

Szomatosztatin receptor-alapú teranosztika új alkalmazásai neuroendokrin daganatokban és meningeomákban

Ph.D. tézis

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	2
1.1. A szomatosztatin receptor-alapú diagnosztika és terápia klinikai háttere	2
1.2. A szomatosztatin receptor, mint diagnosztikus és terápiás marker	3
1.3. A szomatosztatin receptor alapú képalkotó eljárások	3
1.4. PRRT klinikai alapjai	4
1.5. A teranosztika jelene	4
2. CÉLKITŰZÉSEK	5
3. ANYAG ÉS MÓDSZER	5
2.2. Szomatosztatin receptor SPECT/CT-alapú matematikai modellezés neuroendokrin daganatokban.....	5
2.2.1. Betegpopuláció	5
2.2.2. Képfeldolgozás és kvantitatív értékelés.....	6
2.2.3. A prediktív modellalkotás módszertana.....	6
2.3. A PRRT helye a meningeomákban: preklinikai és klinika bizonyítékok	7
3. EREDMÉNYEK	7
3.1. Szomatosztatin receptor SPECT/CT-alapú matematikai modellezés neuroendokrin daganatokban.....	7
3.1.1. Prediktív modellek teljesítménye	7
3.1.2. A prediktív tényezők azonosítása és statisztikai megerősítése	8
3.2. A PRRT helye a meningeomákban: preklinikai és klinikai bizonyítékok.....	8
3.2.1. Preklinikai bizonyítékok.....	8
3.2.2. Klinikai bizonyítékok	9
4. KÖVETKEZTETÉSEK	10
A DISSZERTÁCIÓ TÉZISPONTJAI	11

1. BEVEZETÉS

A szomatostatin receptor (SSTR) célzott képalkotó eljárások és kezelés évtizedek óta meghatározó eleme a neuroendokrin daganatok (NEN) ellátásának. 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. Azonban az utóbbi évek diagnosztikai és terápiás fejlesztései egyre inkább ráirányítják a figyelmet a receptorvezérelt teranosztika más daganattípusokban való alkalmazhatóságára is. 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.

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

A neuroendokrin daganatok a diffúz neuroendokrin rendszerből kiinduló, biológiailag és klinikailag rendkívül heterogén tumorok, amelyek előfordulása az elmúlt évtizedekben folyamatosan emelkedett. Leggyakoribb kiindulási helyük a gastroentero-pancreaticus traktus és a tüdő, ugyanakkor gyakorlatilag bármely szervet érinthetnek. Biológiai viselkedésük a jól differenciált, lassú növekedésű tumoroktól (NET) a rosszul differenciált, agresszív neuroendokrin carcinomáig (NEC) terjed, amelyet a WHO osztályozás a Ki-67 proliferációs index és a mitotikus aktivitás alapján határoz meg. A funkcionális daganatok jellegzetes klinikai tünetek révén gyakran korábban felismerésre kerülnek, míg a nem funkcionális esetek sokszor előrehaladott, metasztatikus stádiumban kerülnek diagnózisra.

A meningeoma a központi idegrendszer leggyakoribb primer daganata, amely az arachnoidea sejtrétegéből indul ki, incidenciája növekvő, és nőkben gyakoribb előfordulást mutat. A daganatok klinikai megjelenése változatos, gyakran hosszú ideig tünetmentesek, és véletlenszerűen kerülnek felismerésre képalkotó vizsgálatok során. A WHO szerinti szövettani grádus meghatározó prognosztikai tényező, mivel a magasabb grádusú meningeomák agresszívebb biológiai viselkedéssel és magasabb kiújulási kockázattal járnak. Az NF2 gén inaktivációja mellett több, nem NF2-asszociált molekuláris altípus is ismert, amelyek eltérő biológiai viselkedéssel és potenciális terápiás célpontokkal társulnak. A kezelés alapját továbbra is a sebészi rezekció képezi, amelyet szükség esetén sugárterápia egészít ki, míg a recidív vagy

magas grádusú esetek korlátozott terápiás lehetőségei új, célzott és receptoralapú kezelési stratégiák iránti igényt vetnek fel.

