



UNIwersYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

Prof. dr hab. n. med. Jarosław B. Ćwikła
Wydział Nauk Lekarskich; Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Warszawa, dn. 21 listopada 2022r.

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

Lek. Aleksandra Syguła

„Ocena skuteczności konsolidującej bioterapii analogami somatostatyny po zakończonym leczeniu izotopowym, toksyczności tego leczenia oraz znaczenia chromograniny A jako markera prognostycznego i predykcyjnego nowotworów neuroendokrynnych”

Promotor rozprawy: Prof. dr hab. med. Daria Handkiewicz-Junak

Rozprawa doktorska lek. Aleksandry Syguły dotyczy bardzo ważkiego problemu klinicznego prowadzenia chorych na zaawansowane guzy neuroendokrynnne (NET) po leczeniu systemowym z użyciem terapii radioligandowej (RLT), dawniej PRRT. Prowadzenie kliniczne i często stosowane obecnie leczenie konsolidujące z użyciem analogów receptora somatostatynowego w tej grupie pacjentów ze złożonym heterogennym procesem jakim jest zaawansowany NET, nie jest do końca jasne na podstawie dotychczasowych, dostępnych wyników badań klinicznych. Dlatego oryginalna prospektywna praca Autorki stanowi cenny wkład do ogólnej wiedzy, dotyczącej dalszego potencjalnego postępowania i prowadzenia chorych na zaawansowany, progresywny NET, po systemowym leczeniu radioligandowym (RLT/PRRT).

Omawiana rozprawa doktorska jest prawidłowo ustrukturyzowana, napisana prawidłową polszczyzną, obejmuje ogółem 97 stron tekstu. Układ pracy jest typowy dla rozpraw na tytuł naukowy doktora, zawierająca następujący układ: tytuł, wykaz stosowanych skrótów, spis treści, wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, bibliografia obejmująca 201 pozycji, głównie literatury zagranicznej. Rozprawę doktorską kończy streszczenie oraz spis rycin i tabel.

Prezentowana praca jest opracowaniem prospektywnym materiału chorych poddanych terapii - RLT (wcześniej peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa – PRRT). Badanie wykonano w Zakładzie i Klinice Endokrynologii Onkologicznej NIP im. „Marii Skłodowskiej Curie” PIB, oddział w Gliwicach.

Do wyżej wymienionej pracy nie dołączono zgody odpowiedniej Komisji Bioetycznej oraz protokołu badania, brakuje również zgody kierownika Zakładu i Kliniki, gdzie terapie oraz dalsza obserwacja były przeprowadzone.

W **rozdziale wstęp** Autorka przedstawia standardowe informacje, dotyczące nowotworów neuroendokrynnych (NEN) skupiając się guzach neuroendokrynnych (NET), które to w dalszej części były analizowane pod kątem oceny skuteczności leczenia konsolidującego za pomocą analogów receptora somatostatynowego (SSTA).

Drobne moje uwagi do wstępu obejmują określenie przez doktorantkę cechą charakterystyczną NEN cytata: *...wyróżniającą spośród innych nowotworów złośliwych*” nowotwory neuroendokrynnie dzielą się na NET i NEC z czego NET mogą mieć formę nowotworów łagodnych jako NET, oczywiście NET przy obecności zmian przerzutowych również stają się formą złośliwą nowotworu, bardziej korzystne będzie użycie terminu: heterogenna grupa nowotworów. Co do kolejnego elementu, charakterystycznego dla NEN, nie można kategoryzować obecności nadekspresji rec. SST, jako cechy różnicującej te nowotwory wśród innych guzów złośliwych. Nadekspresja rec. SST jest spotykana również w innych nowotworach, takich jak: rak jasnokomórkowy nerki (RCC), łagodny i złośliwy oponiak (malignant meningioma), rak płuca oraz w niektórych postaciach glejaków, a także epizodycznie w innych nowotworach złośliwych.

W podrozdziale 1.3 generalnie można było omówić obecnie obowiązującą klasyfikację WHO z 2017 tylko bez opisywania wcześniejszych klasyfikacji. Drobna uwaga co do tytułów podrozdziałów 1.4.1 „Diagnostyka lokalizacyjna” - terminem bardziej precyzyjnym będzie użycie tomograficzne obrazowanie strukturalne, bo Autorka skupia się tylko na dwóch technikach badania CT i MRI.

