



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Kraków, 1 grudnia 2025 r.

prof. dr hab. med. Piotr L. Chłosta, FEBU, FRCS (Glasg)
Kierownik Katedry i Kliniki Urologii UJ CM

**Recenzja rozprawy doktorskiej Lekarza Łukasz Niedzieli
pt. "Ocena przydatności klinicznej PET/CT PSMA
w przedoperacyjnej ocenie nacieku pozasterczowego
miejscowo zaawansowanego raka prostaty
w korelacji z wynikami histopatologicznymi"**

Rozwój nauk medycznych oraz poprawa stylu i jakości życia w krajach wysoko rozwiniętych leży u podstaw nie tylko przedłużenia życia, ale i poszukiwania nowych czynników prognostycznych wielu chorób o potencjale onkologicznym, możliwości wczesnej diagnostyki oraz leczenia opartych na zdobyczach nauk klinicznych. Pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa z wykorzystaniem antygenu błony komórkowej gruczołu krokowego (PSMA PET/CT) ma istotną wartość kliniczną w przedoperacyjnej ocenie nacieku pozasterczowego (*extraprostatic extension*, EPE) miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, szczególnie w skojarzeniu z multiparametrycznym rezonansem magnetycznym (mpMRI) i w korelacji z wynikami histopatologicznymi. Aktualne dane wskazują, że PSMA PET/CT wykazuje wyższą czułość w wykrywaniu EPE niż mpMRI, przy zachowaniu wysokiej swoistości. W badaniu prospektywnym z 2024 roku wykazano, że 18F-PSMA-1007 PET/CT przewyższa mpMRI w lokalnym stagingu raka stercza, zwłaszcza w detekcji nacieku pozanarządowego co ma bezpośrednie przełożenie na decyzje chirurgiczne, takie jak wybór techniki oszczędzania pęczków naczyniowo - nerwowych czy zakres preparowania marginesów [Mookerji N, Pfanner T, Hui A, et al. *Fluorine-18 Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 PET/CT vs Multiparametric MRI for Locoregional Staging of Prostate Cancer*. *JAMA Oncology*. 2024;10(8):1097-1103.]. Podobne wyniki uzyskano w analizie systematycznej i metaanalizie, gdzie połączenie PSMA PET/CT z

Katedra i Klinika Urologii

PL 30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 25 00, fax +48 12 400 25 17

e-mail: urologia@uj.edu.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
W Krakowie

Wydział Lekarski

MRI zwiększało dokładność oceny miejscowego zaawansowania, a sama PSMA PET/CT była szczególnie przydatna w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych [Mazzone E, Cannoletta D, Quarta L, et al. *Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of the Role of Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for Prostate Cancer Diagnosis and Primary Staging Before Definitive Treatment*. *European Urology*. 2025;87(6):654-671.]. Warto podkreślić, że największą skuteczność w ocenie nacieku pozasterczowego i inwazji pęcherzyków nasiennych uzyskuje się przy zastosowaniu obu metod obrazowania łącznie (PSMA PET/CT + mpMRI), co pozwala na lepszą korelację z histopatologią i precyzyjniejsze planowanie leczenia operacyjnego [Tang Y, Ji X, Lin Q, et al. *Status of F-Psma-1007-Pet/Ct Compared With Multiparametric MRI in Preoperative Evaluation of Prostate Cancer*. *World Journal of Urology*. 2023;41(4):1017-1024.]. Jednak mpMRI nadal charakteryzuje się wyższą swoistością w wykrywaniu EPE, natomiast PSMA PET/CT lepiej identyfikuje mniejsze ogniska i przerzuty do węzłów chłonnych [Yilmaz B, Turkey R, Colakoglu Y, et al. *Comparison of Preoperative Locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and Mp-Mri Results With Postoperative Histopathology of Prostate Cancer*. *The Prostate*. 2019;79(9):1007-1017.]. Największe korzyści z zastosowania pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej z wykorzystaniem antygenu błony komórkowej gruczołu krokowego (PSMA PET/CT) w przedoperacyjnej ocenie nacieku pozasterczowego odnoszą chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem stercza o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku według klasyfikacji NCCN (np. Gleason $\geq 4+3$, ISUP ≥ 3 , PSA >20 ng/ml i/lub kliniczny stopień zaawansowania raka T2c–T3b) oraz mężczyźni z rakiem stercza pośredniego ryzyka, u których podejrzewa się naciek pozasterczowy lub przerzuty do węzłów chłonnych. W tej grupie chorych PSMA PET/CT wykazuje wyższą czułość i swoistość w wykrywaniu nacieku pozasterczowego (extracapsular extension, EPE) oraz przerzutów do węzłów chłonnych w porównaniu z mpMRI, co przekłada się na lepszą korelację z wynikami histopatologicznymi po prostatektomii radykalnej. Szczególnie istotne jest to u tych chorych, u których wynik obrazowania wpłynie na decyzje dotyczące zakresu zabiegu chirurgicznego (np. technika oszczędzania nerwów, zakres limfadenektomii) [Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. *Prostate-Specific Membrane Antigen PET-CT in Patients With High-Risk Prostate Cancer Before Curative-Intent Surgery or Radiotherapy (proPSMA): A Prospective, Randomised, Multicentre Study*. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10231):1208-1216.]. Zgodnie z wytycznymi European Association of Nuclear Medicine oraz Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, PSMA PET/CT jest zalecane do przedoperacyjnego obrazowania u chorych