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. Onkológiai szempontból az SSTR2A bír kiemelt jelentőséggel, amely neuroendokrin daganatokban jellemzően domináns, magas szinten expresszálandó receptorformát képvisel, míg a meningeomák szintén döntően magas SSTR2A megjelenést mutatnak. A szomatosztatin receptor jelenléte alapvető feltétele a PRRT alkalmazhatóságának, amely neuroendokrin daganatokban standard terápiának tekinthető, míg meningeomák esetében jelenleg elsősorban kísérleti vagy kiegészítő terápiás lehetőség.

1.3. A szomatosztatin receptor alapú képalkotó eljárások

A szomatosztatin receptorok megjelenésének in vivo vizsgálata mára a neuroendokrin daganatok és a meningeomák diagnosztikájának és terápiatervezésének egyik legfontosabb eszközévé vált. Míg az MRI és a CT elsősorban anatómiai információt nyújtanak, addig az SSTR-alapú SPECT és PET olyan molekuláris adatokat szolgáltat, amelyek közvetlenül a tumorsejtek receptorbiológiáját tükrözik, és mindkét daganattípus esetében jelentős klinikai többletértéket biztosít. Az SSTR-képalkotás kvantitatív elemzésének elsődleges platformja a PET, de a SPECT továbbra is széles körben alkalmazott.

Az SSTR-alapú funkcionális képalkotó vizsgálatok értelmezésének központi eleme a receptorpozitív elváltozások azonosítása és aktivitásuk megítélése. A PET-vizsgálatok egyik legnagyobb előnye a reprodukálható kvantifikáció, amely a receptor-expresszió mértékéről és a tumor biológiai aktivitásáról szolgáltat információt, és a terápiás döntéshozatalban is kiemelt jelentőségű. A klinikai értékelést standardizált vizuális rendszerek is támogatják. A PRRT-t követően végzett ¹⁷⁷Lu-DOTATATE SPECT/CT a teranosztikai folyamat szerves eleme, mivel visszaigazolja a radiofarmakon receptorpozitív léziókba jutását, és lehetőséget biztosít a dóziskorlátozó szervek és a tumor abszorbeált dózisának kvantitatív becslésére.

A jól differenciált neuroendokrin daganatok diagnosztikájában az SSTR-alapú funkcionális képalkotás kiemelt szerepet tölt be a pontosabb stádiumbesorolásban, terápiás döntéshozatalban, illetve PRRT terápiatervezésében és utánkövetésében, az SSTR-PET érzékenysége jellemzően meghaladja a 90%-ot. A homogén, intenzív SSTR-pozitivitás kedvező PRRT-alkalmasságot jelez, míg a heterogén vagy részben receptornegatív fenotípus kedvezőtlenebb prognózisra utalhat.

Meningeomák esetében az SSSTR-alapú funkcionális képalkotás elsősorban a morfológiai MRI-vel integrált formában bír klinikai jelentőséggel, mivel már primer diagnosztikában is használható, de kiegészítő információt nyújt a terjedés megítélésében, a reziduális vagy recidív tumor elkülönítésében, valamint a sugárterápiás tervezésben és az utánpótlásban.

1.4. PRRT klinikai alapjai

A szomatostatin receptor-célzott radionuklid terápia napjainkra a nukleáris medicina egyik legmeghatározóbb személyre szabott terápiás platformjává vált. A koncepció alapja, hogy a diagnosztika és a terápia ugyanarra a ligandumra épül, és a PRRT ennek a teranosztikus koncepciónak a klinikai megtestesülése. A radioaktív izotóppal jelölt szomatostatin analóg a receptor-pozitív daganatsejtekbe internalizálódva nagy dózisú lokális sugárhatást fejt ki, miközben a környező egészséges szövetek sugárterhelése klinikailag elfogadható mértéken belül marad.

A PRRT bizonyítékbázisa NET-ekben a legmagasabb szintű klinikai vizsgálatokon alapul: a NETTER-1 és NETTER-2 tanulmányok a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE alkalmazásával szignifikáns progressziómentes túlélési előnyt igazoltak jól differenciált, SSSTR-pozitív gasztroentero-pancreaticus neuroendokrin daganatokban. Ennek megfelelően a PRRT megalapozott, magas evidenciaszintű terápiává vált a jól differenciált NET-ek kezelésében. A kezelés feltétele a jól differenciált tumor grádus, az egyértelmű szomatostatin receptor-pozitivitás hibrid képalkotáson, valamint a megfelelő klinikai állapot és szervfunkciók megléte.

