



Konkluzja recenzji
fryg...
Złota Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Zakład Badań Biochemicznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Oddział Urologii Ogólnej i Onkologicznej SPWSZ w Szczecinie

dr hab. n. med. Artur Lemiński

Szczecin, dn. 11.06.2025r

Recenzja pracy na stopień doktora lekarza Pawła Szponara pt.: „**Porównanie skuteczności obrazowania wznowy nowotworowej metodami mpMRI i ^{68}Ga -PSMA-617 PET/TK u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego poddanych radykalnej radioterapii**”.

Promotor: **dr hab. n. med. Jan Adamowicz, prof. UMK**

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Piotr Petrasz**

Rak gruczołu krokowego (RGK) stanowi centralny problem w urologii onkologicznej. Globalnie jest drugim, a w populacji polskiej - pierwszym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn. Obserwuje się systematyczny wzrost zapadalności na RGK w naszym kraju, po części wskutek zwiększenia świadomości zdrowotnej mężczyzn oraz popularyzacji badań mających na celu wczesne wykrywanie nowotworów. Trudno przytoczyć domenę diagnostyki i leczenia RGK, w której nie dokonałby się istotny postęp w przeciągu ostatniej dekady. Tym niemniej, wyniki leczenia i statystyki śmiertelności RGK w Polsce nadal ustępują tym, które obserwuje się w krajach Europy zachodniej.

Pierwsze obrazowanie gruczołu krokowego przy zastosowaniu rezonansu magnetycznego (RM) opisano ponad 40 lat temu. Od czasu publikacji Steyna i Smitha z 1982r dokonał się w tym wymiarze rewolucyjny progres technologiczny: opracowano doskonalsze

aparaty z magnesami o sile przekraczającej 3 Tesla, obrazowanie dyfuzji wody, sekwencje dynamiczne z zastosowaniem wzmocnienia kontrastowego i nowoczesne oprogramowanie wspomagające analizę obrazu. W zakresie obrazowania gruczołu krokowego pozwoliło to na wyodrębnienie jego budowy strefowej, a także na powtarzalną identyfikację i ocenę zaawansowania zmian ogniskowych w jego obrębie. Walidacja kliniczna i upowszechnienie wieloparametrycznych badań RM (mpMRI) oraz systemu raportowania PI-RADS (ang. *Prostate Imaging Reporting And Data System*), wprowadziło je na stałe do algorytmów diagnostycznych RGK u pacjentów kwalifikowanych do biopsji oraz u chorych ze wznową biochemiczną nowotworu po leczeniu energią promienistą.

Obrazowanie pozytonową tomografią emisyjną przy pomocy znaczników swoistych dla PSMA (ang. *Prostate Specific Membrane Antigen*) znakowanych ^{68}Ga rozpoczęto w Deutsches Krebsforschungszentrum na Uniwersytecie w Heidelbergu w latach 2012-2013, zaś analizowany w rozprawie znacznik PSMA-617 wszedł do użytku klinicznego dwa lata później. PSMA-617 to uniwersalna cząsteczka, którą można znakować przy pomocy szeregu radionuklidów do zastosowań diagnostycznych (jak w przypadku ^{68}Ga), bądź terapeutycznych (jak w przypadku ^{177}Lu). Wykorzystanie kliniczne ^{177}Lu -PSMA-617 zapoczątkowało teranostykę - nowy rozdział w leczeniu raka gruczołu krokowego o różnych stadiach zaawansowania klinicznego.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska pod tytułem „Porównanie skuteczności obrazowania wznowy nowotworowej metodami mpMRI i ^{68}Ga -PSMA-617 PET/TK u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego poddanych radykalnej radioterapii.” wraz z piśmiennictwem liczy 112 stron. Podzielona jest na klasyczne rozdziały: wstęp, założenia i cele pracy, materiał kliniczny i metodyka pracy, wyniki, dyskusja, wnioski i piśmiennictwo. Oprócz powyższych, autor zawarł dodatkowy rozdział poświęcony ograniczeniom pracy. Dysertacja zawiera dodatkowo: spis tabel i rycin oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Uzupełnieniem tekstu rozprawy jest 9 rycin oraz 4 tabele.

