

# A $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-SPECT/CT vizsgálatok prosztatatarákban

Ph.D. értekezés

**Dr. Farkas István**

Témavezető:

**Prof. Dr. Pávics László**

és

**Dr. med. habil. Besenyi Zsuzsanna Ph.D**

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Nukleáris Medicina Intézet és Teranosztikus Központ



Fizika Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar

Szeged 2026.

## Tartalom

<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....</b>	<b>4</b>
<b>1. BEVEZETÉS .....</b>	<b>6</b>
1.1. Epidemiológiai háttér .....	6
1.2. A konvencionális képalkotó eljárások szerepe a prosztatákarcinómában .....	8
1.2.1. Primer prosztatatarák (T-staging) .....	8
1.2.2. Regionális nyirokcsomó-érintettség (N-staging).....	10
1.2.3. Távoli metasztázisok (M-staging) .....	11
1.2.4. Biokémiai relapszus .....	12
1.3. A PSMA-radiofarmakonok fejlődése: a felfedezéstől a paradigmaváltásig .....	15
1.3.1. PSMA mint strukturális célpont .....	15
1.3.2. PSMA funkció megismerése, célzott nyomjelzők.....	16
1.3.3. Urea alapú, modern PSMA inhibitorok megjelenése .....	18
<b>2. CÉLKITŰZÉS .....</b>	<b>29</b>
<b>3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....</b>	<b>30</b>
3.1. A <sup>99m</sup> Tc-PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése .....	30
3.2. A <sup>99m</sup> Tc-PSMA-I&S sugárterhelése és a biodisztribúciója .....	30
3.3. A <sup>99m</sup> Tc-PSMA-I&S-PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítményének értékelése .....	34
<b>4. EREDMÉNYEK .....</b>	<b>37</b>
4.1. A <sup>99m</sup> Tc-PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése .....	37
4.2. A <sup>99m</sup> Tc-PSMA-I&S radiofarmakon sugárterhelése és biodisztribúciója .....	39
4.2.1. Dozimetriai számítások egészséges önkéntesekben .....	40
4.2.2. Biodisztribúció prosztatatarákos betegekben .....	42
4.3. A <sup>99m</sup> Tc-PSMA-I&S-PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítménye .....	45
4.3.1. Primer prosztatatarák kimutatása, kvantitatív értékelés .....	46
4.3.2. Primer stádiummeghatározás (N, M) .....	48
4.3.3. Biokémiai relapszus és restaging.....	49
<b>5. MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>52</b>
5.1. A <sup>99m</sup> Tc-PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése .....	52
5.2. A <sup>99m</sup> Tc-PSMA-I&S dozimetria egészséges önkéntesekben .....	53
5.3. A <sup>99m</sup> Tc-PSMA-I&S biodisztribúciója prosztatatarákos betegekben.....	54
5.4. A <sup>99m</sup> Tc-PSMA-I&S- PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítménye .....	56
5.4.1. Primer prosztatákarcinóma kimutatása, kvantitatív értékelés .....	56
5.4.2. Primer stádiummeghatározás (N, M) .....	57
5.4.3. Biokémiai relapszus, restaging.....	58
5.5. Limitációk .....	60

<b>6.</b>	<b>KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK .....</b>	<b>61</b>
<b>7.</b>	<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>73</b>
9.1.	Magyar nyelvű összefoglaló.....	73
9.2.	Summary .....	75

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

<sup>111</sup> In	Indium-111
<sup>11</sup> C	Szén-11
<sup>123</sup> I	Jód-123
<sup>124</sup> I	Jód-124
<sup>125</sup> I	Jód-125
<sup>131</sup> I	Jód-131
<sup>161</sup> Tb	Terbium-161
<sup>177</sup> Lu	Lutécium-177
<sup>18</sup> F	Fluor-18
2-PMPA	2-(foszfonometil)-glutársav
<sup>225</sup> Ac	Aktínium-225
<sup>44</sup> Sc	Szkandium-44
<sup>68</sup> Ga	Gallium-68
<sup>90</sup> Y	Ittrium-90
<sup>99m</sup> Tc	Technécium-99m
ADT	Androgén-deprivációs terápia
CaPSURE	Prosztatarák stratégiai urológiai kutatási program (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor)
cDNS	Komplementer dezoxiribonukleinsav
CI	Konfidenciaintervallum
CLR	Korrekt lokalizációs ráta
CsPCa	Klinikailag szignifikáns prosztatarák
CT	Komputertomográfia (computed tomography)
CUDI	Contrast-ultrasound dispersion imaging
DNA	Dezoxiribonukleinsav
DOTA	1,4,7,10-tetraazaciklododekán-tetraecetsav
DOTAGA	1,4,7,10-tetraazaciklododekán-glutársav-triecetsav
EBRT	Külső besugárzás (external beam radiotherapy)
EDDA	Etiléndiamin-N,N'-diecetsav
EU	Európai Unió
FDA	Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (Food and Drug Administration)
FOLH1	Folate hydrolase 1 gén
GCPII	Glutamát-karboxipeptidáz II
Gy	Gray
HDR	Nagy dózis-teljesítményű brachyterápia (high dose rate)
HR	Kockázati hányados (hazard ratio)
HYNIC	Hidrazinonikotinsav
IC <sub>50</sub>	50%-os gátló koncentráció
IQR	Interkvartilis tartomány (interquartile range)
ISUP	Nemzetközi Uropatológiai Társaság (International Society of Urological Pathology)
LDR	Alacsony dózis-teljesítményű (low dose rate)
MAS3/mas3	2-merkaptacetil-(tri) szerin
mCRPC	Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák
MRI	Mágnesesrezonancia-képalkotás (magnetic resonance imaging)
mRNS	Hírvivő ribonukleinsav (mRNA)
NAA	N-acetil-aszpartát
NAAG	N-acetil-aszpartil-glutamát
NAALAD-áz	N-acetilált alfa-kapcsolt savas dipeptidáz
NCCN	Egyesült Államokbeli Nemzeti Rák Egységsszervezet (National Comprehensive Cancer Network)
OECD	Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (Organisation for Economic Co-operation and Development)
PCR	Polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)

PET	Pozitronemissziós tomográfia (positron emission tomography)
PI-RADS	Prosztata Képkalkoló Leletezési és Adatrendszer (Prostate Imaging Reporting and Data System)
PSA	Prosztata specifikus antigén (prostate specific antigen)
PSMA	Prosztataspecifikus membrán antigén (prostate specific membrane antigen)
RGS	Radiovezérelt sebészet (radioguided surgery)
RLT	Radioligand terápia
ROI	Célterület (Region of interest)
RNS	Ribonukleinsav
RT-PCR	Reverz transzkripció polimeráz láncreakció
SAAC	Egyetlen aminosav alapú kelátképző (Single amino acid chelator)
SBRT	Sztereotaxiás testbesugárzás (stereotactic body radiotherapy)
SPECT	Egyfoton-emissziós komputertomográfia (single photon emission computed tomography)
TRUH	Transzrektális ultrahang
UH	Ultrahang
UICC	Nemzetközi Rákellenes Szövetség (Union for International Cancer Control)
VOI	Céltérfogat (Volume of interest)

# 1. BEVEZETÉS

## 1.1. Epidemiológiai háttér

Napjainkra a rosszindulatú betegségek a kardiovaszkuláris okok után a második leggyakoribb halál oka tényezővé léptek elő a fejlett országok többségében, ezáltal a korai halálozás vezető okává váltak <sup>1</sup>.

Világviszonylatban évente csaknem 20 millió új daganatos megbetegedést diagnosztizálnak, és közel 10 millió beteg hal meg különböző malignómák következtében<sup>2</sup>. A rosszindulatú betegségek jelentette társadalmi teher a várható átlagos élettartam növekedésével, valamint egyes életmódbeli rizikótényezők elterjedésével várhatóan tovább emelkedik.

A daganatos betegségek Európában különösen nagy népegészségügyi jelentőséggel bírnak: a GLOBOCAN 2022 adatai szerint az összes daganatos eset mintegy negyede és a daganatos halálozások több mint 20%-a ebben a régióban következik be, miközben a világ népességének csupán 9–10%-a él itt <sup>2</sup>. Az OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) és az Európai Bizottság 2022-es egészségügyi jelentése alapján az Európai Unióban évente közel 2,7 millió új daganatos megbetegedést azonosítanak, és körülbelül 1,3 millió beteg hal meg rosszindulatú daganat következtében <sup>3</sup>.

A daganatos betegségek okozta halálozási mutatók jelentősen különböznek az egyes országokban. Az Eurostat 2025-ös „Cancer Statistics” összefoglalója szerint 2021-ben az Európai Unió tagállamain belül Máltán (198,3/100 000) és Cipruson a legalacsonyabbak daganatos halálozási ráták, míg az EU-átlag 235,4/100 000. Magyarországon ezzel szemben ugyanebben az évben 303,9/100 000 fő volt a daganatos betegségek standardizált halálozási aránya, amely a legmagasabb érték az Európai Unión belül <sup>4</sup>. A daganatos betegségek hazai terhet jól mutatja, hogy Magyarországon évente mintegy 17 000 ember hal meg rosszindulatú daganatos megbetegedés következtében, amely az összes hazai halálozás 20–26%-a <sup>4</sup>.

A prosztatarák a világ országainak több mint felében a férfiak körében leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú betegség. A GLOBOCAN 2022 becslései szerint 2022-ben világszerte közel 1,5 millió új prosztatarák- esetet regisztráltak. Világviszonylatban a prosztatarák a férfiaknál a második leggyakoribb rákos megbetegedés, Magyarországon pedig — évente mintegy 4500 új esettel — a harmadik leggyakoribb ráktípus, és egyben a harmadik leggyakoribb daganatos halálok is a légzőszervi és a vastagbél-eredetű daganatok mögött <sup>2,5</sup>.

A prosztatarák kialakulásának valószínűsége és a földrajzi vagy etnikai háttér közötti összefüggés vitatott. Több vizsgálat szerint a betegség incidenciája az észak-európai, nyugat-európai és a karibi térségben a legmagasabb, míg a legalacsonyabb Dél- és Délkelet-Ázsiában<sup>2,6</sup>. Kiemelendő, hogy a földrajzi különbségek háttérében több tényező együttes hatása áll. Ezek részben biológiai faktorok (családi anamnézis, genetikai hajlam – például BRCA-mutációk –, etnikai háttér), részben környezeti és életmódbeli ágenssek. Jelentős szerepet játszanak emellett az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés különbségei, a prosztata specifikus antigén (PSA) - alapú korai detektálás elterjedtsége, valamint a társadalmi-gazdasági tényezők, amelyek elsősorban az észlelt incidencia és a diagnóziskori stádium megoszlását befolyásolják. Bell és munkatársainak közleménye szerint ugyanakkor az autopsziás vizsgálatok eredményeit jelentős mértékben befolyásolják a módszertani különbségek is, mint például a Gleason-pontszám alkalmazása, a metszeti vastagság, az immunhisztokémiai vizsgálatok alkalmazása, illetve a mintavétel részletessége. Ezek a tényezők önmagukban akár a kimutatott prevalencia kétszeresére növekedéséhez is vezethetnek, függetlenül a vizsgált populációk valódi biológiai különbségeitől.<sup>7</sup>

A legmeghatározóbb kockázati tényező minden etnikai csoportban az életkor. Kórbonctani vizsgálatok adataiból ismert, hogy a prosztatakarcinóma előfordulása jóval gyakoribb, mint a klinikailag diagnosztizált esetek száma, és az életkor előrehaladtával gyakorisága emelkedik. Nemzetközi adatok szerint (1. táblázat) a betegség prevalenciája a 40-es évektől növekszik, időskorban pedig a legtöbb esetben kimutatható valamilyen szintű (akár klinikailag nem szignifikáns) prosztatakarcinóma<sup>7,8</sup>.

A prosztatarák prognózisának egyik legfontosabb meghatározó tényezője a diagnóziskor észlelt stádium. A lokalizált prosztatarák 5 éves relatív túlélési aránya 99-100% közé tehető, míg áttétes stádiumban ez az érték 35–50% közé csökken<sup>9,10</sup>. A túlélési esélyekben mutatkozó markáns eltérés indokoltá teszi a stádium precíz meghatározását, amely egyúttal az eredményes terápia elengedhetetlen feltétele is.

1. táblázat - A prosztatatarák előfordulási gyakorisága a világon kóronctani vizsgálatok alapján<sup>8</sup>

Életkor (év)	USA		Japán	Spanyolország	Görögország	Magyarország
	fehér férfiak	afroamerikai férfiak				
21–30	8%	8%	0%	4%	0%	0%
31–40	31%	31%	20%	9%	0%	27%
41–50	37%	43%	13%	14%	3%	20%
51–60	44%	46%	22%	24%	5%	28%
61–70	65%	70%	35%	32%	14%	44%
71–80	83%	81%	41%	33%	31%	58%
81–90	–	–	48%	–	40%	73%

## 1.2. A konvencionális képalkotó eljárások szerepe a prosztatatacarcinómában

A prosztatatarák diagnosztikájában a képalkotás hosszú időn át elsősorban az úgynevezett konvencionális eszközökre – az ultrahangra (UH), komputertomográfiára (CT), mágnesesrezonancia-képalkotásra (MRI) és csontszcintigráfiára – támaszkodott. Ezek a modalitások számos esetben megfelelőek voltak a strukturális eltérések vagy csontáttétek felismerésére, korlátaik azonban hamar nyilvánvalóvá váltak. A konvencionális képalkotás többnyire nem egy tumorspecifikus biomarker kimutatásán alapul, ami a fajlagosságot korlátozza, emellett a morfológiai méretkritériumok alatti, illetve atípusos megjelenésű elváltozások detektálása is kihívást jelent. A tumoros léziók egy része ezért csak a betegség későbbi stádiumában mutatható ki.

### 1.2.1. Primer prosztatatarák (T-staging)

A Nemzetközi Rákellenes Szövetség (UICC) a prosztatatarák klinikai T-stádiumát továbbra is a rektális digitális vizsgálat alapján határozza meg, így a TNM-rendszer jelenleg nem integrálja sem a prosztata MRI, sem más képalkotó [UH, CT, prosztataspecifikus membrán antigén-pozitronemissziós tomográfia (PSMA-PET)] vizsgálatok eredményeit<sup>11</sup>.

A transzrektális ultrahang (TRUH) a lokális stádium megítélésére csak korlátozottan alkalmas. Onur és munkatársai 3912 beteg 31 296 biopsziás mintájának elemzésével kimutatták, hogy a TRUH segítségével echogenitás alapján nem különíthetők el megbízhatóan a daganatos elváltozások. A hagyományos TRUH érzékenysége alacsony (mindössze a malignus elváltozások 11–35%-a látható „greyscale” módban), és az echoszegény léziók is csak 17–57%-ban bizonyulnak valóban malignusnak<sup>12</sup>.

A mikro-UH magasabb felbontással és nagyobb érzékenységgel rendelkezik, mint a hagyományos TRUH. Egyes szerzők szerint a diagnosztikus teljesítményük nem marad el a multiparametrikus MRI-től a klinikailag szignifikáns prosztaták kimutatásában, miközben javíthatja a hozzáférhetőséget és csökkentheti a diagnosztikai költségeket<sup>13,14</sup>. Mások felhívják a figyelmet arra, hogy a korszerű UH módszerek önmagukban nem elegendők a multiparametrikus MR kiváltására, azonban kiegészítő információt nyújtanak és hatékonyabbá tehetik a diagnosztikát<sup>15,16</sup>.

Az elasztográfia és a mikro-UH, segíti a prosztaták detektálását és javítja célzott biopsziák pontosságát, azonban Mannaerts és munkatársai biopszia-naiv férfiakon végzett prospektív vizsgálatukban azt találták, hogy a multiparametrikus MRI- és a CUDI (contrast-ultrasound dispersion imaging)-vezérelt biopsziák detektálási aránya egymással összevethető, mindkettő gyengébben teljesít a szisztematikus mintavételnél a (Gleason-score  $\geq 2$ ) prosztaták felismerésében. A multiparametrikus MRI kevesebb álpozitív eredményt ad, a CUDI pedig ígéretes módszer, ugyanakkor további kutatást igényel, mivel még nem rendelkezik széles körű, többközpontú validációval; teljesítményük pedig jelentősen függ a vizsgáló tapasztalatától, a tumor méretétől és a vizsgálati körülményektől<sup>17</sup>.

A multiparametrikus MRI a prosztaták modern diagnosztikájának egyik alappillére: a klinikailag szignifikáns prosztaták felismerésében magas érzékenységgű, és magas negatív prediktív értéke miatt alkalmas a betegség kizárására is. Moldovan és munkatársai 9613 beteg adatait feldolgozó munkájában a multiparametrikus MRI medián negatív prediktív értéke az összes daganat tekintetében 82,4% (interkvartilis tartomány IQR: 69,0–92,4%), klinikailag szignifikáns prosztata karcinóma esetén pedig 88,1% (IQR: 85,7–92,3%) volt. Egy másik 2020-ban publikált, tíz vizsgálatból és összesen 2486 biopszia-naiv beteg adatai alapján készült szisztematikus review szerint a multiparametrikus MRI a prosztaták kimutatásában 0,86-os összesített szenzitivitású (95% CI: 0,78–0,91) és 0,67-es specificitású (95% CI: 0,40–0,86). A klinikailag szignifikáns daganatok azonosítása esetében a szenzitivitás 0,94 (95% CI, 0,83–0,98), míg a specificitás 0,54 (95% CI, 0,42–0,65)<sup>18</sup>.

Az MRI segítségével nemcsak a prosztatákra gyanús eltérések azonosíthatók, hanem a célzott prosztatabiopszia tervezéséhez és a stádium megítéléséhez is érdemi információt nyújt. Prosztaták gyanúja esetén a negatív MRI-vizsgálat csökkentheti a szükségtelen mintavételek számát, míg pozitív eltérés esetén a léziók célzott (MRI-vezérelt vagy MRI-fúziós) biopsziája végezhető. A szisztematikus biopsziához képest ez a megközelítés általában növeli a klinikailag szignifikáns daganatok felismerésének arányát, és mérsékli a klinikailag nem jelentős

elváltozások túlzott diagnosztizálását.<sup>19</sup> Ugyan a PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) széleskörűen alkalmazott standardizált rendszer, az értékelők közötti egyezés továbbra is csak mérsékelt. A módszer diagnosztikai teljesítménye jelentős mértékben függ a radiológus tapasztalatától és az adott központban végzett vizsgálatok számától<sup>20</sup>.

A lokális terjedés megítélésére jelenleg az MR képalkotás jelenti a legmegbízhatóbb módszert, ugyanakkor extrakapszuláris érintettség és a seminalis vesicula-infiltráció kimutatásában továbbra is csak mérsékelt teljesítőképességű. Egy 526 beteg vizsgálati adatait magában foglaló tanulmány alapján a primer prosztaták detektálása esetében a multiparametrikus MR specificitása 0,88 (95% CI, 0,82–0,92), érzékenysége 0,74 (95% CI, 0,66–0,81) volt, a negatív prediktív értékek pedig 0,65 és 0,94 között mozogtak<sup>21</sup>. De Rooij és munkatársainak metaanalízise szerint az MRI szenzitivitása az extrakapszuláris terjedés kimutatásában 0,57, a vesicula seminalis invázió esetében 0,58, míg az összes T3 stádiumú betegség detektálásában 0,61. Az ennek megfelelő specificitási értékek rendre 0,91, 0,96 és 0,88-nak adódtak. A fenti adatokból látható, hogy az MRI megbízhatóan azonosítja azokat a betegeket, akiknél nincs extraprostatikus terjedés, de az extrakapszulárisan terjedő esetek jelentős hányadát nem észleli. A szerzők ennek megfelelően arra a következtetésre jutottak, hogy az MRI nem elég érzékeny ahhoz, hogy minden extraprostatikus növekedéssel járó tumort kimutasson<sup>22</sup>. A módszernek mindemellett jelentős az interobserver variabilitása ( $\kappa = 0.41–0.68$ )<sup>23</sup>.

### 1.2.2. Regionális nyirokcsomó-érintettség (N-staging)

A kismedencei nyirokcsomók érintettségének megítélése számos esetben továbbra is az anatómiai képalkotáson alapul. Mivel a CT és az MRI a nyirokcsomókat méret és morfológia alapján ítéli meg, teljesítményük az N stádium meghatározásában következetesen gyenge – szenzitivitásuk hozzávetőlegesen 40%<sup>24</sup> – mivel a kórosan nem nagyobb, de metasztatikusan érintett lymphoglandulák felismerése jelentősen korlátozott.

Van den Bergh és munkatársai 75 beteg bevonásával végzett prospektív vizsgálatukban mind a <sup>11</sup>C-kolin PET-CT, mind a diffúzió-súlyozott MRI esetében rendkívül alacsony betegsúlyozott érzékenységet mértek (18,9%, illetve 36,1%). A régiószintű elemzés még kedvezőtlenebb eredményt mutatott: mindkét módszer érzékenysége 10% alatt maradt. A szerzők ennek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy egyik modalitás sem alkalmas rutinszerűen a nyirokcsomó-stádium meghatározására. Külön kiemelendő, hogy a hisztopatológia által igazolt 106 érintett nyirokcsomónak képalkotó eljárásokkal csupán a töredékét azonosították<sup>25</sup>. Egy 10 tanulmányt (441 beteg) összesítő metaanalízis 49,2%-os érzékenységről és 95%-os specificitásról számolt

be, míg egy nagyobb, 47 tanulmányt és 3167 beteget felölelő elemzés a kolin PET/CT érzékenységét 0,62-nek, specificitását 0,92-nek találta <sup>26,27</sup>. Ugyan a prosztatatarák primer stádiummeghatározás során a kismedencei nyirokcsomó-metasztázisok kimutatásában a kolin PET alapú vizsgálatok következetesen magas specificitást mutatnak, szenzitivitásuk gyenge.

### 1.2.3. Távoli metasztázisok (M-staging)

A csontszcintigráfia az elmúlt negyven év során alapvető eszközként szolgált a prosztatatarák csont-metasztázisainak a diagnosztikájában. A módszer előnye, hogy segítségével a teljes vázrendszer státusza megítélhető, valamint széles körben elérhető, könnyen hozzáférhető vizsgáló-módszer. Érzékenysége 0,79 (95%CI 0,73-0,83) és specificitása 0,82 (95%CI 0,78-0,85), ami elfogadható beteg szinten. Ugyanezen értékek lézió alapon elemezve 0,59 (95% CI 0,55–0,63) és 0,75 (95% CI 0,71–0,79), mivel az eljárás nem betegspecifikus metabolikus változások megjelenítését célzó módszer, ezért gyakran a benignus elváltozások álpozitív eredményt is adhatnak<sup>28</sup>. A hagyományos planáris leképezés mellett a SPECT-vizsgálat ugyan javítja a diagnosztikus pontosságot, de a korai és kis méretű áttétek kimutathatósága korlátozott <sup>28,29</sup>.

A <sup>18</sup>F-nátrium-fluorid-PET, illetve PET/CT, szenzitivitása és specificitása magas kockázatú prosztatacarcinómában szenvedő betegeknél a metasztázisok kimutatásában páciensek szintjén rendre 96,2% (95% CI: 93,5–98,9%) és 98,5% (95% CI: 97,0–100%). Léziószinten az érzékenység 96,9% (95% CI: 95,9–98,0%), míg a specificitás 98,0% (95% CI: 97,1–98,9%)<sup>30</sup>. A jobb diagnosztikus teljesítmény mellett azonban ez a módszer hasonlóan a csontszcintigráfiához, kizárólag a csontáttétek kimutatására alkalmas <sup>31</sup>.

A kolin-PET/CT egyik fontos előnye, hogy a csontmetasztázisok relatíve korai kimutatását teszi lehetővé, mivel a fokozott mértékű tumoros sejtmembrán-szintézist jeleníti meg, szemben a hagyományos csontaffin radiofarmakonokkal, amelyek segítségével a következményesen fokozott oszteoblaszt aktivitás detektálható. Betegszintű elemzésben a kolin-PET/CT kiemelkedően magas pontosságot mutat a csontáttétek detektálásában. A rendelkezésre álló metaanalízisek alapján az összesített érzékenység 87–91%, míg a specificitás 97–99% tartományba esik <sup>28,32</sup>. Egy átfogó elemzés 0,91-es érzékenységet (95% CI: 0,83–0,96) és 0,99-es specificitást (95% CI: 0,93–1,00) igazolt, amelyet egy másik, hasonló metodikájú vizsgálat eredményei is megerősítettek (érzékenység: 0,87; specificitás: 0,99) <sup>26,27</sup>. A kolin-PET/CT ezen mutatók alapján, valamint alternatív módszer hiányában kezdetben ígéretes eszköznek tűnt. Azonban, ha figyelembe vesszük a nyirokcsomó-metasztázisok kimutatásában igazolt alacsony

szenzitivitását, megállapítható, hogy közel sem tekinthető egylépcsős, integrált teljes körű diagnosztikai eljárásnak <sup>32,33</sup>.

#### 1.2.4. Biokémiai relapszus

A prosztatatarákok nem elhanyagolható hányadában számolni kell a betegség kiújulásával. A definitív kezelést követően a betegség kiújulásának legérzékenyebb biomarkere a PSA. A szérum PSA szint emelkedés szinte minden esetben megelőzi a klinikai kiújulást és egyértelműen független prediktora a biokémiai és klinikai kimeneteknek, így alkalmas lehet a további kezelési döntések (pl. salvage terápia) megalapozására. Bár a biokémiai recidíva relatíve gyakori, az esetek kis hányadában alakul ki valódi klinikai előrehaladás (metasztázis, rák-specifikus halál) a hosszú távú követés alatt, ezért a pontos küszöbértékekkel kapcsolatban nincs egységes álláspont, ami megnehezíti a kutatási eredmények közvetlen összehasonlítását <sup>34,35</sup>. A radikális prosztatektómián átesett betegek esetében a leggyakrabban alkalmazott meghatározás a PSA  $\geq 0,2$  ng/mL (két egymást követő mérés alapján). A sugárterápiás közlemények többsége a Phoenix-definíciót (PSA-nadir + 2 ng/mL) alkalmazza <sup>36</sup>. A képet tovább árnyalja, hogy számos tanulmány összetett végpontokat alkalmaz, amelyek a biokémiai és a klinikai progressziót egyesítik. ProtecT vizsgálatban 50–69 éves, PSA-alapú szűrés alapján azonosított, klinikailag lokalizált prosztatatarákos betegeket randomizáltak aktív monitorozásra, radikális prosztatektómiára vagy definitív radioterápiára. A prosztatektómiás karba 553 beteg került. Esetükben a medián 15 éves utánkövetés során a prosztatatarák-specifikus halálozás 2,2%, a metastázisok előfordulása 4,7%, míg a klinikai progresszió aránya 10,5% volt <sup>37</sup>.

