

akceptuję
Promotor

Dr hab. n. med. Witold Cholewiński
Katedra i Zakład Elektroradiologii
Uniwersytet Medyczny im Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 22.05.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. med. Kacpra Pełki

„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

Diagnostyka guzów mózgu stanowi jedno z większych wyzwań współczesnej neuroonkologii. Guzy te charakteryzują się znaczną heterogennością zarówno pod względem histopatologicznym, jak i molekularnym, co przekłada się na rokowanie i odpowiedź na leczenie. Dokładna ocena charakteru i rozległości zmian przed rozpoczęciem leczenia jest kluczowa dla doboru optymalnej strategii terapeutycznej, rozległości resekcji, a także decyzji dotyczących leczenia skojarzonego.

Pomimo, że złotym standardem w diagnostyce obrazowej guzów mózgu pozostaje rezonans magnetyczny (MRI), który oferuje wysoką rozdzielczość przestrzenną i funkcjonalne techniki dodatkowe (takie jak spektroskopia, perfuzja czy dyfuzja), metoda ma swoje ograniczenia i w wielu przypadkach nie pozwala na jednoznaczne odróżnienie zmian łagodnych od złośliwych,

ani dokładne określenie stopnia złośliwości nowotworu. Interpretacja obrazów MRI w dużej mierze zależy od doświadczenia radiologa, a zmiany po leczeniu mogą imitować wznowę.

W związku z tym, istnieje duże zapotrzebowanie na bardziej swoiste metody obrazowania, które dostarczałyby informacji nie tylko morfologicznych, ale również funkcjonalnych, molekularnych i przez to prognostycznych. Jedną z kluczowych technologii w tym zakresie jest pozytonowa tomografia emisyjna (PET). Podstawowy radiofarmaceutyk stosowany w badaniach PET w onkologii ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) ma istotne ograniczenia w możliwościach obrazowania zmian w CUN.

Alternatywne znaczniki oparte na transporterach aminokwasów ($[^{11}\text{C}]\text{metionina}$, $[^{18}\text{F}]\text{FET}$), również posiadają ograniczenia wynikające głównie z dostępności i kosztów.

W tym kontekście koncepcję wykorzystania badania PSMA-PET/CT opartego na obrazowaniu antygenu błonowego swoistego dla raka prostaty, należy uznać za bardzo interesującą. Radiofarmaceutyk $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$, stosowany dotąd niemal wyłącznie w diagnostyce raka prostaty, okazuje się potencjalnie przydatny w identyfikacji agresywnych guzów mózgu przy relatywnie niskim wychwycie w prawidłowej tkance mózgowej. To może otworzyć nowe możliwości diagnostyczne w przypadkach, gdzie MRI jest niewystarczające lub daje niejednoznaczne wyniki.

Przedstawiona do recenzji praca została przygotowana w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Na osiągnięcie naukowe lekarza Kacpra Pełki, stanowiące podstawę postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, składają się dwie spójne tematycznie i bezpośrednio związane z tematem pracy badawczej publikacje naukowe opublikowane w czasopismach z listy Journal Citation Reports:

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.

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 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga PSMA-11 PET/CT}$ 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

We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem a Jego znaczący udział w publikacjach potwierdzają oświadczenia współautorów. Wartość merytoryczna prac została pozytywnie oceniona przez recenzentów w procesie publikacyjnym uznanych międzynarodowych czasopism naukowych.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 68 stron, z klasycznym podziałem na rozdziały i zawiera kopie wchodzących w skład rozprawy publikacji oraz oświadczenia współautorów publikacji.

Rozprawa doktorska Kacpra Pełki podejmuje istotne i aktualne zagadnienie z pogranicza medycyny nuklearnej i neuroonkologii. Praca łączy w sobie elementy przeglądu literatury oraz oryginalnego badania klinicznego, co czyni ją kompletnym opracowaniem naukowym.

Autor skupia się na potencjale wykorzystania znacznika [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 w obrazowaniu PET/CT u pacjentów z podejrzeniem nowotworów wywodzących się z komórek glejowych. Dotychczasowe doniesienia literaturowe skupiały się głównie na wykorzystaniu tego znacznika w diagnostyce raka prostaty oraz niektórych nawrotów glejaków – niniejsza rozprawa rozszerza ten kontekst o zastosowanie w diagnostyce przed rozpoczęciem leczenia.

Wstęp został opracowany przejrzysto, zawiera wyczerpujące informacje, rzeczowo wprowadzające w temat rozprawy – dowodzi to przemyślanego doboru tematyki, zrozumienia badanego tematu i uzasadnia sformułowanie celów pracy.

Doktorant prawidłowo sformułował cele pracy dzieląc je na oczywisty cel pracy przeglądowej oraz logicznie wynikające z analizy pracy przeglądowej cele pracy oryginalnej.

Główna część pracy doktorskiej składa się z omówienia dwóch spójnych tematycznie publikacji – części poglądowej i oryginalnej.

Praca przeglądowa

Rozdział przeglądowy jest bardzo dobrze przygotowany. Autor wykonał systematyczne zestawienie blisko 100 publikacji, obejmujących zarówno badania oryginalne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, jak i opisy przypadków. Cennym elementem tej części pracy jest krytyczna analiza dotychczasowej wiedzy tj. wskazanie kontrowersji w dotychczasowych doniesieniach, spostrzeżeniu braku perspektywnych badań pierwotnej diagnostyki glejaków z PSMA-PET/CT oraz zwrócenie uwagi na techniczne i ekonomiczne ograniczenia alternatywnych metod obrazowania.