Podobnie podrozdział Diagnostyka Funkcjonalna - 1.4.2 jest zbyt szerokim pojęciem w tytule, kiedy Autorka przedstawia tylko wybrane elementy czynnościowej diagnostyki obrazowej, nazwa jednego z 8-o aminokwasowego peptydu to „octreotate”. Kolejną drobną nadinterpretacją jest użycie sformułowania *wyparcie badań SRS przez PET* - badania PET oczywiście są obdarzoną wyższą czułością z uwagi na charakterystykę fizyczną energii fotonów wykorzystane w technice PET, ale nadal w Europie oraz w Polsce badania SRS są szeroko wykonywane. W akapicie dotyczącym omówienia czułości i swoistości obrazowania receptorowego Autorka przytacza wyniki PET a nie SRS (ref. 49). Brak nadekspresji rec. SST nie wynika tylko z odróżnicowania komórek NEN i wysokiego indeksu proliferacyjnego na podstawie Ki-67, ale często jest wynikiem metabolizmu poszczególnych typów komórek NEN lub nadekspresji receptorów innych podtypów, a nie dedykowanego obecnie do badania SRS czy PET, związanego z nadekspresją podtypu rec SST2. Klasycznym przykładem takiej sytuacji jest NET o typie insulinoma (łagodny NEN), charakteryzujący się najczęściej nadekspresją podtypu SST4, a nie SST2.

W podrozdziale 1.4.3 na temat roli CgA jako czynnika predykcyjnego odpowiedzi na leczenie inhibitorem mTOR u chorych na NET trzustki, zostało w późniejszym opracowaniu wyników badania RADIAT-3 stwierdzone, że odpowiedź CgA ma wartość wyłącznie prognostyczną, a nie predykcyjną.

Kolejne doprecyzowanie odnosi się badania CLARINET NETG1 i NETG2 z Ki-67<10% wychodzących z jelita oraz trzustki - badanie nie obejmowało całego przewodu pokarmowego (GEP-NET). Dodatkowo Autorka wtrąca nieco lekarskiego żargonu, zamiast charakteryzować dokładnie grupę omawianą.

W kolejnym podrozdziale na temat leczenia izotopowego, 1.5.2.2 wydaje się, że bardziej właściwym będzie użycie terminu radioizotopowym, niż izotopowym, odpowiednio z użyciem ^{90}Y lub ^{177}Lu . Uwaga ta odnosi się do stosowanego przez Autorkę skrótu PRRT, które po raz pierwszy pojawia się na stronie 23, ale bez jego rozwinięcia.

W punkcie 1.5.2.4 użyto pojęcia kwalifikacji do RLT/PRRT na podstawie badania SRI w technice PET, przyjmując wartość $\text{SUV}_{\text{max}}=16,4$, jest to wartość bardzo arbitralna, uzależniona od posiadanego sprzętu i algorytmu liczenia SUV, jest ona zmienna. Do tej pory nie wystandaryzowano wartości gromadzenia w oparciu o wartości SUV w używanych urządzeniach różnych producentów, a w tych samych urządzeniach, ale pracujących w różnych zakładach medycyny nuklearnej. Nadal więc w kwalifikacji do RLT/PRRT w obrazowaniu PET używa się oceny jakościowej, porównując do fizjologicznego gromadzenia w wątrobie czy śledzionie oraz nerkach. Dodatkowo w podrozdziale tym, jak poprzednio, Doktorantka stosuje nazwę NEN G1, NEN G2 czy NEN G3, gdzie chodzi o terapię guzów neuroendokrynnych NETG1, G2 lub G3. W dalszej części tej sekcji, w następnym akapicie, raczej powinniśmy zacząć od stanu klinicznego chorego z oceną jego sprawności fizycznej (PS) w ocenie WHO/ECOG i następnie przejść do oceny parametrów laboratoryjnych, kwalifikujących do RLT.

W opisie Tabeli 4 mPFS-**mediana czasu do progresji**, nie odpowiada terminowi PFS, który oznacza dokładnie **czas przeżycia wolny od progresji**, co jest bardziej precyzyjnym określeniem, stwierdzenia progresji w danym momencie, bo sam moment rozpoczęcia progresji w tym pomiarze mediany PFS nie jest możliwy do ustalenia - możemy tylko ustalić czas, w którym nasz pomiar, najczęściej na podstawie obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie (RECIST), definiuje wzrost wartości wielkości zmian target, spełniający kryterium progresji (suma zmian target w badaniu kontrolnym $\geq 20\%$), nie jest potrzebne dodawanie m przed PFS czy OS - te wartości zawsze podaje się jako mediana.

Kilka uwag co do opisu materiałów i metod. Przede wszystkim przedstawiony przez Autorkę schemat badania na ryc. 1 jest niewystarczający w przedstawieniu badań klinicznych, w szczególności prospektywnych badań randomizowanych - proponuję odnieść się do schematów stosowanych w tego typu prezentacji, np. na podstawie „CONSORT 2010 Flow Diagram” w przypadku dalszych publikacji pracy.

