülékeket.

²⁶ ez utóbbiba, minden ellenkező közvélekedés ellenére a méltányosság is beletartozik

Szükséglet-alapú tervezés

Nemzetközi tapasztalatok

Ebben a fejezetben a bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM), az egészségügyi technológia-elemzés (HTA) és az egészséggazdaságtani elemzések nemzetközi szakirodalmának álláspontját kívánjuk tükrözni és lényegében ezek terminológiáját használjuk²⁷. Olyan az EBM, a HTA és az egészséggazdaságtani elemzések nemzetközileg elismert adatbázisaiba (Cochrane Library, CCOHTA, SBU, DIMDI, CRD stb.) felvett és kritikailag értékelt összefoglalókat is figyelembe vettünk, melyeket kormányzati illetve finanszírozói szervezetek készítettek vagy készítették, ha és amennyiben ezek a tanulmányok a bizonyítékokon alapuló orvoslás illetve az egészségügyi technológia elemzés szabályrendszere szerint készültek. A fentiek alapján a dolgozat áttekintő (review) jellegű, mintegy a kritikai áttekintések és meta-analízisek összefoglalását kívánja adni.

A PET lehetséges alkalmazási területeinek száma rendkívül széleskörű, míg az eredményes (tehát jó minőségű bizonyítékokkal igazolhatóan egészségnyereséget eredményező) alkalmazások száma (melyek a valós szükségletet determinálják) viszonylag csekély. Még kevesebb ezek közül azoknak az eseteknek a száma, ahol legalább megközelítőleg pontos adatok állnak rendelkezésre az elért egészségnyereség költségéről, pontosabban a PET vizsgálatot alkalmazó diagnosztikai stratégia és az alternatív (komparatív) diagnosztikai stratégiák költségeinek különbségéről, az esetleges többletköltségnek az elért egészségnyereséghez való viszonyáról²⁸.

Csupán a kontrollált klinikai vizsgálatokról (RCT²⁹-k, vagy CT-k) szóló közlések száma megközelítette a 650-et 2004 végére. E vizsgálatokról szóló eredmények rendszerezett áttekintésével (SR³⁰, meta-analízisek) mára 60 tanulmány foglalkozik. Az egészségügyi technológiaelemző áttekintések (HTA³¹) száma meghaladja a 80-at. Csak az NHS³² egészséggazdaságtani adatbázisában (NHS EED³³) 40-nél több az olyan közlemények száma, melyek valamilyen szintű egészséggazdaságtani (EE) elemzést is tartalmaznak³⁴.

A tanulmány elkészítésekor több, mint 160, jórészt kontrollált vizsgálatról szóló tudományos közleményt³⁵ és további, közel 30 rendszerezett tanulmányt (SR, HTA, EE) és emellett számos ország egészségügyi hatóságának ajánlását³⁶ vizsgáltunk át annak érdekében, hogy az irodalmi adatok alapján a PET eredménnyel, azaz egészségnyereséggel kecsegtető alkalmazási területeiről listát készíthessünk és a szükségleteket becsülhessük.

A tanulmány elkészítésére rendelkezésre álló rendkívül rövid idő alatt önálló, hazai ténytámadásokra (epidemiológia, költségek, igénybevételi adatok) épített elemzés nem volt elkészíthető, azonban ennek szükségessége nyilvánvaló, jóllehet ennek időigénye még akkor is kb. 10-12 hónap, ha a külföldön készített hasonló tanulmányok hazai adaptációja történik meg.

²⁷ e terminológia esetenként alapvetően eltérhet adott kifejezések köznyelvben meghonosodott értelmezésétől (pld. a hatásosság, az eredményesség, a hatékonyság és a költség-hatékonyság egymástól élesen elkülöníthető definícióiban). A részleteket illetően az egészségügyi közgazdaságtan mára magyar nyelven is elérhető kézikönyveire, szakirodalmára kell utalnunk.

²⁸ a szakirodalom ezt a számot ICER (incremental cost-effectiveness ratio) –nek nevezi. Mértékegysége az adott ország pénzneme és a mérőszám azt fejezi ki, hogy az eredményesebb egészségügyi technológia alkalmazásával nyert egyetlen minőségi életévnek mennyi a többletköltsége.

²⁹ RCT = Randomized Controlled Trials, CT = Controlled Trials

³⁰ SR = Systematic Review

³¹ HTA = Health Technology Assessment

³² NHS = National Health Service (az Angol Egészségügyi Szolgálat)

³³ NHS EED = National Health Service Economic Evaluation Database

³⁴ Forrás: Cochrane Library 2004, Issue 4.

³⁵ lsd. irodalomjegyzék

³⁶ lsd. 1. sz. Melléklet

Az egészséggazdaságtani és HTA szakirodalom tanulmányozásából kiderül, hogy a PET vonatkozásában az európai és tengerentúli országok többségében a biztosítók és a lakosság egészségügyi ellátásáért felelős szervezetek az események után kullogtak. Németországban úgy szaporodott közel 70-re az elmúlt 20 év során a PET diagnosztikai egységek száma, hogy az eredményességi és költséghatékonysági elemzések és az igénybevételi protokoll hiányában túlburjánzott igénybevétel ellenreakciójaként 2002 februárjában a jogszabály-alapú finanszírozási listáról levették a PET-diagnosztikát (2003 végén a DIMDI, mely a német egészségügy költséghatékonysági tudományos intézetének számít revidálta álláspontját és szűk indikációs listával, újra javasolja a PET alkalmazását³⁷.)

Két PET diagnosztika szempontjából „lemaradt” országban tervez az állam gyors ütemű fejlesztést: Franciaországban és az Egyesült Királyságban. Az utóbbi ország terveit 2004-ben publikálták, az anyagra tanulmányunkban többször hivatkoztunk. A PET diagnosztika szempontjából mára hazánk is a fejlesztésre szoruló országok sorába tartozónak tekinthető.

A hazai szükségletek becslése

Országoként eltérően 0,5-14 millió lakosra jutott 2004 elején 1 PET készülék Európában. Az ellátásukra üzemben tartott ciklotronok száma összesen 62 volt³⁸. A hazánkban 1994 óta működő egyetlen készülék társadalombiztosítási finanszírozás mellett működik. Meglepetésre néhány országban (2003-ban) a biztosítói „alapsomag” részét nem képezte a PET vizsgálatok finanszírozása (pld. Németország, Ausztria).

A hazai szükségletek becslése szempontjából az angol egészségügyi minisztérium által kidolgozott fejlesztési tervből indultunk ki. A tanulmány írói úgy vélik (összhangban a már korábban idézett dokumentumban leírtakkal), hogy

- a) a PET előnyeire vonatkozó bizonyítékok mára elegendően erősek ahhoz, hogy indokolják hogy mindazon rászorultak, akiknél a szóbanforgó vizsgálat igazolhatóan befolyásolja a kezelés menetét és eredményét időben hozzáférjenek ehhez a rendkívül költséges diagnosztikai eszközhöz;
- b) a nemzetközi technológia-elemzési és EBM irodalom mára bizonyos körképek (Isd. előzőekben ismertetett lista) esetében egyértelműen igazolta a szóbanforgó technológia eredményességét (effectiveness) és ebből társadalmi szinten értékelhető, a megmentett minőségi életek számával mérhető egészségnyereség származik;
- c) meghatározott körképek esetében (ez elsősorban a tüdő rosszindulatú daganatai) a mérhető egészségnyereség mellett a PET alkalmazása nemzetközi szinten költséghatékonynak tekinthető (az elért egészségnyereség a társadalom számára elfogadható áron vásárolható meg) és további esetleges elmaradásunk még az egyelőre hiányzó hazai költséghatékonysági vizsgálatok ellenére is aggályos;
- d) megfelelő tervezés, fokozatos fejlesztés tudatos a bizonyítékokon alapuló orvoslás eredményeit tekintetbe vevő szabályozás mellett a kétségtelen többletköltségek szabályozott szinten tarthatók és hazánkban is arányosak lehetnek az egészségnyereség mértékével.

Alapfeltételezésként abból indultunk ki, hogy az előzőekben ismertetett és hazai bevezetésre is javasolt PET indikációs listán szereplő megbetegedések epidemiológiai mutatói Magyarországon és az Egyesült Királyságban azonosak. A becslésünk alapjául szolgáló angol dokumentumban feltüntetettek alapján (az Egyesült Királyságban a szakmai szervezetekkel történt egyeztetés, valamint ellátási paraméterek szerint alakították ki a táblázatot³⁹) a hazánkban várható igénybevételi adatok a lista szerint alkalmazások esetén a következőképpen alakulnak:

³⁷ Positronen-Emissions-Tomographie - eine systematische Übersicht zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. Perleth M., Gerhardus A., Velasco-Garrido M. HTA Schriftenreihe, Band 24, Hrsg.: Schwartz, Gerhardus, Köbberling, Raspe, Schulenburg. Sankt Augustin, 2003. ISBN 3-537-27024-0

³⁸ Az üzemelő készülékek országokénti számáról az adatok rendkívül bizonytalanok. Ennek oka, hogy számos ország statisztikájában csak a dedikált készülékek szerepelnek, más statisztikák valamennyi kamerát feltüntetnek.

³⁹ az eredeti listát a 2. sz. melléklet tartalmazza

Betegségcsoport	Alkalmazási terület	Éves várható vizsgálatszám/ 10 millió fő
Tüdőrák	radikális terápia alkalmasságának megítélése (a NSCLC esetek 33%-a) szolid tüdőtumorok vizsgálata a recidíva gyanú vizsgálata egyéb összesen	1 667
Lymphoma	2-3 vizsgálat minden Hodgkin kóros és non Hodgkin lymphomás esetre (staging, monitoring, kezelési válasz, relapszus megítélése)	2 500
Nyelőcsőrák	a radikális beavatkozásra szóló döntéshez (az új esetek 33%-a)	333
Colorectalis rák	staging a rekurrens betegség esetén	834
Egyéb daganatok	agy- és gerincvelő pajzsmirigy here sarcoma melanoma összesen	833
A listán fel nem tüntetett egyedi esetek (pld. szívtranszplantáció előtt stb.)		500
	Mindösszesen	6 667

Egy PET centrum a nemzetközi tapasztalatok szerint évente 2000 vizsgálatot végez, így a fenti vizsgálatszám ellátásához 3 készülék szükséges, melyet (légi szállítást kalkulálva) akár egyetlen ciklotron is kiszolgálhat.