Katedra i Klinika Urologii

PL 30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 25 00, fax +48 12 400 25 17

e-mail: urologia@uj.edu.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
W Krakowie

Wydział Lekarski

z niekorzystnymi cechami pośredniego i wysokiego ryzyka, ponieważ pozwala na dokładniejsze określenie miejscowego zaawansowania i obecności przerzutów, co ma kluczowe znaczenie dla planowania leczenia.

Biorąc powyższe rozważania pod uwagę z satysfakcją stwierdzam, że wybór tematu rozprawy doktorskiej Lek. Łukasza Niedzieli został dokonany nie tylko zgodnie z aktualnym stanem wiedzy - dotyczącym znaczenia i wartości najnowszych metod obrazowania u chorych na raka stercza, ale przede wszystkim dlatego, że jest w pełni nowatorski oraz całkowicie uzasadniony zarówno z punktu naukowego jak i praktycznego. Temat pracy jest aktualny, dobrze uzasadniony i klinicznie relewantny, a sformułowane cele badawcze odpowiadają realnym potrzebom praktyki urologicznej, zwłaszcza w kontekście kwalifikacji do leczenia operacyjnego metodą radykalnej prostatektomii oraz planowania przed operacją techniki oszczędzającej pęczki naczyniowo-nerwowe.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Kol. Łukasza Niedzieli pt. „Ocena przydatności klinicznej PET/CT PSMA w przedoperacyjnej ocenie nacieku pozasterczowego miejscowo zaawansowanego raka prostaty w korelacji z wynikami histopatologicznymi” liczy 119 stron maszynopisu, na który składa się sześć rozdziałów. Wprowadzenie do dysertacji podrozdziałów, pierwszego i drugiego rzędu, a nawet trzeciego (w rozdziale trzecim), czyni dzieło bardzo przejrzystym. Ponadto, rozprawa zawiera suplementy pod postacią wykazu zastosowanych skrótów, wykazu tabel, wykazu rycin, oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Piśmiennictwo, wykorzystane w całości, zawiera pozycje naukowe autorów zarówno polskich jak i zagranicznych. W pracy zamieszczono pięć barwnych rycin doskonałej jakości oraz piętnaście tabel. Układ dysertacji jest klasyczny, zgodny z najlepszymi, akademickimi tradycjami pisanie i publikowania rozpraw doktorskich. Podstawowymi rozdziałami są wstęp, cele pracy i hipoteza badawcza, materiał i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski. Niektóre z rozdziałów (wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki oraz dyskusja) zostały rozbudowane o podrozdziały, co czyni je bardzo czytelnymi.

