

akceptacja  
Mu

Łódź, 25.04.2025 r.

**prof. dr hab. n. med. Zbigniew Adamczewski**  
**Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej**  
**Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**  
**lek. Kacpra Pelki**

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

**Praca na stopień doktora nauk medycznych wykonana pod kierunkiem**  
**prof. dr hab. n. med. Jolanty Kunikowskiej**

Guzy mózgu pochodzenia glejowego (glejaki) to nowotwory, które rozwijają się z komórek glejowych stanowiących zrąb tkanki mózgowej. Ta niejednorodna grupa nowotworów obejmuje mnogie podtypy o odmiennym obrazie klinicznym, stopniu złośliwości i rokowaniu. Są one najczęstszymi pierwotnymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego – stanowią około 40% guzów pierwotnych mózgu, a wśród nich aż 80% jest złośliwych. Rozpoznanie glejaka o wysokim stopniu złośliwości wiąże się ze złym rokowaniem mimo prowadzonej terapii opierającej się na leczeniu chirurgicznym, a następnie radioterapii i/lub chemioterapii. Z tego powodu guzy te stanowią poważny problem kliniczny. Dokładna diagnoza przedoperacyjna jest konieczna do zaplanowania optymalnej formy terapii. Standardowym badaniem diagnostycznym w tej grupie chorych jest rezonans magnetyczny (MRI), który, pomimo wysokiej rozdzielczości, jest często trudny do jednoznacznej interpretacji. Powoduje to, że część uzyskiwanych wyników nie jest zgodna z ostatecznym rozpoznaniem histopatologicznym. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie nowych metod diagnostycznych.

PSMA (*Prostate Specific Membrane Antigen*) jest białkiem transbłonowym, zaangażowanym w procesie neowaskularyzacji, którego nadekspresja wiąże się ze stopniem zaawansowania i progresją raka gruczołu krokowego. Fakt ten został wykorzystany początkowo w diagnostyce, a następnie w terapii tego nowotworu - stanowiąc kolejny przykład teranostyki w ramach medycyny nuklearnej. Wykorzystując technikę PET/CT, można precyzyjnie określać miejsca zwiększonej ekspresji PSMA - udowodniono między innymi, że to badanie u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego cechuje się najwyższą czułością w przypadku wznowy, jest również konieczne w przypadku kwalifikacji chorych do leczenia z użyciem ligandów PSMA znakowanych izotopami terapeutycznymi.

W ostatnich latach wykryto ekspresję PSMA także w innych nowotworach w tym m.in. agresywnych glejakach, rakach piersi, tarczycy, raku żołądka, jelita grubego, nerki, pęcherza moczowego, czy raka wątrobowokomórkowego. PSMA w obrębie nowotworów innych niż rak prostaty jest obecny na komórkach śródbłonna naczyńniowego patologicznych naczyń tętniczych, a nie bezpośrednio na powierzchni komórek nowotworowych. Dotychczasowe badania wskazują, że ekspresja PSMA jest największa w nowotworach o wysokim stopniu złośliwości. W przypadku badania PET/CT możliwe jest obrazowanie różnych patologicznych zjawisk, których obecność można stwierdzić w guzach mózgu. Dotyczy to m. in: zaburzeń metabolizmu glukozy, transportu aminokwasów czy neowaskularyzacji. Ograniczeniem w użyciu pochodnej glukozy jest wysoki metabolizm prawidłowej tkanki nerwowej. Znaczniki będące pochodnymi aminokwasów cechują się bardzo wysoką czułością w różnicowaniu np. nawrotu względem martwicy popromiennej czy określenia stopnia złośliwości glejaków – jednak z uwagi na skomplikowany proces produkcji i ich bardzo wysoką cenę praktycznie nie są stosowane w rutynowej diagnostyce.

W tej sytuacji badanie PSMA-PET/CT może być kluczowym uzupełnieniem w diagnostyce glejaków, szczególnie w sytuacjach niejednoznacznych, nawrotowych i przy planowaniu leczenia.