We wstępie, w sposób oszczędny, doktorant omawia epidemiologię RGK, przechodząc bezpośrednio po tym do zagadnień dotyczących leczenia. W sposób szczegółowy przedstawia zastosowanie radioterapii RGK: począwszy od fizycznych podstaw generowania promieniowania w przyspieszaczach i mechanizmów jego oddziaływania na tkanki, poprzez stosowane techniki kształtowania wiązki, sposoby frakcjonowania i zakresy anatomiczne napromieniań, na schematach deprivacji androgenowej (ang. *Androgen Deprivation Therapy*

- ADT) i definicji wznowy biochemicznej kończąc. W kolejnych podrozdziałach wstępu doktorant podejmuje się zestawienia czynników prognostycznych dla wznowy RGK po radioterapii, co pozwala mu na płynne przejście do omówienia będących przedmiotem rozprawy metod diagnostyki obrazowej. Autor zaznajamia czytelnika szczegółowo z obrazowaniem rezonansu magnetycznego, obrazowaniem dyfuzyjnym oraz sekwencjami dynamicznymi, przedstawiając także system raportowania PIRADS i dedykowany obrazowaniu wznowy RGK system PI-RR. Z podobnym znanstwem doktorant omawia molekularne sposoby pozyskiwania obrazów pozytonowej tomografii emisyjnej, skupiając się na roli nadekspresji cząsteczki PSMA na błonach komórkowych raka stercza, dedykowanych niej swoistym radioligandom oraz sposobom detekcji i raportowania wychwytu radionuklidu w tkankach docelowych.

Niedosyt pozostawia brak choćby tabelarycznego wprowadzenia czytelnika w systemy *stagingu* RGK wg klasyfikacji TNM 2018, *gradingu* RGK w skali Gleasona, grup *gradingu* RGK wg ISUP (ang. *International Society of Urological Pathology*), czy też klarownego zestawienia grup ryzyka tego nowotworu wg EAU / d'Amico, które doktorant szeroko przywołuje w tekście rozprawy. Ponadto, we wstępie do pracy poświęconej skuteczności diagnostycznej metod obrazowania nie wprowadzono definicji pojęć kluczowych z punktu widzenia takiego badania: czułości (ang. *sensitivity*) i swoistości (ang. *specificity*). Efektem tego jest nadużywanie terminu „czułość” w tekście pracy, także w miejscach, w których nie jest on stosowany właściwie. Kolejnym mankamentem wstępu jest brak wprowadzenia czytelnika w metody leczenia ratunkowego uwarunkowanego zobrazowaniem wznowy RGK. Dodałoby to kontekstu terapeutycznego i klinicznego uzasadnienia dla badania skuteczności diagnostycznej tych zaawansowanych metod obrazowania w wykrywania nawrotu. We wstępie można odnaleźć ponadto wzajemnie wykluczające się stwierdzenia dotyczące wpływu hipoksji na wrażliwość komórek RGK na promieniowanie: na stronie 16 autor stwierdza: cyt. „... komórki nowotworowe w stanie niedotlenienia wykazują większą wrażliwość na promieniowanie, co poprawia skuteczność radioterapii ...”, by na stronie 18 zaprzeczyć tej tezie cyt. „... komórki w stanie niedotlenienia (hipoksji), które znajdują się w obszarach z ograniczonym dopływem krwi i tlenu. Niedotlenienie zwiększa ich odporność na radioterapię ...”.

Doktorant obrał za temat swojej pracy porównanie skuteczności obrazowania wznowy RGK przy zastosowaniu mpMRI oraz ⁶⁸Ga-PSMA-617 PET/TK. Cele pracy autor uszczegółowił w

4 punktach obejmujących: 1. porównanie skuteczności powyższych metod obrazowania w identyfikacji potencjalnych ognisk wznowy RGK po radioterapii radykalnej w zakresie gruczołu krokowego i regionalnych węzłów chłonnych, 2. określenie czułości obrazowania wznowy RGK po radioterapii w obu technikach, 3. ocenę parametrów kliniczno-patologicznych wpływających na czułość detekcji wznowy przy zastosowaniu tych metod obrazowania oraz 4. porównanie średnic zmian podejrzewanych o wznowę miejscową / węzłową RGK zidentyfikowanych na podstawie obrazowania obiema metodami.

Dążąc do realizacji celów pracy, doktorant zaplanował retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 297 pacjentów spełniających kryteria rozpoznania wznowy biochemicznej RGK po radioterapii radykalnej, u których przeprowadzono badanie mpMRI oraz ^{68}Ga -PSMA-617 PET/TK w jednej z dwóch pracowni: w Klinicznym Zakładzie Medycyny Nuklearnej z pracownią PET/CT Uniwersytetu Zielonogórskiego lub w Zakładzie Radiologii Wielospecjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Gorzowie Wielkopolskim. Charakterystykę kliniczną i podział grupy badanej, schematy przeprowadzonej radioterapii i deprywacji androgenowej, parametry wykonanego obrazowania wznowy, a także rodzaje zaplanowanych analiz statystycznych autor przedstawił w kolejnych podrozdziałach dysertacji. Należy docenić przemyślany dobór analiz mających na celu realizację poszczególnych celów szczegółowych pracy. Wskazuje to dojrzałość w formułowaniu założeń i na kompleksowe podejście do problemu badawczego. Doktorant wzmiankuje, iż każdy z pacjentów wyraził zgodę na udział w badaniu, niemniej w załącznikach nie znalazł się wzór formularza zgody na udział w badaniu, a w treści rozdziału brakuje informacji o zgodzie lub opinii Komisji Bioetycznej UMK w Toruniu. Zwracają również uwagę błędnie naniesione wartości w tabeli 3, gdzie technika radioterapii i wartości podanej dawki napromieniania zostały zamienione w kolumnach dotyczących podgrup o wysokim i niskim ryzyku wznowy wg d'Amico.