Meningeomák esetében a PRRT alkalmazása jelenleg elsősorban szelektált, terápiásan limitált esetekben merül fel, magas SSSTR-pozitivitás mellett.

1.5. A teranosztika jelene

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 funkcionális képalkotás új generációjához tartozó radiomikai elemzés és a mesterséges intelligencia alkalmazása lehetővé teszi a PRRT-re adott válasz előrejelzését, a progresszió kockázatának becslését és a kezelésre alkalmas betegcsoportok azonosítását. A multimodális biomarker-integráció célja, hogy a funkcionális képalkotást, a szövettani jellemzőket és a klinikai paramétereket egyetlen, komplex fenotípus leírásba olvassza össze, elősegítve a PRRT indikációjának és várható hatékonyságának pontosabb meghatározását.

A személyre szabott terápia irányába tett egyik fontos lépés a modern dozimetriai törekvések előtérbe kerülése, amelyek célja a tumor- és szerszintű abszorbeált dózis pontos meghatározása és a dózis-válasz kapcsolat feltérképezése. A kombinációs teranosztikai

megközelítések nem csupán a PRRT abszolút hatékonyságának növelésére irányulnak, hanem a klinikai válasz kiszámíthatóságának javítását és a rezisztenciamechanizmusok leküzdését is célozzák.

A teranosztika jövőjét az SSTR-alapú radiofarmakonok továbbfejlesztése, az új generációs SSTR-antagonisták, valamint az alternatív béta- és alfa-sugárzók klinikai alkalmazása alapvetően formálja. A jelen disszertáció célja olyan kvantitatív, képalkotó vizsgálatokon és matematikai modellezésen alapuló módszerek alkalmazása, amelyek hozzájárulhatnak a teranosztikai megközelítések prediktív értékének növeléséhez.

2. CÉLKITŰZÉSEK

- A [^{99m}Tc]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

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

2.2.1. Betegpopuláció

A vizsgálat retrospektív módon, intézményünk adatbázisa alapján történt, összesen 65 előrehaladott stádiumú neuroendokrin daganatban szenvedő beteg bevonásával, akiknél egységes protokoll szerint készült ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT vizsgálat állt rendelkezésre a szomatosztatin receptor-expresszió kvantitatív meghatározására. A populáció klinikailag heterogén volt, túlsúlyban gastrointestinalis és pulmonalis eredetű tumorokkal, valamint előrehaladott (T3–T4) stádiumú betegséggel. Léziószintű elemzés során összesen 392 elváltozás (47 primer és 345 metasztázis) került értékelésre, leggyakrabban máj-, nyirokcsomó- és csontérintettséggel. A PRRT-alkalmasság megítélésakor a legalacsonyabb receptor-

expressziójú léziót vettük figyelembe, amely alapján a teljes daganatérintettség szempontjából mindössze 21 beteg bizonyult potenciálisan alkalmasnak PRRT-re, jól tükrözve az SSTR-expresszió klinikailag releváns heterogenitását. A prediktív elemzéshez kiterjedt beteg- és léziószintű adatgyűjtés történt, amely klinikai, laboratóriumi és szövettani paramétereket — köztük neuroendokrin immunhisztokémiai markereket, korábbi onkológiai kezeléseket és tumormarkereket — foglalt magában, és a statisztikai szelekció, valamint a matematikai modellépítés alapját képezték.

2.2.2. Képfeldolgozás és kvantitatív értékelés

A vizsgálatok során minden esetben ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC radiofarmakont alkalmaztunk. A standard protokoll szerint a diagnosztikus értékelés alapját a beadást követő 4 órában készült egésztest SPECT/CT felvételek képezték. A vizsgálatok rutin gyakorlatban is használt, egésztest SPECT/CT berendezésen történtek, alacsony dózisú CT-vel kiegészítve.