W rozdziale tym Autorka na wstępie pisze, że leczenie odbywa się w ryc. 1 w tabeli początek terapii PRRT od 08.2004, ale w opisie tabeli początek jest przedstawiony w 08.2005 - proszę o weryfikację. W przedstawionej tabeli brakuje ilości chorych leczonych w obu grupach, otrzymujących różny protokół leczenia. Kolejnym pytaniem dotyczącym protokołu badania, to w jaki sposób dokonano randomizacji?

Me

Następnie uwaga do Tabeli 5: Podając wartość p (prawdopodobieństwo), nie określamy tego jako współczynnik, poniżej przedstawiono za pomocą jakiego testu dokonano porównania. Skoro jeden chory z progresją został włączony omyłkowo do ramienia z terapią analogami, powinien być wyłączony z analizy.

Wydaje się, że bardziej uniwersalnym, używanym obecnie przez większość badaczy jest określenie działań niepożądanych na podstawie klasyfikacji NCI CTC-AEs, a nie użytej przez Autorkę klasyfikacji WHO, co mogło być tylko zaznaczone bez wstawiania tabeli 6 i 7 z oceną działań niepożądanych w celu wypełnienia tekstu.

Co do oceny analizy statystycznej Autorka w analizie regresji przyjęła niestandardowe odcięcie wynoszące $p \leq 0,3$ - przy takim założeniu budowany model analizy regresji wg Coxa, może nie być precyzyjny w ocenie rzeczywistych predyktorów. Zwykle poziom odcięcia wynosi $p < 0,1$, im niższe p , tym model ma wyższą wartość. Dodatkowo, aby przeprowadzić wieloczynnikową analizę Cox'a, należy mieć, zgodnie z ogólnie przyjętą zasadą, co najmniej 10 zdarzeń na każdą włączoną zmienną. Autorka uwzględniła 12 zmiennych dychotomicznych, co oznacza, że aby analiza była ważna, co najmniej 120 pacjentów powinno mieć zdarzenie (tj. w przypadku PFS zanotowało progresję lub zmarło w przypadku OS zmarło). Przy kohorcie liczącej 115 osób jest to warunek niespełniony. W związku z tym przedstawiona analiza wyników badań jest niedowartościowana i nie można z niej wyciągać jednoznacznych wniosków.

W **rozdziale wyniki** Autorka przedstawiła osiągnięte rezultaty badania w sposób logiczny i kompleksowy. Z pewnymi zastrzeżeniami, dotyczącymi analizy statystycznej, opisane powyżej, należy podkreślić, że analizowana grupa chorych, z uwagi na heterogenne pochodzenie NET w badanej grupie jest bardzo trudna do jednoznacznej interpretacji. Z punktu widzenia recenzenta, bardziej celowym wydaje się byłoby skupienie się na bardziej homogenicznym materiale, dotyczącym np. NET trzustki i jelita cienkiego jako grupy dominującej. Wchodząc w założenia projektu oczywiście trudno jest zrezygnować z posiadanego materiału leczonych i dalej prowadzonych chorych, których dane są gromadzone i analizowane w dalszej kolejności, co wcześniej zostało zasugerowane, liczba chorych w badaniu odgrywa ogromne znaczenie w celu wysnucia odpowiednich wniosków. Wydaje się, że przyjęta koncepcja budowy wyników, mimo moich zastrzeżeń, może być potraktowana jako dojrzałość Doktorantki do samodzielnego opracowania danych naukowych, ich prezentacji oraz dalszej obrony postawionych tez badawczych na podstawie zebranego materiału.

Z uwagi na trudny wyjściowy materiał zgromadzony do analizy przez Autorkę w prezentowanych przez Nią wynikach zabrakło mi kilku krytycznych elementów tego typu opracowań rzutujących się potencjalnie na czynniki rokownicze i predykcyjne jak np. użycie dwóch protokołów terapii, następnie wyjściowy i po leczeniu stopień zajęcia wątroby przez proces chorobowy, stopień wyjściowy gromadzenia radiofarmaceutyku (RF) w rzucie dominujących zmian chorobowych z oceną homogenności gromadzenia.

