

PSMA PET/CT strukturált leletkészítési ajánlás

Bevezető

A prosztataspecifikus membrán antigén (PSMA) célzott pozitron emissziós tomográfia (PET) képalkotás forradalmian új lehetőséget jelent a prosztatarák diagnosztikájában és terápiakövetésében. A megfelelően standardizált leletkészítés kulcsfontosságú az egységes értelmezés és a klinikai döntéshozatal támogatása érdekében. Jelen ajánlás célja egy átfogó keretrendszer biztosítása a PSMA PET/CT vizsgálatok standardizált leletezéséhez. Jelen ajánlás az ún. urea-alapú PSMA radiofarmakonokkal végzett vizsgálatokra vonatkozik (^{68}Ga -PSMA-11, ^{18}F -PSMA-1007, ^{18}F -JK-PSMA-7)

1. Technikai információk

- Alkalmazott radiofarmakon típusa és dózisa (MBq)
- Radiofarmakon beadása és a leképezés közötti időtartam
- CT protokoll típusa (alacsony dózisu vs. diagnosztikus)
- Alkalmazott kontrasztanyag (orális, intravénás) típusa és mennyisége
- Leképezési tartomány (koponyatetőtől combközépig vagy teljes test)
- Diuretikum alkalmazása (ha történt)

2. Klinikai információk

- Indikáció (primer staging, biokémiai rekurrencia, terápiakövetés)
- PSA érték és kinetika (PSA duplázódási idő)
- Gleason-pontszám/ISUP Grade Group
- Korábbi és/vagy aktuális kezelések (sebészi, sugárterápia, szisztémás)
- Patológiai vagy klinikai tumorstádium
- Releváns társbetegségek

3. Értékelési szempontok, standard

3.1 PSMA Expressziós Pontszám

A PSMA expressziós szint meghatározása a következő 4-pontos skála szerint:

- 0 = nincs PSMA expresszió (a vér háttéraktivitása alatt)
- 1 = alacsony PSMA expresszió (a vér háttéraktivitása felett, de a máj/lép¹ aktivitása alatt)
- 2 = közepes PSMA expresszió (a máj/lép¹ aktivitása felett, de a parotis mirigy aktivitása alatt)
- 3 = magas PSMA expresszió (a parotis aktivitása felett)

¹ A döntően hepatobiliáris kiválasztású PSMA-ligandumok esetében (pl. ^{18}F -PSMA-1007) a lép használata ajánlott referenciaszervként a máj helyett.

3.2. Bizonyossági szint

1. Benignus lézió, PSMA-dúsulás nélkül
2. Valószínűleg benignus: enyhe PSMA-dúsulás prosztatatarákra nem jellemző helyen
3. Kérdéses lelet: enyhe PSMA-dúsulás tipikus helyen vagy intenzív dúsulás nem tipikus helyen
4. Valószínűleg prosztatatarák: intenzív PSMA-dúsulás tipikus helyen, de CT-n nem egyértelmű anatómiai eltérés
5. Egyértelműen prosztatatarák: intenzív PSMA-dúsulás tipikus helyen, egyértelmű anatómiai eltéréssel

3.3 Molekuláris TNM (miTNM) stádiumbesorolás

Primer tumor (T)

- miT0: Nincs kimutatható primer tumor
- miT2: Szervre korlátozott tumor
 - u: unifokális
 - m: multifokális
- miT3: Szerven túlterjedő tumor
 - a: Extracapsularis terjedés
 - b: Vesicula seminalis invázió
- miT4: Szomszédos struktúrák inváziója (sphincter ext., rectum, húgyhólyag, medencefal)
- miTr: Lokális recidíva radikális prostatectomia után

Locoregionális (kismedencei) nyirokcsomók (N)

- miN0: Nincs kimutatható nyirokcsomó érintettség
- miN1: Egy nyirokcsomó régió érintettsége
- miN2: Több (≥ 2) nyirokcsomó régió érintettsége

Távoli áttétek (M)