A képek értékelését két, többéves tapasztalattal rendelkező nukleáris medicina szakorvos végezte. A malignus elváltozások azonosítása kombinált funkcionális és morfológiai kritériumok alapján történt, kórosnak minősült minden fokozott radiofarmakon-felvételt mutató lézió, valamint azok az alacsony aktivitású elváltozások is, amelyek CT-morfológia alapján daganatnak feleltek meg, és malignitásukat korábbi képalkotó, endoszkópos vagy hisztopatológiai adatok igazolták. A léziók szervenkénti maximális száma ötre volt korlátozva, így biztosítva, hogy a mintavétel reprezentatív, de kezelhető méretű maradjon.

A kvantitatív feldolgozás félautomatikus VOI-képzéssel történt. A receptornegatív gócok kontúrozása kizárólag CT-alapú morfológiai kritériumok szerint zajlott. Minden lézió esetében kiszámítottuk a májhoz és a léphez viszonyított aktivitásarányokat, valamint meghatároztuk a Krenning-pontszámot, ahol a 3–4 értékek potenciális PRRT-alkalmasságot jeleztek.

2.2.3. A prediktív modellalkotás módszertana

A szomatosztatin receptor-expresszió prediktív vizsgálatához felügyelt gépi tanulási módszereket alkalmaztunk, amelyek alkalmasak heterogén, nagyszámú klinikai, laboratóriumi és képalkotó változó együttes feldolgozására és nemlineáris összefüggések feltárására. A modellépítés döntési fa alapú algoritmusokra, elsősorban Random Forest és Extreme Gradient Boosting módszerekre épült, amelyek robusztus teljesítményük és prediktív változófontosságuk értelmezhetősége miatt széles körben alkalmazottak az orvosi predikciós modellezésben.

Az adatfeldolgozás során beteg- és léziószintű elemzés történt: léziószinten a Krenning-pontszám becslése, míg betegszinten a legkevésbé aktív lézió alapján a PRRT-alkalmasság meghatározása volt a cél. A változókat négy fő csoportba soroltuk (onkológiai, patológiai,

immunhisztokémiai és laboratóriumi paraméterek), míg a SPECT/CT-ből származó félkvantitatív jellemzők kimeneti változóként szerepeltek.

A teljes adatbázist ismételt, véletlenszerű 80/20 arányú tanító–teszt felosztással elemeztük, az osztályarány-eltolódás kezelésére a SMOTE-módszer alkalmazásával és anélkül is. A modellek teljesítményét az F1-mutató alapján hasonlítottuk össze. A prediktorok kiválasztása permutációs fontosságon alapult, amelyet többszöri futtatás és normalizálás után stabilizáltunk, majd a legfontosabb változókat klasszikus statisztikai próbákkal is ellenőriztük.

Ez a többlépcsős, validált megközelítés lehetővé tette az SSTR-expresszió klinikailag releváns prediktorainak torzítástól mentes, stabil azonosítását.

2.3. A PRRT helye a meningeomákban: preklinikai és klinika bizonyítékok

A meningeomák PRRT-jével kapcsolatos eredmények célzott, strukturált irodalomkutatáson alapulnak, amely a 2025-ig megjelent preklinikai és klinikai vizsgálatokat, valamint releváns szakmai ajánlásokat foglalja össze. Az elemzés fókuszában a betegkiválasztás, a szomatosztatin receptor-expresszió szerepe, az alkalmazott radiofarmakonok és radionuklidok, valamint a klinikai kimenetek és biztonságosság értékelése állt.

3. EREDMÉNYEK

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

3.1.1. Prediktív modellek teljesítménye

A prediktív modellezés során összesen kilenc modellt alkalmaztunk (egy lineáris és nyolc nem lineáris) lézió- és betegszinten a PRRT-alkalmasság és a Krenning-pontszám becslésére, a vizsgált paraméterek különböző kombinációival. A lineáris osztályozók alacsony teljesítményt mutattak (átlagos $F1 = 0,39$), ami a klinikai, laboratóriumi és szövettani tényezők, valamint a szomatosztatin receptor expresszió közötti nemlineáris kapcsolatokra utalt, ezért az elemzés döntési fa alapú módszerekkel folytatódott.

