

Zielona Góra, 15 listopada 2025 r.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Salagierski
Kierownik Katedry Urologii i Onkologii Urologicznej
Collegium Medicum Uniwersytet Zielonogórski

R e c e n z j a

W postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora lekarzowi
Łukaszowi Niedzieli na podstawie rozprawy doktorskiej:

pt.: „**Ocena przydatności klinicznej PET/CT PSMA w przedoperacyjnej
ocenie nacieku pozasterczowego miejscowo zaawansowanego raka
prostaty w korelacji z wynikami histopatologicznymi**”

Rak gruczołu krokowego jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem i piątą najczęstszą przyczyną zgonów wśród mężczyzn na świecie. W 2022 roku liczba zdiagnozowanych pacjentów wyniosła 1,5 mln i 396 000 zgonów, do 2040 roku obciążenie nowotworami stercza wzrośnie do około 2,4 mln i 712 000 zgonów. Jako główną przyczynę wskazuje się wydłużenie czasu przeżycia i związany z tym proces starzenia się. Współczynniki zapadalności w Europie Środkowo-Wschodniej wahają się od 50,4 do 71,8 na 100 000 mężczyzn, podczas gdy współczynniki umieralności od 10,3 do 14,2 na 100 000. W ciągu ostatnich pięciu lat współczynniki zapadalności w Polsce wzrosły o 10% rocznie, natomiast współczynniki umieralności osiągnęły *plateau* pomimo powszechnie stosowanej oceny stężenia PSA oraz wzrostu liczby zatwierdzonych terapii w leczeniu pierwotnego i przerzutowego raka prostaty. Obecnie w Polsce, rak prostaty stanowi około 19,6% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznanych u mężczyzn. Jednym z największych osiągnięć ostatnich lat w diagnostyce raka stercza było wprowadzenie do praktyki klinicznej badania PET z użyciem radioligandu znakującego antygen błonowy specyficzny dla komórek gruczołu krokowego (Prostate Specific Membrane Antigen, PSMA). Poprawa wykrywalności przerzutów węzłowych i odległych w stosunku do dotychczas używanych konwencjonalnych badań obrazowych doprowadziła do uwzględnienia badania PET/TK PSMA w

zaleceniach dotyczących ich oceny w grupie pacjentów z pośredniego i wysokiego ryzyka według klasyfikacji EAU.

Warto podkreślić znaczenia dysertacji uwzględniając, że w Polsce od 1 stycznia 2026 r. lista wskazań PET/CT PSMA ma zostać rozszerzona przez NFZ o nowe grupy pacjentów z rakiem prostaty: 1) z wysokim ryzykiem przerzutów przed rozpoczęciem leczenia radykalnego (Gleason > 7, PSA >20 ng/ml lub stadium T2c), jeśli wyniki innych badań obrazowych są prawidłowe lub niejednoznaczne, 2) po operacji (prostatektomii), u których dochodzi do tzw. wznowy biochemicznej (PSA > 0,2 ng/ml), 3) po radioterapii, u których stężenie PSA wzrasta powyżej 2 ng/ml względem najniższej wartości (nadir), przy prawidłowych lub niejednoznacznych wynikach innych badań, 4) kwalifikowani do leczenia radioizotopowego z zastosowaniem PSMA znakowanego emiterami promieniowania beta lub alfa. Ten, może zbyt długi jak na recenzję wstęp, ma na celu zwrócenie szczególnej uwagi na istotę tematu, którym postanowił zająć się lekarz Łukasz Niedziela w rozprawie doktorskiej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa pt „**Ocena przydatności klinicznej PET/CT PSMA w przedoperacyjnej ocenie nacieku pozasterczowego miejscowo zaawansowanego raka prostaty w korelacji z wynikami histopatologicznymi**” zawiera bogate, aktualne piśmiennictwo w ilości 186. pozycji. W dysertacji zamieszczono ryciny i tabele, które prawidłowo ilustrują przeprowadzone badania. Praca ma klasyczny układ rozprawy naukowej i składa się z podstawowych rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał, metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo. Na początku rozprawy umieszczono wykaz skrótów, który jest niezbędny dla łatwego rozumienia pracy.