“Wstęp”, rozpoczyna Autor przedstawieniem podstawowych wiadomości o raku gruczołu krokowego, jego epidemiologii, patomorfologii, klasyfikacji z uwzględnieniem czynników progresji i elementów diagnostyki chorych. Następnie, dość szeroko opisuje znaczenie badań obrazowych w ocenie zaawansowania miejscowego, rolę nomogramów klinicznych, podstawy histopatologicznego rozpoznania EPE i SVI, aktualne strategie leczenia miejscowo zaawansowanego raka prostaty, oraz podstawy fizyczne i kliniczne badania PET/CT PSMA oraz obowiązujące zalecenia EAU. Część teoretyczna jest kompletna, spójna i napisana poprawnym

Katedra i Klinika Urologii

PL 30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 25 00, fax +48 12 400 25 17

e-mail: urologia@uj.edu.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
W Krakowie

Wydział Lekarski

językiem naukowym, a przytaczane dane literaturowe są aktualne i adekwatne do omawianych zagadnień. Szczególnie pozytywnie należy ocenić rozdziały poświęcone naciekowi pozasterczowemu oraz porównaniu metod obrazowych, które stanowią bezpośrednie przygotowanie do części badawczej pracy. Dlatego, rozdział „Wstęp” można uznać za doskonałe wprowadzenie do istoty i celu badań Doktoranta.

“Cele pracy”, oparte na wiedzy przedstawionej we wstępie oraz wynikające jasno z bieżących oraz przyszłych potrzeb lekarza klinicysty zostały przedstawione w trzech punktach:

- (i) Ocena zdolności dyskryminacyjnej badania PET/CT 18F-PSMA-1007 w przewidywaniu nacieku pozasterczkowego (EPE), nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) oraz stopnia zaawansowania T3 raka prostaty u pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii w odniesieniu do oceny histopatologicznej preparatu po zabiegu.
- (ii) Ocena porównawcza zdolności dyskryminacyjnej klinicznych nomogramów predykcyjnych (tabele Partin, nomogram MSKCC) i metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI) w przewidywaniu nacieku pozasterczkowego (EPE), nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) oraz stopnia zaawansowania T3 raka prostaty, stratyfikowaną według grup ryzyka EAU.
- (iii) Ocena zdolności dyskryminacyjnej metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI i ich kombinacji) w przewidywaniu specyficznego dla strony nacieku pozasterczkowego raka prostaty (side-specific EPE).

Cele pracy zostały sformułowane jasno, precyzyjnie i logicznie, z wyraźnym rozróżnieniem na cel główny i cele cząstkowe. Hipoteza badawcza jest poprawna metodologicznie i możliwa do weryfikacji przy zastosowanych narzędziach badawczych. Cele pozostają w pełnej zgodności z przedstawionym zakresem badań.

“Materiał i Metody” jest rozdziałem w którym Autor szczegółowo informuje o sposobie prowadzenia swoich badań opartych na finalnej analizie 212 chorych operowanych w Świętokrzyskim Centrum Onkologii metodą radykalnej prostatektomii w latach 2018 - 2024, spośród wszystkich 324 mężczyzn początkowo włączonych do badania. Rozdział „Materiał i metody” został przygotowany bardzo rzetelnie. Autor szczegółowo opisuje:

- charakterystykę badanej populacji,
- kryteria włączenia i wyłączenia,
- zastosowane metody obrazowe (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI),
- punkty końcowe badania,
- metody analizy statystycznej, w tym analizę ROC, wyznaczanie punktów odcięcia i klasyfikację dychotomiczną.

Katedra i Klinika Urologii

PL 30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 25 00, fax +48 12 400 25 17

e-mail: urologia@uj.edu.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Wykaz metod statystycznych wraz z przedstawieniem planowanej metodologii obliczeń, kończą ten rozdział. “Materiał i Metody” jest tą częścią dysertacji, w której Autor bardzo dokładnie i wyczerpująco przedstawia przeprowadzone badania naukowe. Na tym etapie Doktorant udowodnił, że znakomicie opanował zasady i technikę przeprowadzania badań eksperymentalnych i że jest w pełni znaczenia tego słowa fachowcem urologiem, dogłębnie rozumiejącym zastosowanie badań klinicznych w szpitalnej praktyce lekarskiej.

Rozdział “Wyniki” jest najważniejszą częścią całego opracowania. Na dwudziestu stronach Autor przedstawia, a także ocenia bardzo skrupulatnie i wyczerpująco wyniki swoich badań, które są dodatkowo ilustrowane dużą ilością czytelnych rycin, tabel, diagramów oraz wyliczeń statystycznych. Dla przejrzystości rozdział ten, został podzielony na cztery podrozdziały. Doktorant, finalnie dokonuje w nich analizy otrzymanych wyników z uwzględnieniem charakterystyki badanej populacji, charakterystyki płatów gruczołu krokowego, oceny zdolności dyskryminacyjnej nomogramów klinicznych (tabele Partina, nomogramu MSKCC) i metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI oraz ich kombinacji) w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego, nacieku pęcherzyków nasiennych i/lub stopnia T3 raka gruczołu krokowego według grup ryzyka EAU

“Dyskusja” jest rozdziałem, w którym Autor dokonuje porównania własnych wyników badań z wynikami innych autorów. Rozdział ten jest podzielony na pięć podrozdziałów, stanowiących logiczne i spójne powiązanie z przedstawionymi wcześniej rezultatami i metodologią badawczą. Dobrze dobrane piśmiennictwo jednoznacznie wskazuje, że Kol. Łukasz Niedziela doskonale opanował warsztat naukowy i jest znakomicie zorientowany w problematyce stanowiącej treść rozprawy doktorskiej. Dyskusja - w pełni kompetentna i dojrzała - świadczy o umiejętności Doktoranta w konfrontowaniu własnych wyników badań z wynikami innych autorów. W tym rozdziale, zostały bardzo szczegółowo uwzględnione wyniki własne Autora oraz dane pochodzące z piśmiennictwa. To kolejna, bardzo wartościowa część rozprawy doktorskiej, raz jeszcze dokumentująca fachowość, wiedzę i możliwości intelektualne Doktoranta. Omówione zostały:

- zalety i ograniczenia PET/CT PSMA i mpMRI,
- potencjalne implikacje kliniczne uzyskanych wyników,
- ograniczenia badania własnego,
- możliwe kierunki dalszych badań.

Dyskusja świadczy o samodzielności naukowej Autora oraz o umiejętności syntetycznego myślenia i interpretacji wyników w szerokim kontekście klinicznym.



UNIwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
W Krakowie

Wydział Lekarski

“Wnioski” w liczbie siedmiu, w całości znajdują uzasadnienie założonych celach pracy, przedstawionych badaniach i analizie ich wyników. Wnioski są sformułowane prawidłowo i zawierają wszystkie ważne dla pracy stwierdzenia. W swojej rozprawie na stopień doktora nauk medycznych Kol. Łukasz Niedziela udowodnił, że: badanie PET/CT 18F-PSMA-1007 jest przydatnym narzędziem predykcji nacieku pozasterebkowego (EPE), nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) oraz stopnia T3 raka prostaty u pacjentów przed leczeniem operacyjnym, ma wyższą zdolność dyskryminacyjną w przewidywaniu EPE, SVI i stopnia T3 raka prostaty w porównaniu z aktualnie stosowanymi metodami ich oceny - mpMRI oraz nomogramami klinicznym. Obiektywnie stwierdza, że dobór chorych według nowych kategorii ryzyka EAU wskazuje jednak grupy mężczyzn (o pośrednim niekorzystnym i wysokim ryzyku), u których mpMRI pozostaje dokładniejszą metodą oceny nacieku pozasterebkowego raka gruczołu krokowego. Ponadto wskazuje, że badania PET/CT 18F-PSMA-1007 i mpMRI skutecznie wykluczają EPE, SVI i stopień T3 raka stercza, a ich kombinacja zwiększa wykrywalność nacieku pozasterebkowego, zapewniając większą dokładność diagnostyczną niż stosowanie tych metod oddzielnie, rozróżnienie ogniskowego i rozległego EPE wpływa na zmianę w zdolności dyskryminacyjnej ocenianych nomogramów klinicznych i metod obrazowych, nomogram MSKCC cechuje się wyższą wartością predykcijną w przewidywaniu EPE i SVI niż tabele Partin’a oraz to, że PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI i ich kombinacja skutecznie wykluczają nacieki pozasterebkowe specyficzne dla strony gruczołu (side-specific EPE). Niska czułość indywidualnych metod wskazuje na potrzebę ich uzupełnienia dodatkowymi parametrami dla poprawy jego wykrywalności.

Nie mam najmniejszej wątpliwości, że tak jasne i logiczne wnioski mogą stanowić podstawę do dalszych badań nad rolą PET/CT PSMA w ocenie miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego.

Rozprawa doktorska lek. Łukasza Niedzieli jest wydana niezwykle starannie, napisana poprawnie pod względem stylistycznym, jest przejrzysta w formie i treści. Jej prawdziwą ozdobą jest ikonografia, która czyni pracę czytelną i łatwą do śledzenia. Rozprawę czyta się z zainteresowaniem tym bardziej, że cel założony przez Doktoranta został w pełni osiągnięty. W tak dobrze napisanej rozprawie, jest wyczuwalna myśl i platforma szczególnego zainteresowania najnowocześniejszą onkologią Promotora rozprawy i jednocześnie Szefa instytucji z której ona pochodzi, prof. dr. hab. med. Stanisława Góździa.

Żadnych merytorycznych uwag krytycznych do pracy nie zgłaszam. Rozprawa jest bardzo wartościowym opracowaniem interesującego wszystkich urologów

Katedra i Klinika Urologii

PL 30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 25 00, fax +48 12 400 25 17

e-mail: urologia@uj.edu.pl, www.cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

problemu znalezienia najlepszych czynników prognostycznych biologii raka stercza za pomocą badań obrazowych. Przedłożona rozprawa doktorska dotyczy zagadnienia o istotnym znaczeniu klinicznym i naukowym, wpisującego się w aktualne trendy rozwoju diagnostyki raka gruczołu krokowego, w szczególności w zakresie zastosowania nowoczesnych metod obrazowania molekularnego. Autor podjął skutecznie zrealizowaną próbę oceny przydatności PET/CT PSMA w przedoperacyjnym wykrywaniu nacieku pozasterczowego (EPE) w korelacji z wynikiem badania histopatologicznego po radykalnej prostatektomii, co stanowi problem nadal nierozstrzygnięty w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych.

Niemniej, zgodnie z zasadami postępowania doktorskiego, recenzent ma obowiązek wskazać również elementy, które mogłyby zostać dopracowane lub rozważone inaczej. Są nimi:

(i) Zakres piśmiennictwa a odniesienia do programu lekowego B.56

W ocenie recenzenta możliwe było zrezygnowanie w części piśmiennictwa z odwołań do programu lekowego B.56, który jest rozwiązaniem kontrowersyjnym, specyficznym wyłącznie dla systemu ochrony zdrowia w Polsce i nie występuje w żadnym innym cywilizowanym kraju. Choć jego przywołanie może mieć pewne znaczenie kontekstowe, nie wnosi ono istotnej wartości naukowej do pracy która może śmiało kandydować do charakteru międzynarodowego, i która jest oparta na danych obrazowych, histopatologicznych i porównaniu metod diagnostycznych. Ograniczenie takich odniesień mogłoby dodatkowo zwiększyć uniwersalny i ponadlokalny charakter rozprawy.

(ii) Struktura i dobór pozycji piśmiennictwa

Piśmiennictwo jest obszerne i w zdecydowanej większości aktualne oraz adekwatne do poruszanej tematyki. Recenzent zwraca jednak uwagę, że w spisie literatury pojawiają się również pozycje książkowe (co prawda, w przeważającej większości dotyczące zastosowania testów statystycznych i grafik do analizy danych). W pracach o wyraźnie kliniczno-badawczym charakterze, opartych na analizie nowoczesnych technik obrazowania i danych ilościowych, wyłączną rolę powinny odgrywać artykuły oryginalne oraz aktualne przeglądy systematyczne publikowane w recenzowanych czasopismach międzynarodowych. Ograniczenie liczby cytowań książek na rzecz publikacji pierwotnych mogłoby dodatkowo wzmocnić naukowy charakter pracy.

W opinii recenzenta, rozprawa doktorska Lek. Łukasz Niedzieli jest dojrzałym, samodzielnym dorobkiem naukowym Doktoranta. Spełnia ona wszystkie kryteria wymagane nie tylko warunkami (sformułowanymi w *art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca*



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce [Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 ze zm]) ale również tradycją akademicką dla rozpraw doktorskich i może stanowić podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyny.

Dlatego, z pełnym przekonaniem zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie Lek. Łukasza Niedzieli do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, ośmielam się złożyć wniosek do Wysokiej Rady Naukowej o wyróżnienie rozprawy z uwagi na jej nowatorski charakter oraz nie budzące najmniejszych wątpliwości cechy użyteczne w praktyce urologicznej.

Grigor Chotler

Katedra i Klinika Urologii

PL 30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 25 00, fax +48 12 400 25 17

e-mail: urologia@uj.edu.pl, www.cm-uj.krakow.pl