



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



RECENZJA

Rozprawy doktorskiej **mjr lek. Adam Daniel DURMA**

**Ocena skuteczności leczenia radioligandowego przy użyciu izotopów
lutetu-177 oraz itru-90 u chorych na nowotwory neuroendokrynne**

wykonanej

Pod kierunkiem naukowym Promotora:

plk prof. dr hab. n. med. Marek SARACYN

w

Klinice Endokrynologii i Terapii Izotopowej WIM-PIB w Warszawie

Kierownik Kliniki: plk rez. prof. dr hab. n. med. Grzegorz KAMIŃSKI

Podstawę formalną recenzji stanowi pismo Przewodniczącego Rady Naukowej
Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego z dnia
27.03.2024r.

Nowotwory neuroendokrynne (ang. Neuroendocrine neoplasms – NENs) to rzadka i
wysoce heterogenna grupa nowotworów wywodzących się z tkanki neuroendokrynnej, które
mogą rozwijać się w każdej części ciała. W ostatnich dekadach na całym świecie, w tym w



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



Polsce, wraz z postępowaniem nowoczesnych metod obrazowania i zaawansowanej diagnostyki zaobserwowano istotny wzrost ich występowania. Jedną z linii leczenia jest terapia radioligandowa z użyciem izotopów lutetu-177 i itru-90. W dotychczasowych badaniach terapia ta dowodziła swojej skuteczności, z mniejszą liczbą powikłań i większą tolerancją przez chorych niż w przypadku leczenia systemowego – chemioterapii lub terapii celowanych. Wciąż brak jest w literaturze polskiej danych obejmujących „własne doświadczenia” z zakresu skuteczności terapii RLT oraz prób modyfikacji tej terapii z użyciem terapii tandemowej, czy schematów powtórnego leczenia. Nieustalona też do końca pozostaje kwestia wyboru najbardziej odpowiedniego radioizotopu bądź mieszanek różnych radioizotopów. Stąd stosowanie oraz ocena skuteczności tej terapii wciąż rodzi wiele pytań i wątpliwości, tym bardziej, iż w polskim piśmiennictwie w zasadzie brak jest takich opracowań.

W związku z wysoką heterogennością NENs diagnostyka i terapia są bardzo trudne i skomplikowane, co wymaga wysokiej indywidualizacji terapii.

W świetle tych wstępnych rozważań, należy podkreślić celowość i trafność wyboru tematyki przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez mgr lek. Adama Daniela Durmę prowadzonej pod kierunkiem płk prof. dr hab. n. med. Marka Saracyna.

W swojej dysertacji Autor uwagę skoncentrował na ocenie skuteczności i bezpieczeństwie 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.

Należy podkreślić, iż Doktorant zmierzył się z bardzo trudnym i pracochłonnym tematem, dotychczas rzadko dyskutowanym i omawianym w dostępnej literaturze, zwłaszcza krajowej. Mając na uwadze powyższe dane należy zaznaczyć, iż przedstawiona do recenzji praca ma wysoką wartość merytoryczną i praktyczną.



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



Przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi cykl trzech oryginalnych, spójnych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych w prestiżowych czasopismach (*Cancers*, *Nuclear Medicine Review*, *Pharmaceuticals*), o imponującej wartości IF wynoszącej 10,7 i 410 MEiN, których celem była ocena skuteczności leczenia radioizotopowego NENs.

Cykl ten został opatrzony wstępem, prezentacją koncepcji i celu badań, przedstawieniem wniosków i komentarzem do cyklu publikacji. Charakterystyka grupy badawczej oraz metodyka badań zawarta w tych pracach jest drobiazgową, a wykorzystane metody i narzędzia badawcze odpowiednie do postawionych celów, co wzbogaca i czyni pracę bardziej wszechstronną i interesującą.

O oryginalności pracy własnej świadczy przede wszystkim wąska, specjalistyczna tematyka, duża grupa badana, największa w Polsce oraz długi czas obserwacji, co podkreśla doniosłość przedsięwzięcia i pozwala na bardziej precyzyjne i jednoznaczne wyciąganie wniosków.

Na podkreślenie zasługuje również liczebność uzyskanych wyników oraz przejrzystość a także syntetyczne ich przedstawienie, co ułatwia czytelnikowi ostateczną merytoryczną ocenę tak licznych dokonań i świadczy o dużym nakładzie pracy opisowej i interpretacyjnej Autora. Omawiając wyniki swoich badań w poszczególnych publikacjach Doktorant porównuje je z wynikami i obserwacjami innych autorów zwłaszcza, co pragnę podkreślić, iż publikacji o tej tematyce w zasadzie brak. Całość kończy spis literatury, która została wybrana przez Doktoranta adekwatnie do omawianej tematyki, obejmująca najnowsze pozycje dotyczące omawianych zagadnień.

Wszystkie części stanowią logicznie powiązaną całość i opisują problematykę radioizotopowych terapii guzów neuroendokrynnych.

