
Lek. Kacper Pełka

**Wartości predykcyjne badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT
u pacjentów z podejrzeniem guzów mózgu pochodzenia glejowego.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska

Zakład Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11, PSMA, Antygen błonowy specyficzny dla raka prostaty, PET, PET/CT, Guz mózgu, Glioblastoma, Pierwotny guz mózgu pochodzenia glejowego

Key words:

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11, PSMA, Prostate Specific Membrane Antigen, PET, PET/CT, Brain tumor, Glioblastoma, Primary glial tumour

Nazwa i numer projektu badawczego

Projekt Młodego Badacza pt. „Wartości predykcyjne przedoperacyjnego [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT u pacjentów z podejrzeniem guzów mózgu pochodzenia glejowego.” o numerze 1W13/1/M/MB/N/23, realizowany w latach 2023 do 2024 z subwencji otrzymanej przez Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Dedycacje

Pracę tę dedykuję mojej najbliższej Rodzinie, w szczególności żonie Aleksandrze oraz synom Antoniemu i Franciszkowi. Za bezinteresowne wsparcie na przestrzeni wielu lat, ciągłą motywację i wiarę, bez której praca by nie powstała.

Chciałbym także podziękować Koleżankom i Kolegom z Zakładu Medycyny Nuklearnej oraz Kliniki Neurochirurgii za udzielone wsparcie i pomoc w realizacji badań. W szczególności Pani Promotor, Kierownikowi Zakładu Medycyny Nuklearnej prof. dr hab. n. med. Jolancie Kunikowskiej, za wkład naukowy i kliniczny w tę pracę oraz całą moją edukację.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Pełka K, Bodys-Pełka A, Kunikowska J. Prostate-specific membrane antigen expression in intracranial lesions - a review of the primary, metastatic, and nonneoplastic lesions. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2023;26(0):134-142. doi: 10.5603/nmr.97019. PMID: 37987378.

Impact Factor: 0,600

Punkty MNiSW: 70

2. Pełka K, Koczyk K, Koperski L, Dziedzic T, Nowak A, Królicki L, Kunert P, Kunikowska J. Imply on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin. Sci Rep. 2025 Jan 2;15(1):214. doi: 10.1038/s41598-024-84036-5. PMID: 39747932; PMCID: PMC11697079.

Impact Factor: 3,800

Punkty MNiSW: 140

Sumarycznie:

Impact Factor: 4,400

Punkty MNiSW: 210

Spis treści

Dedykacje.....	3
Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	4
Spis treści	5
Spis rycin i tabel.....	6
Wykaz stosowanych skrótów	7
Streszczenie w języku polskim.....	8
Streszczenie w języku angielskim (wraz z angielską wersją tytułu rozprawy).....	10
Wstęp.....	12
Antygen swoisty dla raka prostaty	12
Guzy mózgu pochodzenia glejowego.....	12
Diagnostyka guzów mózgu pochodzenia glejowego a PET/CT	13
Założenia i cel pracy.....	15
Metodologia	16
Badanie przeglądowe	16
Badanie oryginalne.....	16
Protokół badania PET/CT z [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11	19
Kryteria oceny histopatologicznej.....	19
Barwienie immunohistochemiczne	20
Przedoperacyjne badanie MRI	20
Ocena przeżycia	20
Analiza statystyczna.....	21
Kopie opublikowanych prac.....	22
Podsumowanie	44
Praca przeglądowa.....	44
Praca oryginalna.....	45
Wnioski	51
Opinia Komisji Bioetycznej	52
Bibliografia.....	54
Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji.	58

Spis rycin i tabel

Rycina 1. Schemat prospektywnego badania klinicznego.

Rycina 2. Przykładowe wyniki pacjentów.

Rycina 3. Krzywe przeżycia całkowitego i czasu do progresji u pacjentów z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego z dodatnim i negatywnym wynikiem badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11.

Tabela 1. Wynik analizy jakościowej badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11.

Tabela 2. Wynik analizy pólnościowej badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11.

Wykaz stosowanych skrótów

<i>Skrót</i>	<i>Rozwinięcie w języku angielskim</i>	<i>Rozwinięcie w języku polskim</i>
<i>AUC</i>	Area under the curve	Pole pod powierzchnią krzywej
<i>CI</i>	Confidence interval	Przedział ufności
<i>CT</i>	Computed tomography	Tomografia komputerowa
<i>G</i>	Grade	Stopień
<i>GBM</i>	Glioblastoma multiforme	Glejak wielopostaciowy
<i>HGG</i>	High grade gliomas	Glejaki o wysokim stopniu złośliwości
<i>IHC</i>	Immunohistochemical	Barwienie immunohistochemiczne
<i>LGG</i>	Low grade gliomas	Glejaki o niskim stopniu złośliwości
<i>MRI</i>	Magnetic resonance imaging	Obrazowanie rezonansu magnetycznego
<i>NGS</i>	Next generation sequencing	Sekwencjonowanie nowej generacji
<i>OS</i>	Overall survival	Przeżycie całkowite
<i>PFS</i>	Progression free survival	Czas wolny od progresji choroby
<i>PSMA</i>	Prostate-specific membrane antigen	Antygen błonowy specyficzny dla raka prostaty
<i>PET</i>	Positron emission tomography	Pozytonowa tomografia emisyjna
<i>SUV</i>	Standard uptake value	Standardowy wskaźnik wychwytu radioznacznika
<i>TBR</i>	Tumour-to-background ratio	Stosunek gromadzenia guza do tła
<i>TLR</i>	Tumour-to-liver ratio	Stosunek gromadzenia guza do wątroby
<i>WHO</i>	World Health Organization	Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie w języku polskim

Guzy mózgu pochodzenia glejowego są poważnym problemem klinicznym. Stanowią one około 1/3 guzów mózgu, niestety aż 80% z nich to nowotwory złośliwe. Rozpoznanie nowotworu pochodzenia glejowego o wysokim stopniu złośliwości wiąże się z negatywnym rokowaniem. Podstawową metodą leczenia pozostaje chirurgia, uzupełniona o radio- i/lub chemioterapię. Dokładna diagnostyka przedoperacyjna jest konieczna do zaplanowania optymalnego leczenia. Standardowym badaniem diagnostycznym jest rezonans magnetyczny (MRI), który pomimo dużej rozdzielczości, jest trudny do interpretacji, a jego wyniki mogą nie być zgodne z ostatecznym rozpoznaniem histopatologicznym. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie nowych metod diagnostycznych.

Badanie pozytonowej tomografii komputerowej (PET) jest badaniem wykorzystującym znakowane specjalnymi izotopami znaczniki, celem wizualizacji procesów metabolicznych, najczęściej w połączeniu z tomografią komputerową (CT). W ramach diagnostyki guzów mózgu wykorzystuje się znaczniki pokazujące metabolizm glukozy, wykorzystanie aminokwasów czy proces angiogenezy. Każdy z używanych dotychczas znaczników ma swoje zalety jak i wady. Łatwo dostępna glukoza znakowania fluorem-18 wykazuje wysokie fizjologiczne gromadzenie w prawidłowej tkance mózgowej. Znaczniki aminokwasowe wybiórczo gromadzą się w guzie, jednak ich koszt jest bardzo duży. Alternatywnym znacznikiem może być antygen swoisty dla raka prostaty (PSMA), który gromadzi się nie tylko na komórkach raka prostaty, ale także w szeregu innych nowotworów jak guzy mózgu, rak nerki, rak piersi czy rak wątrobowokomórkowy, w mechanizmie angiogenezy. Z uwagi na możliwość znakowania różnymi izotopami, znacznik ten jest dostępny i dość tani, a dotychczasowe badania pokazują brak gromadzenia w prawidłowej tkance mózgowej.

W dostępnej literaturze, w przypadku guzów pochodzenia glejowego, dość dobrze opisano możliwości diagnostyczne oceny wznowy i/lub progresji choroby za pomocą badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11. W przypadku diagnostyki zmian pierwotnych ilość dowodów naukowych jest skąpa, a wnioski są sprzeczne. Brakuje prospektywnych badań klinicznych oceniających możliwości diagnostyczne i prognostyczne badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 u pacjentów z podejrzeniem guzów mózgu pochodzenia glejowego.

Przeprowadzono prospektywne badanie kliniczne porównujące jakościowe i półilościowe wyniki badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 u pacjentów z podejrzeniem guzów mózgu pochodzenia glejowego, w porównaniu do badania histopatologicznego.

Ostateczne rozpoznanie glejaka rozlanego typu dorosłego było postawione u 44 zoperowanych pacjentów. U 20 z nich stwierdzono zwiększone gromadzenie znacznika w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT, natomiast u pozostałych 24 stwierdzono zmiany morfologiczne, bez gromadzenia znacznika. W ocenie jakościowej badania – stwierdzono bardzo wysoką swoistość dla diagnostyki glejaków o wysokim stopniu złośliwości oraz wysoką czułość w diagnostyce glejaka wielopostaciowego. W ocenie parametrów półilościowych za najlepszy parametr wybrano stosunek gromadzenia guza do tła z punktem odcięcia 42,2, cechujący się najwyższą czułością w diagnostyce glejaka wielopostaciowego. Wynik badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT korelował z przeżyciem pacjentów i czasem wolnym od progresji w ciągu 2 lat od wykonanej operacji. U pacjentów z pozytywnym wynikiem badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 rokowanie jest istotnie gorsze niż u tych bez gromadzenia znacznika. Zależność ta występuje również w grupie pacjentów z glejakiem wielopostaciowym.

Przedstawione badanie potwierdza możliwości wykorzystania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 u pacjentów z podejrzeniem guzów mózgu pochodzenia glejowego. Jest jak dotąd największym, prospektywnym badaniem klinicznym wykonanym w tym celu. Może stanowić podstawę do przeprowadzenia dalszych analiz – wykorzystania badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT w planowaniu leczenia chirurgicznego czy radioterapii.

Streszczenie w języku angielskim (wraz z angielską wersją tytułu rozprawy)

Predictive values of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin.

Brain tumours of glial origin are a significant clinical problem. They account for approximately one-third of brain tumours; unfortunately, up to 80% of these are malignant. The diagnosis of a high-grade tumour of glial origin is associated with a negative prognosis. Surgery, followed by radio- and/or chemotherapy, remains the main method of treatment. Accurate pre-operative diagnosis is necessary to plan optimal therapy. The standard diagnostic test is magnetic resonance imaging (MRI), which, despite its high resolution, is difficult to interpret, and its results may not be consistent with the final histopathological diagnosis. Consequently, it is necessary to search for new diagnostic methods.

Positron emission tomography (PET) is a study that involves the use of tracers labelled with special isotopes to visualize metabolic processes, often in combination with computed tomography (CT). Within the diagnosis of brain tumours, tracers are used to show glucose metabolism, amino acid usage or the process of angiogenesis. Each of the markers previously used has its advantages as well as disadvantages. The easily accessible fluorine-18 labelled glucose has a high affinity for healthy brain tissue. Amino acid markers selectively accumulate in the tumour; however, their cost is very high. An alternative tracer may be prostate cancer-specific antigen (PSMA), which accumulates not only on prostate cancer cells, but also in a number of other tumours such as brain tumours, renal cell carcinoma, breast cancer or hepatocellular carcinoma through a mechanism of angiogenesis. Considering the possibility of labelling with different isotopes, this tracer is available and quite cheap, and previous studies show a lack of accumulation in normal brain tissue.

For tumours of glial origin, the diagnostic feasibility of assessing disease recurrence and/or progression by PET/CT with [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 is well described in the available literature. For the diagnosis of primary lesions, the amount of scientific evidence is limited, and the findings are inconsistent. Prospective clinical studies evaluating the diagnostic and prognostic potential of PET/CT with [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in patients with suspected brain tumours of glial origin are lacking.

A prospective clinical study comparing qualitative and semi-quantitative PET/CT findings with [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in patients with suspected brain tumours of glial origin, compared to histopathological examination, was performed. A final diagnosis of adult-type diffuse glioma was given to 44 of the operated patients. Of these, 20 had increased tracer accumulation on [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT, while the remaining 24 had morphological lesions without tracer accumulation. In the qualitative evaluation of the study - there was a remarkably high specificity for the diagnosis of high-grade gliomas and a high sensitivity for the diagnosis of glioblastoma multiforme. In the evaluation of semi-quantitative parameters, the tumour-to-background accumulation ratio with a cut-off value of 42.2 was selected as the best parameter with the highest sensitivity for the diagnosis of glioblastoma multiforme. The [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT result correlated with patient overall survival and progression-free time at 2 years after surgery. Patients with positive PET/CT with [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 had a significantly worse prognosis than those without tracer accumulation. This correlation is found in patients with glioblastoma multiforme as well.

The study presented confirms the feasibility of using PET/CT with [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in patients with suspected brain tumours of glial origin. To date, it is the largest prospective clinical study performed for this purpose to date. It may provide a background for further analysis - the usage of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in planning surgical treatment or radiotherapy.

Wstęp

Antygen swoisty dla raka prostaty

Antygen swoisty dla raka prostaty (Prostate-specific membrane antygen – PSMA) jest to enzym błonowy, zwany również jako cząsteczka TAH, peptydaza N-acetylo-L-aspartylo-L-glutaminianowa I czy karboksypeptydaza glutaminianowa II [1]. Swoją nazwę zawdzięcza komórkom, z których po raz pierwszy udało się go otrzymać. W warunkach fizjologicznych katalizuje on hydrolizę N-acetyloaspartyloglutaminianu do glutaminianu i N-acetyloasparaginianu [2]. Jego zwiększoną ekspresję zaobserwowano na różnych komórkach organizmu, w szczególności na komórkach prostaty, kanalikach dalszych nerek, kosmkach jelitowych czy w strukturach układu nerwowego takich jak zwoje nerwowe [3, 4]. Znaczny wzrost ekspresji PSMA stwierdzono w komórkach nowotworowych raka prostaty [5], co zostało wykorzystane początkowo w diagnostyce, a następnie w terapii [6]. Wykorzystując technikę pozytonowej tomografii komputerowej (PET), szczególnie w połączeniu z tomografią komputerową (CT), czyli technikę PET/CT, można określać miejsca o zwiększonej ekspresji PSMA. Badanie PET/CT z PSMA u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego cechuje się najwyższą czułością w przypadku diagnostyki wznowy [7], jest także używane w przypadku oceny stopnia zaawansowania pacjentów wysokiego ryzyka, a także w przypadku kwalifikacji pacjentów do leczenia PSMA. W pracach naukowych zwrócono uwagę na możliwość zastosowania PSMA nie tylko w nowotworach wywodzących się z prostaty, ale także nowotworach sutka, tarczycy, pęcherza moczowego i innych [8]. Możliwość znakowania PSMA różnymi izotopami, produkcji zarówno cyklotronowej jak i generatorowej [9-11], czyni go uniwersalną, szeroko dostępną cząsteczką w diagnostyce PET/CT.

Guzy mózgu pochodzenia glejowego

Poważnym problemem medycznym są guzy mózgu pochodzące z komórek gleju. Stanowią one około 1/3 guzów mózgu, niestety aż 80% z nich to nowotwory złośliwe [12]. Obecnie ich podział opiera się na 5 wydaniu Klasyfikacji Nowotworów Ośrodkowego Układu Nerwowego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [13]. W diagnostyce i kwalifikacji do terapii stosuje się obecnie nie tylko cechy histologiczne czy immunohistochemiczne, ale także badania genetyczne. Histopatologicznie można je podzielić na guzy o niskim stopniu złośliwości (Low grade gliomas - LGG) i guzy o wysokim stopniu złośliwości (High grade gliomas - HGG), które odpowiadają stopniu złośliwości WHO Grade 2 (G) oraz G3 i G4.

U dorosłych najczęściej stwierdzanym typem glejaków są glejaki rozlane typu dorosłego, które obejmują trzy odrębne rozpoznania: gwiazdziaka (astrocytoma) IDH-mutant, oligodendroglejaka (oligodendroglioma) IDH-mutant z kodecją 1p/19q oraz glejaka wielopostaciowego (glioblastoma) IDH-wildtype. Ze względu na istotne różnice pod względem rokowania, szczególnie u pacjentów z rozpoznanymi guzami typu HGG lub LGG, istotne jest jak najbardziej precyzyjne rozpoznanie choroby przed leczeniem, a także wczesne wykrycie wznowy [14]. Podstawową metodą leczenia glejaków pozostaje chirurgia. Przedoperacyjna ocena lokalizacji guza i jego charakteru stanowi ważny element planowania resekcji oraz dalszego leczenia pacjenta.

Diagnostyka guzów mózgu pochodzenia glejowego a PET/CT

Standardową metodą używaną do diagnostyki guzów mózgu pozostaje obrazowanie rezonansu magnetycznego (Magnetic resonance imaging - MRI). Jest to badanie długie, wymagające współpracy pacjenta, wykonania szeregu sekwencji i dużego doświadczenia kadry medycznej w interpretacji obrazów. Ocena stopnia złośliwości histologicznej w przedoperacyjnym badaniu MRI jest ograniczona, dlatego poszukuje się innych metod obrazowania. W przypadku badania PET/CT możliwe jest obrazowanie różnych czynników, których zaburzenie aktywności można stwierdzić w guzach mózgu, m. in: zaburzeń metabolizmu glukozy [15], neowaskularyzacji czy transportu aminokwasów [16-18]. Ograniczeniem użycia pochodnej glukozy jest wysoki metabolizm prawidłowej tkanki nerwowej. Znaczniki będące pochodnymi aminokwasów cechują się bardzo wysoką czułością w różnicowaniu np. nawrotu względem martwicy popromiennej (dla metioniny czułość 75-100%, swoistość 70-100%, przy praktycznie braku możliwości oceny tego parametru w MRI w ciągu pierwszych 6 miesięcy po radioterapii) czy różnicowania HGG z LGG (dla fluorotyrozyny czułość 71-80% i swoistość 56-85%). Znaczną wadą znaczników aminokwasowych jest ich bardzo wysoka cena i brak refundacji, praktycznie ograniczające ich stosowanie w rutynowej diagnostyce.

Badanie PET/CT z wyznakowanymi pochodnymi PSMA może być alternatywą dla pozostałych znaczników. Stosunkowo niski koszt znacznika oraz możliwość znakowania różnymi izotopami, czyni badanie PET/CT z PSMA łatwo dostępnym. W przeciwieństwie do badania z pochodną glukozy, kumulacja PSMA w prawidłowych tkankach mózgu jest bardzo niska, co pozwala na uwidocznienie obrazowanej zmiany [19]. Możliwość wykorzystania badania PSMA PET/CT do wykrywania nawrotów glejaka została potwierdzona w kilku

publikacjach [20-22]. Opublikowano również prace przeglądowe dotyczące diagnostyki guzów pochodzenia glejowego [23] czy pierwsze metaanalizy [24]. Muoio B et. al. opublikował przegląd systematyczny dotyczący możliwości użycia PSMA w badaniach PET/CT jak i PET/MR u pacjentów z HGG [25]. W analizie stwierdzono czułość 98,2% (przy 95% przedziale ufności (confidence interval – CI) 75,3-99,9%), swoistość 91,2% (95% CI: 68,4-98,1%) i współczynnik szans na poziomie 70,1 (95% CI: 19,6-250,9). Negatywnym aspektem tego badania było oparcie się na niewielkiej liczbie badań, często uwzględniających rozpoznanie nawrotu, a nie tylko pierwotnej diagnostyki. W przypadku stwierdzenia wychwytu PSMA podczas nawrotu choroby, często koreluje to nie tylko z nawrotem, ale także progresją do bardziej złośliwego fenotypu [26].

Obecnie brakuje badań i analiz dotyczących wykorzystania PSMA w diagnostyce pierwotnej guzów pochodzenia glejowego. W celu weryfikacji przydatności diagnostycznej konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań klinicznych PET/CT z PSMA w diagnostyce guzów mózgu pochodzenia glejowego. Brak również prospektywnych analiz korelujących wynik badania PET/CT z PSMA z przeżyciem pacjentów.

Przedstawiony w tej dysertacji cykl prac ma wypełnić tę lukę, badając przydatność badania PSMA PET/CT w diagnostyce przedoperacyjnej zmian w mózgowiu oraz ocenie charakteru innych zmian w mózgu o zwiększonej ekspresji PSMA.

Założenia i cel pracy

Założeniem pracy przeglądowej była analiza dostępnej literatury dotyczącej stwierdzanych zmian w mózgu o zwiększonej ekspresji PSMA. Praca stanowiła element przygotowania do prospektywnego badania klinicznego.

Założeniem pracy oryginalnej było określenie przydatności diagnostycznej badania PET/CT z PSMA u pacjentów z podejrzeniem guza mózgu pochodzenia glejowego, stwierdzanego w wykonanych badaniach obrazowych, w prospektywnym badaniu klinicznym porównującym wynik badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 z wynikiem badania histopatologicznego (złotego standardu) po wykonanej operacji.

Wybrano następujące cele badania:

1. Porównanie jakościowych parametrów gromadzenia znacznika w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT w porównaniu do złotego standardu – ocena czułości i swoistości badania PET.
2. Porównanie ilościowych parametrów gromadzenia znacznika w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT w porównaniu do złotego standardu – ocena czułości i swoistości badania PET, ustalenie punktów odcięcia względem wyniku badania histopatologicznego.
3. Porównanie gromadzenia znacznika w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT względem wyników barwienia immunohistochemicznego PSMA w materiale pobranym podczas operacji.
4. Porównanie predykcji rozpoznania wg. badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT względem predykcji rozpoznania wg. wykonywanego rutynowego badania MRI.
5. Korelacja wyniku badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT z przeżyciem pacjentów i czasem wolnym od progresji w ciągu 2 lat od wykonanej operacji.

Metodologia

Badanie przeglądowe

W przeglądzie uwzględniono aktualne publikacje dostępne w bazie PubMed, wyszukując prac w języku angielskim. W poszukiwanych pracach uwzględniano zarówno doniesienia z prac koncentrujących się na ekspresji PSMA w badaniach immunohistochemicznych, a także w badaniach PET, PET/CT i PET/MR. Poszukiwano prac oryginalnych, opisów przypadków, przeglądów systematycznych i metaanaliz. W analizie uwzględniano zarówno choroby onkologiczne rejonu głowy i szyi (w tym nowotwory pierwotne mózgu), przerzuty do mózgu z innych rejonów ciała oraz zmiany nienowotworowe. W przypadku znalezienia pracy zgodnej z tematyką, analizowano również jej bibliografię.

