

A ^{99m}Tc -PSMA-SPECT/CT vizsgálatok prosztatarákban

Ph.D. Tézis

Dr. Farkas István

Témavezető:

Prof. Dr. Pávics László

és

Dr. med. habil. Besenyi Zsuzsanna Ph.D

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Általános Orvostudományi
Kar

Nukleáris Medicina Intézet és Teranosztikus Központ



Fizika Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar

Szeged 2026.

TARTALOM

1	BEVEZETÉS	3
2	CÉLKITŰZÉS	4
3	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	4
3.1	A ^{99m} Tc-PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése.....	4
3.2	A ^{99m} Tc-PSMA-I&S sugárterhelése és a biodisztribúciója.....	5
3.3	A ^{99m} Tc-PSMA-I&S-PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítményének értékelése	6
4	EREDMÉNYEK	8
4.1	A ^{99m} Tc-PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése.....	8
4.2	A ^{99m} Tc-PSMA-I&S radiofarmakon sugárterhelése és biodisztribúciója	9
4.2.1	Dozimetriai számítások egészséges önkéntesekben	9
4.2.2	Biodisztribúció prosztatatarákos betegekbén.....	10
4.3	A ^{99m} Tc-PSMA-I&S-PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítménye.....	10
4.3.1	Primer prosztatatarák kimutatása, kvantitatív értékelés.....	10
4.3.2	Primer stádiummeghatározás (N, M).....	11
4.3.3	Biokémiai relapszus és restaging	11
5	A DISSZERTÁCIÓ TÉZISPONTJAI	12
6	PUBLIKÁCIÓS LISTA	13
7	SUMMARY	14

1 BEVEZETÉS

A prosztatatarák a világ országainak több mint felében a férfiak leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú betegsége. A GLOBOCAN 2022 becslései szerint 2022-ben világszerte közel 1,5 millió új prosztatatarák- esetet regisztráltak. Magyarországon— évente mintegy 4500 új esettel — a harmadik leggyakoribb ráktípus, és egyben a harmadik leggyakoribb daganatos halálok.

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

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 módszerek többnyire nem egy tumorspecifikus biomarker kimutatásán alapulnak, ami miatt a tumoros léziók egy része csak a betegség későbbi stádiumában mutatható ki.

A prosztatatarákok nem elhanyagolható hányadában számolni kell a betegség kiújulásával. 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 konvencionális módszerek 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 problémák megoldására olyan molekuláris képalkotó eljárásokat fejlesztettek ki, amelyek a daganatszövet specifikus biológiai tulajdonságait célozzák meg. A prostataspecifikus membránantigén (PSMA) mint célpont kiemelkedő jelentőséggel bír. Expressziója a prosztatatarákos sejtek felszínén nagyságrendekkel meghaladja a normál szövetekét, ezért a PSMA-alapú radiofarmakonok megjelenése alapvető változást hozott a prosztatatarák diagnosztikájában, amik lehetővé tették a tumor biológiai viselkedésének in vivo vizsgálatát és jelentősen javították a recidívák és metasztázisok kimutatását. A PSMA-alapú PET-képalkotás

mára a prosztatatarák stagingjének és restagingjének meghatározó eszközévé vált, míg a hozzá kapcsolódó teranosztikus eljárások a klinikai diagnosztika és terápia szerves részévé váltak.

A bevezetett eljárások között időközben a ^{99m}Tc -alapú PSMA-SPECT diagnosztika fejlődése jóval visszafogottabb maradt, annak ellenére, hogy a ^{99m}Tc világszerte széles körben elérhető, költséghatékony, és a nukleáris medicina mindennapi gyakorlatának egyik alapvető radioizotópja.

2 CÉLKITŰZÉS

1. A ^{99m}Tc -PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése prosztatatarákos betegekben.
2. A ^{99m}Tc -PSMA-I&S radiofarmakon sugárterhelésének meghatározása egészséges önkéntesekben, valamint a radiofarmakon biodisztribúciójának vizsgálata prosztatatarákos betegekben.
3. A ^{99m}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}Tc -PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése

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

A vizsgálathoz ^{99m}Tc -PSMA-I&S radiofarmakont használtunk.

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

A radiofarmakon beadását követően 6–8 óra múlva a teljes test (koponyaaltól combközépig – 2 látómező) és a fej-nyak régió (1 látómező) SPECT/CT leképezését végeztük el AnyScan TRIO készülékkel.