Az SPCG-4 prospektív kohorszvizsgálatban 302 beteget adatait elemezték, 24 éves medián utánkövetéssel. A teljes vizsgálati időszak alatt a betegek 63%-ánál fordult elő biokémiai relapszus. Azok körében, akiknél radikális prosztatektómiát követően az első 5 évben nem jelentkezett biokémiai kiújulás, a következő 20 évben a biokémiai relapszus valószínűsége 25% volt Gleason  $\leq 3+4$  esetén, míg 57% Gleason  $\geq 4+3$  esetén, míg metastázis-képződés valószínűsége rendre 0,8% és 17%, a prosztatatarák-specifikus pedig 0,8% és 12% volt a két csoportban <sup>38</sup>. Hoeh és munkatársai 4639, radikális prosztatektómiát követően legalább 10 évig biokémiai relapszustól mentes beteget vizsgáltak. A vizsgált populáció 5,2%-ában (n=243) alakult ki késői biokémiai relapszus, melyek közül 9,5%-ban (n=23) következett be metastatikus progresszió. Ez a teljes, legalább 10 évig relapszusmentes kohorszra vetítve megközelítőleg 0,5% <sup>39</sup>.

A PACE-B vizsgálat szolgáltatta a legközvetlenebb öt éves relapszus adatokat a sugárkezeléssel gyógyított betegekben: összehasonlították a sztereotaxiás testbesugárzást (SBRT; 36,25 Gy / 5 frakció) a konvencionális vagy hipofrakcionált radioterápiával (78 Gy / 39 frakció vagy 62 Gy / 20 frakció). Az öt éves utánkövetés során a biokémiai/klinikai relapszusmentesség aránya 94,6% volt a konvencionális radioterápiában, míg 95,8% az SBRT esetében <sup>40</sup>.

A CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) regiszter elemzése szerint 1995–2017 között 1193 primer EBRT-vel kezelt betegnél az összesített öt éves biokémiai kiújulási arány 17,4%. A kiújulás valószínűsége jelentősen különbözött (National Comprehensive Cancer Network) kockázati csoportok szerint: a tízéves utánkövetés esetében a magas kockázatú csoportban 61,5%, a köztes kockázatúban 36,4%, míg az alacsony kockázatúban 28,5% volt a relapszus aránya. A vizsgálat szerint a magas klinikai kockázat szignifikánsan összefüggött a biokémiai kiújulás valószínűségével (HR: 4,8; 95% CI: 2,5–9,2) <sup>41</sup>.

Az ultra-hipofrakcionált protonterápiával kezelt kohorszban (n = 279; 36,25 GyE / 5 frakció) az öt éves biokémiai betegségmentes túlélés a kockázati csoportok szerint a következő volt: alacsony kockázat 96,9%, kedvező köztes kockázat 91,7%, kedvezőtlen köztes kockázat 83,5%. PSA-relapszus 17 betegnél (6,1%) jelentkezett; közülük 11 esetben nyirokcsomó- vagy csontmetasztázist, 4 betegnél lokális recidívát találtak <sup>42</sup>.

Egy randomizált vizsgálat, amely az önmagában adott EBRT-t (55 Gy / 20 frakció) hasonlította össze az EBRT + nagy dóziszú (HDR) brachyterápiás boosttal (2×8,5 Gy), azt mutatta, hogy a relapszusig eltelt medián idő 137 hónap volt a kombinált kezelésnél, szemben a 82 hónappal az önálló EBRT esetén. A brachyterápiás boost 21%-os javulást eredményezett a 12 éves relapszusmentes túlélésben <sup>43</sup>.

Az alacsony dózis-teljesítményű (LDR) brachyterápia eredményeit, a 4 éves PSA-értékeket elemezték a gyógyulás előrejelzőjeként. Egy 14220 beteg adatait magában foglaló multicentrikus vizsgálat alapján (LDR brachyterápia önmagában, illetve EBRT-vel és/vagy ADT-vel kombinálva), azt találták, hogy azoknál, akiknél a 4 éves PSA  $\leq 0,2$  ng/mL volt, a relapszusmentesség aránya 98,7% (95% CI: 98,3–99,0%) volt 10 évnél, és 96,1% (95% CI: 94,8–97,2%) 15 év elteltével. A magasabb PSA-értékekhez (>0,2–0,5; >0,5–1,0; >1,0 ng/mL) fokozatosan romló betegségmentes arányok társultak <sup>44</sup>.

Egy brit, egyközpontú vizsgálat (n = 632) megerősítette ezeket az eredményeket: a 4 éves PSA  $\leq 0,2$  ng/mL esetén a 10 éves betegségmentes túlélés 97,5% (95% CI: 95,4–99,6%) volt.

Magasabb PSA-értékeknél a túlélés ebben a tanulmányban is fokozatosan csökkent: 89,0% (82,4–96,1%) >0,2–0,5 ng/mL esetén, 81,5% (70,5–94,2%) >0,5–1,0 ng/mL esetén, valamint 41,8% (29,7–58,9%) >1,0 ng/mL érték mellett. Az NCCN kockázati besorolás szerint a 10 éves betegségmentes túlélési értékek alacsony kockázatú betegeknél 93,1%, kedvező köztes kockázat esetében 92,1%, kedvezőtlen köztes kockázatnál pedig 75,9% volt <sup>44</sup>.

A GETUG-AFU 17 vizsgálat kifejezetten a radikális prosztatektómia utáni sugárkezelés időzítését vizsgálta 424 olyan férfinál, akiknél kedvezőtlen patológiai tényezők és pozitív rezekciós szél volt jelen. Az 5 éves utánkövetés során az eseménymentes túlélés 92% (95% CI: 86–95%) volt az azonnali adjuváns radioterápia esetén, míg a biokémiai relapszus esetén indított késleltetett salvage sugárkezelésnél ugyanezen érték 90% (85–94%) volt. Figyelemre méltó, hogy a salvage ágon csupán 115/212 betegnél (54%) jelentkezett biokémiai relapszus, amely további kezelés indítását tette szükségessé az utánkövetés során. A vizsgálat nem talált statisztikailag szignifikáns különbséget az eseménymentes túlélésben (HR: 0,81; 95% CI: 0,48–1,36; p = 0,42) <sup>45</sup>.

Látható, hogy a prosztatacarcinóma kimenetelének szempontjából minden kezelési típus mellett a kockázati kategória a legfontosabb prediktor. A kedvezőbb esetekben (alacsony kockázat és kedvező középsúlyos kockázat) kiváló betegség kontroll érhető el a definitív terápia típusától függetlenül. Az ötéves betegségmentes túlélés több mint 90% prosztatektómia, hagyományos sugárkezelés, SBRT, protonterápia és brachyterápia esetén egyaránt. Ezzel szemben a kedvezőtlen középsúlyos és a magas kockázatú csoportban jóval gyakoribb a kiújulás. Az irodalmi adatok szerint protonterápiával az ötéves betegségmentes túlélés 83,5%, brachyterápia esetén tízéves túlélés 75,9% <sup>46</sup>, míg EBRT mellett a tízéves biokémiai kiújulási arány 36,4% középsúlyos kockázat esetén.

A biokémiai és klinikai relapszus „szétválása” támogatja az egyénre szabott utánkövetési stratégiák alkalmazását, a patológiai jellemzők és a kezelés óta eltelt idő figyelembevételével. A legnagyobb klinikai probléma azonban nem a kiújulás felismerése, hanem annak differenciálása, hogy lokális, regionális vagy távoli metasztatikus eredetű. A szérum PSA-szint kinetikája alapján ugyan következtetni lehet arra, hogy a relapszus hátterében lokális recidíva vagy áttétképződés áll-e, ezeknek a folyamatoknak a korai, kellően specifikus kimutatása a képalkotó diagnosztika számára a közelmúltig komoly kihívást jelentett.

Ahogy a primer stádium meghatározás esetén a CT/MRI általában csak lymphadenopáthiát okozó nyirokcsomó-áttéteket képes kimutatni, a csontszcintigráfia, valamint a fluorid-PET

kizárólag a csontmetasztázisok detektálására alkalmas. A kolin-, illetve fluoro-kolin-PET/CT alacsony PSA-szint mellett gyenge detekciós rátával rendelkeznek, ami különösen problematikus, mivel a salvage kezelés hatékonysága erősen függ attól, hogy a relapszust milyen korán ismerik fel.

A fejezetben bemutatott eredmények egyértelműen jelzik, hogy a konvencionális képalkotó módszerek – bár hosszú időn át a prosztatatarák-diagnosztika alappilléreinek számítottak – számos esetben nem képesek maradéktalanul megválaszolni a klinikai döntéshozatal szempontjából legfontosabb kérdéseket. A morfológiai alapú technikák érzékenysége nem elegendő a kisméretű vagy korai elváltozások felismeréséhez, a regionális nyirokcsomó-érintettség meghatározása pedig továbbra is a diagnosztika egyik legkritikusabb és legbizonytalanabb pontja. A metastázisok detektálása – különösen alacsony PSA-szint mellett – a csontszcintigráfia és a kolin-alapú PET/CT esetében szintén számottevő korlátokba ütközik.

Ezek a hiányosságok jól példázzák azt a régóta fennálló restanciát, amely a prosztatatarák precíz stádium meghatározásával kapcsolatban az orvostudomány részéről évtizedeken át megmaradt. A klinikai igények és a hagyományos módszerek korlátai együttesen jelölték ki az utat egy új radiofarmakon-család számára, amely nem csupán új diagnosztikai lehetőséget teremtett, hanem a prosztatatarák ellátásában meghatározó teranosztikai szemléletváltást is elindított.

### 1.3. A PSMA-radiofarmakonok fejlődése: a felfedezéstől a paradigmaváltásig

A különböző radionuklidokkal jelölt PSMA ligandok valódi forradalmi áttörést hoztak a prosztatatarák nukleáris medicinai diagnosztikájában. Az első, majd második generációs monoklonális antitestektől kezdve, az antitest-fragmentumok és különböző aptamereken át, egészen a jelenleg klinikailag széles körben alkalmazott, kis molekulájú, urea-alapú PSMA inhibitorokig vezető fejlődés rögzös és komplex volt. A különböző radiofarmakonok fejlődése sokszor nem lineárisan zajlott, és számos párhuzamos kutatásra, valamint technikai innovációra volt szükség, míg létrehozták a mai korszerű PSMA radiofarmakonokat.

#### 1.3.1. PSMA mint strukturális célpont

A PSMA-t, mint a prosztatatakarcinóma szöveti biomarkerét 1987-ben fedezték fel. Horoszewicz és munkatársai humán prosztatatarákból származó, úgynevezett LNCaP (Lymph Node Carcinoma of the Prostate) sejtekkel immunizált egerekből izolálták a 7E11-C5 (más néven

capromab) monoklonális antitestet<sup>47</sup>. A szintén Horoszewicz és munkatársai által létrehozott LNCaP volt az első olyan sejtvonal, amely megtartva a jellemző biológiai tulajdonságait mind in vitro, mind in vivo az emberi prosztatárakos szövethez hasonlóan viselkedett<sup>48</sup>. Vizsgálatuk során megállapították, hogy a 7E11-C5 egy olyan antigént ismer fel, amely a normál és rosszindulatú prostata epitheliumban, valamint a prosztatárakos betegek szérumban van jelen. Eredményeik alapján a látszólag új antigén markernek számottevő klinikai potenciált jósoltak a prosztatárak diagnosztikában. A 7E11-C5 antitestet egy pendetid (glicil-tirozil(N-ε-dietilén-triamin-pentacetsav)-lizin) kelátor segítségével <sup>111</sup>Indium (<sup>111</sup>In)radionuklidhoz kapcsolva szintetizálták az első in vivo alkalmazott PSMA kimutatására alkalmas radiofarmakont<sup>47</sup>. Az 1991-ben publikált első fázis I. vizsgálati adatok előjelezték, a későbbi fázis II-III. eredmények pedig igazolták is, hogy az <sup>111</sup>In-pendetid-capromab SPECT nem kellően megbízható sem a lokális recidívák kimutatására, sem pedig a prosztatárak áttétek detektálására<sup>49-53</sup>. Annak ellenére, hogy 1996-ban az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) engedélyezte az <sup>111</sup>In-pendetid-capromab (Prostascint) alkalmazását az újonnan felfedezett magas rizikójú szövettanilag igazolt prosztatárakos betegek stádium meghatározására, valamint prosztatektómián átesett betegeknél biokémiai relapszusban, akiknél okkult metasztázis gyanúja állt fenn, ezen radiofarmakon alkalmazása mégsem terjedt el széles körben. A terápiás alkalmazásra gondoltak, azonban az antitestet felhasználva szintetizált <sup>90</sup>Yttrium-CYT-356 (7E11 immunkonjugátum) terápiás radiofarmakon fázis I-II. vizsgálata során nem tapasztaltak mérhető klinikai javulást a betegekben, a kezelés jelentős hematológiai toxicitással is járt<sup>54,55</sup>.

### 1.3.2. PSMA funkció megismerése, célzott nyomjelzők

A hatékonyabb radiofarmakonok kifejlesztéséhez elengedhetetlen volt a PSMA szerkezetének és funkciójának pontosabb megismerése. A 7E11-C5 antitestet felhasználva Israeli és munkatársai klónozták és szekvenálták a PSMA-t kódoló komplementer DNS-t<sup>56</sup>. Megállapították, hogy az általuk meghatározott szekvencia egy 2-es típusú transzmembránfehérjét kódol, ami részben homológ a transferrin receptorral; expresszióját szteroid hormonok modulálják, így (a PSA-val ellentétben) mind az 5-alfa-dihidrotesztoszteron, mind a tesztoszteron 8-10-szeres, illetve 3-4-szeres csökkenést okoz a PSMA kifejeződésében az LNCaP sejtekben. Az egészséges és rosszindulatú prostata szövet is következetesen magas, a jóindulatú prostata hiperpláziában pedig heterogén, valamint eseteként hiányzó PSMA-expressziót figyeltek meg. A későbbiekben igazolták, hogy a PSMA túlnyomórészt a prostatában expresszálódik, de jelen van az agyban, a nyálmirigyben és a

vékonybélben is <sup>57</sup>. S.L. Su és munkatársai a PSMA hírvivő ribonukleinsav (mRNS) expresszióját vizsgálta a normál prosztatában reverz transzkripció polimeráz láncreakció (PCR) segítségével. Munkájuk eredményeként vált ismertté egy a korábbi PSMA formától eltérő, a normál prosztatában alternatív splicing révén létrejövő PSM' variáns. A PSM' komplementer dezoxiribonukleinsavból (cDNS) hiányzik egy 266 nukleotidos régió, mely tartalmazza a translációs iniciációs kodont és a feltételezett PSM transzmembrán domént. Igazolták, hogy a LNCaP sejtekben a PSMA, a normális humán prosztataszövetben a PSM' a domináns forma, benignus prosztata hipertrófia mintákban pedig mindkét változat nagyjából azonos mértékben expresszálódik <sup>57</sup>.

A korábbiakban ismertetett capromab alacsony diagnosztikus és terápiás teljesítményre Troyer és munkatársai szolgáltatottak lehetséges magyarázatot: feltérképezték, hogy a 7E11-C5-3 epitóp egy hat aminosavból álló minimálisan reaktív peptid, ami csak korlátozottan hozzáférhető az antitest számára, így csupán a sérült, nekrotizált sejteket, illetve szöveteket képes jó hatásfokkal jelölni <sup>58,59</sup>.

Ezt kiküszöbölendő újabb antitesteket (J591, J415, J533 és E99) fejlesztettek ki, melyek a PSMA extracelluláris doménjéhez kapcsolódnak <sup>60-62</sup>. Ezen antitestek vizsgálata során állapították meg, hogy a viabilis LNCaP sejtek kltrin burkos vezikulum segítségével internalizálják ezeket az antitesteket, majd azok endoszómákban halmozódnak fel. Megfigyelték azt is, hogy a PSMA, mint transzmembránfehérje endocitózis révén folyamatosan bejut a sejtbe külső tényezőktől függetlenül, az anti-PSMA antitestek pedig többszörösére képesek növelni a PSMA internalizációjának sebességét. Ezzel a megállapítással olyan új terápiás módszerek kifejlesztését vetítették előre, melyekkel különböző radionuklidokat lehet célzottan a prosztatarák sejtekbe juttatni <sup>63</sup>.

A későbbiekben a humanizált J591 IgG monoklonális antitest bizonyult a legígéretesebb jelöltnek, melyet humán vizsgálatokban is alkalmaztak. Két független, I. fázisú radioimmunterápiás vizsgálatot végeztek metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztatarákban (mCRPC) szenvedő betegeknél. A J591 monoklonális antitesthez DOTA-kelátoron keresztül <sup>90</sup>Y, illetve <sup>177</sup>Lutécium (<sup>177</sup>Lu) radionuklidokat kapcsoltak. Ezek a vizsgálatok előzetes bizonyítékot szolgáltatottak az effektív tumorellenes hatásra <sup>64,65</sup>. A <sup>177</sup>Lu az <sup>90</sup>Y-nél rövidebb hatótávolságú β-részecske (átlagosan 0,25 mm vs. 2,7 mm) mellett γ- fotont is emittál, ezáltal alacsonyabb a myelotoxicitása és a beadott radiógyógyszer leképezhető gamma kamerával. Az extracelluláris domént célzó antitestek hatékonyabbnak bizonyultak a capromabnál <sup>66-68</sup>. Az

elmúlt időszakban újabb terápiás készítmények (pl.: <sup>225</sup>Aktínium- 225- J591) is megjelentek, melyek klinikai alkalmazása még vizsgálatok tárgyát képezik <sup>69</sup>.

A sikerek ellenére az antitest alapú radiofarmakonok a molekula relatív nagy méretéből (~150 kDa) több, teranosztikus aspektusból kedvezőtlen tulajdonság következik. Specifikus szöveti penetrációjuk viszonylag lassú, clearance-ük alacsony, ezért a képződés során az optimális tumor-testhátér arányt csak napokkal a beadást követően érik el <sup>70</sup>, valamint az egészséges szöveteket a kívánatosnál magasabb mértékű sugárterhelés éri. A J591 radioimmun-terápiák során a dóziskorlátozó mellékhatás a myeloszuppresszió volt <sup>64,65,67,71</sup>.

A monoklonális antitestek farmakokinetikai tulajdonságainak javítására irányuló törekvések következő lépcsőfokát a kisebb (~80-15 kDa) méretű antitest-fragmentumok (mini, illetve nanotestek) kifejlesztése jelentették, amelyek gyorsabban eléri a tumoros szöveteket, valamint a plazma eliminációjuk is gyorsabb <sup>72-75</sup>. Az antitest alapú (radio-)farmakonok esetében fontos megemlíteni „binding site barrier” jelenséget. Lényege, hogy az antitestek nagy affinitással kötődnek sejt felszíni célponthoz és arról nehezen disszociálnak, ennek eredményeként felszíni telítettséget okoznak, ami „gátat” képez és megakadályozza, hogy a farmakon megfelelő mennyiségben bejusson a célszövetekbe. Ez a jelenség elsősorban a terápiás készítményeknél fontos, ugyanis a nagy affinitású kötődés -különösen nagy méretű molekulák esetében- paradox módon a terápiás hatékonyság csökkenéséhez vezethet. A fenomén létezését régebb óta feltételezték, de a hipotézist tényszerűen igazolni 1992-ben Juweidnek és munkatársainak sikerült <sup>76</sup>.

A PSMA-t célzó farmakonok egy másik csoportja a nanotesteknél is kisebb aptamerek. Ezek rövid, mesterségesen előállított DNS-, RNS- vagy peptidláncok, amelyek specifikus háromdimenziós szerkezetük révén nagy affinitással és specificitással képesek célpontokhoz kötődni. A gyors és hatékony aptamer-szelekció módszertani alapjai 1990 óta ismertek. Előnyük, hogy nem immunogének, és általánosságban kedvező szöveti penetrációval rendelkeznek <sup>77,78</sup>. Bár PSMA-t célzó aptamerek is léteznek, klinikai alkalmazásuk jelenleg nem terjedt el <sup>79</sup>.

### 1.3.3. Urea alapú, modern PSMA inhibitorok megjelenése

A napjainkban alkalmazott, a korábbi farmakonok hiányosságait kiküszöbölő kismolekulájú magas specificitású inhibitorok kifejlesztéséhez a glutamát-karboxipeptidáz-II (GCPII), más néven PSMA pontos szerkezeti felépítésén kívül elengedhetetlenül szükség volt az enzimatis funkciójának megismerése is.

Az N-acetil-aszpartil-glutamát (NAAG) központi idegrendszeri excitatorikus hatását vizsgálva Riveros és Orrego 1984-es közleményében utaltak az NAAG hidroláz aktivitásra, mely során N-acetil-aszpartát (NAA) és glutamát képződik a NAAG-ból; később Robinson és Blakely szolgáltatott közvetlen bizonyítékot az enzim központi idegrendszeri jelenlétére, amit NAALAD-áznak neveztek el, utalva ezzel az enzim funkciójára<sup>80-82</sup>. Az ezt követő évtizedben a peptid pontosabb karakterizálása, lokalizálása, génszekvencia és fehérjeszerkezet-analízise révén vált ismertté, a központi idegrendszeren kívüli expressziója, valamint igazolódott, hogy egy többfunkciós enzim, mivel a NAAG-hidroláz aktivitás mellett folát-hidroláz aktivitással is rendelkezik<sup>83-87</sup>. Csupán ezt követően bizonyosodott be, hogy a GCPII-t (más néven NAALAD-áz-t) és a prosztatában található PSMA-t ugyanazon gén, a (folát-hidroláz-1) FOLH1 kódolja. Ugyan a különböző izoformák a szubsztrát-specifikusság és a sejtszintű lokalizáció tekintetében némileg különböznek (a GCPII-nek csak membránhoz kötött formája van, míg a PSMA a sejtmembránban és a citoszolban egyaránt megtalálható), a PSMA és a NAALAD-áz enzim funkcionálisan és szerkezetileg szorosan összefügg, míg a folát-hidroláz szerkezetileg szintén hasonló, de nem rendelkezik teljes extracelluláris katalitikus doménnel és elsősorban nem a glutamát, hanem a folsav-anyagcserében vesz részt<sup>88,89</sup>. A génszekvencia egyezésének felismerése teremtette meg a terminológiai konszolidációt, és alapozta meg a GCPII-vel kapcsolatos további interdiszciplináris kutatásokat. Ebből érthetővé válik az is, hogy a szakirodalomban több, eltérő elnevezés maradt használatban (PSMA, GCPII, NAALAD-áz, folát-hidroláz/FOLH1), részben a szöveti expressziós sajátosságok, részben a funkcionális vizsgálati megközelítések különbségei miatt.

A NAALAD-áz egy cinkfüggő metallopeptidáz, melynek kettős szerepe van: az egyik a NAAG neurotranszmitter-aktivitásának megszüntetése, a másik a glutamát felszabadítása, ami különböző (ionotróp és metabotróp) glutamát-receptorokon keresztül fejti ki hatását<sup>85,90</sup>. A glutamát-receptorok túlzott aktivációja, illetve azon sejt-mechanizmusok zavara, amelyek védelmet nyújtanak a receptor-aktiváció káros hatásaival szemben számos neurológiai rendellenesség patogenezisében játszanak szerepet<sup>91-95</sup>. A GCPII inhibitorok, a glutamát felszabadulás gátlása révén, mint potenciális neuroprotektív hatású gyógyszerek kerültek az érdeklődés középpontjába. A számos különböző vizsgált inibitor közül az első, legkézenfekvőbb vegyületcsoport a NAAG analógok voltak, melyek ugyan a terápiás hatékonyság vizsgálatáig nem jutottak el, a velük végzett kísérletek során igazolták, hogy egy terminális glutamát oldallánc nélkülözhetetlen az enzimhez való erős kötődéshez<sup>90,96-98</sup>.

Az első hatékony GCPII inhibitor, egy foszfonát származék, a 2-(foszfonometil)-glutársav (2-PMPA) volt, amely nagy affinitással és kellő szelektivitással képes kötődni a PSMA aktív helyéhez. A foszfonát (-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) - és foszfinát (-P(O)H<sub>2</sub>) alapú vegyületek azonban a funkciócsoportjuk poláros jellegéből adódóan központi idegrendszeri hasznosulása alacsony volt<sup>99-101</sup>. Ezt a hiányosságot az inhibitorok egy másik csoportjába tartozó tiol származékok küszöbölték ki, melyek szulfhidril (-SH) funkciócsoportja képes erősen kötődni a metalloproteázok aktív helyén található - a PSMA esetében cink- fémionokhoz-, mindemellett, mivel kevésbé poláros jellegűek a központi idegrendszeri alkalmazás tekintetében, magasabb fokú penetrációval rendelkeznek<sup>102</sup>. Az optimálisabb karakterisztika ellenére azonban a preklinikai vizsgálatok során nem kívánt immunválaszt és toxicitást figyeltek meg, melyet feltehetően nem a farmakológiai hatás, hanem a reaktív -SH csoport okozhatott.

A PSMA inhibitorok legszélesebb körben vizsgált és elterjedt osztályát a karbamid-glutamát vegyületek alkotják. Kozikowski és munkatársai, a NAAG szerkezetéből kiindulva egy kettős hatású, potenciális neuroprotektív farmakont szintetizáltak, mely metabotróp glutamát receptor (mGluR3) szelektív agonista, valamint a GCPII inhibitor hatással is rendelkezik<sup>103</sup>. Ebből a kiinduló vegyületből a foszfinil vázat (H<sub>2</sub>P(O)(OH)CH<sub>2</sub>) egy karbamid-csoporttal helyettesítették. Az új, viszonylag egyszerűen előállítható származékok hatékony inhibitorok bizonyultak és új utat nyitottak meg a különböző ligandok racionális tervezésében<sup>103,104</sup>. Annak ellenére, hogy a karbamid-glutamát PSMA inhibitorok (elsősorban a GCPII gátlásán keresztül) potenciális neuroprotektív hatással rendelkeznek, ezirányú klinikai alkalmazásukra napjainkig még nem került sor.

