



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

KLINIKA TRANSPLANTOLOGII, IMMUNOLOGII, NEFROLOGII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

Warszawa, 24.04.2024.

Dr hab. n. med. Mariusz Niemczyk

Klinika Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mjr lek. Adama Daniela Durmy p.t. „Ocena skuteczności leczenia radioligandowego przy użyciu izotopów lutetu-177 oraz itru-90 u chorych na nowotwory neuroendokrynne”

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Pana mjr lek. Adama Durmy została wykonana w Klinice Endokrynologii i Terapii Izotopowej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Promotorem pracy jest Pan płk prof. dr hab. n. med. Marek Saracyn.

Rozprawa doktorska Pana mjr lek. Adama Durmy to praca kliniczna, której głównym celem była ocena skuteczności leczenia chorych na nowotwory neuroendokrynne przy użyciu izotopu lutetu-177 w połączeniu z analogiem somatostatyny – [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE oraz terapii tandemowej przy użyciu mieszanki izotopów lutetu-177 i itru-90 w połączeniu z analogiem somatostatyny – [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE/[⁹⁰Y]Y-DOTA-TATE w polskiej populacji.

Nowotwory neuroendokrynne to rzadkie choroby nowotworowe wywodzące się z tkanki endokrynnej. Zarówno zapadalność, jak i chorobowość związana z tą grupą nowotworów systematycznie wzrasta. Nowotwory te są wybitnie heterogenne, jeśli chodzi o lokalizację ogniska pierwotnego, obraz kliniczny i rokowanie. Fakty te pociągają za sobą trudności diagnostyczne, terapeutyczne i koszty ekonomiczne. Opcje lecznicze obejmują leczenie chirurgiczne

lub małoinwazyjne, terapię długodziałającymi analogami somatostatyny, lub, po potwierdzeniu ekspresji receptorów dla somatostatyny na komórkach nowotworowych - terapię radioligandową, w ramach której wytyczne preferują połączenie lutetu-177 z analogiem somatostatyny, ale postuluje się także alternatywne użycie terapii tandemowej, t.zn. mieszanki izotopów lutetu-177 i itru-90 w połączeniu z analogiem somatostatyny. Należy jednak zaznaczyć, że nie ma jasnych standardów leczenia radioligandowego chorych nie spełniających zarejestrowanych wskazań jedyne go dostępnego na rynku radiofarmaceutyku, ani powtórnego leczenia radioligandowego chorych, który korzystnie zareagowali na I cykl leczenia, jak również nie ustalono miejsca w terapii innych radioizotopów, niż lutet-177 z analogiem somatostatyny. Temat pracy ma zatem duże znaczenie praktyczne i jego wybór jest w pełni uzasadniony.

Rozprawa ma układ nowoczesnej rozprawy doktorskiej, t.zn. składa się z cyklu trzech opublikowanych już, spójnych tematycznie prac, w których mjr lek. Adam Durma jest pierwszym autorem. Chciałbym podkreślić 2 fakty:

1. Wszystkie 3 prace mają charakter artykułów oryginalnych,
2. Wszystkie 3 prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach posiadających punktację Impact Factor, co oznacza, że jakość każdej z tych prac została już uprzednio wysoko oceniona przez recenzentów i redaktorów tych czasopism.

Łączna punktacja Impact Factor przytoczonego cyklu wynosi 10,7, zaś łączna liczba punktów MNiSW 410.

Pierwsza publikacja z cyklu (*Durma AD, Saracyn M, Kołodziej M, Jóźwik-Plebanek K, Dmochowska B, Kapusta W, Żmudzki W, Mróz A, Kos-Kudła B, Kamiński G. Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms and Results of Their Treatment with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE or [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE and [⁹⁰Y]Y-DOTA-TATE—A Six-Year Experience in High-Reference Polish Neuroendocrine Neoplasm Center. Cancers. 2023; 15(22): 5466. IF – 5,2; MEiN – 200 pkt.*) przedstawia wyniki jednoośrodkowej, sześćdziesięciosześcioletniej obserwacji prospektywnej, obejmującej grupę 167 pacjentów. W pracy przedstawiono epidemiologię guzów neuroendokrynnych w populacji polskiej,

jak również wyniki terapii radioligandowej prowadzonej w ośrodku autora. Drugorzędowym celem pracy była ocena oznaczeń chromograniny A jako markera wyników leczenia. Najważniejszym wnioskiem badania, wyciągniętym na podstawie analizy danych 127 pacjentów, którzy przebyli standardową, czyli obejmującą 4 kursy leczenia, terapię radioligandową jest to, że pozwala ona osiągnąć korzyści kliniczne w postaci stabilizacji lub częściowej regresji choroby u 56% pacjentów. Nie wykazano różnic w wynikach odległych pomiędzy monoterapią lutetem-177 w połączeniu z analogiem somatostatyny a terapią tandemową.

