

**Szomatosztatin receptor-alapú teranosztika új
alkalmazásai neuroendokrin daganatokban és
meningeomákban**

Ph.D. értekezés

Dr. Sipka Gábor

Témavezető: Dr. med. habil. Besenyi Zsuzsanna Ph.D.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Nukleáris Medicina Intézet és Teranosztikus Központ

Fizika Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar

2026. Szeged

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés.....	5
1.1.	A szomatosztatin receptor-alapú diagnosztika és terápia klinikai háttere	6
1.1.1.	A vizsgált daganattípusok áttekintése.....	6
1.2.	A szomatosztatin receptor, mint diagnosztikus és terápiás marker	9
1.3.	A szomatosztatin receptor alapú képalkotó eljárások.....	10
1.3.1.	Fizikai és technikai alapok.....	10
1.3.2.	Radiofarmakonok és receptor-affinitás.....	11
1.3.3.	Az SSSTR-vizsgálatok klinikai értékelése	14
1.4.	PRRT klinikai alapjai	21
1.5.	A teranosztika jelene	24
1.5.1.	Radiomika és mesterséges intelligencia a teranosztikában.....	24
1.5.2.	Integrált biomarker-alapú daganatjellemezés	24
1.5.3.	Modern dizometria törekvések	25
1.5.4.	Kombinációs terápiák és új kezelési stratégiák	25
1.5.5.	Új radiofarmakonok és új molekuláris célpontok fejlesztése	26
2.	Célkitűzések	27
3.	Anyag és módszer	27
3.1.	Szomatosztatin receptor SPECT/CT-alapú matematikai modellezés neuroendokrin daganatokban.....	27
3.1.1.	Betegpopuláció	28
3.1.2.	Képfeldolgozás és kvantitatív értékelés.....	31
3.1.3.	A prediktív modellalkotás módszertana.....	32
3.1.4.	Statisztikai analízis	35
3.2.	A PRRT helye a meningeomákban: preklinikai és klinikai bizonyítékok	35
4.	Eredmények.....	36
4.1.	Szomatosztatin receptor SPECT/CT-alapú matematikai modellezés neuroendokrin daganatokban.....	36
4.1.1.	Prediktív modellek teljesítménye	36
4.1.2.	A prediktív tényezők azonosítása és statisztikai megerősítése	38
4.1.3.	Összegző értékelés.....	40
4.2.	A PRRT helye a meningeomákban: preklinikai és klinikai bizonyítékok	41
4.2.1.	Preklinikai bizonyítékok.....	41
4.2.2.	Klinikai bizonyítékok	44
4.2.3.	Összegző értékelés.....	47
5.	Diszkusszió.....	49
5.1.	A receptorbiológia közös mintázatai	49
5.2.	Tumorális heterogenitás	52

5.3.	A képalkotó vizsgálatok új dimenziói	54
5.4.	Új terápiás irányok és radionuklid-stratégiák.....	57
6.	Következtetések.....	58
7.	Új tudományos eredmények.....	60
8.	Köszönetnyilvánítás	61
9.	Irodalomjegyzék.....	62
10.	Összefoglalás (HU)	77
11.	Summary (EN)	80

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AKT1	Akt szerin/treonin kináz 1	Akt serine/threonine kinase 1
ATM	Ataxia–telangiectasia mutált fehérje	Ataxia-telangiectasia mutated
ATR	Ataxia–telangiectasia és Rad3-hoz kapcsolódó fehérje	Ataxia telangiectasia and Rad3-related
BAP1	BRCA1-hez társult fehérje 1	BRCA1 associated protein 1
CHK2	Ellenőrzőpont kináz 2	Checkpoint kinase 2
CK20	Citokeratin 20	Cytokeratin 20
CK7	Citokeratin 7	Cytokeratin 7
CR	Komplett remisszió	Complete remission
CT	Komputertomográfia	Computed tomography
CZT	Kadmium–cink–tellurid (félvezető detektoranyag)	Cadmium–zinc–telluride detector
DCR	Betegségkontroll arány	Disease control rate
DNS	Dezoxiribonukleinsav	Deoxyribonucleic acid
EBRT	Külső besugárzás	External beam radiation therapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group teljesítményállapot-skála	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EANM	Európai Nukleáris Medicina Társaság	European Association of Nuclear Medicine
FDA	Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság	Food and Drug Administration
FDG	Fluoro-dezoxi-glükóz	Fluorodeoxyglucose
FI	Paraméter fontosság	Feature importance
G1–G3	1–3. grádus	Grade 1–3
GEP	Gasztro-enteropankreatikus	Gastroenteropancreatic
GTV	Makroszkópos tumor térfogat	Gross tumor volume
HIF	Hipoxia-indukálta faktor	Hypoxia-inducible factor
IAEA	Nemzetközi Atomenergia Ügynökség	International Atomic Energy Agency
KLF4	Krüppel-szerű faktor 4	Krüppel-like factor 4
LET	Lineáris energiaátadás	Linear energy transfer
MEN	Multiplex endokrin neoplázia	Multiple endocrine neoplasia
MRI	Mágneses rezonanciás vizsgálat	Magnetic resonance imaging
MTOR	emlős rapamicin célpont fehérje	Mammalian target of rapamycin
NANETS	Észak-amerikai Neuroendokrin Tumor Társaság	North American Neuroendocrine Tumor Society
NEC	Neuroendokrin carcinoma	Neuroendocrine carcinoma
NEN	Neuroendokrin neoplázia	Neuroendocrine neoplasm
NET	Neuroendokrin tumor	Neuroendocrine tumor
NF2	Neurofibromatózis 2	Neurofibromatosis type 2
PARP	Poli(ADP-ribóz) polimeráz	Poly(ADP-ribose) polymerase
PD	Progresszív betegség	Progressive disease
PET	Pozitronemissziós tomográfia	Positron emission tomography
PFS	Progressziómentes túlélés	Progression-free survival
PFS-6	Hat hónapos progressziómentes túlélés	Six-month progression-free survival
PI	Permutációs fontosság	Permutation importance
PIK3CA	Foszfatidil-inozitol-3-kináz katalitikus alegység alfa	Phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit alpha
POLR2A	RNS-polimeráz II alegység A	RNA polymerase II subunit A
PR	Parciális remisszió	Partial remission
PRCRT	Peptid receptor kemo-radionuklid terápia	Peptide receptor chemoradionuclide therapy
PRRT	Peptid receptor radionuklid terápia	Peptide receptor radionuclide therapy
RANO	Neuro-onkológiai válaszártékelési kritériumrendszer	Response Assessment in Neuro-Oncology
RECIST 1.1	Válaszbecslés kritériumai szolid tumorban 1.1.	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1

RF	Véletlen erdő algoritmus	Random forest
SD	Stabil betegség	Stable disease
SMO	Smoothened jelátviteli fehérje	Smoothened signaling protein
SMOTE	Szintetikus kisebbségi túl-mintavételezési eljárás	Synthetic Minority Over-sampling Technique
SNMMI	Nukleáris Medicina és Molekuláris Képalkotás Társasága	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SPECT	Egyfoton-emissziós komputertomográfia	Single photon emission computed tomography
SSTR	Szomatosztatin receptor	Somatostatin receptor
SSTR1–5	Szomatosztatin receptor 1–5 altípusai	Somatostatin receptor subtypes 1–5
SSTR2A	Szomatosztatin receptor 2A altípus	Somatostatin receptor subtype 2A
SSTR-RADS	Szomatosztatin receptor – képalkotó értékelis rendszer	Somatostatin Receptor Reporting and Data System
SUV	Standardizált felvételi érték	Standardized uptake value
SWOG	Southwest Oncology Group	Southwest Oncology Group
T1–T4	1–4. tumorstádium	Tumor stage T1–T4
TBR	Tumor–háttér arány	Tumor-to-background ratio
TLR	Tumor–máj arány	Tumor-to-liver ratio
T/M	Tumor–mediastinum arány	Tumor-to-mediastinum ratio)
TRAF7	Tumor nekrosis faktor receptorhoz társult faktor 7	Tumor necrosis factor receptor–associated factor 7
TTF1	Pajzsmirigy transzkripciós faktor 1	Thyroid transcription factor 1
VEGFI	Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor gátló fehérje	Vascular endothelial growth factor inhibitor
VEGFRI	Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor gátló	Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor
VOI	Vizsgálati térfogat	Volume of interest
WHO	Egészségügyi Világszervezet	World Health Organization
XGB	Extrém gradiensnövelés	Extreme gradient boosting)

1. BEVEZETÉS

A szomatostatin receptor (SSTR) célzott képalkotó eljárások és kezelés évtizedek óta meghatározó eleme a neuroendokrin daganatok (NEN) ellátásának [1]. A NEN-ek klinikailag és biológiailag is változatos betegcsoportot alkotnak: lefolyásuk gyakran lassú, szövettani megjelenésük heterogén, ugyanakkor jellegzetesen erős szomatostatin receptor-expresszióval bírnak, ami ideális feltételeket teremt a peptid receptor radionuklid terápia (PRRT) számára [2,3]. Bár ez a kezelés ma már rutinszerűen alkalmazható előrehaladott vagy áttétes esetekben, a megfelelő betegek kiválasztása továbbra is kihívást jelent [3]. A jelenleg használatos vizuális vagy félkvantitatív értékelési módszerek ugyanis nem mindig tükrözik pontosan a tumor viselkedését vagy a kezelés várható hatékonyságát [4].

Az utóbbi évek diagnosztikai és terápiás fejlesztései egyre inkább ráirányítják a figyelmet a receptorvezérelt teranosztika más daganattípusokban való alkalmazhatóságára is [5]. A meningeomák alapvetően jóindulatú központi idegrendszeri daganatok, ám egy részük sebészileg nem távolítható el teljesen, kiújulásuk gyakori, és magasabb grádusú formáik jelentős terápiás kihívást jelentenek [6]. Ezekben az esetekben a hagyományos kezelési lehetőségek korlátozottak. Ugyanakkor ismert, hogy a meningeomák túlnyomó többsége is erőteljes szomatostatin receptor-kötődést mutat, ami felveti a PRRT alkalmazásának lehetőségét [7]. A friss klinikai adatok alapján a radioligand-terápia egyre inkább a meningeoma-kezelés fontos, új irányaként jelenik meg, és perspektívát nyújt arra, hogy a jövőben ne csak a limitált terápiás lehetőségű esetekben, hanem akár korábbi kezelési fázisokban is szerepet kapjon [8].

A neuroendokrin daganatokban és a meningeomákban a modern funkcionális képalkotás nemcsak a diagnózis felállítását segíti, hanem a terápiás stratégia megválasztásának egyik központi eleme is [9,10]. Az utóbbi években egyre nagyobb hangsúlyt kap a képi adatok kvantifikálása, valamint azoknak a klinikai és laboratóriumi paraméterekkel való integrálása. A mesterséges intelligencián alapuló módszerek további lehetőséget teremtenek arra, hogy a korábban főként vizuális megítélésen alapuló döntések helyett objektív, számszerűsíthető és reprodukálható modellek támogassák a betegkiválasztást [11].

A disszertáció két, első látásra különálló, ugyanakkor közös biológiai alapokon nyugvó területet vizsgál. Egyrészt bemutatja, hogyan hasznosíthatók az SSTR-alapú SPECT vizsgálatokból származó kvantitatív adatok és gépi tanulási eljárások a PRRT-re leginkább alkalmas neuroendokrin daganatos betegek azonosítására. Másrészt

összefoglalja a meningeomák radioligand-terápiájával kapcsolatos jelenlegi preklinikai és klinikai tapasztalatokat.

A két vizsgálati irány párhuzamba állítása lehetőséget ad annak feltárására, hogy a neuroendokrin daganatokban már bevált kvantitatív megközelítések és prediktív modellek milyen mértékben ültethetők át egy olyan daganattípusra, ahol a receptorbiológia kedvező, ugyanakkor a terápiás alkalmazás még a klinikai kutatás kezdeti szakaszában tart. Ez a szempont nemcsak összehasonlíthatóvá teszi a két területet, hanem hozzájárul ahhoz is, hogy a szomatosztatin receptor-alapú teranosztika fejlődése új klinikai irányokat nyithasson meg a meningeomák ellátásában.

1.1. A szomatosztatin receptor-alapú diagnosztika és terápia klinikai háttere

1.1.1. A vizsgált daganattípusok áttekintése

Neuroendokrin daganatok

A neuroendokrin daganatok a diffúz neuroendokrin rendszerből kiinduló, rendkívül heterogén klinikai viselkedésű tumorok csoportját alkotják. Előfordulásuk az elmúlt évtizedekben folyamatosan emelkedett, ami részben a fejlettebb diagnosztikus módszerek elterjedésének, részben pedig valódi incidencia-növekedésnek tulajdonítható [12,13]. A leggyakoribb kiindulási helyek a gastroentero-pancreaticus (GEP) traktus és a tüdő, de a betegség gyakorlatilag bármely szervben megjelenhet [14]. Kiemelten gyakori a vékonybél-, pancreas- és rectum-eredet, míg az appendix, a gyomor vagy az egyéb, ritka lokalizációk jóval kisebb arányt képviselnek [12,14]. A pulmonalis neuroendokrin daganatok – típusos és atípusos carcinoidok – szintén jelentős betegcsoportot alkotnak [14].

A neuroendokrin daganatok biológiai viselkedése széles spektrumot ölel fel, a lassú növekedésű, jól differenciált tumoroktól (NET) egészen a gyorsan progrediáló, rosszul differenciált neuroendokrin carcinomákig (NEC). A WHO osztályozás a Ki-67 proliferációs index és a mitotikus aktivitás alapján elkülönített grádusokon keresztül írja le ezt a spektrumot, amelyek szoros összefüggést mutatnak a betegség klinikai lefolyásával és a terápiás stratégia megválasztásával [15].

A neuroendokrin daganatok biológiai heterogenitását a proliferációs aktivitás mellett a hormontermelő képesség és a disszemináció mintázata is meghatározza. A funkcionális tumorok — például carcinoid szindrómával járó esetek, gastrinoma, inzulinoma — jellegzetes klinikai tünetek révén gyakran korábban felismerésre kerülnek, míg a nem funkcionális daganatok sokszor előrehaladott stádiumban, metasztatikus

betegség formájában kerülnek diagnosztizálásra [12,16]. A metasztázisok lokalizációja, különösen a májjátétek és az extrahepatikus érintettség jelenléte, önálló prognosztikai jelentőséggel bír, és szoros összefüggést mutat a betegség várható kimenetelével [16].

Meningeomák

A meningeoma a központi idegrendszer leggyakoribb primer daganata, amely az arachnoidea sejtrétegéből indul ki, és incidenciája az elmúlt években folyamatosan növekszik. Nagy populációs vizsgálatok alapján előfordulásuk eléri a 8–9/100 000 lakos/év értéket, és a nők körében mintegy kétszer gyakoribb, ami felveti hormonális tényezők szerepét a patogenezisben [17,18]. Bár a legtöbb meningeoma sporadikus, gyakrabban fordul elő ionizáló sugárzásnak kitettekben, illetve neurofibromatózis 2-ben, ahol az NF2 gén érintettsége központi patogenetikai elem [19].

A klinikai megjelenés rendkívül változatos, ami a daganatok lassú növekedési üteméből és eltérő anatómiai lokalizációból adódik. A meningeomák gyakran hosszú ideig tünetmentesek, és sokszor véletlenszerűen kerülnek felismerésre képalkotó vizsgálatok során. Amikor panaszt okoznak, az többnyire a tömeghatás, a koponyaűri nyomásfokozódás vagy a környező idegrendszeri struktúrák kompressziója miatt jelentkezik. A tünetek közé tartozhat a fejfájás, göctünetek, látótérkiesés, agytörzsi vagy kisagyi funkciózavar, illetve koponyaalapi elhelyezkedés esetén oculomotoros zavar vagy hallásromlás. Mindezek gyakran lassan, fokozatosan alakulhatnak ki, ami megnehezítheti a korai diagnózist [20].

A szövettani grádus meghatározó prognosztikai tényező. A WHO három kategóriát különít el: a grade I tumorok többnyire indolens természetűek, míg a grade II (atípusos) és grade III (anaplasztikus) meningeomák agresszívebb növekedést és lényegesen magasabb kiújulási kockázatot mutatnak. A recidíva aránya grade I esetén megközelítőleg 7–25%, grade II esetén 30–40%, míg grade III meningeomáknál akár 50–80% is lehet, amely jól tükrözi a biológiai agresszivitás növekedését (1. táblázat) [21].

WHO Grádus	Biológiai viselkedés	Becsült 5 éves kiújulási arány *	SSTR Expresszió
I. Grádus	Benignus többnyire, lassan-növekvő	7–23%	Magas, predomináns SSTR2
II. Grádus	Atípusos, invazív	50–55%	Magas és mérsékelt, főképp SSTR2
III. Grádus	Anapláisás, agresszív	72–78%	Változó, de gyakran megtartott SSTR2

1. Táblázat Meningeomák WHO osztályozása biológiai viselkedés, kiújulási kockázat és szomatoszatin receptor expresszió függvényében [21].

Az utóbbi évtized molekuláris patológiai és genomikai vizsgálatai alapvetően új megvilágításba helyezték a meningeomák biológiai heterogenitását. Bár az NF2 gén inaktivációja továbbra is a leggyakoribb genetikai eltérés, a nem NF2-asszociált meningeomákban egyre több, jól körülhatárolható molekuláris altípus került azonosításra. Ezeket gyakran olyan mutációk jellemzik, mint a TRAF7, KLF4, SMO, AKT1, PIK3CA vagy POLR2A, amelyek eltérő sejtes jelátviteli útvonalak érintettségével, valamint jellegzetes anatómiai lokalizációval és biológiai viselkedéssel társulnak. Különösen a koponyaalapi meningeomák esetében figyelhetők meg bizonyos genetikai eltérések — például az SMO vagy POLR2A mutációk — halmozódása, ami arra utal, hogy a meningeomák molekuláris profilja nemcsak prognosztikai, hanem patogenetikai és klinikai szempontból is releváns alcsoportokat határoz meg [21,22]. Ezek az eltérések nemcsak a betegség heterogenitását hangsúlyozzák, hanem potenciálisan terápiás célpontot is jelenthetnek a jövőben (2. táblázat).

Molekuláris célpont	Leggyakoribb WHO Grádus	Gyógyszer csoport
AKT1 mutáció	I. Grádus	AKT inhibitor
SMO mutáció	I. Grádus	Hedgehog inhibitor
NF2 vesztés	Minden Grádus	FAK inhibitor
PD-L1, PD-L2, CTLA-4	II és III. Grádus	Immune checkpoint inhibitor
VEGF vagy VEGFR2	III. Grádus	VEGF vagy VEGFR inhibitor
PI3K	II. Grádus	PI3K inhibitor
mTOR	II és III. Grádus	mTOR inhibitor
Cytidine	II és III. Grádus	Gemcitabin
Szomatosztatin receptor	Minden Grádus	Szomatosztatin analóg vagy PRRT

2. Táblázat A meningiómák legfontosabb molekuláris célpontjainak és a hozzájuk kapcsolódó terápiás lehetőségek összefoglalása [4].

A meningeomák kezelésében a sebészi beavatkozás továbbra is elsődleges jelentőségű, az indikáció felállítását a daganat mérete, növekedési dinamikája, anatómiai lokalizációja, valamint a neurológiai tünetek fennállása és progressziója határozza meg. A műtéti cél a maximálisan biztonságos rezekció elérése, amely prognosztikai szempontból meghatározó, ugyanakkor gyakran jelentős technikai kihívást jelent, különösen koponyaalapi elhelyezkedés, eloquens agyi területek érintettsége vagy kritikus neurovaszkuláris struktúrák közelsége esetén.

A sugárterápia kulcsszerepet tölt be mind adjuváns, mind definitív kezelési modalitásként, különösen inkomplett rezekciót követően, magasabb WHO-grádusú tumorok esetén, illetve olyan lokalizációkban, ahol a sebészi beavatkozás túlzott morbiditással járna. A korszerű sugártervezési és -kivitelezési technikák – beleértve a frakcionált külső besugárzást és a sztereotaxiás eljárásokat – lehetővé teszik a célvolumen precíz lefedését a környező kritikus struktúrák dózisterhelésének minimalizálása mellett. A kezelési stratégia megválasztását a tumor térfogata, anatómiai viszonyai, a korábbi kezelések, valamint a beteg általános állapota egyaránt befolyásolják.

A recidív és magas grádusú esetek terápiás lehetőségei korlátozottak, ami indokolja az új terápiás megközelítések – köztük a célzott, receptoralapú és radionuklid-terápiás stratégiák – növekvő szerepét [21].

1.2. A szomatosztatin receptor, mint diagnosztikus és terápiás marker

A két daganattípus közötti legfontosabb közös nevezőt a szomatosztatin receptorok jelentik, amelyek egyszerre szolgálnak képalkotó biomarkerként és terápiás célpontként [23]. A szomatosztatin receptorok a G-fehérjéhez kapcsolt receptorok családjába tartoznak, és öt fő altípussal rendelkeznek (SSTR1–5), amelyek közül onkológiai szempontból az SSTR2A bír kiemelt jelentőséggel, mivel ehhez kötődnek legnagyobb affinitással a diagnosztikus és terápiás célra alkalmazott szomatosztatin-analógok [24,25].

Neuroendokrin daganatokban az SSTR2A expresszió jellemzően domináns, gyakran magas szinten megjelenő receptorformát képvisel, amelyhez különösen pancreas eredetű tumorok esetében gyakran társul az SSTR5 expressziója, míg az SSTR1 és SSTR3 megjelenése változó, az SSTR4-é pedig többnyire perifériás jelentőségű [26].

A meningeomák szintén kedvező receptorprofilt mutatnak, döntően magas szomatosztatin receptor 2A megjelenéssel. WHO grade I tumorokban az expresszió jellemzően homogén, míg grade II–III meningeomákban csökkenő receptorszint és fokozott heterogenitás figyelhető meg. A többi SSTR altípus jelenléte meningeomákban ritkább és klinikai jelentősége jelenleg korlátozott [27].

A szomatosztatin receptorok aktivációja több, a tumorsejtek működését befolyásoló jelátviteli folyamatot érint. A receptor-mediált gátló hatások csökkentik a sejtproliferációt, elősegítik az apoptózist, mérséklék az angiogenezist és gátolják a hormon- és peptid-felszabadulást [28]. A receptor-ligandum komplex internalizációja meghatározó szerepet játszik a radionuklid-terápiában, mivel ez biztosítja a radioizotóp intracelluláris bejutását és a célzott sugárdózis leadását.

A receptor-expresszió heterogenitása mindkét tumorcsoportban klinikailag releváns tényező. Neuroendokrin daganatokban a jól differenciált, alacsony proliferációs aktivitású tumorok túlnyomó többsége homogén, magas szintű szomatosztatin receptor-expressziót mutat, míg dedifferenciáció során a receptoreloszlás fokozatosan heterogénebbé válhat, és részleges receptorhiány alakulhat ki. Ez a jelenség kedvezőtlenül befolyásolhatja a receptorvezérelt képalkotás és a PRRT hatékonyságát [29]. Meningeomák esetében a receptorheterogenitás biológiai jelentőségének vizsgálata kevésbé kiterjedt, ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok alapján a kifejezettebb SSTR-expressziós eltérések elsősorban a magasabb grádusú tumorokban figyelhetők meg [27].

A szomatosztatin receptor jelenléte alapvető feltétele a PRRT alkalmazhatóságának. Neuroendokrin daganatokban a módszer hatékonyságát nagy klinikai vizsgálatok – köztük a NETTER-1 tanulmány – igazolták, így a kezelés a jól differenciált, magas receptor-expressziójú tumorok esetén standard terápiának tekinthető [3]. A PRRT meningeomákban jelenleg elsősorban kísérleti vagy kiegészítő terápiás lehetőségként értékelhető, amelynek indikációját a funkcionális képalkotással igazolt SSTR-mintázat határozza meg [8].

1.3. A szomatosztatin receptor alapú képalkotó eljárások

A szomatosztatin receptorok megjelenésének *in vivo* vizsgálata mára a neuroendokrin daganatok és a meningeomák diagnosztikájának és terápia tervezésének egyik legfontosabb eszközévé vált [9]. Ennek jelentősége különösen akkor szembetűnő, ha a receptorcélzott funkcionális módszereket a hagyományos, morfológián alapuló radiológiai képalkotással vetjük össze. Míg az MRI és a CT elsősorban anatómiai információt nyújtanak a tumor méretéről, lokalizációjáról és szerkezeti jellemzőiről, addig az SSTR-alapú SPECT és PET olyan molekuláris adatokat szolgáltat, amelyek közvetlenül a tumorsejtek receptorbiológiáját tükrözik. Ez a kettősség a teranosztikai szemlélet alapját képezi, és mindkét daganattípus esetében jelentős klinikai többletértéket biztosít [30].

1.3.1. Fizikai és technikai alapok

A SPECT és a PET eltérő detektálási és fizikai elvekre épülnek. A SPECT-vizsgálatok során gamma-sugárzó izotópok – jellemzően ^{99m}Tc vagy ^{111}In – fotonjai kerülnek detektálásra kollimátorokon keresztül. A kollimátorok végzik a fotonok irány szerinti szelekcióját: csak azok a gamma-fotonok jutnak a detektorba, amelyek a kollimátornyílások tengelyével közel párhuzamosan érkeznek. Ez a geometriai szűrés

biztosítja, hogy a detektor által regisztrált események térbeli elhelyezkedése visszavezethető legyen a radiofarmakon eloszlására a szervezetben. A kollimátoron áthaladó fotonokat a detektorkristály (NaI(Tl) kristály, illetve CZT detektor) fényfelvillanásokká alakítja, amelyeket a detektorok elektromos jellé konvertálnak. A rekonstrukciós algoritmusok ezeket az eseményeket térbeli koordinátákhoz rendelik, így jön létre az a 3D SPECT-kép, amely a radioaktív tracer megoszlását, és ezáltal közvetve a tumor receptor-expresszióját tükrözi. A kapott kép tehát nem anatómiai struktúrákat, hanem a szomatosztatin receptorokhoz kötött izotópok valós bioeloszlását jeleníti meg, ami alapvetően különbözik a konvencionális morfológiai modalitások információtartalmától [31].

A PET-alapú képalkotás a pozitronkibocsátó izotópok bomlásán alapul: a keletkező pozitron rövid pálya megtétele után elektronnal ütközik, és annihiláció jön létre, amelynek során két, 511 keV energiájú gamma-foton keletkezik egymással közel 180°-os irányszögben. A modern gyűrűdetektoros PET-rendszerek ezeket a fotonokat egyidejű eseményként (coincidence detection) regisztrálják, így nincs szükség kollimátorra, ami jelentősen növeli a berendezés érzékenységét. A két detektált foton alapján a rendszer azt is meghatározza, hogy a keletkezés helye a két detektor közötti egyenes (line of response) mentén található, és a rekonstrukciós algoritmusok a nagyszámú ilyen eseményből nagy felbontású háromdimenziós eloszlást állítanak elő. A SPECT-tel szemben a PET tehát nem geometriai, hanem időbeli és iránykorrelációs szelekciót alkalmaz, amely lényegesen nagyobb érzékenységet, jobb jel–zaj arányt és pontosabb térbeli lokalizációt biztosít [32]. Emiatt a PET az SSTR-képalkotás kvantitatív elemzésének elsődleges platformja, de a SPECT továbbra is széles körben alkalmazott, főként elérhetősége és stabil klinikai teljesítménye miatt.

1.3.2. Radiofarmakonok és receptor-affinitás

A diagnosztikus radioligandumok közös jellemzője, hogy nagy affinitással kötődnek a szomatosztatin receptorokhoz, különösen a szomatosztatin receptor 2A altípushoz [34,35]. A gyakorlatban a képalkotó modalitások alapján csoportosíthatjuk őket, melyeket összefoglalóan a 3. táblázat összegez:

SPECT radiofarmakonok:

- A ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC jelenleg a legelterjedtebb SSTR-SPECT radioligandum hazánkban, amelynek előnye elsősorban a ^{99m}Tc fizikai tulajdonságaiból ered [36]. A 140 keV energiájú gamma-foton optimális a klinikai

SPECT-rendszerek NaI(Tl) detektorai számára: a fotonabszorpció hatékony, a szórt sugárzás aránya alacsony, így a kapott kép kontrasztja és élessége kifejezetten kedvező. A radiotracer stabil, könnyen előállítható, és relatív alacsony sugárterheléssel jár. A ligandum nagy affinitással kötődik az SSTR2A altípushoz, ami jól illeszkedik NEN-ek és a meningeomák ismert receptorprofiljához [34].

- Az ¹¹¹In-pentetreotid történelmileg a szomatostatin receptorok első széles körben használt SPECT radiotracer volt, de fizikai jellemzői kedvezőtlenebbek a modern technéciummal jelölt készítményekhez képest. A 171 és 245 keV energiájú gamma-fotonok detektálása kevésbé hatékony, nagyobb a szórt sugárzás aránya, ami csökkenti a térbeli felbontást és a kép minőségét. A hosszabb felezési idő nagyobb sugárterhelést eredményez, ami tovább korlátozza alkalmazhatóságát. Mindezek miatt a legtöbb centrumban háttérbe szorult, és helyét döntően a ^{99m}Tc-alapú készítmények vették át [36].

