



Akceptuję
H. J.

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 **lek. Dorota Kaczmarska-Turek**

Markery prognozujące skuteczność leczenia analogami somatostatyny u chorych
z rozsiałym procesem nowotworowym wysokozróżnicowanych guzów
neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP-NET)

wykonanej

Pod kierunkiem naukowym Promotora:
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk

w

Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Podstawę formalną recenzji stanowi pismo Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 19.06.2024r.

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (ang. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors – GEP NEN) to rzadka i wysoce heterogenna grupa nowotworów wywodzących się z tkanki neuroendokrynnej. W ostatnich dekadach na całym świecie, w tym w Polsce, wraz z postępem nowoczesnych metod obrazowania i zaawansowanej diagnostyki zaobserwowano istotny wzrost ich występowania. Pierwszą linią leczenia jest terapia długodziałającymi analogami somatostatyny (SSA), które mają działanie antyproliferacyjne



**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



oraz redukują objawy czynności hormonalnej nowotworu neuroendokrynnego. Kolejne etapy leczenia systemowego są ustalane indywidualnie, a prowadzone aktualnie badania dostępnych strategii leczenia wysokozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (NEN) wymagają personalizacji terapii i mają przyczynić się do ustalenia algorytmów optymalnej kolejności terapii.

Wciąż brak jest w literaturze polskiej danych obejmujących „własne doświadczenia” z zakresu wyboru i skuteczności terapii oraz prób ich modyfikacji. Nieustalona też do końca pozostaje kwestia wyboru najbardziej odpowiedniego schematu leczenia, w związku z wysoką heterogennością GEP NEN, których diagnostyka i terapia są bardzo trudne i skomplikowane. 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.

Wyselekcjonowanie z grupy zaawansowanych GEP NEN chorych o profilu szybkiej progresji w ciągu pierwszego roku leczenia I rzutu, wydaje się istotne do optymalizacji decyzji terapeutycznych, tym bardziej iż czynniki, mogące przemawiać za progresją podczas leczenia długodziałającymi analogami somatostatyny w populacji chorych z GEP NEN w IV stadium zaawansowania, nie są do końca ustalone.

W świetle tych wstępnych rozważań, należy podkreślić celowość i trafność wyboru tematyki przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Dorotę Kaczmarską-Turek prowadzonej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Tomasza Bednarczuka.

W swojej dysertacji Autorka uwagę skoncentrowała na ocenie skuteczności i bezpieczeństwie leczenia chorych na wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynnie, ocenie częstości występowania progresji oraz identyfikacji czynników mogących prognozować jej wystąpienie podczas 12-miesięcznego leczenia długodziałającymi analogami somatostatyny w grupie chorych z GEP NEN w IV stadium zaawansowania. Warto zaznaczyć, iż znaczna część z tych markerów prognostycznych została wykorzystana po raz pierwszy jako potencjalne czynniki progresji w przypadku tego typu guzów GEP NEN.

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

Przedstawiona do recenzji praca doktorska liczy 115 stron, 10 tabel i 20 wykresów. Charakteryzuje się klasycznym układem obejmującym następujące rozdziały – wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, opinia Komisji Bioetycznej, streszczenie (po polsku i angielsku) oraz spis rycin i wykaz stosowanych skrótów. Wszystkie części stanowią logicznie powiązaną całość i odpowiadają strukturze tego typu pracom.



Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Medyczny 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



Autorka we wstępie wprowadza nas w tematykę pracy, a rozmiary i drobiazgowość zawartych treści mogłyby służyć jako niezależna praca pogładowa na temat problematyki guzów GEP NEN oraz swoistych potencjalnych markerów progresji zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego.

Głównym celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych na wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokryne GEP NEN, w tym ocena częstości występowania progresji oraz identyfikacja czynników mogących prognozować jej wystąpienie podczas 12-miesięcznego leczenia długodziałającymi analogami somatostatyny w grupie chorych z GEP NEN w IV stadium zaawansowania. Założenia i cel pracy są bardzo interesujące, zrozumiałe oraz przejrzyste i prawidłowo sformułowane. Co więcej zadania, które postawiła sobie Autorka mają ogromne znaczenie dla praktyki klinicznej.