Megjegyezzük, hogy az angol programban „A” jelű bizonyítékkal jelzett indikációs kör (tüdőtumороk) kizárólagos kiszolgálása esetén egyetlen készülék is elegendő hazánk ellátására. Másik szélsőséggént említhető vélemény szerint a jelenleg szóba jövő összes „reális” PET indikáció kiszolgálására 800-900 ezerfő/1 készülék lenne szükséges (Bedford & Maisey, Eur.J.Nuc.Med; Nov 2003), ez hazánkra vetítve 10-11 készüléket és legalább 3-4 új ciklotront jelentene.

A várható költségek becslése

A vizsgálatok elvégzésének éves összköltsége a fenti táblázat adatait számításba véve nyilvánvalóan függ egy vizsgálat költségétől. Jelenleg átlagosan 1000 € körül mozog 1 vizsgálat elvégzésének ára (700 – 1300 €), így ezt átszámítva éves szinten kb. 1,7 Mrd. forint többletfinanszírozási költséggel kellene számolni. Meg kell jegyezni, hogy a hazai vizsgálatonkénti költséget nyilvánvalóan csökkentheti a magyarországi bérszínvonal és emelheti, ha a készülékek beállítása magánberuházás keretében valósul meg. Amennyiben a kettő nagyjából kiegyenlíti egymást, a fenti költségbecslés (magánberuházás esetén) nem irreális.

A magánberuházás alternatívájaként felmerülő költségvetési forrásból történő beruházás becsléséhez (az esetleges ajánlati ár ismerete nélkül) nem tudunk összeget rendelni. Tájékoztatásul megjegyezzük, hogy publikus adatok szerint 1 CT-PET beruházási költségét (épülettel, infrastruktúrával együtt) jelenleg az Egyesült Királyságban 2 millió £-ra teszi és a becslés szerint ugyanennyibe kerül 1 ciklotron is.

A pontos várható hazai igénybevételi számok kialakítása további vizsgálatokat igényel, melyeket elsősorban a Gyógyinfok adatbázisára támaszkodva célzott lekérdezéssel lehet elvégezni és a végső számsor kialakítására az érintett szakmai testületekkel való egyeztetés során érdemes sort keríteni.

Ugyancsak a Gyógyinfok adataiból kiindulva (a komparátor stratégiák költségeinek vizsgálatával) lehet a szakma szabályai szerinti hazai költséghatékonysági adaptációt készíteni, mely (hazai RCT-k hiányában) a külföldön végzett eredményességi vizsgálatok adatait veheti alapul. Ekkor határozható meg az is, hogy a PET vizsgálatok fenti módon történő alkalmazása esetén mekkora társadalmi szintű egészségnyereséggel (minőséggel súlyozott megmentett életek száma) lehet számolnunk és ezt milyen áron vásárolja meg a biztosító az új technológia rendszerszerű alkalmazásával.

Összefoglaló ajánlások

A PET előnyeire vonatkozó bizonyítékok elegendően erősek ahhoz, hogy mindazon rászorultak, akiknél a szóbanforgó vizsgálat igazolhatóan befolyásolja a kezelés menetét és eredményét időben hozzáférjenek ehhez a rendkívül költséges diagnosztikai eszközökhöz. Hazánk a PET diagnosztika vonatkozásában a kevésbé ellátott európai országok között van.

A PET-tel kapcsolatos minimális szükségletek kielégítésére (ha kizárólag a tüdőrákok célzott diagnosztikájában kerülne alkalmazásra a PET) a hazai egyetlen készülék elegendő volna. A szakmai igények azonban ennél lényegesen nagyobbak és az utóbbi években nyilvánosságra került szakmai bizonyítékok is alátámasztják a fejlesztés szükségességét

A bizonyítékokon alapuló orvoslás adatbázisainak felhasználásával és a nemzetközi tapasztalatok alapján kialakítható és folyamatosan karban tartható az a diagnosztikai beavatkozás-lista mely ésszerű keretek között tarthatja a vizsgálatok számát, és a költségeket arányban tartja az elérhető egészségnyereséggel.

A tanulmány szerzői a relatíve legfrissebb nemzetközi egészségügyi technológiai adatbázisok felhasználásával javaslatot tettek az aktuális beavatkozás listára és felhívják arra a figyelmet, hogy a lista szakmai testületekkel való egyeztetése mindenképpen indokolt és a lista évente aktualizálandó.

A lista alapján becsült éves beavatkozás-szám jelenleg közel 6000-re tehető, mely 2 további készülék és minimum 1 további ciklotron üzembe állítását igényli. Ez várhatóan az elkövetkezendő 3-5 évre elegendő lehetőséget biztosít a szükséges vizsgálatok végzéséhez. Az esetleges beruházás mérlegelésekor érdemes tekintetbe venni, hogy egyre több érv szól a PET-CT készülékkel végzett vizsgálatok hasznosíthatósága mellett, míg az olcsóbb „köztes” megoldásként szóba jövő koincidencia-kamera mára korszerűtlenné vált, mobil készülék alkalmazása pedig, hazai viszonyok között értelmetlen és egyéb, logisztikai, közegészségügyi problémákat is felvet.

A jelenleg javasolt beavatkozás-lista és az európai árak alapján a finanszírozás várható többletköltsége éves szinten 1, 6 milliárd forint, vagy annál valamivel kevesebb. 1 PET beruházási költsége valószínűleg elérheti, vagy meg is haladhatja az 1 milliárd forintot, 1 ciklotron építési költsége hasonló nagyságrendű. Magánberuházásban történő megvalósítás valamelyest emelheti az éves finanszírozási költségeket.

A tanulmány készítői bármilyen pozitív PET beruházási döntés esetén javasolják figyelembe venni:

- ▶ a telepítés tervszerűségének követelményét (földrajzi eloszlás, onkológiai centromokhoz való közelség stb.);
- ▶ a fokozatosság elvének betartását (elsősorban a valószínűleg elegendő számban rendelkezésre nem álló szakképzett személyzet okán);
- ▶ a beutaló és a leletekkel találkozó orvosok PET-tel kapcsolatos képzésének és továbbképzésének biztosítását.

1. Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T *et al.* Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput.Assist.Tomogr.* 2000;24:274-80.
2. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, *et al.* Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:1255-1260.
3. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, *et al.* The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 1998;83:918-924.
4. Ak I, Stokkel MPM, Pauwels EKJ. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000;126:560-574.
5. Albes JM, Dohmen BM, Schott U, Schulen E, Wehrmann M, Ziemer G. Value of positron emission tomography for lung cancer staging. *European Journal of Surgical Oncology* 2002;28:55-62.
6. Allal AS, Dulguerov P, Allaoua M, *et al.* Standardized uptake value of 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20:1398-1404.
7. Avril N, Dose J Janicke F, *et al.* Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol.* 2000;18:3495-3502.
8. Bangert M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner *et al.* Wholebody 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *ANN ONCOL* 1998; 9:1117-22.
9. Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:S117-S127.
10. Bar-Shalom R, Yefremov N, Haim N, *et al.* Camera-based FDG PET and 67-Ga SPECT in evaluation of lymphoma: comparative study. *Radiology.* 2003;227:353-360.
11. Benchaou M, Lehmann W, Slosman DO, Becker M, Lemoine R, Rufenacht D *et al.* The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol.(Stockh.)* 1996;116:332-5.
12. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: Correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:1005-1008.
13. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:BP115-BP124.
14. Boyer, M. J., Viney, R., Fulham, M., King, M., McCaughan, B., Kenny, P., Pollicino, C., and MacLean, J. A Randomised Trial of Conventional Staging (CS) with or without positron Emission Tomography (PET) in Patients (Pts) with Stage 1 or 2 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *American Society of Clinical Oncology.* www.asco.org/cgi-bin/prof/abst01.pl?absno=1233&div=0031&year=01abstracts. 2001. Ref Type: Conference Proceeding
15. Bradley JD, Perez CA, Dehdashti F, *et al.* Implementing biologic target volumes in radiation treatment planning for non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2004;45:96S-101S.
16. Brink I, Klenzner T, Krause T, Mix M, Ross UH, Moser E *et al.* Lymph node staging in extracranial head and neck cancer with FDG PET--appropriate uptake period and size dependence of the results. *Nuclear-Medizin.* 2002;41:108-13.
17. Brücher BLDM, Weber W, Bauer M, *et al.* Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg.* 2001;233:300-309.
18. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, *et al.* 2-(Fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer.* 2001;91:889-899.
19. Bui CD, Ching ASC, Carlos RC, *et al.* Diagnostic accuracy of 2-[Fluorine-18]Fluro-2-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography imaging in nonsquamous tumors of the head and neck. *Invest Radiol.* 2003;38:593-601.
20. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl.Med* 1998;25:1244-7.
21. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N *et al.* Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir.J* 1999;14:1376-80.
22. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM *et al.* Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir.J* 1996;9:410-4.
23. Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Weber T, Ghaye B *et al.* Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir.J* 1996;9:2560-4.
24. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van d *et al.* Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998;91:3340-6.
25. Centers for Medicare & Medicaid Services, Department of Health and Human Services. Coverage and related claims processing requirements for positron emission tomography (PET) scans -- for breast cancer and revised coverage conditions for myocardial viability; May 2, 2002. Available at: http://www.cms.hhs.gov/manuals/pm_trans/AB02065.pdf.
26. Centers for Medicare and Medicaid Services, Department of Health & Human Services. Expanded coverage of positron emission tomography (PET) scans and related claims processing requirements -- for thyroid cancer and perfusion of the heart using ammonia N-13. Available at: http://www.cms.hhs.gov/manuals/pm_trans/AB03092.pdf Accessed January 5, 2005.
27. Chin RJ, Ward R, Keyes JW, Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S *et al.* Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir.Crit.Care Med* 1995;152:2090-6.
28. Chung JK, So Y, Lee JS, *et al.* Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131-I whole-body scan. *J Nucl Med.* 1999;40:986-992.

29. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning based on an integrated computer-assisted positron emission tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol.* 2003;57:853-863.
30. Cook GJ, Houston S, Rubens R, et al. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol.* 1998;16:3375-3379.
31. Cox JD, Le Chevalier T, Arriagada R, et al. Management of unresectable non-small cell carcinoma of the lung (NSCLC). *Lung Cancer.* 2003;42:S15-S16.
32. Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, Zimny M, Reinartz P, Nowak B *et al.* Pretransplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2002. 30(2):103-11.
33. Crippa F, Leutner M, Belli F, et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med.* 2000;41:1491-1494.
34. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S *et al.* Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000;41:1491-4.
35. Croft DR, Trapp J, Kernstine K, Kirchner P, Mullan B, Galvin J *et al.* FDG-PET imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence. *Lung Cancer* 2002; 36(3):297-301.
36. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, et al. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:51-56.
37. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP. Colorectal, pancreatic, and hepatobiliary In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:217-233.
38. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s -- meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999;213:530-536.
39. Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S *et al.* Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:70-5.
40. Eubank WB, Mankoff DA, Hubert J, et al. Detection of locoregional and distant recurrences in breast cancer patients by using FDG PET. *Radiographics.* 2002;22:5-17.
41. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:3516-3523.
42. Even-Sapir E, Israel O. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:S65-S81.
43. Findaly M, Young H, Cunningham D, et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metsases: correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol.* 1996;14:700-708.
44. Flamen P, Lerut A, van Cutsem E, et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:1085-1092.
45. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, et al. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg.* 1998;227:319-232.
46. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of metastases. *Am J Surg.* 1999;178:282-287.
47. Friedberg JW, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: Current status. *Oncologist.* 2003;8:438-447.
48. Goerres GW, von Schulthess GK, Steinert HC. Why most PET of lung and head-and-neck cancer will be PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45:66S-71S.
49. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.* 2001;285:914-924.
50. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R *et al.* Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *Journal of the National Cancer Institute* 2001;93:630-5.
51. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest* 2000;117:773-8.
52. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1999;229:286-91.
53. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, Gregory JL, Waheed U, Mullet D *et al.* Clinical role of f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest.* 122.(6):1918.-24, 2002.
54. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S *et al.* Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Annals of Surgery.* 236.(2):208.-17, 2002.
55. Heald AE, Hoffman JM, Bartlett JA, et al. Differentiation of central nervous system lesions in AIDS patients using positron emission tomography (PET). *Int J STD AIDS.* 1996;7:337-346.
56. Health Care Financing Administration, Department of Health and Human Services. Medicare coverage issues manual, section 50-36; April 10, 2001. Available at: http://www.cms.hhs.gov/manuals/pm_trans/R136CIM.pdf.
57. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, et al. Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131-I scanning results after therapy. *J Nucl Med.* 2001;42:1464-1469.
58. Hicks RJ, Kalf V, MacManus MP, et al. The Utility of 18F-FDG for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med.* 2001;42:1605-1613.
59. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG-PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med.* 2000;41:1177-1189.
60. Imdahl A, Jenker S, Brink I, Nitzsche E, Stoelben E, Moser E *et al.* Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001;20:324-9.

61. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A *et al.* Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:129-34.
62. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:8-29.
63. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P *et al.* Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Annals of Oncology* 2001;12:825-30.
64. Kahn D, Menda Y, Kernstine K, Bushnell D, McLaughlin K, Miller S *et al.* The utility of 99mTc depreotide compared with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and surgical staging in patients with suspected non-small cell lung cancer. *Chest.* 2004;125:494-501.
65. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1322-8.
66. Keyes JWW, Chen MY, Watson NEJ, Greven KM, McGuirt WF, Williams *et al.* FDG PET evaluation of head and neck cancer: value of imaging the thorax. *Head Neck* 2000;22:105-10.
67. Kinder BK. Well differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2003;15:71-77.
68. Kinkel K, Lu Y, Both M, et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): A meta-analysis. *Radiology.* 2002;224:748-756.
69. Koeppe RA. Data analysis and image processing. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:65-99.
70. Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics.* 2003;23:315-340.
71. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med.* 2002;43:1018-1027.
72. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *J Nucl Med.* 2004;45:56-68.
73. Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF *et al.* The role of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996;131:703-7.
74. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003;348:2500-2507.
75. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel E, Korom S, Seifert B *et al.* Staging of nonsmall-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *New England Journal of Medicine* 2003;348:2500-7.
76. Lerut T, Flamen P, Ectors N, et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FD-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg.* 2000;232:743-752.
77. Lillington GA, Caskey CI. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med.* 1993;14:111-119.
78. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, et al. Influence of blood glucose concentration on FDG uptake in cancer -- a PET study. *J Nucl Med.* 1993;34:1-6.
79. Lonnew M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope* 2000; 110:1493-7.
80. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT *et al.* Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2000;18:651-8.
81. Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck.* 1997;19:666-674.
82. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P *et al.* Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998;16:1075-84.
83. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID. 18F-FDG PET of patients with Hürthle cell carcinoma. *J Nucl Med.* 2003;44:1402-1406.
84. Lowe VJ, Stack Jr BC. PET imaging in head and neck cancer. In: Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, eds. *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice.* London: Springer-Verlag; 2003:535-546.
85. Lowe VJ. Lung. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:166-176.
86. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small cell lung cancer: implication for radical radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2001;50:287-293.
87. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:1285-1292.
88. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK *et al.* Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21:1285-92.
89. McDougall IR. PET imaging in thyroid and adrenal tumors. In: Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, eds. *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice.* London: Springer-Verlag; 2003:669-678.
90. McGuirt WF, Greven K, Williams D, et al. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck.* 1998;20:208-215.
91. McGuirt WF, Keyes JW Jr, Greven KM, et al. Preoperative identification of benign versus malignant parotid masses: a comparative study including positron emission tomography. *Laryngoscope.* 1995;105:579-584.
92. Mikhael NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non Hodgkin's lymphoma -- comparison with CT. *Leuk Lymphoma.* 2000;39:543-553.

93. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med.* 1999;40:1407-1413.
94. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999;40:1407-13. 49.
95. Moog F, Linke R, Manthey N, et al. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2000;41:1989-1995.
96. Murthy K, Aznar M, Thompson CJ, et al. Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system producing glucose metabolic images using FDG. *J Nucl Med.* 2000;41:1851-1858.
97. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T *et al.* Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment
98. Nestle U, Walter K, Schmidt S, Licht N, Nieder C, Motaref B *et al.* 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:593-7.
99. O'Doherty MJ, Smith MA. PET imaging in sarcoma. In: Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, eds. *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice.* London: Springer-Verlag; 2003:645-668.
100. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH *et al.* Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
101. Poncelet AJ, Lonneux M, Coche E, Weynand B, Noirhomme P, The G. PET-FDG scan enhances but does not replace preoperative surgical staging in non-small cell lung carcinoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001;20:468-74, discussion.
102. Ramos CD, Chisin R, Yeung HWD, et al. Incidental focal thyroid uptake on FDG positron emission tomography scans may represent a second primary tumor. *Clin Nucl Med.* 2001;26:193-197.
103. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF *et al.* Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery.* 2003;126:1943-51.
104. Reinhardt MJ, Kency J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grunwald F *et al.* Value of tumour marker S-100B in melanoma patients: a comparison to 18F-FDG PET and clinical data. *Nuclear-Medizin.* 2002;41:143-7.
105. Reske SN, Buchmann. Lymphoma. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:177-183.
106. Reske SN. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:S89-S96.
107. Rieber A, Schirrmester H, Gabelmann A, Nuessle K, Reske S, Kreienberg R *et al.* Preoperative staging of invasive breast cancer with MR mammography and/or PET: boon or bunk? *British Journal of Radiology* 2002;75:789-98.
108. Rinne D, Baum RP, Hor G, et al. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole body 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, Results of a prospective study of 100 patients *Cancer.* 1998;82:1664-1671.
109. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients [see comments]. *Cancer* 1998;82:1664-71.
110. Robert G, Milne R. Positron emission tomography: establishing priorities for health technology assessment. *Health Technol Assess.* 1999;3:1-54.
111. Rohren EM, Provenzale JM, Baroriak DP, et al. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole body staging of non-central nervous system malignancy. *Radiology.* 2003;226:181-187.
112. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical application of PET in oncology. *Radiology.* 2004;231:305-332.
113. Ruers TJM, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbles TH *et al.* Value of Positron Emission Tomography With [F-18]Fluorodeoxyglucose in Patients With Colorectal Liver Metastases: A Prospective Study. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:388-95.
114. Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, et al. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer.* 2002;35:179-187.
115. Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *ANN THORAC SURG* 1999;67:790-7.
116. Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al. Positron emission tomography using [18F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:1689-1695.
117. Schiepers C, Filmont JE, Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:S82-S88.
118. Schirrmester H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R *et al.* Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:2381-9.
119. Schirrmester H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K *et al.* Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001;28:351-8.
120. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med.* 2001;42:71-76.
121. Schöder H, Larson SM, Yeung WD. PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma and gastrointestinal malignancies. *J Nucl Med.* 2004;45:72S-81S.
122. Segall GM, Swetter SM. PET imaging in melanoma. In: Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, eds. *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice.* London: Springer-Verlag; 2003:625-636.

123. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*. 1996;172:692-694.
124. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361:501-511.
125. Shiga T, Tsukamoto, Nakada K, et al. Comparison of 18F-FDG, 131I-Na, and 201Tl in diagnosis of recurrent or metastatic thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2001;42:414-419.
126. Shreve P. PET imaging in urological tumors. In: Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, eds. *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice*. London: Springer-Verlag; 2003:637-644.
127. Shreve PD, Bui CDH. Normal variants in FDG PET imaging. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:111-135.
128. Skehan SJ, Brown AL, Thompson M, et al. Imaging features of primary and recurrent esophageal cancer at FDG PET. *Radiographics*. 2000;20:713-723.
129. Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M *et al*. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg* 1998;228:220-7.
130. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al. Positron emission tomography using [18F]-Fluorodeoxy-D-Glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:1676-1688.
131. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F *et al*. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:1676-88.
132. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102:53-59.
133. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, De Groot T *et al*. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 2002; 13(9):1356-63.
134. Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, et al. Positron emission tomography with [18F]FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:S97-S105.
135. Steinert HC. Melanoma. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:210-216.
136. Stokkel MP, Bakker PF, Heine R, Schlosser NJ, Lammers JW, Van R *et al*. Staging of lymph nodes with FDG dual-headed PET in patients with non-small-cell lung cancer. *Nucl.Med Commun*. 1999;20:1001-7.
137. Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung: report of a cancer and leukemia group B phase II study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1237-1244.
138. Stubbs RS, Cannan RJ, Mitchell AW. Selective internal radiation therapy with 90-Yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2001;5:294-302.
139. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, et al. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:246-257.
140. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, et al. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck*. 2001;23:1056-1060.
141. Thompson CJ. Instrumentation. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:48-64.
142. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma: clinical utility in patients with stage III disease. *Cancer*. 2000;89:1019-1025.
143. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, et al. Whole-body PET imaging with [18F]Fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg*. 1999;134:503-511.
144. van der Hoeven JJM, Hoekstra OS, Comans EFI, Pijpers R, Boom RPA, van Geldere D *et al*. Determinants of diagnostic performance of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Annals of Surgery* 2002;236:619-24.
145. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM *et al*. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomized trial. *The Lancet* 2002;359:1388-92.
146. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ *et al*. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3201-6.
147. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK *et al*. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother.Oncol* 2000;55:317-24.
148. Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 124(3):511.-9, 2002.
149. Vitola JV, Delbeke D, Meranze SG, et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose to evaluate the results of hepatic chemoembolization. *Cancer*. 1996;78:2216-2222.
150. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et al. Prospective study of Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol*. 1999;17:1508-1515.
151. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:277-85.
152. Wahl RL. Esophagus. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:210-216.

153. Wahl RL. Principles of cancer imaging with fluorodeoxyglucose. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:100-110.
154. Wahl RL. Why nearly all PET of abdominal and pelvic cancers will be performed as PET/CT. *J Nucl Med*. 2004;45:82S-95S.
155. Wanet PM, Sand A, Abramovici J. Physical and clinical evaluation of high-resolution thyroid pinhole tomography. *J Nucl Med*. 1996;37:2017-2020.
156. Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [18F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1107-1113.
157. Whitman GJ. The role of mammography in breast cancer prevention. *Curr Opin Oncol*. 1999;11:414-418.
158. Whyte RI. Advances in the staging of intrathoracic malignancies. *World J Surg*. 2001;25:167-173.
159. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, et al. Impact of whole body 18-F FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med*. 2001;42:1334-1337.
160. Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, et al. 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *J Nucl Med*. 2001;42:989-992.
161. Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, et al. 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *J Nucl Med*. 2001;42:989-992.
162. Yeo JS, Chung JK, So Y, et al. F-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a pre-surgical evaluation modality of I-131 scan-negative thyroid carcinoma patients with local recurrence in cervical lymph nodes. *Head Neck*. 2001;23:94-103.
163. Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L, Beorlegui C. 18F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:15-9.

Egészségügyi technológia-értékelés szakirodalma

1. Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES), Canada: Health Technology Assessment of Positron Emission Tomography (PET), 2001.
2. Norwegian Health Services Research Centre- Morlan, B.: Positron emission tomography (PET) – diagnostic and clinical use., 2003/6
3. Comité d'évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT): Positron Tomography, 1997.
4. Comité d'évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT): Positron Emission Tomography, 2001.
5. Deutsches Institute für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Positronen-Emissions-Tomographie systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen, 2003.
6. Elizabeth Adams (VATAP) USA; José Asua (OSTEBA) Spain; José Conde Olasagasti (AETS) Spain; Martin Erlichman (AHRQ) USA; Karen Flynn (VATAP) USA; Iraidia Hurtado-Saracho (OSTEBA) Spain: Positron Emission Tomography: Experience with PET and Synthesis of the Evidence, 1999.
7. Elizabeth Adams - Karen Flynn: Positron Emission Tomography, VA Technology Assessment Program (VATAP), 1998.
8. Medicare Services Advisory Committee (MSAC): Positron Emission Tomography (PET) for a number of services, 2000.
9. Guiatti A.- Grimaldi A. – Rossetti C. – Lucignani G. – De Marchis D. – Borgonovi E. – Fazio F.: Economic analyses on the use of positron emission tomography for the work-up of solitary pulmonary nodules and for staging patients with non-small-cell-lung cancer in Italy., The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2004, vol.48., p.49-61.
10. Kelly, Rosemary F.-Tran, Thao – Holmstrom, A. – Murar, Jozef – Segurola, Romualdo J., Jr. : Accuracy and Cost-Effectiveness of {18F}-2-Fluoro-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography Scan in Potentially Resectable Non-small Cell Lung Cancer, Chest, 2004, vol.125., p.1413-23.
11. Yoshito Tsushima – Keigo Endo: Analysis models to assess cost effectiveness of the four strategies for the work-up of solitary pulmonary nodules, Medical Science Monitor, 2004, vol.10(5), p.65-72.
12. Sloka, J.Scott – Darroch Hollett, Peter – Mathews, Maria: Cost-effectiveness of positron emission tomography for non-small cell lung carcinoma in Canada,
13. Medical Science Monitor, 2004, vol.10(5), p.73-80.
14. 13) Rober, G. - Milne, R.: Positron emission tomography: establishing priorities for health technology assessment, National Health Service R&D HTA Programme, INAHTA, 1999.
15. 14) Rachet, F.-Nguyen, V.H.-Bogaty: Systematic review and economic modelling show that PET could be effective and cost-effective to assess myocardial viability, The Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), <http://www.aetmis.gouv.qc.ca>, letöltve: 2005.ápr.20.
16. 15) Medicare Services Advisory Committee (MSAC): Positron Emission Tomography, May 2001.
17. 16) Medicare Services Advisory Committee (MSAC): Positron Emission Tomography, Aug 2001.
18. 17) Dussault, François-Pierre – Nguyen, Van H. – Rachet, Fatiha: Positron Emission Tomography in Québec, The Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), 2002.
19. 18) Flynn K.: Positron Emission Tomography: Systematic review. PET as a diagnostic test in Alzheimer's disease, Veterans Affairs Medical Center (VATAP), 1996.
20. 19) Hooft, Lotty – Hoekstra, Otto S. – Devillé, Walter – Lips, Paul – Teule, Gerrit J.J. – Boers, Maarten – van Tulder , Mauritis W.: Diagnostic accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. vol.86., p.3779-3786.
21. 20) Dr. med. Matthias Perleth, MPH - Dr. med. Ansgar Gerhardus, M.A. - Marcial Velasco-Garrido: Positronen-Emissions-Tomographie, DIMDI- Asgard-Verlag, 2003.

22. 21) Wallace, M.B. – Nietert, P.J. – Earle, C. – Krasna, M.J. – Hawes, R.H. – Hoffman, B.J. – Reed, C.E.: An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy, *Annals of Thoracic Surgery*, 2002., vol.74(4), p.1026-1032.
23. 22) Gambhir, S.S. – Shepherd, J.E. – Shah, B.D. – Hart, E. – Hoh, C.K. – Valk, P.E. – Emi, T. – Phelps, M.E.: Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules, *Journal of Clinical Oncology*, 1998, vol.16(6), p.2113-2125.
24. 23) Miles, K.A.: An approach to demonstrating cost-effectiveness of diagnostic imaging modalities in Australia illustrated by positron emission tomography, *Australasian Radiology*, 2001, vol.45(1), p.9-18.
25. 24) Bongers, V. – Hobbelen, M.G. – van Rijk, P.P. – Hordijk, G.J.: Cost-effectiveness of dual-head F-18-fluorodeoxyglucose PET for the detection of recurrent laryngeal cancer, *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2002, vol.17(3), p.303-306.
26. 25) Scott, W.J. – Shephard, J. – Gambhir, S.S.: Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis, *Annals of Thoracic Surgery*, 1998, vol.66(6), p.1876-1883.
27. 26) Dietlein, M. – Weber, K. – Gandjour, A. – Moka, D. – Theissen, P. – Lauterbach, K.W. – Schicha, H.: Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on cost reimbursement in Germany, *European Journal of Nuclear Medicine*, 2000, vol.27(10), p.1441-1456.
28. 27) Jacklin, P.B. – Barrington, S.F. – Roxburgh, J.C. – Jackson, G. – Sariklis, D. – West, P.A. – Maisey, M.N.: Cost-effectiveness of preoperative positron emission tomography in ischemic heart disease, *Annals of Thoracic Surgery*, 2002, vol.73(5), p.1403-1409.
29. Gambhir, S.S. – Hoh, C.K. – Phelps, M.E. – Madar, I. – Maddahi, J.: Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma, *Journal of Nuclear Medicine*, 1996, vol.37(9), p.1428-1436.