PET radiofarmakonok:

- A ⁶⁸Ga-DOTATATE a klinikai gyakorlatban legszélesebb körben alkalmazott SSTR-PET radiotracer. Kimagasló affinitást mutat a szomatostatin receptor 2A altípushoz [38]. Ennek következtében magas kontrasztú, kiváló jel-háttér arányú képeket biztosít, különösen a kisméretű léziók, nyirokcsomó, illetve májmetasztázisok esetén [9]. Teranosztikai szempontból is előnyös, mert receptorprofilja jól megfeleltethető a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE terápiás ligandum kötődési sajátosságainak [3].
- A ⁶⁸Ga-DOTATOC ugyancsak magas affinitással kötődik az SSTR2-höz, képminősége és diagnosztikus értéke a DOTATATE-éhez nagyban hasonló [39]. Egyes adatok szerint a DOTATOC affinitása erősebb az SSTR5 iránt, ami bizonyos pancreas-eredetű vagy atipikus receptorprofilú mutató léziók esetén előnyös lehet [24]. Teranosztikai szempontból inkább a ⁹⁰Y-al jelölt terápiás készítményekkel hozható összefüggésbe, ugyanakkor a klinikai gyakorlatban a léziók receptorpozitivitásának megítélésére és a PRRT-alkalmasság értékelésére ugyanolyan megbízhatóan alkalmazható, mint a többi ⁶⁸Ga-alapú SSTR-PET radiotracer [9].
- A ⁶⁸Ga-DOTANOC szélesebb receptorprofilú (SSTR2, SSTR3, SSTR5), így olyan tumorokban is érzékeny lehet, ahol a receptoraltípusok keverten vagy atipikusan jelennek meg [40]. Ezt főként pancreas-eredetű NEN-ekben, illetve olyan esetekben használják ki, ahol a DOTATATE vagy DOTATOC alacsonyabb felvételt

mutat. Bár a receptor-affinitása az SSTR2 iránt valamivel alacsonyabb, a szélesebb kötődési spektrum miatt bizonyos klinikai szituációkban kiegészítő diagnosztikus értékkel bírhat.

- Az új generációs, **fluor-18-al jelölt SSTR-radioligandumok (pl. ^{18}F -SiTATE, ^{18}F -AlF-NOTA-OC)** egyre nagyobb figyelmet kapnak a nemzetközi irodalomban [37]. A ^{18}F kedvező fizikai tulajdonságai – különösen a hosszabb, 110 perces felezési idő és a kisebb pozitron-hatótávolság – magasabb térbeli felbontást és kiváló képminőséget tesznek lehetővé [38]. A hosszabb felezési idő logisztikai előnyt jelent, mivel regionálisan gyárthatók és szállíthatók, szemben a helyben előállítást igénylő ^{68}Ga -alapú készítményekkel. Bár Magyarországon jelenleg nem elérhetők rutinszerű klinikai használatra, a nemzetközi vizsgálatok alapján ígéretes alternatívát jelentenek, különösen olyan központok számára, ahol nagy betegforgalom vagy regionális elosztási igény merül fel.
- A **^{64}Cu -DOTATATE** a szomatosztatin receptor 2-re nagy affinitású, FDA-engedélyezett PET-radiotracer, amely több szempontból is előnyt kínál a galliumalapú készítményekhez képest [39]. A ^{64}Cu 12,7 órás felezési ideje lehetővé teszi a késleltetett (24 órás) képalkotást, ami javíthatja a jel–háttér arányt és az alacsony aktivitású vagy lassú tracer-kinetikájú elváltozások kimutathatóságát [39]. A pozitronemisszió kisebb energiája miatt a térbeli felbontás kedvezőbb lehet, és logisztikai előnye, hogy regionálisan gyártható, nem igényel helyben működő generátort. Klinikai vizsgálatok alapján diagnosztikus teljesítménye legalább egyenértékű, több esetben pedig jobb, mint a ^{68}Ga -DOTATATE-é [39].

Radioligandum	Képalkotó modalitás	Domináns SSTR affinitás	Felezési idő	Fő előnyök	Fő korlátok / megjegyzések
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC	SPECT	SSTR2A	~6 óra	Széles körben elérhető, kedvező fizikai tulajdonságok, alacsony sugárterhelés, jó képminőség	Kvantifikáció, alacsonyabb érzékenység a PET-hez képest
^{111}In -pentetreotid	SPECT	SSTR2A	~67 óra	Történelmi referencia-farmakon, széles klinikai tapasztalat	Kedvezőtlen fizikai tulajdonság, magasabb sugárterhelés, gyengébb térbeli felbontás
^{68}Ga -DOTATATE	PET	SSTR2A (nagyon magas)	~68 perc	Kiváló jel–háttér arány, nagy érzékenység, teranostikus pár (^{177}Lu -DOTATATE)	Rövid felezési idő, generátorfüggő ellátás

⁶⁸Ga-DOTATOC	PET	SSTR2A, SSTR5	~68 perc	Hasonló képminőség a DOTATATE-hez, SSTR5 affinitás előnyt jelenthet	Kissé alacsonyabb SSTR2 affinitás
⁶⁸Ga-DOTANOC	PET	SSTR2, SSTR3, SSTR5	~68 perc	Széles receptorprofil, atipikus receptor-expresszió esetén előnyös	Alacsonyabb SSTR2- specifikusság
¹⁸F-SiTATE	PET	SSTR2A	~110 perc	Kiváló térbeli felbontás, regionális gyártás és szállíthatóság	Jelenleg korlátozott klinikai elérhetőség
¹⁸F-AIF-NOTA-OC	PET	SSTR2A	~110 perc	Jó képminőség, logisztikai előny a ⁶⁸ Ga-hoz képest	Klinikai tapasztalat még limitált
⁶⁴Cu-DOTATATE	PET	SSTR2A	~12,7 óra	Késleltetett képalkotás lehetősége, javuló jel-háttér arány	Magasabb sugárterhelés, korlátozott elérhetőség

3. táblázat Szomatosztatin receptor alapú nukleáris medicinai képalkotó vizsgálatok

1.3.3. Az SSTR-vizsgálatok klinikai értékelése

Az SSTR-alapú funkcionális képalkotó vizsgálat értelmezésének központi eleme a receptorpozitív elváltozások azonosítása és aktivitásuk megítélése, mindezt a fiziológiás receptormegoszlás figyelembevételével. A lép, a máj, a vesék, az agyalapi mirigy és a gastrointestinalis traktus bizonyos szakaszai rendszeresen mutatnak tracerfelvételt, ezért a patológiás léziók értékelése mindig ezen háttérintézetek kontextusában történik [9,34].

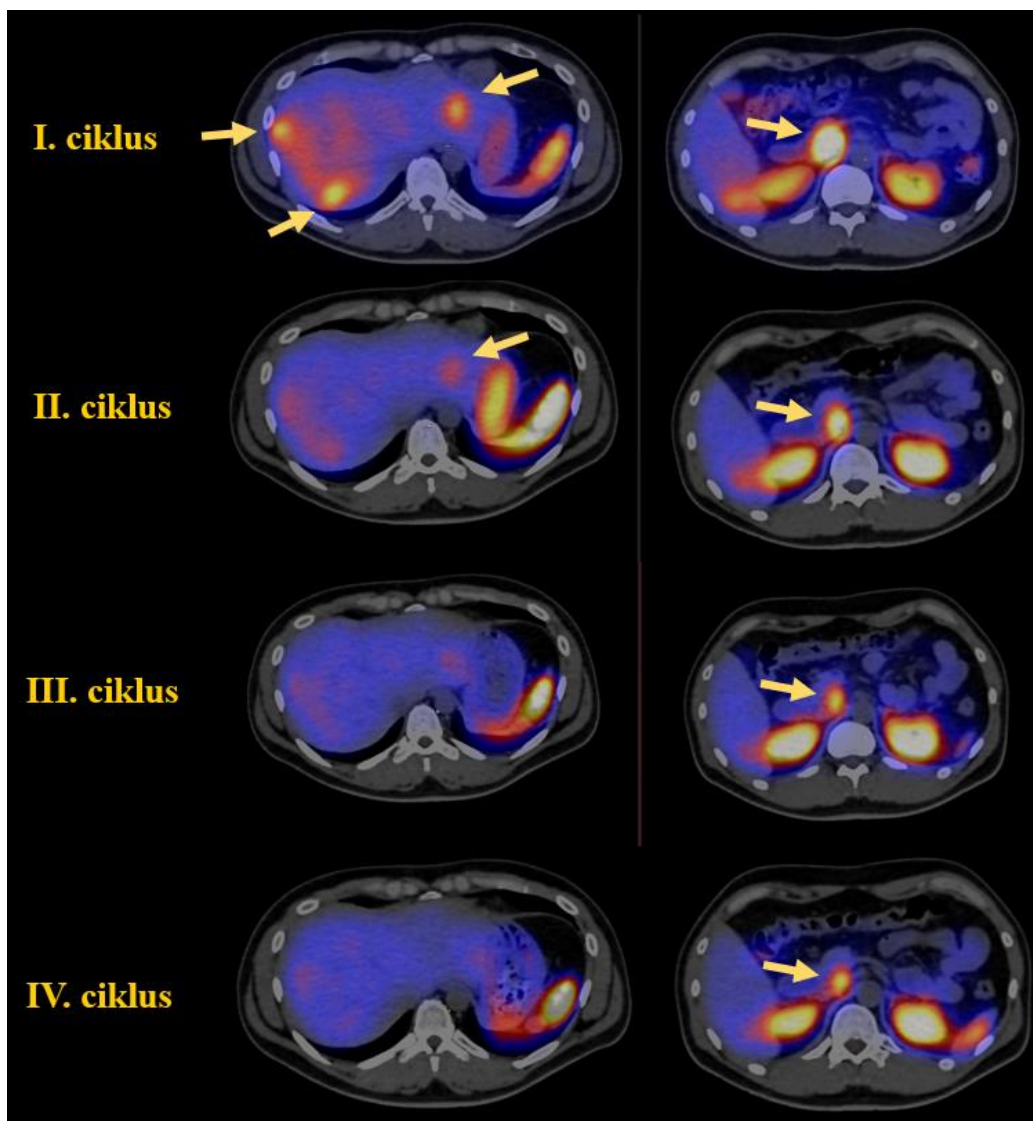
A PET vizsgálatok egyik legnagyobb előnye a reprodukálható kvantifikáció, amelyet elsősorban a standardizált felvételi érték (SUV) és a tumor-háttér arány (TBR) jellemez. A kvantitatív paraméterek a receptor-expresszió mértékéről és a tumor biológiai aktivitásáról szolgáltatnak információt, és a terápiás döntéshozatalban is kiemelt jelentőségűek [27,28]. Bár a SPECT hagyományosan vizuális módszerként volt ismert, a modern rekonstrukciós és kalibrációs technikák bevezetése lehetővé tette a kvantitatív SPECT-SUV használatát is, amely egyre szélesebb körben válik klinikailag alkalmazhatóvá [35].

A kvantifikáción túl a klinikai döntéshozatalt standardizált vizuális rendszerek is támogatják. A Krenning-score eredetileg ¹¹¹In-pentetreotid vizsgálatokhoz készült, azonban PET-vizsgálatokra is széles körben alkalmazzák, mivel a tumor és a máj aktivitásának arányából következtetni lehet a PRRT várható hatékonyságára [1,3]. A SSTR-RADS (Reporting and Data System) strukturált szemléletet biztosít az SSTR-PET/CT leletek értékelésében, mivel egységes kritériumok mentén integrálja a morfológiai

és funkcionális információkat, a léziókat a PRRT-alkalmasság szempontjából kategorizálva és ezáltal csökkentve az értékelői variabilitást [40].

A funkcionális képalkotás szerepe nem ér véget a diagnózis és a terápiaválasztás szintjén. A PRRT részeként a ^{177}Lu -DOTATATE beadását követően végzett posztterápiás SPECT/CT mára a teranosztikai folyamat szerves elemévé vált. Noha nem diagnosztikai vizsgálat, a kezelés beadását követően készült felvételek megerősítik, hogy a radioaktív készítmény valóban eljutott a receptorpozitív elváltozásokba, és így közvetlen visszajelzést adnak a terápia biológiai hatásmechanizmusának sikerességéről. A modern rekonstrukciós és korrekciós módszerek lehetővé teszik a ^{177}Lu -SPECT kvantifikációját, amelyből a léziók és a dóziskorlátozó szervek – elsősorban a vesék és a csontvelő – abszorbeált dózisa becsülhető [41,42]. Több időpontban végzett felvételek alapján az idő–aktivitás görbék rekonstruálhatók, ami egyre szélesebb körben támogatja a dozimetrián alapuló, személyre szabott PRRT alkalmazását [43]

A posztterápiás SPECT/CT a PRRT szerves részeként illeszkedik a teranosztikai szemléletbe, mivel ugyanazon szomatostatin receptor célpont alapján történik a beteg kiválasztása, a radiofarmakon terápiás alkalmazása, valamint a kezelés hatásának közvetlen visszaigazolása [28,36]. A modalitás lehetőséget biztosít a radiofarmakon daganaton belüli eloszlásának és a célzott szervi terhelésnek a vizuális és kvantitatív értékelésére, ezáltal objektív információt szolgáltat a terápia hatásosságáról és biztonságosságáról egyaránt (1. ábra). Ez az egységes, visszacsatoláson alapuló teranosztikai lánc teremti meg annak lehetőségét, hogy a PRRT ne pusztán előre rögzített protokoll szerint alkalmazott kezelés legyen, hanem a beteg egyéni biológiai jellemzőihez igazítható, kontrollált radionuklid-terápiaként valósuljon meg [41-43].



1. Ábra 177Lu-DOTATATE terápia után készült SPECT/CT felvételek axialis metszeti képei. A nyilak jelzik a patológiás léziókat. A IV. ciklus végére a májléziók szinte komplett, a jobb paraaorticus nyirokcsomó (sárga nyíl) parciais remissziója véleményezhető.

1.3.3.1. SSTR-alapú képalkotó vizsgálatok neuroendokrin daganatokban

A jól differenciált neuroendokrin daganatok diagnosztikájában az SSTR-alapú funkcionális képalkotás kiemelt szerepet tölt be, mivel a tumorsejtek szomatoszatin receptor expresszióját közvetlenül megjelenítve olyan léziók is detektálhatók, amelyek konvencionális anatómiai képalkotó eljárásokkal nem, vagy csak korlátozottan azonosíthatók [9,10]. A funkcionális megközelítés ezért számos klinikai helyzetben lényegesen pontosabb betegstádium-besorolást és terápiás döntést tesz lehetővé.

A jól differenciált G1–G2 neuroendokrin daganatok diagnosztikájában az SSTR-alapú funkcionális képalkotás a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján kiemelkedő diagnosztikus teljesítménnyel bír, érzékenysége jellemzően megközelíti vagy meghaladja a 90%-ot, és szignifikánsan felülmúlja a konvencionális CT- és MRI-vizsgálatok kimutatási arányát, különösen a máj-, csont- és nyirokcsomó-metasztázisok esetében [9,44]. Az anatómiai képalkotó módszerek korlátai elsősorban a kisméretű (<1 cm) léziók, valamint a korai csontérintettség felismerésében jelentkeznek, míg az endoszkópos eljárások diagnosztikus értéke alapvetően a lumenközeli elváltozásokra korlátozódik [10,45]. Ezzel szemben az SSTR-PET teljes testre kiterjedő, receptor-alapú leképezést tesz lehetővé, amely különösen alkalmas a multifokális léziók, valamint a strukturális eltérést még alig mutató, kisméretű metasztázisok detektálására, ezáltal a betegség kiterjedésének pontosabb megítélésére [9,44,46]. Egyes összehasonlító vizsgálatokban az SSTR PET-alapú képalkotó eljárások a csontmetasztázisok felismerésében léziószinten akár 20–30%-kal magasabb érzékenységet mutatott, mint a konvencionális anatómiai képalkotó eljárások vagy a hagyományos csontszcintigráfia; ugyanakkor ezen különbség mértéke a vizsgált betegpopulációtól, a referenciamódszertől és az alkalmazott képalkotási protokolltól függően változó [10,47].

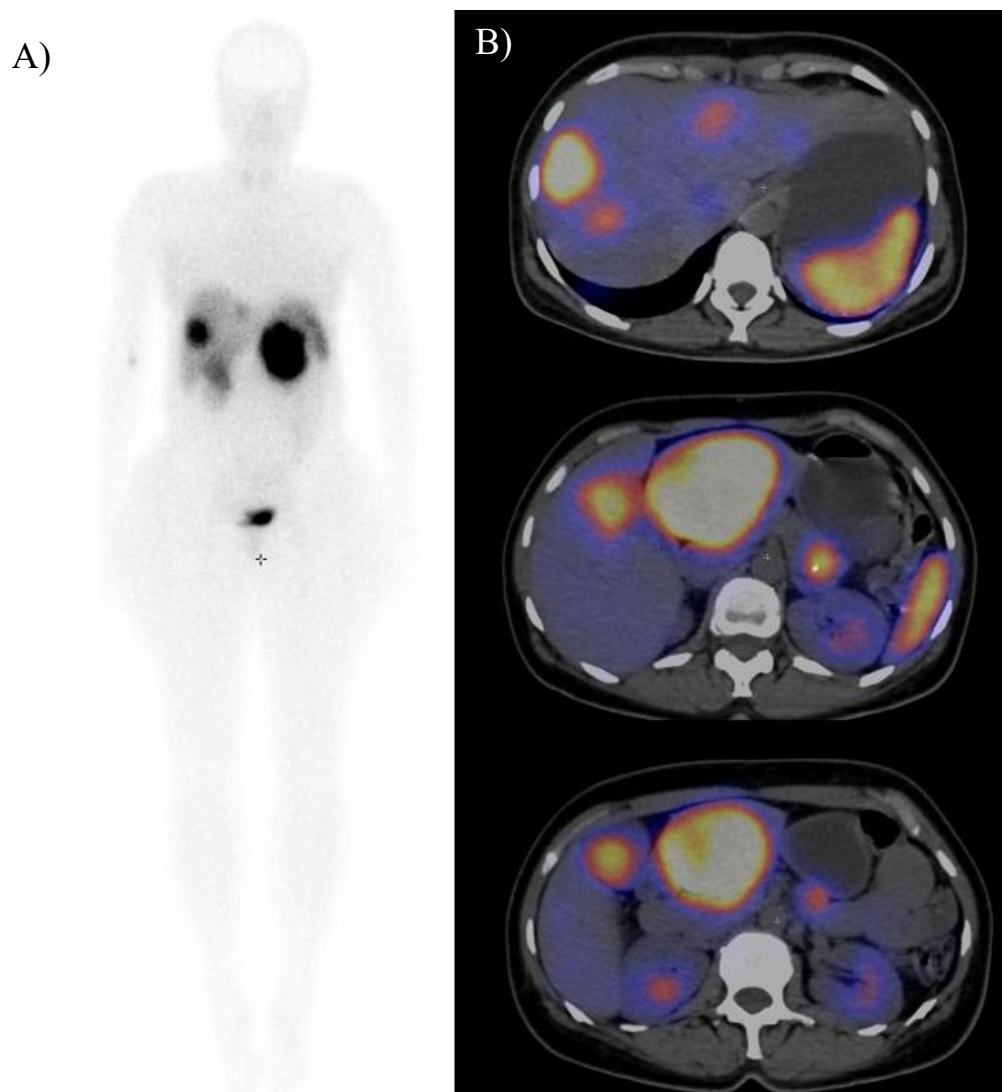
A szomatosztatin receptor expresszió mintázata szoros összefüggést mutat a neuroendokrin daganatok biológiai viselkedésével. A jól differenciált NET-ek többsége homogén és intenzív SSTR-pozitivitást mutat, amely gyakran társul indolensebb klinikai lefolyással, és egyben kedvező feltételeket teremt a PRRT alkalmazásához [3,28]. Ezzel szemben magasabb proliferációs rátájú vagy dedifferenciált tumorokban a receptor-expresszió gyakran heterogénebbé válik, ami az SSTR-alapú képalkotás érzékenységének csökkenéséhez vezethet. Ezzel párhuzamosan a daganatok sejtszintű anyagcseréje átalakul, és fokozódó glükózmétabolizmus jelenhet meg, amely FDG (fluor-dezoxi-glükóz)-PET-vizsgálattal detektálható. Az SSTR-PET és FDG-PET kombinált alkalmazása így fontos prognosztikai információt nyújthat, különösen G2–G3 tumorok esetében, ahol a kettős fenotípus („flip–flop pattern”) a biológiai agresszivitás egyik legkorábbi és legmegbízhatóbb jelzője [48].

Az SSTR alapú képalkotó vizsgálatok értékelésekor figyelembe kell venni bizonyos diagnosztikai csapdákat. A hosszú hatású szomatosztatinanalóg kezelés potenciálisan hatással lehet a szomatosztatinreceptor-alapú képalkotásra, ezért a legtöbb ajánlás szerint az SSTR-célzott vizsgálatokat célszerű a következő depot-injekció beadása előtt elvégezni [9]. Bár modern adatok szerint az SSA nem feltétlenül csökkenti klinikailag

jelentősen a tumorok felvételét, a fiziológias szervekben kismértékű változást okozhat, amely befolyásolhatja az értékelést [49]. Magas dózisú szteroidkezelés, valamint egyes célzott onkológiai terápiák — különösen mTOR-gátlók és tirozin-kináz-inhibitorok — befolyásolhatják a szomatostatinreceptor-expressziót vagy a tracer tumoron belüli hozzáférhetőségét, ezáltal módosíthatják az SSTR-alapú vizsgálatok felvételi mintázatát [16,50]. Emiatt a vizsgálati eredmények értelmezése csak a beteg aktuális és korábbi terápiáinak figyelembevételével, klinikai kontextusban lehetséges.

Az SSTR-PET legfontosabb klinikai jelentősége túlmutat a betegség kiterjedtségének meghatározásán, mivel a vizsgálat a PRRT-re való alkalmasság megítélésének egyik alapvető eszköze is. A terápiás döntéshozatal során elsődleges szempont a receptor-expresszió mértéke és homogenitása: elvárás, hogy valamennyi klinikailag releváns lézió receptorpozitív legyen, és a tracerfelvétel intenzitása legalább a máj aktivitásával legyen egyenértékű vagy annál magasabb (Krenning-szemlélet) [1,3]. A diffúz vagy kifejezett receptornegatív komponensek ezzel szemben alacsonyabb terápiás válasz valószínűségére utalnak, és alternatív kezelési stratégiák mérlegelését indokolhatják. Egyre több adat támasztja alá, hogy a receptor-expresszió homogenitása, a léziók száma és a teljes receptorpozitív tumorvolumen prediktív értékkel bír a PRRT kimenetelére nézve [28,41].

Megállapítható, hogy az SSTR-alapú funkcionális vizsgálat nem csupán diagnosztikus eszköz, hanem a személyre szabott terápiás stratégia egyik kulcseleme a jól differenciált neuroendokrin daganatok ellátásában, amelynek gyakorlati jelentőségét az alábbi 2. ábra szemlélteti.



2. Ábra *99mTc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT vizsgálat multiplex májáttétes hasnyálmirigy eredetű neuroendokrin tumorban szenvedő betegnél. (A) Planáris, anterior irányú egésztest-felvétel. (B) A májáttéteket ábrázoló SPECT/CT axialis metszetek.*

1.3.3.2. SSTR-alapú képalkotó vizsgálatok meningeomákban

A meningeomák diagnosztikájában és terápia tervezésében az SSTR-alapú funkcionális képalkotás elsősorban a morfológiai MRI-vel kombinált, hibrid szemléletben értelmezendő, mivel a szomatosztatin receptor expresszió megjelenítése önmagában nem helyettesíti, hanem kiegészíti a részletes anatómiai információt [21,22]. A klinikai gyakorlatban ez a kombináció nem feltétlenül igényel dedikált PET/MR-berendezést, mivel az SSTR-PET vagy SSTR-SPECT adatok MRI-vel történő szoftveres fúziója is megbízhatóan alkalmazható [8,25]. A funkcionális és morfológiai információ együttes

értékelése ezáltal rugalmasan illeszthető a klinikai munkafolyamatokhoz, miközben megőrzi a receptor-alapú képalkotás előnyeit.

A primer diagnosztikában az SSTR-alapú diagnosztikai megközelítés legfontosabb hozzáadott értéke a betegségkiterjedés pontosítása, különösen olyan helyzetekben, ahol a kontrasztos MRI érzékenysége vagy specificitása korlátozott [21]. Több vizsgálat igazolta, hogy SSTR-célzott PET/CT vagy PET/MR kiegészítő információt nyújt a csontérintettség, a transossealis és duralis terjedés, valamint a kis meningealis vagy multifokális gócok felismerésében, amelyek egy része MRI-vel nem, vagy csak bizonytalanul ábrázolható [51,52]. Kunz és munkatársai kimutatták, hogy ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT szignifikánsan érzékenyebb a transossealis meningeomás terjedés detektálásában, mint a kontrasztos MRI, míg Filippi és munkatársai több tanulmányt összefoglalva hangsúlyozták az SSTR-PET hozzáadott diagnosztikus értékét koponyaalapi és csonti érintettség esetén [51-53].

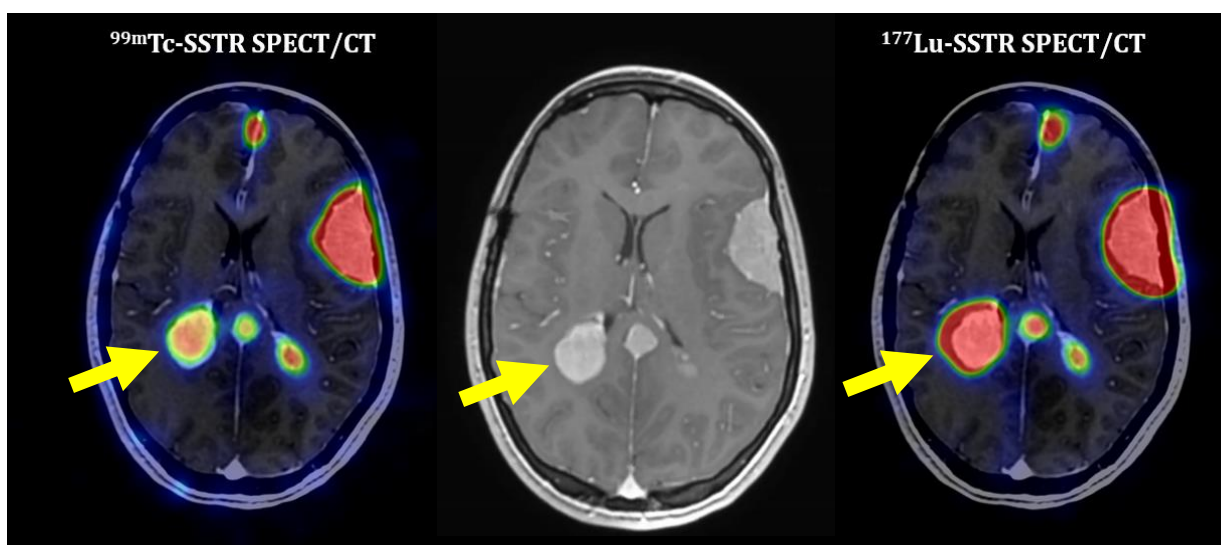
A reziduális és recidív meningeomák megítélésében az SSTR-alapú funkcionális képalkotó technikák szintén kiemelt jelentőséggel bírnak. Posztoperatív vagy posztsugárterápiás állapotban az MRI-n gyakran megjelenő hegesedés, duralis megvastagodás vagy reaktív kontrasztfokozódás nehezíti a valódi tumoraktivitás elkülönítését [21]. Irodalmi adatok szerint az SSTR-PET/MR vagy PET/CT képes lehet elkülöníteni a receptorpozitív reziduális vagy recidív tumort a nem daganatos posztterápiás eltérésektől. Kim és munkatársai PET/MR-vizsgálatokkal igazolták, hogy a funkcionális aktivitás és az MRI morfológiai információ együttes értékelése javítja a lokalizációs pontosságot és a tumorhatárok megítélését [54].

A sugárterápiás tervezésben az SSTR-alapú képalkotás klinikai jelentősége különösen jól dokumentált. Több vizsgálat igazolta, hogy az SSTR-PET bevonása a célvolumen-kijelölésbe szignifikánsan módosíthatja a GTV-t (Gross Tumor Volume), jellemzően a tumorperemek kiterjesztése irányába, különösen duralis, csonti vagy koponyaalapi terjedés esetén [53,55]. Kessel és más szerzők áttekintő munkái szerint a PET-alapú volumenek átlagosan 15–30%-kal térhetnek el az MRI-alapú GTV-től, ami klinikailag releváns különbséget jelenthet a lokális kontroll és a sugárterápiás biztonság szempontjából [53]. Ennek megfelelően az SSTR-PET-alapú tervezés egyre inkább integrálódik a modern sugárterápiás protokollokba, különösen komplex lokalizációjú meningeomák esetén.