A SPECT/CT vizsgálat időpontjához képest egy héten belül Discovery MR750w 3.0 Tesla készüléken a prosztatata- és kismedence-régióról MR-vizsgálatot végeztünk (sagittalis T2, axialis T1, axialis és coronalis T2 FRFSE, Ax DWI b800, axialis DWI focus kontrasztanyagossal, coronalis LAVA és axialis LAVA dinamikus 3D SWI).

Az eredmények értékeléséhez a betegek követése során készült rutin egészségtest-csontszcintigráfias vizsgálatok eredményeit is felhasználtuk.

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.

3.2 A ^{99m}Tc -PSMA-I&S sugárterhelése és a biodisztribúciója

A ^{99m}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 ^{99m}Tc -pertechnetáttal végeztük. A preparálást követően a készítmény ellenőrzése céljából vékonyréteg- kromatográfiát végeztünk. A radiokémiai tisztaság minden esetben meghaladta a 95%-ot.

A ^{99m}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.

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.

A nyers SPECT adatok iteratív OSEM rekonstrukcióját a Mediso InterView szoftverrel végeztük (48 iteráció / 4 subset). Az adatfeldolgozás során CT-alapú attenuáció-korrekción és pontszórásfüggvény (PSF) korrekciót alkalmaztunk.

Forrásszervként a nyálmirigyeket, a veséket, a májat, a vékony- és vastagbeleket, a lépét, a húgyhólyagot, valamint a test fennmaradó részét definiáltuk. A szervkontúrokat (ROI-kat) manuálisan jelöltük ki az anterior és posterior teljes test felvételeken a beadást követő 1. órában

készített képeken, 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 teljestest felvételeken meghatároztuk az adott szerv ROI-hoz tartozó pixelek számának figyelembevételével a háttérkorrigált szervi beütésszámok geometriai átlagát. A forrásszervek háromdimenziós kontúrjait (VOI-kat) a CT-felvételeken manuálisan jelöltük ki, majd a VOI-kat a regisztrált kvantitatív SPECT-felvételekre másoltuk a 6 órás aktivitáskoncentráció meghatározása céljából.

3.3 A ^{99m}Tc -PSMA-I&S-PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítményének értékelése

Összesen 21 egészséges önkéntest és 100 szövettanilag igazolt prosztatatarákban szenvedő férfi beteg adatait elemeztük retrospektíven.

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 klinikai eredményei szolgáltatták.

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 vagy egyéb rosszindulatú betegség.

A 2. betegcsoportba összesen 72 beteg került. A beválogatás kritériumai a következők voltak: szövettanilag igazolt prosztatatarák (tübiopszia vagy prosztatatektómia utáni szövettani specimen); komplettált primer terápia (radikális prosztatatektómia vagy sugárterápia) vagy szisztémás kezelés (androgénreceptor-céltartó vagy kemoterápia, androgéndepprivációs terápiával kombinálva). További beválasztási feltétel volt a biokémiai relapszus fennállása – prosztatatektómiát követően a műtét után legalább 6 héttel mért kimutatható szérums 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) kritériumok szerinti státusz. A bevonás feltétele volt továbbá a PSMA-SPECT/CT vizsgálatot követő legalább 6 hónapos klinikai utánkövetés.

Az utánkövetés során felhasználtuk a hisztopatológiai leletek eredményeit, a célzott sugárterápia hatásának megítélését, MRI, CT, valamint csontszcintigráfias vizsgálatokat, továbbá a PSA-szint alakulását. Az utánkövetési adatok szolgálták 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}Tc pertechetáttal jelöltük. A preparálást követően a készítmény ellenőrzésére vékonyréteg- kromatográfiát végeztünk. A radiokémiai tisztaság átlagosan 99,6% volt.

A radiofarmakon beadását követő 6. órában egésztest SPECT/CT vizsgálatot végeztünk. 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 közepő harmadáig 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 fiziológias dúsulása a könnymirigyekben, 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 fiziológias 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. Az értékek meghatározásához a SPECT-felvételeken legalább 30 cm³ 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 prosztatata 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 minősítettük, amelyekben kóros radiofarmakon-felvétel volt megfigyelhető, de klinikai vagy hisztológiai vizsgálatok alapján daganatmentesek voltak.

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 ^{99m}Tc -PSMA-I&S klinikai alkalmazhatóságának kezdeti értékelése

A 15 PSMA-SPECT/CT vizsgálat során összesen 22 PSMA-pozitív léziót találtunk (2 primer tumort, 5 recidívát, 9 csont-, 4 nyirokcsomó-, valamint 2 viszcerális 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 prosztatataeredetű 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. Egy esetben a csontszcintigráfia és a PSMA-SPECT/CT eredményei egyeztek, egy esetben multiplex metastázis helyett szoliter elváltozás, egy további esetben pedig szoliter helyett multiplex csontérintettség ábrázolódt a PSMA-vizsgálaton. A 15 vizsgálat során mellékhatást nem észleltünk.

4.2 A ^{99m}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. Az újonnan diagnosztizált prosztatatarakos 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. A szérums 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

4.2.1 Dozimetriai számítások egészséges önkéntesekben

Az önkénteseknek 739 MBq (tartomány: 562–828 MBq) ^{99m}Tc -PSMA I&S-t adtunk intravénásan. A vizsgálatok során mellékhatást nem észleltünk. Fiziológias radiofarmakon felvételt figyeltünk meg a nyálmirigyekben, a májban, a vesékben, lépben és a vékony-, valamint a vastagbelekben, továbbá a húgyhólyagban.

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. A két módszer a bélre eltérő modellt alkalmaz, ezért az eredmények ezen a területen nem összehasonlíthatók. 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 volt 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).

4.2.2 Biodisztribúció prosztatatarákos betegekben

A prosztatatarákban szenvedő betegeknek beadott ^{99m}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 (tartomány: 3,25–44,00)], mind pedig az áttétes léziókban [3/10 beteg (30%), átlagos SUVmax: 5,71 (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.

A SPECT- adatok alapján a kóros léziók átlagos aktivitása a beadást követő 6. órában 160 kBq volt (tartomány: 10–960 kBq). A ^{99m}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}Tc -PSMA-I&S-PSMA-SPECT/CT diagnosztikus teljesítménye

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 ($p = 0,001$).

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 volt.

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%) esetében a májnál is magasabb volt a radiofarmakon-felvétel. 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 rövid 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 prosztatataágyra 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% (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 vizsцерális 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 erősítették meg a metasztázisokat. Az összesen értékelt 111 lézió közül 81 (73%) volt a normál májszövet aktivitását meghaladó radiofarmakon-felvételű.

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.

5 A DISSZERTÁCIÓ TÉZISPONTJAI

1. A ^{99m}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. (T1.)

2. A ^{99m}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. (T2)

3. A ^{99m}Tc-PSMA-I&S-alapú PSMA-SPECT/CT megbízható diagnosztikus teljesítményű a prosztatatarák képalkotó kivizsgálásában, és megfelelően megválasztott klinikai indikációk mellett hatékony eszköz bizonyult mind a primer stádiummeghatározásban, mind biokémiai relapszus vagy betegségprogresszió esetén végzett restaging során.(T3)

A módszer 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 közelít.(T3)

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 kell venni. (T3)

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 pontosítható.(T3)

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

6 PUBLIKÁCIÓS LISTA

A disszertáció alapjául szolgáló tudományos közlemények

- T1. **Farkas I, Besenyi Z, Maráz A, Bajory Z, Palkó A, Sipka G, et al.** Kezdeti tapasztalatok a ^{99m}Tc-PSMA-SPECT/CT-vel prosztatatarákos betegekben [Initial experiences with ^{99m}Tc-PSMA-SPECT/CT in patients with prostate cancer]. *Orv Hetil.* 2018;159(35):1433–40. IF: 0,44
- T2. **Urbán S, Meyer C, Dahlbom M, Farkas I, Sipka G, Besenyi Z, et al.** Radiation Dosimetry of ^{99m}Tc-PSMA I&S: A Single-Center Prospective Study. *J Nucl Med.* 2021 Aug 1;62(8):1075–81. IF: 11,08
- T3. **Farkas I, Sipka G, Bakos A, Maráz A, Bajory Z, Mikó ZS, et al.** Diagnostic value of [^{99m}Tc]Tc-PSMA-I&S-SPECT/CT for the primary staging and restaging of prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2024;16:11. IF:4,20

További közlemények:

1. Sipka G, Apró K, **Farkas I**, Bakos A, Dobi Á, Hideghéty K, et al. Radioligand Therapy in Meningiomas: Today's Evidence, Tomorrow's Possibilities. *Cancers (Basel)*. 2026;18(2):25. IF: 4,4
2. Sipka G, **Farkas I**, Bakos A, Maráz A, Mikó ZS, Czékus T, et al. Machine Learning Uncovers Novel Predictors of Peptide Receptor Radionuclide Therapy Eligibility in Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2025;17(17):18. IF:4,8
3. Mikó ZS, Varga L, **Farkas I**, Tóth G, Apró K, Révész B, et al. Different PSMA Radiopharmaceuticals: A Comparative Study of [18F]F-PSMA-1007, [18F]F-JK-PSMA-7, and [99mTc]Tc-PSMA-I&S in the Skeletal System. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(11):15. IF: 4,8
4. Bakos A, Libor L, Urbán S, Géczy T, Bukva M, Hóhn J, et al. Dynamic [99mTc]Tc-mebrofenin SPECT/CT in preoperative planning of liver resection: a prospective study. *Sci Rep*. 2024;14(1):12. IF: 3,9
5. Besenyi Z, Sipka G, **Farkas I**, Bakos A. A korszerű nukleáris medicina lehetőségei az onkológiában. *KLINIKAI ONKOLÓGIA*. 2024;11(2):199–207.
Varga L, Besenyi Z, Paczona VR, **Farkas I**, Urbán S, Sipka G, et al. Prostate-specific membrane antigen-based imaging for stereotactic irradiation of low-volume progressive prostate cancer: a single-center experience. *Front Oncol*. 2023;13:11. IF: 3,5
6. Sipka G, Besenyi Z, **Farkas I**, Pávics L. Teranosztikumok 2020-ban: Neuroendokrin tumorok [Theranostics in 2020: Neuroendocrine tumors]. *Magy Onkol*. 2020;64(2):119–30.
7. Sipka G, Besenyi Z, Lengyel Z, Bakos A, **Farkas I**, Pávics L. Incidentális léziók FDG-PET/CT vizsgálatokban. *Magy Radiol Online*. 2018;9(1):10.

A disszertáció témájával összefüggő idézhető előadáskivonatok:

1. **Farkas I**, Sipka G, Bakos A, Czékus T, Mikó ZS, Német R, et al. A 99mTc-I&S PSMA SPECT/CT diagnosztikus paraméterei a primer prosztatarákban és biokémiai relapszusban. *Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXII. kongresszusa*. 2022;
2. **Farkas I**, Besenyi Z, Sipka G, Urbán S, Maráz A, Bajory Z, et al. Detection of primary prostate cancer with 99mTc-PSMA-SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(Suppl. 1):S368–S368.
3. **Farkas I**, Besenyi Z, Maráz A, Bajory Z, Palkó A, Sipka G, et al. Tc-99m-PSMA-SPECT/CT in Patient With Prostate Cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(Suppl. 1.):S449.
4. **Farkas I**, Besenyi Z, Maráz A, Bajory Z, Palkó A, Sipka G, et al. Tc-99m-PSMA-SPECT/CT in Patients with Prostate Cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(Suppl. 1.):S546–7.

7 SUMMARY

Accurate staging is essential for optimal treatment planning in prostate cancer. Conventional imaging modalities often show limited sensitivity. The introduction PSMA-targeted radiopharmaceuticals have significantly improved the diagnostic performance of molecular imaging and has led to a paradigm shift in prostate cancer diagnostics. While PSMA PET imaging has become widely established, data on ^{99m}Tc-labeled PSMA tracers remain limited despite their favorable availability and cost-effectiveness.

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

In the first phase, the feasibility and diagnostic value of PSMA-SPECT/CT were assessed in prostate cancer patients. The method proved to be technically reliable and easily integrable into routine nuclear medicine practice, providing clinically relevant information beyond that obtained with conventional imaging.

Dosimetric evaluation in healthy volunteers demonstrated an effective dose ranging from 3.1 to 4.4 mSv. Biodistribution studies showed rapid clearance from non-target tissues and high tumor-to-background ratios, supporting the suitability of the tracer for diagnostic purposes.

In the third part of the study, the diagnostic performance of ^{99m}Tc -PSMA-I&S SPECT/CT was evaluated in patients with primary prostate cancer and in those with biochemical recurrence. The method demonstrated good accuracy for primary tumor detection and reliable performance in N- and M-staging, with diagnostic results approaching those of PSMA PET imaging. Quantitative analysis confirmed that radiotracer uptake allows differentiation between malignant and benign prostate tissue.

In patients with biochemical recurrence, PSMA-SPECT/CT showed clinically relevant detection rates, even at low PSA levels, with sensitivity increasing in parallel with PSA elevation. The method proved particularly useful for identifying lymph node and bone metastases, while sensitivity for local recurrence was lower at very low PSA values.

In conclusion, ^{99m}Tc -PSMA-I&S SPECT/CT is a safe, feasible, and clinically valuable imaging modality. It provides reliable diagnostic information and represents a valid alternative to PSMA-PET/CT.