Léziószinten a PRRT-alkalmasság előrejelzése bizonyult a legpontosabbnak (átlagos $F1 = 0,83$), míg a Krenning-pontszám klasszifikációja valamivel alacsonyabb teljesítményt mutatott ($F1 = 0,76$). A szövettani változókat is tartalmazó modellek következetesen jobban teljesítettek, mint az ezeket nélkülöző megközelítések, és a legjobb léziószintű eredményt egy SMOTE-tal kiegészített XGBoost modell adta ($F1 = 0,94$).

Betegszinten a szövettani információk szerepe szintén meghatározó volt (átlagos $F1 = 0,77$ vs. $0,63$), és itt a random forest algoritmus bizonyult hatékonyabbnak. A legjobb

betegszintű előrejelzést egy random forest modell érte el, amely patológiai és immunhisztokémiai változók alapján 0,95-ös F1-értékkel prediktálta a PRRT-alkalmasságot. Összességében a nem lineáris modellek szignifikánsan jobb teljesítményt mutattak, és a szövettani változókat is tartalmazó megközelítések mind lézió-, mind betegszinten a legnagyobb prediktív értéket szolgáltatották (8. ábra).

3.1.2. A prediktív tényezők azonosítása és statisztikai megerősítése

A változók prediktív hozzájárulását permutációs fontossági elemzéssel értékeltük, amely lehetővé tette a lézió- és betegszintű tényezők relatív jelentőségének rangsorolását. A lézió- és betegszintű predikciós elemzések összevetése 12 olyan tényezőt azonosított, amelyek mindkét megközelítésben stabilan a legfontosabb prediktorok közé tartoztak. Ezek közé sorolható az életkor, Chromogranin-A, a Ki-67 érték, az egyes primer tumoreredetek (különösen a pancreas és a tüdő), több tumor marker (CEA, CA19-9, AFP), a CK7 immunhisztokémiai státusz, a korábbi vagy aktuális onkológiai kezelés, a nyirokcsomó-érintettség mértéke és a tumorméret.

A kiválasztott tényezők klinikai érvényességét klasszikus statisztikai próbákkal ellenőriztük. A primer tumoreredet meghatározó szerepe egyértelműen igazolódott: a jól differenciált, gasztrointesztinális — különösen pancreas-eredetű — neuroendokrin daganatok magasabb SSTR-aktivitással társultak, míg a tüdőeredetű és rosszul differenciált daganatok alacsonyabb receptorexpressziót mutattak. A korábbi onkológiai kezelés szignifikáns receptoraktivitás-csökkenéssel járt. Az immunhisztokémiai markerek közül a CK7-státusz kiemelkedő jelentőségű volt: a CK7-negatív daganatok mind lézió-, mind betegszinten magasabb SSTR-aktivitást és kedvezőbb PRRT-alkalmasságot mutattak. Ezzel összhangban a fiatalabb életkor, az alacsonyabb WHO-grádus, a kisebb tumorméret és bizonyos tumormarker-profilok is magasabb radiotracer-felvétellel társultak. Összességében az elemzések egy klinikailag jól értelmezhető, többdimenziós prediktorrendszer kialakulását igazolták, amely szerint a szomatosztatin receptor expressziót és a PRRT-alkalmasságot nem egyetlen domináns tényező, hanem több, részben független klinikai és szövettani paraméter együttes hatása alakítja.

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

3.2.1. Preklinikai bizonyítékok

A meningeomák stabil és gyakran kifejezett szomatosztatinreceptor-expressziója biológiailag megalapozza PRRT alkalmazásának lehetőségét, ugyanakkor klinikai bevezetését jelenleg korlátozott és heterogén bizonyítékok támasztják alá.

A korai sejtvonalas és állatkísérletes modelleket az utóbbi években felváltották a betegből származó, háromdimenziós spheroid rendszerek, amelyek jobban tükrözik a tumorok heterogenitását és mikrokörnyezeti sajátosságait. Ezekben a modellekben a PRRT kifejezettebb és tartósabb DNS-károsodást okozott, mint a külső besugárzás, és hatékonysága szoros összefüggést mutatott az SSTR2-expresszió mértékével.

