

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 naczyniowego 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}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}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}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.
5. 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.

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 Pełki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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