Założeniem i celem pracy jest ocena zdolności dyskryminacyjnej badania PET/CT 18F-PSMA-1007 w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego (EPE), nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) oraz stopnia zaawansowania T3 raka prostaty u pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii w odniesieniu do oceny histopatologicznej preparatu po zabiegu. Bardzo istotnym dodatkowym celem pracy jest ocena zdolności dyskryminacyjnej metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI i ich kombinacji) w przewidywaniu specyficznego dla strony nacieku pozatorebkowego raka prostaty (side-specific EPE).

Według Autora rozprawy, z czym nie do końca się zgadzam, rola PET/CT PSMA w ocenie miejscowego zaawansowania raka prostaty nie została dotychczas określona. Na stronie 24 rozprawy Autor słusznie informuje, że „multiparametryczny rezonans magnetyczny jest aktualnie najbardziej użyteczną metodą oceny stopnia zaawansowania miejscowego raka stercza u pacjentów w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka EAU”. Warto jednak zaznaczyć, że istnieją również prace naukowe i metaanalizy opisujące PET- PSMA jako skuteczne narzędzie w ocenie choroby pT3a/pT3b (Jin i wsp.,

2024). Zastosowanie radioznacznika opartego na fluorze, najczęściej w postaci 18F-PSMA-1007, pozwala na uzyskanie obrazów o wysokiej jakości i rozdzielczości. Izotop fluoru charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania, co ułatwia dystrybucję i logistykę badań. Dodatkową zaletą techniczną jest ograniczone wydalenie radiofarmaceutyku przez drogi moczowe, co umożliwia dokładniejszą ocenę struktur w obrębie miednicy, w tym łoży po prostatektomii. Należy jednak pamiętać, że wychwyt znacznika może pojawiać się także w niektórych zmianach łagodnych, dlatego wynik badania zawsze musi być interpretowany w odniesieniu do całego obrazu klinicznego pacjenta.

Praca doktorska, co istotne, zostało wykonane na dużej istotnej statystycznie grupie chorych (n=212). Ograniczeniem, którego Autor jest świadomy, jest m.in. retrospektywny charakter badania. Zastanawia okres badania 2018-2024, biorąc pod uwagę, że przez pierwsze trzy lata do badania zostało włączonych tylko trzech chorych.

We wstępie Autor przedstawił aktualne wiadomości i poglądy dotyczące nowoczesnej diagnostyki raka gruczoł krokowego. Rozważanie zawarte w tej części pracy oparte są na najnowszych doniesieniach piśmiennictwa i są dobrym wprowadzeniem do przedstawienia celu i zakresu badań nad tym ważnym problemem medycznym w urologii, który nie został dotychczas poruszony przez polskich badaczy. Tym bardziej, należy wyrazić uznanie, że zajął się tym tematem. Zastanawia jednak, że wobec dostępnych informacji, Autor nie opublikował dotychczas wyników swoich badań.

