

Chrapko
stzw



UNIwersytet Medyczny
w Lublinie

Dr hab. n. med. Beata E. Chrapko

Lublin, 24.04.2025r.

Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Ocena rozprawy doktorskiej Lek. Kacpra Pełki

**pt.: „Wartości predykcyjne badania [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT
u pacjentów z podejrzeniem guzów mózgu pochodzenia glejowego”**

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

*

Jednym z najpoważniejszych problemów współczesnej onkologii są guzy mózgu, zarówno pierwotne jak i przerzutowe, które niestety wiążą się z bardzo poważnymi rokowaniami dla pacjentów. Odpowiednie leczenie rozpoczyna się od właściwej i odpowiednio szybko postawionej diagnozy, u progu, której stoją badania obrazowe. Badaniami pierwszego wyboru w guzach mózgu są badania rezonansu magnetycznego (MR) oraz tomografia komputerowa (TK). Stosowana od dawna pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z wykorzystaniem MR lub TK – w technice hybrydowej PET/CT lub PET/MR z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków, należy do arsenału badań ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W grę wchodzi dobrze znane, choć coraz słabiej osiągalne w Polsce aminokwasy znakowane fluorem 18 (^{18}F) lub węglem 11 (^{11}C) metionina czy tymidyna. Jednym z bardzo obiecujących radiofarmaceutyków do badania OUN jest dość szeroko dostępny w naszym kraju [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 stosowany w badaniu przeprowadzanym techniką PET/CT. Radiofarmaceutyk ten to ligand łączący się z transbłonową proteiną, stwierdzoną pierwszy raz na komórkach raka gruczołu krokowego, który nazwano specyficznym dla prostaty antygenem błonowym (PSMA, *prostate-specific membrane antigen*). PSMA jest transbłonową glikoproteiną typu II, należącą do rodziny

karboksypeptydaz glutaminianowych II, zwaną także N-acetylo- α -dipeptydazą kwasową I lub hydrolazą kwasu foliowego, wykazującą wysoką ekspresję na powierzchni komórek raka stercza (PCa), przy stosunkowo niskiej ekspresji na prawidłowych komórkach gruczołu krokowego. Dlatego badanie to zalecane jest w diagnostyce PCa w różnych stadiach zaawansowania. Ekspresja PSMA w błonie komórkowej występuje tylko na powierzchni komórek PCa. Natomiast w cytoplazmie komórkowej ekspresja ta jest zwykle mniejszego stopnia i dotyczy zarówno komórek PCa jak też i innych nowotworów. Ekspresja śródbłonkowego PSMA występuje niemal we wszystkich guzach litych związanych z nowotworzeniem naczyń krwionośnych. Podkreślana jest rola PSMA w neoangiogenezie i regulacji czynników wzrostu naczyń (VGF). Podobnie w zapaleniach - neowaskularyzacja powoduje zwiększoną dostępność ligandu PSMA do miejsca zapalenia/zakażenia z powodu wzrostu regionalnego przepływu krwi/przepuszczalności naczyń. W licznych badaniach opisano gromadzenie [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT w różnych guzach litych, w tym również w pierwotnych i przerzutowych guzach mózgu.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Lek. Kacpra Pełki oparta jest na cyklu dwóch publikacji poświęconych tematyce zastosowania badania [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT w diagnostyce guzów mózgu pochodzenia glejowego, zamieszczonych w recenzowanych czasopismach.

Praca została częściowo sfinansowana z Projektu Młodego Badacza pt. „Wartości predykcyjne przedoperacyjnego [^{68}Ga] 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.

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

We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem. Sumarycznie Impact Factor prac włączonych do rozprawy doktorskiej wynosi 4,400 natomiast punktacja MEiN wynosi 210 pkt. Pierwsza z prac, jest pracą przeglądową, druga zaś jest pracą oryginalną.

Dysertacja rozpoczyna się streszczeniem w języku polskim i angielskim, zawiera wstęp, założenia i cele pracy oraz metodologię. Kolejny rozdział stanowią kopie opublikowanych prac, składających się na rozprawę. Dysertację kończy podsumowanie i wnioski oraz wybrane piśmiennictwo. Praca zawiera spis rycin i tabel. Dołączone są również wymagane oświadczenia.

We wstępie Autor przedstawia zastosowanie badania [⁶⁸Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT, omawia klasyfikację guzów pochodzenia glejowego oraz przedstawia ich diagnostykę za pomocą techniki PET/CT i PET/MR, podkreślając zalety wspomnianego badania.

Następnie Autor formułuje założenia i cele pracy.

Założeniem pracy przeglądowej była analiza dostępnej literatury dotyczącej stwierdzanych zmian w mózgu o zwiększonej ekspresji PSMA.

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

Doktorant sformułował 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.

W kolejnym rozdziale „Metodologia” przedstawiony został proces przeszukiwania bazy PubMed oraz sposób doboru publikacji do pracy przeglądowej. W pracy oryginalnej, Doktorant zamieszcza kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badania prospektywnego. Jednym z kryteriów włączenia była obecność zmiany wykrytej w MR z cechami rozrostu glejowego, bez dotychczasowego leczenia i bez innych chorób nowotworowych. Kryteria wyłączenia stanowiły typowe przeciwwskazania do badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT. Następnie Doktorant przedstawia protokół badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT zastosowany u pacjentów włączonych do badania oraz kryteria oceny badania PET, oceny histopatologicznej oraz oceny PFS i OS. W rozdziale tym znajduje się również omówienie zastosowanych metod statystycznych, jak również zgoda Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/177/2021). Następnie Doktorant zamieszcza kopie opublikowanych prac. W rozdziale „Podsumowanie”, Autor omawia pracę przeglądową i oryginalną.