Az utánkövetés során az SSTR-alapú technikák szerepe folyamatosan erősödik. Bár a meningeomák válaszértékelése jelenleg elsősorban az MRI-alapú RANO-meningeoma (Response Assessment in Neuro-Oncology) kritériumokon alapul, egyre több

tanulmány utal arra, hogy a funkcionális képalkotás — különösen összetett anatómiai viszonyok között vagy atipusos morfológiai lokalizációban — kiegészítő prognosztikai információt nyújthat [56]. A PRRT jelenleg csak szelektált esetekben alkalmazott terápiás lehetőség meningeomákban, azonban a ^{177}Lu -DOTATATE kezelést követő posztterápiás SPECT/CT a tumorfelvétel és a biodisztribúció közvetlen vizualizációjával olyan funkcionális referenciaértéket biztosíthat, amely a későbbi terápiás döntések és a hosszú távú betegségkövetés fontos eleme lehet. [8,36].

Összességében az SSTR-alapú funkcionális képalkotó eljárások — MRI-vel integrált formában — a meningeomák ellátásának teljes spektrumát támogatja: a primer diagnosztikától és a betegségkiterjedés pontosításától kezdve a sugárterápiás tervezésen és a recidívák felismerésén át egészen a funkcionális utánpótlásig (3. ábra) [21,22]. Klinikai értéke különösen azokban a helyzetekben válik hangsúlyossá, ahol a konvencionális morfológiai képalkotás önmagában korlátokba ütközik.



3. Ábra NF2-pozitív (II-es típusú Neurofibromatosis), 17 éves multiplex meningeos beteg $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC és PRRT terápia utáni ^{177}Lu -DOTATATE SPECT/MR vizsgálat axialis metszeti felvételei. A felvételeken jól ábrázolódnak a fokozott szomatosztatin receptort expresszáló meningeomás gócok, a nyíllal jelölt elváltozás intraventrikuláris elhelyezkedésű.

1.4. PRRT klinikai alapjai

A szomatosztatin receptor-célzott radionuklid terápia napjainkra a nukleáris medicina egyik legmeghatározóbb személyre szabott terápiás platformjává vált [28,36]. A koncepció alapja, hogy a diagnosztika és a terápia ugyanarra a ligandumra épül: a

receptorvizualizációt követően ugyanazon molekuláris célpont mentén valósul meg a terápiás sugárleadás, közvetlenül a daganatos sejtekben [28]. A PRRT ennek a teranosztikus koncepciónak a klinikai megtestesülése: a radioaktív izotóppal (általában ^{177}Lu vagy ^{90}Y) jelölt szomatosztatin analóg a receptor-pozitív daganatsejtekbe internalizálódva, nagy dózisú lokális sugárhatást fejt ki közvetlenül a tumorban, miközben a környező egészséges szövetek sugárterhelése klinikailag elfogadható mértéken belül marad [5,28]. A gyakorlatban jelenleg a ^{177}Lu -DOTATATE és a $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -DOTATOC a legszélesebb körben alkalmazott radiopeptid-készítmények, amelyeket standard protokoll szerint négy ciklusban, 4–12 hetes időközökkel adnak [36].

A PRRT bizonyítékbázisa neuroendokrin daganatokban a legmagasabb szintű klinikai vizsgálatokon alapul. A NETTER-1 vizsgálat egyértelműen demonstrálta, hogy előrehaladott, jól differenciált, középbél-eredetű NET-ekben a ^{177}Lu -DOTATATE alkalmazása a progresszió vagy halálozás kockázatát mintegy 80%-kal csökkenti, miközben szignifikáns életminőség-javulást biztosít a nagy dózisú szomatosztatin analóg-terápiához képest [3]. A NETTER-2 tanulmány a magasabb proliferációs aktivitású, de továbbra is jól differenciált (G2–G3) SSTR-pozitív gastroenteropancreaticus NET-ekben értékelte a ^{177}Lu -DOTATATE hatékonyságát első vonalbeli környezetben, és a szomatosztatin analóg monoterápiához képest klinikailag releváns progressziómentes túlélési előnyt igazolt [57]. E két vizsgálat jelentősége abban áll, hogy a PRRT-t megalapozott, magas evidenciaszintű terápiává emelte a jól differenciált NET-ek kezelésében [9,16].

A NET-betegek PRRT-re való alkalmasságának meghatározása egységes nemzetközi és hazai kritériumokon alapul. A kezelés feltétele a jól differenciált (G1–G2, esetenként G3) neuroendokrin tumor, továbbá az inoperábilis vagy műtétileg már nem kezelhető betegség, a szomatosztatin-analóg kezelés melletti dokumentált progresszió, valamint az egyértelmű szomatosztatin receptor pozitivitás hibrid képalkotáson [9,16]. A PRRT kizárólag megfelelő általános klinikai állapotú ($\text{ECOG} \leq 2$) betegben végezhető, aki rendelkezik a kezelés biztonságos kivitelezéséhez szükséges hematológiai és szervi funkciós paraméterekkel [58]. Ennek keretében elvárás a kielégítő csontvelői regenerációs tartalék (thrombocytaszám jellemzően $\geq 75\text{--}100 \times 10^9/\text{L}$, neutrofilszám $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobinszint $\geq 8 \text{ g/dL}$), a mérsékelten megtartott veseműködés ($\text{eGFR} \geq 40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), valamint olyan májenzim-értékek megléte, amelyek nem haladják meg a normálértékek háromszorosát [58]. A hosszú hatású szomatosztatin analógok átmeneti felfüggesztése ajánlott a receptorok optimális elérhetőségének biztosítása érdekében. [9].

Magyarországon a PRRT jelenleg finanszírozott terápiás lehetőség az SSTR-pozitív, jól differenciált, előrehaladott gyomor-bélrendszeri és hasnyálmirigy-eredetű neuroendokrin daganatok kezelésében [16]. A meningeomák PRRT-vel történő kezelése jelenleg elsősorban szelektált klinikai helyzetekben merül fel, amikor a betegség lokálisan vagy regionálisan progrediál, és a standard terápiás lehetőségek — elsősorban a sebészi rezekció és a sugárkezelés — már nem alkalmazhatók, vagy ismételt beavatkozásuk nem várható eredménnyel [8,21]. A betegkiválasztás alapfeltétele a magas SSTR-pozitivitás hibrid képalkotáson (lehetőleg két hónapon belüli PET/CT vagy SPECT/CT), valamint friss, részletes MRI vizsgálat. A klinikai állapot és a laboratóriumi biztonsági paraméterek követelményrendszere megegyezik a NET-ek esetében alkalmazott kritériumokkal, ugyanakkor a PRRT meningeomákban jelenleg elsősorban egyéni terápiás mérlegelés alapján kerül alkalmazásra. A kisebb esetszámú retrospektív vizsgálatok alapján a kezelés tolerálhatósága kedvező, a súlyos toxicitás igen ritka [8].

A PRRT klinikai alkalmazását világszerte átfogó szakmai irányelvek támogatják. A neuroendokrin daganatokra vonatkozó kezelési elvek meghatározását elsősorban az Európai Nukleáris Medicina Társaság (EANM) és az Észak-Amerikai Nukleáris Medicina és Molekuláris Képalkotó Társaság (SNMMI) konszenzusajánlásai biztosítják, amelyek részletes útmutatást adnak a diagnosztika, a betegkiválasztás, a radiofarmakon-alkalmazás és az utánpótlás standardizálásához [58,59]. A NET-specifikus döntéshozatalt tovább erősíti az Észak-amerikai Neuroendokrin Tumor Társaság (NANETS) irányelvei, amelyek a szomatosztatin receptor kimutatás és a szisztémás kezelés optimalizálásának szempontjait hangsúlyozzák [60]. A meningeomák vonatkozásában – randomizált bizonyíték hiányában – a PRRT indikációját az IAEA, EANM, RANO és SNMMI közös ajánlásai keretezik, amelyek a NET-ekben bevett protokollokat tekintik kiindulópontnak, és a kezelést kizárólag relapszusos, terápiásan limitált esetekben javasolják mérlegelni [59,61].

Összességében elmondható, hogy míg a PRRT neuroendokrin daganatokban szilárd nemzetközi evidenciákon és jól meghatározott irányelveken alapuló, standard terápiás eljárás, addig meningeomák esetében alkalmazása jelenleg kísérleti jellegű, és klinikai szerepének pontos meghatározása folyamatban lévő prospektív vizsgálatok tárgya. Ennek megfelelően a PRRT két eltérő klinikai környezetben működik: neuroendokrin daganatokban integrált, rutinszerűen alkalmazott kezelésként, míg meningeomában elsősorban adekvát terápiára rezisztens betegek számára kínál potenciális alternatívát. Mindkét esetben kulcsfontosságú a gondos betegkiválasztás, az SSTR-pozitivitás

mértékének értékelése, a szervfunkciók stabilitásának biztosítása, valamint a standardizált terápiás protokollok következetes betartása.

1.5. A teranosztika jelene

A nukleáris medicina fejlődésével párhuzamosan a teranosztikus elvek klinikai alkalmazása egyre nagyobb hangsúlyt kapott, amelynek egyik legfontosabb megjelenési formája a szomatosztatin receptor célzott radionuklid terápia [28,58]. A módszer klinikai jelentőségét az adja, hogy a receptorstátusz alapján végzett képalkotó módszer közvetlenül összekapcsolódik a célzott terápiás beavatkozással, lehetővé téve a biológiailag releváns tumorpopulációk szelektív kezelését [58,59]. Az SSSTR-alapú vizsgálatok és a PRRT alkalmazása mára standardizált ellátási stratégiává fejlődött, ugyanakkor a terület folyamatosan bővül új radiofarmakonok, dózismodulációs megközelítések és kombinált terápiás stratégiák irányába. A jelenlegi kutatások középpontjában a terápiás válasz megbízhatóbb előrejelzése, a daganatok molekuláris heterogenitásának pontosabb feltérképezése, valamint a kezelés egyéni biológiai jellemzőkhez való finomhangolása áll [62].

1.5.1. Radiomika és mesterséges intelligencia a teranosztikában

A funkcionális képalkotás új generációjához tartozó radiomikai elemzés és a mesterséges intelligencia alkalmazása jelentős mértékben alakítja át azt, ahogyan a tumorok biológiai viselkedését értelmezzük. A SPECT- és PET-képekből kinyerhető kvantitatív jellemzők — a textúra, az intenzitáseloszlás, a morfológiai varianciák és a térbeli heterogenitás paraméterei — olyan információt rögzítenek, amely túlmutat a hagyományos, vizuális vagy szemikvantitatív értékelés keretein [11]. Ezeknek a karakterisztikus jellemzőknek az integrálása mesterséges intelligencia-alapú modellekbe lehetővé teszi a PRRT-re adott válasz előrejelzését, a progresszió kockázatának becslését vagy akár a kezelésre alkalmas betegcsoportok automatizált azonosítását. A nemzetközi irodalom egyre egyértelműbben rámutat arra, hogy a radiomikai textúraelemzés és a mélytanulási algoritmusok együttes alkalmazása áttörést jelenthet a tumorheterogenitás kvantitatív leírásában, amely a személyre szabott terápiás döntéshozatal egyik meghatározó alapkövévé válhat [63].

1.5.2. Integrált biomarker-alapú daganatjellemezés

A radiomikával párhuzamosan az is egyre hangsúlyosabb, hogy a daganatbiológiai információkat több forrásból származó biomarker-adatok összekapcsolásával értelmezzük. A multimodális biomarker-integráció célja, hogy a funkcionális képalkotást, a szövettani

jellemzőket, az immunhisztokémiai markereket és a klinikai paramétereket egyetlen, komplex fenotípus leírásba olvassza össze. Ilyen megközelítés révén jobban érthetővé válik a daganatok heterogenitása, különösen olyan entitások esetében, ahol a szövettani és képalkotó információk közötti kapcsolat nem lineáris [64]. A többmodalitású megközelítés lehetőséget teremt arra, hogy a PRRT indikációja és várható hatékonysága pontosabban meghatározható legyen olyan esetekben is, ahol a receptor-expresszió alapján önmagában nem lenne egyértelmű a kezelési döntés [63,64].

1.5.3. Modern dozimetriai törekvések

A személyre szabott terápia irányába tett egyik fontos lépés a modern dozimetriai törekvések előtérbe kerülése [43,65]. Bár a PRRT hagyományosan fix aktivitású kezeléseken alapul, ma egyre több vizsgálat célozza meg a tumor- és szervszintű abszorbeált dózis pontos meghatározását, valamint a dózis-válasz kapcsolat feltérképezését [65]. A kvantitatív SPECT/CT és PET/CT mérésekből képzett idő-aktivitás görbék segítségével olyan finom kinetikai modellek hozhatók létre, amelyek alapján meghatározható a tumor megfelelő terápiás dózisa és a kritikus szervek — legfőképp a csontvelő és a vese — terhelhetősége [43,65]. A személyre szabott dózistervezés célja, hogy a PRRT ugyanolyan individualizált megközelítést tegyen lehetővé, mint a külső besugárzásban már standardnak számító biológiai dózistervezés [65].

1.5.4. Kombinációs terápiák és új kezelési stratégiák

A kombinációs terápiák a teranosztika fejlődésének egyik meghatározó irányát képviselik, és egyre nagyobb figyelmet kapnak mind a klinikai, mind a preklinikai kutatásokban. A peptid receptor radionuklid terápia más kezelési modalitásokkal történő összehangolt alkalmazása — beleértve az immunterápiát, a célzott molekuláris kezeléseket, a kemoterápiát vagy a külső besugárzást — számos eltérő biológiai támadásponton keresztül fejthet ki hatást, amelyek mentén az aktív fejlesztések is szerveződnek [62].

A radioszenzitizáló megközelítések célja a tumorsejtek sugárérzékenységének fokozása, amelyre klinikai példát szolgáltat a kemoterápiával — különösen a capecitabin-temozolomid alapú kombinációval — társított PRRT alkalmazása, ahol egyes vizsgálatokban magasabb betegségkontroll-arányt figyeltek meg olyan esetekben, amelyek PRRT monoterápiára kevésbé reagáltak [66,67]. Egy további stratégiai irány a proapoptotikus jelátviteli utak modulálása, amely a radionuklid-terápia által indukált DNS-

károsodást követően a tumorsejtek túlélési mechanizmusait a sejthalál irányába terelheti [62]. Ezzel szoros összefüggésben áll a DNS-javító folyamatok célzott gátlása is: a PARP-inhibitorok preklinikai modellekben jelentősen fokozzák a PRRT citotoxikus hatását azáltal, hogy akadályozzák a kettős szálú DNS-törések helyreállítását [68].

Az immunmodulációs megközelítések a radioindukált immunogén sejthalál és a tumormikrokörnyezet átalakításának lehetőségét használják ki, amely potenciálisan növelheti a daganatok érzékenységét az immunellenőrzőpont-gátlókra és más immunterápiás modalitásokra [62]. Ezzel párhuzamosan egyre nagyobb érdeklődés övezi a több radioliganddal vagy radioizotóppal végzett, úgynevezett „koktél” PRRT-stratégiákat, amelyek a különböző részecskepenetrációs tulajdonságok előnyeit kombinálva nagyobb tumorvolumenű vagy heterogén receptor-expressziójú elváltozások kezelésére is alkalmasak lehetnek [62]. A multimodális megközelítések ennél is szélesebb keretet jelentenek: ide sorolható a PRCRT (peptid receptor kemo-radio terápia), valamint a külső sugárterápiával vagy célzott molekuláris kezelésekkel integrált protokollok, amelyek különösen inoperábilis vagy terápiásan rezisztens esetekben mutatnak ígéretes eredményeket [62,67].

E koncepcionálisan eltérő, de egymással összefüggő stratégiák közös nevezője, hogy a kombinációs teranosztikai megközelítések nem csupán a PRRT abszolút hatékonyságának növelésére irányulnak, hanem a klinikai válasz kiszámíthatóságának javítását, a rezisztenciamechanizmusok leküzdését és a kezelhető betegpopuláció érdemi bővítését is célozzák [62].

1.5.5. Új radiofarmakonok és új molekuláris célpontok fejlesztése

A teranosztika jövőjét az SSTR-alapú radiofarmakonok továbbfejlesztése alapvetően formálja [39,62]. A kutatások egyik legfontosabb iránya az új generációs SSTR-antagonisták fejlesztése, amelyek a receptor nagyobb számú kötőhelyéhez képesek kapcsolódni, és így kedvezőbb tumor-háttér arányt, stabilabb kötődést és hosszabb intratumorális retenciót biztosítanak, mint a hagyományosan alkalmazott agonisták [39]. Emellett a peptidstruktúrák és a kelátkémia optimalizálása is egyre hangsúlyosabb, amely a radiofarmakon biodisztribúcióját, stabilitását és terápiás indexét egyaránt javíthatja [23]. Ugyancsak kiemelt kutatási irány a radionuklid-választék bővítése: a klasszikus ^{177}Lu mellett a különböző béta-sugárzók — például a ^{161}Tb vagy a ^{67}Cu — alternatívát kínálnak eltérő fizikai és radiobiológiai tulajdonságaik révén, míg az alfa-emitterek, mint az ^{225}Ac , ^{212}Pb vagy ^{213}Bi nagy lineáris energiatranszferük miatt ígéretesek lehetnek kisméretű,

reziduális tumorfókuszok vagy heterogén expressziójú szövettani altípusok kezelésében [68-71].

A modern teranosztikai kutatások közös célja ezért olyan objektív, reprodukálható és prediktív módszerek kidolgozása, amelyek képesek a tumorok funkcionális és szerkezeti sajátosságait kvantitatív formában jellemezni, és ezáltal finomítani a kezelési algoritmusokat [11,63,65]. E szemléletváltás különösen releváns olyan daganatok esetében, mint a meningeoma vagy a neuroendokrin tumorok, ahol a regresszió ritka, a progresszió dinamikája eltérő, és ahol a PRRT szerepe részben még meghatározás alatt áll [21,62].

A jelen disszertáció ebbe a tudományos és klinikai környezetbe illeszkedik: célja olyan kvantitatív, képalkotó vizsgálatokon és matematikai modellezésen alapuló módszerek alkalmazása, amelyek érdemben hozzájárulhatnak a teranosztikai megközelítések prediktív értékének növeléséhez, továbbá annak feltárása, hogy a PRRT milyen szerepet tölthet be azokban a tumorszubtípusokban, ahol a rendelkezésre álló bizonyítékok jelenleg még korlátozottak [11,62,63].

2. CÉLKITŰZÉSEK

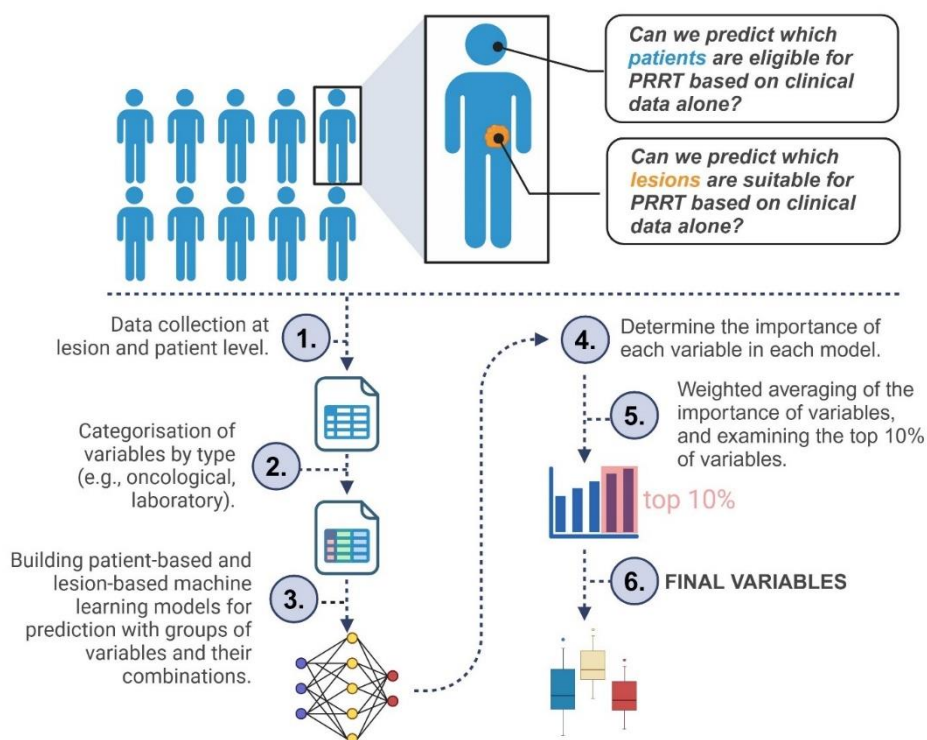
- A $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$ SPECT/CT vizsgálatok kvantitatív értékelése neuroendokrin daganatokban, az SSTR-expresszió becslésének és klinikai jelentőségének meghatározására.
- Matematikai modellek és gépi tanulási eljárások alkalmazása a képalkotó, klinikai és laborparaméterek integrált elemzésére, a PRRT-re adott válasz és a betegségkimenetel előrejelzésének javítása érdekében.
- A PRRT meningeomákban történő alkalmazásával kapcsolatos elérhető preklinikai és klinikai eredmények áttekintése, a terápia hatékonyságának, biztonságosságának és jelenlegi indikációs lehetőségeinek összegzésére.
- Olyan következtetések megfogalmazása, amelyek meghatározzák a szomatosztatinreceptor-alapú teranosztika jelenlegi és potenciális szerepét meningeomák kezelésében, valamint kijelölik a további kutatási irányokat.

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

3.1. Szomatosztatin receptor SPECT/CT-alapú matematikai modellezés neuroendokrin daganatokban

A vizsgálat alapját az a klinikai tapasztalat képezte, hogy az előrehaladott neuroendokrin daganatok a valós betegellátásban kiemelkedő heterogenitást mutatnak

mind primer eredetű, biológiai tulajdonságaik, illetve képalkotó megjelenésük tekintetében. Mivel ezek a daganatok gyakorlatilag bármely szervből kiindulhatnak és kórlefolyásuk nagyfokú változatosságot mutat, egy olyan betegkohorsz vizsgálata bizonyult célszerűnek, amely a klinikai gyakorlat sokszínűségét reprezentálja, ugyanakkor megfelelő adatminőséget biztosít a statisztikai feldolgozáshoz. A vizsgálat célja ennek megfelelően az volt, hogy ebben a heterogén populációban feltárja a PRRT szempontjából releváns képalkotó, klinikai, laboratóriumi és szövettani tényezők prediktív értékét. A vizsgálat egyszerűsített összefoglalója az 4. ábrán látható.



4. Ábra A tanulmány egyszerűsített folyamatábrája. Az ábra bemutatja elemzésünk legfontosabb lépéseit, az adatgyűjtéstől a gépi tanuláson át a végső változók megtalálásáig.

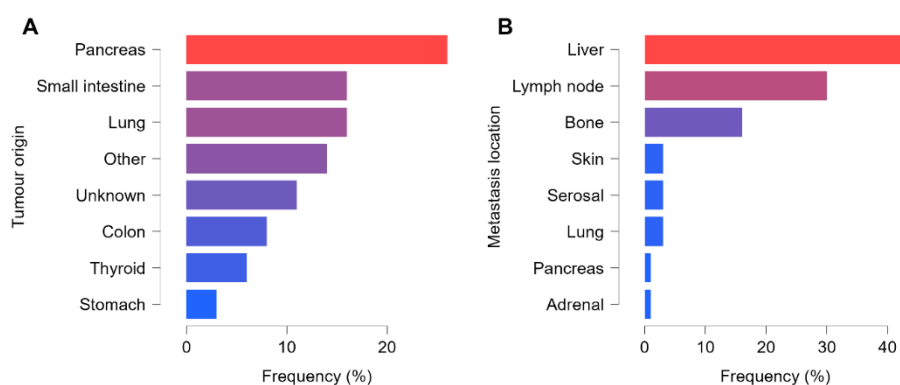
3.1.1. Betegpopuláció

A vizsgálatot retrospektív módon végeztük intézményünk adatbázisa alapján, amelyből összesen hatvanöt, előrehaladott stádiumú neuroendokrin daganatban szenvedő beteg került beválogatásra. A betegek felvételének alapfeltétele az egységes protokoll szerint készült ^{99m}Tc -EDDA-HYNIC-TOC SPECT/CT vizsgálat megléte volt, amely a daganatok SSSTR-expressziójának kvantitatív meghatározására alkalmas. A vizsgálatba nem kerülhettek be azok a betegek, akiknél hiányosak voltak a klinikai vagy képalkotó adatok, akiknél újonnan megjelent primer daganatot diagnosztizáltak, illetve akiknek

általános állapota eleve kizárta annak lehetőségét, hogy később PRRT-ben részesülhessenek.

A bevont esetekben minden beteg rendelkezett a WHO 2022-es klasszifikációjának megfelelő szövettani diagnózissal, amely egyértelműen jól differenciált neuroendokrin tumort vagy rosszul differenciált neuroendokrin carcinomát igazolt. A vizsgálati populáció demográfiai megoszlása kiegyensúlyozottnak bizonyult: 29 nő és 36 férfi szerepelt az elemzésben, az átlagéletkor 61 év volt. A betegpopuláció klinikai jellemzői jól tükrözték az előrehaladott NEN-ek természetét: 51 betegnél NET, míg 14 esetben magasabb proliferációs rátájú NEC szerepelt. A primer tumorok leggyakrabban a gasztrointesztinális traktusból származtak, ezt követték a pulmonalis eredetű daganatok. Hét esetben ismeretlen primer tumor került diagnosztizálásra, míg a fennmaradó betegek ritka kiindulású daganatok voltak (pajzsmirigy, emlő, mellékvese, reproduktív szervek vagy MEN-asszociált). A tumorgrádus megoszlása alapján 24 esetben grade I, 25 esetben grade II, míg 16 esetben grade III daganatot azonosítottak. Az előrehaladott betegpopulációnak megfelelően a T3–T4 stádiumú elváltozások túlsúlya volt megfigyelhető (32 eset), míg 15 beteg T1–T2 stádiumba sorolható volt, 18 esetben pedig a primer tumor T-stádiuma nem volt egyértelműen meghatározható (Tx).

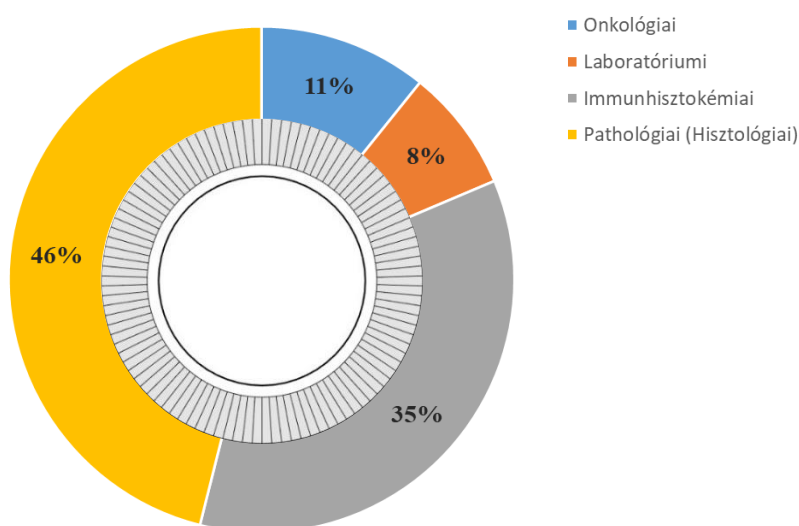
A léziószintű elemzés 392 elváltozást tartalmazott, ebből 47 primert és 345 metasztatikus gócot. Távoli nyirokcsomó-metasztázis minden betegnél kimutatható volt, de a disszemináció mintázata széles variabilitást mutatott. A máj volt a leggyakoribb metasztatikus hely (147 góc), ezt követték a nyirokcsomók (105) és a csontmetasztázisok (55). A fennmaradó elváltozások tüdőben, mellékvesében, bőrben, pancreasban vagy savós felszíneken helyezkedtek el. A betegek több mint harmadánál (24 fő) három vagy több szerv együttes érintettsége volt igazolható, ami tovább erősíti a mintacsoport előrehaladott stádiumát (5. ábra).



5. Ábra. A tumorok eredete és a metasztázisok helye szerinti eloszlás. Az (A) diagram a tumorok eloszlását, míg a (B) diagram a metasztázisok helye szerinti eloszlást mutatja. A kék-vörös színátmenet a gyakoriság növekedését jelzi.

A PRRT-alkalmasság vizsgálatakor az egyes léziók funkcionális receptor-expresszióját vettük alapul. A 392 elváltozás közül 197 mutatott Krenning 3–4 kategóriájú, a májnál intenzívebb SSTR-felvételt, amely potenciálisan PRRT-szenzitív viselkedést jelez. Ugyanakkor — tekintettel arra, hogy a sikeres PRRT alapfeltétele valamennyi tumorlézió esetében a máj aktivitását meghaladó receptor-expresszió — az elemzés során a legalacsonyabb receptor-expressziójú léziót vettük alapul, mint a teljes daganatérintettség terápiás alkalmasságát meghatározó limitáló tényezőt. Ennek megfelelően a 65 vizsgált beteg közül mindössze 21 esetben merült fel a PRRT alkalmazásának lehetősége a teljes daganatérintettség alapján. Ez az arány jól tükrözi az SSTR-heterogenitás klinikai relevanciáját és a terápiaválasztás során jelentkező nehézségeket.

A prediktív modellhez szükséges változók előzetes összeállítása során a betegszintű adatgyűjtés 100, míg a léziószintű elemzés 104 bináris és numerikus paramétert foglalt magában. A gyűjtött klinikai, laboratóriumi és szövettani jellemzők eloszlását lézió szinten a mellékelt ábra szemlélteti (6. ábra).