#### 1.3.3.1. PSMA-PET ligandok

Az első PET-leképezésre alkalmas kis molekulájú PSMA-inhibitor a Metil-N-[N-[(S)-1,3-dicarboxipropil]-karbamoil]-S-methyl-L-cisztein-glutamát-karbamid (<sup>11</sup>C-MCG más néven <sup>11</sup>C-DCMC volt<sup>105</sup>, amit nem sokkal később a N-[(S)-1,3-dicarboxipropil]-karbamoil]-S-3-jód-tirozin (<sup>125</sup>I-DCIT) követett. LNCaP xenograft modellekben Foss és munkatársai igazolták, hogy a kis molekulatömegű PSMA-inhibitorok hatékonyan alkalmazhatók a PSMA-alapú képalkotásra<sup>106</sup>. Gyakorlati okokból ekkor a vizsgálatban még <sup>125</sup>I izotópot használtak, de a molekulában klinikai aspektusból jelentősebb 123-as, 124-es vagy akár 131-es tömegszámú jód izotóp is alkalmazható. A PET képalkotás szempontjából optimális <sup>18</sup>F-ral jelölt első PSMA inhibitor szintén egy cisztein-glutamát-karbamid származék. Az N-[N-[(S)-1,3-dicarboxipropil]-karbamoil]-4-(<sup>18</sup>F)-fluorobenzil-L-cisztein (<sup>18</sup>F-DCFBC), a kezdeti eredmények alapján a korábbi antitest alapú capromabnál csaknem hétszer jobb tumor-háttér

arányal rendelkeznek, ezáltal a  $^{18}\text{F}$ -DCFBC-PET egyértelműen hatékonyabbnak ígérkezett a konvencionális képalkotó módszereknél <sup>107,108</sup>. Hátránya, hogy erősen kötődik a szérumfehérjékhez, ami hosszú vérbeli eliminációs időt eredményez, ez pedig csökkentheti a módszer érzékenységét <sup>107,109,110</sup>.

A 2-(3-{1-karboxi-5-[(6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-piridin-3-karbonil)-amino]-pentil}-ureido)-pentándisav, közismert nevén  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL rövidebb plazmafelezési idővel rendelkezik, és lényegesen nagyobb a kötődési affinitása PSMA-hoz <sup>111</sup>. A pozitív kezdeti eredményeket követően számos vizsgálat igazolta a  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET klinikai hasznát. A  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL (Piflufolastat) FDA-engedélyét az OSPREY és a CONDOR vizsgálatok alapozták meg, amelyek kifejezetten a magas kockázatú primer prosztaták stagingjében, valamint a biokémiai relapszus kimutatásában igazolták a tracer magas diagnosztikus értékét. Ezek a II-III fázis prospektív multicenter vizsgálatok a  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL-PET/CT diagnosztikai teljesítményét vizsgálták magas rizikójú primer prosztaták és biokémiai relapszusban szenvedő beteg esetében. Az OSPREY vizsgálatban az áttétes kismencedei nyirokcsomók kimutatására primer prosztatákos betegekben (n=268) a medián specificitás 97,9% (95% CI: 94,5%-99,4%), a medián szenzitivitás 40,3% (28,1%-52,5%) volt, 86,7%-os (69,7%-95,3%) medián pozitív prediktív, valamint 83,2%-os (78,2%-88,1%) medián negatív prediktív értékek mellett. Mivel a vizsgálatban referenciaként a szövettani specimeneket vették alapul, ezért a kis méretű, akár mikroszkópos áttétek magyarázhatják az álnegatív eseteket. Biokémiai relapszus (n=112) fennállása esetén (11,3 ng/ml medián PSA szint mellett) a prosztatán kívüli léziók kimutatására a medián szenzitivitás 95,8% (87,8%-99,0%), a pozitív prediktív érték 81,9% (73,7%-90,2%) volt<sup>112</sup>. A CONDOR vizsgálatban (n=208) biokémiai relapszusban, 0,8 ng/ml medián PSA érték mellett, végeztek  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL-PET/CT vizsgálatot. A korrekt lokalizációs ráta (CLR), a helyesen azonosított elváltozás és az összes pozitív elváltozás hányadosa 84,8%-87,0% volt. A PSMA-PET/CT eredménye a betegek közel 64%-ában módosította potenciálisan a tervezett kezelést <sup>113</sup>. A fenti két vizsgálat bizonyította, hogy a  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL-PET/CT hatékonyan alkalmazható a magas rizikójú betegek primer stádiummeghatározására és biokémiai relapszusban az esetleges áttétek kimutatására akár alacsony szérum PSA értékek esetén is.

A halogénezett PSMA radiofarmakonok közül megemlíthető még a  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 egy újabb PSMA-ligandum, amely in vitro és in vivo vizsgálatokban egyaránt hatékony kötődést és internalizációt, valamint magas, specifikus tumorfelvételt mutat. A PSMA-617-hez hasonló farmakofórja következtében kémiai felépítése és in vivo biodisztribúciója is nagymértékben összevethető, ezért a  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 közel ideális teranosztikus párjának tekinthető. A többi

PSMA-ligandumtól eltérően kiválasztása szinte kizárólag hepatobiliáris úton történik, ami bizonyos esetekben előnyt jelenthet a kismedencei recidívák és a nyirokcsomó-metasztázisok megítélésében a vizeletaktivitás zavaró hatásának csökkentése révén<sup>114</sup>. A <sup>18</sup>F-PSMA-1007 diagnosztikus teljesítményét több prospektív vizsgálat is igazolta. Biokémiai relapszus esetén összesen 190 beteg bevonásával készült vizsgálatban az összesített korrekt detekciós arány 82% volt, szemben az <sup>18</sup>F-fluorokolin 65%-os értékével ( $P < 0,0001$ ). A PSMA-PET/CT az esetek 89,2%-ában vezetett pontosabb diagnózishoz, klinikai döntéshozatalra gyakorolt hatás tekintetében az esetek 54,8%-ában felülmúlta a fluorokolin-PET-et. A szenzitivitás szignifikánsan magasabb volt PSMA-1007 esetén (84,6% vs. 68,6%). Alacsony PSA-értékek mellett is egyértelmű előny volt megfigyelhető.  $PSA \leq 1$  ng/ml esetén a detekciós arány PSMA-1007 alkalmazásával 61,8% volt, míg fluorokolinnal csak 39,5%. A PSMA-1007 már  $PSA \leq 0,3$  ng/ml-nél elérte az 51,6%-os kimutatási arányt, ezzel szemben a fluorokolin ugyanezt az értéket csak  $PSA \leq 2,2$  ng/ml felett érte el.<sup>115,116</sup> Primer staging során, 99 beteg vizsgálata alapján, ahol a szövettani minta szolgált referenciaként, a betegszintű szenzitivitás 53,3%, a specificitás 89,9%, a pozitív prediktív érték 69,6%, míg a negatív prediktív érték 81,6% volt<sup>117</sup>.

A halogénezett karbamid-glutamát alapú kismolekulájú ligandumok mellett fontos megemlíteni azokat a ciklotron termékekkel szemben potenciális alternatívát kínáló PET leképezésre alkalmas radiofarmakonokat is, amelyek a felhasználás helyén <sup>68</sup>Germánium/<sup>68</sup>Gallium generátor segítségével állíthatók elő. A fémkomplexet és „linkert” tartalmazó molekula a radiohalogénezett ligandoknál lényegesen nagyobb méretű, amely ezért a kelátor-linker szerkezet a kötődés szempontjából kritikus. Az egyik leggyakrabban alkalmazott komplex képző a tetraazaciklododekán-tetraecetsav (DOTA, „tetraxetán”). A korai <sup>68</sup>Ga-jelölt PSMA-inhibitorokhoz – a [<sup>68</sup>Ga]3 és a [<sup>68</sup>Ga]6 – is s DOTA-t használták, és elsősorban a kelátor és a Lys-urea-Glu farmakofór közötti linker felépítésében különböztek. Mivel az S1' kötőzseb szerkezete szigorúan meghatározott, a linker módosítása a legkézenfekvőbb lehetőség a farmakokinetikai tulajdonságok optimalizálására. A kezdeti eredményekből kiderült, hogy a linker szerepe meghatározó, mert befolyásolja a <sup>68</sup>Ga-kelátkomplex térbeli orientációját az enzim aktív centrumához képest, és ezáltal a kötődés hatékonyságát.<sup>118</sup>

Diagnosztikai szempontból azonban nem a DOTA-komplekképzőt alkalmazó korai ligandumok váltak meghatározóvá. Eder és munkatársai egy másik kelátort, a HBED-CC-t alkalmazták, a komplex képző megválasztása nem pusztán a radiokémiai stabilitást, hanem a ligandum in vivo viselkedését is érdemben befolyásolja (pl. PSMA-kötődés, internalizáció, biodisztribúció és clearance). A HBED-CC-t nem csupán kelátorként, hanem lipofil oldalláncként is integrálták a

klasszikus Glu–NH–CO–NH–Lys farmakofór szerkezetébe, ami a molekula biológiai viselkedését is kedvezően módosítja.

Preklinikai adataik alapján a  $^{68}\text{Ga}$ –HBED-CC-vel jelölt ligandum a megfelelő DOTA-analóghoz képest kedvezőbb biológiai profilt mutatott: PSMA-pozitív modellekben nagyobb specificitás és fokozott tumor-internalizáció volt megfigyelhető, miközben gyors vér- és szöveti clearance, valamint alacsony májaktivitás és kifejezetten szelektív tumorfelvételt tapasztaltak, ami összességében a PET-képkalkotás szempontjából lényeges tumor–háttér arány javulásához vezetett.<sup>119,120</sup> A későbbiekben a HBED-CC-vel előállított konjugátum terjedt el szélesebb körben; a szakirodalomban több elnevezéssel szerepel (HBED, HBED-CC, PSMA-HBED), ugyanakkor a leggyakrabban használt név a PSMA-11. A módszer humán PET-képkalkotásban történő első alkalmazásáról Afshar és munkatársai számoltak be, a prosztatatarák diagnosztikájában.<sup>121</sup> A Pro-PSMA egy prospektív randomizált multicenter fázis III. vizsgálat volt, melyben a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET-et hasonlították össze a konvencionális képkalkotó eljárásokkal. Összesen 302 újonnan felfedezett, szövettannal igazolt prosztatatarákos férfi beteget vontak be, akik közül 152 esetében konvencionális képkalkotókkal (CT és csontszcintigráfia) végezték a stádiummeghatározást, míg 150 esetében PSMA-PET/CT készült. A PSMA-PET/CT 27%-kal volt pontosabb a konvencionális képkalkotó módszereknél (92% vs. 65%), lényegesen kevesebb bizonytalan eredményt adott (7% vs. 26%), valamint nagyobb mértékben befolyásolta a tervezett kezelést<sup>122</sup>. A kedvező tapasztalatok alapján ez a tracer – amelyet az FDA 2020-ban engedélyezett – napjainkra a legelterjedtebb PSMA-radiofarmakonná vált a prosztatatarák vizsgálatában. A PSMA PET elsődleges klinikai indikációja ugyan jelenleg nem a primer prostatadaganat kimutatása, a 2021-ben publikált „PRIMARY” vizsgálat volt az első olyan tanulmány, amely szisztematikusan értékelte a PSMA PET diagnosztikus hozzáadott értékét az MRI-hez képest és azóta is referenciaként szolgál ebből az aspektusból. A prospektív, multicentrikus II. fázisú vizsgálatba 296 férfit vontak be, akiknél prosztatatarák gyanúja állt fent és korábban nem történt biopszia vagy MRI. Közülük 291 betegnél végeztek multiparametrikus MRI-t, kismencedei PSMA PET-vizsgálatot és szisztematikusan, illetve célzott transzperineális biopsziát. A betegek 56%-ában (n = 162) igazolódott klinikailag szignifikáns prosztatatarák (csPCa). A betegek 67%-ánál PI-RADS 3–5 besorolású elváltozást észleltek, míg 73%-uk bizonyult PSMA-pozitívnak, és 81%-uknál volt pozitív a kombinált PSMA PET + MRI vizsgálat. A PSMA PET és MRI együttes alkalmazása szignifikánsan javította a negatív prediktív értéket az MRI önmagában történő alkalmazásához képest (91% vs. 72%, p < 0,001). A szenzitivitás szintén emelkedett (97% vs. 83%, p < 0,001), ugyanakkor a specificitás csökkent

(40% vs. 53%,  $p = 0,011$ ). Összesen öt csPCa maradt észrevétlen a kombinált képalkotás mellett (négy ISUP 2 és egy ISUP 3). A teljes populáció 19%-a (56/291) volt PSMA + MRI negatív — ezen belül a PI-RADS 2–3 csoport 38%-a —, akik potenciálisan elkerülhették volna a biopsziát. Ugyanakkor a csPCa késleltetett felismerésének kockázatát jelentette 3,1%-ban (5/162), illetve a teljes populációra vetítve 1,7%-ban (5/291) <sup>123</sup>.

A tracerek kémiai tulajdonságai meghatározzák azok terápiás alkalmazhatóságának korlátait is. Különös jelentősége van ennek teranosztikai aspektusból, ezért fontos megjegyezni, hogy bár a HBED-CC kiváló komplexképző tulajdonságokkal rendelkezik <sup>68</sup>Ga esetén, ezáltal kedvező diagnosztikus teljesítményt biztosít, nem alkalmas stabil komplexek képzésére a leggyakrabban alkalmazott terápiás radionuklidokkal, mint a <sup>177</sup>Lu vagy a <sup>225</sup>Ac. A PSMA-617 a Lys-urea-Glu farmakofórt megtartva DOTA kelátorral és egy naftalin-alapú linkerrel rendelkezik. Ennek köszönhetően a ligandum teranosztikus szempontból kedvező, mivel diagnosztikus célra (pl. <sup>68</sup>Ga, <sup>44</sup>Szkandium, <sup>111</sup>In) és terápiás alkalmazásra (pl. <sup>177</sup>Lu, <sup>225</sup>Ac, <sup>90</sup>Y) is jelölhető. Kedvező biodisztribúciós profilja alapján, valamint a korai klinikai vizsgálatok eredményei szerint alkalmas endoradioterápiás alkalmazásra, és ígéretesnek bizonyult metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatákban <sup>124–129</sup>.

2015-ben Weineisen és munkatársai publikálták a PSMA I&T („imaging and therapy”) nevű PSMA-inhibitor szintézisét, amelyet kifejezetten <sup>68</sup>Ga-alapú PET-képalkotásra és <sup>177</sup>Lu-alapú endoradioterápiára fejlesztettek. A DOTAGA-kelátor alkalmazása gyors és nagy hozamú <sup>68</sup>Ga- és <sup>177</sup>Lu-jelölést tett lehetővé, miközben in vitro (LNCaP modellen) nanomólos PSMA-affinitást, PSMA-specifikus sejtfelvételt és hatékony internalizációt igazoltak. A molekulában alkalmazott D-aminosav-tartalmú peptid-linker a metabolikus stabilitást, míg a linkerben végrehajtott D-Fenilalanin, 3-jodo-D-Tirozin módosítás az affinitást és az internalizációt segítette elő. Az ígéretes preklinikai adatok után a humán <sup>68</sup>Ga-PSMA I&T PET/CT vizsgálat során nyirokcsomó-, máj- és csontmetasztázisok is magas kontraszttal ábrázolódtak. <sup>177</sup>Lu-jelzett formában két mCRPC betegben végzett kezdeti RLT biztonságosnak bizonyult, és kedvező kezdeti terápiás hatás jeleit mutatta, ami későbbi, nagyobb esetszámú prospektív vizsgálatok alapját képezték <sup>130–132</sup>.

### 1.3.3.2. <sup>99m</sup>Tc-PSMA ligandok

A PET radiofarmakonok gyors fejlődésével és klinikai elterjedésével szemben a  $\gamma$ -sugárzó PSMA- radiofarmakonokkal kapcsolatban lényegesen kevesebb tapasztalat áll rendelkezésre. A korábban említett <sup>125</sup>I-DCIT elsősorban preklinikai „proof-of-concept” vizsgálatokban

igazolták, hogy a kis molekulájú PSMA-ligandumok alkalmasak a PSMA-expresszió in vivo kimutatására <sup>106</sup>. Ezt követően a Molecular Insight Pharmaceuticals által fejlesztett <sup>123</sup>I-MIP-1072 és <sup>123</sup>I-MIP-1095 jelentették az első, klinikailag is alkalmazott PSMA-célzó ligandumokat. Humán vizsgálatokban mindkét tracer gyors és specifikus halmozódást mutatott prosztatarákos léziókban, beleértve a csont- és lágyszövet-metasztázisokat is. A tracer felvétel már az injekciót követő egy órán belül kimutatható volt, és a későbbi felvételeken a tumor–háttér arány tovább javult. Az eredmények igazolták, hogy a PSMA nemcsak diagnosztikai célpontként alkalmazható, hanem megfelelő izotópválasztás mellett akár terasztikumként (<sup>131</sup>I-alapú) is beválhat <sup>133</sup>.

A radiojód használatának korlátai – elsősorban a kevésbé kedvező fizikai tulajdonságok és a korlátozott klinikai hozzáférhetőség – azonban hamar felvetették egy technécium alapú PSMA-tracer kifejlesztésének igényét. A <sup>99m</sup>Tc kedvező fizikai jellemzői (6 órás felezési idő, alacsony sugárterhelés, széles körű elérhetőség) miatt ideális radionuklidnak bizonyult a SPECT-alapú PSMA-képzéshoz.

A MIP-1404 és MIP-1405 vegyületek, szintén a Glu–urea–Lys farmakoforra épültek, de eltérő kelátorrendszerrel és linkerszerkezettel rendelkeztek. Preklinikai vizsgálatok alapján különösen a <sup>99m</sup>Tc-MIP-1404 (későbbi nevén Trofolostat) mutatott kedvező farmakokinetikai tulajdonságokat: gyors vérplazma-clearance, alacsony nem specifikus felvétel és kiváló tumor–háttér arány jellemezte <sup>134</sup>.

Klinikai vizsgálatokban a tracer alkalmasnak bizonyult primer tumorok, nyirokcsomó-áttétek és csontmetasztázisok kimutatására, több esetben a hagyományos csontszcintigráfiát meghaladó érzékenységgel. A fázis I–II vizsgálatok eredményei alapján a <sup>99m</sup>Tc-MIP-1404 lett az első kis molekulájú PSMA radiofarmakon, amely fázis III klinikai vizsgálatig jutott, és ezzel mérföldkövet jelentett a PSMA-alapú SPECT-képzés fejlődésében <sup>135</sup>.

A farmakon hátránya ugyanakkor, hogy az alkalmazott SAAC (single amino acid chelator) miatt a radiojelölés technikailag összetettebb és több lépésből áll, mivel a stabil komplex kialakulásához előzetesen [<sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> trikarbonil mag képzése szükséges, ami a hagyományos pertechnetát-alapú jelölésekhez képest időigényesebb, valamint speciális reagenseket és tisztítási lépéseket igényel.

A hátrányt a HYNIC-alapú PSMA-ligandumok küszöbölik ki. Egyik jelentős képviselőjük a  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Lys(Nal)-Urea-Glu  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA). A vegyület a jól ismert Glu-urea-Lys farmakoforra épül, amely nagy affinitással kötődik a PSMA aktív centrumához. A molekulában a HYNIC (hidrazinonikotinsav) kettős szerepet tölt be: egyrészt stabil technécium-kötést biztosít EDDA (etiléndiamin-N,N'-diacetsav) koligand jelenlétében, másrészt hozzájárul a PSMA hidrofób zsebével való kölcsönhatáshoz, ezáltal javítva a ligand affinitását. A  $^{99m}\text{Tc}$ -jelölés egyszerű, reprodukálható módon, liofilizált kitből, rövid inkubációs idővel valósítható meg, ami a klinikai alkalmazhatóság szempontjából kiemelt jelentőségű. In vitro vizsgálatokban a tracer nagy affinitást és PSMA-specifikus sejtfelvételt mutatott LNCaP sejtvonalon, míg in vivo egérmodellekben magas tumorakkumuláció, gyors plazma clearance és döntően renális kiválasztás volt megfigyelhető. A fejlesztés egyik fontos koncepcionális eleme, hogy a HYNIC nem csupán kelátorként, hanem a molekula farmakológiai viselkedését is befolyásoló szerkezeti elemként funkcionál, ami hozzájárulhat a jobb tumorfelvételhez és a gyorsabb háttértisztuláshoz <sup>136</sup>. A humán vizsgálatok során a  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA biztonságosan alkalmazható kedvező biodisztribúciós profilt mutatott, alkalmasnak bizonyult a primer tumorok és a metasztázisok kimutatására <sup>137</sup>. Egyszerűen jelölhető, klinikailag jól alkalmazható, és érdemi alternatívát kínál a PET-alapú PSMA-képalkotással szemben, ugyanis a radiforamakkal végzett SPECT/CT vizsgálat diagnosztikus teljesítménye összevethető volt a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 PET/CT eredményével <sup>138</sup>.

A korábbiakban ismertetett PSMA-I&T  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ , illetve  $^{161}\text{Tb}$  Terbiium ( $^{161}\text{Tb}$ ) kötése révén sokoldalúan, valódi teranosztikumként alkalmazható <sup>131,132,139,140</sup>. A  $^{111}\text{In}$  jelölés új lehetőségeket nyitott a PSMA-célzott RGS és az SPECT képalkotás területén, ezáltal tovább bővítve a PSMA-alapú teranosztikai megközelítések alkalmazási körét <sup>141</sup>. Az  $^{111}\text{In}$  alkalmazását ugyanakkor több, a radionuklid fizikai és radiokémiai tulajdonsága nehezíti. A viszonylag hosszú felezési idő ( $T_{1/2} = 2,8$  nap) és a kibocsátott  $\gamma$ -sugárzás [171.3 keV (91%) és 245.4 keV (94%)] a képalkotás és sugárterhelés szempontjából nem optimális. A  $^{111}\text{In}$ -alapú jelölés emellett általában komplexebb kémiai előkészítést igényel.

Robu és munkatársai ezen megfontolások alapján a tracer alapelvét a  $^{99m}\text{Tc}$  radiokémiai sajátosságaihoz igazították. Mind a kelátort, mind a linkert módosították a radiofarmakon optimalizálása érdekében.

Mivel a PSMA-I&T váza jól tolerálja a peptid linker egység N-terminális régiójában végrehajtott változtatásokat anélkül, hogy azok érdemben befolyásolnák az  $\text{IC}_{50}$  értéket, így

több, jól bevált  $^{99m}\text{Tc}$ -jelölési mód is szóba jöhetett <sup>132</sup>. A korábban ismertetett  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ -magot alkalmazó jelölési stratégiáktól és a HYNIC-alapú kelátképzőktől eltérően, a DOTAGA-kelátort 2-merkaptacetil-tri-szerinre (MAS3) cserélték. A MAG3-alapú jelölési stratégia előnye, hogy – a HYNIC-et alkalmazó eljárásokkal szemben – nem igényel kiegészítő koligandumokat a  $^{99m}\text{Tc}$  komplexképzéséhez, továbbá nem szükséges komplex kelátorrendszerek szintézise sem, szemben a  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ -alapú MIP farmakonokkal.

A linker egységben a 3-jód-D-Tyr–D-Phe szekvenciát D-Tyr–D-2-Nal helyettesítették a peptidlánc hidrofób kölcsönhatásainak erősítése érdekében. Korábbi radiofarmakonokkal végzett vizsgálatok a peptid linker metabolikus instabilitását igazolták, ami felvetette annak lehetőségét, hogy a kizárólag L-aminosavakból felépülő MAS3 kelátor is érzékeny lehet proteolitikus lebontásra <sup>141</sup>. Ennek vizsgálatára előállították a megfelelő D-aminosavakat tartalmazó analógot, a mas3-at (2-merkaptacetil-D-Ser-D-Ser-D-Ser), amelyet végül PSMA-I&S (imaging and surgery) néven ismertettek. A  $^{99m}\text{Tc}$  jelölés során a körülmények optimalizálásával a végleges, kit-alapú eljárással nagy radiokémiai tisztaságú ( $\geq 99\%$ ) és magas specifikus aktivitású  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S-t állítottak elő, további tisztítási lépések nélkül <sup>142</sup>.

In vitro vizsgálatokban mind a MAS3-, mind a mas3 (I&S)-alapú vegyületek magas PSMA-affinitást mutattak, az  $\text{IC}_{50}$  értékeket a kelátor konfigurációja érdemben nem befolyásolta. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S ugyanakkor szignifikánsan nagyobb sejtes internalizációjú, mint a MAS3-alapú analóg, és elérte a referencia  $^{111}\text{In}$ -PSMA-I&T értékeit. A metabolikus stabilitási vizsgálatok alapján a MAS3-alapú tracer jelentős mértékű in vivo lebomlást mutatott, míg a D-aminosavakat tartalmazó  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S metabolikusan stabilnak bizonyult. Ennek megfelelően további in vivo vizsgálatokra kizárólag ez utóbbit választották. Biodisztribúciós vizsgálatok során a  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S fokozott plazmafehérje-kötődésű és lassabb plazma clearance-ű, mint a  $^{111}\text{In}$ -PSMA-I&T. A kedvező preklinikai eredmények alapján sor került az első humán alkalmazásra is. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S SPECT/CT vizsgálatok során két beteg esetében jó tumorkontrasztot és megfelelő biodisztribúciót találtak, lehetővé téve a sikeres RGS alkalmazást. A tracer tumor–háttér arány az idő előrehaladtával javult, ami potenciálisan előnyös a műtéti alkalmazás szempontjából is<sup>142</sup>.

A kis molekulájú, karbamid alapú PSMA-ligandumok felfedezését követően az elmúlt évtizedben példátlan fejlődés ment végbe a prosztatarák célzott képalkotása és terápiája terén. A különböző diagnosztikus és terápiás radionuklidokkal történő jelölésük alapvetően átalakította a betegség diagnosztikai és terápiás megközelítését. A PSMA-alapú PET-képalkotás

mára a prosztaták stagingjének és restagingjének meghatározó eszközévé vált, míg a hozzá kapcsolódó teranostikus eljárások a klinikai gyakorlat szerves részévé léptek elő.

Ezzel párhuzamosan a  $^{99m}\text{Tc}$ -alapú PSMA-SPECT diagnosztika fejlődése jóval visszafogottabb maradt, annak ellenére, hogy a  $^{99m}\text{Tc}$  világszerte széles körben elérhető, költséghatékony, és a nukleáris medicina mindennapi gyakorlatának alapját képezi.