W pierwszej pracy zatytułowanej *“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”* Doktorant prezentuje i analizuje największą w literaturze polską populację chorych (167 pacjentów) na progresujące nowotwory neuroendokrynnie leczoną radioizotopowo. W publikacji omówiono aspekty epidemiologiczne i dokonano głębokiej



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



charakterystyki grupy badanej. Chorzy Ci byli leczeni przy użyciu [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE lub mieszanek [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE i [^{90}Y]Y-DOTA-TATE przez około 10 miesięcy, a następnie obserwowani przez blisko 3 lata w Klinice Endokrynologii i Terapii Izotopowej WIM-PIB, będącej częścią pierwszego i największego w Polsce Centrum Doskonałości Leczenia Nowotworów Neuroendokrynnych działającego pod patronatem Europejskiego Towarzystwa Nowotworów Neuroendokrynnych (ang. European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS). Należy podkreślić rolę, znaczenie i ogromny prestiż takiego Ośrodka o zasięgu Europejskim.

W drugiej pracy „*Re-treatment with [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE or [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE and [^{90}Y]Y-DOTA-TATE of patients with progressive neuroendocrine neoplasm*” Autor przedstawia korzyści dla chorych wynikające z zastosowania powtórnego cyklu terapii radioligandowej, które obecnie nie jest postępowaniem standardowym. Na podstawie tej analizy Doktorant potwierdził skuteczność kolejnego cyklu leczenia RLT i istotne wydłużenie czasu przeżycia w tej grupie chorych. Zgadzam się z Autorem, iż dla pewnej grupy chorych standardowy jeden czterokursowy cykl może być niewystarczający, a tak zaprojektowana indywidualizacja terapii, może przynieść pewne korzyści. Doktorant jednak słusznie zauważa i podkreśla rolę oraz konieczność dalszych analiz w tym zakresie.

W kolejnej pracy „*Radioligand Therapy with [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE or [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE and [^{90}Y]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*” Doktorant przeanalizował skuteczność leczenia u chorych z NENs o nieznanym punkcie wyjścia, pierwotnej lokalizacji innej niż środkowa część jelita i trzustka oraz w stopniu zróżnicowania G3, którzy obecnie nie są kwalifikowani do terapii zarejestrowanymi radiofarmaceutykami, stwierdzając iż odnieśli oni również korzyści z RLT.

Wnioski z tej pracy mają kluczowe znaczenie z punktu widzenia epidemiologii tj. występowania i rozpowszechnienia NENs, gdyż badaniami objęto największą w dotychczasowej literaturze polską populację chorych na NENs leczonych RLT. Ponadto dokonano dogłębnej analizy roli i znaczenia RLT i powtórnego leczenia radioizotopowego w NENs, a także możliwości takiej terapii u chorych bez wskazań refundacyjnych.



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



W pracy zaprezentowano wykorzystanie RLT w nowej grupie chorych oraz przedstawiono nowy schemat leczenia oraz oceny skuteczności terapii radioizotopowych. W literaturze brak jest ciągle wiarygodnych danych odnośnie leczenia radioizotopowego w NENs poza wskazaniami. Autor zwraca uwagę, iż uzyskane wyniki wskazują na poszerzenie wskazań do RLT. Inną ciekawą obserwacją w tej grupie chorych było pokazanie, iż stężenie chromograniny A w surowicy jest użytecznym laboratoryjnym wskaźnikiem monitorowania efektów leczenia radioizotopowego. Natomiast w żadnej z przeprowadzonych analiz rodzaj zastosowanego radioizotopu nie wpływał na skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

W podsumowaniu cyklu trzech prac, na podstawie poprawnie przygotowanych analiz Autor przedstawił pięć prostych, twardych wniosków, które dokładnie konkludują uzyskane wyniki i potwierdzają skuteczność stosowanej RLT.

W mojej opinii najważniejszy wniosek tej pracy to stwierdzenie, iż terapia radioligandowa jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia chorych na progresujące nowotwory neuroendokrynne, powodującą ich stabilizację lub częściową regresję.

To bardzo ważne spostrzeżenie naukowe ma ogromne znaczenie w aspekcie praktycznym, a mianowicie wyniki tych badań wskazują na konieczność stosowania tej terapii w szerszej grupie chorych, o wyższym stopniu zaawansowania, a powtórne leczenie radioligandowe może być efektywną i bezpieczną opcją terapeutyczną. W mojej opinii takie postępowanie zmienia i modyfikuje przebieg choroby oraz poprawia rokowanie.

Jak słusznie zauważa sam Autor pewnym ograniczeniem badania był fakt, iż część chorych nie ukończyła pełnego cyklu leczenia podstawowego, a część pierwszego lub drugiego cyklu leczenia dodatkowego, co oczywiście wynikało z zaawansowania choroby nowotworowej. Należy podkreślić, iż dodatkowym ograniczeniem był fakt, iż badanie prowadzone było w trakcie pandemii COVID-19, co prawdopodobnie wpłynęło na śmiertelność z przyczyn innych niż bezpośrednio nowotworowe, jak również zmniejszyło liczbę chorych zgłaszających się na wizyty kontrolne (ang. „*follow-up*”). Ograniczeniem był również ustalony w badaniu czas obserwacji oraz brak możliwości dokładnego obliczenia czasu wolnego od progresji oraz całkowitego przeżycia w całej grupie badanej.