Wyniki pracy przedstawione zostały czytelnie i zwięźle, nawiązując do predefiniowanych szczegółowych celów badania oraz zaplanowanych analiz. Zamieszczone w tekście tabele i ryciny w sposób przejrzysty ilustrują wykazane korelacje. Autor wykazał wyższą czułość diagnostyki opartej o ^{68}Ga -PSMA-617 PET/TK nad badaniem mpMRI w diagnostyce obrazowej wznowy miejscowej i węzłowej RGK. Czułość obu metod obrazowania zwiększała się wraz ze wzrostem stężenia PSA, była również wyższa u pacjentów z RGK o wyjściowo

niższym stopniu zróżnicowania. Wykazano także wpływ długości stosowania deprywacji androgenowej (6 miesięcy vs 2-3 lata) na efektywność diagnostyki obrazowej nawrotu. Należy postawić jednak pytanie o analizę wieloczynnikową. Zastosowanie powyższej pomogłoby zrozumieć czy wykazany związek między czasem stosowania ADT a czułością badań obrazowych nie jest kolejnym odzwierciedleniem różnic wynikających ze stosowania odmiennych schematów leczenia w RGK o różnych grupach ryzyka. Ponadto, o czym doktorant wspomina w rozdziale dotyczącym ograniczeń, badanie analizuje czułość metod obrazowania w detekcji wznowy RGK po radioterapii w oderwaniu od ich swoistości, bowiem zidentyfikowane ogniska nie były weryfikowane histopatologicznie.

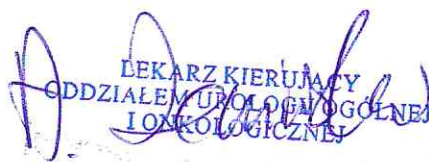
Uzyskane wyniki autor osadza w kontekście danych literaturowych w dogłębnie poprowadzonej i dość rozległej dyskusji, w której odnosi się do kluczowych doniesień literaturowych nawiązujących do tematyki podjętej przez niego w dysertacji. Dyskusja ma wielowątkowy charakter, opiera się o aktualne piśmiennictwo i świadczy o adekwatnym zrozumieniu podjętych przez doktoranta problemów klinicznych.

Z obowiązku recenzenta zmuszony jestem do kolejnych krytycznych uwag.

- W pracy brakuje wykazu zastosowanych skrótów, a w tekście rozprawy skróty pochodzące z języka angielskiego rozwijane są niekonsekwentnie.
- W tekście rozprawy doktorant stosuje nieprecyzyjne skróty myślowe: pisze o „specyficznym wiązaniu PSMA z komórkami nowotworowymi” na stronie 59, „wychwycie znacznika PSMA” na stronie 61, czy „intensywności PSMA” na stronie 69, co może wprowadzać czytelnika w błąd.
- W dyskusji doktorant zawarł rozdział 5.2 dotyczący synergistycznego zastosowania mpMRI oraz ^{68}Ga -PSMA-617 PET/TK w diagnostyce nawrotu RGK po radioterapii, pomimo że synergistyczna efektywność obu metod w detekcji wznowy nie była poddana analizie w ocenianej rozprawie.
- W rozdziale poświęconym ograniczeniom pracy doktorant nadmienia, że w analizach nie wziął pod uwagę parametru jakim jest objętość gruczołu krokowego. Trudno to wytłumaczyć biorąc pod uwagę, że każdy z pacjentów miał wykonane badania mpMRI i PET/TK, w których objętość prostaty jest podana, bądź można ją łatwo obliczyć.

Przytoczone powyżej niedociągnięcia oraz krytyczne uwagi recenzenta jedynie w nieznacznym stopniu umniejszają wartości merytorycznej pracy. Praca, pomimo swoich niedoskonałości, została poświęcona nowoczesnej diagnostyce obrazowej, a badania przeprowadzone prawidłowo na unikatowej kohorcie pacjentów i z zachowaniem odpowiednich metod naukowych. Na uznanie zasługuje fakt uczciwego określenia ograniczeń przeprowadzonego badania, co wskazuje na dojrzałość badawczą autora.

Oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018: „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (tj. Dz.U. 2018 poz. 1668). Pozwalam sobie zatem przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie lekarza Pawła Szponara do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


LEKARZ KIERUJĄCY
ODDZIAŁEM UROLOGII OGÓLNEJ
I ONKOLOGICZNEJ
dr hab. n. med. Artur Lemiński, FEBU