

Łódź, 22.04.2024 r.

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Adamczewski
Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
mjr. lek. Adama DURMY

pt. „Ocena skuteczności leczenia radioligandowego przy użyciu
izotopów lutetu-177 oraz itru-90 u chorych na nowotwory
neuroendokrynne”

Praca na stopień doktora nauk medycznych wykonana pod kierunkiem
plk prof. dr hab. n. med. Marka Saracyna

Nowotwory neuroendokrynne to rzadka grupa nowotworów występujących w każdej lokalizacji ciała. Cechują się znaczną heterogennością, zarówno pod względem stanu klinicznego chorych jak również odpowiedzi na leczenie. Terapia radioligandowa (RLT) będąca relatywnie nową metodą leczenia, jest stosowana w kolejnych liniach, zazwyczaj w przypadkach nieoperacyjnych lub progresji. Dotychczas nie ustalono jednoznacznych wytycznych dotyczących schematów leczenia metodą RLT.

Ze względu na powyższe zasadne było podjęcie badań przeprowadzonych przez Kandydata dotyczących RLT u chorych na nowotwory neuroendokrynne.

Prace badawcze Doktranta były wynikiem badań przeprowadzonych w Klinice Endokrynologii i Terapii Izotopowej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej przy Wojskowej Izbie Lekarskiej w Warszawie – uchwała nr 154/17 z dnia 15 grudnia 2017 roku.

Przedłożoną do oceny rozprawę na stopień naukowy doktora nauk medycznych tworzy cykl trzech prac oryginalnych opublikowanych w renomowanych czasopismach anglojęzycznych o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 10,7$ ($MEiN = 410$ pkt.). Prezentowane publikacje tworzą spójną tematycznie całość, a w każdej z nich Doktorant jest pierwszym autorem.

Celem głównym badania przeprowadzonego przez Kandydata 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 połączonych z analogiem somatostatyny – [177Lu]Lu-DOTA-TATE/[90Y]Y-DOTAT-TATE w polskiej populacji”, a celami szczegółowymi wymienione poniżej:

1. analiza epidemiologiczna chorych na nowotwory neuroendokrynne;
2. ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia radioligandowego u chorych, u których zastosowano więcej niż jeden standardowy cykl leczenia;
3. ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u chorych, u których leczenie radioligandowe zastosowano w przypadku NEN o nieznanym punkcie wyjścia, innym niż wywodzący się z prajelita środkowego oraz w stopniu zróżnicowania G3, tj. poza aktualnymi wskazaniami rejestracyjnymi jedynego dostępnego na rynku radiofarmaceutyku zawierającego izotop lutetu-177;
4. ocena wpływu rodzaju stosowanego radioizotopu lub mieszanki radioizotopów na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

Najważniejszymi wnioskami prezentowanymi w rozprawie doktorskiej, stanowiącymi jednocześnie konkluzje prac oryginalnych, są następujące stwierdzenia.

- 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) chory na nowotwór neuroendokrynny będący w szóstej dekadzie życia, z pierwotną lokalizacją guza w trzustce oraz w stopniu zróżnicowania G2, powinien być kierowany 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 wskazaniami rejestracyjnymi, może być skuteczna i bezpieczna, zarówno w ocenie wczesnej, jak i długoterminowej;

W przedstawionej pracy doktorskiej Kandydat użył odpowiednich metod i zasad postępowania naukowego, rzetelnie dobrał testy statystyczne, co przełożyło się na właściwą i obiektywną ocenę wyników zaplanowanych badań oraz wyciągnięcie poprawnych wniosków. Prezentowane przez Doktoranta wnioski odpowiadają założonym celom. Dyskusja nad wynikami w każdej z trzech publikacji jest rzetelna, obszerna i wyczerpująca. Wykorzystane w publikacjach zasoby piśmiennictwa są prawidłowe i świadczą o znacznym teoretycznym przygotowaniu Kandydata oraz posiadaniu przez Niego doświadczenia badawczego i umiejętności krytycznej oceny piśmiennictwa naukowego.

Należy zaznaczyć również, iż dobór tematu do badań jest aktualny i zasadny - szczególnie w aspekcie chorych, którzy obecnie nie kwalifikują się do RLT w ramach dostępnych programów lekowych.

W opisywanych pracach nie stwierdziłem błędów. Do dyskusji pozostawił bym jedynie wniosek nr 2, który poza dokładnym dopasowaniem się do jednego z celów szczegółowych, wydaje się jakością odbiegać od pozostałych, poprawnie skonstruowanych wniosków. Wynika to najpewniej z charakteru publikacja nr 1, która była w znacznej części poświęcona epidemiologicznemu aspektowi nowotworów neuroendokrynnych w Polsce i stąd wyciąganie precyzyjnie skonstruowanych wniosków wydaje się trudne. Chciałbym jednak podkreślić, iż wyżej wymieniona uwaga w żaden sposób nie umniejsza wartości naukowej pracy Kandydata, a ma jedynie charakter uzupełniający.

Uzyskane wyniki dostarczają cennych informacji w zakresie leczenia chorych na nowotwory neuroendokrynnie przy użyciu izotopu lutetu-177 lub mieszanki izotopów lutetu-177 i itru-90 połączonych z analogiem somatostatyny. Podsumowanie wiedzy w tym temacie może w sposób istotny wpłynąć na praktyczne postępowanie kliniczne w tej grupie chorych leczonych RLT.

Biorąc pod uwagę znajomość problemu badawczego przez Doktoranta, Recenzent zwraca się z prośbą o omówienie praktycznego wykorzystania pozyskanych wyników.

Czy według Doktoranta dane te są wystarczające do aktualizacji/zmian w rekomendacjach i wprowadzenia zaleceń dotyczących leczenia radioligandowego chorych na nowotwory neuroendokrynnie, a jeśli tak to na czym one powinny polegać?

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).

Jednocześnie należy podkreślić, że prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są częścią dorobku naukowego Doktoranta, na który składa się łącznie 18 prac o współczynniku oddziaływania $IF=55,4$ (MNiSW = 1985 pkt.).

Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Naukowej MIM-PIB o dopuszczenie lekarza Adama DURMY do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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

KIEROWNIK
Zakład Medycyny Nuklearnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi


Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Adamczewski