Autorka przedstawia precyzyjnie charakterystykę grupy badanej z jasno określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia do badania, chociaż co zauważa sama Autorka grupa nie jest liczna i nieco niejednorodna (GEP NEN jelita cienkiego, trzustki i inne). Mając jednak na uwadze rzadkie występowanie tego typu guzów, dane i obserwacje zebrane podczas eksperymentu pozwalają na wyciągnięcie wniosków w rozumieniu istotności statystycznej. Rozdział opisujący materiały i metodykę badań napisany jest jasno i przejrzyste, przedstawiając dobrze zaprojektowany schemat badania obejmujący prospektywną obserwację chorych z GEP NEN. Szczegółowy opis ważny jest ze względu na wykorzystane różne metody i narzędzia badawcze z których część stanowi „nowość” w ujęciu praktyki klinicznej oraz danych literaturowych. Autorka w swojej pracy analizuje zarówno ogólnodostępne badania laboratoryjno-biochemiczne, obrazowe, patomorfologiczne jak i kwestionariusze ankiety z zakresu jakości życia. Należy podkreślić, iż niektóre z markerów (BDNF, TNC i CCL21) nie były dotychczas oceniane w wysokozróżnicowanych GEP NEN i po raz pierwszy zostały w tej pracy wykorzystane w tym celu. Natomiast pomiary stężeń ANG 2 i (VEGF A) zostały wykonane nowatorskim jednoczasowym testem wieloparametrowym Milliplex Map i poddane analizie na aparacie BioRad, co świadczy o oryginalnym i nowatorskim ujęciu tematu. Liczebność, różnorodność i „praktyczność” narzędzi oraz metod którymi posłużyła się Doktorantka oczywiście wzbogaca i czyni pracę bardziej wszechstronną i interesującą. Przeprowadzona analiza statystyczna wraz z zastosowanymi obliczeniami statystycznymi nie budzi zastrzeżeń.

Wyniki swojej pracy Doktorantka prezentuje opisowo oraz w 6 tabelach i 20 wykresach, co wzbogaca i lepiej pozwala docenić wyniki. 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 Autorki.

Omawiając wyniki swoich badań w dyskusji Doktorantka porównuje je z wynikami i obserwacjami innych autorów zwłaszcza, co pragnę podkreślić, iż publikacji o tej tematyce jest



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



niewiele. Dyskusja poprowadzona jest w sposób drobiazgowy i inspirujący, co potwierdza dojrzałość naukową Autorki.

W podsumowaniu, na podstawie poprawnie przygotowanych analiz Autorka przedstawiła 4 proste, twarde wnioski, które dokładnie konkludują uzyskane wyniki i potwierdzają fakt występowania progresji w ponad 50% chorych z medianą czasu wynoszącą 6 miesięcy u chorych z wysokoroznicowanymi GEP NEN w IV stadium zaawansowania, podczas 12 miesięcy leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny.

W mojej opinii najważniejszy wniosek tej pracy to identyfikacja niezależnych czynników wystąpienia progresji w grupie chorych z GEP NEN, które mogą być wykorzystywane w rutynowej praktyce klinicznej, jako biomarkery monitorowania i skuteczności terapii.

To bardzo ważne spostrzeżenie naukowe ma ogromne znaczenie w aspekcie praktycznym, a mianowicie wpływać na wybór postępowania terapeutycznego oraz poprawiać rokowanie w tej grupie pacjentów.

Zalety przeprowadzonego przez Doktorantkę badania prospektywnego umożliwiło ustalenie prostych i użytecznych klinicznych czynników związanych z progresją. Zgadzam się z Autorką, iż przewidywanie progresji w zaawansowanych GEP NEN w oparciu o dane dostępne przed leczeniem, ma na celu indywidualizację leczenia, poprzez ustalenie sekwencji terapeutycznych i monitorowanie przebiegu choroby.

Całość kończy spis literatury, która została wybrana przez Doktorantkę adekwatnie do omawianej tematyki, obejmując najnowsze pozycje dotyczące omawianych zagadnień.

Wszystkie części stanowią logicznie powiązaną całość i opisują problematykę terapii guzów neuroendokrynych z zastosowaniem SSA oraz wykorzystanie markerów celem łatwiejszej identyfikacji ryzyka szybkiej progresji GEP NEN.

Podsumowując, Doktorantka w swojej pracy w sposób niezwykle precyzyjny prezentuje nam dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oraz markerów progresji w grupie chorych GEP NEN, zwraca uwagę na nowe biomarkery rokownicze leczenia, jak również możliwości wykorzystania tej wiedzy w praktyce klinicznej.