6. ábra. A léziószintű elemzésbe bevont klinikai változók megoszlása fő kategóriák szerint. A külső gyűrű a négy fő változócsoporthoz tartozó arányát, míg a belső gyűrű az egyes kategóriákban belüli változók számát szemlélteti, ahol minden szelet egy-egy önálló paraméternek felel meg.

A szövettani háttér vizsgálatához minden betegnél rendelkezésre állt a chromogranin-A immunhisztokémiai meghatározása, és az esetek túlnyomó részében (83%) a synaptophysin-pozitivitás is dokumentálható volt. A jól ismert neuroendokrin markereken túlmenően olyan, az irodalomban kevésbé reprezentált immunhisztokémiai paraméterek is bevonásra kerültek — mint a CK7, TTF1 és CK20 — amelyek elsősorban a primer tumor eredetének pontosítását szolgálták, és további finomító információval járultak hozzá az adatbázishoz.

A klinikai és onkológiai adatok gyűjtése elsősorban a korábbi terápiás előzményekre, a betegség időbeli lefolyására és a rendelkezésre álló kezelési válaszokra fókuszált. A betegpopuláció jelentős részénél már történt valamilyen onkológiai beavatkozás: a 65 betegből 45 fő esetében szerepelt a kórelőzményben sebészi terápia és/vagy onkoterápia (kemoterápia vagy sugárkezelés). Emellett 13 beteg részesült hosszú hatású szomatosztatin-analóg kezelésben, amely a vizsgálati protokollnak megfelelően a SPECT/CT előtt átmenetileg felfüggesztésre kerül; a gyógyszermentes időszak mediánja 36 nap volt. A laborparaméterek közül a chromogranin A (CgA) és az neuron-specifikus enoláz (NSE) ismételt meghatározása volt a leggyakoribb, míg a CEA, CA19-9 és AFP mérései az esetek mintegy felében álltak rendelkezésre. Az így létrejött nagyméretű, sokrétű változóhalmaz képezte a statisztikai szelekció és a matematikai modellépítés kiindulópontját.

3.1.2. Képfeldolgozás és kvantitatív értékelés

A vizsgálatok mindegyikében ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC radiofarmakont alkalmaztuk. A standard protokoll szerint a diagnosztikus értékelést a beadást követő 4 órában készült rövid egésztest SPECT/CT felvételek képezték, míg az 1 órával beadás után rögzített előzetes egésztest-képsorozat kizárólag tájékoztató célt szolgált. A vizsgálatok egésztest SPECT/CT berendezésen történtek, alacsony dózisu CT-vel kiegészítve. A bélgázokból és kontraszthatásokból eredő artefaktumok csökkentése érdekében a páciensek a vizsgálat előtt polietilén-glikol-alapú, negatív kontrasztanyagot fogyasztottak. Néhány esetben 24 órás SPECT-felvételt is készítettünk a léziók pontosabb karakterizálása céljából, azonban ezek nem képezték a részletes kvantitatív értékelés tárgyát.

A képek elemzése két, többéves szakmai tapasztalattal rendelkező nukleáris medicina szakorvos által történt. A malignus elváltozások azonosítása kombinált morfológiai és funkcionális kritériumok alapján zajlott: kórosnak minősült minden góc, amely fokozott aktivitás-felvételt mutatott, illetve olyan alacsony aktivitású lézió is, amely

CT-morfológia alapján egyértelműen daganatnak felelt meg, és amelynek malignitását korábbi konvencionális (CT, MRI, ultrahang), endoszkópos vagy egyéb nukleáris medicina vizsgálatok, illetve hisztopatológiai adatok is alátámasztották. A léziók szervenkénti maximális száma ötre volt korlátozva, így biztosítva, hogy a mintavétel reprezentatív, de kezelhető méretű maradjon.

A SPECT/CT felvételek kvantitatív feldolgozása félautomatikus VOI-képzéssel (Volume of Interest) történt. A szomatosztatin receptor pozitív léziók azonosításához egy 42%-os aktivitású küszöbértéket alkalmaztunk, míg a receptornegatív gócok kontúrozása kizárólag CT-alapú morfológiai kritériumok szerint történt [72]. Minden lézió esetében meghatároztuk a referencia-szervekhez (máj, lép) viszonyított aktivitásarányokat, és a Krenning-pontszámokat is. A magasabb Krenning-értékek (3–4) a potenciálisan PRRT-re alkalmas elváltozások körét jelezték. A referencia VOI minden esetben az értékelő szakorvos által meghatározott tumormentes májszövetbe (elsősorban 6-os májszegmentumban, alacsony-fiziológiás radiofarmakon felvétel, kóros denzitásváltozás nélkül) került; lépeltávolítás esetén a lép helyett egy ép veserégió szolgált összehasonlítási alapul.

3.1.3. *A prediktív modellalkotás módszertana*

A szomatosztatin receptor expressziót érintő prediktív modellalkotás során olyan felügyelt gépi tanulási módszereket alkalmaztunk, amelyek alkalmasak heterogén, nagyszámú klinikai, laboratóriumi és képi változó együttes feldolgozására, valamint komplex, nemlineáris összefüggések feltárására. A döntési fa alapú algoritmusok — különösen a Random Forest és az Extreme Gradient Boosting — robusztus teljesítményük, az osztályarány-eltolódással szembeni ellenállásuk és a változók prediktív hozzájárulásának értelmezhetősége miatt széles körben alkalmazott módszerek az orvosi predikciós modellezésben [73-75].

Adatelemzés és modellelőkészítés

Az adatelemzés első lépése az volt, hogy a SPECT/CT-vizsgálatokból, valamint a klinikai és patológiai háttéradatokból egy olyan strukturált adatbázist hozunk létre, amely alkalmas az SSSTR-expresszió prediktív tényezőinek vizsgálatára. Ennek érdekében a teljes beteganyag két szinten került feldolgozásra: lézióalapon, ahol az egyes elváltozások Krenning-pontszámának becslése volt a cél, illetve betegszinten, ahol az adott páciens legkevésbé aktív léziója határozta meg a PRRT-alkalmasság megítélését.

A nagyszámú elérhető paraméter áttekinthető kezeléséhez a változókat a korábban is említett négy fő kategóriába rendeztük. Az onkológiai csoport tartalmazta többek között a primer tumor eredetére és a korábbi kezelésekre vonatkozó adatokat; a patológiai csoportba a differenciáltsági fok és a proliferációt jellemző mutatók kerültek; az immunhisztokémiai csoportba azok a markerek, amelyek a tumor fenotípusának pontosítását szolgálták; míg a laboratóriumi csoport a betegség aktivitására utaló vérvizsgálati eredményeket, tumormarkereket foglalta magába. A SPECT/CT-ből származó félkvantitatív jellemzők — köztük a Krenning-pontszám — kimeneti változóként szerepeltek.

A modellek robusztus értékelése érdekében minden futtatás előtt véletlenszerűen 80% tanító- és 20% tesztadatra osztottuk a teljes adatbázist, száz ismétlésben. Ez a megközelítés jelentősen csökkentette annak a kockázatát, hogy egyetlen adatfelosztás alapján téves következtetések szülessenek. A modellalkotás során külön vizsgáltuk az egyes változócsoportok, valamint azok különböző kombinációinak prediktív erejét. A korábban ismertetett indokok alapján az elemzés Random Forest és Extreme Gradient Boosting algoritmusokra épült.

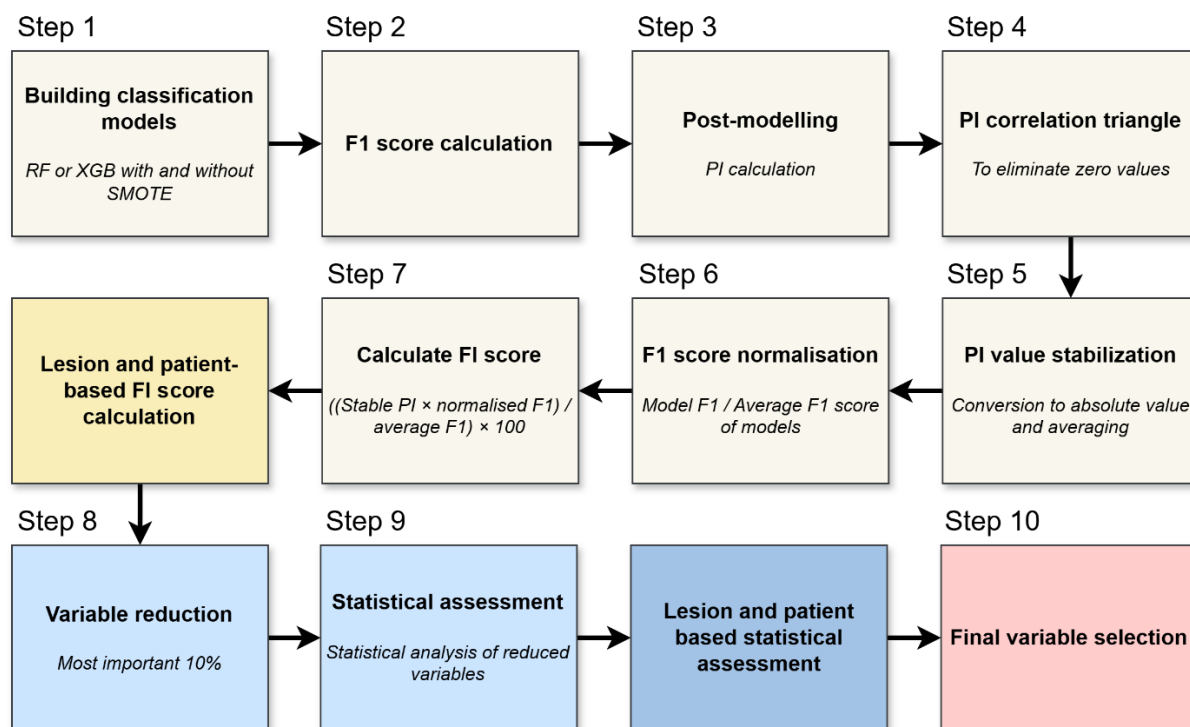
A vizsgálat során a beteg- és léziószintű adatbázis jelentős osztályarány-eltolódást mutatott, vagyis a PRRT-re alkalmas és nem alkalmas esetek aránya nem volt kiegyensúlyozott. Ennek kezelésére a tanítóadatokon alkalmaztuk a **SMOTE-módszert**, amely a kisebbségi csoport tagjaihoz hasonló, de nem azonos „szintetikus” adatpontokat hoz létre, így javítva a modellek tanulási stabilitását. Minden modellt SMOTE-tal és anélkül is lefuttattunk, hogy elkülöníthető legyen a kiegyenlítés tényleges hatása [76].

A modellek teljesítményének összehasonlításához az **F1-mutatót** használtuk. Ez egy olyan kombinált mérőszám, amely egyszerre veszi figyelembe a pontosságot (precision) és az érzékenységet (recall), így különösen alkalmas az olyan helyzetekben, ahol az osztályok eloszlása nem egyenletes [77]. Az F1-érték ezért megbízhatóan jelezte, hogy az adott modell mennyire képes a PRRT-szempontról releváns eseteket megfelelően azonosítani.

Prediktív modellalkotás és tényező szelekció

A modellépítés során olyan módszertani rendszert alkalmaztunk, amely a változók valódi prediktív erejét többlépcsős szűrési és validációs folyamatban vizsgálta. A modellábra (7. ábra) logikáját követve a folyamat első lépését a Random Forest és XGBoost algoritmusok ismételt betanítása képezte, szükség esetén a SMOTE

alkalmazásával (1. lépés). A felépített modellek teljesítményét minden esetben az F1-mutatóval értékeltük (2. lépés).



7. *Ábra.* A változók kiválasztásának folyamatábrája. A folyamat lépésről lépésre mutatja be a változók kiválasztásának módját. (RF: Random forest, XGB: Extreme gradient boosting, PI: Permutation importance, FI: Feature importance.)

A változók hozzájárulását a **permutációs fontosság** módszerével határoztuk meg, amely során minden egyes jellemző értékeit többször véletlenszerűen felcseréltük a teljes adathalmazon belül, miközben a többi faktor változatlan maradt (3. lépés). Az így mérhető teljesítménycsökkenés jelezte a változó prediktív szerepének nagyságát [78]. Azok a paraméterek, amelyek nem mutattak érdemi fontosságot, a továbbiakban eltávolításra kerültek (4. lépés), így a modell kizárólag valódi információt hordozó változókat tartalmazott.

Mivel a permutációs fontosság érzékeny lehet az adatfelosztás variabilitására, a változók fontossági értékeit minden futtatás után abszolút skálára helyeztük és átlagoltuk (5. lépés). A különböző adatfelosztásokból származó modellek F1-értékeit szintén normalizáltuk a teljes modellhalmaz átlagához viszonyítva, így a stabilan jól teljesítő modellek nagyobb súlyt kaptak (6. lépés). Az így létrejött, súlyozott és stabilizált

permutációs fontossági értékek alapján mind lézió-, mind betegszinten végleges rangsort állítottunk fel (7. lépés).

A rangsor felső 10%-át tekintettük valóban lényeges prediktoroknak (8. lépés), amelyek ezt követően klasszikus statisztikai próbáknak estek alá a modell által jelzett eltérések független ellenőrzése érdekében (9. lépés). Azok a változók, amelyek a gépi tanulási megközelítésben és a statisztikai tesztekben egyaránt megerősítést nyertek, kerültek a modell végső, klinikailag releváns prediktorkészletébe (10. lépés).

Ez a többlépcsős, több szinten validált metodika lehetővé tette, hogy az SSSTR-expresszió meghatározó tényezőit a teljes adatstruktúra komplexitását figyelembe véve, torzítástól mentes, stabil módon azonosítsuk.

3.1.4. *Statisztikai analízis*

A gépi tanulási rangsorok klinikai érvényességének alátámasztására a legfontosabb prediktorokat klasszikus statisztikai próbákkal is ellenőriztük. A folytonos változók összehasonlítására két csoport esetén Mann–Whitney U-, több csoport esetén Kruskal–Wallis-próbát alkalmaztunk. A bináris kimenetek, köztük a PRRT-alkalmasság vizsgálata khi-négyzet próbával történt. A 0,05 alatti p-értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Minden elemzés R 4.3.3 környezetben futott.

3.2. A PRRT helye a meningeomákban: preklinikai és klinikai bizonyítékok

A peptidreceptor-radionuklid-terápia alkalmazása meningeomában egyre növekvő kutatási érdeklődés tárgyát képezi, különösen a hagyományos terápiás lehetőségekre refrakter esetekben. A terület gyors fejlődése és az eltérő vizsgálati megközelítések indokoltá teszik az eddig publikált biológiai és klinikai eredmények strukturált értékelését.

Ennek megfelelően jelen áttekintés egy célzott és strukturált irodalomkutatáson alapul, amely a PubMed adatbázisban 2025-ig megjelent preklinikai tanulmányokat, retrospektív klinikai esetsorozatokot, prospektív vizsgálatokat, valamint releváns szakmai konszenzusajánlásokat foglalja magában. A teljes szöveggel nem rendelkező konferencia-összefoglalók és esettanulmányok kizárásra kerültek. Tekintettel az elérhető adatok heterogenitására, az elemzés célja nem egy formális szisztematikus áttekintés, hanem a biológiai és klinikailag releváns eredmények kritikus szintézise. Különös tekintettel a betegkiválasztásra, a receptor-expresszió és funkcionális vizsgálatok szerepére, az alkalmazott radiofarmakonokra és radionuklidokra, a beadási módokra, a terápiás szekvenciákra és kombinált kezelésekre, a kvantitatív dozimetriai megközelítésekre,

valamint a klinikai kimenetek és biztonságosság értelmezésére, amelyek megalapozzák a további preklinikai és klinikai fejezeteket.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Szomatostatin receptor SPECT/CT-alapú matematikai modellezés neuroendokrin daganatokban

4.1.1. *Prediktív modellek teljesítménye*

A modellezési folyamat első lépését a lineáris osztályozók tesztelése jelentette, azonban ezek a megközelítések nem bizonyultak kellően informatívnak. A csoportosított változók alapján felépített lineáris modellek következetesen alacsony teljesítményt mutattak (átlagos F1-érték: 0,39), ami arra utalt, hogy a vizsgált klinikai, laboratóriumi és szövettani tényezők, illetve a szomatostatin receptor expresszió között nem írható le érdemi lineáris összefüggés. Ennek megfelelően a további analíziseket komplex, döntési fákra alapuló gépi tanulási módszerekkel folytattuk.

A léziószintű modellek teljesítménye

A lézióalapú elemzés során összesen hat modellt hoztunk létre: kettőt a Krenning-pontszám becslésére, négyet pedig arra, hogy egy adott elváltozás alkalmasnak tekinthető-e PRRT-re (tehát Krenning 3-4 vs. Krenning 1-2). A négy változócsoporthoz (onkológiai, patológiai, immunhisztokémiai és laboratóriumi) összes lehetséges kombinációjával összesen tizenöt modellvariációt vizsgáltunk. A legmagasabb prediktív pontosságot a PRRT-alkalmasság léziószintű előrejelzése adta, függetlenül attól, hogy alkalmaztuk-e a SMOTE algoritmust: az átlagos F1-érték 0,83 volt. A Krenning-pontszám klasszifikációja valamelyest alacsonyabb, de még mindig jó teljesítményt mutatott (F1 = 0,76).

A változócsoporthoz összehasonlítása egyértelműen jelezte a szövettani adatok meghatározó szerepét. A patológiai változókat tartalmazó modellek átlagosan 0,83-as F1-értéket értek el, míg a szövettani információt nélkülöző modellek teljesítménye 0,77-re esett vissza. A legjobban teljesítő megközelítés egy XGBoost-alapú modell volt, amely a SMOTE alkalmazásával, kizárólag patológiai és laboratóriumi változókat felhasználva prediktálta a PRRT-alkalmasságot, kiemelkedő, 0,94-es F1-értékkel. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a léziószintű heterogenitás és a szövettani háttér kombinációja különösen erősen meghatározza a szomatostatin receptor expresszió mintázatát.

A betegszintű modellek teljesítménye

A betegszintű elemzésben két modellváltozatot hoztunk létre, amelyek a legkevésbé aktív lézió alapján becsülték a PRRT-re való alkalmasságot. A léziószintű eredményekhez hasonlóan itt is a szövettani változókat tartalmazó modellek teljesítettek a legerősebben (átlagos F1 = 0,77), míg a szövettani információt nélkülöző megközelítések számottevően gyengébb, 0,63-as F1-értéket mutattak.

A lézióalapú eredményekkel ellentétben betegszinten a random forest bizonyult a hatékonyabb módszernek (F1 = 0,74), míg az XGBoost teljesítménye valamivel elmaradt ettől (F1 = 0,69). A legeredményesebb modell egy SMOTE-tal kiegészített random forest volt, amely a patológiai és immunhisztokémiai változókból kiindulva 0,95-ös F1-értékkel prediktálta a PRRT-alkalmasságot. Összességében ez a megközelítés bizonyult a teljes vizsgálat legjobb betegszintű előrejelzőjének.

A különböző modellvariációk teljesítményének összefoglalását a hőtérkép szemlélteti (8. ábra), amely egyértelműen mutatja, hogy a szövettani változókat is tartalmazó modellek következetesen magasabb prediktív értéket szolgáltatnak mind lézió, mind betegszinten.

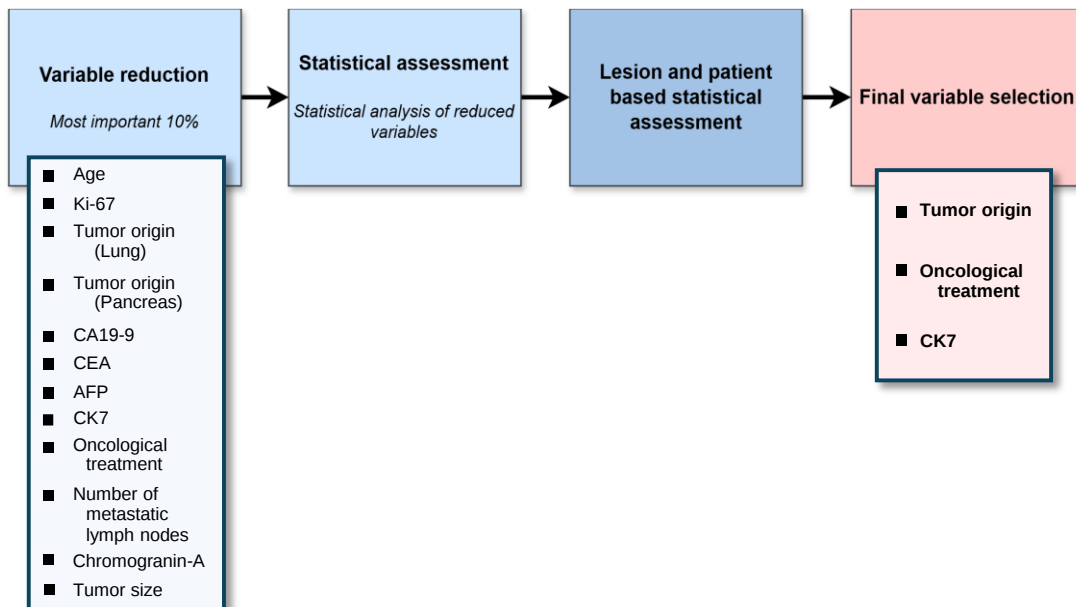
Variable to predict ►	Krenning-score		ProPRRT					PAT	
Model ►	RF	XGB	Linear	RF	RF (SMOTE)	XGB	XGB (SMOTE)	RF (SMOTE)	XGB (SMOTE)
Variable group ▼									
Imm	0.74	0.74	0.38	0.83	0.83	0.82	0.75	0.76	0.73
ImmLab	0.7	0.72	0.25	0.81	0.82	0.81	0.81	0.78	0.7
ImmOnco	0.73	0.75	0.33	0.8	0.78	0.8	0.8	0.6	0.67
ImmOncoLab	0.76	0.77	0.44	0.8	0.79	0.8	0.79	0.56	0.59
Lab	0.76	0.76	0.46	0.81	0.8	0.81	0.79	0.74	0.74
Onco	0.66	0.68	0.54	0.79	0.76	0.79	0.77	0.5	0.56
OncoLab	0.64	0.68	0.56	0.8	0.77	0.81	0.78	0.53	0.67
Path	0.8	0.78	0.27	0.86	0.88	0.85	0.87	0.89	0.44
PathImm	0.8	0.82	0.35	0.85	0.85	0.85	0.86	0.95	0.8
PathImmLab	0.8	0.81	0.46	0.85	0.85	0.87	0.87	0.89	0.75
PathImmOnco	0.75	0.81	0.33	0.83	0.81	0.85	0.86	0.75	0.76
PathImmOncoLab	0.78	0.79	0.27	0.85	0.82	0.83	0.86	0.82	0.74
PathLab	0.78	0.81	0.44	0.86	0.87	0.87	0.94	0.82	0.78
PathOnco	0.77	0.74	0.34	0.85	0.85	0.85	0.84	0.75	0.67
PathLabOnco	0.81	0.81	0.42	0.85	0.87	0.86	0.88	0.75	0.76
Average F1 score	0.75	0.76	0.39	0.83	0.82	0.83	0.83	0.74	0.69

8. Ábra. A modell teljesítményének hőtérképe. A hőtérkép azt mutatja, hogy az egyes modellek mennyire hatékonyan jósolták meg a különböző kimeneti tulajdonságokat (Krenning-score, vagy PRRT-re való alkalmasság) az egyes változókészletek külön-külön és kombináltan történő felhasználásával. A cellák színe kékről pirosra változik az F1 pontszám növekedésével. (Imm: immunhisztokémiai változók; Lab: laboratóriumi változók; Onco: onkológiai változók; Path: patológiai változók; RF: Random Forest; XGB: Extreme Gradient Boosting; SMOTE: Synthetic Minority Oversampling Technique, PAT: betegalapú modellezés.)

4.1.2. A prediktív tényezők azonosítása és statisztikai megerősítése

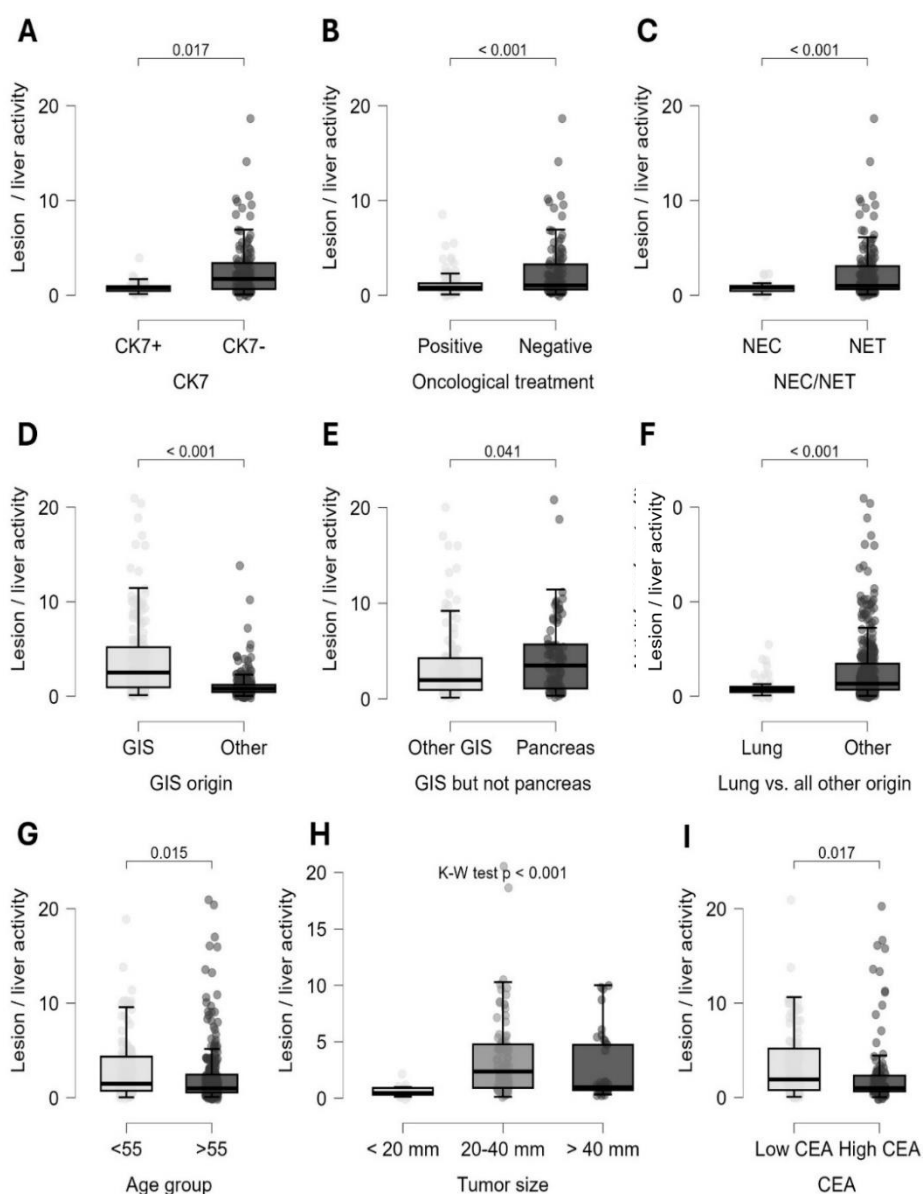
A változók prediktív hozzájárulását a permutációs fontossági elemzés alapján értékeltük, amely lehetővé tette a lézió- és betegsúlyú tényezők relatív jelentőségének rangsorolását. Az elemzés eredményei alapján elkülöníthetők voltak azok a paraméterek, amelyek érdemben hozzájárultak a modell teljesítményéhez, illetve azok, amelyek prediktív szerepe elhanyagolhatónak bizonyult.

A lézióalapú rangsorban az életkor bizonyult a legerősebb prediktív tényezőnek, amelyet a CEA-szint, a metasztázisok anatómiai elhelyezkedése, a szérumbromogranin A és a CK7 státusz követett. A betegsúlyú modellben hasonló tendencia volt megfigyelhető: az életkor ismét elsődleges szerepet töltött be, majd a bromogranin A szintje, az érintett nyirokcsomók száma, a primer tüdőeredet és a CA19–9 értéke következett. A két elemzési szint összevetése 12 olyan tényezőt eredményezett, amelyek mindkét megközelítésben stabilan a legfontosabb prediktorok közé tartoztak. Ezek közé tartozott az életkor, a Ki–67 érték, az egyes primer tumoreredetek (különösen a pancreas és a tüdő), a tumor markerek (CEA, CA19–9, AFP), a bromogranin-A, a CK7 immunhisztokémiai marker, a korábbi vagy aktuális onkológiai kezelés, a nyirokcsomó-érintettség mértéke és a tumorméret (9. ábra).



0.a Paraméter szelekció. A folyamatábra bemutatja a modellezési szimulációk után legjelentősebbnek bizonyult változókat, valamint azokat, amelyek a statisztikai értékelés után is megmaradtak.