Mellékletek

1.sz. melléklet: Rendszerezett áttekintések, technológia értékelő tanulmányok és egészséggazdaságtani elemzések kivonatai

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
1	ICES - Institute for Clinical Evaluative Sciences, Canada	Health Technology Assessment of Positron Emission Tomography	ICES Investigative Report	2001	szisztematikusan áttekintés	<p>A tanulmány készítői más országok gazdasági értékeléseit használták fel (pl. Egyesült Államok), mivel Ontarióban, Kanadában nem álltak rendelkezésre ilyen tanulmányok. Az általuk áttekintett egészséggazdaságtani elemzések alapján megállapítható, hogy a PET készülék használata kedvező költség-hatékonysági mutatókkal rendelkezik tüdőrákos, lymphomás és Hodgkin-kóros betegeknek.</p> <p><u>I. Onkológia:</u> 1) <u>Tüdő-karcinóma:</u> a felhasznált tanulmányok alapján megállapították, hogy a CT+PET stratégiával költségmegtakarítás érhető el a csak CT-stratégiával szemben. Például NSCLC-staging esetén a CT+PET stratégiával \$1.154- \$2.267 US megtakarítást értek el a 'csak' CT stratégiával szemben. Egy másik (amerikai) elemzésben a PET csak abban az esetben volt költség-hatékony, ha a szkennelés negatív CT-t követett. E stratégia előnye a várható élettartamban 0,007év/beteg. Egy megmentett további életév költsége \$ 25.286 US volt. Egy japán tanulmány szintén a PET NSCLC diagnosztikájában betöltött szerepét vizsgálta, mely elemzés szerint habár nem találta kisebb költségűnek a CT+PET stratégiát a csak CT-stratégiával szemben,</p> <p>az inkrementális költség-hatékonysági arány \$2.600 US/megmentett életév, ami az adott országban elfogadható. 2) <u>Hodgkin-kór és lymphoma:</u> a tanulmányok nem tartalmaztak költség-hatékonysági elemzést. 3) <u>Roszdindulatú melanoma:</u> a tanulmányok nem tartalmaztak költség-hatékonysági elemzést. A szerzők csupán feltételezéseket tettek. 4) <u>Kolorektális rák: és Fej-és nyaki-rák:</u> költség-hatékonysági elemzés nem készült, de a retrospektív költség-elemzés szerint megtakarítás érhető el olyan esetekben, amikor negatív CT eredmény esetén PET használatával szükségtelen sebészeti beavatkozást lehet elkerülni. <u>II. Kardiológia:</u> A felhasznált bizonyítékok nem támasztják alá a PET rutinszerű használatát. A felhasznált tanulmányok alapján a PET legkevésbé költség-hatékony a vizsgált alternatívákhoz (echocardiográfia, SPECT, angiográfia) képest. Például, a PET-et a SPECT-hez viszonyítva az inkrementális költség-haszon arány becslés alapján \$640.000 US/ QALY volt. <u>III. Neurológia:</u> A PET készülék olyan esetekben is információval tud szolgálni az idegrendszer biokémiai jellemzőiről, amikor a 'hagyományos' technikák, CT, MRI már esetleg negatív eredményt ad.</p> <p>Több neurológiai rendellenesség (pl. epilepszia, dementia, stroke) esetén vizsgálták már a PET használhatóságát, de az eredmények alkalmazhatósága korlátozott az alkalmazott 'gyenge' módszertan miatt.</p>	<p>Költség-hatékonyság a tüdőrákban történő alkalmazás esetén</p> <p>Kolorektális rákban és fej-nyak rákban költség-megtakarítás érhető el, mely a szükségtelen beavatkozás elkerüléséből adódik.</p> <p>Kardiológiai alkalmazása nem költség-hatékony. Neurológiában egyelőre bizonytalan az eredményesség ill. a költség-hatékonyság.</p>

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
2	Norwegian Health Services Research Centre - Morland, B.	Positron Emission Tomography (PET) - diagnostic and clinical use	SINTEF Unimed Report	2003	szisztematikus áttekintés update, report 2000	Részletes eredményességi és/vagy ktg. hatékonysági elemzést nem tartalmaz. A tanulmány főbb megállapításai: 1) Jó eredményességi dokumentumok hiányának ellenére nőtt a PET-ek, mint diagnosztikai eszközök száma a vizsgált periódusban (2000-2003); 2) onkológiában számos indikációban a PET jóval pontosabb, mint más diagnosztikai eszközök	Onkológia, neurológia és kardiológia területén alkalmazzák. Főbb diagnózisok: nem-kis sejtes tüdőrák, Hodgkin-kór, melanoma malignum okozta metasztázis azonosítása, colorectalis rák, fej/nyak daganatai. Költség-hatékonysági és/vagy eredményességi szempontból a tanulmány nem informatív.
3	CEDIT - Comité d'évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques	Positron Tomography	CEDIT ajánlás	1997	ajánlás	Költség-hatékonysági és/vagy eredményességi elemzést nem tartalmazott.	Onkológia, neurológia és kardiológia területén alkalmazzák. Négy fő tumor-fajtában történt vizsgálatok áttekintéséről van szó: : NSCLC, SPN, lymphoma és emlőrák. Költség-hatékonysági és/vagy eredményességi szempontból a tanulmány nem informatív.
4	CEDIT - Comité d'évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques	Positron Emission Tomography	CEDIT ajánlás	2001	ajánlás	Költség-hatékonysági és/vagy eredményességi elemzést nem tartalmazott.	Onkológia, neurológia és kardiológia területén alkalmazzák. Költség-hatékonysági és/vagy eredményességi szempontból a tanulmány nem informatív.

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
5	DIMDI - Deutsches Institute für Medizinische Dokumentation und Information	PET - systematic review of efficacy in selective medical indications (németül)	DIMDI-DAHTA databank	2003. vol. 24.	szisztematikus áttekintés	A tanulmány nem tartalmaz ktg. hatékonysági elemzést és az eredményességre is csak felületesen tér ki. 1) <i>Nem-kis sejtés tüdőrákban (NSCLC)</i> : a PET hasznosnak tűnik operáció előtti értékeléseknél; a CT és a PET együttes használatával jóval pontosabb eredményt kapunk, mint a PET-tel önmagában; a metasztázis meglétének értékelésében a PET sokkal pontosabb, mint más képalkotó technikák; 2) <i>Colorectalis carcinoma</i> : a PET pontosabb, mint más képalkotó technikák a metasztázis kimutatásában, habár a forrásként megjelölt tanulmányok minősége kívánivalókat hagy maga után; így a rendelkezésre álló bizonyítékokból nem vonható le következtetés a technológia operáció előtti felhasználhatóságára; 3) <i>Emőrák</i> : a PET-készüléket, mint rutin diagnosztikai tesztet nem ajánlja. 4) <i>Melanoma</i> : 11cmnél nagyobb (metasztatikus) léziók esetében a PET szenzitivitása és specifitása nagy, kivéve a tüdőben lokalizáltakat 5) <i>Epilepszia</i> : Terápia rezisztens, a halántéklebenyben elhelyezkedő epilepsziás góc esetében az FDG-PET diagnosztika alkalmazása eredményes lehet.. PET-készülék eredményére alapuló döntés csak abban az esetben elfogadott, ha az MRI-lelet ezzel az eredménnyel nem ellentétes..	Költség-hatékonysági és/vagy eredményességi szempontból a tanulmány nem informatív (hatásossági tanulmányok összegző áttekintéséről van szó)..
6	Elizabeth Adams et al. - INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)	Positron Emission Tomography: Experience with PET and Synthesis of the Evidence	INAHTA projekt	1999	közös projekt	A tanulmány nem tartalmaz sem költség-hatékonysági, sem eredményességi elemzést.	Költség-hatékonysági és/vagy eredményességi szempontból a tanulmány nem informatív.
7	Elizabeth Adams - Karen Flynn (VATAP)	Positron Emission Tomography	VATAP - VA Technology Assessment Program	1998	átekintő tanulmány	A tanulmány költség-hatékonysági és/vagy eredményességi elemzést nem tartalmaz. A támogatás országos átlaga \$1980/ szkennelés (1999).	Költség-hatékonysági és/vagy eredményességi szempontból a tanulmány nem informatív.

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
8	Medicare Services Advisory Committee - MSAC	Positron Emission Tomography (PET) for a number of services	MSAC	2000	értékelő riport	<p>A tanulmány készítésekor korlátozottan áll rendelkezésre információ a PET eredményességére vonatkozóan, így a PET gazdasági értékelése számos gyengébb bizonyítékon alapszik. A PET javítja a diagnosztika pontosságát a hagyományos technikákkal szemben számos indikációban: a) az NSCLC staging-nél mediastinális és távoli metasztázisok gyanúja esetében, amikor a hagyományos képalkotó eszközök negatív eredményt mutatnak ki. b) potenciálisan kimetszhető metasztázisú melanoma esetén. c) colorectális carcinómában, kiújuló, máj- és extrahepatikus metasztázis esetén d) kezelésre refrakter epilepszia esetén. 1) <i>NSCLC</i>: Számos tanulmány szerint a PET javította a diagnosztika pontosságát, a szenzitivitást és a specificitást. Egyik tanulmány szerint a leghatékonyabb stratégia, amikor a PET-et azon betegek esetében használják, akiknél megelőzőleg negatív eredményt hozott a CT a mediastinális érintettség gyanúja esetén. Ez a stratégia kb. \$25.000 US/megmentett életév szintjén költség-hatékony. Meg kell jegyezni, hogy a tanulmányok kiindulópontja számos feltételezésen alapszik, így az eredmények bizonyító ereje gyenge. 2) <i>Roszdindulatú melanoma</i>: a feldolgozott elemzések alapján a PET látszólag pontosabbnak tűnik, mint a hagyományos képalkotó technikák metasztázisú léziók kimutatásában. Habár a készülék az eredmény pontosságát javítja, keveset lehet tudni arról, hogy a PET készülék használata mennyiben befolyásolja ténylegesen a betegség kimenetelének kemény végpontjait (morbiditás, életminőség). 3) <i>Glioma</i>: Egyes tumorok staging-je esetén a PET valószínű, hogy jobb, mint az MRI, de a PET nem bizonyult eredményesebbnek a SPECT-tel szemben. 4) <i>Colorectális carcinoma</i>: Máj metasztázisok kimutatásában nagyfokú az egyezés a CT és a PET eredményei között. Az inkrementális specificitás és szenzitivitás relatív kicsi. Nagyon kevés információ áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a PET bevonása a betegség felismerésében, milyen hatással van az outcome-ra. A PET jelentősége a szűkségtelen műtétek, és az ezzel kapcsolatos orvosi és társadalmi költségek megtakarításában jelentkezik. 5) <i>Epilepszia</i>: a betegek egy csoportja, akiknél műtét jön szóba profitálhatnak a PET készülék használatából. 6) <i>Koszorúér revaszkularizáció</i>: A PET készülék sokkal érzékenyebb, mint a SPECT. Nem lehet pontosan megmondani, hogy az életképes myocardium, ami kimutatható a PET-tel, de a SPECT-tel nem, hogyan reagál a revaszkularizációra. Az elemzések szerint a SPECT-nek relatíve magas az érzékenysége (86%). Egyes áttekintett tanulmányok szerint a PET magasabb specificitással rendelkezik, mint a SPECT ezért jelentős szerep várható rá olyan esetekben is, amikor a SPECT pozitív eredményt szolgáltat. A PET értéket növelheti, hogy bizonyos (összetett) stratégiáknál olcsóbb alternatív technológiát képvisel.</p> <p>A PET-et hasznosító stratégiák jellemzője, hogy rendszerint megtakarítás érhető el, mely széles spektrumon szóródik: \$34-\$3.514 attól függően, hogy milyen indikációban és milyen technológiával szemben történik az összehasonlítás.</p>	Elsősorban az eredményesség metaanalízisen alapuló értékelő áttekintés, mely ajánlja a PET alkalmazását NSCLC-ban, vastagbél-rákban, melanoma és az epilepszia bizonyos eseteiben, koszorúér revaszkularizációs műtéteket megelőző bizonyos esetekben..