Ta część pracy jednoznacznie wskazuje na lukę badawczą, którą autor podjął się wypełnić.

Praca oryginalna

Celem głównym tej części pracy było określenie przydatności [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT jako narzędzia wspomagającego przedoperacyjną diagnostykę i rokowanie u pacjentów z podejrzeniem glejaka. Szczegółowe cele obejmowały:

- ocenę jakościową i ilościową PET/CT względem złotego standardu (histopatologii),
- porównanie z wynikami MRI,
- korelację z barwieniem immunohistochemicznym PSMA,
- analizę przeżycia i czasu do progresji choroby.

Cele są dobrze sformułowane i logicznie wynikają z analizy literatury dyskutowanej w pracy poglądowej.

Badanie zostało przeprowadzone w sposób prospektywny, jednośrodkowy, zgodnie z wytycznymi STARD. Uczestniczyło w nim 54 pacjentów, z których 49 poddano operacji, a u 44 potwierdzono glejaki rozlane typu dorosłego. To jak dotąd największe badanie oceniające PSMA-PET/CT w pierwotnej diagnostyce glejaków.

Kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno określone i klinicznie uzasadnione. Eliminacja pacjentów z chorobą nowotworową w wywiadzie ogranicza ryzyko błędów diagnostycznych.

Bardzo dokładnie opisano sposób przygotowania znacznika, parametry techniczne badania oraz sposób analizy obrazów. Podkreślić należy profesjonalne podejście do oceny ilościowej (SUVmax, TBR, TLR), jak i jakościowej.

Zastosowane metody (testy chi-kwadrat, AUC, analiza Kaplana-Meiera) są adekwatne. Precyzyjnie dobrano punkt odcięcia dla TBR (42,2) jako najlepszego wskaźnika predykcyjnego glejaka WHO G4.

Badanie potwierdziło istotną korelację pomiędzy barwieniem naczyń PSMA a gromadzeniem znacznika – to dowodzi, że mechanizm wychwytu PSMA dotyczy angiogenezy, co jest biologicznie uzasadnione.

Pacjenci z dodatniwynikiem [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT mieli wyraźnie krótszy czas przeżycia i czas wolny od progresji – nawet w obrębie tej samej klasy WHO. To czyni z badania narzędzie nie tylko diagnostyczne, ale i prognostyczne.

Podsumowując, praca porusza nowatorski temat o istotnym znaczeniu klinicznym, metodologia badania została bardzo dobrze zaplanowana i jest przejrzysta, wyniki zostały klarownie przedstawione i odpowiednio zinterpretowane.

Autor samodzielnie zrealizował badanie kliniczne a praca poza wartością poznawczą ma również wartość praktyczną i może mieć wpływ na przyszłe protokoły diagnostyczne.

Praca oczywiście ma swoje ograniczenia, które w żaden sposób nie wpływają na wartość naukową opracowania a wynikają po części z nowatorskiej tematyki i nielicznych opracowań dostępnych w literaturze tj. badanie jest jednośrodkowe i obejmuje relatywnie niewielką grupę pacjentów, co ogranicza moc statystyczną niektórych analiz oraz nie analizowano wpływu badania na decyzje terapeutyczne, co mogłoby stanowić kolejny krok.

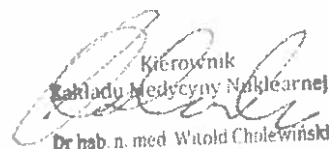
Pomimo drobnych potknięć edytorskich jak nieprawidłowe używanie kropki przy skrótach, niekonsekwentne użycie skrótów czy nieprecyzyjne zwroty („...korelacja wyniku badania PET z PSMA z przeżyciem pacjentów...”), rozprawa została napisana bardzo starannie, językiem naukowym, ale przystępnym. Wyróżnia się klarowną strukturą, poprawnością językową i edytorską. Tabele i ryciny zostały dobrze dobrane i wspomagają interpretację wyników.

Cykl publikacji składający się na osiągnięcia naukowe lek. Kacpra Pałki oceniam bardzo wysoko. Na szczególne uznanie zasługuje podjęcie się bardzo ważnego i nowatorskiego tematu, który ma wielką szansę na dalszy rozwój w przyszłości.

Całość materiału wskazuje na dojrzałość naukową Doktoranta, stanowi kompletny i wartościowy wkład naukowy, dobrze udokumentowany metodologicznie i oparty na oryginalnych danych klinicznych. **Rozprawa doktorska 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 Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uzyskane wyniki badań są bardzo wartościowe i zostały docenione przez komitety redakcyjne renomowanych czasopism zagranicznych. Zakres przeprowadzanej analizy budzi duże uznanie a artykuły mają dużą wartość poznawczą i praktyczną. Doktorant podjął się analizy trudnego i nietypowego problemu klinicznego, co powodowało, że zgromadzenie materiału umożliwiającego przeprowadzenie wartościowej analizy było niełatwe - uzyskane wyniki są szczególnie cenne i zasługują na uznanie. Praca wypełnia istniejącą lukę w wiedzy i wskazuje kierunki dalszych badań. **Wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.**

Kierownik
Zakładu Medycyny Nuklearnej

Dr hab. n. med. Witold Cholewiński