



**KATEDRA I KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH I
ENDOKRYNOLOGII
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

KIEROWNIK: prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk

Warszawa, 20.08.2022

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Syguły pt: "Ocena skuteczności konsolidującej bioterapii po zakończonym leczeniu izotopowym, toksyczności tego leczenia, oraz znaczenia chromograniny A jako markera prognostycznego i predykcyjnego nowotworów neuroendokrynych".

Promotor: dr hab. n. med. Daria Handkiewicz-Junak, prof. NIO

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Syguły jest wysoce aktualny problem kliniczny dotyczący leczenia nowotworów neuroendokrynych. Nowotwory neuroendokryne (neuroendocrine neoplasm, NEN) to bardzo niejednorodna grupa guzów cechujących się różnorodnym przebiegiem klinicznym. NEN są guzami wywodzącymi się z rozsianych komórek endokrynych; ok 70% tych nowotworów umiejscowionych jest w obrębie przewodu pokarmowego i ok 30% w płucach. Wyniki dużych, prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych opublikowane w ostatniej dekadzie przyniosły istotne zmiany w leczeniu NEN. Choć leczenie chirurgiczne pozostaje najważniejszym elementem leczenia, to nadal NEN są często rozpoznane w okresie uogólnienia z przerzutami w węzłach chłonnych i wątrobie uniemożliwiając radykalne leczenie. Długodziałające analogi somatostyny (SSA) są często lekami I rzutu stosowanymi w celu stabilizacji choroby nowotworowej u chorych z wysokozróżnicowanym guzami neuroendokrynymi (NET) G1 i części G2 (z Ki67<10%) przewodu pokarmowego (guzy środkowej części prąjelita, trzustki i nieznanego pochodzenia) w okresie uogólnienia. U chorych NET G1 i G2 w

okresie uogólnienia z progresją w trakcie leczenia SSA, można rozważyć terapię radioligandową (RLT, *radioligand therapy*) czyli leczenie znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (nazywaną dotychczas PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*), terapię celowaną czy chemioterapię. Jednakże sekwencja dalszego leczenia jest uzależniona od wielu czynników, m. in od lokalizacji ogniska pierwotnego, stopnia złośliwości histologicznej (*grade*), stopnia zaawansowania, chorób współistniejących i dostępności różnych form terapii. Trwają również intensywne badania w celu poprawy efektywności podstawowych form leczenia. Choć postępowanie w NEN różni się obecnie od roku 2005, kiedy rozpoczęto badanie, to pytanie dotyczące konsolidującego bioterapii po zakończonym leczeniu izotopowym pozostaje jest wciąż aktualne i ważne. Dowodem tego jest opublikowanie wyników tej pracy w prestiżowym czasopiśmie *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (Impact Faktor 2021 =10,057):

- Syguła A, Ledwon A, Hasse-Lazar K, Jurecka-Lubieniecka B, Michalik B, Paliczka-Cieślik E, Zeman M, Chmielik E, Szcasy J, Jarzab B, Handkiewicz-Junak D. In patients with well-differentiated neuroendocrine tumours, there is no apparent benefit of somatostatin analogues after disease control by peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022. doi: 10.1007/s00259-022-05792-y

Rozprawa doktorska jest zredagowana w ogólnie przyjęty sposób; zawiera także 14 tabel i 5 rycin, alfabetyczny spis używanych w tekście skrótów oraz anglojęzyczne streszczenie.

We wstępie, Autorka przedstawiła obecny stan wiedzy dotyczącej epidemiologii, diagnostyki i leczenia NEN. Ta część pracy wskazuje na bardzo dobrą znajomość tematyki badań i napisana jest językiem zwięzłym i zrozumiałym. Posługując się trafnie dobranymi pozycjami literaturowymi, Doktorantka w pełni wykazała zasadność podjętych badań.

Następnie określone zostają **cele pracy**. Najważniejszym celem pracy jest „ocena czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego oraz czynników prognostycznych, skojarzonego leczenia izotopowego i bioterapii analogami somatostatyny w porównaniu do samodzielnego leczenia izotopowego u chorych z nieresekcyjnymi NEN z dobrą kontrolą choroby po leczeniu izotopowym” .

Material i Metody zostały opisane przez Autorkę z zalecaną dokładnością. Należy podkreślić, że do celów pracy posłużono się wynikami prospektywnego, randomizowanego, 1 -ośrodkowego badania klinicznego. Do badania zakwalifikowano chorych leczonych izotopowo w latach 2005-2012. Leczenie izotopowe przeprowadzono początkowo w 4 cyklach ⁹⁰Y-DOTATATE (aktywność 2,96 GBq), a od roku podawano dodatkowo „boost” ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (aktywność 200 mCi). Po skutecznym leczeniu izotopowym (z odpowiedzią na leczenie: stabilizacja, albo całkowite/częściowa remisja), chorzy zakwalifikowani do ramienia badanego z bioterapią otrzymywali oktreotyd LAR (Sandostatin© LAR, 30 mg co 28 dni). Odpowiedź radiologiczna była określana zgodnie z kryteriami RECIST 1.0, a od roku 2009 RECIST 1.1. Do tej części miałbym następujące uwagi:

- Czy liczebność grupy badanej została ustalona przed rozpoczęciem badania?
- Jaka metoda randomizacji została zastosowana? Dlaczego zdecydowano się na randomizację 2:1? (Hey SP, Kimmelman J. The questionable use of unequal allocation in confirmatory trials. *Neurology*. 2014 Jan 7;82(1):77-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000438226.10353.1c.)
- Czy jest możliwość opisanie, ilu chorych było wstępnie zakwalifikowanych do badania (z dobrą kontrolą choroby po leczeniu izotopowym) i ilu chorych nie zostało zakwalifikowanych do badania (i z jakiej przyczyny)?
- Jaki był numer zgody Komisji Bioetycznej Centrum Onkologii w Gliwicach? Korzystne byłoby załączenie zgody Komisji Bioetycznej do rozprawy doktorskiej.

- W grupie NEN-G2, czy jest możliwość oceny chorych z Ki67 <10% i \geq 10%?
- Przerzuty odległe - czy była możliwość oceny stopnia zajęcia wątroby?
- Jak często były wykonywane badania radiologiczne w celu oceny progresji choroby?
- Czy jest możliwość opisanego dalszego leczenia chorych z grupy kontrolnej w przypadku progresji (możliwość cross-over)?
- W grupie kontrolnej zwraca uwagę większy odsetek chorych leczonych ^{90}Y -DOTATATE i ^{177}Lu -DOTATATE ($p=0.08$).

Doktorantka przedstawiła uzyskane **wyniki** w czytelny sposób, posługując się zestawieniami tabelarycznymi i graficznymi. Mediana czasu obserwacji od 1 cyklu PRRT dla całej grupy wynosiła 6,6 lat. Do bardzo ważnych wyników pracy należą następujące stwierdzenia:

- Średni czas do progresji wyniósł 4,7 (2,8-7,7) lat w grupie leczonej SSA i 6,4 (4,1- nie osiągnięto) lat w grupie kontrolnej bez istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami ($p=0,129$)
- W analizie wieloczynnikowej, ognisko pierwotne zlokalizowane w układzie oddechowym oraz wielonarządowy rozsiew były negatywnymi czynnikami rokowniczymi co do czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego
- Po leczeniu izotopowym (z użyciem ^{90}Y -DOTATATE), u 9,6% chorych stwierdzono nefrotoksyczność w stopniu G3/G4 (5,2% chorych wymagało hemodializy w trakcie dalszej obserwacji). Uszkodzenie szpiku po leczeniu izotopowym było najczęściej łagodne i odwracalne.
- Stężenia chromograniny A nie różniły się istotnie u chorych z progresją choroby po leczeniu izotopowym

Należy jednak zwrócić uwagę, że badana grupa była bardzo heterogenna (m. in. różne lokalizacje ogniska pierwotnego, niedokładnie scharakteryzowany stopień zróżnicowania

NEN (grade), różne protokoły leczenia izotopowego, różne terapie przed PRRT). Analiza w małych podgrupach nosi duże ryzyko uzyskania wyników fałszywie dodatnich albo ujemnych. Jednakże interesująca mogłaby być dokładniejsza ocena skuteczności leczenia konsolidującego bioterapii po leczeniu izotopowym u chorych z NEN jelita cienkiego i trzustki, ponieważ w tych przypadkach stabilizujący przebieg SSA na przebieg choroby nowotworowej jest najlepiej udokumentowany.

Autorka **przedyskutowała** uzyskane wyniki w sposób dojrzały. Posługując się bogatą literaturą, z rozwagą podchodzi do interpretacji własnych wyników. Wnioski zebrane w 3 punktach wynikają z pracy, w większości stanowią podsumowanie jej wyników. Jednakże pierwszy wniosek, że „Leczenie podtrzymujące SSA po leczeniu izotopowym NEN bez czynności hormonalnej nie prowadzi do wydłużenia czasu do progresji lub przeżycia całkowitego” jest zbyt kategoryczny. Wyniki tej pracy jednoznacznie wskazują na konieczność dalszych badań dotyczących skuteczności terapii skojarzonej leczenia izotopowego z leczeniem długodziałającymi SSA w bardziej homogennych grupach chorych z NEN. Ważnym uzupełnieniem rozprawy doktorskiej mógłby być podrozdział podsumowujący zalety oraz ograniczenia tej pracy.

Podsumowując, chciałbym ponownie podkreślić oryginalność rozprawy doktorskiej oraz istotne implikacje praktyczne dotyczące leczenia NEN. Rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Syguły spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. W związku z tym wnioskuje do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Curie-Skłodowskiej - Państwowego Instytut Badawczego, o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, z uwagi oryginalność pracy i publikację wyników w renomowanym czasopiśmie naukowym o wysokim IF, uważam że zasługuje na wyróżnienie.

Tomasz Bednarczuk
Prof. dr hab. med. Tomasz Bednarczuk