Według mnie, co nie umniejsza w żadnym stopniu jakości prezentowanej pracy, wstęp jest nieco zbyt długi i brakuje w nim niektórych istotnych danych epidemiologicznych- dotyczących najważniejszego z punktu widzenia onkologicznego- aspektu jakim jest czas przeżycia całkowitego (OS) oraz swoistego dla nowotworu stercza (CSS) w zależności od stadium zaawansowania choroby. Autor podkreśla, że pacjenci z rakiem stercza w stadium T3N0M0 wymagają leczenia, gdyż jego niepodjęcie wiąże się z dużą śmiertelnością. Wykazano, że współczynnik 10- i 15-letniej śmiertelności specyficznej dla raka stercza w tej grupie chorych wynosi odpowiednio 28,8% i 35,5%. Naciekanie struktur sąsiadujących, innych niż pęcherzyki nasienne (cecha T4), bez wdrożonej terapii, cechuje się jeszcze gorszym przeżyciem (współczynnik 10 i 15-letniej śmiertelności wynosi odpowiednio 41,3% oraz 49,1%). Niestety, nie podaje informacji dotyczącej CSS i OS u chorych z grup niskiego i pośredniego ryzyka. Te dane są o tyle istotne, że część chorych szczególnie ISUP 1, cT1 nie wymagałaby być może pilnego i kosztownego leczenia operacyjnego. Tym bardziej, że Autor na stronie 51 prezentuje tabelę, w której ok. 120 chorych ocenionych zostało wg TNM jako cT0.

Wyniki badań stanowią najważniejszą i zarazem najciekawszą, ilustrowaną fotografiami, tabelami i rycinami część pracy. Autor potwierdza, że „kombinacja PET/CT 18F-PSMA-1007 i/lub

mpMRI systematycznie zwiększała czułość, przy zachowanej wysokiej swoistości i NPV. Przekładało się to na wyższą dokładność diagnostyczną połączonych metod w wykrywaniu EPE, SVI i T3 (0,77–0,92) oraz osiągany współczynnik kappa (0,50–0,62)". Należy podkreślić, że o ile połączenie obu metod przynosi korzyść diagnostyczną, ograniczeniem pozostaje wzrost kosztów i dostępność do badania PET- PSMA.

W dyskusji Autor wykazał w pełni umiejętność konfrontowania własnych wyników badań. W rozdziale tym zostały szczegółowo opisane i uzasadnione wyniki własne i dane z piśmiennictwa. Dyskusja została przeprowadzona w oparciu o dobrze dobrane i wyważone argumenty, z wyraźną swobodą i poczuciem wartości własnych badań. Warto przytoczyć fragment dyskusji, w którym Autor bardzo sprawnie konfrontuje wyniki badań naukowych z praktyką kliniczną „Wilkins i wsp. przedstawili przegląd badań retrospektywnych analizujących histopatologiczne wyniki RP u mężczyzn z rakiem stercza wysokiego ryzyka, które obejmowały również chorobę miejscowo zaawansowaną. Charakteryzują się one dużym zróżnicowaniem odsetka dodatnich marginesów chirurgicznych (PSM: 27,0–62,7%), nacieku pozasterczowego (pT3a: 52,4–92,2%), nacieku pęcherzyków nasiennych (pT3b: 23,1–83,0%) i zajęcia węzłów chłonnych (pN1: 10,0–20,0%). Porównanie wyników RP między pacjentami z grupy bardzo wysokiego (obejmującego stopień cT3b–4) i wysokiego ryzyka (uwzględniającego cechę cT3a) wg NCCN wykazało różnice w występowaniu PSM (37 vs. 25%), nacieku pozasterczowego (81% vs. 56%) oraz dodatnich węzłów chłonnych (47% vs. 15%). Te znaczące różnice między grupami podkreślają rolę dalszej standaryzacji planowania zakresu resekcji podczas RP w zależności od ryzyka przedoperacyjnego”.

W ostatnim paragrafie lekarz Łukasz Niedziela zwraca uwagę i jest świadomy niewielkich ograniczeń swojej pracy co dodatkowo świadczy o staranności Autora. Mam nadzieję, że powyższa praca będzie kontynuowana, a jej wyniki zostaną opublikowane przynajmniej w krajowym periodyku urologicznym.

Praca odpowiada warunkom stawianym rozprawie na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Dlatego z pełnym przekonaniem stawiam wniosek do Wysokiej Rady Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie lekarza Łukasza Niedzieli do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na nowatorski charakter badań, wnioskuję również o wyróżnienie pracy doktorskiej.

2. Gona 17 - 11 - 2025
D. Szeziel