A kiválasztott tényezők klinikai érvényességének és láthatóságának megerősítésére a korábban írt statisztikai próbákat alkalmaztuk (10. ábra). Mind lézió-, mind betegszinten egyértelműen igazolódott a primer tumoreredet meghatározó szerepe: a neuroendokrin tumorok ($p < 0,001$), a gasztrointesztinális eredet ($p < 0,001$), különösen pedig a pancreas ($p = 0,04$) kiemelkedően magas SSSTR-aktivitással társultak. Ezzel szemben a tüdőeredetű daganatok ($p < 0,001$) és a rosszul differenciált NEC-ek ($p < 0,001$) jellemzően alacsonyabb felvételt mutattak. A korábbi vagy folyamatban lévő onkológiai kezelés a receptor expresszió szignifikáns csökkenésével járt ($p < 0,001$).



10. Ábra Szomatosztatin receptor expresszió eloszlása különböző léziókban. Az A) kép a CK7 faktor (B) korábbi onkológiai terápia (C), differenciálódás mértéke (D-F), a tumor kiindulási helye szerint (emésztőszervrendszeri, hasnyálmirigy, tüdő) (G), életkor (H), tumorméret, és végezetül (I) karcinoembrionális antigén szerinti eloszlást mutat.

Az immunhisztokémiai markerek közül a CK7 különösen markáns összefüggést mutatott: a CK7-negatív daganatok lényegesen magasabb SSTR-aktivitást mutattak mind lézió-, mind betegszinten ($p < 0,001$). Ez az összefüggés több alcsoportban is fennállt – például ismeretlen primer tumor esetén ($p = 0,003$), NEC-ben ($p = 0,001$), NET-ben ($p < 0,001$), illetve grade I–II NET-ekben. A CK7 státuszon túl a klinikai paraméterek között az életkor <55 év ($p = 0,015$), az alacsony WHO-grádus ($p < 0,001$), a kisebb tumorméret ($p < 0,001$), valamint a normál CEA és CA19–9, illetve emelkedett AFP értékek is magasabb radiotracer-felvétellel társultak. A PRRT-alkalmasság betegszinten szintén összefüggést mutatott a NET-hisztológiával ($p = 0,002$), a gasztrointesztinális eredettel ($p < 0,001$), a CK7-negativitással ($p < 0,001$) és a korábbi onkológiai kezelés hiányával ($p = 0,047$).

A modellezés során fontos prediktorként jelentkező chromogranin A és a nyirokcsomó-érintettség statisztikai megerősítése ugyanakkor nem történt meg, így ezek prediktív szerepe bizonytalan maradt. További megfigyelésként betegszinten a kiterjedt, több szervet érintő betegség csökkent PRRT-alkalmassággal társult ($p = 0,039$), míg léziószinten a TTF1- ($p < 0,001$) és CK20-negativitás ($p = 0,008$) is magasabb receptorexpresszióval járt együtt.

4.1.3. Összegző értékelés

Az alkalmazott statisztikai, modellalapú és gépi tanulós elemzések egy egységes, klinikailag jól értelmezhető prediktorrendszer kialakulását igazolták. Az eredmények arra utalnak, hogy a szomatosztatin receptor SPECT/CT-vel detektálható aktivitásmintázatot, és ezen keresztül a PRRT-alkalmasságot nem egyetlen domináns tényező, hanem több, részben független klinikai és szövettani paraméter együttes hatása alakítja. A primer tumoreredet, a differenciáltság, az immunhisztokémiai jellemzők – különösen a CK7-státusz –, valamint a korábbi onkológiai kezelések következetesen meghatározó szerepet játszottak mind lézió-, mind betegszinten. A gépi tanulás alapú megközelítés lehetővé tette ezen komplex összefüggések integrált értelmezését, és olyan prediktív tényezők azonosítását is, amelyek a hagyományos statisztikai módszerek keretein belül kevésbé kerültek volna előtérbe. Összességében a fejezet eredményei a neuroendokrin daganatok jelentős biológiai heterogenitására, valamint a PRRT-alkalmasság jövőbeni, többdimenziós és biomarker-alapú megközelítésének szükségességére hívják fel a figyelmet, egyúttal megalapozva a disszertáció összevont diszkussziójának fő értelmezési keretét.

4.2. A PRRT helye a meningeomákban: preklinikai és klinikai bizonyítékok

A meningeomák a neuro-onkológia olyan daganattípusát képviselik, amelyben a szomatosztatin receptorok stabil és gyakran kifejezett expressziója logikusan veti fel a PRRT terápiás lehetőségét [7,25]. E megközelítés klinikai alkalmazása ugyanakkor jelenleg még korlátozott számú, heterogén bizonyítékon alapul, és standardizált indikációs rendszere nem alakult ki [8,21]. A fejezet célja, hogy a rendelkezésre álló adatokat egységes keretbe rendezze, áttekintse a meningeomák SSTR-biológiai alapjait, a hibrid képalkotás klinikai relevanciáját, valamint a PRRT-vel kapcsolatos jelenlegi tapasztalatokat és új irányokat.

4.2.1. Preklinikai bizonyítékok

4.2.3.1. Modellrendszerek

A meningeomák preklinikai vizsgálatát hosszú ideig elsősorban egyszerű sejtvonalas rendszerek és rágcélzómodellek jellemezték. Bár ezek lehetővé tették az SSTR2-re nagy affinitású, jelzett szomatosztatin-analógok alapvető farmakokinetikai és radiobiológiai vizsgálatát, csak korlátozott mértékben tükrözték a humán meningeomák komplex biológiai viselkedését [79,80]. A PRRT iránti érdeklődés felerősödésével párhuzamosan ugyanakkor megjelentek olyan egérmeningeoma-modellek és SSTR2-pozitív rendszerek, amelyek már alkalmasabbnak bizonyultak a célzott radionuklid-terápia hatásainak vizsgálatára.

Az elmúlt évek egyik legjelentősebb előrelépését a betegből származó, háromdimenziós spheroid modellek bevezetése jelentette. Ezek a rendszerek a hagyományos monorétegű sejt kultúrákkal szemben jobban megőrzik a tumorok heterogenitását, a sejtközi kölcsönhatásokat és a mikro-környezeti jelenségeket. E modellekben a PRRT tartósabb és kiterjedtebb DNS-károsodást indukált, mint a külső besugárzás (EBRT), és a hatás mértéke szoros összefüggést mutatott az eredeti tumor SSTR2-expressziójával [81]. Ezek az eredmények preklinikai szinten is alátámasztják a receptorvezérelt beteg kiválasztás koncepcióját, és rámutatnak arra, hogy a PRRT hatékonysága szorosan kapcsolódik a tumor biológiai sajátosságaihoz.

4.2.3.2. A radiofarmakonok fejlesztése és optimalizálása

A PRRT terápiás hatékonyságát alapvetően meghatározza a választott radionuklid fizikai tulajdonsága, ezért a preklinikai kutatások jelentős része új radioizotópok és teranosztikus párok vizsgálatára irányul. A rézizotópokon alapuló $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ teranosztikus rendszer mind logisztikai, mind radiobiológiai szempontból ígéretes alternatívát kínál, és

meningeomák esetében is potenciális alkalmazhatóságot mutat [82–86]. Ezzel párhuzamosan a ^{161}Tb különösen kedvező tulajdonságai – a nagy LET-értékű rövid hatótávolságú elektronok emissziója – előnyt jelenthetnek kisméretű vagy disszeminált tumorsejtek célzásában [87].

A nagy LET-ű α -sugárzók, mint a ^{212}Pb , ^{213}Bi vagy ^{225}Ac , preklinikai modellekben szintén markáns tumorellenes hatást mutattak. Bár ezekkel az izotópokkal szerzett tapasztalatok elsősorban neuroendokrin daganatokból származnak, a hasonló SSTR-expressziós mintázat alapján meningeomák esetében is releváns terápiás potenciált jeleznek előre [71,88,89].

Az optimalizálás nem korlátozódik a radionuklid megválasztására. Az SSTR-antagonisták (**DOTA-LM3**, **DOTA-JR11**) megjelenése új irányt képvisel, mivel ezek többféle receptor-konformációhoz képesek kötődni, lassabban disszociálnak, és magasabb tumorabszorpciót biztosítanak, mint az agonista analógok [90–92]. Emellett farmakokinetikai fejlesztések (**HA-DOTATATE**) – például albuminkötő ligandumok vagy intraarteriális beadási stratégiák – több vizsgálatban jelentősen növelték a radioligand kötődési szenzitívást, ami a terápiás index javulását is előre vetíti [93].

4.2.3.3. A tumor mikrokörnyezetének célzott módosítása

A PRRT-re adott tumorsejtes válasz nem kizárólag a radioligandum és a receptor kölcsönhatásának függvénye, hanem a tumor mikrokörnyezetének epigenetikai és funkcionális állapotától is nagymértékben függ. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a hiszton-deacetiláz-gátlók (**valproát sav**, **vorinostat**) fokozzák az SSTR2 génexpresszióját, és ezáltal növelik a radioligand felvételét [94,95]. Bár meningeomákban ezek az eredmények még korlátozott számban állnak rendelkezésre, a mechanizmus biológiai megalapozottsága alapján potenciális radioszenzitiváló stratégiát jelentenek.

A mikrokörnyezet további meghatározó tényezői közé tartozik a hipoxia, a tumorperfúzió és az apoptotikus jelátviteli útvonalak aktivitása. Az angiogenezis átmeneti gátlása, a tumoroxigenizáció javítása vagy az apoptózisra érzékenyítő beavatkozások mind olyan megközelítések, amelyek a meningeomák radiobiológiai válaszában módosításán keresztül fokozhatják a PRRT hatékonyságát [96–98].

4.2.3.4. Kombinációs stratégiák és radioszenzitiválás

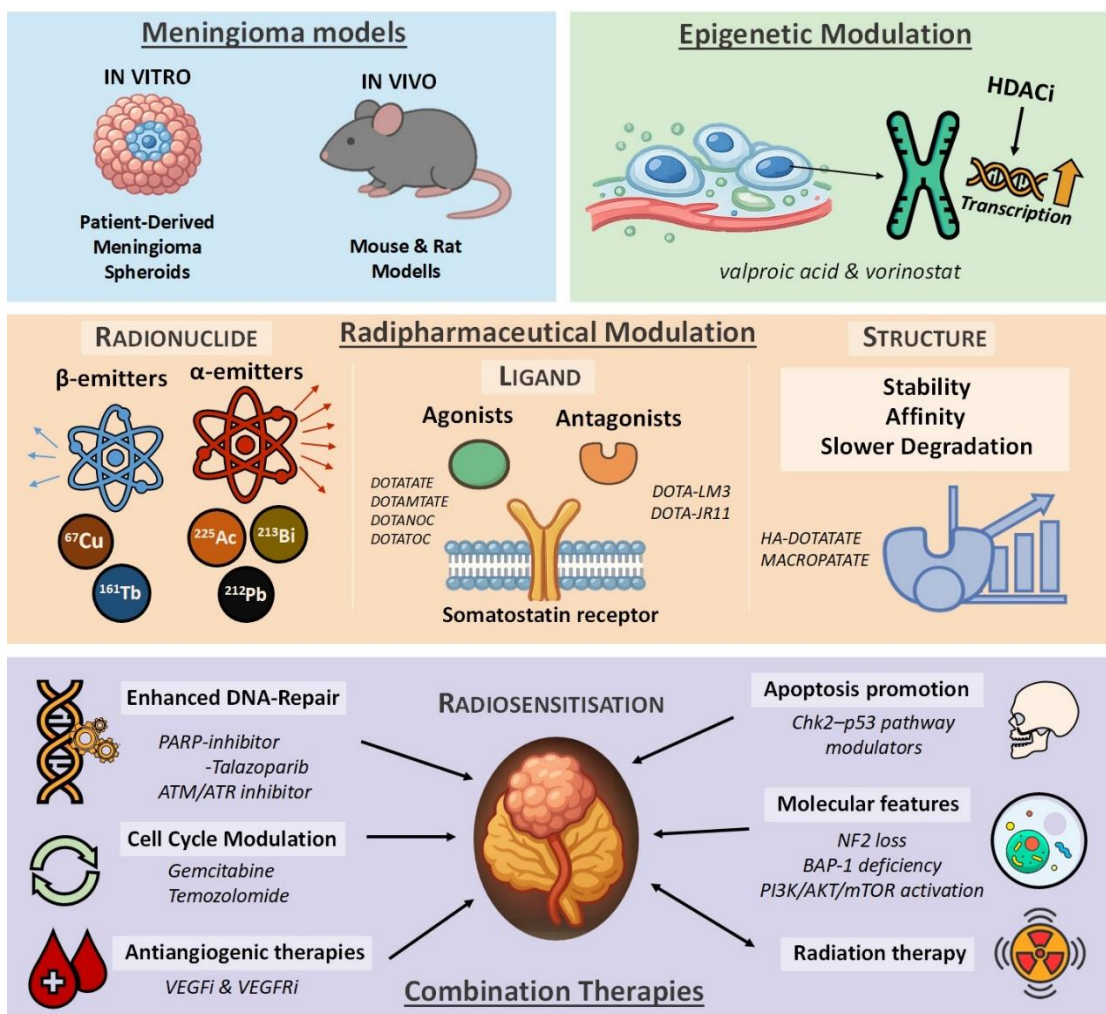
A meningeomák jelentős biológiai heterogenitása, valamint bizonyos altípusok radioszenzitivitásának hiánya miatt a preklinikai figyelem egyre inkább a kombinációs terápiák irányába is terelődik. Az egyik legígéretesebb terület a DNS-javító

mechanizmusok célzott gátlása. A PARP-inhibitorok (például **olaparib**, **talazoparib**), ATM- és ATR-inhibitorok (**AZD1390**) növelhetik a PRRT által okozott DNS-károsodás halmozódását, és ezzel fokozhatják a radioszenzitivitást [68,99-102]. Mindezt meningeoma-modellek és SSTR2-pozitív neuroendokrin daganatok preklinikai vizsgálatai is alátámasztják [68,99-101].

A sejtciklus befolyásolása szintén hatékony stratégia lehet: egyes citosztatikumok fokozzák a sugárzás által kiváltott DNS-károsodást, míg más szerek – például a **gemcitabin** vagy az **5 fluorouracil**– malignus meningeomában is radioszenzitiváló hatást mutattak [103,104]. Ugyanígy relevánsak az angiogenezisgátlók, mint a **bevacizumab**, amelyek csökkentik a hipoxiát, illetve a túlélési útvonalakat célzó gyógyszerek, amelyek a PRRT citotoxikus hatását képesek felerősíteni [105]. Az NF2-vesztéssel összefüggő jelátviteli eltérések az mTOR- (**everolimus**) és FAK-útvonalt (**GSK2256098**) gátlását teszik racionális célponttá, míg a BAP1-mutációval jellemezhető tumorok fokozott érzékenységet mutathatnak a DNS-károsodást célzó terápiákkal szemben [106–107]. A p53-funkció modulálása –MDM2-inhibitorok alkalmazásával (**CEP-1347**) – preklinikai modellekben fokozta pro-apoptotikus módon a kezelések hatását [108].

A PRRT saját radiobiológiai profilja – az elhúzódó, folyamatos dózisteljesítményű besugárzás – különösen alkalmassá teszi a DNS-javítás gátlásán vagy a sejtciklus modulálásán alapuló kombinációk alkalmazását, mivel a radioszenzitiváló szerek hatékonysága akkor a legnagyobb, amikor jelen vannak a sugárkárosodás kialakulásának korai fázisában [109-111].

A preklinikai vizsgálatok eredményei összességében megalapozzák annak vizsgálatát, hogy a PRRT meningeomákban milyen klinikai körülmények között és mely betegcsoportokban nyújthat érdemi terápiás lehetőséget. A preklinikai vizsgálatok összefoglalóját a 11. ábra szemlélteti.



11. *Ábra* Meningeoma PRRT-vel kapcsolatos preklinikai vizsgálatok összefoglaló ábrája. (HDACi: hiszton-deacetiláz inhibitor; PARP: poli(ADP-ribóz) polimeráz); ATM/ATR: ataxia telangiectasia mutated / ataxia telangiectasia és Rad3-kapcsolt inhibitorok; VEGFi: vaszkuláris endoteliális növekedési faktor inhibitor; VEGFRi: vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor inhibitor; Chk2: checkpoint kináz 2, NF2: II. típusú neurofibromatózis; BAP-1: BRCA1-hez kapcsolódó fehérje 1; PI3K: foszfatidil-inozitol-3-kináz; AKT: AKT szerin/teonin kináz 1; mTOR: emlős rapamicin célpont fehérje

4.2.2. Klinikai bizonyítékok

A korábbi fejezetben azt láthattuk, hogy a meningeomák biológiai viselkedése, receptorprofilja és mikro-környezeti sajátosságai alapján a PRRT ígéretes terápiás lehetőség lehet ebben a daganattípusban is. Ugyanakkor annak megítélése, hogy ezek a radiobiológiai előnyök klinikai körülmények között mennyiben érvényesülnek, csak betegvizsgálatok alapján lehetséges. A következő fejezet ezért a meningeomákban eddig végzett klinikai PRRT-tanulmányokat tekinti át: a betegcsoportokat, az alkalmazott

terápiás protollokat, a kezeléssel elért radiológiai és klinikai eredményeket, valamint a biztonságossági adatokat. Célja, hogy áttekinthető módon bemutassa, milyen körülmények között bizonyult a PRRT valóban hatékonynak, és hol mutatkoznak a módszer jelenlegi korlátai.

4.2.2.1. Klinikai bizonyítékok

A PRRT klinikai alkalmazása a meningeomák kezelésében az elmúlt két évtizedben jelentősen bővült, még ha a módszer közel sem tekinthető rutinszerű kezelési opciónak. A már inoperabilis és/vagy sugárterápián átesett progresszív esetekben azonban egyre több vizsgálat számol be arról, hogy a szomatostatin-receptor expresszió célzásával kedvező terápiás hatás érhető el [112-115]. A klinikai vizsgálatok túlnyomórészt ^{177}Lu -DOTATATE radiotraceret használtak, amely a GEP neuroendokrin daganatoknál már bizonyított előnyös biztonságossági profillal és kiszámíthatóbb dóziseloszlással rendelkezik. [3,8,116-121]. Elvértve, kis betegszámú vizsgálatokban itriumalapú készítmények (^{90}Y -DOTATOC), és a klasszikus lutéciumalapú párja (^{177}Lu -DOTATOC), illetve újabb fejlesztésű radiofarmakonok jelentek meg, elsősorban SSSTR-antagonisták (DOTA-JR11) vagy farmakokinetikailag módosított agonisták (HA-DOTATATE) formájában [91-93,118-121].

A rendelkezésre álló irodalom egyik alapvető nehézsége a vizsgálatok közötti erős heterogenitás: a felhasznált radiológyszerek, képalkotó módszerek, aktivitások, válaszkritériumok és betegkiválasztási elvek jelentősen különböznek egymástól. Ez megnehezíti az egységes következtetések levonását, ugyanakkor a tendenciák egyértelműen a módszer terápiás potenciálját támasztják alá.

4.2.2.2. A PFS-6 kiemelt szerepe

A vizsgálatok közötti variabilitás miatt a terápiás hatékonyság értékelésében központi mutatóvá vált a hat hónapos progressziómentes túlélés (PFS-6). A RANO munkacsoport azt javasolja, hogy egy kezelés klinikailag értékesnek tekinthető, ha a PFS-6 értéke meghaladja az 67%-ot WHO I., illetve az 49%-ot WHO II–III. meningeomák esetében [122]. A PRRT-vel kezelt betegcsoportok többsége – még erősen előkezelt populációban is – rendszeresen eléri vagy meghaladja ezeket, a szisztémás („medical”) terápiákon alapuló küszöbértékeket [118-121]. Ugyanakkor közvetlen, randomizált összehasonlító adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.

Radiológiai komplett vagy részleges válasz ritka, ugyanakkor a stabil betegség aránya magas, ami a módszer valódi előnyét képezi. A legtöbb kohorsz 60–70% közötti PFS-6 értéket közöl, ami a RANO-határértékek alapján klinikailag releváns aktivitásra utal

[118-121,123]. A kezelési protokollok változatossága ellenére a négy ciklusból álló, ciklusonként 7,4 GBq aktivitással végzett ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-terápia tűnik optimális kompromisszumnak hatékonyság és tolerálhatóság között [124].

Ugyanakkor figyelembe kell venni, hogy a meningeomák többsége intrinszikusan lassú növekedésű daganat, ezért a rövid távú progressziómentes végpontok – különösen nem randomizált vizsgálatokban – hajlamosak lehetnek a terápiás hatás túlbecslésére. Ezért a PFS-6 értékek értelmezése csak a betegpopuláció, az előkezelések és a WHO-grádus ismeretében indokolt.

4.2.2.3. *Az aktuális kutatások eredményei*

A vizsgálatok közül több a metodológiai minősége vagy eredményei miatt kiemelendő. A Marincek és Seystahl által közölt korai tanulmányok alapvető bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy mind az itrium-, mind a lutéciumalapú szomatosztatin-analógok magas betegségkontrollt biztosíthatnak [118,125]. Minczeles és munkatársai tartós progressziómentességről számoltak be, míg Severi kohorszában a PFS-6 a legmagasabbak közé tartozott az irodalomban, jól tükrözve a gondos beteg kiválasztás jelentőségét [119,120].

A jelenleg elérhető legnagyobb prospektív lutécium-alapú PRRT kohorszt Mirian és munkatársai publikálták, akik kimutatták, hogy a terápiás válasz összefüggést mutathat a kiindulási SSTR-felvétellel és a korábbi radioterápia jelenlétével [126]. A legújabb meta-analízisek – köztük Zhang és Muoio összesített értékelése – szintén megerősítik, hogy a PRRT átlagosan 60–66%-os betegségkontrollt biztosít heterogén valós beteganyagban is [123,127].

Külön említést érdemel a két prospektív vizsgálat, amely PRRT-t külső besugárzással kombinált: Kreissl és Hartrampf eredményei rendkívül magas PFS-6 értékeket mutattak, jóllehet a bevont betegek jellemzően alacsonyabb grádusú, nem feltétlen refrakter tumorokkal rendelkeztek [113,114]. Ennek ellenére az eredmények összhangban vannak a preklinikai radioszenzitizációs adatokkal, és arra utalnak, hogy a kettős sugárterhelés biológiai szinergiát hozhat létre [110,112].

4.2.2.4. *Új irányok a meningeoma PRRT-ben*

A klinikai vizsgálatok között egyre több innovatív terápiás stratégia jelenik meg. Az intraarteriális PRRT célja a radiogyógyszer lokális eloszlásának fokozása a vér-tumor gáton való átjutás javításával; bár az első eredmények kedvezőek, egyértelmű előnyét eddig nem sikerült bizonyítani az intravénás alkalmazással szemben [93].

A radiogyógyszerek fejlesztése szintén gyors ütemű. A ^{177}Lu -HA-DOTATATE klinikai vizsgálatokba lépett, és várhatóan hasonló hatékonyságot, de jobb tolerálhatóságot kínál majd [93]. A somatostatin-receptor antagonisták pedig új távlatot nyitnak: a ^{177}Lu -DOTA-JR11 fázis 0 eredményei szerint a tumor által elnyelt dózis 2–5-ször magasabb lehet, mint a hagyományos agonisták esetében, még jóval kisebb beadott aktivitás mellett is [91,92].

A kvantitatív hibrid képalkotó technikák és a posztterápiás dozimetria az utóbbi években alapvetően átalakította a PRRT értékelését. Míg korábban az MRI és az egyszerű SUV-paraméterek jelentették a fő értékelési eszközt, ma már egyre több tanulmány alkalmaz standardizált RANO-kritériumokat, személyre szabott dózisszámítást és radiomikai jellemzőket [128-130]. A NET-irodalomból ismert dózis–válasz összefüggések mechanikusan jól extrapolálhatók meningeomára is, ami a jövőben elmozdulást vetít előre az egyénre szabott dózistervezés irányába [131,132]. A klinikai vizsgálatok összefoglalását a 4. táblázat mutatja be.

A radiomika szintén ígéretes eszközzé válik: az MRI- és SSSTR-PET-alapú textúrajellemzők alkalmasak lehetnek a biológiai heterogenitás, agresszivitás és potenciális terápiás válasz pontosabb meghatározására [133,134]. Bár posztterápiás SPECT/CT-radiomika még kezdeti fázisban van, elvileg a tényleges sugáreloszlás leképezése révén még prediktívebb lehet, mint a receptorstátuszt tükröző kiindulási diagnosztikus funkcionális vizsgálat.

4.2.3. Összegző értékelés

A rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok alapján a peptid receptor radionuklid terápia stabil, reprodukálható eredményeket mutat meningeomákban, különösen a már inoperabilis és/vagy sugárterápián átesett progrediáló esetekben. Bár a teljes vagy részleges radiológiai válasz ritka, a stabil betegségarány következetesen magas, a PFS-6 értékek pedig tartósan meghaladják a RANO által meghatározott hatékonysági küszöböt [93,120,121,123,126]. A fenti eredmények arra utalnak, hogy a PRRT meningeomákban olyan betegségkontrollt biztosíthat, amely a jelenleg elérhető szisztémás terápiák történeti tapasztalataival összevetve kedvezőnek tekinthető, különösen erősen előkezelt, progrediáló betegpopulációkban [120-126]. A vizsgálatok közötti módszertani különbségek ellenére a lutéciumalapú készítmények alkalmazása, a standardizált válaszkritériumok terjedése és a kvantitatív képalkotás fejlődése egyaránt hozzájárult a terápiás eredmények egységesebb értelmezéséhez és összehasonlíthatóságához.

Author	Year	Type of Study	Meningioma (Total Cohort)	Therapy	Cycles (Activity)	Response	All Grade PFS 6 month %	Median PFS (months)	Radiological criteria for progression
Van Essen és mtsai. [136]	2006	Retrospektív	n = 5	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	2-4 (14.8-29.6 GBq)	SD=2 (40%) PD=3 (60%)	40.0%	N/A	SWOG
Bartolomei és mtsai. [8]	2009	Prospektív	n = 29	⁹⁰ Y-DOTATOC	2-6 (5-15 GBq)	SD=19 (65.5%) PD=10 (34.5%)	46.4%	61 (Grade I) 13 (Grade II-III)	SWOG
Kreissl és mtsai. [113]	2012	Prospektív	n = 10	EBRT + ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC	1 (7.4 ± 0.3 GBq)	CR=1 (10%) PR=1 (10%) SD=8 (80%)	100.0%	N/A	N/A
Minutoli és mtsai. [116]	2014	Retrospektív	n = 8	¹¹¹ In-Pentetreotide ⁹⁰ Y-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	2-4 (4.8-29 GBq)	PR=2 (2 %) SD=5 (62.5%) PD=1 (12.5%)	N/A	N/A	SWOG
Gerster-Gillieron és mtsai. [117]	2015	Prospektív	n = 15	⁹⁰ Y-DOTATOC	2-4 (1.35-14.8 GBq)	SD=13 (86.7%) PD=2 (13.3%)	86.7%	24	RECIST 1.1
Marincek és mtsai. [125]	2015	Prospektív	n = 34	⁹⁰ Y-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC	1-4 (1.5-22.2 GBq)	SD=23 (67.6%) PD=11 (32.4%)	N/A	N/A	RECIST 1.1
Seystahl és mtsai. [118]	2016	Restrospective	n = 20	⁹⁰ Y-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	1-4 (3.4-27.6 GBq)	SD=10 (50%) PD=10 (50%)	42.0%	5.4	Macdonald
Parghane és mtsai. [136]	2019	Retrospektív	n = 5	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	2-6 (13.28-29.97 GBq)	SD=5 (100%)	100.0%	26.3	RECIST 1.1
Müther és mtsai. [137]	2020	Retrospektív	n = 7	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	2-4 (14.8-29.6 GBq)	SD=1 (14.3%) PD=6 (85.7%)	42.9%	N/A	RANO
Hartrampf és mtsai. [114]	2020	Prospektív	n = 10	EBRT + ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC	1 (7.4 ± 0.3 GBq)	CR=1 (10%) SD=6 (60%) PD=3 (30%)	100.0%	91.1	RANO
Kertels és mtsai. [138]	2021	Retrospektív	n = 11	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC	2-6 (6.9-29,6 GBq)	SD=6 (54.5%) PD=5 (45.5%)	N/A	12	RANO
Salgues és mtsai [139]	2022	Retrospektív	n = 8	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	2-4 (10.6-29.6 GBq)	SD=7 (87.5%) PD=1 (12.5%)	85.7%	N/A	RANO
Minczeles és mtsai [119]	2023	Retrospektív	n = 15	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	1-4 (7.5-30.5 GBq)	SD=6 (40%) PD=9 (60%)	60.0%	7.8	RANO
Puranik és mtsai [140]	2024	Retrospektív	n = 8	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	2-4 (14.8-29.6 GBq)	SD=2 (25%) PD=8 (75%)	N/A	8.9	RANO
Severi és mtsai [120]	2024	Prospektív	n = 42	⁹⁰ Y-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	2-6 (6.6-33 GBq)	PR=1 (2.4%) SD=23 (54.8%) PD=18 (42.8%)	75.0%	16	RANO
Eigler és mtsai [91]	2024	Prospektív	n = 6	¹⁷⁷ Lu-DOTATOC + ¹⁷⁷ Lu-DOTA-JR11	3-4 (14.1-18.9 GBq)	SD=5 (83.3%) PD=1 (16.7%) CR=1 (7.7%)	N/A	N/A	Volume Imaging Criteria
Amerein és mtsai [93]	2024	Retrospektív	n = 13	¹⁷⁷ Lu-HA-DOTATATE	1-4 (7.5-30.1 GBq)	PR=1 (7.7%) SD= 8 (61.5%) PD=3 (23.1%)	76.9%	18	RANO
Merrel és mtsai [121]	2024	Prospektív	n = 20	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	4 (29.6 GBq)	N/A	77.8%	10.7	RANO
Mirian és mtsai [126]	2021	Meta-analízis	n = 111	¹¹¹ In-Pentetreotide ⁹⁰ Y-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	1-4 (1,7-29,8 GBq)	PR=2 (1.8%) SD=64 (57.7%) PD=45 (40.5%)	61.0%	Not reached	SWOG RECIST 1.1 Macdonald
Zhang és mtsai. [127]	2025	Retrospective	n = 18	⁹⁰ Y-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-HA-DOTATATE	2-4 (8,5-28,5 GBq)	SD= 12 (85,7 %) PD=2 (14,3 %)	N/A	32,3	RANO
Muoio és mtsai. [123]	2025	Meta-analízis	n = 269	¹¹¹ In-Pentetreotide ⁹⁰ Y-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	1-4 (7,1-29,6 GBq)	PR≈ 2% SD≈ 65% PD≈ 33%	N/A (DCR=67,7 %)	10-18 %	SWOG RECIST 1.1 Macdonald RANO Volume Imaging Criteria

4. Táblázat Meningeomás betegeknél alkalmazott PRRT-vel kapcsolatos legfontosabb klinikai publikációk összefoglaló táblázata (PFS: progressziómentes túlélés; SD: stabil betegség; CR: teljes remisszió; PR: részleges remisszió; PD: progresszív betegség; EBRT: külső sugárterápia; SWOG: Southwest Oncology Group; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology, DCR: Betegségkontroll arány)

5. DISZKUSSZIÓ

5.1. A receptorbiológia közös mintázatai

A disszertáció alapját képező két vizsgálat eltérő daganattípusokra irányult, ugyanakkor közös molekuláris célpontjuk, a szomatosztatin receptor család, lehetővé teszi az eredmények receptorbiológiai szintű összevetését. A neuroendokrin daganatokban végzett prediktív modellezés és a meningeomákra vonatkozó preklinikai–klinikai összegzés egyaránt azt igazolja, hogy az SSTR-expresszió nem pusztán diagnosztikus jellegű marker, hanem komplexen szabályozott, terápiás válaszkészséget meghatározó biológiai tényező [141].