Druga z prac włączonych do cyklu (Durma AD, Saracyn M, Kołodziej M, Jóźwik-Plebanek K, Mróz A, Kapusta W, Dmochowska B, Żmudzki W, Kamiński G. *Re-treatment with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE or [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE and [⁹⁰Y]Y-DOTA-TATE of patients with progressive neuroendocrine neoplasm. Nucl. Med. Rev 2023; 26: 143-152. IF – 0,9; MEiN – 70 pkt.) przedstawia wyniki retrospektywnej analizy obejmującej pacjentów z guzami neuroendokrynnymi, którzy otrzymali pozastandardowe, dodatkowe leczenie radioligandowe. Do badania włączono 13 pacjentów. Wykazano, że zaproponowane postępowanie pozwoliło uzyskać stabilizację choroby w niemal 2/3 przypadków przy względnie dobrej tolerancji leczenia. Autorzy konkludują zatem, że dodatkowe leczenie radioligandowe powinno być rozważane jako skuteczna i bezpieczna opcja u pacjentów, którzy dobrze odpowiedzieli na terapię standardową.*

Trzecia z prac w cyklu (Durma AD, Saracyn M, Kołodziej M, Jóźwik-Plebanek K, Dmochowska B, Mróz A, Żmudzki W, Kamiński G. *Radioligand Therapy with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE or [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE and [⁹⁰Y]Y-DOTA-TATE in Patients with Neuroendocrine Neoplasms of Unknown Locations, or Locations Other Than the Midgut and Pancreas as Primaries in a G1, G2 and G3 Grade. Pharmaceuticals (Basel). 2023 Aug 24; 16(9): 1205. IF – 4,6; MEiN – 140 pkt.) przedstawia wyniki analizy efektów leczenia radioligandowego u 51 pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi, którzy nie kwalifikowali się do standardowego leczenia radioligandowego z powodu nieznanego punktu wyjścia nowotworu (n=25), z punktem wyjścia innym, niż wywodzącym się z prajelita śródkiowego (n=21), lub z nowotworem w stopniu zróżnicowania G3 (n=5).*

Korzyści z leczenia radioligandowego wykazano u niemal 90% pacjentów w obserwacji krótkoterminowej oraz u ponad 50% pacjentów w obserwacji trzyletniej.

Na podstawie swoich badań mjr lek. Adam Durma wyciągnął następujące wnioski:

1. Terapia radioligandowa jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia chorych na progresujące nowotwory neuroendokrynne, powodującą stabilizację lub częściową regresję u ponad 90% chorych w ocenie wczesnej oraz u ponad 56% chorych w obserwacji długoterminowej.
2. Chorzy na nowotwór neuroendokrynnny będący w szóstej dekadzie życia, z pierwotną lokalizacją guza w trzustce oraz w stopniu zróżnicowania G2, powinni być kierowani do ośrodka referencyjnego bez zbędnej zwłoki.
3. Powtórne leczenie radioligandowe może być efektywną i bezpieczną opcją terapeutyczną, którą należy rozważyć zwłaszcza u chorych, u których uzyskano dobrą odpowiedź na pierwszy cykl leczenia.
4. Terapia radioligandowa u chorych na nowotwory neuroendokrynne o nieznanym punkcie wyjścia, inny niż wywodzący się z prajelita środkowego oraz zróżnicowany w stopniu G3, tj. poza aktualnymi wskazaniem rejestracyjnymi, może być skuteczna i bezpieczna, zarówno w ocenie wczesnej, jak i długoterminowej.
5. Ocena wpływu rodzaju stosowanego radioizotopu na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych na nowotwory neuroendokrynne wymaga dalszych badań.

Wnioski te są logiczną konsekwencją uzyskanych wyników.

Mocnymi stronami prac mjr lek. Adama Durmy są:

- fakt przedstawienia największej z dotychczas opisanych grup chorych na progresujące nowotwory neuroendokrynne w populacji polskiej,
- dane o skuteczności i bezpieczeństwie terapii radioligandowej u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi, nie spełniających standardowych wskazań do leczenia radioligandowego.

Najważniejszą uwagą krytyczną jest według mnie brak przedstawienia w artykułach włączonych do cyklu kryteriów decydujących o kwalifikacji do leczenia monoterapią lutetem-177 z analogiem somatostatyny lub do leczenia

tandemowego. Uważam, że to ważna informacja, ponieważ trudno jest porównywać dwa rodzaje terapii, jeśli grupy leczone odmiennie nie byłyby porównywalne. Informację o tym, że decydującym kryterium kwalifikacyjnym była wielkość zmian znalazłem na str. 10 rozprawy i to jedynie w odniesieniu do pierwszej z publikacji. Ciekaw jestem zatem, czy te same kryteria kwalifikacyjne obowiązywały podczas kwalifikacji do leczenia u pacjentów włączonych do badań przedstawionych w drugiej i trzeciej publikacji.

Dodatkowo, z obowiązku recenzenta, zwracam uwagę na kilka drobnych niedociągnięć edycyjnych w rozprawie, które w żaden sposób nie umniejszają jej wartości:

1. na stronie 4: brak polskiego rozwinięcia skrótów PET i SRS;
2. na stronie 7, w Tab. 1: „84.4,” zamiast „84,4,”
3. na stronie 8: „⁹⁰Y]Y-DOTAT-TATE,” zamiast „⁹⁰Y]Y-DOTA-TATE.”

Podsumowując, pracę mjr lek. Adama Durmy oceniam jednoznacznie pozytywnie. Wyniki przedstawione przez Pana mjr lek. Adama Durmę uważam za oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Dużym walorem pracy jest ich znaczenie praktyczne.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnioskuję o dopuszczenie mjr lek. Adama Durmy do dalszych części przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi na znaczenie praktyczne pracy i fakt, że wyniki zostały już opublikowane w pismach o zasięgu międzynarodowym, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Dr hab. med. Mariusz Niemczyk
specjalista chorób wewnętrznych,
transplantologii klinicznej i nefrologii

Dr hab. n. med. Mariusz Niemczyk