Badanie oryginalne

Metodologia pracy oryginalnej opierała się na wytycznych STARD [27]. Było to prospektywne, jednośrodkowe badanie kliniczne, niezaślepienie, bez grupy kontrolnej. Celem badania było porównanie nowej metody diagnostycznej – badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 u pacjentów z podejrzeniem guza mózgu pochodzenia glejowego, stwierdzanego w wykonanych badaniach obrazowych, z wynikiem badania histopatologicznego oraz danymi dotyczącymi przeżycia pacjentów i nawrotu choroby w ciągu 2 lat po badaniu. Z uwagi na niewielką ilość dostępnych danych dotyczących diagnostyki pierwotnej guzów mózgu pochodzenia glejowego, w szczególności brak informacji dotyczących mocy i siły testu, badanie to miało charakter pilotażowy. Liczba uczestników badania została oszacowana na co najmniej 40 pacjentów, aby uzyskać grupy po co najmniej 10 pacjentów z zaawansowaniem G2, G3 i G4 według WHO.

Założono następujące kryteria włączenia:

- zmiana pierwotna wykryta za pomocą MRI z radiologicznymi cechami nowotworu glejowego
- choroba nieleczona, planowany zabieg chirurgiczny
- negatywny wywiad w kierunku innych chorób nowotworowych
- wiek powyżej osiemnastu lat
- świadoma, dobrowolna zgoda na udział w badaniu

oraz kryteria wykluczenia:

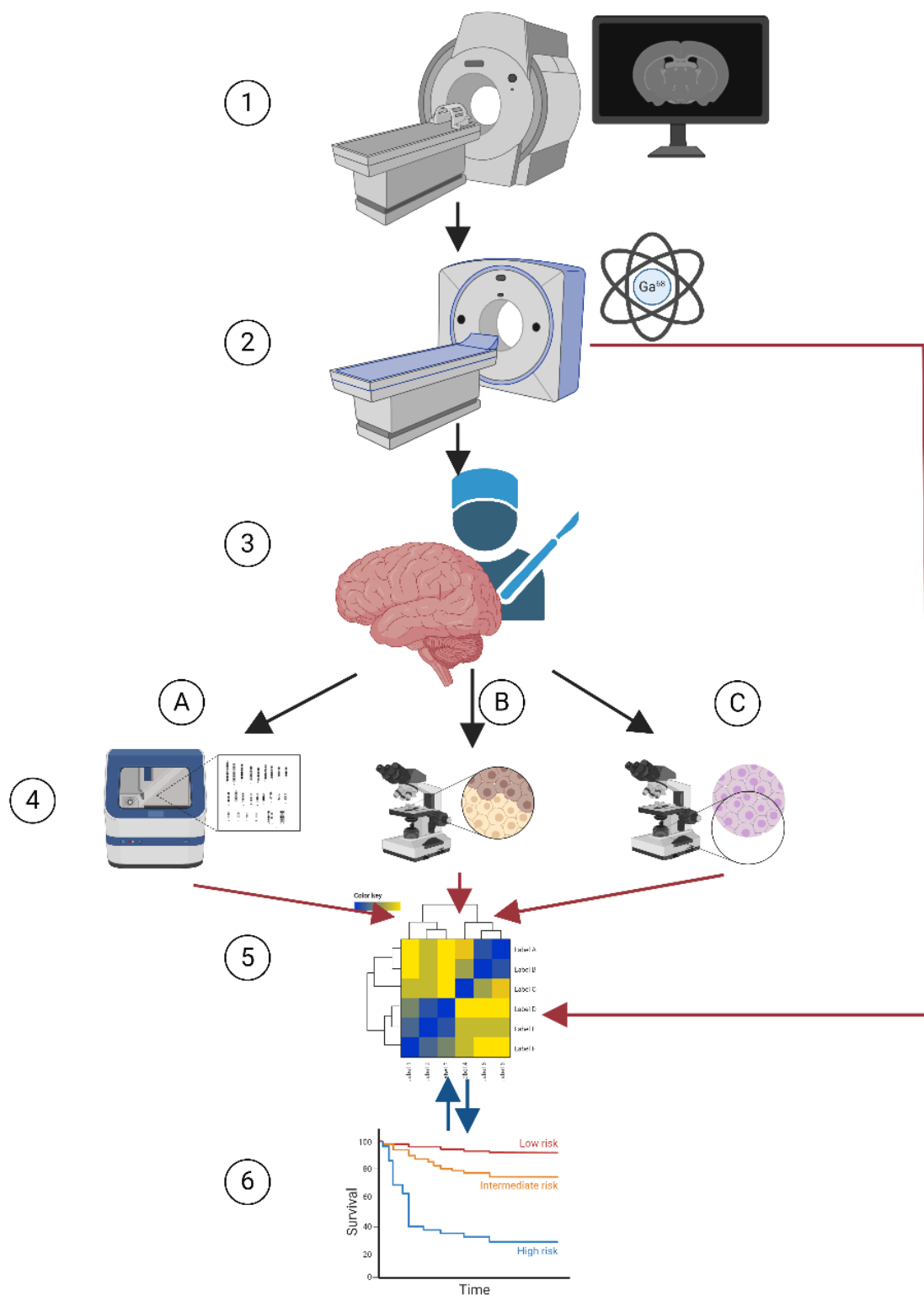
- kobiety w ciąży oraz karmiące piersią
- osoby z rozpoznaną alergią na PSMA
- wiek poniżej osiemnastu lat
- brak współpracy ze strony pacjenta

Uwzględniając liczbę diagnozowanych i operowanych w ośrodku pacjentów, wraz z możliwościami diagnostycznymi zakładu medycyny nuklearnej, zaplanowano 2-letni czas włączania pacjentów.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/177/2021). Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu.

Badanie zostało zgłoszone w rejestrze badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov z numerem: NCT05896449.

Schemat badania przedstawiono na ryc. 1.



Rycina 1. Schemat prospektywnego badania klinicznego. 1 – pacjenci z podejrzeniem guza mózgu pochodzenia glejowego; 2 – badanie PET/CT z $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$; 3 – operacja; 4 – ocena: genetyczna (A), immunohistochemiczna (B) i histopatologiczna (C); 5 – analiza uzyskanych wyników; 6 – korelacja z przeżyciem pacjentów.

Protokół badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11

Przygotowanie znacznika: do przygotowania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 wykorzystano zestaw PSMA-11 zawierający 20 µg PSMA-11 (Glu-CO-Lys(Ahx)-HBED-CC) i 60 mg octanu sodu (POLATOM, Polska) oraz eluat z generatora ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga Galliapharm (Eckert&Ziegler, Niemcy).

Protokół badania: akwizycję obrazu PET/CT przeprowadzono od czaszki do połowy uda (3 minuty na pozycję łóżka, 3 iteracje, 21 subsetów) wraz z badaniem niskodawkowej tomografii komputerowej (120 kV, 170 mAs referencyjnych) z modulacją dawki, w celu korelacji anatomicznej i korekcji atenuacji, na urządzeniu Biograph 64 TruePoint (Siemens Medical Solutions, Inc. USA) 60 minut po dożylnym podaniu znacznika (~2 MBq na kg masy ciała). Wykonano dodatkową 5 minutową akwizycję celowaną na głowę - obrazowanie mózgu (jedna pozycja łóżka). Analizę obrazu przeprowadzono przy użyciu stacji roboczej Siemens (Syngovia, MMWS, Siemens Medical Solutions, Inc., USA). Skany PET/CT były analizowane przez dwóch lekarzy medycyny nuklearnej. Podczas opisywania badania lekarze mieli dostęp do wszystkich danych klinicznych, z wyjątkiem wyników badań histopatologicznych.

Kryteria oceny badania: W ocenie wizualnej każdy ogniskowy wychwyty w mózgu niezwiązany z prawidłowymi strukturami anatomicznymi był interpretowany jako ognisko patologiczne. Do analizy ilościowej zmierzono maksymalną standardową wartość wychwyty znacznika (SUVmax) oraz średnią standardową wartość wychwyty znacznika (SUVmean) każdego ogniska z użyciem narzędzia do zaznaczenia wolumetrycznego z 10% procentowym punktem odcięcia maksymalnego gromadzenia znacznika. Stosunek gromadzenia znacznika w pozytywnych ogniskach względem tła (tumour to background ratio - TBR) obliczono przy użyciu SUVmax zmiany podzielonej przez SUVmax tła zmierzonego przy użyciu podobnej wielkości zaznaczenia w przeciwległej półkuli mózgu – jako reprezentacji prawidłowej tkanki mózgowej. Stosunek pozytywnych zmian do tła wątroby (tumour to liver ratio - TLR) obliczono, dzieląc SUVmax zmiany przez SUVmean wątroby - oznaczonego z użyciem narzędzia do zaznaczenia wolumetrycznego w prawym płacie wątroby.

Kryteria oceny histopatologicznej

Tkanka pobrana podczas operacji została poddana badaniu histopatologicznemu z zastosowaniem standardowej procedury histopatologicznej, zgodnie z wytycznymi patomorfologicznymi dotyczącymi oceny guzów pochodzenia glejowego. Wszystkie dane

kliniczne były dostępne dla osób dokonujących oceny. Badanie genetyczne były wykonane za pomocą analizy sekwencjonowania nowej generacji (Next generation sequencing – NGS). Ostateczny wynik uwzględniał standardowe badanie histologiczne, wyniki klasyfikacji molekularnej oraz wyniki badań genetycznych.

Barwienie immunohistochemiczne

Barwienie immunohistochemiczne (immunohistochemical – IHC) przeciwciałem PSMA wykonano na dostępnych fragmentach tkanek uzyskanych podczas operacji. Po przygotowaniu skrawków zgodnie z protokołem immunohistochemicznym, inkubowano je z pierwotnym przeciwciałem PSMA (mysie Mba, Dako/Agilent, klon 3E6; rozcieńczenie 1:50). Kontrolę pozytywną stanowiła próbka raka prostaty. Do wizualizacji barwienia użyto zestawu EnVision FLEX. Po odpowiednim wybarwieniu, preparaty zeskanowano za pomocą skanera Hamamatsu NanoZoomer 2.0-HT, analizę wykonano w oprogramowaniu NDP.view2.

Analizowano immunoreakcję śródbłonna naczyń i komórek nowotworowych. Wynik został oceniony ilościowo na podstawie intensywności barwienia i rozkładu w następujący sposób: 0, negatywny; 1, słabe i niewyraźne barwienie przy wysokiej mocy; 2, umiarkowana intensywność przy niskiej mocy; i 3, silna reakcja przy niskiej mocy. W przypadku niejednorodności w intensywności barwienia, wynik był rozpatrywany na podstawie dominującego wzoru.

Przedoperacyjne badanie MRI

W ramach oceny przedoperacyjnej u wszystkich pacjentów wykonywano MRI z kontrastem w standardowych sekwencjach, wraz z oceną dyfuzji oraz spektroskopią MRI.

Ocena przeżycia

Założono co najmniej 2 lata obserwacji pacjentów od daty operacji. Progresję guza zdefiniowano zgodnie z kryteriami RANO opierając się na badaniu MRI. Do obliczenia przeżycia wolnego od progresji (progression free survival - PFS) wykorzystano datę pierwszego MRI wykazującego progresję. U kilku pacjentów, u których wystąpiło wyraźne pogorszenie kliniczne, ale nie wykonano MRI, do obliczenia PFS wykorzystano szacunkową datę pogorszenia klinicznego. Całkowity czas przeżycia (overall survival - OS) określono na podstawie czasu do zgonu pacjenta, bez uwzględniania przyczyny.

Analiza statystyczna

W celu oszacowania wartości predykcyjnej [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT w porównaniu z badaniem histopatologicznym, zastosowano tablicę kontyngencji. Parametry odcięcia dla wyników ilościowych wyznaczono na podstawie pola powierzchni pod krzywą ROC (area under the curve - AUC). W celu analizy wyników barwienia immunohistochemicznego wykorzystano testy chi-kwadrat i współczynnik korelacji rang Spearmana. Do oceny przeżycia wykorzystano estymator Kaplana-Meiera z testami F-Cox i chi-kwadrat, w celu porównania danych między dwiema lub więcej grupami. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programów PQStat v.1.8.4.152 (PQStat Software, Poznań, Polska) i Statistica v.13 (StatSoft Polska, Kraków, Polska).

Pełka K, Bodys-Pełka A, Kunikowska J. Prostate-specific membrane antigen expression in intracranial lesions - a review of the primary, metastatic, and nonneoplastic lesions. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2023;26(0):134-142. doi: 10.5603/nmr.97019. PMID: 37987378.

Review

Nuclear Medicine Review 2023, 26, 134-142
DOI: 10.5603/nmr.97019
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 1506-9680, e-ISSN 1644-4345



Prostate-specific membrane antigen expression in intracranial lesions — a review of the primary, metastatic, and nonneoplastic lesions

Kacper Pełka^{1,2}, Aleksandra Bodys-Pełka³, Jolanta Kunikowska¹

¹Department of Nuclear Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²Laboratory of Center for Preclinical Research, Department of Methodology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

[Received 18 VIII 2023; Accepted 2 X 2023]

Abstract

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is a membrane protein originally discovered in prostate cancer cells. It is widely used at all stages of prostate cancer diagnosis. Several studies have highlighted its possible wide application in other cancers. This review discusses the potential use of positron emission tomography with labelled PSMA for the diagnosis or differentiation of intracranial lesions. Given the numerous reports on the usefulness of PSMA in the diagnosis of brain tumours of glial origin, the focus is on lesions of a different aetiology.

KEYwords: PET/CT; PSMA; glial tumours; GBM; brain metastases; intracranial lesions

Nucl Med Rev 2023; 26, 134-142

Introduction

Tumours located intracranially, and even more particularly those located in brain tissue, can cause serious consequences, such as impaired consciousness, epilepsy, paresis, or even death [1, 2]. Brain tumours can be divided into primary and metastatic. Among primary brain tumours, gliomas account for 45-50% of all lesions [3]. Brain metastatic changes are most common from lung cancer (45%), breast cancer (15%), melanoma (10%), and colorectal carcinoma (less than 2%) [4]. Due to its location in the brain tissue, invasive diagnostic methods are severely limited and can cause significant side effects. Non-invasive imaging methods also have some limitations, which is why improvements in current methods or new imaging possibilities are needed. Among the methods of classical radiology, the most commonly used are magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography

(CT) [3]; recently, positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with various markers has increasingly been used [5-7]. Of these, prostate-specific membrane antigen (PSMA) seems to be very promising. This review considers its use in the case of intracranial lesions.

Prostate-specific membrane antigen

Prostate-specific membrane antigen or glutamate carboxypeptidase II is a membrane protein [8]. It is widely used for the diagnosis of prostate cancer (PC) to search for the primary focus, staging, restaging, recurrence, and metastasis diagnosis with the highest sensitivity for PC recurrence among the available imaging methods [9]. A study by Malik et al. [10] points out that PSMA can be used in malignant pathologies other than PC, such as urinary bladder carcinoma, breast cancer, oligodendroglioma, or thyroid cancer. Recently, an increasing number of studies have shown various possibilities for using PSMA in non-prostatic indication, and the focus will be put on intracranial lesions. Due to its structure and numerous synthesized derivatives, it can be labelled with various radiotracers, such as ¹⁸F, ⁶⁸Ga [11], ^{99m}Tc [12], or even ⁸⁹Zr [13]. This makes PSMA a universal marker and widely available both in places with access to cyclotron or generator-made radioisotopes.

Correspondence to: Kacper Pełka, Department of Nuclear Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland; phone: +48 22 699 22 70, fax: +48 22 699 11 70, e-mail: kacper.pełka@wum.edu.pl

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Gliomas

A glioma is a tumour of glial cells of the brain or the spine origin. They account for only a third of all brain tumours but approximately 80% of malignant tumours [14]. According to the 5th edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Central Nervous System, they are a heterogeneous group of tumours divided not only by histopathological features but also by changes in markers or genetic mutations [15]. Histopathologically, they could be divided into low-grade (LGG) and high-grade tumours (HGG), which correspond to the WHO classification G2 vs. G3 and G4. HGGs are characterized by a high propensity for infiltration and significant vascularization [16]. Distant metastases from glial tumours are extremely rare, with an incidence ratio of 0.5% [17]. In terms of survival, HGGs have an unfavourable prognosis and a high mortality rate, in contrast to LGGs, which have a better prognosis [18]. MRI is the standard method used to diagnose tumours of glial origin, but new diagnostic methods such as PET/CT are being sought owing to the limited potential of MRI.

Although a review [19] and systematic reviews [20, 21] on the use of PSMA for tumours of glial origin have already been published and proved the usefulness of PSMA, this review includes the most important aspects of glioma diagnosis.

Immunohistochemical PSMA staining

The study by Holzgreve et al. [22] analysed immunohistochemical staining for PSMA in patients with initially diagnosed glioblastoma (GBM) and at relapse. Positive staining was found in both native tumours and in recurrence. PSMA staining was shown in glioblastoma multiforme vessels [23, 24]. However, there are conflicting data on the impact on survival time, in one study the intensity of staining in the vascular compartment correlated negatively with the survival time of patients, in another study no such impact has been noticed [25]. Saffar et al. [26] found a statistically significant association between PSMA staining and tumour grade. The immunohistochemical staining of PSMA in the vessel compartment corresponds with the accumulation of PSMA tracers in PET studies [27].

Glioma suspicions and differentiation

Apart from MRI and other tracers focused on glucose, carbohydrate or cell membrane metabolism, radiolabelled amino acids, or nucleoside analogues, PSMA is considered a potential diagnostic marker in the differentiation of primary brain lesions [28]. In a prospective study of 38 patients with suspected glial tumours, Akgun et al. [29] confirmed statistically significant differences in quantitative parameters of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/MR between WHO G2 and G3 vs. G4 tumours [29]. Verma et al. [30] presented a study on the differentiation between HGG and LGG with a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT scan. They recruited 10 patients with suspicion of glial tumour in MRI, which was histopathologically proven. PSMA expression was significantly higher in HGG than in LGG. Vallejo-Armenta et al. [31] presented a study with [^{99m}Tc]Tc-iPSMA SPECT brain imaging as a potential specific diagnosis of HGG and brain metastases. They confirmed accumulation in HGG and metastases but not in LGG and benign lesions. The PSMA targeted

imaging with [¹⁸F]DCFPyL PET/CT was positive in three patients with findings on MRI highly suggestive of glioblastoma multiforme and the final histopathological diagnosis confirmed HGG [32].

Glioma recurrence

A recent systematic review and meta-analysis published by Ninatti et al. [33] demonstrated the usefulness of various markers, mainly ¹¹C-fluoro-ethyl-tyrosine ([¹¹C]FET) and ¹¹C-methionine ([¹¹C]MET), in the diagnosis of GBM recurrence. Despite the inclusion of only one study with PSMA [34], attention was drawn to its potential in future studies. Increased PSMA accumulation has been shown in several studies of HGG recurrence. Kumar et al. [34] presented a prospective study including 30 patients with evidence of HGG recurrence in MRI. The [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT showed uptake in all found lesions, while the radiation necrosis found on MRI showed no tracer accumulation. Kunikowska et al. [35, 36] and Sasikumar et al. [37] confirmed [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 tracer accumulation in the PET/CT study in all lesions of tumour recurrence, which was confirmed by histopathological examination or by radiological follow-up. Sasikumar et al. [37] confirmed the comparability of [¹⁸F]FDG and [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in the detection of recurrence, with better tracer accumulation in the lesion compared to the background for PSMA. A single case of glioblastoma recurrence with positive lesions on both [¹⁸F]FDG and [¹⁸F]FSPMA-1007 scans has been described [38]. A positive lesion with a recurrence of HGG was also noted in PET/CT with [⁸⁹Zr]Zr-Df-IAB2M anti-PSMA minibody [39]. Examples of glial tumours are shown in Figure 1.

Single cases of PSMA in tumours of glial origin

Other interesting cases can also be found in the literature. In one of those described, high [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 uptake was found in the case of gliosarcoma [40]. Another author described an oligodendroglioma with a high accumulation of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 and [¹⁸F]Fluciclovine in PET/CT [41]. Finally, a case of pseudoproggression in [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT has been published [42].

Brain metastases from other malignancies

As mentioned earlier, brain metastases are often diagnosed as pathology in the case of intracranial lesions. Numerous PET/CT studies have been published in patients with PC, and many cases of intracranial metastases of this cancer have been described. According to the frequency of metastases, the literature also reports cases of lung cancer, breast cancer, melanoma, and other less frequent metastases [4]. Due to the indications for PET/CT with PSMA, it should be remembered that for some cancers, these will be accidental findings, and future studies are necessary to assess the usefulness of PSMA in those tumours.