Ebben a kontextusban különösen jelentős a PSMA-I&T koncepció  $^{99m}\text{Tc}$ -alapú adaptációja. A preklinikai és első humán eredmények alapján a  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S alkalmas mind képalkotó diagnosztikai vizsgálatokra, mind intraoperatív felhasználásra, ezáltal összekapcsolva a klasszikus nukleáris medicina eszköztárát a modern PSMA-alapú teranostikai szemlélettel.

## 2. CÉLKITŰZÉS

1. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése prosztatatarákos betegekben.
2. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S radiofarmakon sugárterhelésének meghatározása egészséges önkéntesekben, valamint a radiofarmakon biodisztribúciójának vizsgálata prosztatatarákos betegekben.
3. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S-alapú PSMA-SPECT vizsgálatok diagnosztikus teljesítményének értékelése prosztatatarák primer diagnosztikájában, valamint biokémiai relapszus, illetve restaging során.

### 3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

#### 3.1. A $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése

Összesen 15 férfi beteget vizsgáltunk akiknél korábban szövettanilag igazolt prosztata-adenokarcinómát igazoltak, valamint a klinikai tünetek fokozódása, a megelőző képalkotó vizsgálatok (ultrahang, CT, MRI, csontszcintigráfia) vagy az emelkedő szérum-PSA- érték a betegség progressziójának vagy recidívájának gyanúját vetették fel.

A vizsgálathoz  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S ( $^{99m}\text{Tc}$ -mas3-y-nal-k[Sub-KuE]) radiofarmakont használtunk.

Az 25 µg liofilizált peptidet tartalmazó PSMA-I&S kitet átlagosan 4,39 GBq (2,7–5,4 GBq) aktivitású  $^{99m}\text{Tc}$ -mal jelöltük. A preparálást követően a készítmény ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát végeztünk (ITLC SG); a futtatóközegként etil-metil-ketot használtunk. A radiokémiai tisztaság minden esetben 96% felett volt.

A radiofarmakon beadását követően 6–8 óra múlva a teljes test (koponyaalaptól combközépig – 2 látómező) és a fej-nyak régió (1 látómező) SPECT/CT leképezését végeztük el AnyScan TRIO készülékkel (360°; 96 projekció, 10 s/frame, mátrix: 128 × 128, pixel: 4,22 mm, low-dose CT: 100–120 mAs, 120 keV). A betegek egy órával a vizsgálat előtt 1 liter vízben feloltott 50 g Macrogolum oldatot fogyasztottak a tápcsatorna kedvezőbb kirajzolódása érdekében.

A SPECT/CT vizsgálat időpontjához képest egy héten belül Discovery MR750w 3.0 Tesla készüléken a prosztata- és kismedence-régióról MR-vizsgálatot végeztünk (szagittális T2, axiális T1, axiális és koronális T2 FRFSE, Ax DWI b800, axiális DWI focus kontrasztanyagok koronális LAVA és axiális LAVA dinamikus 3D SWI).

Az összehasonlításhoz a betegek követése során készült rutin egésztest-csontszcintigráfias vizsgálatok eredményét használtuk fel.

A képeket anonimizáltuk, majd az MR- és a PSMA- SPECT/CT-képeket két-két tapasztalt radiológus, illetve nukleáris medicina szakorvos egymástól függetlenül vizuálisan értékelte; véleménykülönbség esetén konszenzust alakítottak ki. Az értékeléshez az InterviewFusion szoftvert használtuk.

#### 3.2. A $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S sugárterhelése és a biodisztribúciója

A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S ligand sugárterhelését és biodisztribúcióját prospektív módon elemeztük.

A dozimetriai vizsgálatba négy malignus betegségben nem szenvedő egészséges férfi önkéntest, a biodisztribúciós vizsgálatokba tíz, újonnan diagnosztizált prosztatatarákos beteget vontunk be.

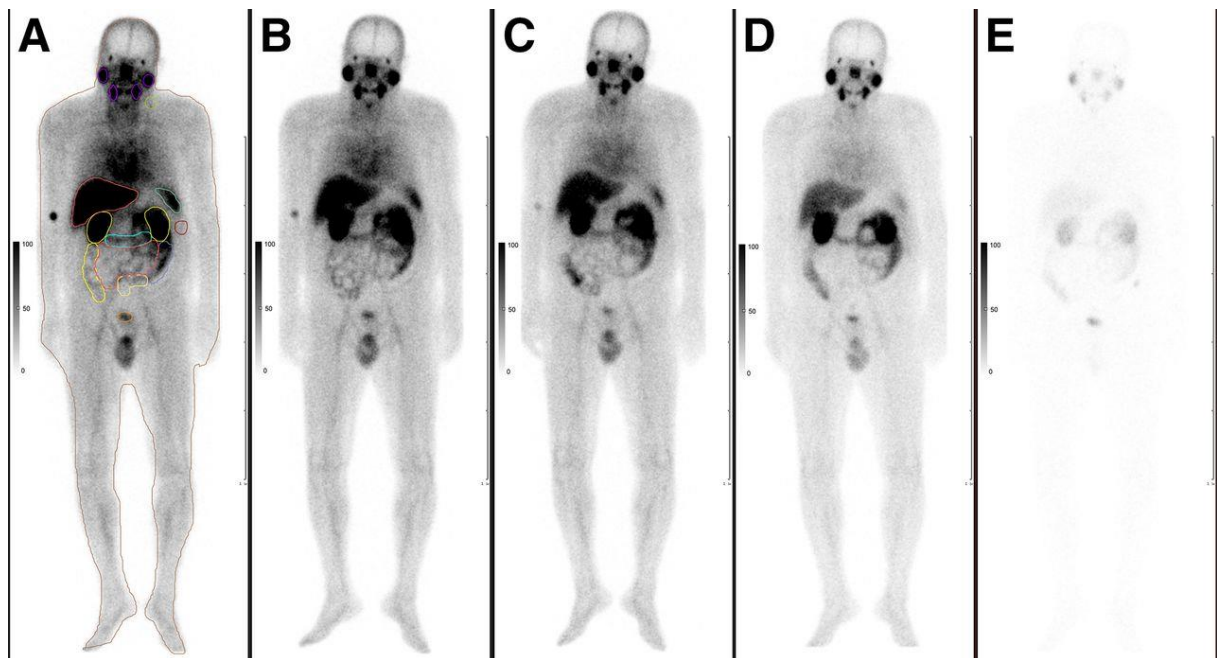
A 25 µg fagyasztva szárított peptidet tartalmazó kit jelölését 5,87–7,53 GBq aktivitású <sup>99m</sup>Tc-pertechnetáttal végeztük. A preparálást követően a készítmény ellenőrzése céljából vékonyréteg- kromatográfiát végeztünk (ITLC-SG), oldószerként metil-etil-ketont használtunk. A radiokémiai tisztaság minden esetben meghaladta a 95%-ot.

A <sup>99m</sup>Tc-PSMA I&S dozimetriai mérések során az egészséges önkénteseknél (n=4) radiofarmakon beadását követően 1, 2, 3, 6 és 24 órában teljes test planáris szcintigráfias felvételeket készítettünk háromfejes AnyScan Trio SPECT/CT készülékkel, alacsony energiájú, nagy felbontású kollimátorokkal felszerelve, 256 × 1 024 pixeles mátrixot, 140 keV centrált szimmetrikus, 20%-os energiaablakot állítottunk be.

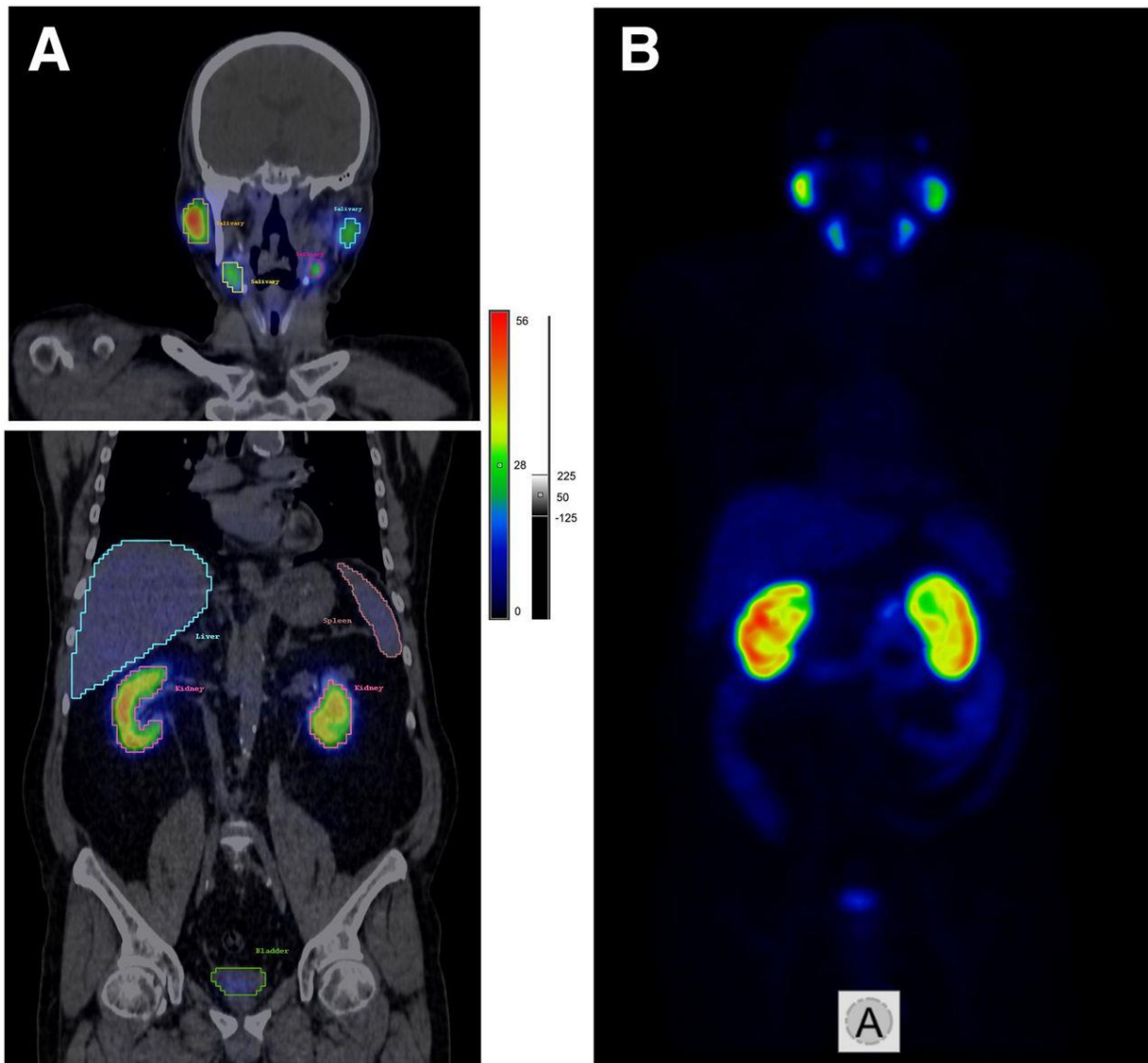
Valamennyi önkéntesnél és prosztatatarákos betegnél (n = 14) a radiofarmakon beadását követő 6. órában kvantitatív teljes test SPECT/CT vizsgálat készült (koponyaalaptól combközépig – 2 látómező) és a fej-nyak régió (1 látómező) SPECT/CT leképezését végeztük AnyScan TRIO készülékkel (360°; 96 projekció, 10 s/frame, mátrix: 128 × 128, pixel: 4,22 mm, low-dose CT: 100–120 mAs, 120 keV).

A nyers SPECT adatok iteratív OSEM rekonstrukcióját a Mediso InterView szoftverrel végeztük (48 iteráció / 4 subset). CT-alapú attenuáció-korrekción és pontszórási függvény (PSF) korrekciót alkalmaztunk. A CT felvételek alacsony dózisos protokoll szerint készültek (120 keV, 100 mAs, 1,5 pitch faktor, 2,5 mm szeletvastagság). A gasztrointesztinális traktus kedvezőbb megjelenítése érdekében a SPECT/CT vizsgálat előtt 1 órával 1 liter Macrogol 1500-at (50 g/L) adtunk per os.

Forrásszervként a nyálmirigyeket, a veséket, a májat, a vékony- és vastagbeleket, a lépet, a húgyhólyagot, valamint a test fennmaradó részét definiáltuk. Ezen kontúrokat (ROI-kat) manuálisan jelöltük ki az anterior és posterior teljes test felvételeken a beadást követő 1. órában (1. ábra), majd az összes ROI-t manuálisan átmásoltuk a későbbi időpontok felvételeire, amit két tapasztalt nukleáris medicina szakorvos validált. A kijelölt célszervek és háttér ROI-k esetében az anterior és posterior teljes test felvételeken meghatároztuk az adott szerv ROI-hoz tartozó pixelek számának figyelembevételével a háttérkorrigált szervi beütésszámok geometriai átlagát. A forrásszervek háromdimenziós kontúrajait (VOI-kat) a CT-felvételeken manuálisan jelöltük ki, majd a VOI-kat a regisztrált kvantitatív SPECT-felvételekre (2. ábra) másoltuk a 6 órás aktivitáskoncentráció meghatározása céljából.



1. ábra - A forrásszervek és a háttér-ROI-k definiálása egy egészséges önkéntesnél (003-as beteg) planáris szcintigráfias felvételeken (A); a teljes test anterior-posterior irányú  $^{99m}\text{Tc}$ -Mas3-y-nal-k(Sub-KuE) szcintigráfia az injekció beadását követően 1, 2, 3, 6 és 24 órával történt (A-E).



2. ábra- (A) A forrasszerv VOI kijelölés egészséges vizsgálati egyén esetében (003-as résztvevő) SPECT/CT felvételeken. (B)  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S SPECT háromdimenziós maximális intenzitás vetülete (maximum-intensity projection, MIP).

A beadott aktivitás időbeli hányadát a planáris felvételekből számított geometriai átlag számlálási értékek, valamint a SPECT-alapú kvantitatív aktivitásadatok felhasználásával határoztuk meg. Az idő-aktivitás görbéket mono- vagy biexponenciális függvénnyel illesztettük a Levenberg–Marquardt algoritmus alkalmazásával, minden forrasszervre külön-külön.

A célszervek elnyelt dózist a RADAR <sup>143</sup> séma alapján számítottuk a  $D_T = \Sigma_s N_s \times DF(D \leftarrow S)$  egyenlet alkalmazásával, ahol  $D_T$  a célszerv dózisa,  $N_s$  a forrasszervben bekövetkező bomlások száma,  $DF$  pedig az a dóziszfaktor, amely forrasszervben bekövetkező egységnyi bomlásra jutó elnyelt dózist adja meg a célszervben. Az idő-aktivitás görbék integrálását minden forrasszerv esetében elvégeztük. A máj, a vesék, a vékonybelek, a lép, a

nyálmirigyek és a fennmaradó test tömegének meghatározásához egyénileg meghatározott szervtérfogatokot használtunk.

Második lépésként az illesztést és a dózisszámításokat az OLINDA/EXM szoftverrel is elvégeztük módszertani összehasonlítás és validáció céljából <sup>144</sup>. Az önkéntesek esetében az időpontokra vonatkozó, nem bomláskorrigált beadott aktivitás százalékos értékeit használtuk az idő–aktivitás görbék generálásához. A térfogatadatok megegyeztek a manuális módszer során alkalmazottakkal. A görbeillesztés biexponenciális modell alkalmazásával történt. Az egyéni dózisokat átlag  $\pm$  SD formájában adtuk meg. Az effektív dózis számítása az ICRP (International Commission on Radiological Protection) ajánlásainak megfelelő szöveti súlytényezők alkalmazásával történt.

A betegek stádium besorolására a PROMISE miTNM kritériumrendszert alkalmaztuk <sup>145</sup>. A prosztatatumoros léziók, a húgyhólyag és a belek térfogati kontúrjait manuálisan jelöltük ki a 6 óránál készült SPECT/CT képeken, két nukleáris medicina szakorvos közreműködésével. Az izom háttéraktivitás meghatározásához a gluteális izmokban a tumor elváltozással azonos térfogatú VOI-t használtunk.

A standard uptake value (SUV) értékeket a beteg testtömege, a beadott aktivitás és a kamera kalibrációs faktor (<sup>99m</sup>Tc) segítségével az alábbi képletek szerint számítottuk:  $SUV_{mean} (g/mL) = (\text{összes aktivitás} / \text{VOI térfogat}) / (\text{beadott aktivitás} / \text{testtömeg})$ ,  $SUV_{max} (g/mL) = (\text{maximális aktivitás} / \text{VOI térfogat}) / (\text{beadott aktivitás} / \text{testtömeg})$ .

A tumor–háttér arányokat (TBR) az alábbi módon határoztuk meg: tumor/izom ( $T/M = \text{tumor } SUV_{max} / \text{izom } SUV_{mean}$ ), tumor/húgyhólyag ( $T/B = \text{tumor } SUV_{max} / \text{hólyag } SUV_{mean}$ ), valamint tumor/bél ( $T/I = \text{tumor } SUV_{max} / \text{bél } SUV_{mean}$ ).

Az adatok feldolgozásához leíró statisztikai módszereket alkalmaztunk (medián, átlag, tartomány). A két dózisszámítási módszerrel kapott eredmények összehasonlítására a Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát használtuk.

### 3.3. A <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S-PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítményének értékelése

Összesen 21 egészséges önkéntest és 100 szövettanilag igazolt prosztatarákban szenvedő férfi beteg adatait elemeztük retrospektív módon.

Az 1. betegcsoportban összesen 28 prosztatatarákos beteg PSMA-SPECT/CT-felvételeit vizsgáltuk a primer definitív kezelés megkezdése előtt. A beválogatás kritériumai a szövettanilag igazolt prosztatatarák és a PSMA-SPECT/CT-vizsgálatot követő legalább 6 hónapos követési időszak alatti beteginformációk rendelkezésre állása voltak.

Kontrollcsoportként 20 egészséges önkéntes PSMA-SPECT/CT adatait használtuk. A SPECT/CT előtt a kontroll alanyok rutin urológiai vizsgálaton estek át. A vizsgálatot megelőző és a későbbi klinikai adatok alapján az önkénteseknél nem állt fenn prosztatatarák és egyéb rosszindulatú betegség.

A 2. betegcsoportba összesen 72 beteg került be. A beválogatás kritériumai a következők voltak: szövettanilag igazolt prosztatatarák (túbiopszia vagy prosztatatektómia utáni szövettani specimen); komplettált primer terápia (radikális prosztatatektómia vagy sugárterápia) vagy szisztémás kezelés (androgénreceptor-célzott vagy kemoterápia, androgéndepprivációs terápiával kombinálva). További beválasztási feltétel volt a biokémiai relapszus fennállása – prosztatatektómiát követően a műtét után legalább 6 héttel mért kimutatható szérum PSA érték, illetve sugárterápia után a PSA-nadír értékhez képest legalább 2 ng/mL-es emelkedés –, vagy a betegség progressziója, amelyet csontérintettség esetén az első kontroll csontszcintigráfián megjelenő két új lézió és azt legalább 6 héttel később megerősítő csontszcintigráfiás vizsgálat, illetve a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) kritériumai alapján határoztunk meg. A bevonáshoz emellett még a PSMA-SPECT/CT vizsgálatot követő legalább 6 hónapos klinikai utánkövetési adatok rendelkezésre állása is feltétel volt.

A PSMA-SPECT/CT vizsgálatot követően a betegeket legalább 6 hónapon keresztül követtük. Az utánkövetés során felhasználtuk a hisztopatológiai leletek eredményeit, a célzott sugárterápia hatásának megítélését, MRI, CT, valamint csontszcintigráfiás vizsgálatokat, továbbá a PSA-szint alakulását. A betegekkel rendszeresen konzultációt folytattunk az utánkövetési adatok begyűjtése érdekében. Az utánkövetési adatok szolgáltak referenciaként a PSMA-SPECT/CT során észlelt léziók klinikai relevanciájának megerősítésére, valamint a lokális, regionális vagy távoli betegségprogresszió elkülönítésére.

A 25 µg liofilizált peptidet tartalmazó PSMA-I&S kitet  $5,7 \pm 0,88$  GBq of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechneáttal jelöltük. A preparálást követően a készítmény ellenőrzésére vékonyréteg- kromatográfiát végeztünk (ITLC-SG), oldószerként metil-etil-ketont használtunk. A radiokémiai tisztaság átlagosan 99,6% volt.

A SPECT/CT leképezés előtt egy órával 1 liter Macrogol 1500-at (50 g/L) adtunk per os gasztrointesztinális traktus kedvezőbb megjelenítése érdekében.

A radiofarmakon beadását követő 6. órában egésztest SPECT/CT vizsgálatot végeztünk. A SPECT adatgyűjtést (360°, 96 projekció, 10 s/projekció idő, 128×128-as mátrix és 4,22 mm pixelméret), natív, alacsony dózisu CT-vizsgálat egészített ki (120 kV, 70 mAs). A fej–nyak régiót egy külön, 40 cm hosszúságú látómezőben képeztük le, a test mellett, letett karokkal. A törzs és az alsó végtagok vizsgálata során a karok felemelt pozícióban voltak, és a supraclavicularis régiótól a comb közepéig terjedő területet a beteg testmagasságától függően további 2–3, egyenként 40 cm hosszúságú látómezővel képeztük le, 5 cm-es átfedéssel.

A PSMA-SPECT/CT felvételek vizuális értékelése a kóros radiofarmakon-felvétel jelenlétének megítélése két, legalább 20 éves szakmai tapasztalattal rendelkező nukleáris medicina szakorvos konszenzusos véleménye alapján történt. A radiofarmakon fiziológiás dúsulása a könnyimirigyekben, a nyálmirigyekben, valamint a májban, a lépben, a vékony- és vastagbélben, továbbá a vesékben volt megfigyelhető. Kórosnak tekintettük a kifejezetten fokozott, körülírt prosztatán belüli radiofarmakon-halmozást, illetve a SPECT-felvételeken bármely, az ismert fiziológiás PSMA-expressziótól eltérő dúsulást.

A kvantitatív értékelés során a kóros léziók PSMA-expresszióját minden esetben az attenuáció-korrigált, rekonstruált képeken mért maximális aktivitáskoncentráció [kBq/mL] alapján határoztuk meg. Egészséges önkéntesekben a teljes prosztatata radiofarmakon-felvételét elemeztük.

Referenciaként a gluteális izmok, az aortaív, valamint az ép májszövet átlagos aktivitáskoncentrációját használtuk. Ezen értékek meghatározásához a SPECT-felvételeken legalább 30 cm<sup>3</sup> térfogatú VOI-kat jelöltünk ki olyan lokalizációkban, ahol sem kóros radiofarmakon-halmozás, sem CT-n ábrázolódó morfológiai eltérés nem volt megfigyelhető.

Biokémiai relapszusban vagy progresszív betegségben szenvedő betegek esetében detekciós rátát számítottunk, amelyet a legalább egy PSMA-pozitív lézióval rendelkező betegek összes betegszámhoz viszonyított arányaként definiáltunk.

A PSMA-SPECT/CT betegszintű diagnosztikus teljesítményét (szenzitivitás, specificitás, pontosság) az utánkövetési adatok alapján határoztuk meg.

A PSMA-SPECT/CT vizsgálatot valódi pozitívnak (VP) tekintettük, amennyiben a biopsziás vagy hisztopatológiai eredmény, illetve a rutin utánkövetés során végzett képalkotó vizsgálatok

(MRI, csontszcintigráfia, CT) megerősítették az eredményt, vagy célzott sugárterápiát követően a szérum PSA-szint következetes csökkenése volt megfigyelhető.

Biokémiai relapszus fennállása vagy klinikailag igazolt prosztatatarákos léziók jelenléte esetén a kóros radiofarmakon-felvételt nem mutató PSMA-SPECT vizsgálatokat álnegatívnak (ÁN) minősítettük.

A primer Prostatata karcinóma kimutatásakor azok az egészséges önkéntesek, akiknél kóros radiofarmakon-felvétel nem volt kimutatható, és a vizsgálat negatív eredményt adott, valódi negatívnak (VN) számítottak. Az áttétek megítélése során valódi negatívnak tekintettük azokat a betegeket, akiknél a PSMA-SPECT vizsgálat nem mutatott kóros radiofarmakon-felvételt és klinikailag sem volt bizonyíték metasztatikus betegség fennállására.

Álpozitívnak (ÁP) azokat a PSMA-SPECT/CT vizsgálatokat tekintettük, amelyekben kóros radiofarmakon-felvétel volt megfigyelhető, de klinikai vagy hisztológiai vizsgálatok alapján prosztatatarák nem igazolódott. (2. táblázat).

2. táblázat - A PSMA-SPECT/CT vizsgálatok diagnosztikus kimenetelének értékelése a referencia-standardok alapján

Primer PCa		Biopsziával igazolt PCa	Egészséges önkéntes	Lokális recidíva (N, M)		Utánkövetés	
						+	-
<sup>99m</sup> Tc-PSMA-SPECT/CT	+	VP	ÁP	<sup>99m</sup> Tc-PSMA-SPECT/CT	+	VP	ÁP
	-	ÁN	VN		-	ÁN	VN

A primer prosztatatarákos betegek és az egészséges önkéntesek közötti relatív radiofarmakon-felvétel összehasonlítására Mann–Whitney U-próbát alkalmaztunk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## 4. Eredmények

### 4.1. A <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése

A vizsgált 15 beteg klinikai adatait a 3. táblázat foglalja össze. A vizsgálatokhoz átlagosan 665 MBq (378–777 MBq) aktivitású <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S-t adtunk intravénásan.

3.táblázat - A vizsgálatban résztvevő betegek klinikai adatai (RP- radikális prosztatektómia, RT- Sugárterápia, KT, Kemoterápia))

Terápia	Beteg	Életkor (év)	Szövettani diagnózis óta eltelt idő (év)	Gleason- pontszám	PSA (ng/ml)	Ismert metasztázis
RP	1	80	13	7	11,68	Tüdőmetasztázis gyanúja
RP	2	76	9	5	0,34	–
RP	3	63	<1	9	6,63	–
RP	4	76	<1	7	1,31	–
RP	5	78	1	9	7,51	–
RP	6	73	3	10	0,83	–
RP	7	73	2	9	1,20	–
RT	8	64	13	7	0,37	–
RT	9	62	3	9	23,99	Többgócú csontmetasztázis
RT	10	64	8	2	9,70	–
RT	11	68	12	5	2,11	Szoliter csontmetasztázis
RT	12	77	7	7	3,16	–
KT	13	74	2	9	17,19	Többgócú csontmetasztázis
–	14	66	<1	7	11,37	–
–	15	64	<1	6	89,00	–

A 15 PSMA-SPECT/CT vizsgálat során összesen 22 PSMA-pozitív léziót találtunk (2 primer tumort, 5 recidívát, 9 csont-, 4 nyirokcsomó-, valamint 2 vizszerális áttétet). Az MR látóterébe eső 13 lézió közül 7 esetben az MR- és a PSMA-SPECT/CT vizsgálat eredményei egyeztek. Öt esetben az MR-vizsgálat nem mutatott kóros eltérést a PSMA-dúsulásnak megfelelő lokalizációban, míg egy lézió esetében az MR metasztázis gyanúját vetette fel, azonban azon a területen kóros radiofarmakon-halmozás nem volt kimutatható. Két betegnél a klinikai gyanú ellenére sem a PSMA-SPECT/CT, sem az MR-vizsgálaton nem találtunk prosztataeredetű malignitásra utaló eltérést. A 15 beteg közül 10 esetében (67%) a PSMA-SPECT/CT korábban nem ismert elváltozást mutatott ki, míg 5 esetben megerősítette a korábbi diagnózist. Csontmetasztázist a csontszcintigráfia 3 esetben igazolt. Ezek közül egy esetben a csontszcintigráfia és a PSMA-SPECT/CT eredményei egyeztek, egy esetben multiplex metasztázis helyett szoliter elváltozás, egy további esetben pedig szoliter helyett multiplex

csontérintettség ábrázolódott a PSMA-vizsgálaton. A 15 vizsgálat során mellékhatást nem észleltünk. Eredményeinket a 4. táblázatban foglaltuk össze.

4. táblázat – A képalkotó vizsgálatok eredményei

Beteg	MR	Csontszcintigráfia	PSMA-SPECT/CT
1	Negatív	Negatív	Tüdőmetasztázis; Szoliter csontmetasztázis
2	Negatív	Negatív	Lokális recidíva
3	Negatív	Negatív	Negatív
4	Negatív	Negatív	Lokális recidíva
5	Negatív	Negatív	Negatív
6	Nyirokcsomó- metasztázis	Negatív	Nyirokcsomó- metasztázis
7	Negatív	Negatív	Nyirokcsomó- metasztázisok
8	Lokális recidíva	Negatív	Lokális recidíva
9	Negatív	Többgócú csontmetasztázis	Szoliter csontmetasztázis
10	Negatív	Negatív	Lokális recidíva
11	Szoliter csontmetasztázis	Szoliter csontmetasztázis	Többgócú csontmetasztázis
12	Lokális recidíva	Negatív	Lokális recidíva
13	Többgócú csontmetasztázis	Többgócú csontmetasztázis	Többgócú csontmetasztázis; Mellékvese- metasztázis; Nyirokcsomó- metasztázis
14	Prosztata karcinóma	Negatív	Prosztata karcinóma
15	Prosztata karcinóma	Negatív	Prosztata karcinóma

#### 4.2. A <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S radiofarmakon sugárterhelése és biodisztribúciója

Az egészséges férfi önkéntesekből álló dozimetriai csoportban (n = 4) a medián életkor 66 év (57–70 év), míg a medián testtömeg 88 kg (83–95 kg) volt (5. táblázat). Az újonnan diagnosztizált prosztatarákos betegekből álló biodisztribúciós betegcsoportban (n = 10) a medián életkor 67 év volt (63–74 év), míg a medián testtömeg 88 kg (54–130 kg) volt. (5. táblázat). A szérum PSA medián értéke 10,1 ng/mL volt (tartomány: 0,34–44,3 ng/mL). A

betegek Gleason-pontszám szerinti megoszlása a következő volt: 6-os Gleason-score 1 betegnél (10%), 7-es 5 betegnél (50%), 8-as 1 betegnél (10%), 9-es 1 betegnél (10%), míg 10-es 2 betegnél (20%).

5. táblázat – A vizsgált egészséges önkéntesek és betegek klinikai adatai

Beteg	Életkor (év)	Testtömeg (kg)	Indikáció	PSA (ng/mL)	Gleason-score	Beadott aktivitás (MBq)
001	57	95	Egészséges önkéntes	NA	NA	674
002	68	92	Egészséges önkéntes	NA	NA	804
003	64	83	Egészséges önkéntes	NA	NA	828
004	70	84	Egészséges önkéntes	NA	NA	562
005	64	81	Primer stádiummeghatározás	8.84	6	634
006	66	110	Primer stádiummeghatározás	11.37	7	553
007	67	86	Primer stádiummeghatározás	1.02	10	682
008	73	120	Primer stádiummeghatározás	0.34	7	748
009	63	130	Primer stádiummeghatározás	21.2	7	698
010	70	85	Primer stádiummeghatározás	18.46	8	692
011	66	78	Primer stádiummeghatározás	4.23	9	780
012	74	90	Primer stádiummeghatározás	4.21	7	821
013	71	54	Primer stádiummeghatározás	44.3	7	714
014	64	110	Primer stádiummeghatározás	18.2	10	624

#### 4.2.1. Dozimetriai számítások egészséges önkéntesekben

Az önkénteseknek 739 MBq (tartomány: 562–828 MBq) <sup>99m</sup>Tc-PSMA I&S adtunk intravénásan. A vizsgálatok során mellékhatást nem észleltünk. Fiziológiás radiofarmakon felvételt figyeltünk meg a nyálmirigyekben, a májban, a vesékben, lépben és a vékony-, valamint a vastagbélben, továbbá a húgyhólyagban.

A manuális RADAR és az OLINDA/EXM módszerekkel számított abszorbeált és effektív dózisokat az 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat - A  $^{99m}\text{Tc}$ -Mas3-Y-nal-k(Sub-KuE) szervekben elnyelt és effektív dózisa kézi RADAR és OLINDA/EXM 2.0 módszerekkel

Célszerv	Kézi RADAR Átlag (mGy/MBq)	Kézi RADAR SD	Kézi RADAR Átlagos effektív dózis (mSv/MBq)	OLINDA/EXM Átlag (mGy/MBq)	OLINDA/EXM SD	OLINDA/EXM Átlagos effektív dózis (mSv/MBq)
Mellékvesék	2,17E-02	4,54E-03	2,00E-04	2,17E-02	5,62E-03	2,00E-04
Agy	2,13E-03	1,59E-04	2,13E-05	2,15E-03	2,20E-04	2,15E-05
Nyelőcső	4,08E-03	2,60E-04	1,63E-04	3,98E-03	3,12E-04	1,59E-04
Szemek	2,02E-03	1,69E-04	0,00E+00	2,04E-03	2,23E-04	0,00E+00
Epehólyag fala	8,98E-03	6,34E-04	8,30E-05	8,22E-03	5,89E-04	7,59E-05
Alsó / Bal vastagbél-szakasz	1,02E-02	1,74E-03	4,94E-04	8,90E-03	7,57E-04	4,31E-04
Vékonybél	1,15E-02	3,93E-03	1,07E-04	1,19E-02	3,82E-03	1,10E-04
Gyomorfal	5,11E-03	2,84E-04	6,13E-04	5,00E-03	4,03E-04	6,00E-04
Felső / Jobb vastagbél	1,12E-02	2,66E-03	5,43E-04	8,49E-03	1,03E-03	4,12E-04
Végbél	4,56E-03	7,54E-04	1,05E-04	4,45E-03	4,74E-04	1,02E-04
Szívfal	4,12E-03	2,65E-04	3,80E-05	4,00E-03	3,01E-04	3,69E-05
Vesék	7,20E-02	2,34E-02	6,64E-04	7,33E-02	2,66E-02	6,77E-04
Máj	1,35E-02	1,92E-03	5,43E-04	1,23E-02	1,76E-03	4,93E-04
Tüdők	3,46E-03	2,36E-04	4,15E-04	3,37E-03	2,82E-04	4,05E-04
Hasnyálmirigy	7,59E-03	4,58E-04	7,01E-05	7,23E-03	2,77E-04	6,67E-05
Prosztata	4,60E-03	6,36E-04	2,12E-05	4,50E-03	3,74E-04	2,08E-05
Nyálmirigyek	2,32E-02	3,05E-03	2,32E-04	2,21E-02	3,02E-03	2,21E-04
Vörös csontvelő	3,43E-03	1,79E-04	4,12E-04	3,41E-03	2,56E-04	4,10E-04
Csontszövet	6,39E-03	3,80E-04	6,39E-05	6,45E-03	5,03E-04	6,45E-05
Lép	1,23E-02	3,31E-03	1,14E-04	1,19E-02	3,07E-03	1,10E-04
Herék	2,24E-03	1,66E-04	8,94E-05	2,25E-03	1,97E-04	9,00E-05
Csecsemőmirigy	2,79E-03	2,21E-04	2,58E-05	2,78E-03	2,77E-04	2,57E-05
Pajzsmirigy	2,59E-03	2,11E-04	1,03E-04	2,62E-03	2,68E-04	1,05E-04
Húghólyag fala	9,54E-03	6,18E-03	3,81E-04	8,89E-03	4,92E-03	3,55E-04
Teljes test	3,03E-03	2,54E-04	0,00E+00	3,15E-03	3,08E-04	0,00E+00

Az OLINDA/EXM módszer alkalmazása esetén az átlagos abszorbeált dózis (mGy/MBq) a vesékben volt a legmagasabb (0,0733 mGy/MBq), ezt követték a nyálmirigyek (0,0221 mGy/MBq), a mellékvesék (0,0217 mGy/MBq), a máj (0,0123 mGy/MBq), a lép (0,0119 mGy/MBq) és a vékonybelek (0,0119 mGy/MBq),

A négy önkéntes teljes test effektív dózisa: 0,0053 (001-es önkéntes), 0,0048 (002-es önkéntes), 0,0051 (003-as önkéntes) és 0,0055 (004-es önkéntes) mSv/MBq volt. Az átlagos teljes test

effektív dózis 0,0052 mSv/MBq volt. A beadott aktivitás (tartomány: 562–828 MBq) figyelembevételével a 4 önkéntes effektív dózisa 3,11 és 4,23 mSv között volt.

A manuális RADAR-módszer alkalmazása esetén a négy önkéntes effektív dózisa: 0,0052 (001. beteg), 0,0056 (002. beteg), 0,0053 (003. beteg) és 0,0059 (004. beteg) mSv/MBq, az átlagos effektív dózis 0,0055 mSv/MBq volt. A beadott radiofarmakon aktivitás (tartomány: 562–828 MBq) figyelembevételével a négy önkéntes effektív dózisa 3,33 és 4,42 mSv közé esett.

A két módszer között a dózisértékek nagymértékű hasonlóságot mutattak, a gasztrointesztinális traktust kivéve, amelyet a két módszer eltérően definiált, amit később részletezek. Az átlagos effektív dózis tekintetében a legnagyobb eltérés a máj esetében volt megfigyelhető (9,5%-os különbség). A két módszerrel meghatározott átlagos effektív dózisértékek között nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség (Wilcoxon-féle előjeles rangpróba,  $p > 0,05$ ; az alsó és felső vastagbél, valamint a bal és jobb colonfél adatait az elemzésből kizártuk).

7.táblázat - A vizsgálatban résztvevő betegek klinikai adatai (RP- radikális prosztatektómia, RT- Sugárterápia, KT, Kemoterápia)

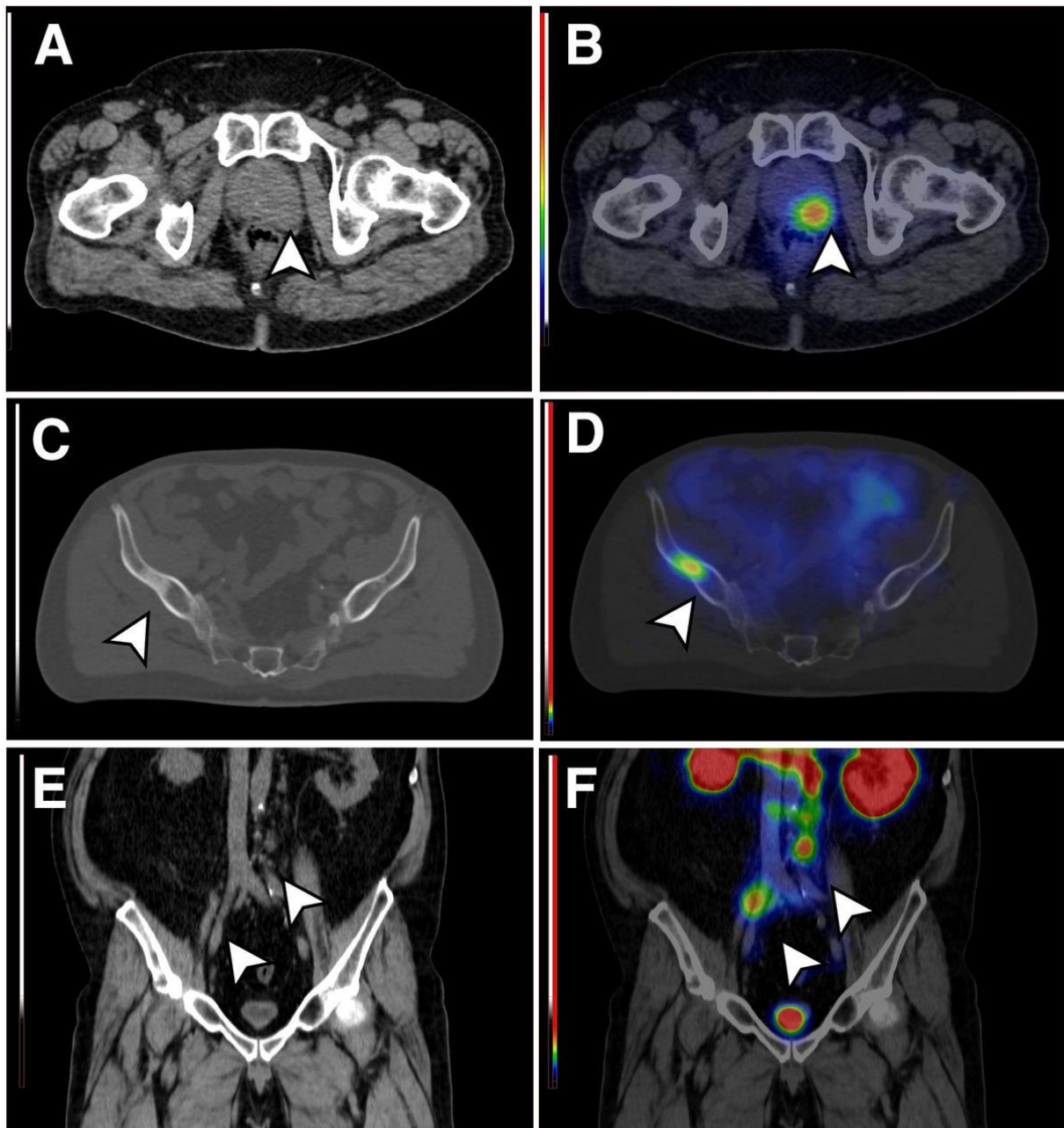
Terápia	Beteg	Életkor (év)	Szöveti diagnózis óta eltelt idő (év)	Gleason-pontszám	PSA (ng/ml)	Ismert metasztázis
RP	1	80	13	7	11,68	Tüdőmetasztázis gyanúja
RP	2	76	9	5	0,34	–
RP	3	63	<1	9	6,63	–
RP	4	76	<1	7	1,31	–
RP	5	78	1	9	7,51	–
RP	6	73	3	10	0,83	–
RP	7	73	2	9	1,20	–
RT	8	64	13	7	0,37	–
RT	9	62	3	9	23,99	Többgócú csontmetasztázis
RT	10	64	8	2	9,70	–
RT	11	68	12	5	2,11	Szoliter csontmetasztázis
RT	12	77	7	7	3,16	–
KT	13	74	2	9	17,19	Többgócú csontmetasztázis
–	14	66	<1	7	11,37	–
–	15	64	<1	6	89,00	–

#### 4.2.2. Biodisztribúció prosztatarákos betegekben

A prosztatarákban szenvedő betegeknek beadott  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S aktivitásának medián értéke 695 MBq volt (553–821 MBq). A radiofarmakkal összefüggésbe hozható mellékhatást nem észleltünk. A beadást követő 6. órában készített felvételeken kifejezetten magas dúsulást figyeltük meg mind a primer tumorokban [10/10 beteg (100%), átlagos SUVmax: 13,37 g/ml

(tartomány: 3,25–44,00)], mind pedig az áttétes léziókban [3/10 beteg (30%), átlagos SUVmax: 5,71 g/ml (tartomány: 1,80–8,48)].

A primer tumorok esetében az átlagos tumor/izom (T/M), tumor/hólyag (T/B) és tumor/bél (T/I) arány rendre 30,22 (tartomány: 7,95–110,00), 1,59 (tartomány: 0,11–7,02) és 5,56 (tartomány: 0,96–16,30) volt, míg az áttétek esetében ezen értékek 14,97 (tartomány: 5,29–24,23), 0,60 (tartomány: 0,33–0,92) és 3,16 (tartomány: 1,20–4,82) voltak. (8. táblázat)



3. ábra - Alacsony dózisu CT (A) és  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT (B) felvételek egy magas radiofarmakon felvételt mutató primer prosztata tumor (012-es beteg); SUV<sub>max</sub>: 22,00 g/ml; TBR: 42,30 [nyílhegyek]). Alacsony dózisu CT (C) és  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT (D) felvételek egy magas radiofarmakon felvételű prosztatarák csontmetasztázisról (011-es beteg; SUV<sub>max</sub>: 11,89 g/ml; TBR: 25,85 [nyílhegyek]). Alacsony dózisu CT (E) és  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT (F) felvételek magas PSMA expressziójú prosztataráknyirokcsomó-metasztázisokról (014-es beteg; SUV<sub>max</sub>: 8,23 g/ml; TBR: 23,51, illetve SUV<sub>max</sub>: 8,48g/ml; TBR: 24,23 [nyílhegyek]).

8. táblázat – A biodisztribúciós vizsgálatban résztvevő prosztatacarcinómás betegek klinikai adatai és a tumoros elváltozások radiofarmakon felvétele

Beteg	Gleason-score	PSA (ng/mL)	PROMISE miTNM	SUVmax (PCa)	SUVmax (Metasztázis)	T/M arány (PCa)	T/M arány (Metasztázis)	T/B arány (PCa)	T/B arány (Metasztázis)
005	6	8,84	miT2uN0 M0	10,95	–	19,55	–	0,12	–
006	7	11,37	miT2uN0 M0	5,9	–	9,88	–	0,20	–
007	10	1,02	miT2uN0 M0	8,1	–	11,57	–	0,94	–
008	7	0,34	miT2uN0 M0	4,6	–	8,60	–	0,94	–
009	7	21,2	miT2uN0 M0	14,0	–	17,08	–	7,06	–
010	8	18,46	miT2uN0 M0	46,0	–	47,96	–	7,45	–
011	9	4,23	miT2uN0 M1b	22,98	1,80	42,23	5,29	0,42	0,47
012	7	4,21	miT2uN0 M0	8,29	–	29,30	–	1,42	–
013	7	44,3	miT2uN0 M1b	7,29	8,48	20,83	24,23	0,79	0,92
014	10	18,2	miT2uN1 M0	14,14	–	41,40	–	0,73	–

A 3. ábra a kóros radiofarmakon-halmozást szemlélteti primer prosztatarákban (012. beteg), valamint csont- (011. beteg) és nyirokcsomó-metasztázisok esetében (014. beteg). A SPECT-adatok alapján a kóros léziók átlagos aktivitása a beadást követő 6. órában 160 kBq volt (tartomány: 10–960 MBq). A  $^{99m}\text{Tc}$  fizikai felezési ideje alapján becsülve a léziók átlagos aktivitása 24, illetve 48 órával a beadást követően rendre 19,73 kBq (tartomány: 1,25–120,00 kBq), illetve 1,23 kBq (tartomány: 0,08–7,55 kBq) volt.

#### 4.3. A $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S-PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítménye

A betegeknek  $666 \pm 102$  MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S adtuk be intravénásan. A vizsgálatban résztvevő személyek klinikai adatait a 9. táblázat mutatja be.

9.. táblázat - A vizsgálati populáció jellemzői (iPSA = kiindulási prosztataspécifikus antigénszint; IQR = interkvartilis tartomány; ISUP = International Society of Urological Pathology; PCa = prosztatatarák; PSA = prosztataspécifikus antigén).

Jellemző	Jellemző alcsoport	1. csoport (primer staging)	2. csoport (restaging)	Egészséges önkéntesek
Alanyok száma		28	72	20
Kezdeti kezelés	Prostatectomia	–	44	–
	Definitív sugárterápia	–	25	–
	Szisztémás kezelés	–	3	–
Életkor (év) (medián, IQR)		71,5 (66–72)	71 (57–86)	61 (59–66)
Gleason- pontszám (medián, IQR)		7,5 (7–9)	8 (7–9)	–
ISUP-grádus (medián, IQR)		3,5 (2–5)	4 (2–5)	–
iPSA (ng/mL) (medián, IQR)		35,87 (14,86– 99,43)	18,00 (8,28–33,6)	–
PSA (ng/mL) (medián, IQR)		16,24 (2,73– 27,03)	3,2 (1,01–9,66)	1,15 (0,74–2,01)
D'Amico <sup>17</sup> kockázati csoportok	Alacsony	1	1	–
	Közepes	3	6	–
	Magas	24	65	–

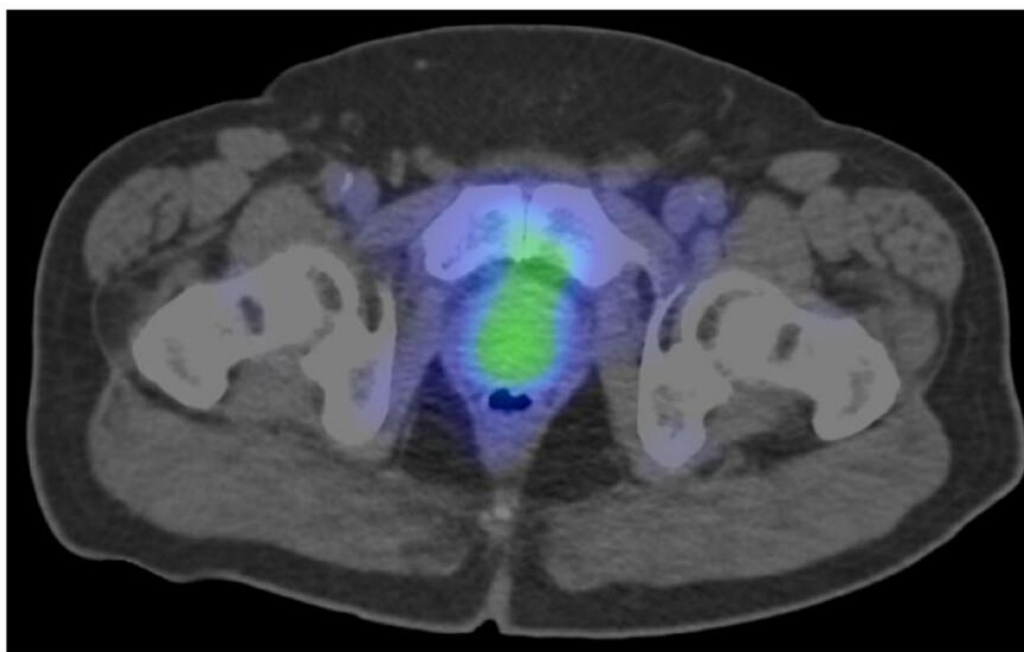
#### 4.3.1. Primer prosztatatarák kimutatása, kvantitatív értékelés

A PSMA-SPECT/CT betegszintű diagnosztikus teljesítménye a primer prosztatatarák kimutatásában a következő volt: a szenzitivitás 86%, a specificitás 100%, a pozitív prediktív érték 100%, a negatív prediktív érték 83%, míg az összesített pontosság 92%-nak adódott.

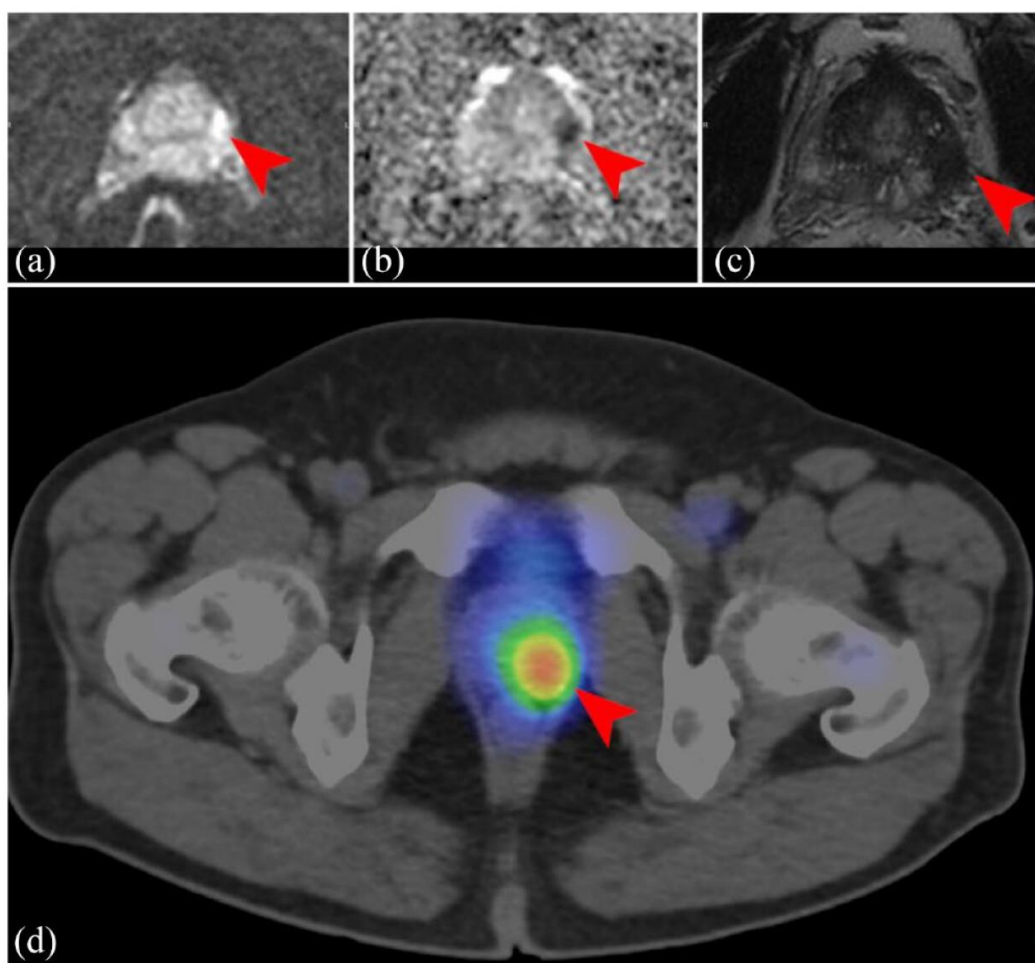
A primer prosztatatarák radiofarmakon-felvétele szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges prosztataszöveté (p = 0,001) (10. táblázat). A 4. ábrán egy egészséges önkéntes, az 5. ábrán pedig egy primer prosztatatarákos beteg reprezentatív <sup>99m</sup>Tc-PSMA-SPECT/CT és MR felvételeit láthatók.

10. táblázat - *Prostata-referencia felvételi arány egészséges önkénteseknél és primer prosztatarákos betegeknél (medián, IQR)*

<b>Prostata / referencia</b>	<b>Egészséges önkéntesek</b>	<b>1. betegcsoport (primer staging)</b>
<b>Prostata_max / vérpool-átlag</b>	1,65 (1,39–1,86)	6,44 (3,05–16,39)
<b>Prostata_max / máj-átlag</b>	0,57 (0,47–0,66)	3,23 (1,23–6,14)
<b>Prostata_max / izom-átlag</b>	7,40 (5,82–8,69)	28,66 (13,32–64,51)



4. ábra - *99mTc-PSMA-SPECT/CT-vizsgálat egy 71 éves egészséges önkéntesnél. A prostata homogén, alacsony radiofarmakon-felvétele látható. (CT: komputertomográfia; PSMA: prosztataspecifikus membránantigén; SPECT: egyfoton-emissziós komputertomográfia)*



5. ábra - MRI- és PSMA-SPECT/CT-vizsgálat egy 59 éves, primer prosztatarákos betegnél (ISUP V/V.; PSA: 19,20 ng/mL). A prosztata bal posterolaterális perifériás zónájában egy 16 mm-es térfoglalás ábrázolódik, amely a DWI-felvételeken fokozott jelintenzitást mutat (a), az ADC-képeken fokális jelintenzitás csökkenéssel jár (b), valamint a T2-súlyozott (T2w) MR-képeken szintén csökkent jelintenzitás figyelhető meg (c). A PSMA-SPECT/CT felvételeken (d) ugyanazon régióban fokozott radiofarmakon-felvétel látható (piros nyilhegyek). - ADC: látszólagos diffúziós együttható (apparent diffusion coefficient); CT: komputertomográfia; DWI: diffúzió-súlyozott képalkotás; ISUP: International Society of Urological Pathology; MRI: mágneses rezonancia képalkotás; PSA: prosztataspecifikus antigén; PSMA: prosztataspecifikus membránantigén; SPECT: egyfoton-emissziós komputertomográfia.

#### 4.3.2. Primer stádiummeghatározás (N, M)

Az 1. betegcsoportban a PSMA-SPECT/CT betegszintű diagnosztikus teljesítménye a primer stádiummeghatározás során az áttétek kimutatása esetében a következő volt: szenzitivitás 88%, specificitás 100%, pozitív prediktív érték 100%, negatív prediktív érték 85%, valamint az összesített pontosság 93%.

A vizsgált betegek közül 15 esetben (54%) legalább egy extraprostatikus lézió volt kimutatható. Összesen 49 PSMA-pozitív metasztatikus elváltozást értékeltünk, amelyek megoszlása a következő volt: lokális nyirokcsomó-metasztázis 7 esetben (14%), távoli nyirokcsomó-metasztázis 6 esetben (12%), csontmetasztázis 34 esetben (69%), valamint

viszcerális metasztázis 2 esetben (4%). A távoli metasztázisok és a pozitív nyirokcsomó-státuszt konvencionális képalkotó módszerekkel (csontszcintigráfia, CT, MRI) igazoltuk.

Két beteg esetében az MRI metasztatikus léziókat mutatott ki annak ellenére, hogy a PSMA-SPECT vizsgálat negatív eredményt adott.

Az értékelt PSMA-pozitív léziók közül 6 esetben (12%) az aktivitás meghaladta a vérpool aktivitását, ugyanakkor alacsonyabb volt a májszövet aktivitásánál, míg 43 lézió (88%) a májnál is magasabb radiofarmakon-felvételt mutatott. A 13 PSMA-pozitív nyirokcsomó esetében a rövid átmérő, átlaga  $8,5 \pm 3,6$  mm volt (tartomány: 5–17 mm); ezen nyirokcsomók 76%-a ( $n = 10$ ) 10 mm-nél kisebb átmérőjű volt.

#### 4.3.3. Biokémiai relapszus és restaging

A 2. betegcsoportban a PSMA-SPECT/CT betegszintű szenzitivitása 72% volt. Összesen 12 beteg részesült salvage sugárkezelésben a prosztatagyra és a kismedencei nyirokcsomó-régiókra, míg 5 beteg esetében a PSMA-vizsgálatot követően szisztémás kezelést indítottak. Ez utóbbi betegeknél a lokális recidíva és a kismedencei nyirokcsomó-érintettség egyértelmű elkülönítése nem volt lehetséges, illetve egy betegben kizárólag metasztatikus érintettség volt igazolható, ezért ezen betegek adatait a további számításokból kizártuk.

A lokális recidíva kimutatására vonatkozó betegszintű diagnosztikus teljesítmény így a következő volt: szenzitivitás 67%, specificitás 100%, pozitív prediktív érték 100%, negatív prediktív érték 86%, pontosság 89%. A metasztázisok kimutatásában a szenzitivitás 91%, a specificitás 92%, a pozitív prediktív érték 98%, a negatív prediktív érték 75%, míg az összesített pontosság 91% volt.

Az összesített detekciós ráta biokémiai relapszusban vagy progresszív betegségben szenvedő betegek esetében 71% volt (51/72 beteg). A detekciós ráta 1 ng/mL vagy annál alacsonyabb PSA-szintek mellett 37% volt (átlagos PSA: 0,44 ng/mL), míg  $1 < \text{PSA} < 5$  ng/mL tartományban 74% (átlagos PSA: 2,8 ng/mL). Az 5 ng/mL feletti PSA-szinttel rendelkező betegek körében a detekciós ráta elérte a 80%-ot.

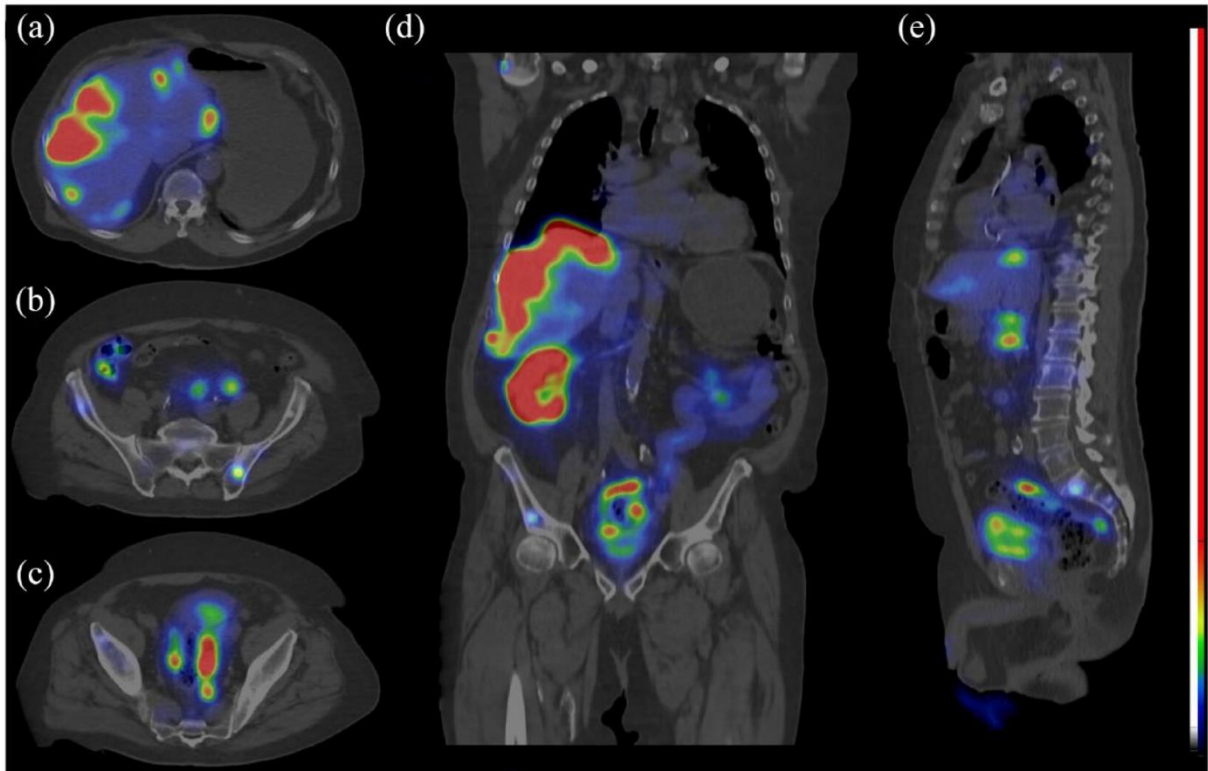
Kóros radiofarmakon-halmozást a prosztatagy területén 17 betegnél (23%) észleltünk. A PSMA pozitív lokális recidívák közül hat esetben a diagnózist hisztopatológiai vizsgálat igazolta. A további 11 beteg esetében a lokális kiújulást a célzott sugárterápiát követően megfigyelt kedvező terápiás válasz (a szérum PSA-értékek következetes csökkenése), illetve a rutinszerű kontroll MRI-vizsgálatok erősítették meg. A 17 PSMA-pozitív lokális recidíva

szemikvantitatív elemzése során 10 esetben (59%) a radiofarmakon-felvétel meghaladta a májszövet aktivitását, míg 7 esetben (41%) a májnál alacsonyabb, azonban a vérpool-aktivitásnál magasabb felvétel volt megfigyelhető.

Negyven beteg esetében (56%) találtunk legalább egy extraprostatikus léziót, ezek megoszlása a következő volt: lokális nyirokcsomó-metasztázis 18 esetben (25%), távoli nyirokcsomó-metasztázis 17 esetben (23%), csontmetasztázis 21 esetben (29%), valamint viscerális metasztázis 6 esetben (8%) fordult elő. A PSMA-pozitív metasztatikussá válásokat 11 esetben hisztológiai vizsgálattal (biopszia vagy műtéti specimen) igazolta, míg a fennmaradó 29 esetben az utánkövetés során gyűjtött klinikai adatok szolgálták megerősítésként. Az összesen értékelt 111 lézió közül 81 (73%) mutatott a normál májszövet aktivitását meghaladó radiofarmakon-felvételt.

A 75 PSMA-pozitív nyirokcsomó közül a rövid átmérő átlagosan  $9,4 \pm 4,4$  mm volt (tartomány: 4–28 mm); ezen nyirokcsomók 71%-a ( $n = 53$ ) 10 mm-nél kisebb átmérőjű volt.

A 6. ábra egy olyan beteg esetét szemlélteti, akit újonnan felfedezett, gyanított májrák miatt irányítottak PSMA-vizsgálatra.



6. ábra –  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT – axiális (a–c), koronális (d) és szagittális (e) metszetek – vizsgálata egy 82 éves, metasztatikus prosztatarákos betegnél (ISUP V/V.; PSA: 618 ng/mL), akinél az ultrahangvizsgálat során újonnan kialakult májléziókat észleltek. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT magas PSMA-expressziót igazolt a májváltozásokban, amely prosztatarák-eredetű metasztázisokra utal. Emellett a gerincen és a medencecsontokon multifokális csontmetasztázisok, valamint több, mérsékelten megnagyobbodott, magas PSMA-denzitású nyirokcsomó is ábrázolódott. A teljes intrahepatikus tumorterhelés 320 mL volt. (CT: komputertomográfia; ISUP: International Society of Urological Pathology; PSA: prosztataspecifikus antigén; PSMA: prosztataspecifikus membránantigén; SPECT: egyfoton-emissziós komputertomográfia.)

## 5. MEGBESZÉLÉS

### 5.1. A $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése

A prosztatatarák képalkotó diagnosztikájában a PSMA-alapú módszerek megjelenése alapvető szemléletváltást hozott, amely a hagyományos, kevésbé specifikus funkcionális és morfológiai képalkotást célzott molekuláris információval egészítette ki. A disszertáció alapjául szolgáló vizsgálatok egy része abban az időszakban készült, amikor a PSMA-PET még nem képezte a rutindiagnosztika részét, és a PSMA-SPECT klinikai alkalmazására vonatkozó adatok kifejezetten korlátozottak voltak, ennek megfelelően az irányelvek elsősorban konvencionális képalkotó eljárásokra támaszkodtak a primer stádiummeghatározás és a biokémiai relapszus kivizsgálása során. A PSMA-képalkotással foglalkozó közlemények fókuszban a klinikai alkalmazhatóság, a diagnosztikus hozzáadott érték, valamint a módszer korlátainak megismerése állt.

Saját eredményeink alapján a  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-SPECT/CT alkalmasnak bizonyult mind primer prosztatatarákos betegek vizsgálatára, mind biokémiai relapszus gyanúja esetén a betegség lokalizációjának meghatározására. A PSMA-alapú SPECT alkalmazása különösen előnyös volt azokban az esetekben, ahol a konvencionális képalkotó módszerek – elsősorban az MR és a csontszcintigráfia – negatívak vagy nem egyértelmű eredményt szolgáltatottak. Több olyan elváltozást is azonosítottunk, amelyek az MR látómezőjén kívül estek, vagy CT morfológiailag, illetve csontszcintigráfia segítségével nem voltak pontosan karakterizálhatók. Megfigyeléseink összhangban állnak azokkal a korai PSMA-alapú képalkotással kapcsolatos tapasztalatokkal, amelyek – elsősorban PET-, kisebb számban SPECT-eredmények alapján – már a módszer bevezetésének kezdeti szakaszában jelezték a PSMA-expresszió célzott megjelenítésének klinikai többletértékét <sup>137,146–150</sup>.

Fontos hangsúlyozni, hogy a vizsgálatok idején a PSMA-alapú képalkotás klinikai helye még nem volt egyértelműen meghatározva, és a módszer elsősorban kiegészítő jelleggel került alkalmazásra. Azóta a tudományos és klinikai környezet jelentősen átalakult, különösen a PSMA-PET eljárások széles körű elterjedésével és guideline-szintű elfogadásával <sup>151</sup>.

A bemutatott kezdeti tapasztalatok a PSMA-alapú képalkotás klinikai bevezetésének egy korai szakaszát reprezentálják, amely egy szélesebb körű fejlődési folyamat részeként vezetett ahhoz, hogy az a prosztatatakarcinóma diagnosztika meghatározó eszközévé váljon.

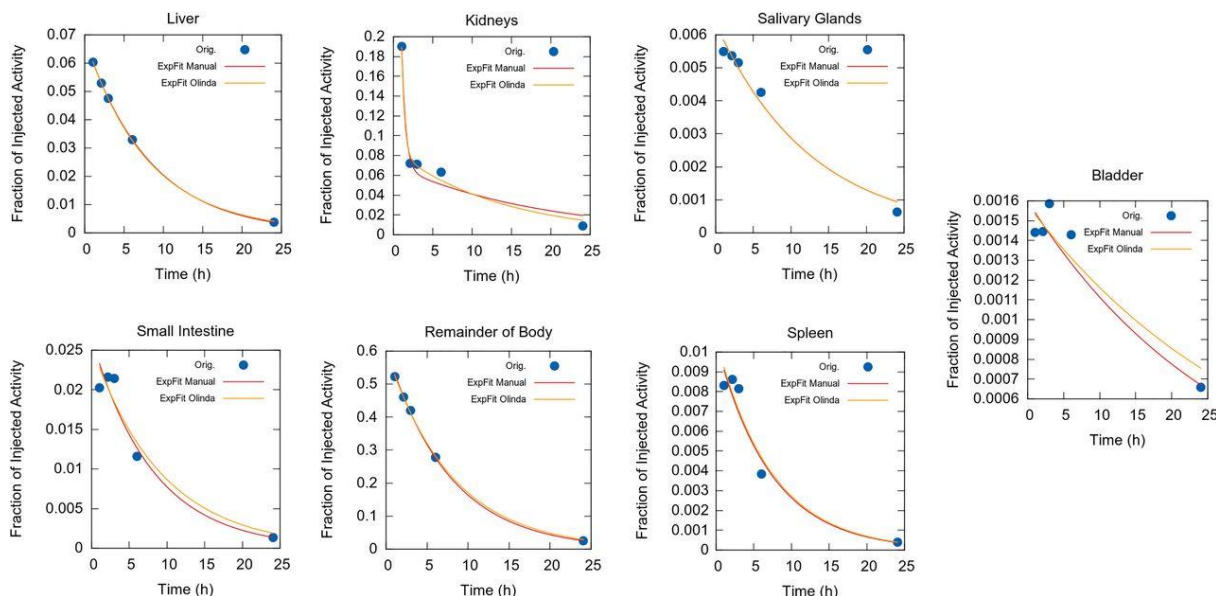
## 5.2. A $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S dozimetria egészséges önkéntesekben

A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S radiofarmakon várható sugárterhelését négy egészséges önkéntes alany segítségével határoztuk meg, hibrid képalkotó módszer alkalmazásával, amely több időpontban végzett planáris leképezést és egyetlen kvantitatív SPECT/CT vizsgálatot foglalt magában. A dozimetriai vizsgálat elengedhetetlen a radiofarmakon klinikai transzlációjához és a szabályozó hatóságok általi engedélyezéshez. 700 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S beadása esetén az átlagos effektív egésztest-dózis  $3,63 \pm 0,64$  mSv volt (OLINDA/EXM). A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S átlagos effektív dózisa (0,0052 mSv/MBq) hasonló a konvencionális csontszcintigráfia, illetve SPECT/CT leképezés során rutinszerűen alkalmazott  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-hez (0,004 mSv/MBq) <sup>152</sup>. Több különböző  $^{99m}\text{Tc}$ -jelölésű PSMA-vegyületet is fejlesztettek, köztük a  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA-t <sup>137</sup>, a  $^{99m}\text{Tc}$ -iPSMA-t <sup>134</sup>, valamint a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404 és  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1405 <sup>136</sup> készítményeket. A jelenleg elérhető technécium-jelölésű PSMA-inhibitorokkal összehasonlítva a  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S effektív dózisa (0,0052 mSv/MBq) hasonló a  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA-éhoz (0,0046 mSv/MBq), ugyanakkor alacsonyabb, mint a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1404 (0,0088 mSv/MBq) vagy a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP-1405-é (0,0079 mSv/MBq). 740 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S beadását követően a májban mért abszorbeált dózis (9,10 mSv) alacsonyabb volt, mint a  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA esetében (10,73 mSv). Ugyanakkor a vékonybélben (8,83 mSv), a lépben (8,83 mSv), a vesékben (54,24 mSv) és a nyálmirigyekben (16,35 mSv) mért dózisok magasabbak voltak, mint a  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA esetén mért értékek (vékonybél: 2,42 mSv; lép: 7,06 mSv; vese: 28,80 mSv; nyálmirigyek: 9,69 mSv) <sup>137</sup>.

A PET-tracerekkel összehasonlítva a  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S effektív dózisa alacsonyabb, mint az egyik leggyakrabban alkalmazott  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-1 (0,0236 mSv/MBq)<sup>121</sup> és a  $^{18}\text{F}$ -jelölésű PSMA-1007 (0,0220 mSv/MBq) <sup>141</sup>PSMA-célt radiofarmakonoké.

Az OLINDA/EXM (2.0 verzió) szoftverrel végzett dózisszámítás és annak validálása azonos fő lépésekből állt. A legnagyobb eltérés a görbeillesztés módszerében mutatkozott: az OLINDA minden esetben biexponenciális illesztést alkalmazott, míg a manuális módszer a vizuális megítélés alapján mono- vagy biexponenciális illesztést használt. Amint azt a 7. ábra szemlélteti, bizonyos szervek esetében (máj, lép és a test fennmaradó része) a monoexponenciális illesztés vizuálisan megfelelőnek bizonyult. Ennek megfelelően a forrásszervekben bekövetkező bomlások becsült számában csak csekély különbségek adódtak a két módszer között. További eltérés a gasztrointesztinális traktus szegmentációjának meghatározásában jelentkezett: míg a RADAR adatbázis a vastagbél felső és alsó szakaszára

vonatkozó dózistényezőket tartalmazza, míg az OLINDA/EXM szoftver a bal és jobb colon szegmenseire számít külön dózisértékeket.



7. ábra – Idő-aktivitás görbék a különböző szervek esetében egy egészséges önkéntesnél (003 résztvevő).

### 5.3. A $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S biodisztribúciója prosztatatarákos betegekben

A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S részletes biodisztribúciós jellemzőit Robu és munkatársai korábban két prosztatakarcinomás beteg esetében közölték <sup>142</sup>. A radiofarmakon magas plazmafehérjekötődése (94%) következtében viszonylag magas vér- és háttéraktivitás volt megfigyelhető. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S elsősorban a vizelettel választódik ki, a tracer fokozott lipofilitása növeli a májfelvételt és magasabb, hepatobiliáris clearance-t eredményez, amely fokozott bélaktivitáshoz vezet. Vizsgálatunk során a bélrendszeri tracer-akkumuláció, hasonlóan a hólyagaktivitáshoz, jelentős egyéni variabilitást mutatott.

PSMA-vezérelt radio-guided surgery (RGS) során a PSMA-expresszáló nyirokcsomó-metasztázisok intraoperatív módon, gamma-szonda segítségével detektálhatók és eltávolíthatók. Bár a PSMA-PET-vizsgálatok képanyaga értékes információt szolgáltat a preoperatív műtéttervezéshez, a kisméretű léziók intraoperatív felismerése és teljes reszekciója továbbra is jelentős kihívást jelent, mivel a nyirokcsomó-átterek gyakran kis méretűek, atípusos anatómiai helyzetűek.

Farol és munkatársai beszámolója szerint a műtétet követően kiújulást mutató betegek akár kétharmadában legalább egy elváltozás már a preoperatív PSMA-célzott PET-vizsgálaton is

ábrázolódott, ami arra utal, hogy a nyirokcsomó-disszekció sok esetben nem volt teljes körű<sup>154</sup>. A PSMA-célzott RGS alkalmazása növelheti a preoperatív PSMA-SPECT- vagy PSMA-PET-vizsgálatok során azonosított metasztatikus nyirokcsomók intraoperatív felismerésének és eltávolításának hatékonyságát. Az első prospektív vizsgálat TRACE volt, amely a PSMA-vezérelt RGS megvalósíthatóságát vizsgálta. A lymphadenectomiát követően a PSA szint >50%-os csökkenését regisztrálták 12/18 betegnél (67%), míg teljes biokémiai választ (PSA <0,2 ng/ml) 4/18 betegnél (22%) észleltek. A 15 hónapos utánkövetés során 4/18 beteg (22%) maradt biokémiai relapszustól mentes (PSA ≤0,2 ng/ml). A TRACE-II vizsgálat jelenleg is zajlik, és azt vizsgálja, hogy a PSMA-vezérelt RGS rövid távú ADT-vel kombinálva kedvezőbb onkológiai kimenetelt biztosít-e oligometasztatikus recidív prosztaták esetén, mint az önmagában alkalmazott rövid távú ADT<sup>155</sup>.

A tracer beadásának időzítését a képalkotás és az RGS vonatkozásában eddig jellemzően empirikus alapon határozták meg, azonban további optimalizálási lehetőségek állnak rendelkezésre. A bemutatott beteganyagban a célzott léziók aktivitása a beadást követő 24–48 órában is elegendőnek bizonyult a klinikai gyakorlatban használt gamma-szondákkal történő intraoperatív detektáláshoz. Mivel ezen eszközök érzékenységi küszöbének alsó határa 2,5 cps/kBq, a tumoros léziók a radiofarmakon beadását követő 24–48 órában is megbízhatóan detektálhatók.

Bár a <sup>99m</sup>Tc-PSMA I&S mind a primer, mind a metasztatikus elváltozások esetében kedvező tumor–háttér arányt mutatott, a kóros és a fiziológiás radiofarmakon-felvétel elkülönítése nehézséget jelenthet a húgyúti és bélrendszeri tracer-akkumuláció miatt. A mért tumor–háttér arányok alapján a kóros elváltozások a radiofarmakon beadását követő 6 órában végzett SPECT/CT-vizsgálatokon az intesztinális aktivitástól könnyebben elkülöníthetők, mint a húgyúti háttéraktivitástól. A 24 órás felvételeken az aspecifikus – elsősorban húgyúti és bélrendszeri – aktivitás csökkenésével párhuzamosan a tumoros léziók aktivitása relatíve megmarad, ami a detektálhatóság további javulását eredményezheti.

Összefoglalva, <sup>99m</sup>Tc-PSMA I&S dozimetriai vizsgálata igazolta, hogy a klinikai gyakorlatban alkalmazott aktivitástartomány mellett az effektív sugárterhelés más technécium-jelölésű PSMA-inhibitorokéval összemérhető, a rutinszerű nukleáris medicina vizsgálatok dózisterheléséhez hasonló nagyságrendű. A tracer biodisztribúciós és farmakokinetikai sajátosságai – a tumoros léziókban fennmaradó magas aktivitás és az időben csökkenő aspecifikus háttéraktivitás – nemcsak a képalkotó diagnosztikai alkalmazást, hanem a PSMA-I&S intraoperatív használhatóságát is megalapozzák.

#### 5.4. A <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S- PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítménye

Retrospektív vizsgálatunkban a <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S radiofarmakonnal végzett PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítményét elemeztük a primer prosztatatarák kimutatásában és stádiummeghatározásában, valamint biokémiai relapszus vagy a betegség progressziójának gyanúja esetén. Annak ellenére, hogy a PSMA-I&S radioligand fejlesztésének elsődleges koncepciója egy intraoperatív (RGS) szempontból optimalizált radiofarmakon létrehozása volt, eredményeink alapján a tracer a prosztatatarák-megjelenítésére is alkalmasnak bizonyult, mivel a beadást követő 6 órában készült SPECT/CT felvételek kedvező kontrasztarányt és megfelelő képminőséget biztosítottak. A PET/CT-nek a SPECT/CT-vel szemben számos előnye ismert: jellemzően kissé jobb térbeli felbontást biztosít (az alkalmazott készüléktől függően), valamint rövidebb az optimális dúsulási idő (jelen esetben 6 óra szemben az 1–2 órával). A munkánk során az adatgyűjtés medián időtartama 35 perc volt, ami közel megegyező a klinikai gyakorlatban általánosan alkalmazott PET-vizsgálatok időtartamával, ugyanakkor hosszabb lehet, mint a legújabb PET-kamerák esetében elérhető leképezési idők<sup>156</sup>. A PSMA-SPECT/CT klinikai alkalmazhatóságának értelmezésekor figyelembe vehető tény, hogy a SPECT-alapú képalkotás számos egészségügyi rendszerben szélesebb körben hozzáférhető, ugyanakkor jelen munkában az alkalmazhatóság megítélése elsősorban klinikai szempontok alapján történt.

##### 5.4.1. Primer prosztatatacarcinóma kimutatása, kvantitatív értékelés

A jelenlegi evidenciák alapján a PSMA-alapú képalkotás elsődleges klinikai haszna a prosztatatarák diagnosztikájában nem a primer tumor kimutatása, hanem az esetleges áttétek és a betegség kiújulásának felismerése. Ugyanakkor a rendelkezésre álló – bár korlátozott számú – adat arra utal, hogy a PSMA-PET, sőt bizonyos esetekben a PSMA-SPECT is alkalmas lehet az egészséges és daganatos prosztataszövet elkülönítésére. Vizsgálatunkban a <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S-SPECT/CT magas szenzitivitást mutatott (86%) a primer prosztatatarák kimutatásában. Werner és munkatársai egy kisebb beteganyagban 92%-os szenzitivitást közöltek a primer tumor detektálására (12/11 beteg). Li és munkatársai szintén kedvező diagnosztikus teljesítményről számoltak be <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S alkalmazásával, ahol a módszer 100%-os szenzitivitást, 77,8%-os specificitást és 95,8%-os pontosságot ért el a prosztatatarák kimutatásában. Ezek az eredmények megerősítik, hogy megfelelő körülmények között a PSMA-I&S-alapú SPECT/CT a primer prosztatatarák detektálására is alkalmas lehet, jóllehet a vizsgálatok elemzése során eltérő metodikát használtak<sup>141</sup>.

Más, technécium-jelölésű PSMA-ligandok – így a MIP-1404 és a HYNIC-PSMA – esetében 94–100%-os szenzitivitást írtak le a primer prosztaták kimutatására. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a HYNIC-PSMA esetében a 100%-os szenzitivitást viszonylag kis betegszámon ( $n = 10$ ) igazolták. A MIP-1404 esetében megfigyelt magasabb detekciós arány háttérben a kedvezőbb tumor–háttér arány állhat ( $37,67 \pm 52,60$  szemben  $110,9 \pm 100,5$  értékkel). A PSMA-I&S esetében a viszonylag magas vérpool- és háttéraktivitás a radiofarmakon magas plazmafehérje-kötődésével, valamint a fokozott lipofilitás következtében kialakuló jelentősebb hepatobiliáris clearance-szel magyarázható<sup>142</sup>.

A PSMA-PET radiotraccerekkkel kapcsolatban lényegesen több adat áll rendelkezésre. Satapathy és munkatársai által készített metaanalízis alapján a PSMA-PET/CT magas diagnosztikus pontosságot mutat, ugyanakkor a specificitása mérsékelt<sup>158</sup>. A szerzők ezt elsősorban azzal magyarázzák, hogy számos vizsgálatban a fiziológias prostataaktivitást használták küszöbértékként a kóros eltérések meghatározásához<sup>159–161</sup>

Egyre több közlemény igazolja, hogy a PSMA-PET alkalmas a prosztatán belüli daganatos gócok pontosabb meghatározására, és hozzájárulhat a célzott biopsziákhoz, a sebészi beavatkozások tervezéséhez vagy a fókuszált terápiák kiválasztásához. A prospektív, multicentrikus PRIMARY klinikai vizsgálat bizonyította, hogy a PSMA-PET és az MR kombinációja a negatív prediktív érték és a szenzitivitás szignifikáns javulását eredményezi az önmagában alkalmazott MR-vizsgálathoz képest a primer prosztaták diagnosztikájában<sup>148,149,162</sup>.

#### 5.4.2. Primer stádiummeghatározás (N, M)

A PSMA-PET képalkotás előnye a konvencionális módszerekkel szemben a primer stádiummeghatározás során számos vizsgálatban igazolást nyert<sup>149,150,162</sup>. Eredményeink ugyanakkor azt mutatják, hogy még a PSMA-SPECT/CT is megbízható, jól alkalmazható, nem invazív képalkotó módszer lehet a primer N- és M-stádium meghatározásában.

A PSMA SPECT alkalmazásával végzett primer stádiummeghatározás diagnosztikus pontosságáról jelenleg korlátozott számú adat áll rendelkezésre. A <sup>99m</sup>Tc-jelölésű kis molekulájú PSMA-ligandok közül a MIP-1404 esetében betegszinten alacsony szenzitivitást (50%), ugyanakkor jó specificitást (87%) írtak le a nyirokcsomó-metasztázisok kimutatására, szövettanilag igazolt esetekben<sup>147</sup>. Vizsgálatunkban ezzel szemben magasabb szenzitivitást (88%) és specificitást (100%) találtunk a primer stádiummeghatározás során a metasztázisok detektálására. Az eredmények közvetlen összehasonlítását ugyanakkor korlátozza, hogy eltérő

– esetünkben kompozit – referencia standardokat alkalmaztunk, továbbá a szenzitivitás és specificitás nem különült el csont- és nyirokcsomó-metasztázisok szerint.

Lawal és munkatársai 14 beteg esetében hasonlították össze a PSMA-PET/CT és a PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítményét, és <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-PSMA-SPECT/CT esetén 78,3%-os léziókénti összszenzitivitást közöltek (62,5% nyirokcsomó-, 91,7% csontmetasztázisok esetében). Álpozitívnak azokat a PSMA-SPECT/CT vizsgálatokat tekintettük, amelyekben kóros radiofarmakon-felvétel volt megfigyelhető, de klinikai vagy hisztológiai vizsgálatok alapján prosztatatarák nem igazolódott.

Eredményeik alapján a SPECT/CT érzékenysége csökkent a kisebb méretű elváltozások esetén: a 10 mm-nél kisebb nyirokcsomók mindössze 28%-át sikerült detektálni <sup>163</sup>. Vizsgálatunkban a PSMA-pozitív nyirokcsomók átlagos rövid tengelyű átmérője 8,2 mm volt, és az elváltozások 76%-a 10 mm-nél kisebbnek bizonyult. Fontos hangsúlyozni, hogy ezek a léziók a konvencionális CT- és MR-vizsgálatokban alkalmazott méretkritériumok alapján általában nem tekinthetők kórosnak.

Öt vizsgálat összesített, 244 beteget magában foglaló elemzése alapján a PSMA-PET/CT betegszintű szenzitivitása a nyirokcsomó-metasztázisok kimutatására 77% (33–100%), míg a specificitás 97% (80–100%) <sup>164</sup>. Eredményeink alapján a PSMA-SPECT/CT és a PSMA-PET közötti diagnosztikus teljesítménykülönbség a primer N- és M-stádium meghatározásában klinikai szempontból nem tűnik meghatározónak.

#### 5.4.3. Biokémiai relapszus, restaging

Vizsgálatunkban a PSMA-SPECT/CT hasznos eszköznek bizonyult a prosztatatarák progressziója vagy biokémiai relapszusa miatt végzett restaging során. Eredményeink alapján a PSMA-SPECT/CT mérsékelt szenzitivitást (67%), ugyanakkor magas specificitást (100%) mutatott. A <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S radiofarmakon döntően a húgyúti rendszeren keresztül ürül, míg más kis molekulájú PSMA-ligandokhoz viszonyítva fokozott lipofilitással rendelkezik, ami nagyobb arányú hepatobiliáris exkrécióhoz és ennek következtében fokozott intesztinális aktivitáshoz vezet. A fiziológiásan magas húgyhólyag- és rectumaktivitás önmagában is megnehezíti a prosztataágy területének pontos megítélését és korlátozhatja a kóros radiofarmakon-felvétel elkülönítését, ami magyarázatot adhat a mérsékelt szenzitivitásra. A hat álnegatív lokális recidíva közül öt (83%) radikális prosztatektómián átesett betegeknél fordult

elő. Perera és munkatársai metaanalízisükben, amely 4790 beteg PSMA-PET vizsgálati adatait foglalták össze, szintén szignifikánsan magasabb pozitivitási arányt találtak a prosztatagyulladásban azoknál a betegeknél, akik sugárkezelésben részesültek, összehasonlítva a prosztatektómián átesettekkel (52% vs. 22%)<sup>164</sup>. A jelenség hátterében feltehetően a műtéti beavatkozást követően kialakuló kedvezőtlenebb anatómiai viszonyok állnak. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a PSMA-alapú képalkotás lokális recidíva kimutatására szolgáló diagnosztikus pontossága tovább javítható lehet diuretikumok vagy kontrasztanyagok alkalmazásával, illetve többszörös időpontban végzett vagy dinamikus képalkotással, ugyanakkor ezen premedikációk tekintetében jelenleg nincs egységes szakmai konszenzus<sup>165,166</sup>. Vizsgálataink során ezeket a módszereket nem alkalmaztuk.

A <sup>68</sup>Ga-, illetve <sup>18</sup>F-jelölésű PSMA-PET/CT széles körben alkalmazott módszer a prosztatatarák metasztatizálásának kimutatására, különösen biokémiai relapszus esetén. Pienta és munkatársai prospektív, multicentrikus vizsgálatukban, recidív vagy metasztatikus prosztatatarák gyanújával vizsgált beteg esetében kiváló szenzitivitást (95,8%) és pozitív prediktív értéket (81,9%) igazoltak az extraprostatikus léziók kimutatására, ami összhangban áll a jelen vizsgálat eredményeivel<sup>147,167,168</sup>. Várakozásainknak megfelelően a detekciós ráta a PSA-szint emelkedésével párhuzamosan nőtt: 1 ng/mL alatti PSA-értékeknél 37%, 1–5 ng/mL között 74%, míg 5 ng/mL felett 90% volt. A jelenleg elérhető közlemények alapján a PSMA-SPECT/CT detekciós rátája PSA <1 ng/mL esetén 20–58%, 1–4 ng/mL között 55–80%, míg 4 ng/mL felett 83–100% között mozog<sup>148,167,168</sup>. Eredményeink jó összhangot mutattak ezen irodalmi adatokkal. Perera és munkatársai metaanalízise alapján a PSMA-PET vizsgálatok pozitivitási aránya ugyanakkor magasabb volt a PSMA-SPECT adatokhoz képest: PSA-kategóriák szerint 0–0,19; 0,2–0,49; 0,5–0,99; 1–1,99 és  $\geq 2$  ng/mL esetén rendre 33%, 45%, 59%, 75% és 95% pozitivitást írtak le<sup>164</sup>.

A PSMA-I&S magasabb tumor-háttér arányt mutatott, mint az EDDA-HYNIC-iPSMA<sup>147</sup>, ugyanakkor ezek az értékek nem teljes mértékben összehasonlíthatók a referencia-VOI-k eltérő megválasztása miatt. Schmidkonz és munkatársai a MIP-1404 radiofarmakont vizsgálták nagyobb betegcsoportban biokémiai relapszus esetén. A betegpopuláció (életkor, Gleason-pontszám, PSA-szint) nagymértékben hasonlított a mi kohorszunkhoz. Vizsgálatukban 162 PSMA-pozitív lézió átlagos tumor-normál szövet aránya  $146,6 \pm 160,5$  volt, 1,9 és 1482,4 közötti tartományban. A PSMA-I&S szintén kedvező tumor-háttér arányt mutatott, mivel 111 lézióból 81 (73%) aktivitása meghaladta a máj aktivitását. Összehasonlításképpen a máj radiofarmakon-felvétele megközelítőleg tízszerese a gluteális izom aktivitásának<sup>148</sup>.

A PSMA-I&S farmakokinetikai tulajdonságai, valamint a SPECT alacsonyabb térbeli felbontása miatt ez a módszer kevésbé érzékeny, mint a PET-CT/MR a kisméretű léziók – különösen a radikális prosztatektómiát követő lokális recidívák – kimutatásában, főként alacsony PSA-értékek mellett. Ezekben a szelektált esetekben a PSMA-PET érzékenyebb lehet, és további értékes diagnosztikus információt nyújthat. Ugyanakkor a PSMA-SPECT alkalmas az extrapelvikus nyirokcsomó-, csont- és vizszerális metasztázisok kizárására, ami alapvető jelentőségű a salvage sugárterápia indikációjának meghatározásában.

Az utóbbi években megjelent PSMA-alapú radioligand-terápiák új kezelési lehetőségeket nyitottak meg a prosztatarák ellátásában. Ugyan a PSMA-SPECT/CT teljes körű validációja még nem történt meg, számos esetben racionális alternatívát jelenthet a PSMA-PET-alapú módszerekkel szemben. A PSMA-SPECT képes a metasztatikus léziók hatékony kimutatására a PSMA-célzott radioligand-terápiát megelőző, metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák stádiumában.

## 5.5. Limitációk

Az eredmények értelmezésekor figyelembe kell venni, hogy munkánk egyetlen centrum beteganyagán alapuló vizsgálat. PSMA-SPECT/CT klinikai teljesítményének értékelésére a PSMA-PET/CT optimálisabb referenciamódszer lett volna, azonban ez a módszer az adatgyűjtés időszakában betegeink számára – országos szinten sem – volt hozzáférhető. Ennek megfelelően, a ProPSMA vizsgálatban alkalmazott megközelítéshez hasonlóan, referenciaként klinikai utánkövetési adatokat, valamint konvencionális képalkotó vizsgálatok (CT, MR, csontszcintigráfia) eredményeit használtuk. Hisztopatológiai megerősítés nem állt rendelkezésre minden esetében, így a képalkotó kontrollvizsgálatok és PSA-monitorozás alapuló terápiás utánkövetés szolgált az eredmények megerősítésére. Vizsgálatunk során kizárólag egyidőpontban készült statikus leképezés, dinamikus vagy késői fázisú felvételek nem készültek.

## 6. KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-SPECT/CT klinikailag releváns többletinformációt nyújtott a prosztatatarák stádiummeghatározásában és restagingjében különösen akkor, amikor a konvencionális képalkotó eljárások nem adtak egyértelmű eredményt. A kezdeti tapasztalatok alapján a módszer a rutin nukleáris medicina gyakorlatba jól integrálható, ami a szélesebb körű klinikai alkalmazását teszi lehetővé.

2. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA I&S dozimetriai vizsgálata igazolta, hogy a klinikai gyakorlatban alkalmazott 562–828 MBq aktivitástartomány mellett az effektív sugárterhelés 3,33–4,42 mSv (manuális RADAR-módszer), illetve 3,11–4,23 mSv (OLINDA/EXM) közé esik, ami más technécium-jelölésű PSMA-inhibitorok dózisterhelésével összemérhető. Előzetes adataink alapján mind a primer, mind a metasztatikus prosztatatarákos léziók kedvező tumor-háttér arányt mutattak.

3. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S-alapú PSMA-SPECT/CT megbízható diagnosztikus teljesítményt mutatott a prosztatatarák képalkotó kivizsgálásában, és megfelelően megválasztott klinikai indikációk mellett hatékony eszköznek bizonyult mind a primer stádiummeghatározásban, mind biokémiai relapszus vagy betegségprogresszió esetén végzett restaging során.

Klinikai haszna különösen az extraprostatikus léziók, valamint a kis volumenű nyirokcsomó- és csontmetasztázisok kimutatásában érvényesül, ahol diagnosztikus teljesítménye a rendelkezésre álló adatok alapján a PSMA-PET-vizsgálatokéhoz közelítő.

Eredményeink ugyanakkor arra is rámutatnak, hogy radikális prosztatektómiát követően, alacsony PSA-szintek mellett a lokális recidíva kimutatásában a módszer érzékenysége csökkenhet, ami a klinikai indikáció megválasztásakor figyelembe veendő szempont.

Az előzetes adatok alapján a PSMA-SPECT/CT-vizsgálatok szemikvantitatív értékelése további lehetőséget kínálhat a kóros és fiziológiás intraprostatikus radiofarmakon-felvétel elkülönítésére, ezáltal alkalmas lehet a primer prosztatatarák kimutatására. Ennek klinikai jelentősége további, célzott vizsgálatokkal pontosítandó.

Mindezek alapján a PSMA-SPECT/CT a prosztatatarák képalkotó diagnosztikájában jól körülírható, klinikailag releváns szerepet tölthet be, és megfelelően megválasztott indikációk esetén reális alternatívát jelenthet a PSMA-PET-alapú vizsgálatok mellett.

## 7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Jelen munka elkészülte természetesen nem tekinthető kizárólag egyetlen ember teljesítményének. Sokkal inkább egy hosszabb folyamat eredménye, amely során az irányt gyakran mások határozzák meg, rendszerint jóval azelőtt, hogy az ember maga tisztán látná a célt.

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőimnek, Prof. Dr. Pávics Lászlónak és Dr. Besenyi Zsuzsannának, hogy lehetőséget adtak arra, hogy munkám során a PSMA-alapú képalkotással, a nukleáris medicina egyik legdinamikusabban fejlődő területével foglalkozhattam. Köszönöm a szakmai iránymutatást, a kritikai észrevételeket, valamint azt a szemléletet, amelyet közvetítettek, és amely meghatározó módon formálta tudományos gondolkodásomat.

Köszönettel tartozom a Nukleáris Medicina Intézet munkatársainak és a társszakmák kollégáinak az együttműködésért és a konstruktív szakmai közegért, amely nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg.

Végül köszönöm feleségemnek, aki türelmével, megértésével és folyamatos támogatásával végig mellettem állt.

## 8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* 2021; 127: 3029–3030.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229–263.
3. OECD, European Union. *Health at a glance: Europe 2022: State of health in the EU cycle*. OECD. Epub ahead of print December 5, 2022. DOI: 10.1787/507433b0-en.
4. Statistics Explained, [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer_statistics) (accessed November 20, 2025).
5. [www.stat.nrr.hu](http://www.stat.nrr.hu), <https://stat.nrr.hu/> (accessed November 20, 2025).
6. Gandaglia G, Leni R, Bray F, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2021; 4: 877–892.
7. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies: Prevalence of incidental prostate cancer. *Int J Cancer* 2015; 137: 1749–1757.
8. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; 15: 3866–3871.
9. Cancer of the Prostate - Cancer Stat Facts. *SEER*, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (accessed November 20, 2025).
10. Cancer survival in England - adults diagnosed, <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/datasets/cancersurvivalratescancersurvivalinenglandadultsdiagnosed> (2019, accessed November 20, 2025).
11. Current: P. UICC 8th Edition Errata – 12th of July 202, <https://uicc.org/sites/default/files/2024-07/uicc-tnm-classification-8th-ed.-errata-12-jul-2024.pdf>.
12. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, et al. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol* 2004; 172: 512–514.
13. Hofbauer SL, Luger F, Harland N, et al. A non-inferiority comparative analysis of micro-ultrasonography and MRI-targeted biopsy in men at risk of prostate cancer. *BJU Int* 2022; 129: 648–654.
14. Dias AB, O'Brien C, Correas J-M, et al. Multiparametric ultrasound and micro-ultrasound in prostate cancer: a comprehensive review. *Br J Radiol* 2022; 95: 20210633.
15. Grey ADR, Scott R, Shah B, et al. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 428–438.
16. Correas J-M, Halpern EJ, Barr RG, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol* 2021; 39: 661–676.
17. Mannaerts CK, Engelbrecht MRW, Postema AW, et al. Detection of clinically significant prostate cancer in biopsy-naïve men: direct comparison of systematic biopsy, multiparametric MRI- and contrast-ultrasound-dispersion imaging-targeted biopsy: SBx vs mpMRI-TBx vs CUDI-TBx for csPCa. *BJU Int* 2020; 126: 481–493.
18. Becerra MF, Alameddine M, Zucker I, et al. Performance of multiparametric MRI of the prostate in biopsy naïve men: A meta-analysis of prospective studies. *Urology* 2020; 146: 189–195.

19. Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD012663.
20. Di Franco F, Souchon R, Crouzet S, et al. Characterization of high-grade prostate cancer at multiparametric MRI: assessment of PI-RADS version 2.1 and version 2 descriptors across 21 readers with varying experience (MULTI study). *Insights Imaging* 2023; 14: 49.
21. de Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, et al. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 343–351.
22. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *European Urology* 2016; 70: 233–245.
23. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005; 237: 541–549.
24. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63: 387–395.
25. Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol* 2015; 33: 109.e23–31.
26. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 221–230.
27. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, et al. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013; 63: 1040–1048.
28. Shen G, Deng H, Hu S, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014; 43: 1503–1513.
29. Bénard F, Harsini S, Wilson D, et al. Intra-individual comparison of 18F-sodium fluoride PET–CT and 99mTc bone scintigraphy with SPECT in patients with prostate cancer or breast cancer at high risk for skeletal metastases (MITNEC-A1): a multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2022; 23: 1499–1507.
30. Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med* 2010; 24: 523–531.
31. Zacho HD, Jochumsen MR, Langkilde NC, et al. No added value of 18F-sodium fluoride PET/CT for the detection of bone metastases in patients with newly diagnosed prostate cancer with normal bone scintigraphy. *J Nucl Med* 2019; 60: 1713–1716.
32. Zhou J, Gou Z, Wu R, et al. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2019; 48: 1915–1924.
33. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, et al. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 92–101.
34. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007; 177: 540–545.
35. Ray ME, Thames HD, Levy LB, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1140–1150.

36. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965–974.
37. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 1547–1558.
38. Ahlberg MS, Garmo H, Adami H-O, et al. Time without PSA recurrence after radical prostatectomy as a predictor of future biochemical recurrence, metastatic disease and prostate cancer death: a prospective Scandinavian cohort study. *BMJ Open* 2022; 12: e057242.
39. Hoeh B, Preisser F, Zattoni F, et al. Risk of biochemical recurrence and metastasis in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy after a 10-year disease-free interval. *Eur Urol Oncol* 2025; 8: 372–379.
40. van As N, Griffin C, Tree A, et al. Phase 3 trial of stereotactic body radiotherapy in localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2024; 391: 1413–1425.
41. Escobar D, Wang L, Banton J, et al. Pd15-05 long-term rates of biochemical recurrence after primary external beam radiation therapy for prostate cancer. *J Urol*; 209. Epub ahead of print April 2023. DOI: 10.1097/ju.0000000000003262.05.
42. Kubeš J, Haas A, Vondráček V, et al. Ultrahypofractionated proton radiation therapy in the treatment of low and intermediate-risk prostate cancer-5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 110: 1090–1097.
43. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, et al. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol* 2021; 154: 214–219.
44. Crook JM, Tang C, Thames H, et al. A biochemical definition of cure after brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2020; 149: 64–69.
45. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1341–1352.
46. Noble DJ, Doyle E, Tramonti G, et al. Defining biochemical cure after low dose rate prostate brachytherapy: External validation of 4-year prostate-specific antigen nadir as a predictor of 10- and 15-year disease-free survival. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2022; 34: 42–49.
47. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 1987; 7: 927–935.
48. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, et al. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983; 43: 1809–1818.
49. Rosenthal SA, Haseman MK, Polascik TJ. Utility of capromab pendetide (ProstaScint) imaging in the management of prostate cancer. *Tech Urol* 2001; 7: 27–37.
50. Han M, Partin AW. Current clinical applications of the in-capromab pendetide scan (ProstaScint(R) scan, cyt-356). *Rev Urol* 2001; 3: 165–171.
51. Lamb HM, Faulds D. Capromab pendetide: A review of its use as an imaging agent in prostate cancer. *Drugs Aging* 1998; 12: 293–304.
52. Manyak MJ, Hinkle GH, Olsen JO, et al. Immunoscintigraphy with indium-111-capromab pendetide: evaluation before definitive therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 1058–1063.
53. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, et al. 111Indium-capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstaScint Study Group. *J Urol* 1998; 159: 2041–6; discussion 2046-7.
54. Deb N, Goris M, Trisler K, et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with 90Y-CYT-356 monoclonal antibody. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1289–1297.

55. Kahn D, Austin JC, Maguire RT, et al. A phase II study of [90Y] yttrium-capromab pendetide in the treatment of men with prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *Cancer Biother Radiopharm* 1999; 14: 99–111.
56. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, et al. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1994; 54: 1807–1811.
57. Su SL, Huang I-P, Fair WR, et al. Alternatively Spliced Variants of Prostate-specific Membrane Antigen RNA: Ratio of Expression as a Potential Measurement of Progression. *Cancer Res* 1995; 55: 1441–1443.
58. Troyer JK, Beckett ML, Wright GL Jr. Location of prostate-specific membrane antigen in the LNCaP prostate carcinoma cell line. *Prostate* 1997; 30: 232–242.
59. Troyer JK, Feng Q, Beckett ML, et al. Biochemical characterization and mapping of the 7E11-C5.3 epitope of the prostate-specific membrane antigen. *Urol Oncol* 1995; 1: 29–37.
60. Liu H, Moy P, Kim S, et al. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular Endothelium1, <https://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/57/17/3629/2464595/cr0570173629.pdf> (1997, accessed October 10, 2024).
61. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, et al. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res* 1999; 59: 3192–3198.
62. Smith-Jones P, Vallabhajosula S, Goldsmith S, et al. In vitro characterization of radiolabeled monoclonal antibodies specific for the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 2000; 60: 5237–5243.
63. Liu H, Rajasekaran S, Ayyoppan K., Moy P, Peggy, et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane Antigen1, <https://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/58/18/4055/2467449/cr0580184055.pdf> (1998, accessed October 10, 2024).
64. Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, et al. Phase I trial of yttrium-90-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2522–2531.
65. Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, et al. Phase I trial of 177lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4591–4601.
66. Tagawa ST, Vallabhajosula S, Christos PJ, et al. Phase I/II study of fractionated dose lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 (177 Lu-J591) for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer* 2019; 125: 2561–2569.
67. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5182–5191.
68. Vallabhajosula S, Kuji I, Hamacher KA, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of 111In- and 177Lu-labeled J591 antibody specific for prostate-specific membrane antigen: prediction of 90Y-J591 radiation dosimetry based on 111In or 177Lu? *J Nucl Med* 2005; 46: 634–641.
69. Tagawa ST, Thomas C, Sartor AO, et al. Prostate-specific membrane antigen-targeting alpha emitter via antibody delivery for metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase I dose-escalation study of 225Ac-J591. *J Clin Oncol* 2024; 42: 842–851.
70. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Durack JC, et al. A phase I/II study for analytic validation of 89Zr-J591 ImmunoPET as a molecular imaging agent for metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 5277–5285.
71. Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Kostakoglu L, et al. Radioimmunotherapy of prostate cancer using 90Y- and 177Lu-labeled J591 monoclonal antibodies: effect of multiple treatments on myelotoxicity. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7195s–7200s.