A terápiás hatás optimalizálása érdekében intenzív kutatások zajlanak új radionuklidok és radioligandok irányába. A rézizotópokon ($^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$) és a ^{161}Tb -on alapuló rendszerek, valamint a nagy energiájú α -sugárzók ígéretes radiobiológiai tulajdonságokat mutatnak, különösen kisméretű vagy disszeminált tumorfókuszok esetén. Ezzel párhuzamosan az SSTR-antagonisták megjelenése és a farmakokinetikai módosítások a tumorabszorpció és a terápiás index további javulását vetítik előre. A PRRT hatékonyságát nemcsak a receptor–ligandum kölcsönhatás, hanem a tumor mikrokörnyezete is jelentősen befolyásolja. Preklinikai adatok szerint az epigenetikai moduláció, a hipoxia és a perfúzió befolyásolása, valamint az apoptotikus jelátviteli utak célzása fokozhatja a radioligand-felvételt és a tumorsejtek radioszenzitivitását. Ennek megfelelően a kutatások egyre inkább a kombinációs stratégiák felé tolódnak, különösen a DNS-javító mechanizmusok gátlására, a sejtciklus modulálására és a túlélési útvonalak célzására épülő megközelítések irányába.

Összességében a preklinikai eredmények azt jelzik, hogy a PRRT meningeomákban biológiailag megalapozott, de erősen kontextusfüggő terápiás lehetőség, amelynek klinikai sikeressége a receptor-expresszió, a tumor mikrokörnyezete és a megfelelő kombinációs stratégiák együttes figyelembevételén múlik.

3.2.2. Klinikai bizonyítékok

A meningeomák kezelésében alkalmazott PRRT klinikai bizonyítékai jelenleg korlátozottak, ugyanakkor egyre következetesebb tendenciát mutatnak. A publikált vizsgálatok többsége inoperábilis és/vagy sugárterápián már átesett, progrediáló betegekre terjed ki, heterogén betegcsoportokkal és eltérő terápiás protokollokkal. A leggyakrabban alkalmazott radiofarmakon a ^{177}Lu -DOTATATE, amely kedvező biztonságossági profilja miatt vált dominánssá, míg ittriumalapú készítmények és újabb fejlesztésű agonisták vagy antagonisták csak kisebb esetszámú tanulmányokban jelentek meg.

A terápiás hatékonyság értékelésében a radiológiai válasz ritkán komplett vagy részleges regresszió formájában jelentkezik, ugyanakkor a stabil betegség aránya magas. Ennek megfelelően a hat hónapos progressziómentes túlélés (PFS-6) vált a klinikai értékelés kulcsparaméterévé. A legtöbb közölt kohorszban a PFS-6 érték eléri vagy meghaladja az

ajánlások által javasolt küszöbértékeket, még erősen előkezelt populációkban is, ami klinikailag releváns betegségkontrollra utal.

A klinikai eredmények alapján a terápiás válasz összefüggést mutathat a kiindulási szomatosztatinreceptor-expresszió mértékével, a WHO-grádussal és a korábbi kezelésekkel. Az újabb kutatások a PRRT és külső sugárterápia kombinációját, az intraarteriális beadást, valamint az SSSTR-antagonisták alkalmazását vizsgálják, amelyek potenciálisan javíthatják a tumorabszorpciót és a terápiás hatékonyságot. Emellett a kvantitatív hibrid képalkotás, a dozimetria és a radiomikai megközelítések egyre fontosabb szerepet kapnak a válaszártékelés és a személyre szabott kezelés irányába történő elmozdulásban.

4. KÖVETKEZTETÉSEK

A disszertáció két, eltérő daganattípusra és módszertani megközelítésre épülő kutatást mutat be, közös szemléleti keretük azonban a szomatosztatin receptor-alapú teranosztika klinikai jelentőségének vizsgálata. Neuroendokrin daganatokban a kvantitatív SPECT/CT-alapú, többváltozós elemzés igazolta, hogy a PRRT-alkalmasság pontosabban ítéltető meg, mint hagyományos vizuális értékeléssel, és hogy a tumor differenciáltsága, egyes immunhisztokémiai jellemzők (különösen a CK7-státusz), valamint a korábbi onkológiai kezelések érdemben befolyásolják a receptorfelvételt. Meningeomák esetében a preklinikai és klinikai adatok alapján a PRRT biológiailag megalapozott, de heterogén válaszu terápiás lehetőség, ahol a kvantitatív képalkotás és az individualizált dozimetria kulcsszerepet kaphat a biztonságos alkalmazásban. Mindkét daganattípusban egyre nyilvánvalóbb, hogy a PRRT sikeressége nem pusztán a receptorpozitivitáson múlik, hanem a tumorbiológia, a heterogenitás és a személyre szabott terápiás megközelítés integrált figyelembevételén.