Prostate cancer brain metastases

Typical sites for PC metastases are the bones and lymph nodes, followed by the liver and lungs. The brain is one of the rarer metastatic sites for PC. In the literature are found a few retrospective summaries of the occurrence of such metastases, as well

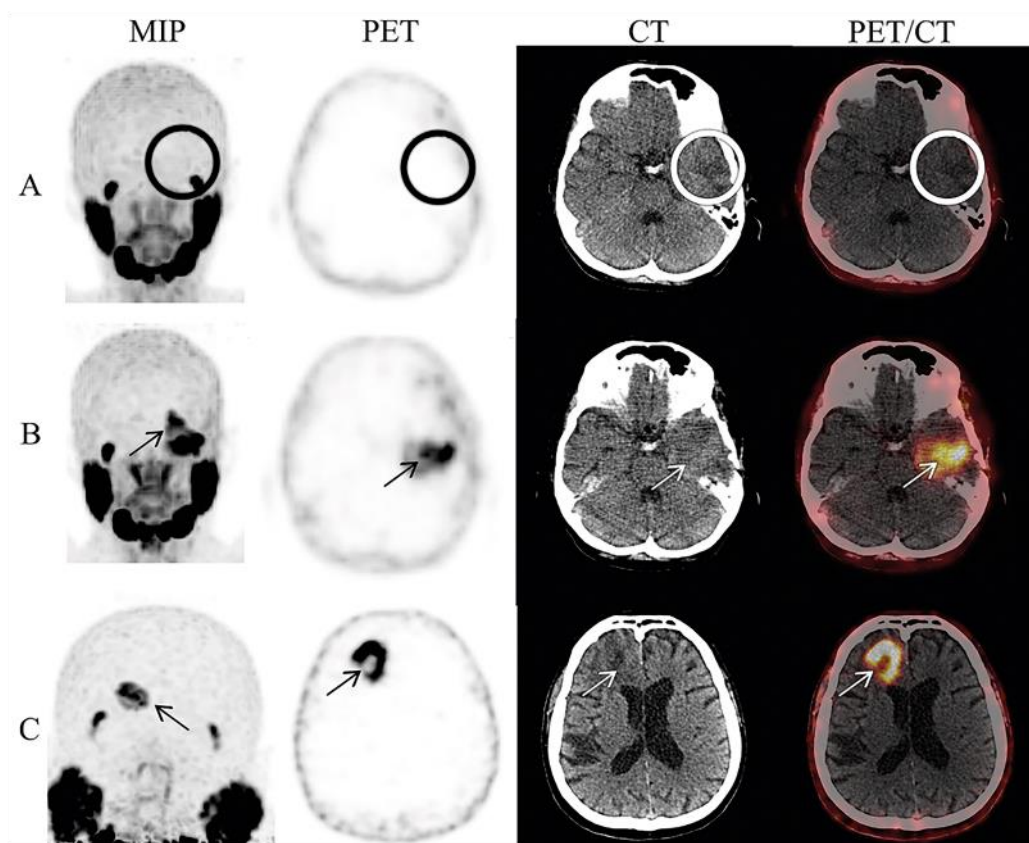


Figure 1. The example images of glioblastomas. MIP — maximum intensity projection; PET — positron emission tomography; CT — computed tomography; PET/CT — fused images of PET and CT (authors' own images); **A, B** — 53-years-old woman; **A** — with a primary diagnosis of astrocytoma, IDH-wildtype NEC WHO 2/3 in the left temporal lobe — without accumulation of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in PET scans (MIP, PET, CT, PET/CT — circles); **B** — after 11 months, with recurrence of glioblastoma — glioblastoma, IDH-wildtype WHO 4 in left temporal lobe, with accumulation of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in PET scans (MIP, PET, CT, PET/CT — arrows); **C** — 72-years-old man with glioblastoma, IDH-wildtype WHO 4 in right frontal lobe, with accumulation of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in PET scans (MIP, PET, CT, PET/CT — arrows)

as several clinical case descriptions of lesions that turned out to be metastases.

Hatzoglou et al. [43] presented a retrospective analysis of patients with PC seen at their institution between 2000 and 2010. Within 13 547 patients screened *via* MRI, they identified 21 with brain metastases, which led to an incidence of 0.16%. Notably, most of these patients had bone (95%), lymph node (86%), or liver/lung (76%) metastases. McBean et al. [44] obtained similar results in a retrospective analysis of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT studies carried out between 2014 and 2020 [44]. The incidence was 0.18% — 8 patients from 4 341 screened — all had extensive metastatic disease. McLaughlin [45] presented the latest analysis of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 or [¹⁸F]F-DCFPyL PET/CT. They found 44 brain lesions, of which 33 were PSMA positive. The lesions were identified as PC metastases in 14 pts (10 intraparenchymal and 4 dural-based metastases), meningiomas in 16 pts, pituitary macroadenomas in 2 pts, and

one with an epidermal inclusion cyst. At the time of parenchymal brain metastasis detection, 57% of patients had no concurrent extracranial disease, 14% had localized prostate disease only, and 29% had extracranial metastases.

In the literature, at least 4 cases of single asymptomatic brain metastases can be found [46–50]. Two cases report present multi-local brain PC metastases of a patient undergoing initial evaluation for newly diagnosed PC who had few brain lesions, apart from primary localization and lymph nodes and bone metastases [51], and one of asymptomatic PC recurrence in the form only of brain metastases [52]. There are two cases of cerebellar metastases with only mild neurological symptoms [53, 54]. One patient with trigeminal neuralgia and no previous history of malignancy had been found to have PC metastases in the brain [55]. Two patients were described with a very rare metastatic site, the orbital location [47], and orbital and brain metastases [56].

In one study, [^{18}F]FDG PET/CT was used to distinguish radiation necrosis from tumour recurrence after the surgery and radiotherapy of a PC brain metastasis, within the unclear result of the MRI image [57]. The [^{18}F]FDG PET/CT confirmed recurrence and it was used for monitoring of the brain metastases treatment. It confirmed a good response to the treatment of PC brain metastases after [^{225}Ac]Ac-PSMA-617 treatment [58] and a combination of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 and external radiotherapy [59] in castration-resistant PC patients.

However, it is important to be aware of other brain lesions that can accumulate PSMA in patients with PC. For the two case descriptions of patients with suspension of brain metastases of PC, the final histopathology confirmed lesions of a different origin, a meningioma [60] and a GBM [61].

Lung cancer

Lung cancer is a common cancer that causes distant metastases, including brain metastases [62]. Pei et al. [63] investigated the clinical application of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in 7 patients with lung carcinoma. The study confirmed a traced accumulation in all patients in the primary site and brain metastases, with significantly higher accumulation in metastases. Immunohistochemical staining confirmed intense staining in vessels. One case report presents a man with a synchronous diagnosis of prostate cancer and lung adenocarcinoma who underwent both [^{18}F]FPSMA-1007 and [^{18}F]FDG PET/CT [64]. [^{18}F]FPSMA-1007 PET/CT showed accumulation in a PC, lung, and brain lesion; finally, the brain lesion was interpreted as a lung metastasis. An example of brain metastasis of lung cancer is shown in Figure 2.

Breast cancer

Breast cancer was the most common cancer in 2022 among women in the USA [65]. Despite the existence of recommended preventive examinations, many patients are diagnosed at a more advanced stage of the disease. The occurrence of brain metastases is a poor prognostic parameter [66]. Several publications presented PSMA expression in immunohistochemical staining in a large cohort of breast cancer patients [67–69].

For PET studies, only a few cases confirm PSMA accumulation in brain metastases of breast cancer. A single case of ineffective treatment of brain metastasis of breast cancer presented intense [^{68}Ga]Ga-PSMA PET/CT brain uptake in the supratentorial lesion. Biopsy documented disease progression despite treatment [70]. Marafi et al. [71] presented a case of brain metastasis recurrence in [^{18}F]FDG and [^{18}F]FPSMA-1007 PET/CT in a woman with triple-negative breast cancer. PSMA accumulation was found in the site of recurrence and two suspicious, ambiguous lesions were seen on MRI. Another single case of brain metastasis recurrence of triple-negative breast cancer with low uptake of [^{18}F]FDG and high uptake of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT was presented [72].

Melanoma

Hod N. et al. [73] present a case of a man who had a [^{68}Ga]Ga-PSMA PET/CT due to the rising PSA marker of a known PC. They had found a lesion in an area of nonspecific gliotic brain changes, which occurred to be a location of the tumour operated on 2 years earlier. It was a melanoma recurrence.

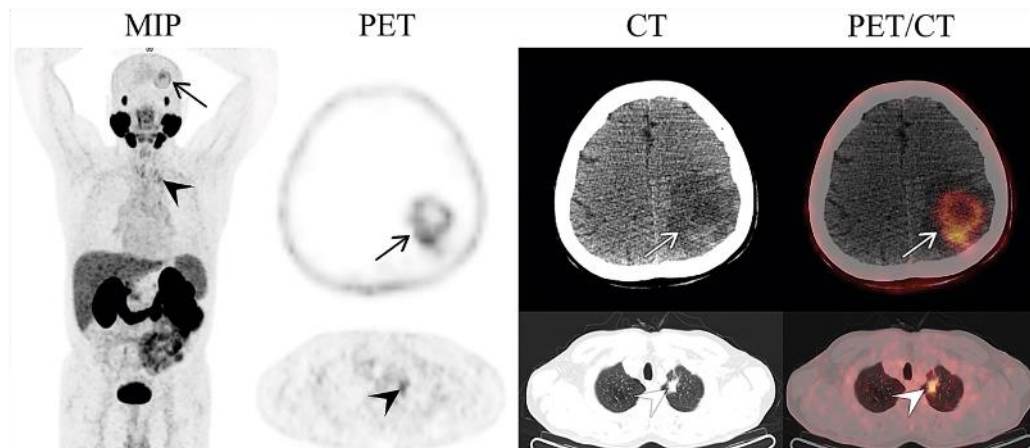


Figure 2. Example images of lung brain metastasis. MIP — maximum intensity projection; PET — positron emission tomography; CT — computed tomography; PET/CT — fused images of PET and CT (authors' own images); A 59-years-old man with lung adenocarcinoma, who was referred for brain surgery due to the suspicious of glial tumour in brain and neurological symptoms. There is a clearly visible focus of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 accumulation in the brain (MIP, PET, CT, PET/CT — arrows), and in the lung tumour (MIP, PET, CT, PET/CT — arrowheads)

Renal cell carcinoma

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common primary malignancy of the kidney with various histopathological manifestations [74]. Rowe et al. [75] performed a study with [¹⁸F]DCFPyL in 5 patients with clear cell RCC. Within all multisite metastases, one patient had a visible lesion in the brain, which occurred in addition to lymph nodes, lungs, and bones. One case report of a man with RCC who underwent [¹⁸F]FSPMA and [¹⁸F]FDG PET/CT for restaging after radical nephrectomy showed a cerebellar lesion with increased expression of both tracers, which was confirmed in MRI as a metastatic lesion [76]. One case of a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT used to differentiate the recurrence of brain metastasis from radiation necrosis after radiotherapy of RCC brain lesions was presented [77]. Yin et al. [78] performed [¹⁸F]DCFPyL PET/CT in 8 patients with metastatic nonclear cell RCC. One patient with unclassified RCC had 3 brain metastases, of which only one demonstrated definitive tracer uptake.

Thyroid carcinoma

Papillary carcinoma is the most common subtype of thyroid cancer. Typically, whole-body iodine scintigraphy is used to diagnose metastasis in the case of rising thyroglobulin levels. Taywade et al. [79] present a case of rising thyroglobulin and negative ¹³¹I whole-body scan in a 50-year-old man who was previously treated with surgery and an ablative dose of radioiodine. The [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT showed multiple lesions in the lymph nodes, lung nodules, bones, and brain. The [¹⁸F]FDG scan performed confirmed the location of the lesions but only showed 1 of the 5 foci visible in the previous [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT scan in the brain.

Gastric carcinoma

Kesim et al. [80] present a case of a man with gastric adenocarcinoma who was referred to [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT for restaging due to biochemical recurrence of PC. Tracer accumulation has been found in prostate, lymph, and bone metastases. There was also a brain lesion, which was later confirmed on biopsy to be a metastasis of gastric carcinoma.

Dermoid cyst

Dermoid cysts are slow-growing, cystic masses usually diagnosed under the skin of the periorbital location in the paediatric population. Hod et al. [81] presented a rare case of an intracranial lesion with a high accumulation of [¹⁸F]FSPMA in a PET/CT of a 68-year-old man who was referred for staging of a newly diagnosed prostate adenocarcinoma. The final diagnosis was a dermoid cyst with long-term asymptomatic survival.

Meningioma

Meningiomas are the most common nonglial tumours and can be diagnosed due to their characteristic appearance on MRI [82]. Usually, they are diagnosed after the 5th decade of life and are often asymptomatic. In the literature, there have been accidental findings during the PET/CT examination with PSMA in the primary staging of PC [83] and in the diagnostic test for recurrence [84] and

were also reported in the study by McLaughlin et al. [45]. Similar findings with PSMA-positive meningiomas have been reported by other authors [85–87].

Primary juvenile nasal angiofibroma

Juvenile nasal angiofibroma is a rare benign tumour that can be locally aggressive. Sakthivel et al. [88] presented a pilot study in which [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT scans were performed in a consecutive series of 25 patients. During this study, all patients had increased tracer accumulation, even in areas of intracranial infiltration. Similarly, previously published case reports had PSMA uptake in intracranial extension [89]. However, in one case, the recurrence of this tumour was negative on PSMA PET/CT [90].

Parotid adenoid cystic carcinoma

Parotid adenoid cystic carcinoma is the most common malignant secretory gland tumour in the head and neck region. The tumour is characterized by an indolent growth rate, locoregional recurrence, and distant metastasis, usually in the lungs. A study of a consecutive group of 9 patients was performed [91]. The [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT was able to visualize local recurrence and/or distant metastases in all cases. In one case, nasopharyngeal recurrence and leptomeningeal metastasis were confirmed. Gupta et al. [92] present a case of a woman with known adenoid cystic carcinoma with metastases in the lungs. After another line of treatment, PET/CT with [¹⁸F]FDG indicated metastases in the lungs; however, [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT revealed additional focal uptake in the right cerebellum, which was then confirmed as metastases by MRI.

Other non-malignant lesions

In the literature, there are also case reports showing the accumulation of PSMA in the case of noncancerous lesions located intracranial. They are extremely rare, but they should be taken into consideration when differentiating an incidentally found lesion.

Stroke/infarction

A stroke is a medical condition in which poor blood flow caused by a lack of blood flow or bleeding causes brain cell death. In the literature can be found a few case reports of positive PSMA accumulation in areas affected by infarctions. Chan et al. [93] reported a case of an 85-year-old man with a high-risk PC who was referred for staging in [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT. Apart from focal uptake in the prostate, an additional focus of PSMA uptake was seen in the left cerebral hemisphere, which was verified in MRI as a subacute infarct of an embolic nature. Noto et al. [94] showed a case of a man with disseminated bone metastases of prostate cancer who was referred for [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT to exclude visceral metastases before treatment of bone metastases with ²²³Ra-dichloride. The [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET study revealed focal cerebral tracer uptake in the right frontal lobe, which was finally diagnosed as a cerebral infarction due to the patient's history of infarction 14 days before imaging. Oh et al. [95] showed a case of right cerebral hemisphere subacute infarction with [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 uptake in patients with

PC local recurrence. The site corresponded to the infraction shown on the MRI of the brain performed 35 days previously.

Neurocysticercosis

Neurocysticercosis is a form of the infectious parasitic disease cysticercosis that is caused by a brain infection with *Taenia solium*. Vadi et al. [96] present a case of a 56-year-old man with PC who was referred for [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT for restaging. In the study, multiple cystic lesions with enhancing peripheries with tracer accumulation were noticed in the brain [96]. The CT re-evaluated the presence of an eccentrically located hyperdense nodule representing the scolex. It was recognized as neurocysticercosis.

Tuberculosis

Tuberculosis is an infectious disease usually caused by *Mycobacterium tuberculosis* bacteria, which affects the lungs, but it can also affect other regions. A case of a man referred for a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT scan for suspected PC recurrence was presented by Wong et al. [97]. The study revealed dura-based hyperdense lesions with tracer accumulation in the brain. A biopsy was performed on suspicion of metastatic PC, which demonstrated the presence of acid-fast bacilli — *Mycobacterium tuberculosis*.

Conclusion

As numerous studies have shown, PSMA is becoming an increasingly widely used tracer, not only for lesions originating from the prostate gland. Studies show its usefulness in the primary diagnosis of brain tumours of glial origin, their recurrence after treatment, as part of staging differentiation, or after radiation necrosis. Among intracranial lesions, tumour metastases of prostate cancer, lung cancer, breast cancer, melanoma or gastric cancer have been described. PET/CT with radiolabelled PSMA showed increased accumulation in head and neck tumours such as meningioma, dermoid cyst, juvenile nasal angiofibroma, or parotid adenoid cystic carcinoma. In differentiating the lesions found, it is also important to consider noncancerous lesions such as poststroke lesions or caused by parasites or bacteria. Descriptions of single cases of tracer-accumulating lesions with PSMA are increasingly reported in the literature. This may result in further studies, which may translate into the establishment of wider indications for PET studies with this 'prostate-specific' tracer.

Article information and declarations

Author contributions

The study conception and design were done by Kacper Pelka and Jolanta Kunikowska. Material preparation, data collection and were performed by Kacper Pelka and Aleksandra Bodys-Pelka. The first draft of the manuscript was written by Kacper Pelka and Aleksandra Bodys-Pelka. All authors commented on all versions of the manuscript, read, and approved the final manuscript.

Acknowledgements

None.

Conflicts of interest

No conflict of interests. Outside of submitted work Jolanta Kunikowska reports participation on a Data Safety Monitoring Board and Advisory Board from Novartis (personal fees); and an unrestricted grant from Janssen.

Funding

The work was performed as part of the Project "Predictive Values of Preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in Patients with Suspected Brain Tumors of Glial Origin", numbered 1W13/1/M/MB/N/23, carried out from 2023 to 2024, funded by a science subvention obtained by the Warsaw Medical University.

Supplementary material

None.

References

- Godefroy O, Duhamel A, Leclerc X, et al. Brain-behaviour relationships. Some models and related statistical procedures for the study of brain-damaged patients. *Brain*. 1998; 121 (Pt 8): 1545–1556, doi: 10.1093/brain/121.8.1545, indexed in Pubmed: 9712015.
- Goldman L, Siddiqui EM, Khan A, et al. Understanding acquired brain injury: a review. *Biomedicine*. 2022; 10(9): 2167, doi: 10.3390/biomedicine10092167, indexed in Pubmed: 36140268.
- Shooli H, Dadgar H, Wang YXJ, et al. An update on PET-based molecular imaging in neuro-oncology: challenges and implementation for a precision medicine approach in cancer care. *Quant Imaging Med Surg*. 2019; 9(9): 1597–1610, doi: 10.21037/qims.2019.08.16, indexed in Pubmed: 31667145.
- Lowery FJ, Yu D. Brain metastasis: unique challenges and open opportunities. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017; 1867(1): 49–67, doi: 10.1016/j.bbcan.2016.12.001, indexed in Pubmed: 27939792.
- Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013; 4(Suppl 4): S209–S219, doi: 10.4103/2152-7806.111298, indexed in Pubmed: 23717792.
- Gaidiks N, Langen KJ, Albert NL, et al. Investigational PET tracers in neuro-oncology – What's on the horizon? A report of the PET/RANO group. *Neuro Oncol*. 2022; 24(11): 1815–1826, doi: 10.1093/neuonc/noac131, indexed in Pubmed: 35674736.
- Schroeder H, Hall L. Molecular imaging of brain metastases with PET. *Metastasis*. 2022; 1–16, doi: 10.36255/exon-publications.metastasis.brain-metastases.
- Israeli RS, Powell CT, Fair WR, et al. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res*. 1993; 53(2): 227–230, indexed in Pubmed: 8417812.
- Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, et al. Current and emerging clinical applications of PSMA PET diagnostic imaging for prostate cancer. *J Nucl Med*. 2021; 62(5): 596–604, doi: 10.2967/jnumed.120.257238, indexed in Pubmed: 33712536.
- Malik D, Kumar R, Mittal BR, et al. 68Ga-Labeled PSMA uptake in nonprostatic malignancies: has the time come to remove "PS" from PSMA? *Clin Nucl Med*. 2018; 43(7): 529–532, doi: 10.1097/RLU.0000000000002103, indexed in Pubmed: 29688950.
- Evangelista L, Maurer T, Poel Hv, et al. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA versus [¹⁸F]PSMA positron emission tomography/computed tomography in the staging of primary and recurrent prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol Oncol*. 2022; 5(3): 273–282, doi: 10.1016/j.euo.2022.03.004, indexed in Pubmed: 35367165.
- Maurin M, Wyczółkowska M, Sawicka A, et al. [¹²⁵I]PSMA-T4-Novel SPECT tracer for metastatic pca: from bench to clinic. *Molecules*. 2022; 27(21), doi: 10.3390/molecules27217216, indexed in Pubmed: 36364046.