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



Mimo że dane te wymagają potwierdzenia na większej grupie chorych, to sugerują jednocześnie konieczność indywidualnego podejścia terapeutycznego w tej grupie chorych.

Pragnę podkreślić, iż takie rekomendacje i tego rodzaju postępowanie terapeutyczne idealnie wpisują się w praktykę kliniczną, dostarczając cennych informacji. Nie mniej ważny wniosek tego cyklu prac dowodzi konieczności istnienia ośrodków referencyjnych, gdzie trafiałoby chorzy z NENs, co poprawia przeżycie i rokowanie tych chorych.

Doktorant słusznie twierdzi, że konieczne są dalsze badania, mające na celu lepsze zrozumienie i poznanie interakcji. Dlatego, warto rozważyć i podkreślić potrzebę wysokiej personalizacji terapii, co możliwe jest w ręku właśnie doświadczonych specjalistów oraz wczesną prewencję i modyfikację przebiegu choroby w tej grupie chorych.

Bez wątpienia mocną stroną prezentowanych badań było przedstawienie największej z dotychczas opisywanych w literaturze polskiej populacji chorych na progresujące nowotwory neuroendokrynne. Badanie trwało blisko 6 lat, a okres obserwacji blisko 3 lata. Brak w dotychczasowej literaturze takiego materiału chorych w tej części Europy. Ponadto, w badaniu wykazano, iż stosowanie RLT u chorych nieobjętych obecnie wskazaniami rejestracyjnymi jedyne go dostępnego na rynku radiofarmaceutyku RLT, terapia powinna być również dostępna, bo to daje istotne korzyści związane z wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby, jak również całkowitej długości ich życia.

Podsumowując, Doktorant w swoich pracach w sposób niezwykle precyzyjny prezentuje nam dane dotyczące wyników i skuteczności leczenia RLT w tej grupie chorych, zwraca uwagę na nowe schematy leczenia, jak również możliwości wykorzystania tej wiedzy w praktyce klinicznej.

Cykl przedstawionych do recenzji publikacji jest twórczo nakreślony, a umiejętność poruszanych zagadnień i swoboda w operowaniu tematem świadczy o bardzo dobrej znajomości przedstawianych problemów z pogranicza endokrynologii i medycyny nuklearnej oraz prawidłowym wykorzystaniu źródeł literaturowych.

Wartym podkreślenia jest niewątpliwie aspekt praktyczny i kliniczny pracy dotyczący leczenia RLT w aspekcie konsekwencji rokowniczych i terapeutycznych.

Z obowiązku recenzenta zastanawiam się tylko nad zachęceniem Doktoranta do próby



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



kontynuacji badań w szerszej grupie chorych oraz nakreślenia zaleceń, rekomendacji postępowania w tej grupie chorych.

Inne drobne uwagi dotyczą tylko nielicznych błędów stylistycznych, które w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy. Recenzent nie znalazł powodu do uwag krytycznych, a przedstawione powyżej zapytania mają jedynie charakter dyskusyjny i nie wpływają w żaden sposób na bardzo wysoką ocenę pracy.

Reasumując pragnę podkreślić, że mjr lek. Adam Daniel Durma w swojej pracy doktorskiej podjął się analizy bardzo interesującego oraz ważnego klinicznie, a wręcz społecznie i epidemiologicznie problemu leczenia pacjentów z NENs. Doktorant w pełni zrealizował postawione wstępnie cele, zastosował odpowiednie metody badawcze, poprawnie przeanalizował uzyskane wyniki i sformułował adekwatne do celów wnioski. Wnioski i obserwacje Doktoranta stanowią użyteczne narzędzie prognostyczno-rokownicze, które w przyszłości powinno być wykorzystywane w procesie diagnostyczno-leczniczym pacjentów z NENs. Wyniki tych badań mogą stanowić podstawę do stworzenia rekomendacji, zaleceń w kierunku wykorzystania optymalnych metod leczenia w tej grupie pacjentów.

W mojej opinii przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mjr lek. Adam Daniel Durma spełnia warunki określone w art. 190 ustawy 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 r. poz. 742 z późn. zm.)". Informuję, że kandydat spełnia kryteria wymagane w przewodzie doktorskim określone przez Radę Naukową WIM-PIB. Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej WIM-PIB wniosek o dopuszczenie mjr lek. Adam Daniel Durma do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionych badań, doniosłość zaprezentowanych wyników, możliwość ich praktycznego wykorzystania oraz ich publikację w prestiżowych czasopismach naukowych, z pełnym przekonaniem i nieukrywaną satysfakcją składam do Wysokiej Rady WIM-PIB wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej autorstwa mjr lek. Adam Daniel Durma.

Agnieszka Zwolak