A disszertáció két eltérő daganattípus vizsgálatán keresztül igazolta, hogy a PRRT klinikai sikeressége nem redukálható a szomatosztatin receptor-pozitivitás pusztá jelenlétére. Neuroendokrin daganatokban a kvantitatív, léziószintű SPECT/CT-elemzés és a többváltozós predikció pontosabb betegkiválasztást tett lehetővé, míg meningeomák esetében a preklinikai és klinikai adatok azt támasztják alá, hogy a terápiás válasz alapvetően a receptorheterogenitás és a tumor biológiai sajátosságainak függvénye. Az eredmények összességében arra utalnak, hogy a PRRT jövőbeni alkalmazása mindkét daganattípusban a kvantitatív képalkotásra és a biológiailag vezérelt, személyre szabott terápiás stratégiákra épülhet.

A DISSZERTÁCIÓ TÉZISPONTJAI

T1: 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. [1]

T2: 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. [1]

T3: 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. [1]

T4: 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. [2]

T5: 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. [2]

A TÉZISPONTOK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

[1] Sipka, G., Farkas, I., Bakos, A., Maráz, A., Mikó, ZS., Czékus, T., Bukva, M., Urbán, S., Pávics, L., & Besenyi, Z. Machine Learning Uncovers Novel Predictors of Peptide Receptor Radionuclide Therapy Eligibility in Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers*, **2025**, 17(17), MTMT: 36366223, IF: 4,4 [T1,T2,T3]

[2] Sipka, G., Apro, K., Farkas, I., Bakos, A., Dobi, A., Hideghety, K., Pavics, L., Dosa, S., Radics, B., Balazsfi, M., Barzo, P., Szolikova, M., & Besenyi, Z. Radioligand Therapy in Meningiomas: Today's Evidence, Tomorrow's Possibilities. *Cancers*, **2026** 18(2), 297. MTMT: 36878461, IF: 4,4 [T4,T5]

TOVÁBBI PUBLIKÁCIÓK

[3] Bakos, A., Libor, L., Vasas, B., Apró, K., Sipka, G., Pávics, L., ... Besenyi, Z. New Horizons: The Evolution of Nuclear Medicine in the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors—A Case Report. *J. Clin. Med*, **2025**, 14(13). MTMT: 36206043

[4] Iványi, G., Christofi, A., Sipka, G., Zombori, T., Kuthi, L., Simon, A., ... Iványi, B. Radiation-Induced Synchronous Parathyroid Carcinoma and Papillary Thyroid Carcinoma: Clinical, Morphological, and Genetic Insights. *Int. J. Mol. Sci*, **2025**, 26(9). MTMT:36124343

[5] Bakos, A, Libor, L, Urbán, Sz, Géczi, T, Bukva, M, Hóhn, J, Lázár, G, Nagy, A, Farkas, I, Sipka, G, Pávics, L, Besenyi, Zs. Dynamic [99mTc]Tc-mebrofenin SPECT/CT in preoperative planning of liver resection: a prospective study. *Sci. Rep.*, **2024**, 14(1). MTMT: 35626045

[6] Besenyi, Z., Sipka, G., Farkas, I., & Bakos, A. A korszerű nukleáris medicina lehetőségei az onkológiában. *Klin. Onkol.*, **2024**, 11(2), 199–207.