13. Privé B, Derks Y, Rosar F, et al. 68Zr-labeled PSMA ligands for pharmacokinetic PET imaging and dosimetry of PSMA-617 and PSMA-I&T: a preclinical evaluation and first in man. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 49(6): 2064–2076. doi: 10.1007/s00259-021-05661-0, indexed in Pubmed: 34932154.
14. Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet*. 2012; 205(12): 613–621. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.10.009, indexed in Pubmed: 23238284.
15. Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Lab Invest*. 2022; 102(2): 126–133. doi: 10.1038/s41374-021-00667-6, indexed in Pubmed: 34504304.
16. Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, et al. Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes Dev*. 2001; 15(11): 1311–1333. doi: 10.1101/gad.891601, indexed in Pubmed: 11390353.
17. Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. *Semin Cancer Biol*. 2020; 60: 262–273. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.010, indexed in Pubmed: 31654711.
18. Zhou Q, Xue C, Ke X, et al. Treatment response and prognosis evaluation in high-grade glioma: an imaging review based on MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2022; 56(2): 325–340. doi: 10.1002/jmri.28103, indexed in Pubmed: 35129845.
19. Bertagna F, Albano D, Cerudelli E, et al. Potential of radiolabeled PSMA PET/CT or PET/MRI diagnostic procedures in gliomas/glioblastomas. *Curr Radiopharm*. 2020; 13(2): 94–98. doi: 10.2174/1874471012696191017093721, indexed in Pubmed: 31625482.
20. Stopa BM, Crowley J, Juhász C, et al. Prostate-Specific membrane antigen as target for neuroimaging of central nervous system tumors. *Mol Imaging*. 2022; 5368545. doi: 10.1155/2022/5368545, indexed in Pubmed: 36517711.
21. Muoio B, Albano D, Donci F, et al. Diagnostic accuracy of PET/CT or PET/MRI using psma-targeting radiopharmaceuticals in high-grade gliomas: a systematic review and a bivariate meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(7): 1665. doi: 10.3390/diagnostics12071665, indexed in Pubmed: 36885569.
22. Holzgreve A, Biczok A, Ruf VC, et al. PSMA expression in glioblastoma as a basis for theranostic approaches: a retrospective, correlational panel study including immunohistochemistry, clinical parameters and PET imaging. *Front Oncol*. 2021; 11: 646387. doi: 10.3389/fonc.2021.646387, indexed in Pubmed: 33859946.
23. Wernicke AG, Edgar MA, Lavi E, et al. Prostate-specific membrane antigen as a potential novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135(11): 1486–1489. doi: 10.5858/arpa.2010-0740-OA, indexed in Pubmed: 22032578.
24. Mahzouni F, Shavakhi M. Prostate-Specific membrane antigen expression in neovasculature of glioblastoma multiforme. *Adv Biomed Res*. 2019; 8: 18. doi: 10.4103/abr.abr_209_18, indexed in Pubmed: 30993068.
25. Yuile A, Lee A, Moon EA, et al. PSMA expression correlates with improved overall survival and VEGF expression in glioblastoma. *Biomedicines*. 2023; 11(4). doi: 10.3390/biomedicines11041148, indexed in Pubmed: 37189766.
26. Saffar H, Nochi M, Tavangar SM, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) in brain glioma and its correlation with tumor grade. *Iran J Pathol*. 2018; 13(1): 45–63, indexed in Pubmed: 29731795.
27. Schwenck J, Tabatabai G, Skardely M, et al. In vivo visualization of prostate-specific membrane antigen in glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(1): 170–171. doi: 10.1007/s00259-014-2921-5, indexed in Pubmed: 25293865.
28. Moreau A, Febvey O, Mognetti T, et al. Contribution of different positron emission tomography tracers in glioma management: focus on glioblastoma. *Front Oncol*. 2019; 9: 1134. doi: 10.3389/fonc.2019.011134, indexed in Pubmed: 31737667.
29. Akgun E, Akgun M, Selçuk H, et al. 68Ga PSMA PET/MR in the differentiation of low and high grade gliomas: Is 68Ga PSMA PET/MRI useful to detect brain gliomas? *Eur J Radiol*. 2020; 130: 109199. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109199, indexed in Pubmed: 32763474.
30. Verma P, Malhotra G, Goel A, et al. Differential uptake of 68Ga-PSMA-HBED-CC (PSMA-11) in low-grade versus high-grade gliomas in treatment-naive patients. *Clin Nucl Med*. 2019; 44(5): e318–e322. doi: 10.1097/RLU.0000000000002520, indexed in Pubmed: 30829667.
31. Vallejo-Armenta P, Soto-Andonaegui J, Villanueva-Pérez RM, et al. [⁶⁷Tc]-iPSMA SPECT brain imaging as a potential specific diagnosis of metastatic brain tumors and high-grade gliomas. *Nucl Med Biol*. 2021; 96-97: 1–8. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2021.02.003, indexed in Pubmed: 33640681.
32. Selas Fragomeni RA, Menke JR, Holdhoff M, et al. Prostate-specific membrane antigen-targeted imaging with [¹⁸F]DCFPyL in high-grade gliomas. *Clin Nucl Med*. 2017; 42(10): e433–e435. doi: 10.1097/RLU.0000000000001769, indexed in Pubmed: 28737579.
33. Ninatti G, Pini C, Gelardi F, et al. The role of PET imaging in the differential diagnosis between radiation necrosis and recurrent disease in irradiated adult-type diffuse gliomas: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(2). doi: 10.3390/cancers15020364, indexed in Pubmed: 36672314.
34. Kumar A, ArunRaj ST, Bhullar K, et al. Ga-68 PSMA PET/CT in recurrent high-grade gliomas: evaluating PSMA expression in vivo. *Neuroradiology*. 2022; 64(5): 969–979. doi: 10.1007/s00234-021-02828-2, indexed in Pubmed: 34648046.
35. Kunikowska J, Czepczyński R, Pawlak D, et al. Expression of glutamate carboxypeptidase II in the glial tumor recurrence evaluated in vivo using radionuclide imaging. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 652. doi: 10.1038/s41598-021-04613-w, indexed in Pubmed: 35027580.
36. Kunikowska J, Kuliński R, Muylle K, et al. 68Ga-Prostate-Specific membrane antigen-11 PET/CT: a new imaging option for recurrent glioblastoma multiforme? *Clin Nucl Med*. 2020; 45(1): 11–18. doi: 10.1097/RLU.0000000000002806, indexed in Pubmed: 31663868.
37. Sasikumar A, Joy A, Pillai MRA, et al. Diagnostic value of 68Ga PSMA-11 PET/CT imaging of brain tumors-preliminary analysis. *Clin Nucl Med*. 2017; 42(1): e41–e48. doi: 10.1097/RLU.0000000000001451, indexed in Pubmed: 27846000.
38. Marafi F, Sasikumar A, Fathallah W, et al. 18F-PSMA 1007 brain PET/CT imaging in glioma recurrence. *Clin Nucl Med*. 2020; 45(1): e61–e62. doi: 10.1097/RLU.0000000000002668, indexed in Pubmed: 31162269.
39. Matsuda M, Ishikawa E, Yamamoto T, et al. Potential use of prostate specific membrane antigen (PSMA) for detecting the tumor neovasculature of brain tumors by PET imaging with Zr-Df-IAB2M anti-PSMA minibody. *J Neurooncol*. 2018; 138(3): 581–589. doi: 10.1007/s11060-018-2825-5, indexed in Pubmed: 29524126.
40. Unterrainer M, Niyazi M, Ruf V, et al. The endothelial prostate-specific membrane antigen is highly expressed in gliosarcoma and visualized by [⁶⁸Ga]-PSMA-11 PET: a theranostic outlook for brain tumor patients? *Neuro Oncol*. 2017; 19(12): 1698–1699. doi: 10.1093/neuonc/nox172, indexed in Pubmed: 29045711.
41. Penthaler B, Nazerani Hooshmand T, Igrec J, et al. Oligodendroglioma in 68Ga-PSMA-11 and 18F-Fluciclovine PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2021; 46(4): e231–e232. doi: 10.1097/RLU.0000000000003347, indexed in Pubmed: 33086280.
42. Gupta M, Choudhury PS, Gairola M, et al. Pseudoprogression on 68Ga-prostate-specific membrane antigen-11 PET/CT in a treated glioblastoma. *Clin Nucl Med*. 2020; 45(8): 621–622. doi: 10.1097/RLU.0000000000003121, indexed in Pubmed: 32520501.
43. Hatzoglou V, Patel GV, Morris MJ, et al. Brain metastases from prostate cancer: an 11-year analysis in the MRI era with emphasis on imaging characteristics, incidence, and prognosis. *J Neuroimaging*. 2014; 24(2): 161–166. doi: 10.1111/j.1552-6569.2012.00767.x, indexed in Pubmed: 23279641.
44. McBean R, Tatković A, Wong DC. Intracranial metastasis from prostate cancer: investigation, incidence, and imaging findings in a large cohort of Australian men. *J Clin Imaging Sci*. 2021; 11: 24. doi: 10.25259/JCIS_52_2021, indexed in Pubmed: 33948339.
45. McLaughlin LA, Yildirim O, Rosenblum MK, et al. Identification of incidental brain tumors in prostate cancer patients via PSMA PET/CT. *J Neurooncol*.

- 2023; 163(2): 455–462, doi: 10.1007/s11060-023-04355-x, indexed in PubMed: 37247180.
46. Dureja S, Thakral P, Pant V, et al. Rare sites of metastases in prostate cancer detected on ga-68 PSMA PET/CT scan—a case series. *Indian J Nucl Med.* 2017; 32(1): 13–15, doi: 10.4103/0972-3919.198450, indexed in PubMed: 28242977.
 47. Mutevelizade G, Sezgin C, Gümüşer G, et al. Unexpected metastatic localizations of prostate cancer determined by ga PSMA PET/CT: series of four cases. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2022; 31(3): 223–226, doi: 10.4274/mirt.galenos.2021.41033, indexed in PubMed: 36268896.
 48. Ross M, Bird N, Mendichovszky IA, et al. Neurologically asymptomatic cerebral oligometastatic prostate carcinoma metastasis identified on [Ga] Ga-THP-PSMA PET/CT. *EJNMMI Res.* 2020; 10(1): 108, doi: 10.1186/s13550-020-00696-0, indexed in PubMed: 32960378.
 49. Vigliani R, Esposito E, Zanca R, et al. What to trust, PSA or [Ga]Ga-PSMA-11: learn from experience. *Res Rep Urol.* 2021; 13: 597–601, doi: 10.2147/RRU.S316446, indexed in PubMed: 34447724.
 50. Nellaieppan HS, Rajaraman V, Halanaik D, et al. Incidental detection of asymptomatic brain metastases due to carcinoma prostate in Ga-68 PSMA HBED-CC positron emission tomography-computed tomography: reiterating its superiority in assessing disease status. *Indian J Nucl Med.* 2022; 37(1): 99–100, doi: 10.4103/ijnm.ijnm_100_21, indexed in PubMed: 35478671.
 51. Chakraborty PS, Kumar R, Tripathi M, et al. Detection of brain metastasis with 68Ga-labeled PSMA ligand PET/CT: a novel radiotracer for imaging of prostate carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2015; 40(4): 328–329, doi: 10.1097/RLU.0000000000000709, indexed in PubMed: 25674861.
 52. Yin C, Ho B, Chan L, et al. Asymptomatic prostate cancer brain metastases on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2019; 44(6): e382–e384, doi: 10.1097/RLU.0000000000002548, indexed in PubMed: 30985411.
 53. Chan M, Hsiao E, Turner J. Cerebellar metastases from prostate cancer on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2017; 42(3): 193–194, doi: 10.1097/RLU.0000000000001526, indexed in PubMed: 28033225.
 54. Ajit N, Tejonath G, Pratyusha B, et al. Rare isolated cerebellar metastases in prostate cancer: a case report with review of literature. *World J Nucl Med.* 2023; 22(2): 140–143, doi: 10.1055/s-0043-1768449, indexed in PubMed: 37223626.
 55. Kulkarni M, Vire A, Shetkar S, et al. 68Ga-Prostate-Specific membrane antigen PET/CT findings in extra-axial metastasis from prostate carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2020; 45(2): e85–e87, doi: 10.1097/RLU.0000000000002866, indexed in PubMed: 31833925.
 56. Panihar SA, Chandekar KR, Singh H, et al. Orbital and brain metastases on 68Ga-PSMA PET/CT in a patient with prostate carcinoma refractory to 177Lu-PSMA and 225Ac-PSMA therapy. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2021; 9(1): 67–70, doi: 10.22038/AOJNMB.2020.50820.1347, indexed in PubMed: 33392353.
 57. Rayamajhi SJ, Ponisio MR, Siegel B. Use of 18 F-PSMA PET to distinguish cerebral radiation necrosis from tumor recurrence. *Clin Nucl Med.* 2023; 48(10): e483–e484, doi: 10.1097/RLU.0000000000004785, indexed in PubMed: 37486317.
 58. Selthekke MM, Bruchertseifer F, Lawal IO, et al. Treatment of brain metastases of castration-resistant prostate cancer with Ac-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(8): 1756–1757, doi: 10.1007/s00259-019-04354-z, indexed in PubMed: 31115638.
 59. Wei X, Schlenkhoff C, Schwarz B, et al. Combination of 177Lu-PSMA-617 and external radiotherapy for the treatment of cerebral metastases in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2017; 42(9): 704–706, doi: 10.1097/RLU.0000000000001763, indexed in PubMed: 28719450.
 60. Filizoglu N, Oksuzoglu K, Ozguven S. Distinguishing meningioma from metastasis of prostate cancer on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(11): e553–e555, doi: 10.1097/RLU.0000000000003629, indexed in PubMed: 34606488.
 61. Pirayesh E, Tavakoli M. Metachronous brain tumor in 177Lu-PSMA scan in a patient with metastatic castration resistant prostate cancer mimicking disease progression. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2023; 32(1): 54–56, doi: 10.4274/mirt.galenos.2021.55376, indexed in PubMed: 36819190.
 62. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 2017; 19(11): 1511–1521, doi: 10.1093/neuonc/nox077, indexed in PubMed: 28444227.
 63. Pei Y, Liu C, Feng M, et al. The clinical application of Ga-PSMA PET/CT and regulating mechanism of PSMA expression in patients with brain metastases of lung cancer. *Transl Oncol.* 2023; 28: 101816, doi: 10.1016/j.tranon.2023.101816, indexed in PubMed: 36621073.
 64. Dall'Armellina S, Cauda S, Duca S, et al. Can PSMA-Targeting PET/CT be a valuable instrument to assess the presence of brain metastases in lung cancer patients?: A case report. *Clin Nucl Med.* 2023; 48(6): e304–e306, doi: 10.1097/RLU.0000000000004675, indexed in PubMed: 37083740.
 65. Xia C, Dong X, Li He, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl).* 2022; 135(5): 584–590, doi: 10.1097/CM9.0000000000002108, indexed in PubMed: 35143424.
 66. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist.* 2007; 12(7): 766–773, doi: 10.1634/theoncologist.12-7-766, indexed in PubMed: 17673608.
 67. Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *APMIS.* 2014; 122(6): 482–489, doi: 10.1111/apm.12195, indexed in PubMed: 24304465.
 68. Nomura N, Pastorino S, Jiang P, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer Cell Int.* 2014; 14(1): 26, doi: 10.1186/1475-2867-14-26, indexed in PubMed: 24645697.
 69. Kasoha M, Unger C, Solomayer EF, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in breast cancer and its metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2017; 34(8): 479–490, doi: 10.1007/s10585-018-9878-x, indexed in PubMed: 29426963.
 70. Medina-Ornelas SS, Garcia-Pérez FO, Medel-Gamez C, et al. A single brain metastasis seen on 68Ga-PSMA PET/CT in recurrent breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2018; 37(1): 61–62, doi: 10.1016/j.remn.2017.10.007, indexed in PubMed: 28645683.
 71. Marafi F, Saikumar A, Alfreel M, et al. 18F-PSMA 1007 uptake in brain metastases from breast cancer. *Clin Nucl Med.* 2020; 45(2): e77–e79, doi: 10.1097/RLU.0000000000002821, indexed in PubMed: 31693624.
 72. Arslan E, Ergül N, Karagöz Y, et al. Recurrent brain metastasis of triple negative breast cancer with high uptake in 68Ga-PSMA-11 PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(2): e106–e108, doi: 10.1097/RLU.0000000000003336, indexed in PubMed: 33065618.
 73. Hod N, Lantsberg S, Benkovich E, et al. Incidental detection of malignant melanoma brain recurrence on 68Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2020; 45(11): 896–899, doi: 10.1097/RLU.0000000000003216, indexed in PubMed: 32701816.
 74. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4): 524–548, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688, indexed in PubMed: 27918777.
 75. Rowe SP, Gorin MA, Hammers JH, et al. Imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma with PSMA-targeted ¹⁸F-DCFPyL PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2015; 29(10): 877–882, doi: 10.1007/s12149-015-1017-z, indexed in PubMed: 26286635.
 76. Sadeq A, Usmani S, Esmail AA, et al. Incremental value of 18F-PSMA-1007 PET/CT in detection of metastatic renal cell carcinoma to the brain. *Clin Nucl Med.* 2022; 47(7): 627–628, doi: 10.1097/RLU.0000000000004162, indexed in PubMed: 35675136.

77. Filizoglu N, Cetin IA, Kissa TN, et al. 68Ga-PSMA PET/CT to distinguish brain metastasis of renal cell carcinoma from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(11): 913–914. doi: 10.1097/RLU.0000000000003820, indexed in Pubmed: 34284481.
78. Yin Y, Campbell SP, Markowski MC, et al. Inconsistent detection of sites of metastatic non-clear cell renal cell carcinoma with psma-targeted [(18)F]DCFPyL. *PET/CT. Mol Imaging Biol.* 2019; 21(3): 567–573. doi: 10.1007/s11307-018-1271-2, indexed in Pubmed: 30218388.
79. Taywade SK, Damle NA, Bal C. PSMA expression in papillary thyroid carcinoma: opening a new horizon in management of thyroid cancer? *Clin Nucl Med.* 2016; 41(5): e263–e265. doi: 10.1097/RLU.0000000000001148, indexed in Pubmed: 26914556.
80. Kesim S, Okuzoglu K. 68Ga-PSMA uptake in brain metastasis of gastric carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2022; 47(9): e585–e586. doi: 10.1097/RLU.0000000000004199, indexed in Pubmed: 35930713.
81. Hoc N, Levin D, Novoa R, et al. Incidental detection of radiotracer uptake in intracranial dermoid cyst on 18F-prostate-specific membrane antigen PET/CT during staging for prostate carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(5): e273–e275. doi: 10.1097/RLU.0000000000003465, indexed in Pubmed: 33323739.
82. Watts J, Box G, Galvin A, et al. Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2014; 5(1): 113–122. doi: 10.1007/s13244-013-0302-4, indexed in Pubmed: 24399610.
83. Gupta N, Verma R, Belho ES. Prostate-Specific membrane antigen-avid meningeoma detected in 68Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2020; 45(9): 692–693. doi: 10.1097/RLU.0000000000003172, indexed in Pubmed: 32604120.
84. Jiang JY, Liang Yip JW, Kang C, et al. Incidental prostate-specific membrane antigen-avid meningeoma detected on Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT. *Radiol Case Rep.* 2021; 16(11): 3422–3425. doi: 10.1016/j.radcr.2021.08.014, indexed in Pubmed: 34522280.
85. Bilgin R, Ergül N, Çermik TF. Incidental meningeoma mimicking metastasis of prostate adenocarcinoma in 68Ga-labeled PSMA ligand PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2016; 41(12): 956–958. doi: 10.1097/RLU.0000000000001406, indexed in Pubmed: 27824323.
86. Junqueira MZ, Rocha NH, Sapienza MT. 68Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT uptake in intraventricular meningeoma in the choroid plexus. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(1): 58–59. doi: 10.1097/RLU.0000000000003394, indexed in Pubmed: 33234918.
87. Jain TK, Jois AGS, Kumar V S, et al. Incidental detection of tracer avidity in meningeoma in Ga-PSMA PET/CT during initial staging for prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017; 36(2): 133–134. doi: 10.1016/j.rem.2016.10.005, indexed in Pubmed: 28131698.
88. Sakthivel P, Thakar A, Prashanth A, et al. Prostate-Specific membrane antigen expression in primary juvenile nasal angiofibroma—a pilot study. *Clin Nucl Med.* 2020; 45(3): 195–199. doi: 10.1097/RLU.0000000000002928, indexed in Pubmed: 31977481.
89. Sakthivel P, Prashanth A, Thakar A, et al. Juvenile nasal angiofibroma on 68Ga-PSMA PET/CT: opening new frontiers. *Clin Nucl Med.* 2019; 44(2): e118–e119. doi: 10.1097/RLU.0000000000002387, indexed in Pubmed: 30516685.
90. Chandran A, Verma H, Bhalie AS, et al. Negative 68Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT scan on a recurrent juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Clin Nucl Med.* 2022; 47(3): e268–e270. doi: 10.1097/RLU.0000000000003965, indexed in Pubmed: 35020647.
91. Klein Nulent TJW, van Es RJJ, Krigger GC, et al. Prostate-specific membrane antigen PET imaging and immunohistochemistry in adenoid cystic carcinoma—a preliminary analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(10): 1614–1621. doi: 10.1007/s00259-017-3737-x, indexed in Pubmed: 28593386.
92. Datta Gupta S, Arora G, Kumar D, et al. Rare brain metastasis in parotid adenoid cystic carcinoma detected on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(11): e561–e562. doi: 10.1097/RLU.0000000000003813, indexed in Pubmed: 34319967.
93. Chan M, Hsiao E. Subacute cortical infarct showing uptake on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2017; 42(2): 110–111. doi: 10.1097/RLU.0000000000001489, indexed in Pubmed: 27997426.
94. Noto B, Vrachimic A, Schäfers M, et al. Subacute stroke mimicking cerebral metastasis in 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2016; 41(10): e449–e451. doi: 10.1097/RLU.0000000000001291, indexed in Pubmed: 27355852.
95. Oh G, Miles K. Subacute cerebellar infarction with uptake on 68Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2018; 43(2): 134–135. doi: 10.1097/RLU.0000000000001948, indexed in Pubmed: 29261628.
96. Vadi SK, Kumar R, Singh H, et al. 68Ga-prostate-specific membrane antigen expression in neurocysticercosis lesions in a patient with prostate carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2018; 43(4): e122–e124. doi: 10.1097/RLU.0000000000001990, indexed in Pubmed: 29401150.
97. Wong VC, Shen L, Nasser E, et al. 68Ga-prostate-specific membrane antigen uptake in cerebral tuberculosis. *Clin Nucl Med.* 2020; 45(3): 236–240. doi: 10.1097/RLU.0000000000002910, indexed in Pubmed: 31977467.

Pełka K, Koczyk K, Koperski L, Dziedzic T, Nowak A, Królicki L, Kunert P, Kunikowska J. Imply on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin. *Sci Rep.* 2025 Jan 2;15(1):214. doi: 10.1038/s41598-024-84036-5. PMID: 39747932; PMCID: PMC11697079.

www.nature.com/scientificreports

scientific reports



OPEN Imply on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin

K. Pełka^{1,2,7}, K. Koczyk^{3,4}, L. Koperski⁵, T. Dziedzic³, A. Nowak³, L. Królicki¹, P. Kunert³ & J. Kunikowska¹

PET/CT targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA) is commonly used in patients with prostate cancer. PSMA has been found in other solid tumours, including primary brain tumours. The aim of this study was to evaluate the usefulness of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for preoperative diagnosis and 2-year prognosis. We prospectively screened patients with suspected glioma tumour. The PET/CT qualitative and quantitative results were compared to the histopathological examination. We compared glioblastoma (GBM) diagnostic data or between high-grade (HGG) and low-grade (LGG) gliomas. Overall (OS) and progression free survival (PFS) were analysed. Forty-four patients met the inclusion criteria. Twenty of them had positive and twenty-four negative scans. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for HGG diagnosis were 71.4 (95% confidence interval – 51.3–86.8), 100.0 (79.4–100.0), 100.0 (83.1–100.0), and 66.7 (44.7–84.4), respectively. For differentiation between GBM vs non-GBM tumours, the best parameter was the tumour-to-background ratio, with the area under the receiver operating characteristic curve 0.81 (0.66–0.96; 42.2) (95% CI; cut-off). Patients with positive PET/CT scans had similar PFS and OS to patients with HGG. PSMA accumulation negatively affected the PFS and OS of patients with diagnosed GBM. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT showed optimistic diagnostic results and may be prognostic a factor. Registration at www.clinicaltrials.gov 09/06/2023 with number NCT05896449.