W pracy przeglądowej Doktorant przytacza analizę przeszło 90 pozycji literatury, dotyczących ekspresji PSMA w pierwotnych guzach mózgu, w zmianach przerzutowych oraz zmianach nienowotworowych jak również badań immunohistochemicznych na barwienie PSMA w obrębie zmian nowotworowych pochodzenia glejowego. W odniesieniu do wznowy Doktorant potwierdza istnienie dobrze udokumentowanych dowodów na zależność pomiędzy zaawansowaniem choroby i ekspresją PSMA. Natomiast w ocenie pierwotnej znaleziono jedynie kilka prac przeprowadzonych na małych grupach pacjentów. Przy zmianach przerzutowych ekspresję PSMA wykazują rak prostaty, płuca, piersi, nerki czy tarczycy.

Praca oryginalna, jest jedynym, jak podkreśla Doktorant, badaniem prospektywnym dotyczącym ekspresji PSMA w ocenie stadium zaawansowania guzów pochodzenia glejowego. Do badania włączono 54 pacjentów, u 49 wykonano zabieg operacyjny, przy czym ostateczne rozpoznanie glejaka potwierdzono u 44 pacjentów. W ocenie jakościowej stwierdzono zwiększone gromadzenie radiofarmaceutyku u 20 pacjentów: 4 z rozpoznaniem gwiaździka (WHO G3 – 2; G4 – 2), 5 z rozpoznaniem oligodendroglioma (WHO G3 – 5) oraz 11 z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego (WHO G4 – 11). Brak gromadzenia stwierdzono u 24 pacjentów: 11 z rozpoznaniem gwiaździka (WHO G2 – 8; G3 – 3), 10 z rozpoznaniem oligodendroglioma (WHO G2 – 8; G3 – 2) oraz 3 z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego (WHO G4 – 3). Określono czułości, swoistości, dodatnią oraz ujemną wartość predykcyjną. W ocenie jakościowej badania – stwierdzono bardzo wysoką swoistość dla diagnostyki glejaków o wysokim stopniu złośliwości oraz wysoką czułość w diagnostyce glejaka wielopostaciowego.

Na podstawie przeprowadzonych analiz, Doktorant formułuje wnioski odpowiadające założeniom pracy. W pracy przeglądowej Doktorant omówił wykorzystanie PSMA, zarówno w badaniach immunohistochemicznych, jak w badaniach przeprowadzanych techniką PET. Na podstawie analizy literatury stwierdził niejednoznaczne dowody dotyczące przydatności badania PET/CT z zastosowaniem [⁶⁸Ga] Ga-PSMA-11 w diagnostyce pierwotnej guzów mózgu pochodzenia glejowego, co stanowiło merytoryczną podstawę do dalszych badań oryginalnych.

W pracy oryginalnej Autor potwierdził kliniczną przydatność zastosowania przedoperacyjnego badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT u pacjentów kwalifikowanych do operacji z podejrzeniem guza mózgu pochodzenia glejowego, dodatkowo formułując następujące wnioski:

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 zaawansowaniu 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 [^{68}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}Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT.
4. Predykcja rozpoznania badania [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT i badania MRI wykazała bardzo podobny wynik – ponad 80% zgodności z ostatecznym rozpoznaniem histopatologicznym w obu badaniach.

Wynik badania [^{68}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}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.

W bibliografii liczącej 51 pozycji Doktorant uwzględnił piśmiennictwo naukowe dotyczące omawianego zagadnienia. Dobór piśmiennictwa jest wyczerpujący dla omawianego tematu.

Reasumując, rozprawę doktorską lek. Kacpra Pełki oceniam wysoko. Pomysł pracy jest oryginalny, wykonanie staranne, a wyniki praktycznie istotne, mogą i powinny być wykorzystane w codziennej praktyce. Uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowi wartościowy, oryginalny dorobek naukowy. Doktorant wykazał się znajomością przedmiotu badań, umiejętnością dojrzałego i logicznego rozumowania oraz konsekwencją w realizacji założonego celu.

Oceniając dysertację lek. Kacpra Pełki, podkreślić należy wysiłek włożony w opracowanie tematu, krytyczny stosunek do uzyskanych wyników, dążność do maksymalnego obiektywizmu w ich interpretacji. Doktorant w pełni wykazał umiejętność samodzielnego myślenia, dobre przygotowanie teoretyczne, oparte na znajomości najnowszego piśmiennictwa i celowy dobór właściwych metod badawczych. Wnioski z pracy mają duże znaczenie poznawcze i praktyczne. Autor wykazał, że posiada umiejętność planowania i realizowania badania naukowego

Podsumowując stwierdzam, że założenia i cele badawcze zostały poprawnie postawione, a z przeprowadzonych analiz wynikają sformułowane wyniki.

Analiza wyników, właściwy dobór metodyki badań i metod statystycznych dowodzi dojrzałości naukowej kandydata. Doktorant jest przygotowany do planowania i prowadzenia badań naukowych.

Rozprawa doktorska Lek. Kacpra Pełki spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym wnioskuję do Pani Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Marty Strugi o dopuszczenie rozprawy do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysokie walory poznawcze oraz duże znaczenie praktyczne przeprowadzonych badań, jak również wzorowe opracowanie merytoryczne i edytorskie, zgłaszam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

Z wyrazami szacunku,

A handwritten signature in blue ink, reading "Beate Christoph". The signature is written in a cursive, flowing style.