- miM0: Nincs kimutatható távoli áttét
- miM1: Távoli áttét(ek)
 - a: Extrapelvikus nyirokcsomók
 - b: Csontáttétek (mintázat megadása: unifocalis, oligometastaticus [≤ 3], disszeminált, diffúz csontvelői érintettség)
 - c: Egyéb szervek (máj, tüdő, mellékvese, agy, pleura, peritoneum, egyéb)

4. Strukturált lelet kialakítása

4.1. Léziók jellemzése

Minden egyes gyanított lézióra vonatkozóan:

- Pontos anatómiai lokalizáció
- Méret

- PSMA expressziós pontszám (0-3)
- SUVmax vagy SUVpeak értékek (kvantitatív értékelés)
- Bizonyossági szint 5-pontos skálán

4.2. Betegség kiterjedtsége régióként

- Primer tumor vagy lokális recidíva jellemzése (lokalizáció, szextáns beosztás: jobb / bal – basalis, középső, apicalis harmad, kiterjedés)
- Kismedencei nyirokcsomók érintettsége (régiók pontos megnevezése, méret: rövid átmérő megadása)
- Extrapelvikus nyirokcsomók érintettsége (régiók pontos megnevezése, méret: rövid átmérő megadása)
- Csontrendszeri érintettség mintázata és lokalizációja
- Visceralis áttétek leírása szervenként

4.3. Nem prosztatárákkal összefüggő melléklet

Részletes leírás a jelentősebb egyéb mellékletek tekintetében, melyek további diagnosztikus vagy terápiás konzekvenciával járhatnak.

4.4. Összefoglaló vélemény

A leletet egy világos, tömör összefoglalással kell zárni, amely kiemeli:

- Az általános PSMA-pozitivitást vagy -negativitást
- A betegség kiterjedtségét (lokalizált, lokoregionálisan vagy szisztémásan áttétes)
- A primer tumor, nyirokcsomók és távoli áttétek státuszát (miTNM-rendszer szerint)
- A legmagasabb és legalacsonyabb PSMA expressziós értékeket
- A klinikai következményekkel járó esetleges mellékletek összefoglalását
- Terápiás következményeket, amennyiben releváns (pl.: PSMA radioligand-terápia lehetősége)

4.5. Összehasonlítás korábbi vizsgálatokkal (ha releváns)

- Új léziók megjelenésének leírása
- Meglévő léziók változásának jellemzése (méret, PSMA-expresszió)
- Teljes tumor térfogat vagy tumor burden változása
- *A válasz értékelése a RECIP (Response Evaluation Criteria in PSMA PET/CT) kritériumok szerint (lásd alább)*

4.6. Terápiás válasz megítélése - Vizuális RECIP értékelés

- A RECIP értékelés eredményét (CR, PR, SD, PD) javasolt feltüntetni a leletben (lásd lentebb)

Általános javaslatok a gyakorlati kivitelezésre

1. A leletet strukturált formában szükséges elkészíteni, a fentebb részletezett kategóriák szerint.
2. A pontos anatómiai lokalizáció megnevezése elengedhetetlen a multidiszciplináris kommunikáció elősegítése érdekében.
3. Mind a vizuális (PSMA expressziós skála), mind a kvantitatív (SUV) értékelést ajánlott feltüntetni.
4. Az miTNM stádiumbesorolást minden esetben javasolt alkalmazni.
5. A klinikai kontextus (pl. PSA érték, PSA-kinetika, korábbi terápiák) figyelembevétele az értékelés során elengedhetetlen.
6. Fontos a fals pozitív és fals negatív eltérések lehetőségének mérlegelése.
7. Kétséges esetekben a további diagnosztikai vizsgálatok szükségességét javasolt megemlíteni.

Ez a strukturált leletkészítési ajánlás a jelenleg elérhető nemzetközi irányelvek (E-PSMA, PROMISE, miTNM, RECIP) harmonizálásával készült, a hazai gyakorlatba történő adaptálás céljából.

PSMA terápiára alkalmas betegek értékelése

A PSMA célzott radioligand terápia (PSMA-RLT) a metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák (mCRPC) kezelésének fontos lehetősége. A PSMA PET/CT kulcsszerepet játszik a terápiára alkalmas betegek kiválasztásában.

Jelen fejezetben a PSMA-radioligand terápiára való alkalmasságot **PSMA PET/CT alapú képi diagnosztikai jelek** alapján értékeljük, az ajánlás **NEM** tartalmazza az egyéb klinikai paramétereket, melyek befolyásolják a beteg PSMA-RL terápiára való alkalmasságát.

PSMA terápiára való alkalmasság kritériumai

1. **PSMA expresszió lézió szintű értékelése:**
 - Alkalmasnak tekinthetők azok a betegek, akiknél a PSMA-avid léziók esetén a PSMA expressziós pontszám ≥ 2 (legalább közepes expresszió, a máj (lép) aktivitása felett)
 - A PSMA-avid léziók száma, mérete és elhelyezkedése dokumentálandó
 - Javasolt megadni a teljes tumor térfogatot (PSMA-VOL), amennyiben rendelkezésre áll megfelelő szoftver
2. **A betegség heterogenitása - PSMA expresszió heterogenitás értékelése:**
 - Dokumentálni kell a PSMA-negatív vagy alacsony expressziójú (0-1 pontszámú) léziókat A PSMA-negatív lézió definícióját az 1. táblázat tartalmazza.
 - Rögzítendő a legalacsonyabb és legmagasabb PSMA expressziós pontszám
3. **FDG-PET/CT komplementer szerep:**
 - Amennyiben rendelkezésre áll FDG-PET/CT vizsgálat is, javasolt a PSMA-negatív, de FDG-pozitív (PSMA-/FDG+) diszkordáns léziók dokumentálása
 - PSMA-/FDG+ léziók jelenléte rossz prognosztikai jel és potenciálisan PSMA-RLT terápiás alkalmatlanság jele lehet
4. **Alkalmatlanság jelei:**

- Kiterjedt, predominánsan PSMA-negatív (0-1 pontszámú) metasztatikus betegség
 - Jelentős májérintettség alacsony PSMA expresszióval (0-1 pontszámú)
 - Neuroendokrin dedifferenciációra utaló jelek (alacsony PSMA expresszió, magas FDG aviditás, ha elérhető)
 - Diffúz csontvelői érintettség esetén egyéni elbírálás szükséges
5. **Terápiás javaslat megfogalmazása:**
- A leletben javasolt konkrétan nyilatkozni a PSMA terápiára való alkalmasságról (alkalmas/potenciálisan alkalmas/nem alkalmas)
 - **Alkalmas:** legalább egy, 2-es vagy 3-as PSMA expressziójú lézió, alacsony heterogenitással, negatív léziók jelei nélkül (1. táblázat)
 - **Potenciálisan alkalmas:** dominálón PSMA-pozitív (2-es vagy 3-as PSMA expressziójú) léziók jelenléte, de heterogén expresszióval
 - **Nem alkalmas:** dominálón PSMA-negatív betegség, vagy jelentős arányú PSMA-negatív léziók
6. **Utánkövetési javaslatok:**
- Terápia előtt 4-6 héttel (de kevesebb mint 3 hónapon belül) javasolt PSMA PET/CT vizsgálat az aktuális PSMA expresszió felmérésére
 - Interim PSMA PET/CT vizsgálat végezhető 12. héten (2 ciklus ¹⁷⁷Lu-PSMA kezelést követően)
 - A kezelés befejezését követő (általában 4-6 ciklus terápia utáni) kontroll PSMA PET/CT időpontjára nincs egyértelmű vonatkozó javaslat (általában 3-6 hónap múlva vagy állapotváltozás esetén)

1.táblázat – PSMA negatív lézió definíciói

Lézió	Méret	PSMA expressziós pontszám*
nyirokcsomó	≥2,5 cm rövid átmérő	0 vagy 1
csontmetasztázis (lágyrész komponens)	≥1,0 cm rövid átmérő	0 vagy 1
visceralis áttét	≥1,0 cm rövid átmérő	0 vagy 1

* lásd 3.1 fejezet, PSMA ligand felvétele a normál májénál (lép) kisebb, vagy azzal egyenlő mértékű

¹⁷⁷Lu-PSMA terápia hatékonyságának megítélése

¹⁷⁷Lu-PSMA terápia hatékonyságának megítélése

A ¹⁷⁷Lu-PSMA terápiára adott válasz értékelése egy komplex folyamat, amely mind a konvencionális morfológiai képalkotó módszereket, mind a molekuláris képalkotást magában

foglalja. A terápiás hatékonyság standardizált értékelése elengedhetetlen a kezelési döntések optimalizálásához és a betegek prognózisának megítéléséhez.

Terápiás válasz értékelésére alkalmazott rendszer

Jelenleg a PSMA PET/CT alapú terápiás válasz értékelésére alkalmazott rendszer a RECIP 1.0

1. RECIP 1.0 (Response Evaluation Criteria in PSMA PET/CT) terápiás válasz:

- **Komplett válasz (CR):** nincs kóros PSMA-felvétel a követéses vizsgálaton
- **Parciális válasz (PR):** a tumor térfogat $\geq 30\%$ -os csökkenése új léziók megjelenése nélkül
- **Progresszív betegség (PD):** a tumor térfogat $\geq 20\%$ -os növekedése új léziók megjelenésével
- **Stabil betegség (SD):** a fentiek közül egyik feltételnek sem felel meg

2. Táblázat - RECIP 1.0 definíciói

Kritérium	Definíció
Új lézió	
	Bármely új fokális PSMA-ligand felvétel • Ami magasabb, mint a környező háttér • Ahol a tumor SUVmax magasabb, mint a vér-pool SUVmax • Ami nem volt jelen a kiindulási vizsgálaton (lézió SUVmax alacsonyabb, mint a vér-pool SUVmax), és a felvétel nem fiziológiás vagy egyéb nem prosztatata cc eredetű • Bármely új malignus CT lézió függetlenül a PSMA-ligand felvételtől
RECIP 1.0	
RECIP CR	A követéses vizsgálaton nincs kóros PSMA-felvétel
RECIP PR	$\geq 30\%$ csökkenés a PSMA tumor térfogatban új lézió(k) megjelenése nélkül
RECIP PD	$\geq 20\%$ növekedés a PSMA tumor térfogatban új léziók megjelenésével
RECIP SD	• $< 30\%$ csökkenés a PSMA tumor térfogatban új léziók megjelenésével vagy anélkül, vagy • $\geq 30\%$ csökkenés a PSMA tumor térfogatban új lézió(k) megjelenésével, vagy • $< 20\%$ növekedés a PSMA tumor térfogatban új léziók megjelenésével vagy anélkül, vagy • $\geq 20\%$ növekedés a PSMA tumor térfogatban új léziók megjelenése nélkül

Megjegyzés: CR = komplett válasz, PD = progresszív betegség, PR = parciális válasz, PSMA = prosztataspecifikus membrán antigén, RECIP = Response Evaluation Criteria in PSMA PET/CT, SD = stabil betegség, SUVmax = maximum standardizált felvételi érték.

A válasz megítélésének praktikus szempontjai

1. Tumor térfogat változása:

- A vizuális értékelés a terápia előtti és utáni PSMA PET/CT maximum intenzitás projekciók (MIP) összehasonlításával történhet
- A kvantitatív értékeléshez szemi-automatikus szegmentációs szoftverek (pl. qPSMA, aPROMISE) használata javasolt (nem terjedt el széles körben a rutin diagnosztikában)

2. Új léziók azonosítása:

- Meghatározó szerepe van a betegség progressziójának megítélésében
- Minden ^{177}Lu -PSMA ciklus után poszt-terápiás leképezéssel ellenőrizendő
- PSMA-negatív léziók azonosításához kontrasztanyag CT vagy MR szükséges lehet

3. Biokémiai válasz:

- PSA-változás monitorizálása javasolt minden ciklus előtt
- Fontos megjegyezni, hogy a PSA érték átmenetileg emelkedhet az első kezelés után ("flare jelenség")

4. Képalkotó követés optimális időzítése:

- Baseline PSMA PET/CT a terápia előtt 4-6 héttel (de kevesebb mint 3 hónapon belül)
- Két ciklus után végezhető a terápiás hatékonyság első értékelése - interim PSMA PET/CT
- (Kontrasztanyag CT minden 12 hétben, különösen lágyrész érintettség esetén)
- Poszt-terápiás SPECT/CT képalkotás közvetlenül a kezelés után informatív

Különleges szempontok és kihívások a terápiás válasz értékelésében

1. Pszeudo-progresszió jelenség:

- A tumor térfogat átmeneti növekedése a sikeres terápia ellenére (ödéma, nekrozis miatt), ha túl korai a kontroll vizsgálat
- Legkorábban a 2. ciklus után javasolt az első értékelés

2. Diszkordáns válasz:

- Néhány lézió regressziója és mások progressziója egyidejűleg
- A RECIP kritériumrendszer figyelembe veszi ezt a jelenséget

3. Terápia felfüggesztése megfontolandó:

- A 2. kezelési ciklus után (12-18 hét között) az interim PSMA képalkotón ábrázolódó progresszív betegség (RECIP PD) és biokémiai progresszió esetén

4. A terápia folytatása megfontolható minimális progresszió esetén jó klinikai állapot mellett

A vizuális RECIP értékelés kiváló egyezést mutat a kvantitatív RECIP-pel és a válasz értékelésének megbízható eszköze a klinikai gyakorlatban.

A ^{177}Lu -PSMA terápia hatékonyságának standardizált értékelése kulcsfontosságú a megfelelő terápiás döntések meghozatalához és a beteg-specifikus kezelési stratégiák kialakításához.

RECIP 1.0 klinikai implementációja egyéb terápiák esetén

1. Vizuális RECIP 1.0 értékelés

A RECIP 1.0 nemcsak kvantitatív szoftverekkel, hanem vizuális értékeléssel is megbízhatóan alkalmazható a klinikai gyakorlatban. A vizuális értékelési módszer a következőképpen történik:

- A terápia előtti és utáni PSMA-PET maximum intenzitás projekciók (MIP) összehasonlítása
- Az axiális képek áttekintése a MIP eredmények megerősítésére és a kérdéses esetek léziókénti elemzésére

3. Kontroll vizsgálatok időzítése különböző terápiák esetén

Bár a klinikai vizsgálatokban általában standard időközönként (8 vagy 12 hetente) végeznek követéses vizsgálatokat, a klinikai gyakorlatban ez változhat a terápiás készítménytől és a prosztatarák klinikai állapotától függően:

- Metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztatarák (mCRPC) esetén **interim PSMA PET/CT vizsgálat** 2-3 ciklus PSMA-célzott terápiás radiofarmakon, androgén receptor jelátvitel-gátló (ARTA) vagy Ra-223 kezelés után javasolt
- Taxán-alapú kemoterápia esetén általában csak a kezelés végén készül képalkotó vizsgálat

4. RECIP validációs státusza

A RECIP 1.0 értékelési rendszer eddig validálásra került:

- PSMA-célzott terápiás radionuklid kezelések (^{177}Lu -PSMA)
- Hormonterápia (androgén deprivációs terápia vagy ARTA)
- Ra-223 kezelés során történő terápiás válasz értékelésére

Folyamatban van a taxán-alapú kemoterápia hatékonyságának monitorozására történő validáció, valamint a PSMA-negatív új léziók és új szervi érintettségek prognosztikai szerepének értékelése.

6. Követéses PSMA PET/CT értékelés

Ha a PSMA PET/CT vizsgálat több időpontban is megtörténik (pl. 8-12 hetente), a legutóbbi követéses vizsgálatot az előző vizsgálattal kell összehasonlítani.

Irodalom:

Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1626-1638.

Gafita A, Rauscher I, Weber M, et al. Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 1.0): An International Multicenter Study [published correction appears in *J Nucl Med*. 2023 Sep;64(9):1503.]. *J Nucl Med*. 2022;63(11):1651-1658.

Gafita A, Djaileb L, Calais J, Eiber M, Fendler WP. RECIP 1.0: A Roadmap for Clinical Implementation. *J Nucl Med*. 2025;66(5):673-675.

Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT [published correction appears in *J Nucl Med*. 2018 Jun;59(6):992.]. *J Nucl Med*. 2018;59(3):469-478.

Seifert R, Emmett L, Rowe SP, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol*. 2023;83(5):405-412.