Keywords [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11, PSMA PET/CT, Glioblastoma, GBM; primary glial tumour

Prostate specific membrane antigen (PSMA) is a membrane protein that is encoded by the folate hydrolase 1 gene in humans¹. Compared with other imaging methods, PSMA plays a role in the wide diagnosis of patients with prostate cancer with the highest sensitivity and specificity². Intracranial PSMA expression has been found on solid neoplasms of origins other than prostate cancer, including primary brain tumours^{3–9}; metastases of the lung and breast; thyroid carcinoma; meningiomas; dermoid cysts; and primary juvenile nasal angiofibroma¹⁰. It has also been found in nonmalignant lesions such as stroke, neurocysticercosis or tuberculosis¹⁰. Its occurrence is linked to neovascularization¹¹. There are no data on the prognostic value of PSMA expression in intracranial tumours.

Diffuse gliomas are the most prevalent malignant primary brain tumours in adults. These tumours are classified according to the 5th edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Central Nervous System (2021)¹² based on histopathological examination combined with molecular testing. Adult-type diffuse gliomas comprise three distinct types: astrocytoma, IDH-mutant, oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, and glioblastoma, IDH-wildtype. The histopathological grading of malignancy (WHO G2–G4) was maintained within types. Traditionally, these tumours are divided into low-grade (LGG) (WHO G2) and

¹Nuclear Medicine Department, Medical University of Warsaw, Banacha 1a, 02-097 Warsaw, Poland. ²Laboratory of Centre for Preclinical Research, Department of Research Methodology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. ³Department of Neurosurgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. ⁴Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. ⁵Department of Pathology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. ⁷email: kacper.pelka@wum.edu.pl

high-grade (HGG) gliomas (WHO G3 and G4). Glioblastomas, IDH-wildtype (GBMs) are the most common primary diffuse gliomas and have the highest grade of malignancy. Microvascular proliferation and necrosis are hallmark histopathological features of GBMs¹³, yet the 5th edition of the WHO Classification allows for a diagnosis of GBM to be made in patients with specific genetics features, in absence of these histopathological features¹⁴. Surgery has been established as the primary treatment for diffuse gliomas. Preoperative prediction of tumour localisation, type, grading and the condition and age of patient is crucial for deciding on eligibility for surgery, better surgical planning of resection and potential use of oncological treatment.

The main diagnostic modality for diffuse gliomas is magnetic resonance imaging, but its ability to predict histopathological diagnosis is limited; thus, developing new modalities for preoperative imaging is vital. Several studies have confirmed that PET/CT with different tracers can play a significant role in future diagnostics. Depending on the tracer used, the final result can be based on various factors, such as glucose metabolism¹⁵, neovascularization, amino acid transport systems (¹¹C]MET has a sensitivity 75–100% and specificity 70–100% of differentiation recurrence of gliomas from radiation necrosis and [¹⁸F]FET PET has a sensitivity of 71–80% and a specificity of 56–85% for the differentiation between HGG and LGG)^{16–18}, and neuroinflammation¹⁹. These markers have advantages and disadvantages, such as the high availability and low cost of [¹⁸F]FDG, which is associated with high accumulation in normal brain tissues. And [¹⁸F]FLT which is expensive and difficult to access, and its sensitivity and specificity reaches 100%, compared to [¹⁸F]FDG where it reaches 70 and 100 respectively.

The usefulness of PSMA PET/CT for detecting glioblastoma recurrence has been confirmed by several publications^{9,20,21}. It may be radiolabelled with ¹⁸F or ⁶⁸Ga, which makes it accessible. Another advantage is the exceptionally low accumulation in brain tissues, which allows for significant differences between the accumulation in the tumour and the surrounding tissue²². A recently published meta-analysis provided consistent data for the correlation between radionuclide uptake and HGG diagnosis: sensitivity 98.2% (95% CI: 75.3–99.9%), specificity 91.2% (95% CI: 68.4–98.1%), likelihood ratio+ (LR+) 4.5 (95% CI: 2.2–9.3), likelihood ratio- (LR-) 0.07 (95% CI: 0.04–0.15), and diagnostic odds ratio (DOR) 70.1 (95% CI: 19.6–250.9)²³. Unfortunately, these findings are based on a small number of studies, some of which involve recurrence rather than primary diagnosis. In our experience, the occurrence of PSMA uptake during recurrence is often associated with progression to more malignant tumours²⁴. Therefore, studies on patients with suspected disease are still needed to determine the clinical usefulness and impact on prognosis.

This study aimed to analyse the impact of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in preoperative differentiation of tumour type and grading in patients suspected of having a tumour of glial origin based on previously performed imaging examinations and to assess whether [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT result is associated within early survival of at least 2-years follow-up data.

Materials and methods

Study design

A prospective study was designed to compare the preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT results with the final histopathological diagnosis and at least 2-years follow-up.

Due to the small amount of data available, the study was conducted as a pilot study, and future studies in terms of group size will be designed based on these results. During this study, it was assumed that at least 40 patients should be assessed to result in groups of at least 10 patients with WHO stage 2, 3 and 4.

Participants

The patients were recruited from those who were referred to the department of neurosurgery, with suspicion of diffuse glioma in previously performed imaging studies. Sixty patients were screened between June 2020 and May 2022.

The inclusion criteria were:

- primary lesion found via MRI with radiological features of glial neoplasm
- untreated disease, planned surgery
- a negative medical history of other neoplastic diseases
- age older than eighteen
- informed, voluntary consent to participate in the study

The exclusion criteria were as follows:

- pregnant women, breastfeeding women
- persons with a known allergy to PSMA
- age under eighteen
- patient's lack of cooperation

The study was approved by the local Medical University of Warsaw Bioethics Committee (protocol number KB/2/A/2018 and KB/177/2021). All the subjects provided written informed consent. The study has been registered at clinicaltrials.gov (number: NCT05896449) at 09/06/2023.

Figure 1 presents the study schema concept.

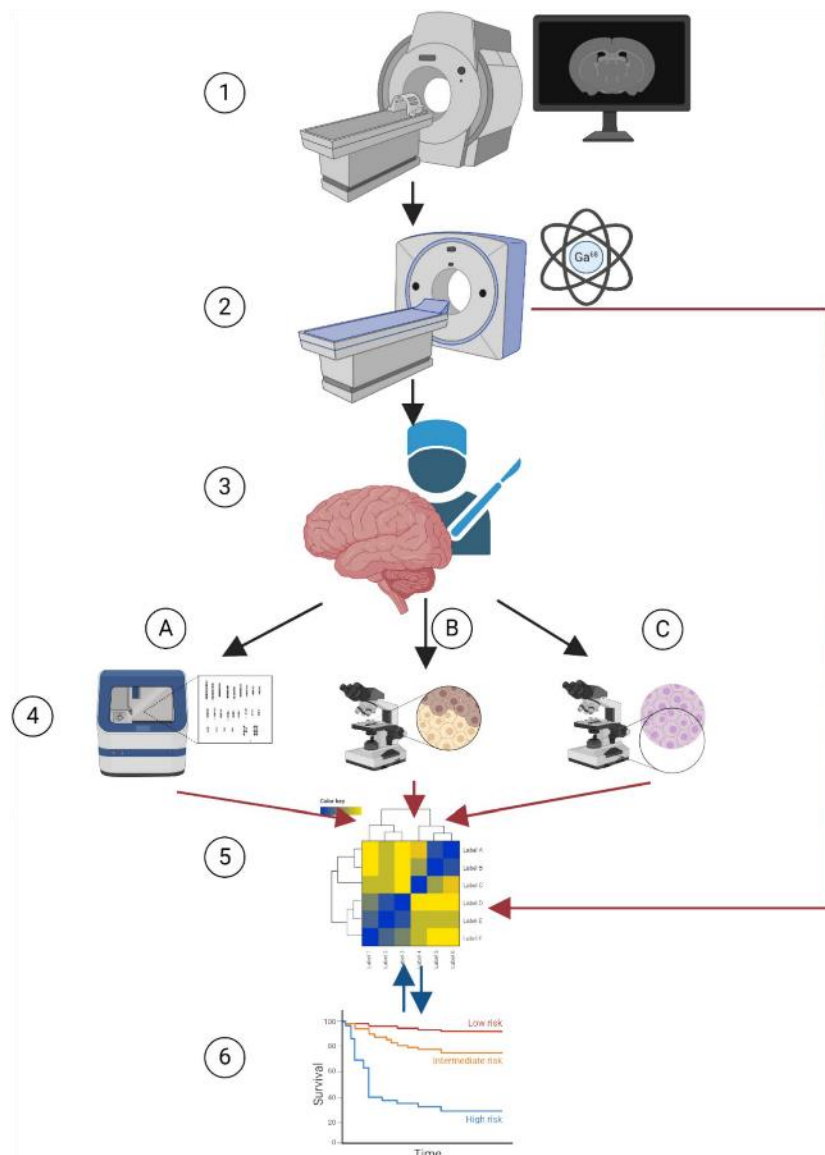


Fig. 1. Study concept. 1 – Patients with a suspected glial tumour on conventional imaging that required surgery were assessed for the study; 2 – presurgical PET/CT with $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$; 3 – neurosurgical resection; 4 – analysis of the collected material A – genetic analysis; B – immunohistochemical analysis C – standard histopathological analysis; 5 – statistical analysis of the collected data; 6 – follow-up with statistical analysis. Created in BioRender. Włodarski, P. (2024).

Test methods

⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT protocol and image interpretation

A PSMA-11 kit containing 20 µg of PSMA-11 (Glu-CO-Lys(Ahx)-HIBED-CC) and 60 mg of sodium acetate (POLATOM, Poland) and eluates from a ⁶⁸Gc/⁶⁸Ga Galliapharm generator (Eckert&Ziegler, Germany) was used for the [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 preparation.

Due to the study protocol PET/CT image acquisition was performed from the skull to the mid-thigh (3 min per bed position, 3 iterations, 21 subsets) with a CT scan (120 kV, 170 mAs reference) with dose modulation for anatomic correlation (CARE dose 4D) and attenuation correction on a Biograph 64 TruePoint (Siemens Medical Solutions, Inc., USA) 60 min postinjection of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 (2 MBq per kg body weight) with an additional 5 min of acquisition was used for brain imaging (one bed position).

Image analysis was performed using a Siemens Workstation (Syngovia, MMWS, Siemens Medical Solutions, Inc., USA). The PET/CT scans were analysed by two nuclear medicine physicians (with three and eight years of experience in PSMA PET/CT reading). The physicians had access to all the clinical data except the histopathological examination results when describing the study.

On visual evaluation, any cerebral focal uptake not associated with normal anatomical structures was interpreted as a positive lesion. For quantitative analysis, the maximal standard uptake value (SUV_{max}) and mean standard uptake value (SUV_{mean}) of each positive lesion were measured using the volume of interest (VOI) with a 10% percent cut-off. The target-to-background ratios (TBRs) were calculated using the SUV_{max} of the lesion divided by the SUV_{max} of the background measured using a similar size VOI placed in contralateral hemisphere in an unaffected region, representing normal brain tissue. Target-to-liver background ratios (TLRs) were calculated by dividing the SUV_{max} of the lesion by the SUV_{mean} of the spherical VOI placed in the right lobe of liver.

Postoperative histopathological and genetic examinations

The tissue collected during the surgery underwent histopathological examination at the Medical University of Warsaw Department of Pathology with a standard histopathological procedure according to pathomorphological guidelines for the assessment of tumours of glial origin. Histopathological examination was performed by a pathologist with at least 5 years of experience. All the clinical data were available to the pathologists. Genetic testing via next-generation sequencing (NGS) analysis was conducted by a genetic department upon additional written informed consent. The histopathological diagnosis incorporating the results of standard microscopic examination, molecular classification and genetic testing was formulated by an experienced pathologist and included in the study.

PSMA immunostaining

Immunostaining was performed to obtain additional data regarding PSMA expression in the collected material²⁵. Tissue fragments obtained during surgery were cut into 4-µm sections from paraffin blocks and placed on glass slides. Next, the sections were deparaffinized with xylene and dehydrated with gradient alcohol. Subsequently, antigen retrieval was performed at high temperature and pressure in citrate buffer (pH 9.0). Sections were incubated with primary PSMA antibody (mouse Mba, Dako/Agilent, Clone 3E6; dilution 1:50). A prostate cancer sample was used as a positive control. EnVision FLEX was used for visualization of the staining. All sections were then counterstained with hematoxylin. The immunohistochemically stained slides were scanned with a Hamamatsu NanoZoomer 2.0-HT scanner, viewed using NDP.view2 software and subsequently evaluated. All procedures were performed according to the manufacturer's instructions.

The immunoreaction of the endothelium and tumour cells was analysed. A score was assigned semiquantitatively based on staining intensity and distribution as follows: 0, negative; 1, faint and weak staining at high power; 2, moderate intensity at low power; and 3, strong reaction at low power. When there was heterogeneity in the intensity of staining, the score was considered based on the predominant pattern. The staining was performed on the available material, as described in the relevant paragraph.

Pre-surgical MRI

Prior to surgery, patients underwent imaging studies—most commonly T1-weighted MRI without and with contrast, T2-weighted MRI with fluid-attenuation inversion recovery (FLAIR) imaging, diffusion and spectroscopy MRI. The results were analysed by two radiologists with at least 8 years of experience in brain MRI studies.

Follow-up

Till now a follow-up was carried out at least 2-years after the operation in a group of available patients. Tumour progression was defined according to the RANO criteria using contrast-enhanced MR. Whenever possible, the date of the first MR showing progression was used to calculate progression-free survival (PFS). In a few patients in whom a clear clinical deterioration was present, but no MR was performed, an estimated date of clinical deterioration was used to calculate PFS. Overall survival (OS) was determined by the time of patient death.

Statistical analysis

To estimate the predictive value of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in comparison to that of histopathological examination, a contingency table was used. The results were analysed via qualitative and quantitative assessments. To obtain the cut-off parameters for the quantitative values, area under the curve (AUC) and receiver operating characteristic (ROC) curves were prepared and analysed. Student's t test was used to compare physiological accumulation between groups. Comparisons of the data with additional immunohistochemical staining were performed by chi-square and Spearman's rank-order correlation coefficient tests for qualitative analysis.

To analyse the follow-up data, the Kaplan–Meier estimator was used with the F-Cox and chi-square tests to compare the data between two or more groups. The statistical analyses were performed using PQStat v.1.8.4.152 (PQStat Software, Poznań, Poland) and Statistica v.13 (StatSoft Polska, Kraków, Poland). Due to the analysis of only possible patients for inclusion, without direct comparison to the general population, the results regarding sensitivity and specificity are not a direct reflection of the original sensitivity and specificity of the test for disease detection.

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Results

There were 159 patients with adult-type diffuse gliomas treated at the Department of Neurosurgery between 06/2020 and 05/2022; 89 were male (56%), and seventy were female (44%), with a median age of 51 (range 18–82). Due to the availability of PET/CT and operating theatre, we were able to assess 60 patients, 35 were male (58%), and 25 were female (42%), with a median age of 40.5 (range 21–73), 54 of whom met the inclusion criteria and had [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT scans (because of a technical problem with the scanner, 2 patients had [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT scans only of the head because the negative scan results did not affect the collected data). Of the remaining 54 patients, 2 patients declined surgery, and three were disqualified from surgery due to suspicion of stroke (1 patient) or demyelinating lesions (2 patients). The remaining patients (49 patients) underwent surgical resection of the tumour mass with curative purpose. After surgery, five patients were excluded from the analysis because of histopathological results: lack of tumour tissue (3 patients: 1 with demyelinating lesion resembling Baló concentric sclerosis, 1 with HIV-related inflammatory changes with necrosis and 1 with normal brain tissue), diffuse midline glioma, H3 K27M-altered (1 patient), or adenocarcinoma metastasis (1 patient). Finally, a statistical analysis was conducted on a group of 44 patients with twenty-positive and twenty-four negative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT images. The flowchart of the study is presented in Fig. 2.

The tumour samples for genetic testing were collected from all patients included in the analysis as a part of histopathological examination. The detailed characteristics of the patients are given in supplementary material 1.

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT

The [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT scan was performed in 54 patients. No related radiopharmaceutical side effects have been reported. The median time between the [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT scan and surgery was 2 days (range 0–70; quartile 25%–75%: 2–7).

According to our visual analysis, there were no inconclusive findings. Moreover, there were no significant differences in the physiological uptake of PSMA between the patients.

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET positive lesions

As a first step of the study, qualitative image analysis was performed. Focal increased tracer accumulation was found in 20 patients. The characteristics of patients with foci of increased accumulation are presented in supplementary material 2. The median accumulation values were as follows: SUV_{max}, 6.9; SUV_{mean}, 4.0; volume, 24.3 cm³; TBR, 72.2; and TLR, 1.3.

Within the [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET positive patients, we found only patients with HGG, with the following histological diagnoses: 5 patients with oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted (WHO G3–5); 4 patients with astrocytoma and an IDH-mutant (WHO G3–2, G4–2); and 11 patients with GBM and an IDH-wildtype (WHO G4–11). Among patients with GBM, microvascular proliferation and necrosis were diagnosed in samples from all the patients, prompting a GBM diagnosis based on histopathological criteria. The sample images are presented in Fig. 3.

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET negative lesions

On [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET, 24 patients had no uptake in the brain. In this cohort, we found 16 patients with LGG and 8 patients with HGG. Patients had astrocytoma, IDH-mutant WHO G2–8 patients and WHO G3–3 patients; oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted WHO G2–8 patients and WHO G3–2 patients; and glioblastoma, IDH-wildtype WHO G4–3 patients. In all three patients with glioblastoma, tumours were initially diagnosed as IDH-wildtype diffuse gliomas or astrocytomas because there was no microvascular proliferation or necrosis in their histopathological examination. Only after the results of genetic analyses were the molecular features of glioblastoma identified; thus, the diagnosis and grading were improved accordingly. In one case in NGS study only TERT mutation has been found, in other apart from TERT mutation there was monosomy of 10. chromosome and additional 7. chromosomes. The sample images are presented in Fig. 3.

Other tumours—Nonprimary diffuse adult gliomas group (n = 5)

The final histopathological diagnosis in five patients after surgery did not confirm an adult-type diffuse glioma.

Two of them had positive [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET results: histopathological examination revealed metastasis from lung adenocarcinoma (1 patient) and a demyelinating lesion resembling Baló concentric sclerosis (1 patient).

The other three patients had negative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET scans, and the following histopathological results were obtained: diffuse midline glioma H3 K27M-altered (WHO G4), which is representative of paediatric-type diffuse high-grade gliomas (1 patient); HIV-related inflammatory changes with necrosis (1 patient); and normal brain tissue (1 patient).

Due to the inclusion criteria, the data of these patients were not included in the statistical analysis. The sample images are presented in supplementary material 3.

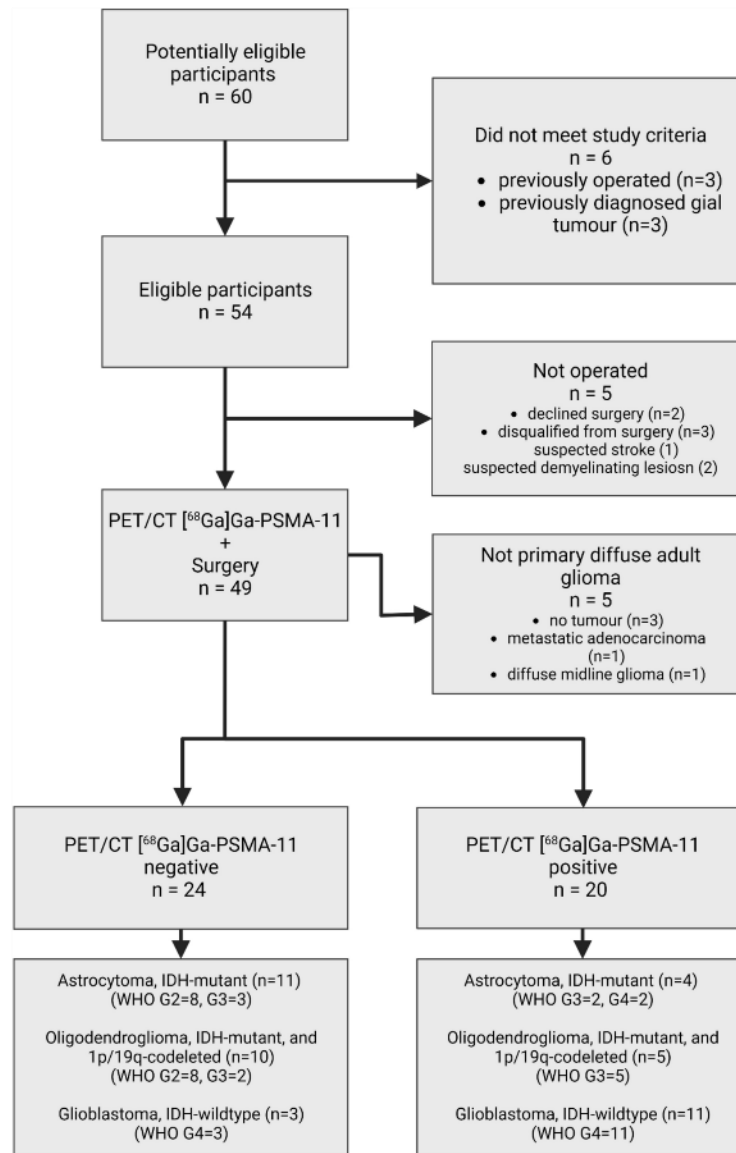


Fig. 2. Flow of participants.

Test results

Qualitative analysis

We analysed the qualitative results of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET compared to the histopathological examination results to determine the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), LR+, LR- and DOR for differentiating HGG vs LGG, glioblastoma vs nonglioblastoma and WHO G4 vs WHO G2 + G3 gliomas. The results are presented in Table 1 with 95% confidence intervals (CIs).