72. Viola-Villegas NT, Sevak KK, Carlin SD, et al. Noninvasive Imaging of PSMA in prostate tumors with (89)Zr-Labeled huJ591 engineered antibody fragments: the faster alternatives. *Mol Pharm* 2014; 11: 3965–3973.
73. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Ruan S, et al. First-in-human imaging with 89Zr-Df-IAB2M anti-PSMA minibody in patients with metastatic prostate cancer: Pharmacokinetics, biodistribution, dosimetry, and lesion uptake. *J Nucl Med* 2016; 57: 1858–1864.
74. Chatalic KLS, Veldhoven-Zweistra J, Bolkestein M, et al. A novel <sup>111</sup>In-labeled anti-prostate-specific membrane antigen Nanobody for targeted SPECT/CT imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2015; 56: 1094–1099.
75. Evazalipour M, D'Huyvetter M, Tehrani BS, et al. Generation and characterization of nanobodies targeting PSMA for molecular imaging of prostate cancer. *Contrast Media Mol Imaging* 2014; 9: 211–220.
76. Juweid M, Neumann R, Paik C, et al. Micropharmacology of monoclonal antibodies in solid tumors: direct experimental evidence for a binding site barrier. *Cancer Res* 1992; 52: 5144–5153.
77. Ellington AD, Szostak JW. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 1990; 346: 818–822.
78. Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science* 1990; 249: 505–510.
79. Lupold SE, Hicke B, Lin Y, et al. Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells via the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 2002; 62: 4029–4033.
80. Riveros N, Orrego F. A study of possible excitatory effects of N-acetylaspartylglutamate in different in vivo and in vitro brain preparations. *Brain Res* 1984; 299: 393–395.
81. Robinson MB, Blakely RD, Coyle JT. Quisqualate selectively inhibits a brain peptidase which cleaves N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate in vitro. *Eur J Pharmacol* 1986; 130: 345–347.
82. Robinson MB, Blakely RD, Couto R, et al. Hydrolysis of the brain dipeptide N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate. Identification and characterization of a novel N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity from rat brain. *J Biol Chem* 1987; 262: 14498–14506.
83. Slusher BS, Robinson MB, Tsai G, et al. Rat brain N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity. Purification and immunologic characterization. *J Biol Chem* 1990; 265: 21297–21301.
84. Slusher BS, Tsai G, Yoo G, et al. Immunocytochemical localization of the N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) hydrolyzing enzyme N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase (NAALADase). *J Comp Neurol* 1992; 315: 217–229.
85. Carter RE, Feldman AR, Coyle JT. Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 749–753.
86. Pinto JT, Suffoletto BP, Berzin TM, et al. Prostate-specific membrane antigen: a novel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1445–1451.
87. Bzdega T, Turi T, Wroblewska B, et al. Molecular cloning of a peptidase against N-acetylaspartylglutamate from a rat hippocampal cDNA library. *J Neurochem* 1997; 69: 2270–2277.
88. Mesters JR, Barinka C, Li W, et al. Structure of glutamate carboxypeptidase II, a drug target in neuronal damage and prostate cancer. *EMBO J* 2006; 25: 1375–1384.
89. Bařinka C, Rojas C, Slusher B, et al. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Curr Med Chem* 2012; 19: 856–870.
90. Serval V, Barbeito L, Pittaluga A, et al. Competitive inhibition of N-acetylated-alpha-linked acidic dipeptidase activity by N-acetyl-L-aspartyl-beta-linked L-glutamate. *J Neurochem* 1990; 55: 39–46.

91. Castillo J, Dávalos A, Naveiro J, et al. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 1060–1065.
92. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease: potential targets for treatment. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 3: 3–7; quiz 23.
93. Shaw PJ, Ince PG. Glutamate, excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1997; 244 Suppl 2: S3-14.
94. Blandini F, Porter RHP, Greenamyre JT. Glutamate and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol* 1996; 12: 73–94.
95. Macrez R, Stys PK, Vivien D, et al. Mechanisms of glutamate toxicity in multiple sclerosis: biomarker and therapeutic opportunities. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1089–1102.
96. Subasinghe N, Schulte M, Chan MY, et al. Synthesis of acyclic and dehydroaspartic acid analogues of Ac-Asp-Glu-OH and their inhibition of rat brain N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase (NAALA dipeptidase). *J Med Chem* 1990; 33: 2734–2744.
97. Serval V, Galli T, Cheramy A, et al. In vitro and in vivo inhibition of N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate catabolism by N-acylated L-glutamate analogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 1093–1100.
98. Luthi-Carter R, Barczak AK, Speno H, et al. Hydrolysis of the neuropeptide N-acetylaspartylglutamate (NAAG) by cloned human glutamate carboxypeptidase II. *Brain Res* 1998; 795: 341–348.
99. Jackson PF, Cole DC, Slusher BS, et al. Design, synthesis, and biological activity of a potent inhibitor of the neuropeptidase N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase. *J Med Chem* 1996; 39: 619–622.
100. Slusher BS, Vornov JJ, Thomas AG, et al. Selective inhibition of NAALADase, which converts NAAG to glutamate, reduces ischemic brain injury. *Nat Med* 1999; 5: 1396–1402.
101. Jackson PF, Tays KL, Maclin KM, et al. Design and pharmacological activity of phosphinic acid based NAALADase inhibitors. *J Med Chem* 2001; 44: 4170–4175.
102. Majer P, Jackson PF, Delahanty G, et al. Synthesis and biological evaluation of thiol-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II: discovery of an orally active GCP II inhibitor. *J Med Chem* 2003; 46: 1989–1996.
103. Nan F, Bzdega T, Pshenichkin S, et al. Dual function glutamate-related ligands: discovery of a novel, potent inhibitor of glutamate carboxypeptidase II possessing mGluR3 agonist activity. *J Med Chem* 2000; 43: 772–774.
104. Kozikowski AP, Nan F, Conti P, et al. Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *J Med Chem* 2001; 44: 298–301.
105. Pomper MG, Musachio JL, Zhang J, et al. <sup>11</sup>C-MCG: Synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *Mol Imaging* 2002; 1: 153535002002021.
106. Foss CA, Mease RC, Fan H, et al. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4022–4028.
107. Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, et al. <sup>18</sup>F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. *J Nucl Med* 2015; 56: 1003–1010.
108. Rowe SP, Macura KJ, Ciarallo A, et al. Comparison of prostate-specific membrane antigen-based <sup>18</sup>F-DCFBC PET/CT to conventional imaging modalities for detection of hormone-naïve and castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2016; 57: 46–53.
109. Mease RC, Dusich CL, Foss CA, et al. N-[N-[(S)-1,3-Dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-[<sup>18</sup>F]fluorobenzyl-L-cysteine, [<sup>18</sup>F]DCFBC: a new imaging probe for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3036–3043.
110. Cho SY, Gage KL, Mease RC, et al. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of <sup>18</sup>F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2012; 53: 1883–1891.

111. Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, et al. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[<sup>18</sup>F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [<sup>18</sup>F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7645–7653.
112. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with <sup>18</sup>F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY). *J Urol* 2021; 206: 52–61.
113. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al. Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: Results from the CONDOR phase III, multicenter study. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 3674–3682.
114. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 678–688.
115. Olivier P, Giraudet A-L, Skanjeti A, et al. Phase III study of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 versus <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT for localization of prostate cancer biochemical recurrence: A prospective, randomized, crossover multicenter study. *J Nucl Med* 2023; 64: 579–585.
116. Panagiotidis E, Fragkiadaki V, Papathanasiou N, et al. Comparison of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 and <sup>18</sup>F-Choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: a phase 3, prospective, multicenter, randomized study. *Nucl Med Commun* 2023; 44: 1126–1134.
117. Hermsen R, Wedick EBC, Vinken MJM, et al. Lymph node staging with fluorine-18 prostate specific membrane antigen 1007-positron emission tomography/computed tomography in newly diagnosed intermediate- to high-risk prostate cancer using histopathological evaluation of extended pelvic node dissection as reference. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49: 3929–3937.
118. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, et al. <sup>68</sup>Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem* 2010; 53: 5333–5341.
119. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. <sup>68</sup>Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem* 2012; 23: 688–697.
120. Eder M, Neels O, Müller M, et al. Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A new PET tracer for imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014; 7: 779–796.
121. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [<sup>68</sup>Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 486–495.
122. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; 395: 1208–1216.
123. Emmett L, Buteau J, Papa N, et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol* 2021; 80: 682–689.
124. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med* 2015; 56: 914–920.
125. Kabasakal L, AbuQbeidah M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (<sup>177</sup>)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 1976–1983.
126. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (<sup>177</sup>)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res* 2015; 5: 114.

127. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 42–51.
128. Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, et al. Response and tolerability of a single dose of 177Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A multicenter retrospective analysis. *J Nucl Med* 2016; 57: 1334–1338.
129. Hofman MS, Sandhu S, Eu P, et al. Lutetium-177 PSMA (LuPSMA) theranostics phase II trial: Efficacy, safety and QoL in patients with castrate-resistant prostate cancer treated with LuPSMA. *Ann Oncol* 2017; 28: v270.
130. Weineisen M, Simecek J, Schottelius M, et al. Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI Res* 2014; 4: 63.
131. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *J Nucl Med* 2015; 56: 855–861.
132. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. 68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med* 2015; 56: 1169–1176.
133. Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ, et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med* 2013; 54: 380–387.
134. Hillier SM, Maresca KP, Lu G, et al. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2013; 54: 1369–1376.
135. Goffin KE, Joniau S, Tenke P, et al. Phase 2 study of 99mTc-trofolostat SPECT/CT to identify and localize prostate cancer in intermediate- and high-risk patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic LN dissection. *J Nucl Med* 2017; 58: 1408–1413.
136. Ferro-Flores G, Luna-Gutiérrez M, Ocampo-García B, et al. Clinical translation of a PSMA inhibitor for 99mTc-based SPECT. *Nucl Med Biol* 2017; 48: 36–44.
137. Santos-Cuevas C, Davanzo J, Ferro-Flores G, et al. 99mTc-labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients. *Nucl Med Biol* 2017; 52: 1–6.
138. García-Pérez FO, Davanzo J, López-Buenrostro S, et al. Head to head comparison performance of 99mTc-EDDA/HYNIC-iPSMA SPECT/CT and 68Ga-PSMA-11 PET/CT a prospective study in biochemical recurrence prostate cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 8: 332–340.
139. Ling SW, van der Veldt AAM, Konijnenberg M, et al. Evaluation of the tolerability and safety of [225Ac]Ac-PSMA-I&T in patients with metastatic prostate cancer: a phase I dose escalation study. *BMC Cancer* 2024; 24: 146.
140. Buteau JP, Kostos L, Jackson PA, et al. First-in-human results of terbium-161 [161Tb]Tb-PSMA-I&T dual beta-Auger radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VIOLET): a single-centre, single-arm, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2025; 26: 1009–1017.
141. Schilham MGM, Somford DM, Küsters-Vandeveldt HVN, et al. Prostate-specific membrane antigen-targeted radioguided pelvic lymph node dissection in newly diagnosed prostate cancer patients with a suspicion of locoregional lymph node metastases: The DETECT trial. *J Nucl Med* 2024; 65: 423–429.
142. Robu S, Schottelius M, Eiber M, et al. Preclinical Evaluation and First Patient Application of 99mTc-PSMA-I&S for SPECT Imaging and Radioguided Surgery in Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2017; 58: 235–242.
143. RADAR Home, <https://www.doseinfo-radar.com/> (accessed January 4, 2026).
144. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2005; 46: 1023–1027.

145. Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate cancer molecular imaging standardized evaluation (PROMISE): Proposed miTNM classification for the interpretation of PSMA-ligand PET/CT. *J Nucl Med* 2018; 59: 469–478.
146. Budäus L, Leyh-Bannurah S-R, Salomon G, et al. Initial experience of (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016; 69: 393–396.
147. Schmidkonz C, Cordes M, Beck M, et al. SPECT/CT With the PSMA Ligand 99mTc-MIP-1404 for Whole-Body Primary Staging of Patients With Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 2018; 43: 225–231.
148. Schmidkonz C, Hollweg C, Beck M, et al. 99m Tc-MIP-1404-SPECT/CT for the detection of PSMA-positive lesions in 225 patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Prostate* 2018; 78: 54–63.
149. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, et al. 68Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018; 4: 686–693.
150. Corfield J, Perera M, Bolton D, et al. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol* 2018; 36: 519–527.
151. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 630–642.
152. Ferrari M, De Marco P, Origgi D, et al. SPECT/CT radiation dosimetry. *Clin Transl Imaging* 2014; 2: 557–569.
153. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Babich JW, et al. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2014; 55: 1791–1798.
154. Farolfi A, Gafita A, Calais J, et al. <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 positron emission tomography detects residual prostate cancer after prostatectomy in a multicenter retrospective study. *J Urol* 2019; 202: 1174–1181.
155. Zuur LG, de Barros HA, van Oosterom MN, et al. 99mTcPSMA-radioguided surgery in oligorecurrent prostate cancer: the randomised TRACE-II trial. *BJU Int* 2024; 134: 81–88.
156. Filippi L, Schillaci O. Total-body [18F]FDG PET/CT scan has stepped into the arena: the faster, the better. Is it always true? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2022; 49: 3322–3327.
157. Li M, Gao Z, Sun J, et al. [99mTc]Tc-PSMA-I&S SPECT/CT quantitative parameters for risk stratification and metastasis prediction in primary prostate cancer: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)* 2025; 12: 1654685.
158. Satopathy S, Singh H, Kumar R, et al. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT for Initial Detection in Patients With Suspected Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2021; 216: 599–607.
159. Chen M, Zhang Q, Zhang C, et al. Combination of 68Ga-PSMA PET/CT and Multiparametric MRI Improves the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Lesion-by-Lesion Analysis. *J Nucl Med* 2019; 60: 944–949.
160. Bettermann AS, Zamboglou C, Kiefer S, et al. [68Ga-]PSMA-11 PET/CT and multiparametric MRI for gross tumor volume delineation in a slice by slice analysis with whole mount histopathology as a reference standard - Implications for focal radiotherapy planning in primary prostate cancer. *Radiother Oncol* 2019; 141: 214–219.
161. Roberts MJ, Morton A, Donato P, et al. 68Ga-PSMA PET/CT tumour intensity pre-operatively predicts adverse pathological outcomes and progression-free survival in localised prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 477–482.
162. Chow KM, So WZ, Lee HJ, et al. Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial

Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2023; 84: 36–48.

163. Lawal IO, Ankrah AO, Mokgoro NP, et al. Diagnostic sensitivity of Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: A comparative analysis with Ga-68 PSMA PET/CT. *Prostate* 2017; 77: 1205–1212.

164. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77: 403–417.

165. Fennessy N, Lee J, Shin J, et al. Frusemide aids diagnostic interpretation of 68 Ga-PSMA positron emission tomography/CT in men with prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017; 61: 739–744.

166. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. Early dynamic imaging in 68Ga-PSMA-11 PET/CT allows discrimination of urinary bladder activity and prostate cancer lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 765–775.

167. Werner P, Neumann C, Eiber M, et al. [99mTc]Tc-PSMA-I&S-SPECT/CT: experience in prostate cancer imaging in an outpatient center. *EJNMMI Res* 2020; 10: 45.

168. Su H-C, Zhu Y, Ling G-W, et al. Evaluation of 99mTc-labeled PSMA-SPECT/CT imaging in prostate cancer patients who have undergone biochemical relapse. *Asian J Androl* 2017; 19: 267–271.

169. Zhang J, Zhang J, Xu X, et al. Evaluation of Radiation dosimetry of 99mTc-HYNIC-PSMA and imaging in prostate cancer. *Sci Rep* 2020; 10: 4179.

## 9. ÖSSZEFOGLALÁS

### 9.1. Magyar nyelvű összefoglaló

A prosztatatarák diagnosztikájában a pontos stádiummeghatározás alapvető jelentőségű a megfelelő terápiás stratégia kiválasztásához. A konvencionális képalkotó módszerek számos esetben korlátozott érzékenységűek, különösen kisméretű elváltozások, illetve korai metasztatikus érintettség esetén. A prosztataszpecifikus membránantigént (PSMA) célzó radiofarmakonok megjelenése lehetővé tette a daganat biológiai viselkedésének in vivo vizsgálatát, és alapvető szemléletváltást hozott a prosztatatarák képalkotó diagnosztikájában. A PSMA-alapú képalkotás jelentősen javította a recidívák és metasztázisok kimutatását, és a prosztatatarák stagingjének és restagingjének meghatározó eszközévé vált. Annak ellenére, hogy a  $^{99m}\text{Tc}$  világszerte széles körben elérhető, költséghatékony radionuklid, és a nukleáris medicina mindennapi gyakorlatának alapját képezi, a  $^{99m}\text{Tc}$ -alapú PSMA-SPECT diagnosztika fejlődése a PET-alapú módszerekhez képest visszafogottabb volt. A gamma-sugárzó PSMA-radiofarmakonokról és azok klinikai alkalmazásáról lényegesen kevesebb adat áll rendelkezésre, különösen a diagnosztikus teljesítmény és a klinikai hasznosíthatóság vonatkozásában.

Jelen értekezés célja a  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S radiofarmakon klinikai alkalmazhatóságának, biodisztribúciójának, sugárterhelésének és diagnosztikus teljesítményének vizsgálata volt.

Vizsgálataink első része a módszer klinikai bevezetésének korai szakaszát reprezentálta, amelynek során a PSMA-SPECT/CT gyakorlati alkalmazhatóságát és diagnosztikus hozzáadott értékét értékeltük prosztatatarákos betegek körében. Tizenöt prosztatatarákos beteg PSMA-SPECT/CT eredményeit vetettük össze konvencionális képalkotó módszerekkel. A kezdeti tapasztalatok egyértelműen jelezték, hogy a PSMA-SPECT/CT képalkotás olyan, más módszerekkel nem pótolható klinikai információt szolgáltat, amely érdemben hozzájárul a betegség kiterjedésének pontosabb megítéléséhez. A  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S radiofarmakon megbízhatóan jelölhetőnek bizonyult, a vizsgálati protokoll jól illeszthető volt a mindennapi nukleáris medicina gyakorlatába.

A kedvező kezdeti tapasztalatokat követően egészséges önkéntesek bevonásával vizsgáltuk a  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S radiofarmakon dózisterhelését. Az abszorbeált és effektív dózist manuális RADAR-, illetve OLINDA/EXM-módszerrel számítottuk, és a két eljárás eredményeit összehasonlítottuk. A beadott aktivitás átlagosan 665 MBq volt. A legnagyobb aktivitást a

nyálmirigyekben, a vesékben és a húgyhólyagban figyeltük meg. A dozimetriai számítások alapján az effektív dózis 3,11–4,42 mSv közé esett, amely összemérhető más technécium-jelölésű PSMA-ligandumok dózisterhelésével, és klinikai szempontból elfogadhatónak tekinthető. A két számítási módszer között érdemi különbség nem mutatkozott.

Ezt követően primer prosztatatarákos betegekben vizsgáltuk a radiofarmakon biodisztribúcióját. A mérések alapján a nem célszövetekből történő gyors kiürülés mellett kifejezett tumorfelvétel volt megfigyelhető, ami magas tumor–háttér arányt eredményezett. Ezek alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a PSMA-I&S nemcsak intraoperatív környezetben, gamma-szondával végzett beavatkozások során alkalmazható eredményesen, hanem a képalkotó diagnosztikában is megbízható eszközt jelent a betegség kiterjedésének és státságának meghatározására.

A munka harmadik részében a  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S-alapú PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítményét vizsgáltuk. Ennek során elsőként a primer prosztatatarák kimutatásának pontosságát elemeztük szövettanilag igazolt prosztatatarákos betegekben, egészséges önkénteseket alkalmazva referenciaértékként. Az eredmények alapján a módszer alkalmasnak bizonyult a daganatos és az ép prosztataszövet elkülönítésére, különösen kvantitatív paraméterek alkalmazásával.

A primer stádiummeghatározás (N- és M-staging) során a referencia-standardot összetett módon, utánkövetési adatok alapján határoztuk meg. A vizsgálatok igazolták, hogy a PSMA-SPECT/CT megfelelő pontossággal képes a nyirokcsomó- és távoli áttétek kimutatására, és diagnosztikus teljesítménye a rendelkezésre álló adatok alapján megközelíti a PSMA-PET vizsgálatokét.

A vizsgálat következő lépéseként a módszer szerepét elemeztük biokémiai relapszus esetén. Ennek során értékeltük a diagnosztikus teljesítményt, valamint a detekciós ráta alakulását a PSA-érték függvényében. Az eredmények azt mutatták, hogy megfelelően megválasztott klinikai indikáció esetén a PSMA-SPECT/CT alacsony PSA-szintek mellett is képes klinikailag releváns eltérések kimutatására, ugyanakkor érzékenysége a PSA-szint emelkedésével párhuzamosan tovább növekszik.

A kvantitatív elemzések igazolták, hogy a radiofarmakon-felvétel mértéke értékes kiegészítő információt nyújt a malignus és benignus prosztataszövet elkülönítésében. Primer staging során a módszer különösen alkalmasnak bizonyult metasztázisok detektálására, míg biokémiai

relapszus esetén a PSMA-SPECT/CT klinikailag releváns érzékenységet mutatott megfelelő indikációs környezetben.

Összefoglalva, a  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S-alapú SPECT/CT biztonságosan alkalmazható, klinikailag releváns képalkotó eljárás, amely megfelelő indikáció mellett hatékonyan járul hozzá a prosztatatarák korszerű diagnosztikájához.

## 9.2. Summary

Accurate staging plays a crucial role in the selection of appropriate therapeutic strategies in prostate cancer. Conventional imaging modalities often show limited sensitivity, particularly in the detection of small lesions and early metastatic disease. The introduction of radiopharmaceuticals targeting the prostate-specific membrane antigen (PSMA) has enabled in vivo assessment of tumor biology and has led to a paradigm shift in prostate cancer imaging. PSMA-based imaging has significantly improved the detection of recurrences and metastases and has become a key element of prostate cancer staging and restaging.

Although technetium-99m is widely available, cost-effective, and constitutes the backbone of routine nuclear medicine practice, the development of  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled PSMA SPECT imaging has been less extensive compared with PET-based techniques. This is not primarily due to temporal delay, but rather to the predominance of PET imaging in this field. Consequently, limited data are available regarding gamma-emitting PSMA radiotracers, particularly with respect to their diagnostic performance and clinical applicability.

The aim of this dissertation was to evaluate the clinical usefulness, biodistribution, radiation dosimetry, and diagnostic performance of the  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S radiopharmaceutical.

In the first phase of the study, the early clinical implementation of PSMA-SPECT/CT was investigated. The feasibility and diagnostic value of the method were assessed in prostate cancer patients by comparing PSMA-SPECT/CT findings with conventional imaging modalities. Results obtained from fifteen patients demonstrated that PSMA-SPECT/CT provides clinically relevant information not achievable with standard imaging techniques and contributes to a more accurate assessment of disease extent. The  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S radiotracer proved to be reliably labelable, and the imaging protocol could be readily integrated into routine nuclear medicine practice.

Subsequently, radiation dosimetry was evaluated in healthy volunteers. Absorbed and effective doses were calculated using both the RADAR and OLINDA/EXM methodologies, and the results obtained by the two approaches were compared. The mean administered activity was 665 MBq. The highest tracer uptake was observed in the salivary glands, kidneys, and urinary bladder. The calculated effective dose ranged between 3.11 and 4.42 mSv, which is comparable to that of other technetium-labeled PSMA tracers and considered acceptable for clinical use. No relevant differences were observed between the two dosimetric calculation methods.

Biodistribution was subsequently investigated in patients with primary prostate cancer. Rapid clearance from non-target tissues and intense uptake in tumor lesions resulted in high tumor-to-background ratios. These findings indicate that  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S is suitable not only for intraoperative radioguided procedures using a gamma probe, but also as a reliable imaging agent for assessing disease extent in clinical practice.

In the third part of the study, the diagnostic performance of  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S-based PSMA-SPECT/CT was evaluated. First, its accuracy in detecting primary prostate cancer was assessed in histologically verified patients, using healthy volunteers as reference. The method proved capable of differentiating malignant from benign prostate tissue, particularly when quantitative parameters were applied.

For primary staging (N and M staging), the reference standard was defined using composite criteria based on follow-up data. The results demonstrated that PSMA-SPECT/CT was able to detect lymph node and distant metastases with good diagnostic accuracy, approaching the performance of PSMA PET imaging.

In addition, the role of PSMA-SPECT/CT was evaluated in patients with biochemical recurrence. Diagnostic performance and detection rates were analyzed in relation to PSA levels. The results showed that, when applied in appropriately selected clinical scenarios, PSMA-SPECT/CT is capable of detecting clinically relevant lesions even at low PSA values, while its sensitivity increases with rising PSA levels.

Quantitative analysis further confirmed that radiotracer uptake provides valuable additional information for distinguishing malignant from benign prostate tissue. During primary staging, the method proved particularly useful for detecting metastatic disease, while in the setting of

biochemical recurrence, PSMA-SPECT/CT demonstrated clinically meaningful diagnostic sensitivity when applied under appropriate indications.

In conclusion,  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S-based SPECT/CT represents a safe and clinically applicable imaging modality that can be effectively integrated into routine nuclear medicine practice. When used in appropriately selected indications, it provides valuable diagnostic information and constitutes a robust component of the modern imaging algorithm in prostate cancer.