Przedstawiona do recenzji praca jest twórczo nakreślona, a umiejętność poruszanych zagadnień i swoboda w operowaniu tematem świadczy o bardzo dobrej znajomości przedstawianych problemów z pogranicza endokrynologii onkologicznej oraz prawidłowym wykorzystaniu źródeł literaturowych.

Bez wątpienia mocną stroną prezentowanych badań było przedstawienie danych klinicznych z zakresu „nowych” markerów biochemicznych, obrazowych oraz histologicznych dotyczących populacji chorych na progresujące nowotwory neuroendokryne. GEP NEN. Brak w dotychczasowej literaturze krajowej takich badań, które podejmowałyby próbę znalezienia biomarkerów progresji, łatwo oznaczalnych w praktyce klinicznej.



**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: katiedrainterny@umlub.pl

Wartym podkreślenia jest niewątpliwie aspekt praktyczny i kliniczny pracy oraz próba stworzenia schematu rekomendacji, jak kwalifikować pacjentów do właściwych terapii leczniczych. Ponadto wykonana przez Doktorantkę praca doktorska ma jeszcze jedną wartość uwagi cechą, a mianowicie łączy pracę badawczą z pracą kliniczną.

Chciałabym podkreślić bardzo krytyczne podejście Doktorantki do wyników badań i ich interpretacji. Autorka omawiając wyniki swoich badań analizuje tzw. słabe strony pracy, co potwierdza jej rzetelność i dojrzałość naukową.

Jak słusznie zauważa Doktorantka pewnym ograniczeniem badania był fakt, iż czynniki związane z progresją podczas leczenia długodziałającymi analogami somatostatyny wymagają oceny na innej populacji chorych z wysokozróżnicowanymi GEP NEN w IV stadium zaawansowania, oraz brak tzw. walidacji zewnętrznej. Zgadzam się również ze stwierdzeniem, iż ograniczeniem był również ustalony w badaniu czas obserwacji oraz brak możliwości dokładnego obliczenia czasu wolnego od progresji oraz całkowitego przeżycia w całej grupie badanej. Zachęcałabym z pozycji recenzenta rozszerzenie badań na większą grupę chorych i wyliczenie znanych, powszechnie używanych wskaźników przeżywalności tj PFS i OS.

Pragnę podkreślić, iż takie rekomendacje i tego rodzaju postępowanie terapeutyczne idealnie wpisują się w praktykę kliniczną, dostarczając cennych informacji, co może mieć duże znaczenie w zmianie podejścia do terapii w tej grupie chorych. Nie mniej ważny wniosek, który może nasuwać się po przeczytaniu tej pracy to konieczność istnienia ośrodków referencyjnych, gdzie trafiałoby chorych na GEP-NEI.

Doktorantka 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 doświadczonych specjalistów w ośrodkach referencyjnych.

Z obowiązku recenzenta zastanawiam się tylko nad zachęceniem Doktorantki do kontynuacji swoich badań, zebrania większej grupy badanej dla potrzeb naukowych i praktyki klinicznej. Wyniki badań takiej długoletniej obserwacji mogłoby dostarczyć danych przemawiających za optymalnym postępowaniem prognostyczno- terapeutycznym 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 lek. Dorota Kaczmarska-Turek w swojej pracy doktorskiej podjęła się analizy bardzo interesującego oraz niezwykle ważnego klinicznie, problemu, w pełni zrealizowała postawione wstępnie cele, zastosowała odpowiednie metody badawcze, poprawnie przeanalizowała uzyskane wyniki i sformułowała adekwatne do celów



**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



wnioski. Wyniki i obserwacje Doktorantki stanowią użyteczne narzędzie diagnostyczno-lecznicze, które w przyszłości powinno być wykorzystywane w celu optymalnej kwalifikacji do leczenia guzów GEP NET. Wyniki tych badań mogą stanowić podstawę do stworzenia rekomendacji/zaleceń dotyczących wykorzystania optymalnych metod diagnostycznych oraz leczniczych u pacjentów

W mojej opinii przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Doroty Kaczmarskiej-Turek spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)” Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Doroty Kaczmarskiej-Turek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionych badań, doniosłość zaprezentowanych wyników, możliwość ich praktycznego wykorzystania, z pełnym przekonaniem i nieukrywaną satysfakcją składam do Wysokiej Rady wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Doroty Kaczmarskiej-Turek.

Agnieszka Zwolak