[7] Farkas, I., Sipka, G., Bakos, A., Maráz, A., Bajory, Z., Mikó, Z., ... Besenyi, Zs Diagnostic value of [99m Tc]Tc-PSMA-I&S-SPECT/CT for the primary staging and restaging of prostate cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **2024**, 16. MTMT: 34534149

[8] Mikó, ZS., Varga, L., Farkas, I., Tóth, G., Apró, K., Révész, B, Sipka, G., Tompa, PG, Bakos, A, Czékus, T, Bukva, M, Pávics, L, Varga, L, Maráz, A, Besenyi, Zs. Different PSMA Radiopharmaceuticals: A Comparative Study of [18F]F-PSMA-1007, [18F]F-JK-PSMA-7, and [99mTc]Tc-PSMA-I&S in the Skeletal System. *Pharmaceuticals*, **2024**, 17(11). MTMT: 35498039

[9] Varga, L., Besenyi, Z., Paczona, V. R., Farkas, I., Urbán, S., Sipka, G., ... Maráz, A. Prostate-specific membrane antigen-based imaging for stereotactic irradiation of low-volume progressive prostate cancer: a single-center experience. *Front. Oncol*, **2023**, 13. MTMT: 34093322

[10] Urbán, S., Meyer, C., Dahlbom, M., Farkas, I., **Sipka, G.**, Besenyi, Z., ... Pávics, L. Radiation Dosimetry of 99mTc-PSMA I&S: a single-center prospective study. *J. Nucl. Med.*, **2021**, 62(8), 1075–1081. MTMT: 31869299

[11] Bakos, A., Besenyi, Z., **Sipka, G.**, Urbán, S., Hemelein, R., Kovács, L., & Pávics, L. 18F-FDG-PET/CT-vel szerzett tapasztalataink az aktív nagyérvasculitisek diagnosztikájában és differenciáldiagnózisában : Prospektív vizsgálat [F-18-FDG-PET/CT in the evaluation and differential diagnosis of active large-vessel vasculitis : A prospective study]. *Orv. Hetil.*, **2020**, 161(20), 829–838. MTMT: 31328639

[12] **Sipka, G.**, Besenyi, Z., Farkas, I., & Pávics, L. Teranosztikumok 2020-ban: Neuroendokrin tumorok [Theranostics in 2020: Neuroendocrine tumors]. *Magy. Onkol.*, **2020**, 64(2), 119–130. MTMT: 31631307

[13] Farkas, I., Besenyi, Z., Maráz, A., Bajory, Z., Palkó, A., **Sipka, G.**, & Pávics, L. Kezdeti tapasztalatok a 99mTc-PSMA-SPECT/CT-vel prosztatarákos betegekben [Initial experiences with 99m Tc-PSMA-SPECT/CT in patients with prostate cancer]. *Orv. Hetil.*, **2018**, 159(35), 1433–1440. MTMT: 3405129

[14] **Sipka, G.**, Besenyi, Z., Lengyel, Z., Bakos, A., Farkas, I., & Pávics, L. Incidentális léziók FDG-PET/CT vizsgálatokban. *Magy. Radiol.*, **2018**, 9(1).MTMT: 3416380

[15] Besenyi, Z., Hideghéty, K., Lengyel, Z., Urbán, S., Bakos, A., Farkas, I., **Sipka, G.**, Séra, T., Pávics, L. Tumortérfogat meghatározása fej-nyaki daganatokban 18F-FDG-PET/CT vizsgálattal. *Magy. Radiol.*, **2017**, 91(1), 43–55. MTMT: 3407469

KONFERENCIA ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK

[16] **Sipka, G.**, Besenyi, Z., Farkas, I., Bakos, A., Augusztin, A. K., & Pávics, L. (2019). The impact of Tc-99m-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) SPECT/CT upon the clinical management of neuroendocrine tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2019**, 46(1), S547–S547. MTMT:32484731

[17] **Sipka, G.**, Besenyi, Z., Farkas, I., Czékus, T., Mikó, Z., Bakos, A., Urbán, S., and Pávics, L. Comparison between Metastatic Neuroendocrine Tumours and Carcinomas Somatostatin Receptor Expression on 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT/CT with Immunohistochemical, Histopathological and Laboratory Parameters. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2020**, 47(1), S142–S142. MTMT:31631304

[18] **Sipka, G.**, Besenyi, Z., Bakos, A., Mikó, Z., Nagy, S., Farkas, I., ... Pávics, L. Az áttétes neuroendokrin daganatok szomatostatin receptor expressziójának összehasonlítása a radiomika módszereivel Tc-EDDA/HYNIC-TOC (tektrotyd) vizsgálatokban. In *Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXII. kongresszusa*, **2022**

MTMT AZONOSÍTÓ: 10067235