

# Kezdeti tapasztalatok a $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-SPECT/CT-vel prosztatatarákos betegekben

Farkas István dr.<sup>1</sup> ■ Besenyi Zsuzsanna dr.<sup>1</sup>  
Maráz Anikó dr.<sup>2</sup> ■ Bajory Zoltán dr.<sup>3</sup> ■ Palkó András dr.<sup>4</sup>  
Sipka Gábor dr.<sup>1</sup> ■ Pávics László dr.<sup>1</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>1</sup>Nukleáris Medicina Intézet,  
<sup>2</sup>Onkoterápiás Klinika, <sup>3</sup>Urológiai Klinika, <sup>4</sup>Radiológiai Klinika, Szeged

*Bevezetés:* A prosztataspecifikus membránantigén (PSMA) egy transzmembránfehérje, amely a prosztatatarákos sejtek felszínén fokozott mértékben van jelen. Az utóbbi években számos PSMA-specifikus ligandot fejlesztettek ki, melyek az eddigi adatok alapján eredményesen használhatók mind a primer prosztatatarák, mind a recidívák és metasztázisok kimutatására.

*Célkitűzés:* Munkánk célja egy a rutindiagnosztikában alkalmazható  $^{99m}\text{Tc}$ technéciummal jelölt radiofarmakon klinikai gyakorlatban történő alkalmazásának vizsgálata volt.

*Módszer:* 15 férfi beteget vizsgáltunk, akiknél szövettanilag prosztataadenocarcinómát igazoltak, és a klinikai adatok alapján a betegség progressziójának vagy recidívájának gyanúja vetődött fel. Egy héten belül egésztest-PSMA-SPECT/CT-t, valamint a prosztata- és kismedence-régióról multiparametrikus MR-leképezést végeztünk. A SPECT-vizsgálatokhoz  $^{99m}\text{Tc}$ -mas3-y-nal-k(Sub-KuE) radiofarmakont használtunk. A képeket egymástól függetlenül vizuálisan értékeltük. Az eredményeket a betegek követése során készült csontszcintigráfias képekkel is összevetettük.

*Eredmények:* Összesen 22 PSMA-pozitív laesiót találtunk. Ezek közül 9 az MR látóterén kívül, 13 azon belül volt. Az MR látómezejébe eső 13 laesióból 7 esetben egyezett az MR és a SPECT/CT eredménye, 5 esetben az MR-vizsgálaton nem volt kóros eltérés a PSMA-dúsulásnak megfelelően. Egy esetben az MR felvetette a metasztázis gyanúját, de azon a helyen nem volt kimutatható kóros radiofarmakonhalmozás. Két betegnél egyik vizsgálat során sem találtunk prosztataeredetű malignitásra utaló jelet. Négy betegnél mutattunk ki PSMA-pozitív csontmetasztázist. Közülük egy esetben egyezett a PSMA-SPECT és a csontszcintigráfia eredménye, egy esetben a negatív csontszcintigráfia ellenére a PSMA-SPECT/CT vizsgálat áttétet mutatott.

*Következtetés:* Az általunk vizsgált radiofarmakon a prosztatatarákok vizsgálatában jól használható ígéretes diagnosztikum, amely a csontmetasztázisok specifikus ábrázolása mellett a lokális recidívák és visceralis áttétek megjelenítésére is alkalmas.

Orv Hetil. 2018; 159(35): 1434–1441.

**Kulcsszavak:** prosztatatarák, prosztataspecifikus membránantigen, SPECT/CT

## Initial experiences with $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-SPECT/CT in patients with prostate cancer

*Introduction:* The prostate-specific membrane antigen (PSMA) is a transmembrane protein, that is highly expressed on the surface of prostate cancer cells. In the last few years, several PSMA-specific ligands have been developed, that can be successfully used to detect primary prostate cancer, tumor recurrences and metastases as well.

*Aim:* The goal of our work was to examine the clinical application of a  $^{99m}\text{Tc}$ technetium-labeled PSMA-radiopharmaceutical as part of the routine diagnostics of prostate cancer.

*Method:* We examined 15 male patients with verified prostate adenocarcinoma with suspicion of progression or recurrence of the disease. We performed whole-body PSMA-SPECT/CTs and multiparametric MRIs of the prostate and the pelvic regions within a week. We used  $^{99m}\text{Tc}$ -mas3-y-nal-k(Sub-KuE) for the PSMA-SPECT scans. The images were visually evaluated by independent observers. The results were compared with the follow-up bone scintigraphies as well.

**Results:** Twenty-two PSMA-positive lesions were found. Nine of them were localized outside, 13 were within the MRI's field of view. From these 13 lesions, 7 matched with the SPECT/CT results and in 5 cases the MRI images showed no abnormalities. In one case, bone metastasis was suspected on the MRI scan but there was no corresponding pathological tracer uptake on the SPECT images. In two patients, none of the examinations showed signs of prostate malignancy. Four patients had PSMA-positive bone metastases. One of them had a matching PSMA/SPECT and bone scintigraphy result and in one case the PSMA examination showed metastasis in contrast to the negative bone scintigraphy.

**Conclusion:** PSMA-SPECT/CT with  $^{99m}\text{Tc}$ -mas3-y-nal-k(Sub-KuE) is a promising diagnostic tool. This technique is capable of visualizing bone metastases and it can detect local recurrences and visceral metastases as well.

**Keywords:** prostate cancer, prostate-specific membrane antigen, SPECT/CT

Farkas I, Besenyi Zs, Maráz A, Bajory Z, Palkó A, Sipka G, Pávics L. [Initial experiences with  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-SPECT/CT in patients with prostate cancer]. *Orv Hetil.* 2018; 159(35): 1434–1441.

(Beérkezett: 2018. március 19.; elfogadva: 2018. április 16.)

### Rövidítések

$^{11}\text{C}$  =  $^{11}\text{szénizotóp}$ ;  $^{18}\text{F}$  =  $^{18}\text{fluor}$ ;  $^{99m}\text{Tc}$  =  $^{99m}\text{technécium}$ ;  $^{111}\text{In}$  =  $^{111}\text{indium}$ ;  $^{177}\text{Lu}$  =  $^{177}\text{lutécium}$ ; ADT = (androgen deprivation therapy) androgén-deprivációs terápia; CT = (computed tomography) komputertomográfia; EAU = (European Association of Urology) Európai Urológiai Társaság; FDG =  $^{18}\text{F}$ -fluor-dezoxi-glükóz; GS = (Gleason score) Gleason-pontszám; ITLC = (instant thin-layer chromatography) vékonyréteg-kromatográfia; KT = kemoterápia; MR = (magnetic resonance) mágneses rezonancia; PET = (positron emission tomography) pozitronemissziós tomográfia; PSA = (prostate-specific antigen) prosztataspecifikus antigén; PSMA = (prostate-specific membrane antigen) prosztataspecifikus membránantigén; RP = (radical prostatectomy) radikális prostatectomia; RT = (radiotherapy) radioterápia; sePSA = (serum prostate specific antigen) szérum-prosztataspecifikus antigén; SPECT = (single-photon emission computed tomography) egyfoton-emissziós tomográfia; SZTE = Szegedi Tudományegyetem

A prosztatarák Magyarországon az 50 év feletti férfiak körében a 3. leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés. Hazánkban 2014-ben több mint 4500 új esetet regisztráltak. Az újonnan felfedezett esetek száma folyamatosan nő [1, 2].

A radikális prostatectomiát, illetve besugárzást követően a lokális recidíva, valamint az esetleges metasztázisok száma és helyzete döntően befolyásolja a későbbi terápiát. A képzőképző módszerek közül a csontszcintigráfia mellett jelenleg zömmel a morfológiai képzőképző eljárásokat, úgymint ultrahang-, a komputertomográfia (CT-) és mágnesesrezonancia (MR)-vizsgálatot alkalmaznak a betegek követésére. Az utóbbi években számos, elsősorban pozitronemissziós tomográfia (PET-) eljárást vezettek be, melyek hozzájárulhatnak a pontosabb diagnózishoz. A cukoranyagcsere kimutatásán alapuló  $^{18}\text{F}$ -fluor-dezoxi-glükóz (FDG)-PET/CT nem ideális, ugyanis a prosztatarákok jelentős részében nem vagy csak mérsékelten fokozott az FDG-felvétel [3–5]. A  $^{11}\text{szénizotóppal}$  ( $^{11}\text{C}$ ) jelölt kolin, valamint a

$^{18}\text{fluorral}$  ( $^{18}\text{F}$ ) jelzett fluorkolin és a  $^{11}\text{C}$ -acetát radiofarmakonok a fokozott lipidmetabolizmus kimutatásán alapulnak, de biokémiai relapsus esetén, a szérum-prosztataspecifikusantigén (sePSA) alacsonyabb (<1 ng/ml) értéke mellett a módszer szenzitivitása mérsékelte [6–9].

A prosztataspecifikus membránantigén (PSMA) – más néven glutamát-karboxipeptidáz-II vagy N-acetil-L-aszpartát-L-glutamát peptidáz – egy 750 aminosavból álló kettes típusú transzmembrán-glikoprotein, mely az egészséges prosztataszövetekben expresszálódik, de a prosztatarákos sejtek felszínén nagyságrendekkel nagyobb mértékben van jelen. Az eddigi tapasztalatok alapján a magasabb Gleason-pontszámmal rendelkező, áttétet képző, illetve kasztrációrezisztens prosztatarák esetében a kifejeződés mértéke tovább fokozódik – a legtöbb esetben korrelál a betegség lefolyásával [10, 11]. A PSMA-receptor-specifikus izotópdiagnosztikai vizsgálatok is viszonylag hosszabb múltra tekintenek vissza. A mintegy 20 évvel ezelőtt bevezetett  $^{111}\text{indium}$  ( $^{111}\text{In}$ )-jelölt anti-PSMA monoklonális antitest (capromab pentetid) szcintigráfia volt az első ilyen jellegű próbálkozás. Az utóbbi években számos, elsősorban  $^{68}\text{Ga}$ -,  $^{18}\text{F}$ -jelölt kis molekulájú ureaalapú PSMA-inhibitort fejlesztettek ki PET/CT vizsgálatokhoz, melyek a konvencionális eljárásoknál szenzitívebbek és specifikusabbak mind a primer prosztatarák, mind a recidívák és metasztázisok kimutatására, akár alacsony sePSA-érték mellett. A legtöbb klinikai tapasztalat a különböző  $^{68}\text{Ga}$  jelölésű PSMA-PET-tracerekkel áll rendelkezésre [12–14]. Az alkalmazott PSMA-ligandok elsősorban farmakokinetikájukban térnek el egymástól.

A nukleáris medicinában a  $^{99m}\text{technécium}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ ) általános hozzáférhető izotóp, ezért az ezzel jelölt PSMA-radiofarmakonok megjelenése forradalmi változást hozhat.

Munkánk célja egy  $^{99m}\text{Tc}$ -alapú PSMA-radiofarmakon klinikai gyakorlatban történő alkalmazásának vizsgálata volt.

1. táblázat | A betegek klinikai paraméterei

Terápia	Beteg	Életkor	Szövetteni diagnózis [év]	Gleason-pontszám	PSA [ng/ml]	Ismert metasztázis
RP	1	80	13	7	11,68	Tüdőmetasztázis gyanúja
	2	76	9	5	0,34	–
	3	63	<1	9	6,63	–
	4	76	<1	7	1,31	–
	5	78	1	9	7,51	–
	6	73	3	10	0,83	–
	7	73	2	9	1,20	–
RT	8	64	13	7	0,37	–
	9	62	3	9	23,99	Többgócú csontmetasztázis
	10	64	8	2	9,7	–
	11	68	12	5	2,11	Szoliter csontmetasztázis
	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	–

KT = kemoterápia; PSA = prosztataspecifikus antigén; RP = radikális prostatectomia; RT = radioterápia

## Betegek, módszer

Összesen 15 férfi beteget vizsgáltunk (átlagéletkoruk 70,53 év; 62–80 év), akiknek szövettanilag igazolt prosztataadenocarcinómája volt. A klinikai tünetek fokozódása, a megelőző képalkotó vizsgálatok (ultrahang, CT, MRI, csontszcintigráfia) vagy az emelkedő szérumszint-PSA-érték a betegség progressziójának vagy recidívájának gyanúját vetették fel. A betegek klinikai adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A vizsgálathoz  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S ( $^{99m}\text{Tc}$ -mas3-y-nal-k[Sub-KuE]) radiofarmakont használtunk (circumSPECT Diagnostics and Services GmbH, Bad Schönborn, Németország). A 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; futatóközeg: etilmetil-ke-ton). A radiokémiai tisztaság minden esetben 96% felett volt.

A betegeknek átlagosan 665 MBq (378–777 MBq) aktivitású  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA-I&S-t adtunk intravénásan. A beadását követően 6–8 óra múlva a teljes test (koponyalaptól combközépig – 2 látómező) és a fej-nyak régió (1 látómező) SPECT (single-photon emission computed tomography)/CT leképezését végeztük el AnyScan TRIO (Mediso Kft., Budapest) 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 50 g Macrogolum-tartalmú oldatot fogyasztottak a tápcsatorna kedvezőbb ki-rajzolódása érdekében. Hat esetben a PSMA-pozitív laesiók pontosabb megítélése érdekében a radiofarmakon

beadása után 24 órával megismételtük a SPECT-vizsgálatot (1. ábra).

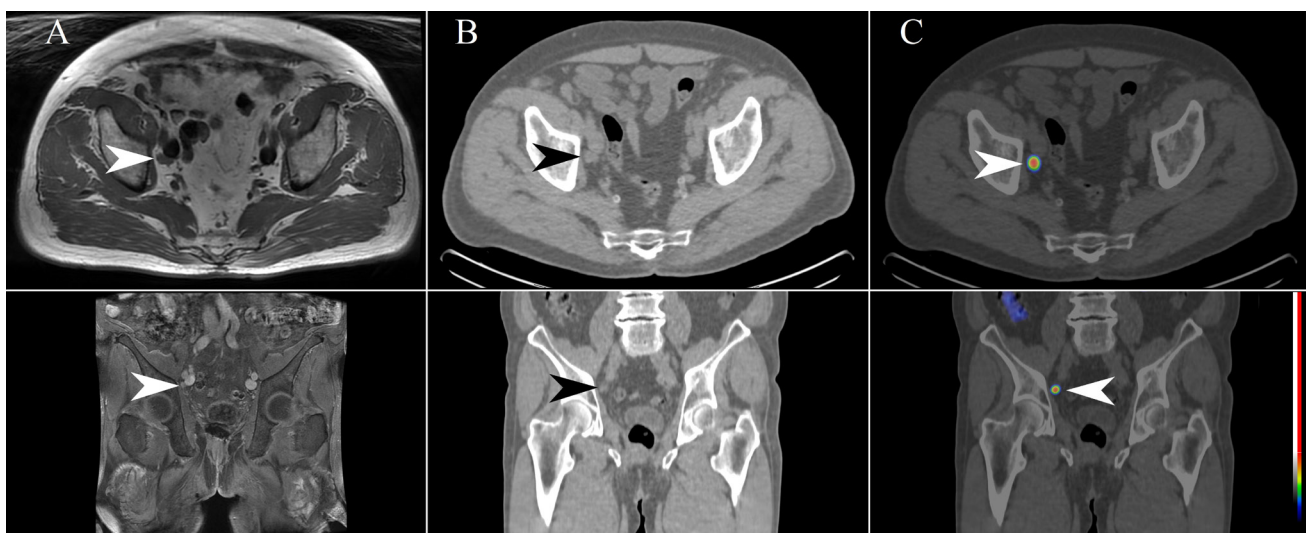
A SPECT/CT vizsgálat időpontjához képest egy héten belül Discovery MR750w 3.0 Tesla (GE Healthcare, Chicago, IL, Amerikai Egyesült Államok) készüléken a prosztata- és kismedence-régióról MR-vizsgálatot végeztünk (sagittalis T2, axialis T1, axialis és coronalis T2 FRFSE, Ax DWI b800, axialis DWI focus kontrasztanyag coronalis LAVA és axialis LAVA dinamikus 3D SWI).

A képeket anonimizáltuk, majd az MR- és a PSMA-SPECT/CT-képeket két-két tapasztalt radiológus, illetve nukleárismedicina-szakorvos egymástól függetlenül vizuálisan értékelte; véleménykülönség esetén konszenzust alakítottak ki. Az értékeléshez az InterviewFusion szoftvert (Mediso) használtuk. A vizsgálat keretein belül külön csontszcintigráfós vizsgálatot nem végeztünk. Az összehasonlításhoz a betegek követése során készült rutin egésztest-csontszcintigráfós vizsgálatok eredményét használtuk fel (2. ábra).

A vizsgálatokat a Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásértékelési Bizottság engedélyével végeztük (i. sz. 229/2017-SZTE).

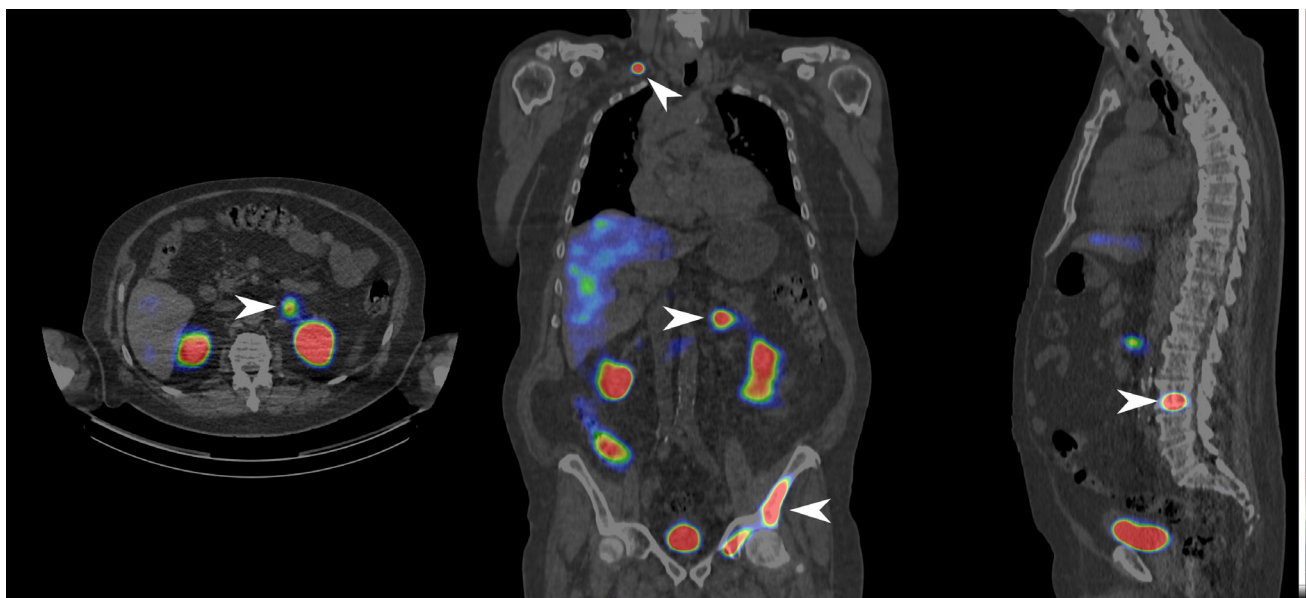
## Eredmények

A 15 PSMA-SPECT/CT vizsgálat során összesen 22 PSMA-pozitív laesiót találtunk (2 primer tumor, 5 recidíva, 9 csont-, 4 nyirokcsomó-, valamint 2 visceralis áttét). Az elváltozások közül 13 (59%) az MR látóterén belül volt, míg 9 (41%) azon kívül esett. Az MR látómezejébe eső 13 laesióból 7 esetben egyezett az MR- és a PSMA-vizsgálat eredménye, 5 esetben az MR-vizsgálaton nem volt



**1. ábra** 73 éves prosztatatarákos férfi beteg, PSA: 1,2 ng/ml. Radikális prostatectomia után 2 évvel az emelkedett szérum-PSA alapján a betegség progresszióját valószínűsítették. A: MR: axialis T1 és kontrasztanyagot coronalis T1 LAVA; B: natív low-dose CT axialis és coronalis metszeti kép; C: 99mTc-PSMA-SPECT/CT low-dose axialis és coronalis metszeti kép. A nyilak a PSMA-pozitív nyirokcsomó-metasztázist jelölik.

CT = komputertomográfia; MR = mágneses rezonancia; PSA = prosztataspecifikus antigén; PSMA = prosztataspecifikus membránantigén; SPECT = egyfoton-emissziós tomográfia



**2. ábra** 74 éves férfi beteg, PSA: 17,19 ng/ml. Kemoterápiát követően 7 hónappal. Disszeminált prosztatacarcinoma-metasztázis PSMA-SPECT/CT-képe (axialis, coronalis és sagittalis metszeti). A fiziologás máj-, bél- és húgyhólyag-aktivitás mellett kóros PSMA-dúsulás figyelhető meg: a bal oldalon a medencecsontokon, a lumbalis III. csigolyán, a bal mellékvesében valamint a jobb oldalon egy retroclavicularis nyirokcsomóban (nyilak).

CT = komputertomográfia; MR = mágneses rezonancia; PSA = prosztataspecifikus antigén; PSMA = prosztataspecifikus membránantigén; SPECT = egyfoton-emissziós tomográfia

kóros eltérés a PSMA-dúsulásnak megfelelően. Egy esetben, az MR felvetette a metasztázis gyanúját, de azon a helyen nem volt kimutatható kóros radiofarmakonhalmozás. Két betegnél a klinikai gyanú ellenére sem a PSMA-SPECT/CT, sem az MR-vizsgálaton nem találtunk prosztataeredetű malignitásra utaló jelet.

A 15-ből 10 (67%) esetben a PSMA korábban nem ismert elváltozást mutatott ki, 5 esetben pedig megerősítette a korábbi diagnózist.

Csontmetasztázist a csontszcintigráfia 3 esetben igazolt. Ezek közül egy esetben egyezett a PSMA-vizsgálat eredményével, egy esetben a multiplex metasztázis he-

lyett szoliter, egy esetben a szoliter helyett multiplex metasztázis látszott. Egy további esetben a negatív csontscintigráfia ellenére a PSMA-vizsgálat áttétet mutatott. A 15 vizsgálat során mellékhatást nem észleltünk.

Eredményeinket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

## Megbeszélés

Az Európai Urológiai Társaság (EAU) ajánlása szerint a közepes és magas rizikójú prosztaták esetében a primer stagingre a kismedencei és prosztatata-MR mellett a hasi MR és CT, valamint (a távoli metasztázisok kimutatására) csontscintigráfia javasolt [15].

A  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-vizsgálatok még nem képezik a rutindia-agnosztika részét. A kezdeti eredmények azt mutatják, hogy primer stagingre a közepes és magas rizikójú – Gleason-pontszám (GS) >7; sePSA >10 ng/ml – betegeknél jól használható.

*Sachpekidis és mtsai* 24, definitív kezelés előtt álló, szövettanilag igazolt prosztatatarákos betegen vizsgálták a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC szerkezeten belüli eloszlását és annak időbeli változását. A 24 betegen dinamikus kismedencei PET-vizsgálatot végeztek, vizuálisan és számsze-

rűleg értékelték a különböző szövetek radiofarmakonfelvételét. Egy eset kivételével a primer prosztatatacarcinómának megfelelően a PSMA-PET/CT pozitívnak bizonyult, emellett 9 esetben metasztatikus laesiókat is találtak. A radiofarmakonhalmozás pozitívan korrelált a Gleason-pontszámmal és a szérums-PSA-szinttel [16]. *Uprimny és mtsai* 90, szövettanilag igazolt prosztatatarákos beteget vizsgáltak  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-vel. A primer tumornak megfelelően 81 esetben (90%) mutattak ki kóros dúsulást. Az alacsonyabb (6–7) Gleason-pontszámmal rendelkező betegeknél szignifikánsan alacsonyabb izotópdúsulás-felvételt észleltek, mint a magasabb (8–10) GS-sel rendelkezőknél ( $p < 0,001$ ). A prosztatataelváltozáson túl a betegek 26,7%-ánál csont-, 12,2%-ánál pedig nyirokcsomó-metasztázisra utaló PSMA-felvétel is megfigyelték [17].

*Maurer és mtsai* 130, közepes és magas rizikójú betegnél végeztek  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MR-t ( $n = 95$ ) vagy  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-t ( $n = 35$ ). A radikális prostatectomia során 734 nyirokcsomót távolítottak el, majd a dissectumokat szövettanilag is feldolgozták. 41 betegen 117 nyirokcsomó-metasztázist találtak. Eredményeik alapján a nyirokcsomóáttétek a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT segítségével hatékonyabban diagnosztizálhatók, mint a (kontrasztos) CT-vel vagy MR-rel. A CT-, MR-vizsgálatok érzékenysége csupán 28,2% volt, szemben a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT 73,5%-os értékével. A specificitás közel azonos volt (97,1% versus 99,2%) [11].

*Budäus és mtsai* 30 beteg preoperatív  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT vizsgálatának képeit elemezték és hasonlították össze a műtét során nyert szövettani minták eredményével. A prosztatán belüli laesiókat 92,9%-ban pontosan ítélték meg a PSMA-PET/CT-vel. Tizenkét betegen a szövettani vizsgálat nyirokcsomó-metasztázist igazolt, a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT 33,3%-os szenzitivitással mutatta ki őket. A 8 fals negatív esetben a nyirokcsomón belüli laesiók mérete zömmel 10 mm alatt volt (átlagosan 4,5; 1,0–10,8 mm), míg a valódi pozitívak mérete átlagosan 12,8 (4,0–20,0) mm volt. Fals pozitív esetet nem találtak [18].

*Schmidkonz és mtsai* 93, szövettanilag igazolt prosztatatarákos beteg esetében végeztek  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-SPECT/CT-t, egy az általunk használt radiofarmakonhoz hasonló elven kötődő tracerrel. Eredményeik alapján a PSMA-SPECT/CT 97%-os szenzitivitással észlelte a primer prostatatumort. A szövettanilag igazolt nyirokcsomóáttétek a PSMA-SPECT-vizsgálaton is pozitívak voltak. Fals pozitív nyirokcsomót nem találtak [19]. Magunk két beteg esetében végeztünk terápia előtti primer vizsgálatot (14. és 15. beteg). A daganat a PSMA-SPECT/CT-n és az MR-vizsgálaton is ábrázolódott. Ezekben az esetekben távoli metasztázis nem igazolódott.

A *Perera és mtsai* által készített metaanalízis alapján, biokémiai relapsus esetén a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT érzékenysége az alacsony, 0,2–1,0 ng/ml közötti sePSA esetén 42%, míg 1,0–2,0 ng/ml között 58%, 2,0 ng/ml feletti érték esetén pedig 95% [20]. *Morigi és mtsai* 38,

2. táblázat | Vizsgálati eredmények

Beteg	MR	Csontscintigráfia	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.	Tumor prostatae	Negatív	Tumor prostatae
15.	Tumor prostatae	Negatív	Tumor prostatae

CT = komputertomográfia; MR = mágneses rezonancia; PSMA = prostataspecifikus membránantigén; SPECT = egyfoton-emissziós tomográfia

terápián átesett (radikális prostatectomia  $n = 34$ , irradiáció  $n = 4$ ) beteg esetében hasonlították össze a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-t  $^{18}\text{F}$ -fluor-metil-kolin-PET/CT-vel, akiknél biokémiai relapsus merült fel (PSA  $1,74 \pm 2,54$  ng/ml). Tizenkét beteg esetében egyik radiofarmakkal sem volt kimutatható kóros eltérés. A 26 pozitív beteg közül 14-nél kizárólag  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT, míg mindössze egyiküknél kizárólag a  $^{18}\text{F}$ -fluor-metil-kolin-PET-vizsgálaton volt detektálható laesio. Eredményeiből az is kiderült, hogy a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT különösen az alacsony sePSA- ( $<0,2$  ng/ml) szint mellett érzékenyebb [21]. *Von Eyben és mtsai* metaanalízise alapján szintén az derül ki, hogy a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET képes hamarabb, alacsonyabb sePSA-érték mellett detektálni a betegség kiújulását [22]. *Freitag és mtsai* 119 beteg esetében hasonlították össze a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-t és a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MR-t. A PSMA-PET/MR dupla anynyi (18) esetben mutatott ki lokális recidívát, mint a PSMA-PET/CT (9). A csontmetasztázisok megítélésében a két vizsgálómódszer eredménye 100%-ban, míg a 64 nyirokcsomó-metasztázis esetében 98,5%-ban egyezett [22].

Mindezen vizsgálatok a PSMA-PET/CT vagy a PSMA-PET/MR eljárás jobb hatékonyságát bizonyítják az eddigi képalkotó módszerekkel szemben mind a primer diagnosztikában, mind a metasztázisok tekintetében.

*Schmidkonz és mtsai* 225, radioterápián, illetve radikális prostatectomián átesett betegnél végeztek  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPECT/CT vizsgálatot biokémiai relapsus miatt. 56 betegnél lokális recidívát, 105-nél nyirokcsomó-, 60-nál csont-, 16-nál pedig egyéb régióban elhelyezkedő metasztázist diagnosztizáltak. A 2 ng/ml PSA-érték felett a vizsgálat 90%-ban, míg ez alatti PSA-érték esetén 54%-ban volt pozitív. A 139 követett beteg közül 104 esetben (74%) befolyásolta a terápiát a PSMA-SPECT eredménye [23]. Ezek az eredmények igen hasonlóak a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT vizsgálatokkal szerzett tapasztalatokhoz.

Az általunk vizsgált betegek közül az emelkedő sePSA-szint alapján 11 esetben vetődött fel a prosztaták kiújulásának gyanúja. 9 betegnél 13 PSMA-pozitív laesiót (5 lokális recidíva, 4 csontmetasztázis, 3 nyirokcsomó-, 1 pulmonalis metasztázist) mutattunk ki. Ezen elváltozások közül 5 az MR-látómezőn kívül esett. Ebből a 8 laesióból csupán 4 volt felismerhető az MR-en. Egy további csontmetasztázist észleltek, amely a radiofarmakont nem dúsította.

A prosztatárakos betegek gyakran részesülnek androgénprivatíós kezelésben (ADT). A sejtfelső PSMA-expresszió az ADT hatására fokozódik. Az, hogy az ADT milyen hatással van a PSMA-PET és -SPECT érzékenységére, még nem tisztázott [24, 25]. Az általunk vizsgált betegek közül korábban vagy a vizsgálat ideje alatt többen részesültek androgénprivatíós kezelésben, ami befolyásolhatta eredményeinket.

*Rathke és mtsai* 21, kasztrációrezisztens prosztatárakos beteg esetében hasonlították össze a hagyományos  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP-csontszcintigráfiát a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-szcintigráfiával a csontmetasztázisok kimutatására. Eredményeik alapján kiderült, hogy a PSMA-alapú radiofarmakon nagy érzékenységgel használható csontáttétek kimutatására. A szerzők és saját tapasztalataink szerint a PSMA-SPECT előnye, hogy az alapbetegséggel összefüggő csontmetasztázisoknak a csontszcintigráfiánál specifikusabb kimutatása mellett a lágyrész-áttéteket is megjeleníti, de ezen laesiók elkülönítésére a planáris egésztestvizsgálaton túl SPECT/CT leképezés is szükséges [26].

A PSMA-szcintigráfias vizsgálatok egy jelentős része a leképezés időpontjának optimalizálásával is foglalkozik. Általánosságban a szerzők a radiofarmakon farmakokinetikai tulajdonságai miatt egy korai és egy kései leképezést javasolnak [27–29]. A radiofarmakon egy része a vesén keresztül választódik ki, ezért a daganat megjelenítésének szempontjából optimális dúsulását a már megjelenő hólyagaktivitás zavarhatja a kóros prostataági laesiók megítélését. Megoldásként a korai leképezést is szükségesnek tartják. Saját vizsgálataink során 15-ből 2 alkalommal tapasztaltunk hasonló jelenséget. Korai planáris egésztest-vizsgálatokkal magunk is próbálkoztunk, de ezeket időigényességük és szegényes információtartalmuk miatt elhagytuk. Fontosabbnak gondoljuk a vizsgálatok optimális időpontjában a részletgazdagabb SPECT-leképezést, melyet üres hólyaggal alulról felfelé haladva célszerű elvégezni. A bizonytalan laesiók esetében egy 24 órás felvétel több információt szolgáltat, melynek kivitelezhetőségét a hosszabb felezési idejű, általunk is használt  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  jelölésű készítmény biztosítja.

Az általunk használt készítmény nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, így az intakt tracer szérumkoncentrációja hosszabb ideig stabil, clearance-e lassúbb [30]. A készítmény további előnye, hogy a jelölőizotóp hosszabb felezési ideje és az anyag lassú kimosódása miatt a beadást követő napon gamma-szondával a daganatos elváltozások intraoperatív felkeresésére is van lehetőség [31].

A diagnosztikus PSMA-vizsgálatok jelentőségét tovább növelte a hasonló farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkező terápiás készítmények megjelenése. A legszélesebb körű tapasztalatok a béta-sugárzó  $^{177}\text{Lu}$  (lutécium) jelölésű anyagokkal állnak rendelkezésre, de alfa-sugárzó izotópos jelölésekkel is folynak kísérletek. A kezdeti tapasztalatok önmagukban alkalmazva és csontaffin-készítményekkel kombinálva is hatékonyak, és alkalmazásuk során a harmadik vonalbeli kemoterápiás szereknél kevesebb mellékhatással számolhatunk [32]. A PSMA-specifikus ligandok új fejlesztésű teranosztikumok (diagnosztikus és terápiás készítmények), melyeknek küszöbönálló széles körű alkalmazása a nukleáris medicina fejlődésének egy újabb mérföldkövét jelenthetik.

Összefoglalva, az általunk vizsgált  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-készítmény egy a prosztatárakos vizsgálatában hatékonyan be-

vethető új diagnosztikum. A vizsgálat unikális előnye az eddig ismert diagnosztikus képalkotó módszerekhez képest, hogy a csontmetasztázisok specifikus ábrázolása mellett a lokális recidívák és a visceralis áttétek megjelenítésére alkalmas, lehetőséget biztosítva a további terápiás kezeléseknek, intervencióknak.

*Anyagi támogatás:* A vizsgálatához szükséges radiofarmakon beszerzésében a Mediso Kft. anyagi támogatást nyújtott.

*Szerzői munkamegosztás:* B. Z. a közlemény általános urológiai, M. A. az onkológiai és sugárterápiás aspektusait, valamint ehhez kapcsolódó betegadatokat előkészítését végezte. P. L., B. Zs. és P. A. a vizsgálati képek értékelését végezték. S. G. a vizsgálatok lebonyolításában és a betegadatokat összegzésében segédkezett. F. I. a nemzetközi irodalom áttekintését, a betegadatokat összegzését, a kézirat elkészítését végezte. P. L. megtervezte és irányította a munkát, felügyelte a kézirat kialakítását. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Mediso Kft.-nek a kutatás támogatásáért.

## Irodalom

- [1] <http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika> [accessed: ...].
- [2] Kásler M, Szabolcs O, Kenessey I. The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry. [A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 84–89. [Hungarian]
- [3] Hain SF. Positron emission tomography in uro-oncology. *Cancer Imaging* 2005; 5: 1–7.
- [4] Suman J, Blaufox MD. Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin Nucl Med.* 2006; 36: 51–72.
- [5] Rioja J, Rodríguez-Fraile M, Lima-Favaretto R, et al. Role of positron emission tomography in urological oncology. *BJU Int.* 2010; 106: 1578–1593.
- [6] Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA. Choline PET/CT for imaging prostate cancer: an update. *Ann Nucl Med.* 2013; 27: 581–591.
- [7] Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [<sup>11</sup>C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 301–309.
- [8] Castellucci P, Ceci F, Graziani T, et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging <sup>11</sup>C-choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med.* 2014; 55: 1424–1429.
- [9] Bauman G, Belhocine T, Kovacs M, et al. <sup>18</sup>F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012; 15: 45–55.
- [10] Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology* 2007; 50: 472–483.
- [11] Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22: 2354–2363.
- [12] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of <sup>68</sup>gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol.* 2016; 195: 1436–1443.
- [13] Riesz P, Nyírády P. Novelities in diagnostics and treatment of prostate cancer. [Újdonságok a prosztaták diagnosztikájában és kezelésében.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 410–414. [Hungarian]
- [14] Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, et al. PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: clinical status. *Theranostics* 2015; 5: 1388–1401.
- [15] <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [accessed: ...].
- [16] Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in primary prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2016; 41: e473–e479.
- [17] Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 941–949.
- [18] Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, et al. Initial experience of <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2016; 69: 393–396.
- [19] Schmidkonz C, Cordes M, Beck M, et al. SPECT/CT with the PSMA ligand <sup>99m</sup>Tc-MIP-1404 for whole-body primary staging of patients with prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2018; 43: 225–231.
- [20] Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive <sup>68</sup>Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70: 926–937.
- [21] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of <sup>18</sup>F-fluoromethylcholine versus <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med.* 2015; 56: 1185–1190.
- [22] von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, et al. <sup>68</sup>Ga-labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for PC: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2016 Nov 15. pii: S2405-4569(16)30160-2. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.002>.
- [23] Schmidkonz C, Hollweg C, Beck M, et al. <sup>99m</sup>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.
- [24] Wright GL Jr., Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 1996; 48: 326–334.
- [25] Hope TA, Truillet C, Ehman EC, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition: first human experience. *J Nucl Med.* 2017; 58: 81–84.
- [26] Rathke H, Afshar-Oromieh AL, Giesel F, et al. Intra-individual comparison of Tc-<sup>99m</sup>-MDP bone scan and the PSMA-ligand Tc-<sup>99m</sup>-MIP-1427 in patients with osseous metastasized prostate cancer. *J Nucl Med.* January 25, 2018 jnumed.117.200220.

- [27] Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. Early dynamic imaging in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT allows discrimination of urinary bladder activity and PC-lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44: 765–775.
- [28] Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun*. 2015; 36: 582–587.
- [29] Schmuck S, Nordlohne S, von Klot CA, et al. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 960–968.
- [30] Robu S, Schottelius M, Eiber M, et al. Preclinical evaluation and first patient application of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017; 58: 235–242.
- [31] Horn T, Rauscher I, Eiber M, et al. PSMA-radioguided surgery in localised recurrent prostate cancer. *Urologe A* 2017; 56: 1417–1423.
- [32] von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T. Third-line treatment and  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 496–508.

(Farkas István dr.,  
Szeged, Korányi fasor 6., 6720  
e-mail: farkas.istvan@med.u-szeged.hu)