Założeniem pracy Doktoranta jest ocena przydatności badania PSMA PET/CT w diagnostyce przedoperacyjnej zmian w mózgowiu oraz ocenie charakteru innych zmian w mózgu o zwiększonej ekspresji PSMA. Znajomość czynników mogących mieć wpływ na decyzje lecznicze jest kluczowa - w efekcie pozwala na personalizację terapii w tej grupie chorych.

Ze względu na powyższe, podjęta przez doktoranta tematyka jest w pełni uzasadniona, a wyniki jego analizy mogą pomóc w zdefiniowaniu optymalnego postępowania u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem guza mózgu pochodzenia glejowego.

Przedłożoną do oceny rozprawę na stopień naukowy doktora nauk medycznych tworzy cykl publikacji, w którego skład wchodzi dwie prace opublikowane w renomowanych czasopiśmie anglojęzycznych o łącznym współczynniku oddziaływania  $IF = 4,4$  ( $MEiN = 210$  pkt.). Prezentowane publikacje tworzą spójną tematycznie całość, a w każdej z nich Doktorant jest pierwszym autorem.

Najważniejszymi wnioskami prezentowanymi w rozprawie doktorskiej, będącymi przede wszystkim rozwinięciem konkluzji pracy oryginalnej, są następujące stwierdzenia:

1. W ocenie jakościowej badania [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 PET/CT w porównaniu do wyniku badania histopatologicznego (złotego standardu) – stwierdzono bardzo wysoką swoistość dla diagnostyki guzów o wysokim stopniu złośliwości (*High grade gliomas* - HGG) oraz wysoką czułość w diagnostyce glejaka wielopostaciowego i guzów o zawansowaniu w stopniu WHO G4.
2. W ocenie parametrów półilościowych w badaniu [ $^{68}\text{Ga}$ ]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 [ $^{68}\text{Ga}$ ]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 [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 PET/CT.
4. Predykcja rozpoznania badania [ $^{68}\text{Ga}$ ]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 [ $^{68}\text{Ga}$ ]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 [ $^{68}\text{Ga}$ ]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.

Uzyskane wyniki dostarczają cennych informacji w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem guzów mózgu pochodzenia glejowego. Biorąc pod uwagę znajomość problemu badawczego przez Doktoranta, Recenzent zwraca się z prośbą o omówienie praktycznego wykorzystania pozyskanych wyników.

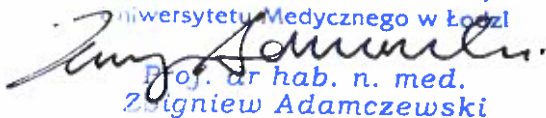
1. Czy według Doktoranta dane te są już wystarczające do aktualizacji/zmian w rekomendacjach i wprowadzenia zaleceń dotyczących diagnostyki i terapii pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem guzów mózgu pochodzenia glejowego.
2. Jeśli tak, to w jaki sposób mogą wpłynąć na praktyczne postępowanie kliniczne w tej grupie chorych.

Podsumowując uważam, że praca jest napisana starannie, choć autor nie ustrzegł się drobnych błędów pisarskich, które nie umniejszają merytorycznej wartości pracy. Z rzeczy najważniejszych sugerowałbym zmianę opisu „rak sutka” na rak piersi jak również zastąpienie określenia „pochodne PSMA” na ligandy PSMA.

W ocenie końcowej uważam, że praca jest samodzielnym dorobkiem Doktoranta oraz dowodzi umiejętności formułowania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia i dyskusji wyników badań oraz ich właściwej interpretacji. Rozprawa doktorska spełnia niniejszym warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

**Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Kacpra Pelki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową oraz istotny aspekt kliniczny wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.**

K I E R O W N I K  
Zakład Medycyny Nuklearnej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
  
Prof. dr hab. n. med.  
Zbigniew Adamczewski