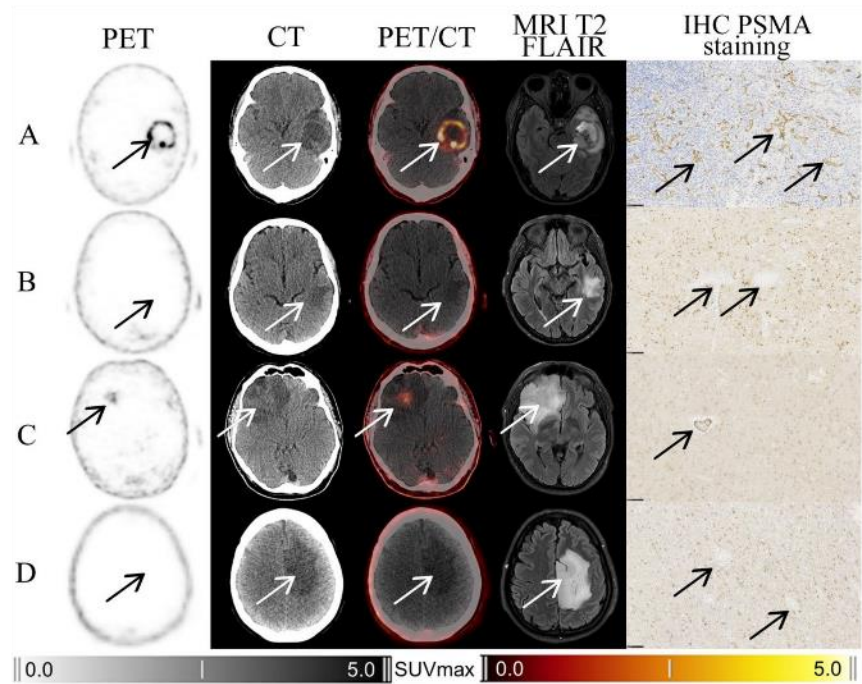


Fig. 3. Patient outcomes PET—positron emission tomography, CT—computed tomography, PET/CT – fused images of PET and CT, MRI T2 FLAIR – Magnetic Resonance Image T2-weighted Fluid Attenuated Inversion Recovery, and IHC—immunohistochemical staining for PSMA of the tissue (PSMA antibody, mouse Mba, Dako/Agilent, Clone 3E6; dilution 1:50). **A** – A 31-year-old man with glioblastoma IDH-wildtype WHO 4 high-intensity accumulations of PSMA according to PET (PET, CT, PET/CT – arrows) with a strong reaction at low power at vessels and negative tumour cell staining (IHC, arrows). **B** – A 71-year-old woman with glioblastoma IDH-wildtype WHO 4 was diagnosed only by the NGS result (TERT mutation, tetrasomy of 7. and monosomy of 10. chromosome) and lack of PSMA accumulation in PET scans, with a visible lesion on CT (PET, CT, PET/CT – arrows) and a strong reaction at low power in the tumour tissue and negative staining of vessels (IHC, arrows). **C** – 34-year-old man with astrocytoma IDH-mutant WHO 4 with accumulation of PSMA in PET scans (PET, CT, PET/CT – arrows) with faint and weak staining at high vessel power and strong reaction at low tumour tissue staining power (IHC, arrows). **D** – A 31-year-old woman with astrocytoma IDH-mutant WHO 3—lack of PSMA accumulation in PET scans, with a visible lesion on CT (PET, CT, PET/CT – arrows) with moderate intensity staining at low power of the tumour tissue and negative staining of vessels (IHC, arrows).

⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT positive	Sensitivity [%] (95% CI)	Specificity [%] (95% CI)	PPV [%] (95% CI)	NPV [%] (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	DOR (95% CI)
WHO G4+G3	71.4 (51.3–86.8)	100.0 (79.4–100.0)	100.0 (83.1–100.0)	66.7 (44.7–84.4)	-	0.3 (0.2–0.5)	-
WHO G4	81.3 (54.4–96.0)	75.0 (55.1–89.9)	65.0 (40.8–84.6)	87.5 (67.6–97.3)	3.2 (1.6–6.4)	0.3 (0.1–0.7)	13 (2.9–59.4)
GBM IDH-wildtype	78.5 (49.2–95.3)	70.0 (50.6–85.2)	55.0 (31.5–76.9)	87.5 (67.6–97.3)	2.6 (1.4–4.8)	0.3 (0.1–0.9)	8.6 (1.9–38.2)

Table 1. Results of the qualitative analysis.

AUC (95% CI; cut-off)	GBM vs other diagnoses	WHO G4 vs G3 + G2
SUVmax	0.79 (0.65–0.94; 4.4)	0.84 (0.70–0.97; 4.4)
SUVmean	0.79 (0.64–0.94; 2.4)	0.83 (0.70–0.96; 2.4)
Volume	0.78 (0.63–0.93; 3.3)	0.83 (0.70–0.96; 12.3)
TBR	0.81 (0.66–0.96; 42.2)	0.84 (0.71–0.97; 42.2)
TLR	0.79 (0.64–0.94; 0.8)	0.73 (0.70–0.96; 0.8)

Table 2. Statistical results of quantitative analysis.

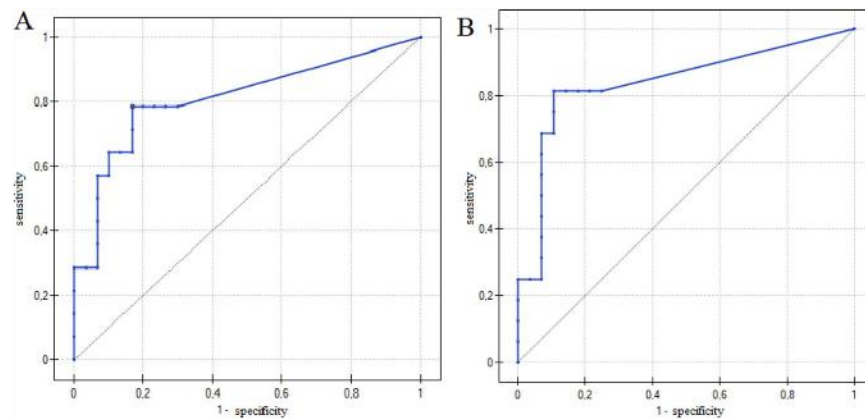


Fig. 4. The ROC curves with the AUC values: **A**—GBM vs other diagnoses—TBR 0.81 (0.66–0.96; 42.2) (95% CI; cut-off), **B**—WHO G4 vs G3 + G2—TBR 0.84 (0.71–0.97; 42.2) (95% CI; cut-off).

Quantitative analysis

To determine the best indicator for diagnosis, a comparison of the semiquantitative results of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET with those of histological examination was performed. The SUVmax, SUVmean, volume of the tumour foci, TBR and TLR were chosen as indicators against which the cut-off points for the given comparisons were determined using receiver operating characteristic (ROC) curves.

The results of the quantitative analysis were the same as those of the qualitative analysis for differentiating between HGG and LGG, which resulted from the diagnosis of HGG in all PET positive patients.

The area under the curve (AUC) values for GBM vs other diagnoses and for WHO G4 vs G3 + G2 tumours are shown in Table 2. For both groups, the highest AUC was obtained for TBR; however, there was no significant difference between the obtained field values according to the chart for other parameters. The ROC curves for the TBR are presented in Fig. 4.

Comparison with pre-surgical MRI

The analysis analysed the results of preoperative MRI and PET compared to the final histopathological diagnosis in terms of the malignancy of the diagnosed lesion (HGG vs LGG). MRI showed concordance in 39 patients (89% agreement). Among these, MRI underestimated 2 cases of GBM and overestimated 2 cases of oligodendroglioma and astrocytoma. PET showed concordance with the final diagnosis in 36 patients (82% agreement). This study underestimated 3 cases of GBM (including the same 2 as MRI) and 3 cases of astrocytoma and 2 cases of oligodendroglioma. No overestimation of more malignant diagnoses was found for this study. It is worth mentioning that underdiagnosed GBM patients on PET had this diagnosis made only through genetic testing.

Immunohistochemistry analyses

Immunohistochemical staining for PSMA was performed in 39 patients. The samples from 5 patients did not contain enough material for additional immunohistochemical staining.

Immunohistochemical staining was noted in two compartments: tumour cells and blood vessels. In contrast to cell staining, positive vascular staining was associated with increased accumulation in the PET study. There was a significant correlation between the qualitative assessment of PSMA immunohistochemical staining of vessels and the qualitative assessment of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT ($p < 0.00001$).

For the quantitative parameters, there was a positive correlation between the degree of vessel staining and the SUVmax ($p < 0.000001$) and a negative correlation between PSMA staining in tumour tissue and the SUVmax ($p < 0.001-0.000077$). The data are presented in Fig. 5.

Follow-up analyses

Till now, we performed at least 2-years follow-up after surgery, for each patient qualified for the study. The data were analysed based on the final histopathological results (GBM vs non-GBM, HGG vs LGG), the quantitative PET parameters (positive (PET+) and negative (PET-)) and the qualitative parameter with the best parameters (TBR with cut-off 42.2): positive (TBR+) and negative (TBR-). Additionally the suspected result of pre-surgical MRI were included in the analysis (MRI LGG and MRI HGG). The median PFS and OS times with SDs are listed in supplementary material 4. For all groups, the Kaplan-Meier estimator was calculated and compared via relevant statistical tests.

There was a significant difference in both PFS and OS between the variables for each group (GBM vs non-GBM, HGG vs LGG, PET+ vs PET-, TBR+ vs TBR-, MRI LGG vs MRI HGG). The median PFS and OS times were not reached during follow-up in all "negative" groups, namely, the non-GBM, LGG, PET-, TBR- and MRI LGG groups; moreover, there were no significant differences between those groups. In contrast, the other groups had worse results, with the worst result of only 199 days of PFS in the GBM and TBR+ cohorts (OS 318 and 424.5, respectively). Similarly, there were no significant differences between the "positive" groups: GBM, HGG, PET+, TBR+ and MRI HGG. The Kaplan-Meier estimator curves are presented in supplementary material 5.

When analysing the data, we found that the PET/CT with ^{68}Ga -PSMA-11 result in GBM patients differentiated patients in terms of prognosis, both in terms of progression-free survival and overall survival. Despite the small number of patients with a negative PET/CT result, statistically significant differences were found. The results are presented in Fig. 6.

Discussion

Primary glial tumours are a clinically significant problem due to their highly infiltrative character and inherent risk of recurrence despite aggressive surgical and oncological treatments. Timely diagnosis and management are especially important for HGG patients due to their rapid growth and short survival time; thus, preoperative differentiation between LGG and HGG is crucial. In both groups, detailed preoperative imaging information was important for surgical and oncological planning. Brain MRI is the first-choice imaging modality for evaluating patients with gliomas²⁶, as it plays a primary role in determining the location and involvement of the surrounding tissues²⁷. Despite advances in MRI techniques and different new modalities, accurate preoperative diagnosis of brain tumours is still a challenge²⁸.

The usefulness of PET with PSMA targeting radiopharmaceuticals was demonstrated in imaging tumours of glial origin^{22,29}. These studies suggest that, irrespective of the radioactive tracer subtype or isotope used, the labelling of PSMA derivatives gives comparable results. Uptake of PSMA-targeting radiopharmaceuticals was detected in oligodendrogliomas^{30,31}, LGG progression to HGG³², residual GBM after surgery³³ and, especially, GBM recurrence^{30,34}. Kunikowska et al. examined PSMA expression in glioma recurrence using ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT, which revealed HGG and GBM recurrence^{9,34}. They found a 100% spatial correlation

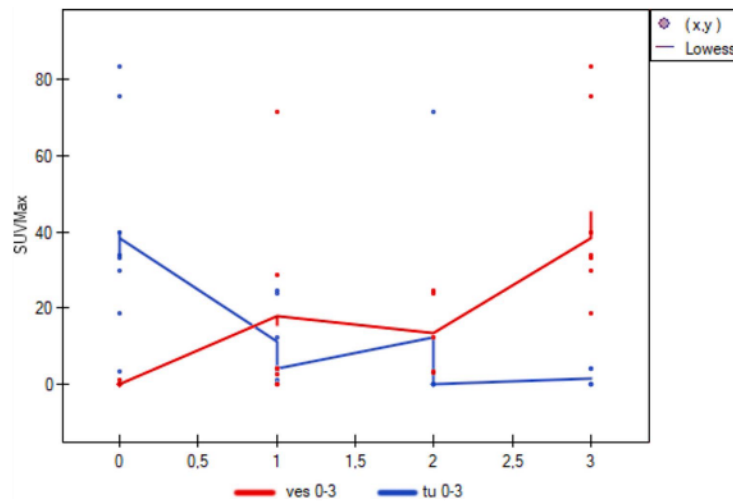


Fig. 5. Effect of the immunochemical staining intensity on the SUVmax. The red graph represents vascular staining, and the blue graph represents tumour tissue staining.

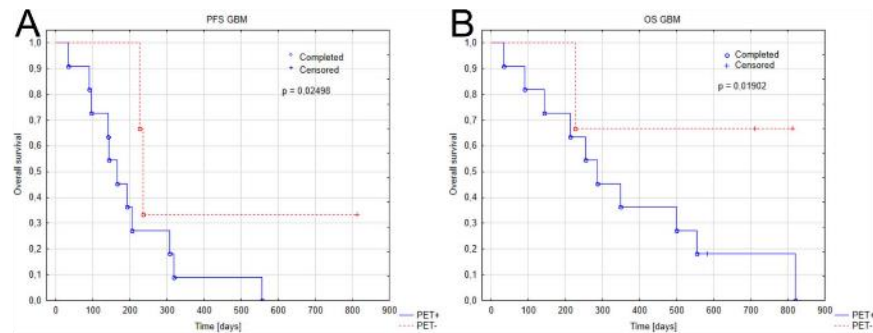


Fig. 6. Kaplan-Meier estimator curves for PFS (A) and OS (B) for the GBM patients in terms of positive and negative PSMA accumulation in PET/CT study.

between ^{68}Ga [Ga-PSMA-11 uptake and contrast enhancement areas on MRI. In all the patients, high TBR values were identified, with medians of 96.7 (32.2–357.5)²⁴ and 152 (15–1400)⁹. Sasikumar et al. reported very good contrast between lesions and background, with TBR values ranging from 4.07 to 29.4 in patients with suspected recurrence of GBM³⁴. In our study, high TBR values were recorded in all patients with a positive lesion; therefore, our results are consistent with the literature. The absence of PSMA uptake in the background indicates a high degree of differentiation between the tumour and the normal brain tissue. This feature may be useful during surgical resection because PET/CT can be easily fused with MRI and used in the setting of image-guided resection. However, the role of PSMA PET/CT-guided resection and its impact on survival time need further study.

In our study, ^{68}Ga [Ga-PSMA-11 PET/CT showed good specificity in differentiating HGG from LGG. Verma et al. reported similar results in 10 patients with suspected gliomas with higher SUVmax and TBR values in GBM than in LGG, although no specific information regarding tumour histopathology was given⁵. Akgun et al., in a study conducted on 42 lesions, identified a correlation between the SUVmax on PET/MR images and ^{68}Ga [Ga-PSMA-11 and between the SUVmax and the results of histopathological examination⁶. These authors were able to differentiate G2 + G3 from G4 with a cut-off of 2.3 (sensitivity 80%, specificity 81.8), which is consistent with our results, and to differentiate LGG from HGG with a cut-off of 1.15 (sensitivity 85.7%, specificity 85.7%). The estimated specificity is lower than that in our study, which can be explained by the limited genetic verification of the histopathological results and study group heterogeneity, as gliomas encompass other tumours apart from diffuse adult gliomas. Liu et al. examined the advantages of ^{68}Ga [Ga-PSMA-617 over ^{18}F]FDG PET/CT in the differentiation of HGG from LGG in a study of 30 patients⁷. The authors identified the ^{68}Ga [Ga-PSMA-617 SUVmax cut-off as 2.21 with 81% sensitivity and 100% specificity, which is comparable to the findings of our study. As in our study, lesions were considered exclusively diffuse adult gliomas, although only 86% of the diagnoses were confirmed by genetic testing. Microvascular proliferation and necrosis are hallmark histopathological features of WHO G4 tumours like GBM, IDH-wildtype¹³. In our study, these features were present in all GBM patients with PSMA uptake. In patients with GBM without PSMA uptake no microvascular proliferation or necrosis was detected and the diagnosis was based on the molecular features. In our study, ^{68}Ga [Ga-PSMA-11 PET/CT showed good sensitivity and specificity in differentiating glioblastoma IDH-wildtype from other diffuse gliomas. The good diagnostic properties of PET imaging with PSMA-targeting radiopharmaceuticals for HGG diagnosis were confirmed in a recent meta-analysis by Muoio et al.²³.

PSMA expression on GBM vessels was confirmed by immunohistochemistry in all 32 patients examined by Wernicke³⁵ and 16 patients examined by Holzgrave³⁶. Nomura et al. examined the immunohistochemistry results of 19 gliomas of different grades and detected PSMA expression on all G4 tumour vessels, no staining on normal brain vessels and weak staining of some tumour cells in G2-G3 gliomas³⁷. In contrast, Mahzouni et al. reported positive staining for PSMA in 66% of 60 patients³⁸, and Saffar et al. reported positive staining for PSMA in 33.3% of HGGs vs 8.3% of LGGs in a study of 72 patients³⁹. The differences in the results of PSMA immunohistochemistry could be explained by the antibody used—studies using the primary mouse antibody mAb 3E6 showed 100% positive staining for GBM vessels^{45–47}, whereas others did not. In our study, PSMA immunohistochemistry was performed using the mouse antibody 3E6, and ^{68}Ga [Ga-PSMA-11 uptake was correlated with positive staining for PSMA on tumour vessels. The observed lack of tracer accumulation in 3 GBM patients and the lack of antibody staining in these patients requires further analysis. In contrast to PET/CT, retrospective IHC staining is possible, and is planned, on a larger group of patients.

The survival time of patients with gliomas is strongly related to histopathological results⁴⁰. LGG patients have a better prognosis, with survival averaging approximately 7 years⁴¹, while GBM patients' median survival time is 15 months, even after the best available treatment. Holzgreve et al. presented similar findings depending on the PSMA vessels expression in immunohistochemical staining³⁶. The patients with high level of vascular staining at recurrence had worse survival compared to patients with either low or decreasing staining level (12 vs 22 months). Despite only 1-year of follow-up, Kaplan-Meier curves confirmed the worst prognosis for patients

diagnosed with GBM, which is very close to a high TBR. The result of PET/CT with PSMA, especially with quantification of the tracer accumulation in the tumour compared to the background, proves to be a significant factor in determining the prognosis of the patient in a similar way to the histopathological result. We reached similar survival and disease progression times for GBM patients like literature. The accumulation of tracer in the PET scan was comparable to the immunohistochemical stains performed and is clearly a poor prognostic factor. Unfortunately, due to the short duration of the analysis, we were not able to identify all the variables. Further follow-up for at least 5-years is planned.

Ninatii et al. presented an interesting paper on the prognostic impact of the accumulation of [¹¹C]methionine in PET/CT study in patients with IDH-wildtype diffuse gliomas with histological features of lower-grade gliomas⁴². In this study the positive accumulation of the MET in the tumour was associated with statistically significant shorter median PFS and OS time. In our study, we noticed a similar correlation in terms of tracer corning in the group of patients with abscessed GBM. These were patients in whom a definitive diagnosis was made on the basis of genetic testing alone. Due to the rather short follow-up time, we do not know the impact of PSMA accumulation on the prognosis of patients with tumours other than GBM.

Our study has certain limitations. Although this study contains the largest number of included patients compared to the literature, statistically one of the limitations is still the number of patients. The study was conducted as a pilot study due to the lack of data about the power and strength of the test used. Only patients with a high suspicion of glioma in previous imaging studies were included; as a result, it was not possible to determine the primary sensitivity and specificity of the test. Another important limitation is the patient selection bias. For organisational reasons, it was not possible to perform the PET/CT examination in a group of consecutive patients presenting for neurosurgery. During the recruitment period, we were able to perform the study in less than 40% of the operated patients. Patients qualified for the study were matched in such a way that the additional examination could be performed at a safe time for them. Although the gender and age structure is similar to the overall group, we do not know the impact of selection bias on the final results of the study. This study may also be limited by the lack of histopathological data correlated with spatial location within heterogeneous tumours, e.g., from tumour regions with uptake of PSMA. During surgical resection of glial tumours, the acquired tissue is labelled according to its macroscopic appearance, as the shift in intracranial structures after craniotomy and the piecemeal manner of resection result in inaccuracies in correlation with preoperative imaging. This limitation could be overcome by performing a stereotactic or navigated biopsy, but this technique is not used routinely for patients for whom resection is planned. Another limiting factor is the observation period of at least 2-years — a sufficient time to show differences in prognosis between GBM patients and [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11-positive lesions—while further observation will be carried out to perform a multivariate survival analysis that also considers other quantitative and qualitative parameters, including patient data, surgical debulking, radiomic data on PET parameters not included so far and MRI findings.

Conclusions

Our study was conducted on the largest number of recruited patients with adult-type diffuse gliomas to date with histopathological diagnoses based on the latest WHO Classification of CNS tumours (2021) and supported by next-generation sequencing results. The study showed good specificity of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for the diagnosis of HGG and its promising sensitivity for histopathological features of GBM, such as microvascular proliferation. Due to the lack of tracer accumulation in healthy brain tissue, the diagnostic criteria are remarkably simple. A focus of high tracer accumulation corresponds to neovascularization, which may be useful in choosing an optimum site for histopathological material collection and may indicate progression from a less malignant tumour to a more malignant tumour. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT is safe and well tolerated by patients. No side effects related to the radiopharmaceutical administration were found in this study.

Data availability

The data that support the findings of this study are not openly available due to reasons of sensitivity and are available from the corresponding author upon reasonable request.

Received: 19 August 2024; Accepted: 19 December 2024

Published online: 02 January 2025

References

- Horoszewicz, J. S., Kawinski, E. & Murphy, G. P. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res.* **7**, 927–935 (1987).
- Farolfi, A. et al. Current and emerging clinical applications of PSMA PET diagnostic imaging for prostate cancer. *J. Nucl. Med.* **62**, 596–604. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.257238> (2021).
- Sasikumar, A. et al. Diagnostic Value of 68Ga PSMA-11 PET/CT imaging of brain tumors—preliminary analysis. *Clin. Nucl. Med.* **42**, e41–e48. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001451> (2017).
- Sasikumar, A. et al. Utility of 68Ga-PSMA-11 PET/CT in imaging of glioma—a pilot study. *Clin. Nucl. Med.* **43**, e304–e309. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002175> (2018).
- Verma, P. et al. Differential uptake of 68Ga-PSMA-HBED-CC (PSMA-11) in low-grade versus high-grade gliomas in treatment-naïve patients. *Clin. Nucl. Med.* **44**, e318–e322. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002520> (2019).
- Akgun, E., Akgun, M. Y., Selcuk, H. H., Uzan, M. & Sayman, H. B. (68)Ga PSMA PET/MR in the differentiation of low and high grade gliomas: Is (68)Ga PSMA PET/MRI useful to detect brain gliomas?. *Eur. J. Radiol.* **130**, 109199. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109199> (2020).
- Liu, D. et al. PET/CT using (68) Ga-PSMA-617 versus (18) F-fluorodeoxyglucose to differentiate low- and high-grade gliomas. *J. Neuroimaging* **31**, 733–742. <https://doi.org/10.1111/jon.12856> (2021).
- Kumar, A. et al. Ga-68 PSMA PET/CT in recurrent high grade gliomas: Evaluating PSMA expression in vivo. *Neuroradiology* **64**, 969–979. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02828-2> (2022).