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
9	Gugiatti A., et al.	Economic analyses on the use of positron emission tomography for the work-up of solitary pulmonary nodules and for staging patients with non-small-cell-lung cancer in Italy	The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	2004 vol. 48.	gazdasági elemzés	Az elemzések eredménye, hogy a PET használatával csökkenthető a szükségtelen sebészeti beavatkozások száma, amely a költségek és a kockázatok csökkenését is eredményezi. A elemzések bemutatják, hogy a diagnosztika során használt PET a szoliter tüdőelváltozások (SPN) esetében kb.€50-val, a nem-kissejtes tüdőrák esetében kb.€ 108-val csökkenti a diagnosztika teljes költségét, mely a szükségtelen invazív beavatkozások csökkenésének tulajdonítható. 2003-ban, Olaszországban egy vizsgálat költsége €1072 volt.	SPN-ben és NSCLC-ben költség-minimalizáció érhető el PET-el.
10	Kelly Rosemary F. et al.	Accuracy and Cost-Effectiveness of (18F)-2-Fluoro-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography Scan in Potentially Resectable Non-small Cell Lung Cancer	Chest	2004	retrospektív tanulmány	Az FDG-PET a mediasztinális nyirokcsomók feltérképezésében nagyobb szenzitivitást, specificitást és pontosságot biztosít, összehasonlítva a mellkas CT-vel, valamint költség-hatékony segítséget jelent a nem-kissejtes tüdőrák operáció előtti vizsgálatában, habár adenocarcinomában és 1 cm-esnél kisebb átmérőjű mediastinális nyirokcsomók esetében az FDG-PET monitorozás nem helyettesítheti a mediasztinoszkópiát. A költség-hatékony stratégia megvalósításához lényeges e technológiák szelektív használata.	NSCLC-ben a PET költség-hatékony.
11	Yoshito Tsushima-Keigo Endo	Analysis models to assess cost effectiveness of the four strategies for the work-up of solitary pulmonary nodules	Medical Science Monitor	2004	elemző tanulmány	Az elemzés 4 stratégia megfelelőségét és költség-hatékonyságát hasonlította össze a szoliter pulmonális nodulusok vizsgálatában:1) CT magában; 2) CT+PET; 3) CT+PET+szöveteltani vizsgálat; 4) CT+szöveteltani vizsgálat. A bemutatják, hogy a CT vezérelt szöveteltani vizsgálat költség-hatékony az egyedül CT-t használó stratégiával szemben (a megtakarítás 436.470-456.478 yen/beteg), valamint pontosabb is (95-96% vs. 67%). A kedvezőbb eredmény a szükségtelenül megoperált betegek száma csökkenésének tulajdonítható. A CT+PET stratégia, mely szintén pontosabb (92%) 359.206 yen megtakarítást jelent a CT-vel szemben. (Az analízisben összehasonlított stratégiák költségei betegenként: 1) CT: 765.203 yen (\$6.337); 2) CT+PET: 405.997 yen (\$3383); 3) CT+PET+szöv. vizsg. 328. 733 yen (\$2.739); 4) CT+szöv. vizsg. 308.724 yen (\$2.573).)	SPN-ban a PET-et is használó diagnosztikai stratégiák költség-hatékonyak.

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
12	J.Scott Sloka - Peter Darroch Hollett - Maria Mathews	Cost-effectiveness of positron emission tomography for non-small cell lung carcinoma in Canada	Medical Science Monitor	2004	elemző tanulmány	A tanulmány a CT és a CT+PET stratégiákat hasonlíja össze költséghatékonyság szempontjából a nem-kissejtes tüdőrák kimutatásában, Kanadában. Az eredmények azt mutatták, hogy a CT+PET alkalmazásával CAN \$1.455 megtakarítás érhető el átlagban, a magában használt CT-vel szemben (CAN \$16.140 vs. CAN \$17.595). Ez a megtakarítás alapvetően a szükségtelenül megoperált betegek számának csökkenéséből adódik. A várható élettartam növekedésében csak 3.1 nap a különbség a CT+PET stratégia javára.	NSCLC-ben a CT + PET stratégia költséghatékony
13	Rober, G. - Milne, R.	Positron emission tomography: establishing priorities for health technology assessment	National Health Service R@D HTA Programme	1999	projekt terv	Költség-hatékonysági és/vagy eredményességi elemzést nem tartalmazott. Az FDG-PET ára £500-£1000/szkennelés. Projekt /elemzés/ előtti feltételezés, hogy a PET 'egylépcsős' diagnosztikai és staging technikát biztosít, költség-hatékonyság mellett a standard technikákkal szemben.	Nem költség-hatékonysági elemzés, de előfeltételezésként a PET stratégiát (az irodalmi adatok alapján) költség-hatékonynak tekinti.
14	Rachet, F.- Nguyen, V.H.- Bogaty	Systematic review and economic modelling show that PET could be effective and cost-effective to assess myocardial viability	ISTAHC Konferencia - International Society of Technology Assessment in Health Care (AETMIS honlap)	2002, Berlin	előadás	Részletes költség-hatékonysági és eredményességi elemzést nem tartalmaz. A szisztematikus irodalmi áttekintésből és modellezésből arra az eredményre jutott az előadó, hogy a PET valószínű, hogy hatásos és költség-hatékony a myocardium életképességének felmérésére.. A megállapítás megerősítéséhez hiányoznak az erős bizonyítékok, ugyanakkor a következtetések levonásakor számos feltételezéssel éltek. A PET berendezés napi klinikai gyakorlatban való elterjesztéséhez további kutatások szükségesek.	Nem értékelhető tanulmányként.

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
15	Medicare Services Advisory Committee - MSAC	Positron Emission Tomography	MSAC	2001. május	értékelő riport	<p>Ez az áttekintés a 2000-ben készült MSAC PET értékelésre épül. A korábbi vizsgált területek mellett, további indikációkban tekinti át a PET készülék alkalmazhatóságát. 1) <i>Kiújuló petefészek rák</i>: A PET készülék pozitív előrejelző értéke a "kiújuló rák" vizsgálatában kedvezőbb a CT-vel összehasonlítva. A PET technológiát a 'hagyományossal' (CT-vel) összehasonlítva azt találták, hogy nagyobb a szenzitivitása, specifitása, valamint pontossága. Viszont a kiújuló betegség kimutatásában, a CT-hez hasonlóan, alacsony a PET szenzitivitása. A betegség felismerése PET készülékkel lehetővé teszi a kezelések (műtét, radioterápia, kemoterápia) korábbi elkezdését. Nem világos, hogy a 'korai' kemoterápia mennyiben javítja a beteg outcome-ját (kimenetel), erre egyelőre csak indirekt bizonyítékok vannak. 2) <i>Nyaki-rákban szenvedő betegek stagingjénél</i>: A PET a vizsgálatok szerint úgy tűnik, hogy javítja a diagnosztika pontosságát az MRI-vel és CT-vel szemben. A paraaortikus csomók kimutatásában a PET alacsonyabb szenzitivitású, mint a medencecsonti csomók kimutatásában. CT-hez és az MRI-hez hasonlóan a PET készülék szenzitivitása alacsony</p> <p>kis kiterjedésű betegség vizsgálata esetén. 3) <i>Méhnyálkahártya rákban szenvedő betegek staging-je</i>: Nem állt rendelkezésre adat a PET értékeléséhez ebben az indikációban. 4) <i>Nyelőcső-rákban szenvedő betegek staging-je</i>: azon betegek esetében, akik műtűre vagy kemoterápia-sugarterápi kombinációs kezelésre várnak, a PET további hasznos információt szolgáltat. A készülék használata jelentősen befolyásolhatja a kezelés tervezését a felesleges műtéti beavatkozások elkerülésével. A PET nagyobb szenzitivitással rendelkezik a CT-vel szemben a helyi csomók észlelésében, viszont hasonlóan alacsony a szenzitivitás a kis kiterjedésű/térfogatú csomók észlelésében. A CT-vel, az EUS-sal és a CT+EUS-sal összehasonlítva a PET magasabb specifitással és szenzitivitással rendelkezik a nyirokcsomók kimutatásában. 5) <i>Gyomorrákban szenvedő betegek</i>: Stage IV stádiumú betegség diagnózisa során a PET nagyobb pontossággal rendelkezik, mint a CT és EUS külön-külön, vagy CT és EUS együtt. A daganatos góc eltávolíthatóságát/nem-eltávolíthatóságát a PET pontosabban határozza meg, mint a CT.</p> <p>A PET berendezés használata a betegek nagyobb csoportjánál teszi lehetővé a szükségtelen operációk elkerülését. A riport költség-hatékonysági elemzést nem tartalmaz, mivel azt már a 2000-es riportban már feltűntették. Ebben a tanulmányban a PET inkrementális költségét határozták meg a 'hagyományos' technológiákkal szemben, ami \$950-975-től \$2.165 terjedt. Jelenleg nincs elegendő bizonyíték a PET készülék hosszútávú hatásairól a klinikai outcome-ra, valamint hogy megbízható becslés készülhessen a készülék költség-hatékonyságára.</p>	<p>Méhnyakrákban, kiújuló petefészek-rákban a PET eredményessége kétséges. Nyaki rákban, nyelőcsőrákban, gyomorrákban eredményes lehet (de kevés a bizonyíték). Az eredményesnek tűnő alkalmazások esetén viszonylag elfogadhatóak az inkrementális költség-mutatók.</p>



Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
16	Medicare Services Advisory Committee - MSAC	Positron Emission Tomography	MSAC	2001 augusztus	értékelő riport	<p>Ez a tanulmány a 2000-ben, valamint 2001-ben készült MSAC PET értékelésére épül. A korábban vizsgált indikációs területeken felül 3 új indikációban vizsgálta a PET készülék alkalmazhatóságát.</p> <p>1) <i>Lymphomában szenvedő betegek staging-je:</i> A PET kimagaslóan magas diagnosztikai pontosságú a lymphoma staging-jét és restaging-jét tekintve a CT-vel szemben. Arra viszont nincs elegendő bizonyíték, hogy kijelenthessük a PET hasonló vagy jobb a lymphoma staging-jét tekintve a gallium szkennel szemben. A PET készülék használatával jelentősen megváltozik a betegség kezelésének vezetése, például a PET korábban jelezheti, az egyéb terápiára való átállás szükségességét. Viszont még nem világos, hogy a PET indukálta változtatás, miként befolyásolja a betegség kimenetelét adott esetben. Néhány tanulmányra alapozva kijelenthető, hogy a PET a CT-hez képest nagyobb specificitással és pozitív prediktív értékkel rendelkezik.</p> <p>2) <i>Fej- és nyaki pikkely-sejtes (squamosus sejtes) rákban szenvedő betegek staging-je:</i> Újnan diagnosztizált betegek staging-nél, a PET hasonlóan jó vagy jobb, mint a CT, MRI, vagy kombinációjuk az elváltozások kimutatásában. A reziduális vagy kiújuló betegség kimutatásában a PET nagyobb szenzitivitással és pontossággal bír, mint a CT, MRI vagy kombinációjuk. A PET készülék használata által kapott pótlólagos információk lehetővé teszik további kezelés (műtét, radioterápia, kemoterápia) elindítását kiújuló betegség esetén. A PET különösen értékesnek látszik olyan esetekben, amikor a hagyományos technológiával nem lehet kimutatni a tumort. Az elemzés során a PET képes volt kimutatni az elsődleges tumorok 30%-át, erre hagyományos módszerek nem voltak képesek. A kezelésre adott válasz értékelésében vagy előrejelzésében a PET szerepének további értékelése szükséges.</p> <p>3) <i>Sarcomában szenvedő betegek staging-je:</i> A PET pótlólagos információt nyújt a hagyományos képalkotó berendezésekkel szemben előrehaladott betegség esetén. Tüdő metasztázis kimutatásában a PET hasonló pontosságú, mint a CT. Egyes vizsgálatok szerint lehetséges, hogy a PET meg tudja különböztetni a jóindulatú és a rosszindulatú csont-és lágyrész léziókat egymástól, habár a szenzitivitás nagyban függ a malignitás fokától. Közép-és magas malignitású léziók esetében hasznos információt szolgáltat a PET, viszont alacsony szenzitivitást mutat azokban az esetekben, ahol alacsony fokú a malignitás.</p> <p>A tanulmány külön költség-hatékonysági elemzést nem tartalmaz, mivel az már a szerzők tárgybani korábbi (2000) közleményében szerepelt. Ebben az elemzésben a PET inkrementális költségét határozták meg a 'hagyományos' technológiákkal szemben, ami \$950-975-től \$2.165 terjedt. Jelenleg nincs elegendő bizonyíték a PET készülék alkalmazásának hatásáról a hosszútávú kimenetel (outcome) vonatkozásában. Arra sincs elegendő adat, hogy megbízható becslés készülhessen a készülék költség-hatékonyságára.</p>	<p>Lymphomákban a PET eredményes, de nem biztos, hogy a SPECT-et felülmúlja. Fej nyak rákok bizonyos eseteiben a PET eredményesebb, mint a CT az MRI vagy a kettő kombinációja.</p> <p>Sarcoma staging-jében a PET eredményes. Az inkrementális költség-hatékonysági mutató elfogadható.</p>

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
17	Dussault F-P. et al.	Positron Emission Tomography in Quebec	AETMIS - Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante	2002	áttekintő tanulmány strukturált kivonata	Az áttekintő tanulmány nem tartalmaz teljes ("lege artis") költség-hatékonysági vagy eredményességi elemzést. A tanulmány a hangsúlyt a NSCLC és a szoliter tüdő elváltozások (SPN) vizsgálatára helyezi. A szerzők szerint nagyon kevés információ áll rendelkezésre a PET-szkennelésnek a kimenetelre (outcome) gyakorolt hatásáról, különös tekintettel az életminőségre, a várható élettartamra. A rendelkezésre álló adatok alapján valószínűsíthető, hogy a PET szkennel használatával megtakarítás érhető el, ha a költséghatékonyság felső határa \$50.000 US/ megmentett életévhez van 'beállítva'.	Ez az áttekintés megerősíti a PET eredményességét számos onkológiai, neurológiai és kardiológiai területen. Az inkrementális költség-hatékonysági mutató magas (közelíti az 50.000 USD-t).
18	Flynn K.	Positron Emission Tomography: Systematic review. PET as a diagnostic test in Alzheimer's disease	Veterans Affairs Medical Center	1996	áttekintő tanulmány	Egészség-gazdaságtani elemzést nem tartalmaz. A PET szkennel szenzitivitása, specificitása magasabb Alzheimer-kór indikációban, mint a hagyományos technológiáké (CT, SPECT, MRI).	AD-ben a PET szenzitivitása és specificitása kedvezőbb. A tanulmány nem igazol sem eredményességet, sem költség-hatékonyságot.
19	Hooft L. et al.	Diagnostic accuracy of 18F- Fluorodeoxyglu cose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	2001	áttekintő tanulmány	A tanulmány költség-hatékonysági elemzést nem tartalmaz. A szerzők szerint az eredmények megerősítik hogy az FDG-PET képes lehet a recidív pajzsmirigy-rák elváltozás kimutatására, és ez emelkedett Tg szérum szint és negatív jódt-131 scintigráfias lelet esetében előnyvel jár.	Pajzsmirigy rák recidíva speciális eseteiben a PET hasznos. .

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
20	Dr. med. Matthias Perleth, MPH - Dr. med. Ansgar Gerhardus, M.A. - Marcial Velasco-Garrido	Positronen-Emissions-Tomographie	DIMDI- Asgard-Verlag	2003	szisztematikus áttekintés	<p>A tanulmány egészség-gazdaságtani elemzést nem tartalmaz. 1) <i>Nem-kis sejtjes tüdőrák</i>: Nem-kis sejtjes tüdőrákban szenvedő betegeknél hasznosnak tűnik a PET használata az N stágingben. A CT és a PET kombinációja nagyobb pontosságot eredményez, mint a PET magában. A tumor méretének felmérésére (T-staging) a PET nem alkalmas. Néhány tanulmány alapján a szerzők arra következtetésre jutottak, hogy a metasztázis jelenlétének felmérésében (M-staging) a PET sokkal pontosabb, mint más képalkotó technikák (kivételez agyi metasztázisok azonosítása). A visszaesés felmérésében a PET érzékenyebbnek és specifikusabbnak tűnik, mint a CT. A PET készülék pontosnak tekinthető az >1cm léziós góc malignitásának megítélésében..</p> <p>2) <i>Kolorektális rák</i>: A preoperatív stágingben a bizonyítékok alapján nem vonható le értékelhető következtetés. A relapsus vizsgálatában a PET pontosabbnak mutatkozott, mint más képalkotó technika, igaz, a bizonyítékok korlátozott értékűek. Az intra- és extra-hepatikus metasztázis kimutatása nehéz PET szkenneléssel. A PET értékek pontos felméréséhez további vizsgálatok szükségesek. Ennek ellenére már most megállapítható, hogy a PET használata a betegek 20-40%-ánál megváltoztathatja a betegség kezelésének menetét. 3) <i>Mellrák</i>: A PET használata, mint rutin diagnosztikai eljárás a mellrák, a nyirokcsomó-áttétek, a távoli metasztázisok, a visszaesés vagy a hormon receptorok jellemzésére nem ajánlott technológia. 4) <i>Melanoma</i>: Az >1cm léziók kimutatásában a PET szenzitivitása és specifitása magas. A szkennelés előnye a teljes test-szkennelés lehetősége. A PET rutinszerű használata ebben az indikációban nincs alátámasztva elegendő meggyőző bizonyítékkal.</p> <p>5) <i>Prostata rák</i>: A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a PET használata nem ajánlott ebben az indikációban. 6) <i>Epilepszia</i>: A terápia-rezisztens halánték lebeny epilepsziában szenvedő betegnél ajánlott a FDG-PET használata az epilepsziás góc lokalizálására, amikor a beteg visszautasítja az invazív diagnosztikai technikával megvalósuló preoperatív vizsgálatot. A PET szkenneléssel nyert adatok csak abban az esetben alkalmasak a döntés megalapozására, ha az MRI eredménye a PET eredményével nem ellentétes.</p>	<p>Eredményesség alapján a PET szkennelés használata javasolt az alábbi indikációkban: nem-kis sejtjes tüdőrák, kolorektális rák, melanoma</p> <p>Szintén az eredményességet tekintve a PET szkennelés használata NEM javasolt az alábbi indikációkban: mellrák, prosztata rák. A műtétre szóbjövő epilesziás esetekben a PET, mint az invazív diagnosztika alternatívája szóbjön. A tanulmány nem foglalkozik a költség-hatékonysággal</p>