BC

Wyjątkowo korzystne wyniki RLT w ocenie mediany czasu wolnego od progresji (PFS) wynoszące 4,7 roku w grupie leczonej oraz 6,4 roku w grupie kontrolnej, są osiągnięte poprzez wstępną selekcję chorych, włączonych do badania, wydaje się, że metodycznie należało by dokonać analizy wszystkich leczonych chorych z uwzględnieniem również chorych, u których po zakończonej terapii stwierdzono dalszą progresję, ażeby w dalszej kolejności odnosić się innych badań w ocenie PFS i OS. Jednocześnie nasuwa się pytanie do Autorki, czy definicja progresji i dalszej selekcji chorych do badania obejmowała tylko ocenę progresji na podstawie RECIST wyjściowo 1.0 następnie 1.1, która była dokonana bezpośrednio po leczeniu, czy była ona definiowana w innej sekwencji czasowej. W przypadku guzów jelitowych bezpośrednio po leczeniu odpowiedź radiologiczna (ORR) w tej grupie jest rzadko spotykana. Czy selekcja chorych z odpowiedzią lub jej brakiem, obejmowało również inne elementy potencjalnej progresji bezpośrednio po zakończeniu leczenia, jak ocena stanu ogólnego (klinicznego) pacjenta z uwzględnieniem statusu sprawności fizycznej (PS) czy np. progresję biochemiczną na podstawie CgA. Ponieważ dane z innych badań prospektywnych II fazy i z badania randomizowanego III fazy, jak również z badań po-rejestracyjnych retrospektywnych i prospektywnych z oceną PFS i OS uwzględniają wszystkich leczonych chorych za pomocą RLT, trudno odnieść się co do skuteczności terapii wykonanej w ośrodku w ocenie PFS. Dla kontrastu OS dla wszystkich chorych wyniósł 6,6 roku i nie różnił się w grupie leczonej od grupy kontrolnej.

Dyskusja przedstawiona przez Doktorantkę podsumowuje osiągnięte wyniki pracy na tle dostępnych w literaturze opracowań naukowych na ten temat. Z uwagi na złożoność zagadnienia NET oraz wybranego przez Autorkę profilu badawczego trudno było się odnieść w pewnych zagadnieniach w szczególności osiągniętych wynikach PFS do podobnych badań, oceniających skuteczność RLT i konsolidującego użycia analogów rec. SST. Generalnie należy podkreślić umiejętne odnoszenie się w dyskusji do danych literaturowych i osiągniętych wyników. Należy jednak podkreślić pewne sygnalizowane wcześniej ograniczenia, dotyczące samych założeń metodycznych pracy i ograniczeń statystycznych przy wysnuciu wniosków zawartych przez Autorkę w podsumowaniu doktoratu. Wydaje się, że z uwagi na dużą heterogeniczność NET należy opracować badanie bardziej homogenne w celu interpretacji końcowych danych. Rola analogów SST pozostaje bezsporna w leczeniu wyjściowym zaawansowanych, nieresekcyjnych NETG1 i NETG2 o pochodzeniu GEP-NET, co oczywiście w momencie zaprojektowania badania nie było definitywnie ustalone. Dlatego wydaje się celowym analiza zarówno retrospektywna oraz optymalnie prospektywna leczenia konsolidującego w obecnych warunkach przy znanym algorytmie postępowania w GEP-NET. Praca ta może być dobrym argumentem co do celowości przeprowadzenia tego typu badania po zakończonej RLT. Ważnym uzupełnieniem wspomnianego opracowania byłoby szczegółowe omówienie ograniczeń pracy.

Kilka uwag co do **wniosków** podsumowujących pracę - generalnie wydaje się, że użyte sformułowania przez Autorkę są zbyt dogmatyczne, nie zostawiając cienia wątpliwości i zbyt ogólne, przy wykorzystaniu osiągniętych wyników prezentowanej pracy. Szczególnie pierwszy wniosek jest zbyt pochopny w świetle innych dostępnych w literaturze badań.

76C

Temat wymaga dalszych intensywnych badań z większą liczbą chorych, bardziej homogenną grupą badanych chorych i ze starannie przygotowanym protokołem badania. Wniosek drugi rzeczywiście jest celny, ale w obecnym stanie wiedzy na temat leczenia radioligandowego, jest on raczej podsumowaniem wcześniejszych prób leczenia z wykorzystaniem wysoce niekorzystnego połączenia itru-90 (^{90}Y) z DOTATATE w generowaniu znaczącej nefrotoksyczności. Obecnie radiofarmaceutyk ten nie jest używany standardowo w zarejestrowanej terapii radioligandowej guzów neuroendokrynnych pochodzących z GEP-NET. W trzecim wniosku Autorka nadal stara się wykorzystać CgA jako czynnik predykcyjny terapii, podczas gdy CgA jest wyłącznie czynnikiem rokowniczym.

Generalnie, mimo przedstawionych przez mnie kilku krytycznych uwag co do dysertacji, pragnę pogratulować Autorce trudu przygotowania pracy naukowej i prezentacji wyników swoich badań. Praca ta stanowi oryginalne osiągnięcie badawcze i świadczy o zaangażowaniu oraz dojrzałości naukowej Doktorantki. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. 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 wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii, Państwowego Instytut Badawczego im. „Marii Skłodowskiej-Curie” o dopuszczenie lek. Aleksandry Syguły do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. n. med. Jarosław B. Ćwikła