9. Kunikowska, J. et al. Expression of glutamate carboxypeptidase II in the glial tumor recurrence evaluated in vivo using radionuclide imaging. *Sci. Rep.* **12**, 652. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04613-w> (2022).
10. Pelka, K., Bodys-Pelka, A. & Kunikowska, J. Prostate-specific membrane antigen expression in intracranial lesions - a review of the primary, metastatic, and nonneoplastic lesions. *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur.* **26**, 134–142. <https://doi.org/10.5603/nmr.97019> (2023).
11. Rizzo, A. et al. PSMA radioligand uptake as a biomarker of neoangiogenesis in solid tumours: Diagnostic or therapeutic factor?. *Cancers (Basel)* <https://doi.org/10.3390/cancers14164039> (2022).
12. Komori, T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Lab. Invest.* **102**, 126–133. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00667-6> (2022).
13. Louis, D. N. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro. Oncol.* **23**, 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106> (2021).
14. Brat, D. J. et al. cIMPACT-NOW update 3: Recommended diagnostic criteria for Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV. *Acta. Neuropathol.* **136**, 805–810. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1913-0> (2018).
15. Treglia, G., Sadeghi, R., Del Sole, A. & Giovannella, L. Diagnostic performance of PET/CT with tracers other than F-18-FDG in oncology: An evidence-based review. *Clin. Transl. Oncol.* **16**, 770–775. <https://doi.org/10.1007/s12094-014-1168-8> (2014).
16. Mattoli, M. V., T. G., Trevisi, G., Muoio, B. & Cason, E. Usefulness of 11c-methionine positron emission tomography in differential diagnosis between recurrent tumours and radiation necrosis in patients with glioma: An Overview. *Open Neurosurg. J.* **5**, 8–11. <https://doi.org/10.2174/187652970120501008> (2012).
17. Muoio, B., Giovannella, L. & Treglia, G. Recent developments of 18F-FET PET in neuro-oncology. *Curr. Med. Chem.* **25**, 3061–3073. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171123202644> (2018).
18. van de Weijer, T. et al. The use of (18)F-FET-PET-MRI in neuro-oncology: The best of both worlds—a narrative review. *Diagnostics (Basel)* <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051202> (2022).
19. Bertagna, F., B. G. & Giubbini, R. The role of F-18-fluorothymidine PET in oncology. *Clin. Transl. Imaging* **1**, 77–97. <https://doi.org/10.1007/s40336-013-0014-2> (2013).
20. Marafiq, F., Sasikumar, A., Fathallah, W. & Esmail, A. 18F-PSMA 1007 brain PET/CT imaging in glioma recurrence. *Clin. Nucl. Med.* **45**, e61–e62. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002668> (2020).
21. Brighi, C. et al. Comparison between [68Ga]Ga-PSMA-617 and [18F]FET PET as imaging biomarkers in adult recurrent glioblastoma. *Int. J. Mol. Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms242216208> (2023).
22. van Lith, S. A. M. et al. PET imaging and protein expression of prostate-specific membrane antigen in glioblastoma: A multicenter inventory study. *J. Nucl. Med.* **64**, 1526–1531. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.265738> (2023).
23. Muoio, B. et al. Diagnostic accuracy of PET/CT or PET/MRI using PSMA-targeting radiopharmaceuticals in high-grade gliomas: A systematic review and a bivariate meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071665> (2022).
24. Kunikowska, J., Kulinski, R., Muylle, K., Kozlarska, H. & Krolicki, L. 68Ga-prostate-specific membrane antigen-11 PET/CT: A new imaging option for recurrent glioblastoma multiforme?. *Clin. Nucl. Med.* **45**, 11–18. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002806> (2020).
25. Vallejo-Armenta, P. et al. [(99m)Tc]Tc-iPSMA SPECT brain imaging as a potential specific diagnosis of metastatic brain tumors and high-grade gliomas. *Nucl. Med. Biol.* **96–97**, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.02.003> (2021).
26. Weller, M. et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **18**, 170–186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-x> (2021).
27. Cha, S. Update on brain tumor imaging. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **5**, 169–177. <https://doi.org/10.1007/s11910-005-0044-x> (2005).
28. Villanueva-Meyer, J. F., Mabray, M. C. & Cha, S. Current clinical brain tumor imaging. *Neurosurgery* **81**, 397–415. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx103> (2017).
29. Stopa, B. M. et al. Prostate-specific membrane antigen as target for neuroimaging of central nervous system tumors. *Mol. Imaging* **2022**, 5358545. <https://doi.org/10.1155/2022/5358545> (2022).
30. Perntbaler, B., Nazerani Hooshmand, T., Igrac, J., Kvaternik, H. & Aigner, R. M. Oligodendroglioma in 68Ga-PSMA-11 and 18F-Fluciclovine PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* **46**, e231–e232. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003347> (2021).
31. Zhang, X., Yuan, J., Zhou, C. & Fan, W. Diagnose of glioma using 68Ga-PSMA and 18F-FDG PET/MRI. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **51**, 506–508. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyaa109> (2021).
32. Salas Fragoneri, R. A. et al. Prostate-specific membrane antigen-targeted imaging with [18F]DCFPyL in high-grade gliomas. *Clin. Nucl. Med.* **42**, e433–e435. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001769> (2017).
33. Pilati, E. et al. 68Ga-prostate-specific membrane antigen 11 PET/ct detects residual glioblastoma after radical surgery in a patient with synchronous recurrent prostate cancer: A case report. *Clin. Nucl. Med.* **45**, e151–e153. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002884> (2020).
34. Kumar, A. et al. 177Lu-68Ga-psma theranostics in recurrent glioblastoma multiforme: Proof of concept. *Clin. Nucl. Med.* **45**, e512–e513. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003142> (2020).
35. Wernicke, A. G. et al. Prostate-specific membrane antigen as a potential novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **135**, 1486–1489. <https://doi.org/10.5858/arpa.2010-0740-OA> (2011).
36. Holzgreve, A. et al. PSMA expression in glioblastoma as a basis for theranostic approaches: A retrospective, correlational panel study including immunohistochemistry, clinical parameters and PET imaging. *Front. Oncol.* **11**, 646387. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.646387> (2021).
37. Nomura, N. et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer Cell. Int.* **14**, 26. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-14-26> (2014).
38. Mahzouni, P. & Shavakhi, M. Prostate-specific membrane antigen expression in neovasculature of glioblastoma multiforme. *Adv. Biomed. Res.* **8**, 18. <https://doi.org/10.4103/abc.abc.209.18> (2019).
39. Saffar, H., Noohi, M., Tavangar, S. M., Saffar, H. & Azimi, S. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) in brain glioma and its correlation with tumor grade. *Iran. J. Pathol.* **13**, 45–53 (2018).
40. Brown, N. F. et al. Survival outcomes and prognostic factors in glioblastoma. *Cancers (Basel)* <https://doi.org/10.3390/cancers14133161> (2022).
41. Claus, F. R. et al. Survival and low-grade glioma: The emergence of genetic information. *Neurosurg. Focus* **38**, E6. <https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS12367> (2015).
42. Ninatti, G. et al. The prognostic power of [(11)C]methionine PET in IDH-wildtype diffuse gliomas with lower-grade histological features: Venturing beyond WHO classification. *J. Neurooncol.* **164**, 473–481. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04438-9> (2023).

Acknowledgements

We would like to thank Paweł Włodarski, Head of Laboratory of Centre for Preclinical Research, Department of Research Methodology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland for preparing and providing Figure 1.

Author contributions

The study conception and design J. Kunikowska; K. Pelka, L. Królicki and P. Kunert. Material preparation and data collection K. Pelka, K. Koczyk, L. Koperski, T. Dziedzic, A. Nowak, and J. Kunikowska; data analysis were performed by K. Pelka. Graphic illustration K. Pelka and L. Koperski. L. Królicki critically revised the manuscript for intellectual content. The first draft of the manuscript was written by K. Pelka and K. Koczyk and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This work was performed as part of the Project "Predictive values of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin", number 1W13/1/M/MB/N/23, carried out from 2023 to 2024, funded by a subvention for science obtained by the Medical University of Warsaw.

Declarations

Competing interests

JK reports participation on a Data Safety Monitoring Board and Advisory Board from Novartis (personal fees); lecture honoraria from Monrol. The other authors have no competing interests as defined by Nature Research, or other interests that might be perceived to influence the results and/or discussion reported in this paper.

Ethics approval

This study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw (KB/2/A/2018 and KB/177/2021). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. Written informed consent was obtained from all patients. The study has been registered at clinicaltrials.gov (number: NCT05896449) at 09/06/2023.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84036-5>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to K.P.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

© The Author(s) 2024

Podsumowanie

Praca przeglądowa

W pracy przeglądowej przeprowadzono analizę badań skupiających się na ekspresji PSMA zarówno w badaniach PET, jak i barwieniu immunohistochemicznym w różnych rodzajach zmian w mózgowiu. W analizie ponad 90 prac naukowych znalazły się prace dotyczące pierwotnych nowotworów mózgu, zmian przerzutowych oraz zmian nienowotworowych.

W przypadku zmian nowotworowych pochodzenia glejowego, w literaturze dostępne są badania immunohistochemiczne na barwienie PSMA [28], jak i wykorzystanie PSMA w obrazowaniu techniką PET. W pracach zajmujących się IHC stwierdzano barwienie PSMA głównie w kompartmentach naczyń w glejakach wielopostaciowych [29, 30]. Brakuje jednak jednoznacznych danych dotyczących korelacji pomiędzy stwierdzeniem obecności PSMA a rokowaniem [31].

W badaniach PET/CT z PSMA dość dobrze udokumentowano możliwości diagnostyczne w ocenie wznowy guzów pochodzenia glejowego lub progresji do guzów o wyższym stopniu złośliwości [20, 26, 32, 33]. Stwierdzano korelacje pomiędzy gromadzeniem PSMA a stopniem zaawansowania choroby [34, 35]. W ramach diagnostyki pierwotnej znaleziono jedynie kilka prac potwierdzających korelację pomiędzy badaniem PSMA PET/CT, a ostatecznym rozpoznaniem [36-38], opierają się one na małych grupach poddanych analizie, co wymaga dalszej weryfikacji.

Wykonano analizę publikacji dotyczących zmian przerzutowych/naciekowych z innych nowotworów. Badanie PET/CT z PSMA jest najczęściej stosowane w diagnostyce raka prostaty. Szereg opisów przypadków pokazuje zmiany przerzutowe raka prostaty do mózgu, w tym również jako jedyne, bezobjawowe zmiany u pacjenta [39]. W retrospektywnej analizie dotyczącej przerzutów raka prostaty, stwierdzono niewielki odsetek zmian przerzutowych do mózgu wynoszący pomiędzy 0,16% a 0,18%, [40, 41]. Poza rakiem prostaty w literaturze istnieją dowody dotyczące przerzutów z raka płuca [42], raka piersi [43], czerniaka [44], raka nerki [45] czy raka tarczycy [46].

W przypadku zmian nienowotworowych opisano pojedyncze przypadki zwiększonego gromadzenia znacznika w zmianach poudarowych [47-49] – zwykle u pacjentów diagnozowanych w ramach określenia zaawansowania czy wznowy raka prostaty. Stwierdzano

także gromadzenie PSMA w zmianach o pochodzeniu infekcyjnym: w neurocysticerkozie [50] czy gruźlicy mózgu [51].

Podsumowując, w przeglądzie literatury stwierdzono istotne przesłanki dotyczące gromadzenia znacznika w zmianach ogniskowych mózgu, szczególnie pierwotnych guzach pochodzenia glejowego, zwłaszcza bardziej zaawansowanych histologicznie. Jednocześnie stwierdzono, że badania wykonywane były na niewielkich grupach badanych, a autorzy wyciągali wykluczające się wnioski dotyczące wpływu na rokowanie.

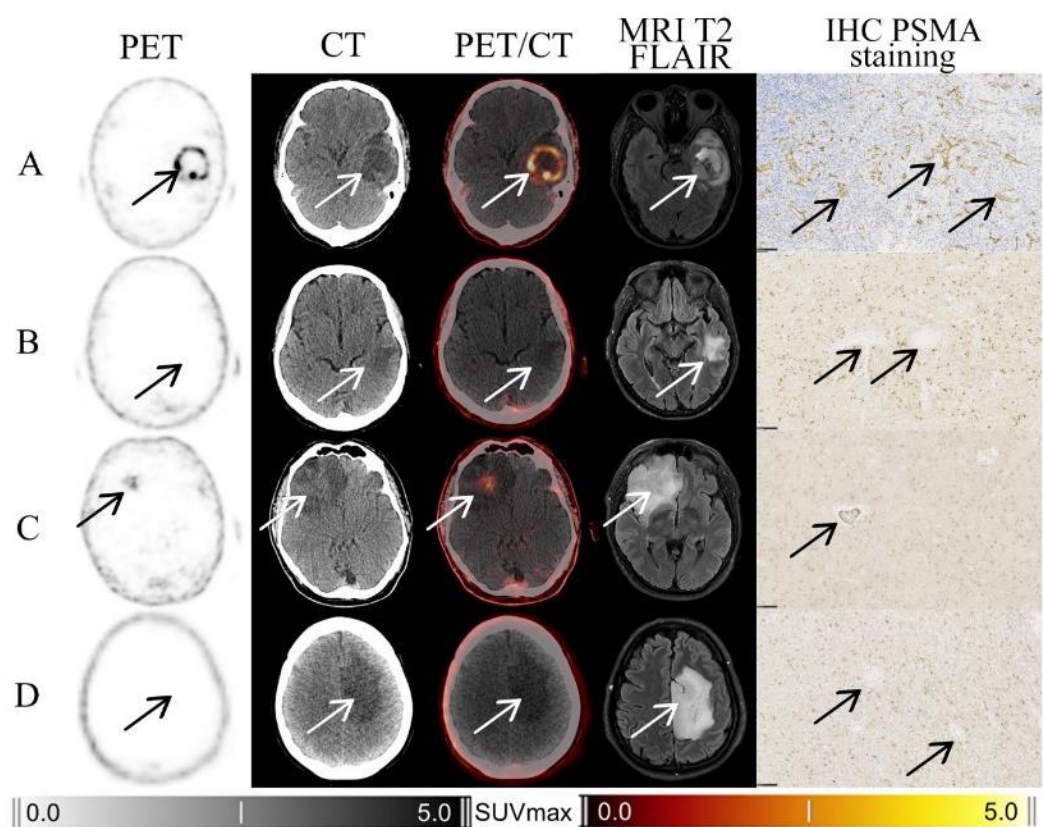
Praca oryginalna

Do prospektywnego badania klinicznego włączono 54 pacjentów, u 49 z nich wykonano operację. U wszystkich pacjentów wykonano przez zabiegiem operacyjnym badanie [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT, nie stwierdzając żadnych skutków ubocznych.

U 44 pacjentów ostatecznie potwierdzono glejaka rozlanego typu dorosłego: 15 przypadków gwiaździaka, 15 przypadków oligodendroglejaka oraz 14 przypadków glejaka wielopostaciowego.

U pozostałych 5 operowanych pacjentów stwierdzono: zmianę przerzutową guza płuca (1 pacjent), 1 przypadek guza mózgu o typie diffuse midline glioma oraz inne zmiany nienowotworowe (3 pacjentów).

Przykładowe wyniki badania PET/CT, MRI oraz barwienia immunohistochemicznego zaprezentowano na ryc. 2.



Rycina 2. Przykładowe wyniki pacjentów. PET - pozytonowa tomografia emisyjna, CT - tomografia komputerowa, PET/CT – fuzja obrazów PET i CT, MRI T2 FLAIR - obraz rezonansu magnetycznego T2 zależny w sekwencji FLAIR oraz barwienie immunohistochemiczne IHC dla PSMA.

A - 31-letni mężczyzna z glejakiem IDH-wildtype WHO G4 widoczne jest intensywne gromadzenie $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ w badaniu PET (strzałki) z silnym barwieniem w naczyniach (strzałki) i brakiem barwienia komórek nowotworowych.

B - 71-letnia kobieta z glejakiem IDH-wildtype WHO G4; ostateczna diagnoza została postawiona tylko na podstawie wyniku NGS. W badaniu widoczny brak gromadzenia $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ w widocznej zmianie morfologicznej (strzałki); z widocznym barwieniem w komórkach guza i jego brakiem w naczyniach (strzałki).

C - 34-letni mężczyzna z gwiaździakiem IDH-mutant WHO G4 z gromadzeniem $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ w badaniu PET (strzałki) ze słabym barwieniem w naczyniach (strzałki) i silnym w komórkach tkanki guza.

D - 31-letnia kobieta z gwiaździakiem IDH-mutant WHO G3 - brak gromadzenia $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ w badaniu PET, w widocznej zmianie w badaniu CT (strzałki) z barwieniem o umiarkowanej intensywności w tkance guza i ujemnym barwieniem w naczyniach (strzałki).

Porównanie jakościowych parametrów gromadzenia znacznika w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT.

W ocenie jakościowej stwierdzono zwiększone gromadzenie znacznika w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT u 20 pacjentów: 4 z rozpoznaniem gwiaździaka (WHO G3 – 2; G4 – 2), 5 z rozpoznaniem oligodendroglejaka (WHO G3 – 5) oraz 11 z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego (WHO G4 – 11). Brak gromadzenia znacznika stwierdzono u 24 pacjentów: 11 z rozpoznaniem gwiaździaka (WHO G2 – 8; G3 – 3), 10 z rozpoznaniem oligodendroglejaka (WHO G2 – 8; G3 – 2) oraz 3 z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego (WHO G4 – 3). W analizie porównano wyniki jakościowe do ostatecznego rozpoznania dla różnicowania w grupach: HGG vs LGG, glejaka wielopostaciowego vs inne typy glejaka oraz zaawansowania WHO G4 vs WHO G2 + G3. Określono czułości, swoistości, dodatnią oraz ujemną wartość predykcyjną. Wyniki przedstawiono w tabeli 1 wraz z 95% CI.

Tabela 1 – Wynik analizy jakościowej badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11.

Wynik badania [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT	Czułość [%] (95% CI)	Swoistość [%] (95% CI)	Dodatnia wartość predykcyjna [%] (95% CI)	Ujemna wartość predykcyjna [%] (95% CI)
HGG vs LGG	71,4 (51,3-86,8)	100,0 (79,4-100,0)	100,0 (83,1-100,0)	66,7 (44,7-84,4)
WHO G4 vs G3+G2	81,3 (54,4-96,0)	75,0 (55,1-89,9)	65,0 (40,8-84,6)	87,5 (67,6-97,3)
GBM vs inne	78,5 (49,2-95,3)	70,0 (50,6-85,2)	55,0 (31,5-76,9)	87,5 (67,6-97,3)

Porównanie półilościowych parametrów gromadzenia znacznika w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT.

Przeprowadzono analizę parametrów półilościowych badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT w porównaniu z wynikami badania histopatologicznego. Oceniono następujące parametry: SUVmax, SUVmean, objętość ognisk nowotworu, TBR i TLR. Podobnie jak w ocenie jakościowej, porównywano wartości predykcyjnej dla różnicowania HGG vs LGG, glejaka wielopostaciowego vs inne typy glejaka oraz zaawansowania WHO G4 vs WHO G2 + G3. Dla różnicowania HGG i LGG wyniki były tożsame jak w analizie jakościowej, z uwagi na rozpoznanie HGG u wszystkich pacjentów, u których stwierdzono gromadzenie znacznika. Dla pozostałych grup wyniki analizy półilościowej zadanych parametrów celem określenia czułości i punktu odcięcia zawiera tabela 2. Za najczulszy parametr diagnostyczny uznano TBR z punktem odcięcia 42,2, aczkolwiek nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy poszczególnymi parametrami półilościowymi.

Tabela 2 – Wyniki analizy półilościowej badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11.

Parametr	GBM vs inne	WHO G4 vs G3+G2
	AUC (95% CI; cut-off)	AUC (95% CI; cut-off)
SUVmax	0,79 (0,65–0,94; 4,4)	0,84 (0,70–0,97; 4,4)
SUVmean	0,79 (0,64–0,94; 2,4)	0,83 (0,70–0,96; 2,4)
Objętość ogniska	0,78 (0,63–0,93; 3,3)	0,83 (0,70–0,96; 12,3)
TBR	0,81 (0,66–0,96; 42,2)	0,84 (0,71–0,97; 42,2)
TLR	0,79 (0,64–0,94; 0,8)	0,73 (0,70–0,96; 0,8)

Porównanie gromadzenia znacznika w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT względem wyników barwienia immunohistochemicznego.

Barwienie immunohistochemiczne PSMA przeprowadzono u 39 pacjentów, z uwagi na brak dostatecznej ilości materiału w próbkach od pozostałych pacjentów.

Barwienie immunohistochemiczne stwierdzono w dwóch kompartmentach: w komórkach nowotworowych i w naczyniach krwionośnych. Stwierdzono istotną korelację między oceną jakościową barwienia immunohistochemicznego naczyń PSMA a oceną jakościową [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT ($p < 0,00001$).

W przypadku parametrów półilościowych badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT stwierdzono dodatnią korelację między stopniem wybarwienia naczyń a SUVmax ($p < 0,000001$) oraz ujemną korelację między wybarwieniem w komórkach nowotworowych a SUVmax ($p < 0,001-0,000077$).

Porównanie predykcji rozpoznania wg. badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT względem predykcji rozpoznania wg. badania MRI.

W celu określenia predykcji rozpoznania w badaniach obrazowych, w porównaniu do ostatecznego rozpoznania histopatologicznego, oceniono zgodność względem HGG i LGG.