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
21	Wallace M.B. et al.	An analysy of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/la paroscopy	Annals of Thoracic Surgery	2002	értékelő tanulmány strukturált kivonata	<p>Az elemzés során több stratégiát hasonlítottak össze, melyek az alábbiak: CT; CT+EUS-FNA (endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration biopsy); CT+torakoszkópia/laparoszkópia (CT+TL); CT+EUS-FNA+TL; CT+PET+EUS-FNA; PET+EUS-FNA. Az elemzésben az életminőséggel korrigált életévnyereséget (QALY) használták az egészség-nyereség mérésére. Az átlagos várható élettartam az említett stratégiák mellett az alábbi: CT 1,6628 év; CT+EUS-FNA 1,6572 év; CT+TL 1,6493 év; CT+EUS-FNA+TL 1,6496 év; CT+PET+EUS-FNA 1,6569 év; PET+EUS-FNA 1,7948 év. A átlagos diszkontált QALY a különböző stratégiák mellett: CT 0,9630; CT+EUS-FNA 0,9649; CT+TL 0,9642; CT+EUS-FNA+TL 0,9642; CT+PET+EUS-FNA 0,9650; PET+EUS-FNA 1,0336.. A teljes költség: CT \$42.153; CT+EUS-FNA \$40.363; CT+TL \$50.703; CT+EUS-FNA-TL \$49.517; CT+PET+EUS-FNA \$41.929; PET+EUS-FNA \$44,521.. A költségek és egészségnyereségek szintézise után a CT+EUS-FNA startégiát találták domináns stratégiának a többihez képest. A PET+EUS-FNA stratégia esetén kissét jobb eredményességet, egyúttal emelkedett költségeket találtak. A PET+EUS-FNA inkrementális költség-hatékonysági rátája \$60.544 volt.</p>	<p>Nyelőcső rákban nem a PET-es stratégia a választandó, ugyanis valamelyest eredményesebb, de az ikrementális költség-hatékonysági mutatója kiugróan magas.</p>
22	Gamnhir S.S. et al.	Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules	Journal of Clinical Oncology	1998	költség-hatékonysági elemzés strukturált kivonata	<p>A gazdasági elemzésben az alábbi becsült egészségnyereségekkel számoltak a különböző stratégiáknál: "wait and watch" stratégia 6,35 életévet szolgáltatott; a CT 6,86 életévet, míg a CT+PET 6,83 életévet. AZ eredményeket nem diszkontálták. A költségek terén az alábbi eredmények adódtak: "wait and watch" \$11.886; CT \$13.541; CT+PET \$13,928. A költségeket szintén nem diszkontálták. Az egészség-nyereség és a költségek szintézise után kiszámolták a CT és a CT+PET stratégia nyert életév inkrementális költségét a "wait and watch" stratégiához képest. Adicionális életévnyereség költsége a CT esetében \$3.266, a CT+PET stratégia esetében \$4.273. Az eredmények alapján megállapították, hogy a kombinált stratégia (CT+PET) költség-hatékony.</p>	<p>SPN-ben a CT + PET stratégia költség-hatékony a "várni és megfigyelni" valamint a "csak CT" stratégiával szemben. A módszertan vitatható (az inkrementális költség-számítás módszere nem korrekt). Életévnyereség-különbség minimális.</p>

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
23	Miles K.A.	An approach to demonstrating cost-effectiveness of diagnostic imaging modalities in Australia illustrated by positron emission tomography	Australasian Radiology	2001	költség-hatékonysági elemzés strukturált kivonata	A felhasznált tanulmányok alapján, <u>szoliter tüdő nodulus (1)</u> diagnózisában, a PET és 'no PET' stratégiákat összehasonlítva az alábbi költségeket kapták: 'no PET' stratégia Aus \$ 5.813,54-\$6.169,26, míg a PET stratégia költsége Aus \$4.878,77-\$5.663,76. A PET szkennelést használóval költségmegtakarítás érhető el, melynek nagysága Aus \$505,50-\$934,77. A <u>tüdőrák (2)</u> operáció előtti modellezésében a 'no PET' stratégia költsége Aus \$7.353,26, míg a PET stratégiáé \$7.318,61. <u>Mellrák (3)</u> esetén 'no PET' Aus \$4.399,00 v. PET stratégia Aus \$3.849,00. <u>Kiújuló colorectális rák (4)</u> operáció előtti PET vizsgálatának modellezésében a 'no PET' stratégia költsége Aus \$5.045,00 míg a PET stratégia Aus \$2.744 volt. Myokardiális életképesség (myocardial viability) értékelésében a 'no PET' stratégia költsége Aus \$8.129 míg a PET stratégia Aus \$7.828. Összességében megállapítható, hogy a PET-tel költségmegtakarítást mutattak ki. Az eredmények igen érzékeny a vizsgálat árára.	SPN, tüdőrák, mellrák és kolorektális rák eseteiben, valamint a myocardium életképességének megítélésekor a PET stratégia kevésbé költséges (költség-minimalizáció). Az elemzés módszertana súlyosan kritizálható ezért az eredményt fenntartásokkal kell kezelni.
24	Bongers V. et al.	Cost-effectiveness of dual-head F-18-fluorodeoxyglucose PET for the detection of recurrent laryngeal cancer	Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals	2002	költség-hatékonysági elemzés strukturált kivonata	Egy éves nyomonkövetés értékelése alapján a 18F-FDG-PET vizsgálat szenzitivitása 100%, míg a CT szkennelése 50% volt. A specifitás a 18F-FDG-PET esetében 85%, míg a CT-nél 33%. A PPVs (positive predictive values) a 18F-FDG-PET esetében 87%, míg a CT vizsgálatnál 74%; az NPVs (negatív predictive values) a 18F-FDG-PET esetében 100%, míg a CT 30%. A betegenkénti költségek a 18F-FDG-PET esetében € 682, a CT-nél € 618. A szerzők szerint a 18F-FDG-PET eredményesebb gégerákban, mint a CT. A többlet-eredményesség költsége € 64.. További megtakarítás érhető azáltal, hogy korábban felsimerik az eltávolítható tumort, ami kevesebb halálozáshoz és életminőség javuláshoz vezethet.	Recurrens gégerákban a PET végzése eredményes és ez minimális többletköltséggel jár. A tanulmány hátránya, hogy a költségeket a kórház költségeinek perspektívájából számítja.

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
25	Scott W.J. et al.	Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis	Annals of Thoracic Surgery	1998	költség-hatékonysági elemzés strukturált kivonata	A tanulmány szerint az a stratégia, mely a PET-et csak negatív CT vizsgálat után használja azt mutatta, hogy költség-hatékony a "csak CT" stratégiával szemben (\$25.286/megmentett életév).	NSCLC-ben végzett PET költség-hatékony
26	Dietlein M. et al.	Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on cost reimbursement in Germany	European Journal of Nuclear Medicine	2000	költség-hatékonysági elemzés	Az elemzésben négy stratégiát hasonlítottak össze: "wait and watch", CT vezérelt TBN (transthoracic needle biopsy), feltárási műtét és FDG-PET: Az elemzésben számításba vett becslött nyereség 9,031 év a "wait and watch" stratégiánál; 9,139 év a TBN-nél; 9,378 év a feltárási műtétnél és 9,412 év az FDG-PET-nél. Az egyes stratégiák teljes költségei az alábbiak szerint alakultak: "wait and watch" € 9.405; TBN €10.066; feltárási műtét €10.866 és FDG-PET €10.631. A költségek és nyereségek szintézise után, a "wait and watch" alapstratégiához képest az alábbi inkrementális költség-hatékonysági arányt kapták: TBN € 6.120; feltárási műtét € 4.210; FDG-PET € 3.218. Amikor a feltárási műtétet vették az alapstratégiának az FDG-PET domináns stratégiának bizonyult. A tanulmányban végül arra a következtetésre jutottak, hogy a szoliter tüdő nodulusok (SPN) indikációban az FDG-PET költség-hatékony stratégiának tekinthető.	SPN feltárási műtéttel történő eltávolítása előtt végzett PET költség-hatékony, domináns stratégia
27	Jacklin P.B. et al.	Cost-effectiveness of preoperative positron emission tomography in ischemic heart disease	Annals of Thoracic Surgery	2002	költség-hatékonysági elemzés strukturált kivonata	Az elemzés eredménye, hogy a PET költség-hatékonyak tűnik a revaszkularizációnak alávetett betegek kiválasztására, mivel olcsóbb stratégia, mint a szívkoszorúér-arteria bypass átültetés (CABG) PET nélkül. A pénzmegtakarítás abból ered, hogy azon betegek, akiknek myocardialis necrosis van, nem nyernének a revaszkularizációból, ezért CABG-nek nem vetik alá őket. Ez ellensúlyozza a PET többletköltségét. A tanulmány szerint egy 1000 fős hipotetikus populációban, ahol PET-et használtak közel \$3 millió megtakarítás volt elérhető.	CABG végzése előtti PET költség-hatékonyak tűnik, ha a vizsgálat eredményétől teszik függővé a műtétet.

Szám	Szerző	Cím	Megjelenés /Kiadó	Év	Típus	Ktg. hatékonyság/ Eredményesség	Következtetés
28	Gambhir S.S. et al.	Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma	Journal of Nuclear Medicine	1996	költség-hatékonysági elemzés strukturált kivonata	Az elemzésben a CT v. CT+PET stratégiákat hasonlították össze. A CT+PET stratégia alkalmazása esetén a várható élettartam 2,96 nappal nőtt összehasonlítva a 'csak CT' stratégiával. A CT+PET stratégia átlag költsége \$24.480 volt, míg a 'csak CT' stratégiáé \$25.634; a megtakarítás \$1.154 betegenként. Ez az eredmény az operációt megelőző, javuló staging-nek tudható be. A CT+PET költség-hatékonyabb, mint a CT magában.	NSCLC-ben a CT + PET stratégia költséghatékony, domináns stratégiának tekinthető.

2. sz. melléklet: A PET technológia várható igénybevétele az Egyesült Királyságban.

Forrás: A Framework for the Development of Positron Emission Tomography (PET) Services in England. Consultation Document Department of Health July 2004

Estimated demand for cancer-related PET scans in England

Tumour Group	Indications/basis for estimate	Likely No of scans
Lung Cancer	* Assessment of suitability for radical therapy (surgery or radiotherapy) (33% of patients with NSCLC)]]]] 10,000
	* Assessment of solitary pulmonary nodule	
	* Monitoring for recurrence/other	
Lymphoma	* 2-3 scans per new patient with HD or NHL, for staging, monitoring treatment response and assessing recurrence	15,000
Colorectal Cancer	* Assessment of recurrent disease including suitability for resection of liver metastases (33% of patients with advanced colorectal disease)	5,000
Oesophageal Cancer	* Assessment of suitability for radical surgery (33% of new cases p.a.)	2,000
Other cancers with level 'B' evidence	* Brain and spinal cord	5,000
	* Thyroid	
	* Testical	
	* Sarcoma	
Cancers with level 'C' evidence only	* Head and Neck	3,000
	* Breast cancer	
	* Unknown primary	

Total 40,000

1. * A strong case can be made for further high quality research related to these indications.