Mindkét daganattípus esetében az SSTR2 tekinthető a domináns receptoraltípusnak, amelynek fokozott expressziója képezi a peptid receptor radionuklid terápia biológiai alapját [34,59]. Neuroendokrin daganatokban az SSTR2 jelenlétét és klinikai jelentőségét számos, nagy betegszámú immunhisztokémiai és funkcionális képalkotó vizsgálat igazolta; ugyanakkor ezekben a tumorokban a receptor-expresszió mértéke és eloszlása jelentős variabilitást mutat, mind primer, mind metasztatikus szinten [48,142]. A meningeomák esetében az SSTR2 dominanciáját kisebb esetszámú, de konzisztens irodalmi adatok támasztják alá, elsősorban immunhisztokémiai és SSTR-alapú képalkotó vizsgálatok alapján [7,143]. Bár a receptor-expresszió meningeomákban sem tekinthető teljesen homogénnek — különösen magasabb WHO-grádusú vagy recidív esetekben —, az SSTR2 jelenléte általában stabilabb és kiszámíthatóbb mintázatot mutat, mint a neuroendokrin daganatoknál [144,145]. Más szomatosztatin receptor altípusok — elsősorban az SSTR1 és az SSTR5 — mindkét daganattípusban kimutathatók, azonban jelenlegi ismereteink szerint terápiás jelentőségük másodlagos [141,144]. A receptorprofilok részleges hasonlósága, különösen az SSTR2 dominanciája, magyarázza, hogy a neuroendokrin daganatok után a meningeomák váltak a PRRT egyik legígéretesebb új indikációs területévé [145,146].

A saját neuroendokrin daganatos vizsgálat egyik fontos eredménye, hogy a szomatosztatin receptor státusz szoros kapcsolatot mutatott mind a tumor differenciáltságával, mind a primer tumoreredetével. A jól differenciált NET-ek szignifikánsan magasabb SSTR-felvétellel rendelkeztek, míg a rosszul differenciált neuroendokrin carcinomák esetében a receptor-expresszió érdemben csökkent. Emellett a primer lokalizáció is befolyásolta a receptorpozitivitás mértékét: a pancreas- és gastrointestinalis eredetű NET-ek esetében a receptorfelvétel jellemzően magasabb és homogénebb volt, míg egyes extrapancreatikus vagy pulmonalis eredetű tumorokban. Ez

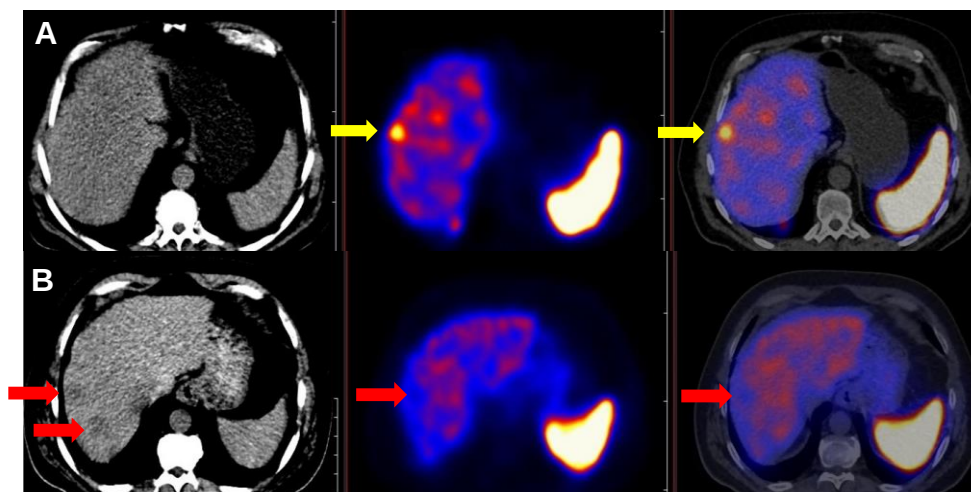
az összefüggés teljes mértékben megfelel az irodalmi adatoknak, amelyek szerint az SSTR2 expresszió fokozatos csökkenést mutat a G1 neuroendokrin tumoroktól a G3 neuroendokrin carcinomák felé, miközben a primer tumoreredet önálló biológiai tényezőként is hozzájárul a receptorprofil alakulásához [14,147,148]. Hasonló tendencia figyelhető meg a meningeomák esetében is, ahol a magasabb grádusú tumorokban a receptor-expresszió csökkenése és fokozódó heterogenitása írható le [144,145].

Mindez megerősíti, hogy a differenciáltság és az alapul szolgáló tumorbiológia mindkét daganattípusban kulcsszerepet játszik a szomatosztatin receptor expresszió alakulásában, ami közvetlenül befolyásolja a receptorvezérelt képalkotás és a PRRT klinikai alkalmazhatóságát [14,146].

A neuroendokrin daganatokban végzett prediktív modellezés további jelentős megfigyelése volt, hogy a korábbi onkológiai kezelések ténye önálló meghatározó tényezőként befolyásolta a szomatosztatin receptor státuszt. A kemoterápiában, vagy sugárterápiában részesült betegeknél szignifikánsan alacsonyabb radiotracer-felvétel volt kimutatható. Ez az eredmény egybevág több független irodalmi megfigyeléssel, amelyek szerint a terápiás beavatkozások — különösen a citotoxikus kezelések — receptor downregulációt, illetve a membránreceptor-dinamika tartós megváltozását idézhetik elő [141,149]. A meningeomák esetében ugyanez a jelenség kevésbé karakterizált, de a klinikai vizsgálatokban megjelent adatok arra utalnak, hogy a többszörösen kezelt, irradiált esetekben a PRRT-válasz mérsékeltebb lehet, ami szintén a receptorbiológia terápiás befolyásolhatóságát támasztja alá [125,126].

A CK7-immunhisztokémiai fenotípus régóta alkalmazott marker a neuroendokrin daganatok primer eredetének megítélésében: a gasztro-enteropankreatikus tumorok túlnyomórészt CK7-negatívak, míg a pulmonális neuroendokrin neoplasiák jellemzően CK7-pozitív immunprofilúak [150,151]. Ezt több nagy esetszámú patológiai feldolgozás is megerősítette [152-154]. A szomatosztatin receptor-expresszió és az immunhisztokémiai háttér kapcsolatát korábban főként NEC-populációkon vizsgálták, ahol igazolták, hogy a GEP-eredetű daganatok szignifikánsan magasabb SSTR-expressziót mutatnak, mint a pulmonális kiindulású elváltozások [148,150,155]. A jelen munka ezt az összefüggést szélesebb, döntően NET-populáción is megerősítette, és kvantitatív SSTR-alapú képalkotó vizsgálatok, valamint modellalapú elemzés segítségével igazolta, hogy a CK7-negativitás mind lézió-, mind betegszinten szignifikánsan magasabb radiotracer felvétellel és nagyobb PRRT-alkalmassági valószínűséggel társul. E megfigyelés arra utal, hogy a CK7-státusz nem csupán diagnosztikai, hanem funkcionális, terápiás predikciós jelentőséggel is bírhat,

és potenciális transzlációs biomarkerként járulhat hozzá a SSTR-alapú teranosztikai stratégiák finomításához [150,151]. A CK7 faktor hatását szemlélteti a 12. ábra.



12. Ábra A CK7 klinikai relevanciájának bemutatása. [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT axiális szeletképek, amelyek közül a felső sor (A) egy CK7 immunhisztokémiai faktor-negatív, míg az alsó sor (B) egy CK7-pozitív beteget mutatnak. Mindkét esetben ismeretlen eredetű II. grádusú neuroendokrin tumorral állunk szemben. A nyilak jelzik a metasztatikus elváltozásokat, a felső sorban egyértelműen dúsítóak a léziók, az alsó sorban viszont nem látható szomatostatin receptor expresszió

A meningeomák preklinikai modelljeiben kimutatott SSTR2-függő PRRT-indukálta DNS-károsodás szintén a receptorbiológia funkcionális jelentőségét erősíti fel. A betegből származó sferoid modellekben az SSTR2 expresszió szorosan korrelált a PRRT által kiváltott tartós DNS-károsodással, ami közvetlen bizonyítékot szolgáltat arra, hogy a receptor nem csupán célpont, hanem aktívan meghatározza a sugárbiológiai válaszkészséget [81]. Ez az eredmény jól illeszkedik a neuroendokrin daganatokban megfigyelt klinikai tapasztalatokhoz is, ahol a magasabb receptorfelvétel jobb terápiás válasszal társul [3,142].

A receptorbiológia szempontjából kiemelt jelentőségű az agonista és antagonistá ligandok közötti különbségek felismerése is. A preklinikai és korai klinikai vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy az SSTR-antagonisták — a receptor több konformációjához való kötődés révén — magasabb tumorfelvételt és homogénebb intratumorális dóziseloszlást biztosítanak, mint a klasszikus agonisták [39,90,91]. Ez a mechanizmus független a daganattípustól, és egyaránt releváns neuroendokrin daganatokban és meningeomákban, megerősítve azt, hogy a receptor-ligandum kölcsönhatás finom szerkezeti sajátosságai is meghatározzák a PRRT biológiai hatásosságát [146,156].

Összességében a disszertáció két alapját képező munka receptorbiológiai szinten egymást erősítő megállapításokra jutott. Mind a neuroendokrin daganatokban, mind a meningeomákban igazolódott, hogy a szomatosztatin receptor rendszer nem statikus sejtfelszíni marker, hanem dinamikusan szabályozott, a differenciáltságtól, a terápiás előzményektől és bizonyos immunhisztokémiai mintázatoktól is függő biológiai rendszer [14,141,144]. E felismerés alapvető jelentőségű a PRRT hosszú távú prediktív stratégiáinak kialakításában, és közvetlen átmenetet képez a következő fejezetben tárgyalt tumorbiológiai heterogenitás kérdésköréhez [146,157].

5.2. Tumorális heterogenitás

A PRRT terápiás hatékonyságának egyik legfontosabb biológiai korlátját a daganatok intratumorális és intertumorális heterogenitása jelenti, amely mind a szomatosztatin receptor expresszió mértékét, mind annak térbeli eloszlását alapvetően meghatározza [27,130]. A neuroendokrin daganatokkal végzett saját vizsgálatunk egyértelműen igazolta, hogy az SSSTR-expresszió nem csupán primer tumoreredettől függően mutat jelentős variabilitást, hanem ugyanazon betegen belül, léziók között is markáns eltérések figyelhetők meg. Ez a biológiai sokszínűség közvetlenül leképeződik a Krenning-értékek heterogén eloszlásában, és klinikai szinten azt eredményezi, hogy egy adott betegen egyszerre fordulhatnak elő magas receptorexpressziójú (terápiára alkalmasnak nevezhető) és alacsony receptorexpressziójú (terápiára nem, vagy csak alig reagáló) léziók [45].

Ez a jelenség különösen a dedifferenciáció előrehaladtával válik hangsúlyossá [14]. Vizsgálatunk eredményei alapján a magasabb proliferációs aktivitású, kevésbé differenciált léziók jellemzően csökkent szomatosztatin receptor expressziót és következményesen alacsonyabb radioligand-felvételt mutattak [14,147]. Ez az összefüggés összhangban áll a nemzetközi irodalmi adatokkal, amelyek szerint a tumorprogresszió során fokozatosan háttérbe szorul a receptorvezérelt biológiai fenotípus, és előtérbe kerülnek a receptorfüggetlen proliferációs és túlélési mechanizmusok [96]. Bár ezen jelátviteli utak aktivációját jelen vizsgálat közvetlenül nem elemezte, a szakirodalom alapján ez a biológiai átrendeződés a célzott radionuklid-terápiás válasz csökkenését eredményezi [45,157].

Meningeomák esetében a heterogenitás eltérő, de funkcionálisan hasonló módon formálja a PRRT válaszkészséget [145]. Itt nem klasszikus dedifferenciációs spektrum dominál, hanem a tumor mikrokörnyezetének fizikai és biológiai sajátosságai válnak

meghatározóvá [97,98]. A vaszkularizáció heterogenitása, a durába történő infiltráció mértéke, a kalcifikációk jelenléte, valamint az intratumorális nyomásviszonyok mind befolyásolják a radiofarmakon eloszlását és lokális dózisleadását [146]. A preklinikai adatok arra is utalnak, hogy a hipoxiás mikrokörnyezet a HIF-jelátvitel aktiválásán keresztül mérsékelheti a β -sugárzáson alapuló PRRT biológiai hatásosságát [96,97]. Ezzel szemben az α -sugárzók rövid hatótávolsága és magas lineáris energiaátadása lényegesen kevésbé érzékeny a hipoxiára, ami magyarázatot adhat kedvezőbb preklinikai eredményeikre radioreszisztens mikrokörnyezetben [88,158].

A metabolikus heterogenitás további fontos összekötő elem a két daganattípus között [48,130]. Neuroendokrin tumorokban jól ismert, hogy az FDG-pozitív, magas proliferációs aktivitású léziók rendszerint alacsonyabb szomatosztatinreceptor-expresszióval társulnak, ami a dual-tracer technika (^{68}Ga -DOTATATE és FDG-PET) klinikai jelentőségét alapozza meg [48,159]. Ez az úgynevezett „flip–flop” fenotípus szoros összefüggést mutat a tumor agresszivitásával és a PRRT-re adott válasszal [48,160]. Meningeomák esetében az FDG-PET nem része a rutindiagnosztikának, ugyanakkor több vizsgálat igazolta, hogy a magasabb grádusú, agresszívebb altípusok fokozott glükózmétabolizmust és molekuláris képződéssel ezen esetekben csökkent szomatosztatinreceptor-expressziót mutatkoztak [130,144]. Bár a metabolikus és receptoralapú képződés közötti kapcsolat meningeomákban kevésbé részletesen feltárt, az elérhető adatok alapján az FDG-felvétel fokozódása biológiailag hasonló jelentéssel bírhat, és közvetetten utalhat a receptorvezérelt terápiák iránti csökkent érzékenységre [130].

Mind a NET-ek, mind a meningeomák esetében kulcsfontosságú, hogy a heterogenitás nem statikus jelenség [161]. A daganat evolúciója, az alkalmazott szisztémás kezelések, a célzott terápiák és az irradiáció egyaránt képesek dinamikusan átformálni a receptor-expressziós mintázatot [141,149]. Saját NET-adataink alapján a korábbi onkológiai kezelés szignifikánsan csökkentheti az SSTR-felvételt, ami modell- és statisztikai szinten is igazolható volt. Meningeomák esetében az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a korábbi sugárkezelés elsősorban a tumor mikrokörnyezeti szerkezetének és vaszkuláris architektúrájának átalakulásán keresztül járulhat hozzá a PRRT-re adott válasz jelentős heterogenitásához [96,98]. A krónikus irradiációval összefüggő stromális fibrózis, hypoxiás területek kialakulása és az intratumorális perfúzió egyenetlenné válása együttesen a radiofarmakon-disztribúció inhomogenitásához vezethet, amely a β -sugárzáson alapuló PRRT esetében funkcionális rezisztenciátényezőként jelenhet meg

[97,110]. A jelenség hangsúlyozza, hogy a korábbi lokális kezelések nemcsak prognosztikai, hanem biológiai válaszmódosító szereppel is bírhatnak [125,126].

Mindezek alapján a heterogenitás nem pusztán biológiai jelenség, hanem a PRRT-terápia egyik legfontosabb klinikai korlátja és egyben szervezőelve is [146]. A receptor-expresszió térbeli és időbeli variabilitása, a mikrokörnyezet dinamikus átrendeződése, valamint a korábbi kezelések hatása együttesen azt eredményezik, hogy a PRRT válaszkészség egy betegben sem tekinthető homogénnek vagy előre rögzítettnek [96,126]. Ez a felismerés közvetlenül vezet át a következő kérdéskörhöz: miként lehet ezt a biológiai sokféleséget kvantitatív módon megragadni, terápiás szempontból modellezni, és végső soron dózisvezérelt, személyre szabott kezelési stratégiákká formálni [73,129].

5.3. A képkötő vizsgálatok új dimenziói

A PRRT terápiás hatékonyságát alapvetően meghatározza a kiindulási képek minősége és az abból kinyerhető biológiai információ mélysége [10,34]. Neuroendokrin daganatokban végzett kvantitatív SPECT/CT-alapú modellvizsgálatunk jól példázza azt a szemléletváltást, amelyben a vizuális Krenning-besorolást egy objektívebb, kvantitatív értékelési megközelítés váltja fel [72]. A lézió/máj és lézió/lép aktivitásarányok alkalmazása lehetővé tette a receptor-expresszió relatív intenzitásának pontosabb jellemzését, és alapot teremtett a PRRT-alkalmasság többváltozós, kvantitatív predikciójához, amelyet a gépi tanulási modellek tovább erősítettek [74,75]. Bár a jelen vizsgálat nem PET-alapú SUV-paramétereket használt, a PET-vizsgálatokból ismert kvantitatív mutatók jól szemléltetik azt az általános koncepcionális irányt, amely a receptor-expresszió mértékének és heterogenitásának számszerű leírását helyezi előtérbe [40,162]. Ezzel a módszertannal már nem pusztán a receptorpozitivitás jelenléte, hanem annak relatív intenzitása, szervspecifikus mintázata és léziószintű variabilitása is a döntéshozatal részévé vált.

A jelen vizsgálat tudatosan nem terjedt ki teljes értékű radiomikai elemzésre. Ennek elsődleges oka, hogy a SPECT-kvantifikáció metodikai szempontból napjainkban is jelentős kihívásokkal terhelt [163]. A kollimátor-geometria, a szórás- és attenuációkorrekció pontossága, a parciális volumen-effektus, valamint a rekonstrukciós algoritmusok beállításai érdemben befolyásolják a voxel-szintű intenzitáseloszlást, és ezáltal a textúraalapú paramétereket is [72,73]. Amíg a SPECT-radiomika reprodukálhatósága jelenleg érdemben korlátozott, addig a PET-alapú radiomika esetében már rendelkezésre állnak nemzetközi standardizációs ajánlások (pl. akvizíciós

protokollokra, rekonstrukcióra és feature-kivonásra vonatkozó konszenzusok), amelyek a vizsgálatok közötti összehasonlíthatóságot is javítják [164]. Mindezek miatt SPECT esetében az általunk is használt félkvantitatív mutatók – SUV-szerű paraméterek, tumor-to-liver (TLR), tumor-to-mediastinum (T/M) arányok – tekinthetők klinikailag robusztusnak és transzlálhatónak [72].

A saját modellünk szervesen illeszkedik a jelenleg formálódó metodikai irányokhoz: a kvantitatív SPECT/CT-adatok és a gépi tanulási módszerek integrálásával olyan klinikailag jól alkalmazható megközelítést képvisel, amely objektív módon lép túl a hagyományos, pusztán vizuális értékelés korlátain. Eredményeink egyértelműen igazolták, hogy a léziószintű kvantitatív jellemzés magasabb osztályozási teljesítményt biztosít, mint a betegszintű, aggregált paramétereken alapuló modellek, ami összhangban áll azokkal az irodalmi adatokkal, amelyek a PRRT-válasz egyik kulcsmeghatározó tényezőjeként a léziószintű heterogenitást emelik ki [115,144,146,165].

A nemzetközi szakirodalom egyre több bizonyítékot közöl arra vonatkozóan, hogy különösen az SSSTR-PET-alapú radiomikai paraméterek – például entrópia, homogenitás, szűrkeszint-ko-occurrence mutatók – szoros összefüggést mutathatnak a biológiai agresszivitással, a recidív kockázattal és a PRRT klinikai kimenetelével [63,164]. Neuroendokrin daganatokban több tanulmány igazolta, hogy a nagy intratumorális heterogenitással jellemezhető léziók rosszabb terápiás válasszal és rövidebb progressziómentes túléléssel társulnak, ami közvetett módon megerősíti a léziószintű predikció jelentőségét, amelyre a saját modellünk is épült [63,142]. Bár mi SPECT/CT-t használtunk, a strukturális gondolkodás – lézióalapú kvantifikáció, többdimenziós paraméterter, gépi tanulás – egyértelműen illeszkedik a radiomikai szemlélethez [164,166].

Meningeomák esetében a kvantitatív képértékelés jelentősége elméletileg még hangsúlyosabb lehet, mint a neuroendokrin daganatokban [126,130]. E tumorok kifejezett strukturális és szövettani heterogenitása — beleértve a kalcifikációt, a változó vaszkularizációt, a durális terjedést és a sztrómális komponensek arányát — eleve inhomogén radiofarmakon-eloszláshoz vezethet, amelynek megítélése pusztán vizuális alapon korlátozott pontosságú [161,167]. Bár az utóbbi évek funkcionális és morfológiai képalkotást integráló elemzései arra utalnak, hogy a tumormorfológia és a biológiai viselkedés között kvantitatív összefüggések mutathatók ki, ezek klinikai alkalmazása meningeomákban jelenleg még nem egységesen standardizált [133]. A kihívást tovább fokozza, hogy a koponyaalapi lokalizáció, a csontérintettség és a komplex anatómiai környezet jelentősen befolyásolja az SSSTR-expresszió térbeli megjelenését és a

dóziseloszlás prediktív modellezhetőségét, ami a PRRT tervezését és válaszbecslését lényegesen összetettebbé teszi, mint a tipikus, lágyrész-metastasisokkal jellemzett neuroendokrin daganatok esetében [168].

A képalkotó eljárások másik, egyre meghatározóbb dimenzióját az individualizált dozimetria jelenti [129]. Neuroendokrin daganatokban ma már jól dokumentált, hogy az azonos nominális aktivitással kezelt betegek között nagyságrendi különbségek alakulhatnak ki a tumor által ténylegesen elnyelt sugárdózis tekintetében, és több vizsgálat egyértelmű dózis–válasz összefüggést igazolt: a magasabb abszorbeált tumor-dózis jobb tumorkontrollal és hosszabb progressziómentes túléléssel jár [131]. A voxel-alapú, posztterápiás SPECT/CT-dozimetria ezért egyre inkább a modern PRRT-tervezés integráns részévé válik, és a fix aktivitásalapú protokollokról fokozatos elmozdulás figyelhető meg a dózisvezérelt, individualizált sémák felé [41,132].

Meningeomákban a dózis–válasz kapcsolatok klinikai szintű igazolása még hiányos, ugyanakkor az SSTR-mediált radionuklid-felvétel mechanizmusa és az alacsony dózisteljesítményű, hosszan tartó besugárzás radiobiológiája lényegében megegyezik a NET-PRRT során leírt folyamatokkal [111]. Mindezek alapján indokoltnak tűnik, hogy a meningeomák PRRT-kezelésében a jövőbeni klinikai protokollok a posztterápiás SPECT/CT-alapú dozimetriai információkat ne csupán kiegészítő adatként, hanem a terápiás döntéshozatal egyik strukturáló elemeként integrálják, különösen komplex anatómiai lokalizációjú vagy kifejezetten heterogén tumormorfológiájú esetekben [146].

A radiomika és az individualizált dozimetria integrációja egy olyan új képalkotói szemléletet körvonalaz, amely nem csupán a receptor expresszió intenzitását, hanem a tumor biológiai heterogenitását és a tényleges sugárterhelést is egységes prediktív keretrendszerben értelmezi [164]. A jelen disszertáció NET-vizsgálata már világosan demonstrálta, hogy a többváltozós, kvantitatív adatstruktúrákra épülő predikció lényegesen robusztusabb, mint bármely egyedi klinikai vagy képalkotó paraméter önmagában. Meningeomák esetében ez az integrált, kvantitatív megközelítés még kialakulóban van, ugyanakkor a preklinikai és korai fázisú klinikai eredmények alapján várható, hogy a PRRT további fejlődésének egyik meghatározó pillére éppen a fejlett képalkotási (radiomika, SSTR-PET/SPECT) és dozimetriai módszerek szisztematikus bevonása lesz. [146,169].

5.4. Új terápiás irányok és radionuklid-stratégiák

Mind a neuroendokrin daganatok, mind a meningeomák esetében egyre világosabban kirajzolódik, hogy a PRRT nem értelmezhető többé egységes, minden betegre azonos módon alkalmazható terápiaként. A terápiás hatékonyságot és biztonságosságot meghatározó tényezők – így a radionuklid típusa, a ligand tulajdonságai, a tumormikrokörnyezet, valamint a kombinációs kezelések – komplex rendszert alkotnak, amelyben a személyre szabott megközelítés elkerülhetetlenné vált [5,157,169].

A klinikai gyakorlatban továbbra is a ^{177}Lu -alapú PRRT jelenti az alapmodalitást, ugyanakkor az α -sugárzást kibocsátó radionuklidok – elsősorban a ^{225}Ac és a ^{212}Pb – megjelenése új radiobiológiai dimenziót nyitott [88,170]. A magas lineáris energiaátadás és a rendkívül rövid hatótávolság révén ezek az izotópok olyan mikroszkopikus tumorkomponensek destrukciójára is képesek, amelyek β -sugárzással csak korlátozottan érhetők el. Ez a tulajdonság különösen releváns lehet meningeomák esetében, ahol a daganatszövet gyakran sűrűn rétegzett, részben kalcifikált, valamint a radiofarmakon-disztribúció mechanikai akadályokba is ütközhet [171].

A célzott ligandomoduláció szintén jelentős fejlődésen ment keresztül. Míg a PRRT korai korszakát döntően agonista radioligandok jellemezték, az új generációs SSSTR-antagonisták (például JR11 és LM3) szélesebb receptor-konformációs spektrumhoz kötődnek, gyorsabb kötődési kinetikával és hosszabb intracelluláris retenciával. Ennek következtében az antagonisták alapú radiofarmakonok magasabb tumordózist és homogénebb intratumorális sugárterhelést biztosíthatnak, ami mind a NET-ek, mind a meningeomák esetében a terápiás index további javulását vetíti előre [39,90,91].

A terápiás hatékonyság fokozásának egy másik fontos iránya az alkalmazás módjának optimalizálása. Az intraarteriális PRRT célzottabb, lokálisan intenzívebb radioligand-bevitelt tesz lehetővé, különösen intracranialis daganatok esetében, ahol a vértumor gát jelentős farmakokinetikai limitációt jelenthet. Bár a klinikai tapasztalatok száma jelenleg korlátozott, az eddigi eredmények azt sugallják, hogy bizonyos esetekben a tumordózis növelése a szisztémás toxicitás számottevő fokozódása nélkül reálisan kivitelezhető [93].

A molekuláris profilozás klinikai beépülésével párhuzamosan új stratifikációs lehetőségek is megjelentek. Meningeomák esetében egyre inkább kirajzolódnak olyan biológiai alcsoportok, amelyek eltérő DNS-javító kapacitással, apoptotikus érzékenységgel és onkogén jelátviteli aktivitással rendelkeznek [144]. Az ezen szempontból kedvező radiobiológiai tulajdonságokat mutató daganatok esetében

felvetődik annak lehetősége, hogy a PRRT már a betegség korábbi szakaszában is hatékony tumorkontrollt biztosítson, individualizált dozimetria és kvantitatív SSTR-alapú nukleáris medicinai vizsgálatok mellett. Ez a szemlélet illeszkedik a neuroendokrin daganatok területén zajló paradigmaváltáshoz is, ahol a NETTER-3 vizsgálat már kifejezetten a PRRT korábbi terápiás vonalban történő alkalmazásának klinikai értékét elemzi [3,57,172].

Ezzel szemben a biológiailag radiorezisztens meningeomák — amelyekben fokozott DNS-javító aktivitás, hipoxiás mikrokörnyezet vagy a PI3K/AKT/mTOR jelátviteli útvonal tartós aktivációja figyelhető meg — várhatóan csak kombinációs terápiás stratégiák révén kontrollálhatók eredményesen [96,107]. A PRRT és különböző radioszenzitizáló beavatkozások — például PARP-, ATM- vagy ATR-inhibitorok, sejtciklus-modulátorok, hipoxiaellenes ágensek vagy célzott jelátviteli gátlók — együttes alkalmazása olyan biológiai szinergiát hozhat létre, amely képes mérsékelni az intrinszik tumorrezisztenciát [68,101]. E kombinációs megközelítés radiobiológiai alapját az adja, hogy a radionuklid-terápia által kiváltott, elhúzódó DNS-károsodás időben egybeesik a tumorsejtek aktív javító mechanizmusaival; ezen folyamatok célzott gátlása a maximális DNS-terhelés időablakában a tumorsejtek túlélési kapacitásának kimerüléséhez vezethet, ezáltal fokozva a PRRT terápiás hatékonyságát [111].

Ebben a fejlődési ívben a LUMEN-1 vizsgálat szerepe stratégiai jelentőségű, mivel elsőként biztosít randomizált klinikai bizonyítékszintet a PRRT meningeomákban történő alkalmazására többedvonalbeli terápiás környezetben [173]. Bár nem primer vonalbeli kezeléstről van szó, a vizsgálat eredményei alapvetően meghatározhatják a jövőbeni betegkiválasztás, a kezelési időzítés, a dozimetria-alapú individualizálás és a kombinációs stratégiák irányait. A neuroendokrin daganatok és a meningeomák párhuzamos fejlődési útjai így egy közös, biológiailag vezérelt, kvantitatív alapokon nyugvó PRRT-szemlélet felé konvergálnak.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A disszertációban bemutatott két kutatás eltérő daganattípusokra és eltérő módszertani megközelítésekre épült, ugyanakkor közös szemléleti keretük a szomatosztatin receptor-alapú teranosztika klinikai jelentőségének vizsgálata volt. Míg a neuroendokrin daganatok esetében egy kvantitatív, modellalapú elemzés révén a PRRT-re való alkalmasság finomabb előrejelzése került előtérbe, addig a meningeomákra vonatkozó preklinikai és klinikai adatok elemzése elsősorban a terápia biológiai megalapozottságát, alkalmazhatóságának feltételeit és jelenlegi korlátait vizsgálta. A két

irány együttes értelmezése ugyanakkor egyértelműen rámutat arra, hogy a PRRT klinikai sikeressége egyik daganattípusban sem redukálható pusztán a receptorpozitivitás meglétére.

A neuroendokrin daganatok esetében egyértelművé vált, hogy a léziószintű, kvantitatív SPECT/CT-alapú elemzés és a többváltozós predikció lényegesen pontosabb betegkiválasztást tesz lehetővé, mint a hagyományos vizuális értékelés. Klinikai szempontból ez azt jelenti, hogy a PRRT-re alkalmas és alkalmatlan léziók egy betegen belül is elkülöníthetők, ami segíthet a reális terápiás elvárások meghatározásában és a kezelési stratégia tervezésében. A korábbi onkológiai kezelések kedvezőtlen hatása a receptorfelvételre szintén gyakorlati jelentőségű megfigyelés, mivel rávilágít arra, hogy a terápiás sorrend és időzítés nem közömbös a PRRT későbbi hatékonysága szempontjából. Eredményeink emellett arra is utalnak, hogy a tumor differenciáltsága és egyes immunhisztokémiai jellemzők – különösen a CK7-státusz – a receptorfelvétel mintázatán keresztül érdemi, kiegészítő információt hordozhatnak a PRRT-alkalmasság megítélésében.

A meningeomák esetében a PRRT egyelőre még fejlődő, de egyre inkább teret nyerő kezelési lehetőség. A preklinikai és klinikai adatok alapján világosan látszik, hogy az SSSTR-expresszió itt is valódi biológiai célpont, ugyanakkor a daganatok jelentős szerkezeti és mikrokörnyezeti heterogenitása miatt a terápiás válasz sokkal kiszámíthatatlanabb lehet. A disszertáció egyik fontos üzenete, hogy a kvantitatív képalkotás és az individualizált dozimetria a meningeomák esetében is kulcsszerepet kaphat a PRRT biztonságos és hatékony alkalmazásában, hasonlóan ahhoz, ahogy ez már a neuroendokrin daganatoknál megvalósult. Ugyanakkor a jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok azt is megerősítik, hogy a PRRT alkalmazása ígéretes eredményeket mutat, és több vizsgálatban a progressziómentes túlélési mutatók kedvezőbb képet rajzolnak, mint a hasonló klinikai helyzetben elérhető egyéb terápiás alternatívák.

Mindkét daganattípus esetében egyre egyértelműbb, hogy a PRRT jövője nem egy merev, egységes protokoll irányába halad, hanem biológiailag vezérelt, személyre szabott terápiás stratégiák felé. A radionuklid-választás, a ligandum típusa, az intraarteriális alkalmazás lehetősége, a molekuláris profilozás és a kombinációs kezelések mind olyan eszközök, amelyekkel a terápia hatékonysága tovább növelhető. A neuroendokrin daganatokban már megindult a PRRT korábbi terápiás vonalba történő beemelése, és a meningeomák esetében is egyre világosabban körvonalazódik, hogy meghatározott

biológiai alcsoportokban a PRRT nem csupán végső lehetőség, hanem potenciálisan korábban is alkalmazható kezelés lehet.

Összességében a disszertáció eredményei azt támasztják alá, hogy a PRRT klinikai sikeressége a receptorbiológia, a tumorheterogenitás, a kvantitatív képalkotó eljárások és az individualizált dózistervezés együttes figyelembevételén múlik. A neuroendokrin daganatokban és a meningeomákban megfigyelhető párhuzamos fejlődési irányok alapján reálisan számolhatunk azzal, hogy a PRRT a jövőben mindkét területen egyre tudatosabban, pontosabban és korábban alkalmazott terápiás eszközzé válik.

7. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

- (1) **Kvantitatív, léziószintű PRRT-predikció megvalósítása SPECT/CT és gépi tanulás kombinációjával neuroendokrin daganatokban.** A kvantitatív SPECT/CT-alapú információk gépi tanulással történő elemzése javítja a PRRT-alkalmasság megítélését. Feltárja a receptorpozitív daganatok lézió- és betegszintű heterogenitását.
- (2) **A neuroendokrin daganatok eredetéhez és immunfenotípusához köthető biológiai tényezők prediktív szerepének igazolása a PRRT-alkalmasságban.** A vizsgálat elsőként mutatja be a CK7-státusz prediktív szerepét a szomatosztatinreceptor-expresszióval és a PRRT-alkalmassággal kapcsolatban, amely hatása nemcsak lézió-, hanem betegszinten is érvényesül, összhangban a tumoreredettel és a differenciáltsági fokkal.
- (3) **A szisztémás onkológiai terápiás előzmények kvantitatív hatásának kimutatása a szomatosztatin receptor expresszióra.** Kvantitatívan igazolódott, hogy a korábbi szisztémás onkológiai kezelések a szomatosztatinreceptor-expresszió csökkenésével járnak, ami a PRRT alkalmazásában a terápiás sorrend és időzítés jelentőségét hangsúlyozza.
- (4) **A PRRT helyének meghatározása a meningeomák kezelésében preklinikai és klinikai adatok alapján.** A PRRT kellően biztonságos terápiás eljárás meningeomákban, terápiás sikerességet a szomatosztatinreceptor- heterogenitás alapvetően meghatározza.
- (5) **A PRRT jövőbeni klinikai szerepének meghatározása meningeomákban.** A meningeomák PRRT-alapú terápiás hatása a tumorok radioszenzitivitása mentén differenciálódik, a kvantitatív receptorértékelés, dozimetriai adatok, a radiomikai változók

és a kombinációs terápiás információk alapján radioszenzitív és radiorezisztens alcsoportok különíthetők el.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Besenyi Zsuzsannának, aki a kutatómunkám teljes időtartama alatt kiemelkedő szakmai támogatással, folyamatos figyelemmel és személyes elkötelezettséggel kísérte munkámat. Irányítása, biztatása és szakmai igényessége alapvetően hozzájárult tudományos fejlődésemhez és a disszertáció elkészültéhez. Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Pávics Lászlónak értékes útmutatásaiért és építő javaslataiért. Hálával tartozom Dr. Bakos Annamáriának és Dr. Farkas Istvánnak segítőkész hozzáállásukért, elérhetőségükért és szakmai tanácsaikért. Külön szeretném megköszönni a Nukleáris Medicina minden volt és jelenlegi munkatársának önzetlen segítségét, türelmét és támogató hozzáállását. Mindennapi együttműködésük, szakmai nyitottságuk és emberi hozzáállásuk nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre. Köszönöm Urbán Szabolcsnak a kitartó, megbízható és segítőkész közreműködését, valamint az eredményes közös munkát. Hálás vagyok az Endokrinológiai, Onkológiai, Idegsebészeti és Patológiai Intézetek munkatársainak az együttműködésért és a közösen elért szakmai eredményekért. Végül, de nem utolsósorban, őszinte hálával tartozom családomnak a türelméért, szeretetért és folyamatos támogatásért. Külön köszönettel tartozom feleségemnek, Kerekes Bettinának, aki ebben az időszakban rendkívüli odaadással, szeretettel és kitartással biztosította a család mindennapi harmóniáját, a családi feladatok jelentős részét magára vállalva. Folyamatos támogatása, biztatása és áldozatos segítése nélkül ez a disszertáció nem jöhetett volna létre.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Krenning, E.P.; Bakker, W.H.; Breeman, W.A.; et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin *Lancet* **1989**, *1*, 242–244.
2. Reubi, J. C., Maurer, R., von Werder, K., et al. Somatostatin receptors in human endocrine tumors. *Cancer Res.*, **1987**, *47*(2), 551–558.
3. Strosberg, J.; El-Haddad, G.; Wolin, E.; et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 125–135.
4. Ilhan, H., Fendler, W. P., Cyran, C. C., et al. Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. *Ann Surg Oncol*, **2015**, *22*(1), 164–171.
5. Becx MN, Minczeles NS, Brabander T, et al. A Clinical Guide to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in Neuroendocrine Tumor Patients. *Cancers*, **2022** *14*(23), 5792.
6. Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain tumors. *Neuro Oncol.* **2022**; *24*(5), 1-95.
7. Reubi, J.C.; Maurer, R.; Klijn, J.G.; et al. High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: Biochemical characterization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1986**, *63*, 433–438.
8. Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;*36*:1407–1416.
9. Johnbeck, C. B., Knigge, U., Kjær, A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol.*, **2014**, *10*(14), 2259–2277.
10. Sundin, A., Vullierme, M. P., Kaltsas, G., et Mallorca Consensus Conference participants, & European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*, **2009**, *90*(2), 167–183.
11. Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*, **2012**, *48*(4), 441–446.
12. Yao, J. C., Hassan, M., Phan, A., et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*, **2008**, *26*(18), 3063–3072.

13. Dasari, A.; Shen, C.; Halperin, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* **2017**, *3*, 1335.
14. Rindi, G.; Mete, O.; Uccella, S., et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr. Pathol.* **2022**, *33*, 115–154.
15. Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathol.*, **2020**, *76*(2), 182–188.
16. Pavel, M., O'Toole, D., Costa, F., et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*, **2016**, *103*(2), 172–185.
17. Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Gittleman, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-oncology*, **2019**, *21*(5), 1–100.
18. Claus, E. B., Bondy, M. L., Schildkraut, et al. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurg.* **2005**, *57*(6), 1088–1095.
19. Riemenschneider, M. J., Perry, A., Reifenberger, G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol*, **2006**, *5*(12), 1045–1054.
20. Whittle IR, Smith C, Navoo P, et al. Meningiomas. *Lancet.* **2004**; 363:1535–1543.
21. Goldbrunner, R., Stavrinou, P., Jenkinson, M. D., et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro oncol*, **2021**, *23*(11), 1821–1834.
22. Youngblood, M. W., Miyagishima, D. F., Jin, L., Gupte, T., et al. Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence. *Neuro oncol*, **2021**, *23*(5), 783–794.
23. Antunes, P., Ginj, M., Walter, M. A., et al. Influence of different spacers on the biological profile of a DOTA-somatostatin analogue. *Bioconjug Chem*, **2007**, *18*(1), 84–92.
24. Reubi J. C. Somatostatin and other Peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology*, **2004**, *80*(1), 51–56.
25. Tollefsen, S. E., Jarmund, A. H., Ytterhus, B., et al. Somatostatin Receptors in Human Meningiomas-Clinicopathological Aspects. *Cancers*, **2021**, *13*(22), 5704.
26. Strowski, M. Z., és Blake, A. D. Function and expression of somatostatin receptors of the endocrine pancreas. *Mol Cell Endocrinol*, **2008**, *286*(1-2), 169–179.

27. Werner RA, Weich A, Higuchi T, *et al.* Intraindividual tumor heterogeneity in NET - Further insight by C-X-C motif chemokine receptor 4-directed imaging. *Eur J Nucl Med Imaging* **2017**; 44(3), 553–554.
28. Pencharz D, Gnanasegaran G, Navalkisoor S. Theranostics in neuroendocrine tumours: somatostatin receptor imaging and therapy. *Br J Radiol.* **2018**, 91(1091), 20180108.
29. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*. 4th ed. **2012**.
30. Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, *et al.* *Positron Emission Tomography*. **2005**.
31. Hofmann, M., Maecke, H., Börner, R., *et al.* Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **2001**, 28(12), 1751–1757.
32. Wild, D., Mäcke, H. R., Waser, B., *et al.* 68Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **2005**, 32(6), 724.
33. Ilhan, H., Lindner, S., Todica, A., *et al.* Biodistribution and first clinical results of 18F-SiFalin-TATE PET: a novel 18F-labeled somatostatin analog for imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **2020**, 47(4), 870–880.
34. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, *et al.* Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging. *J Nucl Med.* **2018**; 59:, 66–74.
35. Decristoforo, C.; Mather, S.; Cholewinski, W.; *et al.* 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: A new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours: First clinical results and intra-patient comparison with 111In-labelled octreotide derivatives. *Eur. J. Nucl. Med.* **2000**, 27, 1318–1325.
36. Delpassand, E. S., Ranganathan, D., Wagh, N., *et al.* 64Cu-DOTATATE PET/CT for Imaging Patients with Known or Suspected Somatostatin Receptor-Positive Neuroendocrine Tumors: Results of the First U.S. Prospective, Reader-Masked Clinical Trial. *J Nucl Med*, **2020**, 61(6), 890–896.
37. Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, *et al.* 64Cu-DOTATATE PET for Neuroendocrine Tumors: A Prospective Head-to-Head Comparison with 111In-DTPA-Octreotide in 112 Patients. *J Nucl Med.* **2015**; 56:847–854.
38. Leupe, H., Ahenkorah, S., Dekervel, J.; *et al.* 18F-Labeled Somatostatin Analogs as PET Tracers for the Somatostatin Receptor: Ready for Clinical Use. *J Nucl Med.*, **2023**, 64(6), 835–841.

39. Wild, D.; Fani, M.; Fischer, R.; et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: A pilot study. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55*, 1248–1252.
40. Werner RA, Solnes LB, Javadi MS, et al. STR-RADS Version 1.0 as a Reporting System for SSTR PET Imaging and Selection of Potential PRRT Candidates: A Proposed Standardization Framework. *J Nucl Med.* **2018**; *59*, 1085–1091.
41. Sandström M, Garske-Román U, Granberg D, et al. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate treatment. *J Nucl Med.* **2013**; *54*, 33–41.
42. Del Prete M, Buteau FA, Arsenault F, et al. Personalized ¹⁷⁷Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: a simulation study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **2017**; *44*, 1490–1500.
43. Cremonesi, M., Ferrari, M., Bodei, L., et al. Dosimetry in Peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J. Nucl. Med.* **2006**, *47*(9), 1467–1475.
44. Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and Efficacy of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* **2016**; *57*, 708–714.
45. Sundin, A.; Arnold, R.; Baudin, E.; et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*, **2017**, *105*, 212–244.
46. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine*, **2012**, *42*(1), 80–87.
47. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. Neuroendocrine tumor recurrence: diagnosis with ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT. *Radiology.* **2014**; *270*, 517–525.
48. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, ¹²³I-MIBG scintigraphy, and ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med.* **2010**; *51*:704–712.
49. Ayati, N., Lee, S. T., Zakavi, R., et al. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy Differentially Alters ⁶⁸Ga-DOTATATE Uptake in Normal Tissues Compared with Primary Tumors and Metastatic Lesions. *J Nucl Med*, **2018**, *59*(2), 223–227.
50. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*, **2012**, *95*, 157–176.

51. Kunz WG, Jungblut LM, Kazmierczak PM, *et al.* Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI. *J Nucl Med.* **2017**; 58, 1580–1587.
52. Filippi, L., Palumbo, I., Bagni, O., *et al.* Somatostatin Receptor Targeted PET-Imaging for Diagnosis, Radiotherapy Planning and Theranostics of Meningiomas: A Systematic Review of the Literature. *Diagnostics*, **2022**, 12(7), 1666.
53. Kessel, K. A., Weber, W., Yakushev, I., *et al.* Integration of PET-imaging into radiotherapy treatment planning for low-grade meningiomas improves outcome. *Eur. J. Nucl. Med Mol. Imaging* **2020**, 47(6), 1391–1399.
54. Kim, S. H., Roytman, M., Madera, G., *et al.* Evaluating diagnostic accuracy and determining optimal diagnostic thresholds of different approaches to [⁶⁸Ga]-DOTATATE PET/MRI analysis in patients with meningioma. *Scientific reports*, **2022**, 12(1), 9256.
55. Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, *et al.* Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. *Eur. J. Nucl Med Mol Imaging*, **2010**, 37(2), 310–318.
56. Nassiri, F., Price, B., Shehab, A., *et al.* Life after surgical resection of a meningioma: a prospective cross-sectional study evaluating health-related quality of life. *Neuro oncol*, **2019**, 21(1), 32–43.
57. Singh, S., Halperin, D., Myrehaug, S., *et al.* [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*, **2024**, 403(10446), 2807–2817.
58. Hope, T. A., Abbott, A., Colucci, K., *et al.* NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*, **2019**, 60(7), 937–943.
59. Bodei, L.; Mueller-Brand, J.; Baum, R.P.; *et al.* The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2013**, 40, 800–816.
60. Strosberg, J. R., Halldanarson, T. R., Bellizzi, A. M., *et al.* The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*, **2017**, 46(6), 707–714.
61. Rogers, L.; Barani, I.; Chamberlain, M.; *et al.* Meningiomas: Knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J. Neurosurg.* **2015**, 122, 4–23.

62. di Santo G, Santo G, Sviridenko A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy combinations for neuroendocrine tumours in ongoing clinical trials: status 2023. *Theranostics*. **2024**; 14(3): 940–953.
63. Gadens Zamboni C, Dundar A, Jain S, et al. Inter- and intra-tumoral heterogeneity on [68Ga]Ga-DOTA-TATE/[68Ga]Ga-DOTA-TOC PET/CT predicts response to [177Lu]Lu-DOTA-TATE PRRT in neuroendocrine tumor patients. *EJNMMI Rep*. **2024**, 8(1):39.
64. Akhavanallaf, A., Peterson, A. B., Fitzpatrick, K. et al. The predictive value of pretherapy [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET and biomarkers in [177Lu]Lu-PRRT tumor dosimetry. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2023**, 50(10), 2984–2996.
65. Sjögreen Gleisner K, Spezi E, Solny P, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin receptor–targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **2022**; 49(6): 1778–1809.
66. Claringbold, P. G., Price, R. A., és Turner, J. H. Phase I-II study of radiopeptide ¹⁷⁷Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. **2012**; 27(9): 561–569.
67. Satapathy, S., Aggarwal, P., Sood, A., et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Plus Capecitabine Versus ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Alone in Patients with Advanced Grade 1/2 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (LuCAP): A Randomized, Phase 2 Trial. *J Nucl Med*, **2025**, 66(2), 238–244.
68. Nonnekens J, van Kranenburg M, Beerens CE, et al. Potentiation of peptide receptor radionuclide therapy by the PARP inhibitor olaparib. *Theranostics*. **2016**; 6(11): 1821–1832.
69. Baum, R. P., Singh, A., Kulkarni, H. R., et al. First-in-Humans Application of ¹⁶¹Tb: A Feasibility Study Using ¹⁶¹Tb-DOTATOC. *J Nucl Med*, **2021**, 62(10), 1391–1397.
70. Delpassand, E.S.; Tworowska, I.; Esfandiari, R.; et al. Targeted α -Emitter Therapy with ²¹²Pb-DOTAMTATE for the Treatment of Metastatic SSTR-Expressing Neuroendocrine Tumors: First-in-Humans Dose-Escalation Clinical Trial. *J. Nucl. Med.* **2022**, 63, 1326–1333.
71. Kratochwil, C., Apostolidis, L., Rathke, H., et al. Dosing ²²⁵Ac-DOTATOC in patients with somatostatin-receptor-positive solid tumors: 5-year follow-up of hematological and renal toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **2021**, 49(1), 54–63.
72. Said, M.A.; Masud, M.A.; Razak, H.R.A. Quantitative imaging with commercial SPECT. *J. Phys. Conf. Ser.* **2020**, 1497, 1.

73. Zwanenburg, A. Radiomics in nuclear medicine: Robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 2638–2655.
74. Friedman, J.H. Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *Ann. Stat.* **2001**, *29*, 1189–1232.
75. Breiman, L. Random forests. *Mach. Learn.* **2001**, *45*, 5–32.
76. Chawla, N.V.; Bowyer, K.W.; Hall, L.O.; Kegelmeyer, W. SMOTE: Synthetic minority over-sampling technique. *J. Artif. Intell. Res.* **2002**, *16*, 321–357.
77. Lavanya, C.; Pooja, S.; Kashyap, A.H.; Rahaman, A.; Niranjana, S.; Niranjana, V. Novel Biomarker Prediction for Lung Cancer Using Random Forest Classifiers. *Cancer Inform.* **2023**, *22*, 11769351231167992
78. Altmann, A.; Toloşi, L.; Sander, O.; Lengauer, T. Permutation importance: A corrected feature importance measure. *Bioinformatics* **2010**, *26*, 1340–1347.
79. Laznicek, M.; Laznickova, A. Different radioactivity uptake between somatostatin analogues labelled with ^{111}In and $^{90/88}\text{Y}$ in rat kidney. *Anticancer Res.* **2012**, *32*, 815–822.
80. Boetto, J.; Peyre, M.; Kalamarides, M. Mouse Models in Meningioma Research: A Systematic Review. *Cancers* **2021**, *13*, 3712.
81. Reuvers, T.G.A.; Grandia, V.; Brandt, R.M.C.; et al. Investigating the Radiobiological Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using Patient-Derived Meningioma Spheroids. *Cancers*, **2024**, *16*, 2515.
82. Cullinane C, Jeffery CM, Roselt PD, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ^{67}Cu -CuSarTATE is highly efficacious against a somatostatin-positive neuroendocrine tumor model. *J Nucl Med.* **2020**; *61*, 1800–1805.
83. Dearling JIJ, van Dam EM, Harris MJ, et al. Detection and therapy using [$^{64/67}\text{Cu}$]Cu-SARTATE in a preclinical model of hepatic metastases. *EJNMMI Res.* **2021**, *11*, 20.
84. Hicks, R.J.; Jackson, P.; Kong, G.; et al. ^{64}Cu -SARTATE PET Imaging of Patients with Neuroendocrine Tumors Demonstrates High Tumor Uptake and Retention, Potentially Allowing Prospective Dosimetry for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J. Nucl. Med.* **2019**, *60*, 777–785.
85. Ullrich, M.; Bergmann, R.; Peitzsch, M.; et al. Multimodal Somatostatin Receptor Theranostics Using [(^{64}Cu)Cu]/[(^{177}Lu)Lu]-DOTA-(Tyr(3))octreotate and AN-238 in a Mouse Pheochromocytoma Model. *Theranostics*, **2016**, *6*, 650–665.
86. Bailey, D.L.; Willowson, K.P.; Harris, M.; et al. ^{64}Cu Treatment Planning and ^{67}Cu Therapy with Radiolabeled [$^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$]MeCOSar-Octreotate in Subjects with

- Unresectable Multifocal Meningioma: Initial Results for Human Imaging, Safety, Biodistribution, and Radiation Dosimetry. *J. Nucl. Med.* **2023**, *64*, 704–710.
87. Borgna, F.; Haller, S.; Rodriguez, J.M.M.; et al. Combination of terbium-161 with somatostatin receptor antagonists-a potential paradigm shift for the treatment of neuroendocrine neoplasms. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2022**, *49*, 1113–1126.
 88. Strosberg J.R, Naqvi S., Cohn, A.L., et al. Safety, tolerability and efficacy of ²¹²Pb-DOTAMTATE as a targeted alpha therapy for subjects with unresectable or metastatic somatostatin receptor-expressing gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (SSTR+ GEP-NETs): A phase 2 study. *J Clin. Oncol.*, **2024**; *42*, 4020.
 89. Chan, H.S.; Konijnenberg, M.W.; Daniels, T.; et al. Improved safety and efficacy of ²¹³Bi-DOTATATE-targeted alpha therapy of somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors in mice pre-treated with L-lysine. *EJNMMI Res.* **2016**, *6*, 83.
 90. Ginja, M.; Zhang, H.; Waser, B.; et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 16436–16441.
 91. Eigler, C.; McDougall, L.; Bauman, A.; Bernhardt, P.; Hentschel, M.; Blackham, K.A.; Nicolas, G.; Fani, M.; Wild, D.; Cordier, D. Radiolabeled Somatostatin Receptor Antagonist Versus Agonist for Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients with Therapy-Resistant Meningioma: PROMENADE Phase 0 Study. *J. Nucl. Med.* **2024**, *65*, 573–579.
 92. Baum, R.P.; Zhang, J.; Schuchardt, C.; Müller, D.; Mäcke, H. First-in-Humans Study of the SSTR Antagonist ¹⁷⁷Lu-DOTA-LM3 for Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients with Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: Dosimetry, Safety, and Efficacy. *J. Nucl. Med.* **2021**, *62*, 1571–1581.
 93. Amerein, A.; Maurer, C.; Kircher, M.; et al. Intraarterial Administration of Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients with Advanced Meningioma: Initial Safety and Efficacy. *J. Nucl. Med.* **2024**, *65*, 1911–1916.
 94. Klomp MJ, Dalm SU, van Koetsveld PM, et al. Comparing the Effect of Multiple Histone Deacetylase Inhibitors on SSTR2 Expression and [¹¹¹In]In-DOTATATE Uptake in NET Cells. *Cancers*. **2021**, *13*:4905.
 95. Klomp MJ, van den Brink L, van Koetsveld PM, et al. Applying HDACis to increase SSTR2 expression and radiolabeled DOTA-TATE uptake: From cells to mice. *Life Sci.* **2023**, *334*, 122173.

96. Wu Y, Song Y, Wang R, et al. Molecular mechanisms of tumor resistance to radiotherapy. *Mol Cancer*. **2023**, 22, 96.
97. Horsman MR, Overgaard J. The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy. *J Radiat Res*. **2016**, 57, 90–98.
98. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*. **2005**, 307, 58–62.
99. Yordanova A, Ahmadzadehfar H. Combination Therapies with PRRT. *Pharmaceuticals*. **2021**, 14, 1005.
100. Purohit NK, Shah RG, Adant S, et al. Potentiation of ¹⁷⁷Lu-octreotate PRRT of human NET cells by PARP inhibitor. *Oncotarget*. **2018**, 9, 24693–24706.
101. Cullinane C, Waldeck K, Kirby L, et al. Enhancing the anti-tumour activity of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate by targeting PARP. *Sci Rep*. **2020**, 10, 10196.
102. Al-Zoubi RM, Garada K, et al. ATM inhibitors in cancer radiotherapy: Mechanisms, clinical development, and future directions. *Eur J Med Chem*. **2025**, 300, 118137.
103. Yamamoto M, Sanomachi T, Suzuki S, et al. Gemcitabine radiosensitization primes irradiated malignant meningioma cells for senolytic elimination by navitoclax. *Neuro-Oncol Adv*. **2021**, 3, 148.
104. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. **2003**, 3, 330–338.
105. Lou E, Sumrall AL, Turner S, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: A retrospective series. *J Neuro-Oncol*. **2012**, 109, 63–70.
106. Shankar GM, Santagata S. BAP1 mutations in high-grade meningioma: Implications for patient care. *Neuro Oncol*. **2017**, 19, 1447–1456.
107. Pachow D, Wick W, Gutmann DH, Mawrin C. The mTOR signaling pathway as a treatment target for intracranial neoplasms. *Neuro Oncol*. **2015**, 17, 189–199.
108. Mitobe, Y., Suzuki, S., Nakagawa-Saito, Y., et al. The Novel MDM4 Inhibitor CEP-1347 Activates the p53 Pathway and Blocks Malignant Meningioma Growth In Vitro and In Vivo. *Biomedicines*, **2023**, 11(7), 1967.
109. Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **2004**, 59, 928–942.
110. Morris ZS, Wang AZ, Knox SJ. The Radiobiology of Radiopharmaceuticals. *Semin Radiat Oncol*. **2021**, 31, 20–27.

111. Pouget JP, Lozza C, Deshayes E, et al. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. *Front Med.* **2015**; 2, 12.
112. Abbott EM, Falzone N, Lenzo N, et al. Combining External Beam Radiation and Radionuclide Therapies: Rationale, Radiobiology, Results and Roadblocks. *Clin Oncol.* **2021**, 33, 735–743.
113. Kreissl MC, Hänscheid H, Löhr M, et al. Combination of PRRT with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol.* **2012**, 7, 99.
114. Hartrampf PE, Hänscheid H, Kertels O, et al. Long-term results of multimodal PRRT and fractionated EBRT for advanced symptomatic meningioma. *Clin Transl Radiat Oncol.* **2020**, 22, 29–32.
115. Hasenauer, N.; Müller, M.; Hänscheid, H.; et al. SSTR-directed peptide receptor radionuclide therapy for recurrent meningiomas: Analysis of safety, efficacy and prognostic factors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2025**, 53, 116–127.
116. Minutoli F, Amato E, Sindoni A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with inoperable meningiomas: Our experience and review of the literature. *Cancer Biother Radiopharm.* **2014**, 29, 193–199.
117. Gerster-Gilliéron K, Forrer F, Maecke H, et al. 90Y-DOTATOC as a therapeutic option for complex recurrent or progressive meningiomas. *J Nucl Med.* **2015**, 56, 1748–1751.
118. Seystahl K, Stoecklein V, Schüller U, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: Benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro Oncol.* **2016**, 18, 1538–1547.
119. Minczeles NS, Bos EM, de Leeuw RC, et al. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu]Lu-DOTA-TATE in 15 patients with progressive treatment-refractory meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **2023**, 50, 1195–1204.
120. Severi S, Grassi I, Bongiovanni A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in advanced refractory meningiomas: Efficacy and toxicity in a long follow-up. *J Nucl Med.* **2024**, 65, 1409–1415.
121. Merrell KW, Johnson DR, Steinert KO, et al. A prospective, phase II study of 177Lu-Dotatate in patients with surgery- and radiation-refractory meningioma: Results of the WHO grade II/III cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2024**, 120, 11–12.
122. Kotecha R, Akdemir EY, Kutuk T, et al. Benchmarking the efficacy of salvage systemic therapies for recurrent meningioma: A RANO group systematic review and meta-analysis to guide clinical trial design. *Neuro Oncol.* **2025**, 27, 1670–1685.

123. Muoio B, Iacovitti CM, Bosetti DG, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with advanced, recurrent or progressive meningioma: An updated systematic review and meta-analysis. *Cancers*. **2025**, *17*, 2039.
124. Li D, Shi M, Jakobsson V, et al. Long-term efficacy, survival, and toxicity of peptide receptor radionuclide therapy in patients with refractory meningioma. *Clin Nucl Med*. **2025**, *50*, 508–516.
125. Marincek, N.; Radojewski, P.; Dumont, R.A.; et al. Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATOC in progressive meningioma: Long-term results of a phase II clinical trial. *J. Nucl. Med*. **2015**, *56*, 171–176.
126. Mirian, C.; Duun-Henriksen, A.K.; Maier, A.; et al. Somatostatin Receptor-Targeted Radiopeptide Therapy in Treatment-Refractory Meningioma: Individual Patient Data Meta-analysis. *J. Nucl. Med*. **2021**, *62*, 507–513.
127. Zhang, J.; Li, D.; Shi, M.; et al. Long-term Efficacy, Survival, and Toxicity of Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients With Refractory Meningioma. *Clin. Nucl. Med*. **2025**, *50*, 508–516.
128. Huang, R.Y.; Unadkat, P.; Bi, W.L.; et al. Response assessment of meningioma: 1D, 2D, and volumetric criteria for treatment response and tumor progression. *Neuro Oncol*. **2019**, *21*, 234–241.
129. Capala, J.; Graves, S.A.; Scott, A.; et al. Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy: Current Practices and Commercial Resources. *J. Nucl. Med*. **2021**, *62*, 3–11.
130. Galldiks, N.; Albert, N.L.; Wollring, M.; et al. Advances in PET imaging for meningioma patients. *Neuro-Oncol. Adv*. **2023**, *5*, 84–93.
131. Warfvinge, C.F.; Gustafsson, J.; Roth, D.; et al. Relationship Between Absorbed Dose and Response in Neuroendocrine Tumors Treated with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE. *J. Nucl. Med*. **2024**, *65*, 1070–1075.
132. Garske-Román, U.; Sandström, M.; Fröss Baron, et al. Prospective observational study of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): Feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *45*, 970–988.
133. Gu, H.; Zhang, X.; di Russo, P.; Zhao, X.; Xu, T. The Current State of Radiomics for Meningiomas: Promises and Challenges. *Front. Oncol*. **2020**, *10*, 567736.

134. Sollini, M.; Bartoli, F.; Marciano, A.; et al. Artificial intelligence and hybrid imaging: The best match for personalized medicine in oncology. *Eur. J. Hybrid Imaging* **2020**, *4*, 24.
135. van Essen, M.; Krenning, E.P.; Kooij, P.P.; et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *J. Nucl. Med.* **2006**, *47*, 1599–1606.
136. Parghane, R.V.; Talole, S.; Basu, S. Prevalence of hitherto unknown brain meningioma detected on 68Ga-DOTATATE positron-emission tomography/computed tomography in patients with metastatic neuroendocrine tumor and exploring potential of 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy as single-shot treatment approach targeting both tumors. *World J. Nucl. Med.* **2019**, *18*, 160–170.
137. Mütter, M.; Roll, W.; Brokinkel, B.; Zinnhardt, B.; et al. Response assessment of somatostatin receptor targeted radioligand therapies for progressive intracranial meningioma. Ansprechen auf Somatostatinrezeptor-Radioligandentherapie bei intrakraniellen Meningeomen. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine* **2020**, *59*, 348–355.
138. Kertels, O.; Breun, M.; Hänscheid, H.; et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients With Neurofibromatosis Type 2: Initial Experience. *Clin. Nucl. Med.* **2021**, *46*, 312–316.
139. Salgues, B.; Graillon, T.; Horowitz, T.; Chinot, O.; Padovani, L.; Taïeb, D.; Guedj, E. Somatostatin Receptor Theranostics for Refractory Meningiomas. *Curr. Oncol.* **2022**, *29*, 5550–5565.
140. Puranik, A.D.; Dev, I.D.; Rangarajan, V.; et al. PRRT with Lu-177 DOTATATE in Treatment-Refractory Progressive Meningioma: Initial Experience from a Tertiary-Care Neuro-Oncology Center. *Neurol. India* **2024**, *72*, 278–284.
141. Rogoza, O.; Megnis, K.; Kudrjavceva, et al. Role of Somatostatin Signalling in Neuroendocrine Tumours. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 1447.
142. Qian, Z.R.; Li, T.; Ter-Minassian, M.; et al. Association Between Somatostatin Receptor Expression and Clinical Outcomes in Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* **2016**, *45*, 1386–1393.
143. Bashir, A.; Vestergaard, M.B.; Binderup, T.; et al. Pharmacokinetic analysis of [68Ga]Ga-DOTA-TOC PET in meningiomas for assessment of in vivo somatostatin receptor subtype 2. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, *47*, 2577–2588.
144. Behling, F.; Fodi, C.; Skardelly, M.; et al. Differences in the expression of SSTR1-5 in meningiomas and its therapeutic potential. *Neurosurg. Rev.* **2022**, *45*, 467–478.

145. Fodi, C.; Skardelly, M.; Hempel, J.M.; et al. The immunohistochemical expression of SSTR2A is an independent prognostic factor in meningioma. *Neurosurg. Rev.* **2022**, *45*, 2671–2679.
146. Albert, N.L.; Preusser, M.; Traub-Weidinger, T.; et al. Joint EANM/EANO/RANO/SNMMI practice guideline/procedure standards for diagnostics and therapy (theranostics) of meningiomas using radiolabeled somatostatin receptor ligands: Version 1.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2024**, *51*, 3662–3679.
147. Oronsky, B.; Ma, P.C.; Morgensztern, D.; et al. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* **2017**, *19*, 991–1002.
148. Mai, R.; Kaemmerer, D.; Träger, T.; et al. Different somatostatin and CXCR4 chemokine receptor expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms depending on their origin. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 4339.
149. Hofland, J.; Kaltsas, G.; de Herder, W.W. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr. Rev.* **2020**, *41*, 371–403.
150. Yu, S.; Hornick, J.L.; Gonzalez, R.S. An algorithmic approach utilizing CK7, TTF1, beta-catenin, CDX2, and SSTR2A can help differentiate between gastrointestinal and pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Virchows Arch.* **2021**, *479*, 481–491.
151. Bellizzi, A.M. An Algorithmic Immunohistochemical Approach to Define Tumor Type and Assign Site of Origin. *Adv. Anat. Pathol.* **2020**, *27*, 114–163.
152. Righi, L.; Volante, M.; Rapa, I.; et al. Neuro-endocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch.* **2007**, *451*, 51–59.
153. Caplin, M.E.; Baudin, E.; Ferolla, P.; et al. ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann. Oncol.* **2015**, *26*, 1604–1620.
154. Zhang, S.; Chen, J.; Zhang, R.; et al. Pulmonary neuroendocrine tumors: Study of 266 cases focusing on clinicopathological characteristics, immunophenotype, and prognosis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2023**, *149*, 1063–1077.
155. Diakatou, E.; Alexandraki, K.I.; Tsolakis, et al. Somatostatin and dopamine receptor expression in neuroendocrine neoplasms: Correlation of immunohistochemical findings with somatostatin receptor scintigraphy visual scores. *Clin. Endocrinol.* **2015**, *83*, 420–428.

156. Milewska-Kranc, A.; Cwikla, J.B.; Kolasinska-Cwikla, A. The Role of Receptor–Ligand Interaction in Somatostatin Signaling Pathways: Implications for Neuroendocrine Tumors. *Cancers* **2024**, *16*, 116.
157. Merola, E.; Grana, C.M. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT): Innovations and Improvements. *Cancers* **2023**, *15*, 2975.
158. King, A.P.; Gutsche, N.T.; Raju, N.; et al. 225Ac-MACROPATATE: A Novel α -Particle Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. *J. Nucl. Med.* **2023**, *64*, 549–554.
159. Abgral, R.; Leboulleux, S.; Déandreis, D.; et al. Performance of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 665–671.
160. Chan, D.S.; Kanagaratnam, A.L.; Pavlakis, N.; et al. Peptide receptor chemoradionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms: A systematic review. *J. Neuroendocrinol.* **2023**, *21*, 13355.
161. Lee, J.Y.; Lee, E.J.; Seo, B.Y.; et al. Single-cell analysis reveals a longitudinal trajectory of meningioma evolution and heterogeneity. *Nat. Commun.* **2025**, *16*, 5481.
162. Virgolini, I.; Ambrosini, V.; Bomanji, J.B.; et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37*, 2004–2010.
163. Rahmim, A.; Zaidi, H. PET versus SPECT: Strengths, limitations and challenges. *Nucl. Med. Commun.* **2008**, *29*, 193–207.
164. Hatt, M.; Krizsan, A.K.; Rahmim, A.; et al. Joint EANM/SNMMI guideline on radiomics in nuclear medicine: Jointly supported by the EANM Physics Committee and the SNMMI Physics, Instrumentation and Data Sciences Council. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2023**, *50*, 352–375.
165. Fortunati, E.; Bonazzi, N.; Zanoni, L.; Fanti, S.; Ambrosini, V. Molecular imaging Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Semin. Nucl. Med.* **2023**, *53*, 539–554.
166. Kunikowska, J.; Lewington, V.; Krolicki, L. Optimizing Somatostatin Receptor Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: The Impact of 99mTc-HYNICTOC SPECT/SPECT/CT Versus 68Ga-DOTATATE PET/CT Upon Clinical Management. *Clin. Nucl. Med.* **2017**, *42*, 905–911.
167. Huntoon, K.; Toland, A.M.S.; Dahiya, S. Meningioma: A Review of Clinicopathological and Molecular Aspects. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 579599.

168. Kriwanek, F.; Ulbrich, L.; Lechner, W.; et al. Impact of SSSTR PET on Inter-Observer Variability of Target Delineation of Meningioma and the Possibility of Using Threshold-Based Segmentations in Radiation Oncology. *Cancers* **2022**, *14*, 4435.
169. Mair, M.J.; Tabouret, E.; Johnson, D.R.; et al. Radioligand therapies in meningioma: Evidence and future directions. *Neuro Oncol.* **2024**, *26*, S215–S228.
170. Perrone, E.; Calcagni, M.L.; Leccisotti, L.; Moretti, R.; Ghai, K.; Eismant, A.; Parkar, T.; Greifenstein, L.; Baum, R.P. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) Using Actinium-225- and Ac-225/Lutetium-177-Labeled (TANDEM) Somatostatin Receptor Antagonist DOTA-LM3 in Patients with Neuroendocrine Neoplasm: A Retrospective Study Concerning Safety and Survival. *Cancers* **2025**, *17*, 3070.
171. Fodi, C.-K.; Schittenhelm, J.; Honegger, J.; Castaneda-Vega, S.G.; Behling, F. The Current Role of Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Meningiomas. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2364.
172. NETTER-3 Clinical Trial. A Phase III Study of ¹⁷⁷Lu-Dotatate in Advanced Grade 2 and 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06784752. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06784752> (accessed on 5 December 2025).
173. Albert, N.L.; Tabouret, E.; Le Rhun, E.; et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE for Recurrent Meningioma (LUMEN-1, EORTC-2334-BTG): Study Protocol for a Randomized Phase II Trial. *J. Nucl. Med.* **2025**, *67*, 23–30.

10. ÖSSZEFOGLALÁS (HU)

A szomatosztatin receptor alapú teranosztika a nukleáris medicina egyik legdinamikusabban fejlődő területe, amely a neuroendokrin daganatok diagnosztikájában és kezelésében mára meghatározó szerepet tölt be. A peptid receptor radionuklid terápia klinikai hatékonysága jól dokumentált, ugyanakkor a terápiás válasz jelentős heterogenitást mutat mind lézió-, mind betegszinten. Ez a variabilitás arra utal, hogy a hagyományosan alkalmazott, elsősorban vizuális értékelési módszerek – például a Krenning-besorolás – bizonyos helyzetekben nem biztosítanak kellően pontos alapot a terápiás döntéshozatalhoz. Ennek következtében a terápiás alkalmasság megítélése egyre inkább a kvantitatív képalkotás, számszerűsíthető paraméterek, valamint több klinikai és biológiai tényező integrált értékelésének irányába tolódik el.

Jelen értekezés célja egyrészt a neuroendokrin daganatokban alkalmazott szomatosztatin receptor SPECT/CT-alapú kvantitatív képalkotás és matematikai modellezés klinikai jelentőségének vizsgálata volt, különös tekintettel a PRRT-alkalmasság előrejelzésére GEPNET-ben. Másrészt a disszertáció a meningeomák PRRT-alkalmazását a neuroendokrin daganatokban szerzett radiobiológiai és klinikai tapasztalatok kontextusába helyezve értelmezte, áttekintve a rendelkezésre álló preklinikai és klinikai bizonyítékokat.

A neuroendokrin daganatokon végzett saját vizsgálatok során kvantitatív SSTR-SPECT/CT-alapú képi adatok, klinikai paraméterek, laboratóriumi értékek, patológiai és immunhisztokémiai jellemzők integrált elemzésére került sor. A lineáris statisztikai modellek korlátozott prediktív teljesítménye egyértelművé tette, hogy a szomatosztatin receptor expresszió és a terápiás alkalmasság háttérében nem egyszerű, lineáris összefüggések állnak. A prediktív modellezés során többlépcsős, ismételt mintavételezésen alapuló tanítási és validációs stratégiát alkalmaztunk, amely lehetővé tette a teljesítmény stabil és torzításmentes becslését. A klinikai, patológiai, immunhisztokémiai és laboratóriumi változókat strukturált csoportokban, külön-külön és kombinált formában elemeztük, ami egyrészt csökkentette a túlillesztés kockázatát, másrészt elősegítette a klinikailag releváns információt hordozó változócsoporthoz azonosítást.

A döntési fákra alapuló, nemlineáris gépi tanulási módszerek alkalmazása lehetővé tette az összetett biológiai összefüggések megragadását, miközben az interpretálhatóság megmaradt. A változók jelentőségét ismételt permutációs elemzéssel, lézió- és betegszinten egyaránt értékeltük, majd az így azonosított kulcstényezőket hagyományos statisztikai módszerekkel is megerősítettük. Ez a kombinált megközelítés biztosította, hogy

a modell eredményei nemcsak prediktíven erősek, hanem klinikailag is megalapozottak legyenek.

A lézió- és betegszintű modellek egyaránt magas prediktív teljesítményt mutattak, különösen a PRRT-alkalmasság előrejelzésében. Az eredmények egy klinikailag jól értelmezhető prediktorrendszert rajzoltak ki, amelyben a primer tumoredet, a daganatok differenciáltsági foka, az immunhisztokémiai jellemzők – különösen a CK7-státusz –, valamint a korábbi onkológiai kezelések meghatározó szerepet játszottak. Különösen figyelemre méltó volt, hogy a CK7 prediktív jelentősége nemcsak léziószinten, hanem betegszinten is következetesen megjelent, továbbá azonos tumorpopuláción belül is különbségeket mutatott. A vizsgálatok megerősítették, hogy a szomatosztatin receptor expresszió mintázata nem egyetlen domináns tényező függvénye, hanem több, egymástól részben független biológiai és klinikai paraméter komplex kölcsönhatásának eredménye.

Kiemelendő megfigyelés volt, hogy a korábbi terápiás beavatkozások – különösen a citotoxikus kezelések és a sugárterápia – önállóan is befolyásolták a receptorstátuszt, ami közvetlen hatással van a PRRT klinikai alkalmazhatóságára. A kvantitatív képalkotási paraméterekre épülő gépi tanulási modellek lehetővé tették ezen hatások integrált értelmezését, és olyan prediktív mintázatokat azonosítottak, amelyek a hagyományos értékelési módszerekkel nem lennének felismerhetők.

A disszertáció másik fókuszpontját a meningeomák képezték, amelyek a központi idegrendszer leggyakoribb primer daganatai, és amelyek esetében a sebészi és sugárterápiás lehetőségek kimerülése után a terápiás alternatívák rendkívül korlátozottak. A meningeomákban kimutatott, dominánsan SSTR2-expresszió biológiai alapot teremt a receptorvezérelt teranosztika alkalmazására.

A preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a PRRT jelentős DNS-károsodást képes kiváltani, és hatékonysága összefügg a receptor-expresszió mértékével, valamint a tumor mikro környezetének jellemzőivel. A preklinikai fejlesztések közös célja nem csupán a PRRT abszolút citotoxikus hatásának növelése, hanem annak biológiai értelemben célzottabbá és kiszámíthatóbbá tétele. A radiofarmakon-fejlesztések – például az SSTR-antagonisták vagy az albuminkötő ligandumok alkalmazása – elsősorban a tumoros felvétel növelését és a terápiás index javítását célozzák. Az új radionuklidok, így a nagy LET-értékű β - és α -sugárzók alkalmazása a sejtszintű DNS-károsodás hatékonyságát fokozza, különösen kisméretű vagy heterogén tumorsejt-populációk esetében. A tumor mikro környezetét célzó stratégiák – mint az epigenetikai moduláció, a hipoxia átmeneti csökkentése vagy a perfúzió javítása – a receptor-expresszió és a radioszenzitivitás

növelésén keresztül járulnak hozzá a terápiás válasz erősítéséhez. Végül a kombinációs és radioszenzitizáló megközelítések, például a DNS-javító mechanizmusok gátlása, a PRRT által kiváltott DNS-károsodás fennmaradását és sejtpusztító hatását erősítik. E fejlesztési irányok együttesen arra törekednek, hogy a PRRT hatása kevésbé függjön az egyéni biológiai variabilitástól, és a klinikai gyakorlatban is következetesebben kihasználható terápiás eszközzé váljon.

A klinikai irodalom áttekintése alapján a meningeomákban alkalmazott PRRT inoperabilis és/vagy sugárterápián átesett progrediáló esetekben kedvező terápiás hatás várható. Bár a radiológiai regresszió ritka, a betegségstabilizáció aránya magas, és a hat hónapos progressziómentes túlélés (PFS-6) értékei több vizsgálatban meghaladják a RANO által javasolt küszöbértékeket.

A jelenlegi adatok alapján a PRRT hatékonysága nem kizárólag a szomatosztatin receptor expresszió jelenlététől függ, hanem a tumor biológiai viselkedésének, WHO-grádusának, a korábbi kezeléseknél és a receptorfelvétel jellemzőinek együttes eredménye. A lutéciumalapú készítmények alkalmazása kedvező biztonságossági profilt mutat, és a neuroendokrin daganatokban kialakított terápiás protokollok megfelelő betegkiválasztás mellett meningeomákban is jól alkalmazhatók. A kezelési eredmények értelmezése ugyanakkor csak a betegpopuláció összetétele, az előkezelések száma és a WHO-grádus figyelembevételével lehetséges.

A disszertáció hangsúlyozza, hogy a kvantitatív képalkotás, a posztterápiás dozimetria és a radiomikai elemzések meningeomákban potenciálisan kiemelt jelentőséggel bírhatnak. A klinikai kutatások továbbá egyértelműen rámutatnak arra is, hogy nem minden meningeoma reagál azonos módon a PRRT-re. A fokozott DNS-javító kapacitással vagy kedvezőtlen mikrokörnyezeti jellemzőkkel bíró tumorok relatív radioreszisztenciát mutathatnak, ami – a neuroendokrin daganatokhoz hasonlóan – egyes esetekben kombinációs stratégiák alkalmazását teszi szükségessé.

Mindezek a klinikai megfigyelések szolgálnak alapul a LuMEN-1 vizsgálat számára, amely úttörő, randomizált fázis III-as klinikai tanulmányként a PRRT hatékonyságát értékeli recidív meningeomában a standard kezeléshez viszonyítva, és fontos lépést jelent a receptorvezérelt teranosztika bizonyítékalapú klinikai alkalmazásának megalapozásában.

Összességében a disszertáció azt hangsúlyozza, hogy a szomatosztatin receptor-alapú teranosztika jövője a többdimenziós, kvantitatív és biomarker-integrált megközelítések felé tolódik. Az értekezés eredményei hozzájárulnak a PRRT személyre

szabottabb alkalmazásához neuroendokrin daganatokban, és irányt mutatnak a meningeomák célzott, biológiailag megalapozott klinikai alkalmazásának további fejlesztéséhez.

11. SUMMARY (EN)

Somatostatin receptor-based theranostics represents one of the most rapidly advancing fields in nuclear medicine and has become a cornerstone in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. Although the clinical efficacy of peptide receptor radionuclide therapy is well established, treatment response exhibits substantial heterogeneity at both lesion and patient levels. This variability suggests that conventionally applied, predominantly visual assessment methods—such as the Krenning score—may not always provide a sufficiently precise foundation for therapeutic decision-making. Consequently, evaluation of PRRT eligibility is increasingly shifting toward quantitative imaging, objectively measurable parameters, and the integrated assessment of multiple clinical and biological factors.

The primary aim of this dissertation was to investigate the clinical relevance of quantitative somatostatin receptor SPECT/CT imaging combined with mathematical modeling in neuroendocrine tumors, with a particular focus on predicting PRRT suitability. In parallel, the work contextualizes the application of PRRT in meningiomas by integrating radiobiological and clinical insights derived from neuroendocrine tumors and systematically reviewing the available preclinical and clinical evidence.

In neuroendocrine tumors, our original investigations were based on the integrated analysis of quantitative SSTR SPECT/CT metrics, clinical characteristics, laboratory data, and pathological and immunohistochemical features. The limited predictive performance of linear statistical models demonstrated that the relationship between somatostatin receptor expression and PRRT eligibility cannot be adequately explained by simple linear associations. To address this complexity, a multistep modeling strategy employing repeated resampling-based training and validation was implemented, allowing for stable and unbiased performance estimation. Clinical, pathological, immunohistochemical, and laboratory variables were analyzed in structured domains, both individually and in combination, thereby reducing the risk of overfitting while facilitating identification of clinically meaningful predictor groups.

The use of decision tree-based, nonlinear machine learning methods allowed complex biological relationships to be captured in a way that remained transparent and

clinically interpretable. Variable importance was assessed using repeated permutation analyses at both the lesion and patient levels, and key predictors were subsequently confirmed using conventional statistical testing. This combined approach ensured that the resulting models were not only predictive but also clinically coherent and biologically plausible.

Both lesion- and patient-level models demonstrated high predictive performance, particularly in forecasting PRRT eligibility. The analyses revealed a predictor framework in which primary tumor origin, tumor differentiation grade, immunohistochemical characteristics—most notably CK7 status—and prior oncological treatments played decisive roles. Importantly, the predictive relevance of CK7 was consistently observed not only at the lesion level but also at the patient level, and meaningful differences were detected within homogeneous tumor populations. These findings reinforce the concept that somatostatin receptor expression patterns arise from the complex interplay of multiple, partially independent biological and clinical determinants rather than from a single dominant factor.

A particularly notable observation was the independent impact of prior therapeutic interventions—especially cytotoxic chemotherapy and radiotherapy—on receptor status, with direct implications for PRRT applicability. Machine learning models based on quantitative imaging parameters allowed these effects to be integrated into a unified predictive framework, identifying patterns that would not be apparent using conventional assessment approaches.

The second major focus of the dissertation concerned meningiomas, the most common primary tumors of the central nervous system, in which PRRT is mainly indicated for inoperable and/or previously irradiated progressive meningiomas, where clinical studies suggest meaningful therapeutic benefit. The predominantly SSTR2-driven receptor expression observed in meningiomas provides a strong biological rationale for receptor-targeted theranostic approaches. Preclinical studies have demonstrated that PRRT can induce substantial DNA damage, with therapeutic efficacy closely linked to receptor expression levels and features of the tumor microenvironment.

The overarching goal of preclinical development in this field is not merely to increase the absolute cytotoxic effect of PRRT, but to render its biological impact more targeted and predictable. Advances in radiopharmaceutical design—such as the use of SSTR antagonists and albumin-binding ligands—primarily aim to enhance tumor uptake and improve the therapeutic index. Novel radionuclides, including high-linear energy

transfer β - and α -emitters, further increase the efficiency of DNA damage at the cellular level, particularly in small or heterogeneous tumor cell populations. In parallel, strategies targeting the tumor microenvironment, including epigenetic modulation, transient reduction of hypoxia, and optimization of tumor perfusion, enhance receptor expression and radiosensitivity. Combination and radiosensitizing approaches, such as inhibition of DNA repair mechanisms, further amplify and prolong PRRT-induced DNA damage. Collectively, these preclinical strategies seek to reduce the dependence of therapeutic efficacy on individual biological variability and to enable more consistent clinical benefit.

Clinical evidence indicates that PRRT in meningiomas is most effective in patients with progressive disease who have exhausted surgical and external beam radiotherapy options. Although objective radiological tumor regression is uncommon, disease stabilization rates are high, and six-month progression-free survival (PFS-6) values frequently exceed thresholds proposed by the RANO working group. Importantly, PRRT efficacy is not determined solely by receptor expression, but reflects the combined influence of tumor biology, WHO grade, prior treatments, and spatial characteristics of receptor uptake. Lutetium-based radiopharmaceuticals demonstrate favorable safety profiles, and treatment protocols established in neuroendocrine tumors can be successfully adapted to meningiomas with appropriate patient selection. Interpretation of clinical outcomes, however, requires careful consideration of population characteristics, pretreatment burden, and tumor grade.

The dissertation further emphasizes the potential importance of quantitative imaging, post-therapeutic dosimetry, and radiomic analyses in meningiomas. Clinical studies clearly indicate that not all meningiomas respond uniformly to PRRT. Tumors characterized by enhanced DNA repair capacity or unfavorable microenvironmental features may exhibit relative radioresistance. In such cases, combination strategies may be required to achieve durable disease control.

Accordingly, these clinical insights underpin the LUMEN-1 trial (NCT06326190), a pioneering randomized study evaluating [^{177}Lu]Lu-DOTATATE versus standard care in recurrent meningioma and setting the stage for evidence-based theranostic strategies in neuro-oncology.

In summary, this dissertation underscores that the future of somatostatin receptor-based theranostics lies in multidimensional, quantitative, and biomarker-integrated approaches. The presented findings support a more personalized application of PRRT in

neuroendocrine tumors and provide a scientifically grounded framework for the continued development of targeted, biologically driven PRRT strategies in meningiomas.