Badanie MRI wykazało zgodność z ostatecznym rozpoznaniem histopatologicznym u 39 pacjentów (89%). W przypadku pozostałych pacjentów stwierdzono sugestie choroby mniej złośliwej u 2 pacjentów i bardziej złośliwej u 3 pacjentów.

Badanie [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT wykazało zgodność z ostateczną diagnozą u 36 pacjentów (82%). U pozostałych pacjentów stwierdzono sugestię choroby mniej złośliwej. Należy zauważyć, że badanie [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT sugerowało mniej złośliwą chorobę u 3 pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego postawionym jedynie na podstawie testów genetycznych.

Korelacja wyniku badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT z przeżyciem pacjentów i czasem wolnym od progresji w ciągu 2 lat od wykonanej operacji.

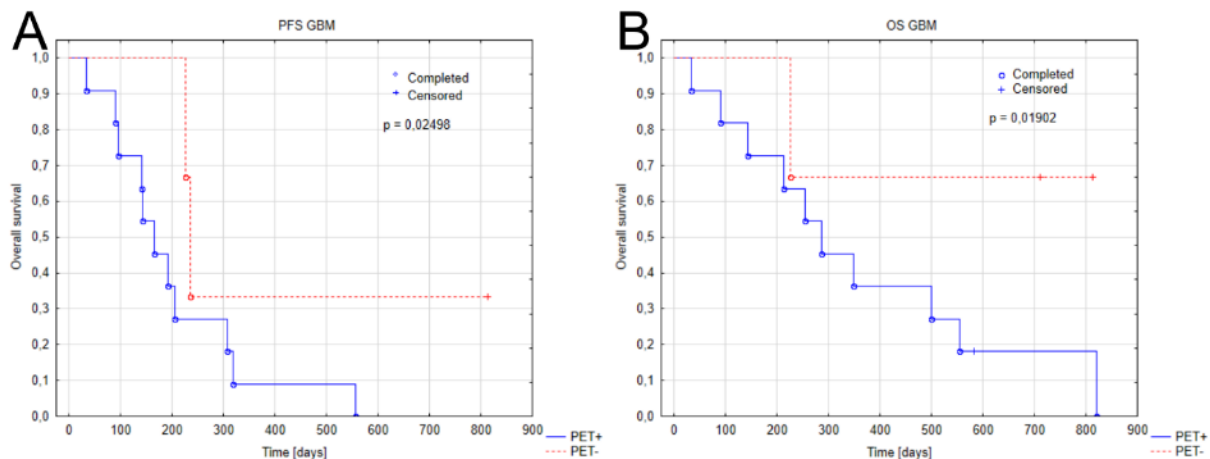
Przeanalizowano czas przeżycia pacjentów i czas wolny od progresji choroby w ciągu co najmniej 2 lat od wykonanej operacji, niezależnie od dalszego postępowania klinicznego,

w porównaniu do jakościowej i ilościowej oceny (parametr TBR) w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT. Wyniki analizowano dla grup jak w przypadku oceny jakościowej badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT.

W przypadku negatywnego wyniku badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT oraz rozpoznania guzów o typie LGG w analizowanym czasie nie osiągnięto mediany czasów wolnych od progresji choroby i przeżycia całkowitego, w analizie poszczególnych krzywych przeżycia nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy tymi grupami.

W przypadku pozytywnego wyniku badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT w ocenie jakościowej, jak i ilościowej, stwierdzono podobne rokowanie jak dla glejaków wielopostaciowych czy HGG. Najgorszym rokowaniem cechowała się grupa glejaka wielopostaciowego z dodatnim wynikiem ilościowym TBR, gdzie mediana czasu wolnego od progresji choroby wynosiła 199 dni (mediana czasu przeżycia całkowitego odpowiednio 318 i 424,5 dni).

W analizie przeżycia zwrócono uwagę na różnice gromadzenia znacznika w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT u pacjentów z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego. Pomimo małej grupy badanej (11 pacjentów z dodatnim wynikiem PET i 3 z negatywnym wynikiem PET), stwierdzono istotne różnice w rokowaniu zarówno pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby jak i czasu przeżycia. Wynik przedstawiono na rycinie 3.



Rycina 3 – Krzywe przeżycia całkowitego i czasu do progresji u pacjentów z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego z dodatnim i negatywnym wynikiem badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11.

Wnioski

W pracy przeglądowej omówiono wykorzystanie PSMA, zarówno w badaniu immunohistochemicznym, jak w badaniach techniki PET. Na podstawie analizy literatury stwierdzono niejednoznaczne dowody dotyczące przydatności badania PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 w diagnostyce pierwotnej guzów mózgu pochodzenia glejowego, co stanowi merytoryczną podstawę do dalszych badań oryginalnych.

W badaniu oryginalnym potwierdzono kliniczną przydatność zastosowania przedoperacyjnego badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT u pacjentów kwalifikowanych do operacji z podejrzeniem guza mózgu pochodzenia glejowego.

1. W ocenie jakościowej badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT w porównaniu do złotego standardu – stwierdzono bardzo wysoką swoistość dla diagnostyki HGG oraz wysoką czułość w diagnostyce glejaka wielopostaciowego i guzów o zawansowaniu w stopniu WHO G4.
2. W ocenie parametrów półilościowych w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT w porównaniu do złotego standardu – potwierdzono możliwość użycia parametrów półilościowej oceny gromadzenia znacznika, za najlepszy parametr wybrano TBR z punktem odcięcia 42,2 cechujący się najwyższą czułością w diagnostyce glejaka wielopostaciowego i guzów o zawansowaniu w stopniu WHO G4.
3. W analizie badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT względem barwienia immunohistochemicznego PSMA w materiale pobranym podczas operacji stwierdzono istotną korelację pomiędzy barwieniem w naczyniach, a wynikiem jakościowym badania PET. Intensywność barwienia pozytywnie korelowała z półilościową oceną SUVmax w badaniu [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT.
4. Predykcja rozpoznania badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT i badania MRI wykazała bardzo podobny wynik – ponad 80% zgodności z ostatecznym rozpoznaniem histopatologicznym w obu badaniach.
5. Wynik badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT korelował z przeżyciem pacjentów i czasem wolnym od progresji w ciągu 2 lat od wykonanej operacji. U pacjentów z pozytywnym wynikiem badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT rokowanie jest istotnie gorsze niż u tych bez gromadzenia znacznika. Zależność ta występuje również w grupie pacjentów z glejakiem wielopostaciowym.

Opinia Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303

Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/...../2021

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 08 listopada 2021 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Prof. dr hab. n. med. Leszek Królicki
Zakład Medycyny Nuklearnej WUM
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: "Ocena guzów mózgu pochodzenia
glejowego za pomocą badania [⁶⁸Ga] Ga-PSMA PET/CT."

- Badanie może być prowadzone wyłącznie w okresie obowiązywania polisy ubezpieczeniowej.

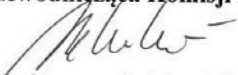
wyraża następującą opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Uwagi Komisji – *verte*

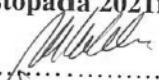
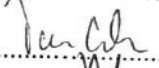
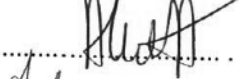
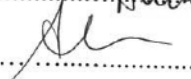

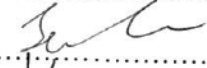
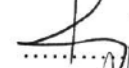

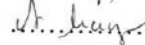

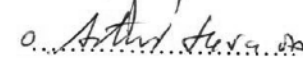
Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić

strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....173..... z dnia 08 listopada 2021r.

1. Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz 
2. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela 
3. Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk 
4. Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak 
5. Dr hab. n.med. Maciej Siński
6. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis 
7. Prof. dr hab.n.med Tomasz Jakimowicz 
8. Dr n. med. Leszek Kraj 
- 9.Mec. Danuta Lewandowska 
10. Dr n .farm. Agata Maciejczyk 
11. Dr hab. n.med. Barbara Grzechocińska 
12. Dr n. med. Artur Hącia OP 
13. Mgr Anna Jasińska

Bibliografia

1. Israeli, R.S., et al., *Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen*. *Cancer Res*, 1993. **53**(2): p. 227-30.
2. Rojas, C., et al., *Kinetics and inhibition of glutamate carboxypeptidase II using a microplate assay*. *Anal Biochem*, 2002. **310**(1): p. 50-4.
3. Mhawech-Fauceglia, P., 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**(4): p. 472-83.
4. Barinka, C., et al., *Identification of the N-glycosylation sites on glutamate carboxypeptidase II necessary for proteolytic activity*. *Protein Sci*, 2004. **13**(6): p. 1627-35.
5. Horoszewicz, J.S., E. Kawinski, and G.P. Murphy, *Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients*. *Anticancer Res*, 1987. **7**(5B): p. 927-35.
6. Farolfi, A., et al., *Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer*. *J Nucl Med*, 2021. **62**(5): p. 596-604.
7. Perera, 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**(4): p. 403-417.
8. Malik, D., et al., *68Ga-Labeled PSMA Uptake in Nonprostatic Malignancies: Has the Time Come to Remove "PS" From PSMA?* *Clin Nucl Med*, 2018. **43**(7): p. 529-532.
9. Evangelista, L., et al., *[(68)Ga]Ga-PSMA Versus [(18)F]PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging of Primary and Recurrent Prostate Cancer. A Systematic Review of the Literature*. *Eur Urol Oncol*, 2022. **5**(3): p. 273-282.
10. Maurin, M., et al., *[(99m)Tc]Tc-PSMA-T4-Novel SPECT Tracer for Metastatic PCa: From Bench to Clinic*. *Molecules*, 2022. **27**(21).
11. Prive, B.M., et al., *(89)Zr-labeled PSMA ligands for pharmacokinetic PET imaging and dosimetry of PSMA-617 and PSMA-I&T: a preclinical evaluation and first in man*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022. **49**(6): p. 2064-2076.
12. Goodenberger, M.L. and R.B. Jenkins, *Genetics of adult glioma*. *Cancer Genet*, 2012. **205**(12): p. 613-21.
13. Komori, T., *Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System*. *Lab Invest*, 2022. **102**(2): p. 126-133.
14. Zhou, Q., et al., *Treatment Response and Prognosis Evaluation in High-Grade Glioma: An Imaging Review Based on MRI*. *J Magn Reson Imaging*, 2022. **56**(2): p. 325-340.

-
15. Treglia, G., et al., *Diagnostic performance of PET/CT with tracers other than F-18-FDG in oncology: an evidence-based review*. Clin Transl Oncol, 2014. **16**(9): p. 770-5.
 16. Mattoli M.V., T.G., Trevisi G., Muoio B., Cason E., *Usefulness of 11C-Methionine Positron Emission Tomography in Differential Diagnosis between Recurrent Tumours and Radiation Necrosis in Patients with Glioma: An Overview*. Open Neurosurg. J., 2012. **5**: p. 8-11.
 17. Muoio, B., L. Giovanella, and G. Treglia, *Recent Developments of 18F-FET PET in Neuro-oncology*. Curr Med Chem, 2018. **25**(26): p. 3061-3073.
 18. van de Weijer, T., et al., *The Use of (18)F-FET-PET-MRI in Neuro-Oncology: The Best of Both Worlds-A Narrative Review*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(5).
 19. van Lith, S.A.M., et al., *PET Imaging and Protein Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Glioblastoma: A Multicenter Inventory Study*. J Nucl Med, 2023. **64**(10): p. 1526-1531.
 20. Kunikowska, J., et al., *Expression of glutamate carboxypeptidase II in the glial tumor recurrence evaluated in vivo using radionuclide imaging*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 652.
 21. Marafi, F., et al., *18F-PSMA 1007 Brain PET/CT Imaging in Glioma Recurrence*. Clin Nucl Med, 2020. **45**(1): p. e61-e62.
 22. Brighi, C., et al., *Comparison between [68Ga]Ga-PSMA-617 and [18F]FET PET as Imaging Biomarkers in Adult Recurrent Glioblastoma*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(22).
 23. Bertagna, F., et al., *Potential of Radiolabeled PSMA PET/CT or PET/MRI Diagnostic Procedures in Gliomas/Glioblastomas*. Curr Radiopharm, 2020. **13**(2): p. 94-98.
 24. Stopa, B.M., et al., *Prostate-Specific Membrane Antigen as Target for Neuroimaging of Central Nervous System Tumors*. Mol Imaging, 2022. **2022**: p. 5358545.
 25. Muoio, B., et al., *Diagnostic Accuracy of PET/CT or PET/MRI Using PSMA-Targeting Radiopharmaceuticals in High-Grade Gliomas: A Systematic Review and a Bivariate Meta-Analysis*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(7).
 26. Kunikowska, J., et al., *68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen-11 PET/CT: A New Imaging Option for Recurrent Glioblastoma Multiforme?* Clin Nucl Med, 2020. **45**(1): p. 11-18.
 27. Bossuyt, P.M., et al., *STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies*. BMJ, 2015. **351**: p. h5527.
 28. Holzgreve, A., et al., *PSMA Expression in Glioblastoma as a Basis for Theranostic Approaches: A Retrospective, Correlational Panel Study Including Immunohistochemistry, Clinical Parameters and PET Imaging*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 646387.

-
29. Wernicke, A.G., et al., *Prostate-specific membrane antigen as a potential novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme*. Arch Pathol Lab Med, 2011. **135**(11): p. 1486-9.
 30. Mahzouni, P. and M. Shavakhi, *Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Neovasculature of Glioblastoma Multiforme*. Adv Biomed Res, 2019. **8**: p. 18.
 31. Yuile, A., et al., *PSMA Expression Correlates with Improved Overall Survival and VEGF Expression in Glioblastoma*. Biomedicines, 2023. **11**(4).
 32. Kumar, A., et al., *Ga-68 PSMA PET/CT in recurrent high-grade gliomas: evaluating PSMA expression in vivo*. Neuroradiology, 2022. **64**(5): p. 969-979.
 33. Sasikumar, A., et al., *Diagnostic Value of 68Ga PSMA-11 PET/CT Imaging of Brain Tumors-Preliminary Analysis*. Clin Nucl Med, 2017. **42**(1): p. e41-e48.
 34. Saffar, H., et al., *Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) in Brain Glioma and its Correlation with Tumor Grade*. Iran J Pathol, 2018. **13**(1): p. 45-53.
 35. Schwenck, J., et al., *In vivo visualization of prostate-specific membrane antigen in glioblastoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(1): p. 170-1.
 36. Akgun, E., et al., *(68)Ga PSMA PET/MR in the differentiation of low and high grade gliomas: Is (68)Ga PSMA PET/MRI useful to detect brain gliomas?* Eur J Radiol, 2020. **130**: p. 109199.
 37. Verma, P., et al., *Differential Uptake of 68Ga-PSMA-HBED-CC (PSMA-11) in Low-Grade Versus High-Grade Gliomas in Treatment-Naive Patients*. Clin Nucl Med, 2019. **44**(5): p. e318-e322.
 38. Vallejo-Armenta, P., et al., *[(99m)Tc]Tc-iPSMA SPECT brain imaging as a potential specific diagnosis of metastatic brain tumors and high-grade gliomas*. Nucl Med Biol, 2021. **96-97**: p. 1-8.
 39. Yin, C., et al., *Asymptomatic Prostate Cancer Brain Metastases on 68Ga-PSMA PET/CT*. Clin Nucl Med, 2019. **44**(6): p. e382-e384.
 40. Hatzoglou, V., et al., *Brain metastases from prostate cancer: an 11-year analysis in the MRI era with emphasis on imaging characteristics, incidence, and prognosis*. J Neuroimaging, 2014. **24**(2): p. 161-6.
 41. McBean, R., A. Tatkovic, and D.C. Wong, *Intracranial Metastasis from Prostate Cancer: Investigation, Incidence, and Imaging Findings in a Large Cohort of Australian Men*. J Clin Imaging Sci, 2021. **11**: p. 24.
 42. Pei, Y., et al., *The clinical application of (68)Ga-PSMA PET/CT and regulating mechanism of PSMA expression in patients with brain metastases of lung cancer*. Transl Oncol, 2023. **28**: p. 101616.
 43. Wernicke, A.G., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers*. APMIS, 2014. **122**(6): p. 482-9.

-
44. Hod, N., et al., *Incidental Detection of Malignant Melanoma Brain Recurrence on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT*. Clin Nucl Med, 2020. **45**(11): p. 896-899.
 45. Sadeq, A., et al., *Incremental Value of 18F-PSMA-1007 PET/CT in Detection of Metastatic Renal Cell Carcinoma to the Brain*. Clin Nucl Med, 2022. **47**(7): p. 627-628.
 46. Taywade, S.K., N.A. Damle, and C. Bal, *PSMA Expression in Papillary Thyroid Carcinoma: Opening a New Horizon in Management of Thyroid Cancer?* Clin Nucl Med, 2016. **41**(5): p. e263-5.
 47. Chan, M. and E. Hsiao, *Subacute Cortical Infarct Showing Uptake on 68Ga-PSMA PET/CT*. Clin Nucl Med, 2017. **42**(2): p. 110-111.
 48. Noto, B., et al., *Subacute Stroke Mimicking Cerebral Metastasis in 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT*. Clin Nucl Med, 2016. **41**(10): p. e449-51.
 49. Oh, G. and K. Miles, *Subacute Cerebellar Infarction With Uptake on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT*. Clin Nucl Med, 2018. **43**(2): p. 134-135.
 50. Vadi, S.K., et al., *68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Neurocysticercosis Lesions in a Patient With Prostate Carcinoma*. Clin Nucl Med, 2018. **43**(4): p. e122-e124.
 51. Wong, V.C.K., et al., *68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake in Cerebral Tuberculosis*. Clin Nucl Med, 2020. **45**(3): p. 238-240.

Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji.

Wormian 15.01.2025
(miejsowość, data)

.....Kacper Pełka.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Prostate-specific membrane antigen expression in intracranial lesions - a review of the primary, metastatic, and nonneoplastic lesions .” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów naukowych, zebranie danych naukowych, napisanie pierwszej wersji manuskryptu oraz przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 75 %.

Wkład Kacpra Pełki w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów naukowych, zebranie danych naukowych, napisanie pierwszej wersji manuskryptu oraz przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Kacpra Pełki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.01.2025 r.
(miejsowość, data)

.....Aleksandra Bodys-Pelka.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Prostate-specific membrane antigen expression in intracranial lesions - a review of the primary, metastatic, and nonneoplastic lesions .” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie materiałów naukowych, zebranie danych naukowych, napisanie pierwszej wersji manuskryptu oraz przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20 %.

Wkład Kacpra Pelki w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów naukowych, zebranie danych naukowych, napisanie pierwszej wersji manuskryptu oraz przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Kacpra Pelki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Aleksandra Bodys-Pelka

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 15.01.2025
.....
(miejsowość, data)

.....Jolanta Kunikowska.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Prostate-specific membrane antigen expression in intracranial lesions - a review of the primary, metastatic, and nonneoplastic lesions .” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Kacpra Pełki w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

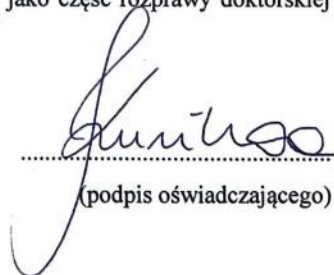
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów naukowych, zebranie danych naukowych, napisanie pierwszej wersji manuskryptu oraz przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Kacpra Pełki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wormian 15.01.2025
(miejsowość, data)

Kacper Pelka
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Imply on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin.” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, analiza danych naukowych, przygotowanie rycin, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 60 %.

Wkład Kacpra Pelki w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, analiza danych naukowych, przygotowanie rycin, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Kacpra Pelki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wronow, 20/01/2025
.....
(miejsowość, data)

Kacper Koczyk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „ImPLY on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin.” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, analiza danych naukowych, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Kacpra Pełki w powstanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, analiza danych naukowych, przygotowanie rycin, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Kacpra Pełki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Włocławek 20.01.2025,
(miejscowość, data)

Arkadiusz Nowak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Imply on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin.” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Kacpra Pelki w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, analiza danych naukowych, przygotowanie rycin, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Kacpra Pelki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Arkadiusz Nowak
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

dr n. med. Arkadiusz Nowak
specjalista neurochirurg
5716233

20/10/2025
.....
(miejsowość, data)

Tomasz Dziedzic
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Imply on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin.” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Kacpra Pełki w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, analiza danych naukowych, przygotowanie rycin, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Kacpra Pełki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.03.2025
(miejsowość, data)

Lukasz Koperski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Imple on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin.” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, przygotowanie rycin, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Kacpra Pełki w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, analiza danych naukowych, przygotowanie rycin, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Kacpra Pełki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....*L. Koperski*.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wawna 15.01.2025
(miejsowość, data)

Leszek Królicki
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Imply on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin.” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, krytyczna analiza pracy i korekta naukowa, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami Wszyscy

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Kacpra Pełki w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, analiza danych naukowych, przygotowanie rycin, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Kacpra Pełki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 20.01.15
(miejsowość, data)

Przemysław Kunert
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Imple on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin.” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Kacpra Pełki w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, analiza danych naukowych, przygotowanie rycin, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Kacpra Pełki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

KIEROWNIK IUMIKI
Oddziału Klinicznego Neurochirurgii
Centralny Szpital Kliniczny UJK WUM
Prof. dr hab. n. med. Przemysław Kunert
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 15.01.2025

.....
(miejsowość, data)

Jolanta Kunikowska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Imply on diagnosis and early prognosis of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with suspected brain tumours of glial origin.” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Kacpra Pełki w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

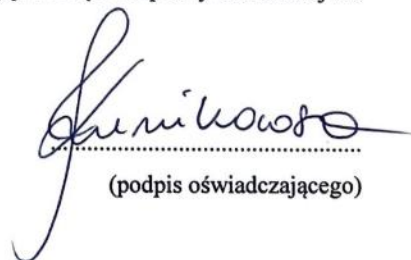
obejmował on: opracowanie i zaplanowanie pracy naukowej, przygotowanie materiałów oraz zebranie danych naukowych, analiza danych naukowych, przygotowanie rycin, napisanie pierwszej wersji manuskryptu, przygotowanie finalnej wersji manuskryptu wraz z uwagami i niezbędnymi poprawkami

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek

Kacpra Pełki

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników