

*Grzegorz Kamiński*  
*AK*

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński

Warszawa, dnia 30.10.2024 r.

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Doroty Kaczmarek - Turek  
pt.: *Markery prognozujące skuteczność leczenia analogami somatostatyny u chorych z rozszianym procesem nowotworowym wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP-NET).*

Nowotwory (guzy) neuroendokrynne (neuroendocrine neoplasms - NENs / tumours – NETs / gastroenteropancreatic - GEP) wywodzą się z gruczołów lub grup komórek endokrynnych oraz z komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego (diffuse endocrine system – DES). Najczęściej - w 66% przypadków - dotyczą przewodu pokarmowego (gastroenteropancreatic – GEP; gastrointestinal neuroendocrine tumours – GI-NETs). Pochodzenie NETs z rozproszonego układu endokrynnego wiąże się z tym, że guzy te mogą być zlokalizowane w każdym narządzie czy układzie organizmu.

Badania populacyjne dotyczące zapadalności na NETs nie są jednoznaczne. Wynika z nich, że w ciągu roku, NENs rozpoznaje się u od 2 do nawet 9 osób na 100 000. Również rozbieżności dotyczą najczęstszej pierwotnej lokalizacji guza. W jednych opracowaniach jest to jelito cienkie, w innych trzustka, wyrostek robaczkowy, żołądek czy jelito grube. W Europie najczęściej rozpoznaje się guzy wysoko zróżnicowane, a w momencie postawienia diagnozy IV stopień zaawansowania klinicznego choroby dotyczy nawet ponad 50% pacjentów.

Dzięki ciągłemu procesowi udoskonalenia diagnostyki, zwiększa się częstość rozpoznawania tych nowotworów. Dla rokowania u chorych na NETs bardzo ważne jest jak najwcześniejsze rozpoznanie choroby oraz momentu jej progresji, co umożliwi wdrożenie optymalnego leczenia we właściwym czasie.

Biorąc powyższe pod uwagę, z dużym uznaniem należy przyjąć podjęcie się przez lek. Dorotę Kaczmarek – Turek przeprowadzenia badania, którego celami są:



- ocena częstości występowania progresji podczas 12-miesięcznego leczenia pierwszej linii długodziałającym analogiem somatostatyny (AS) chorych na GEP NEN w IV stadium zaawansowania,
- znalezienie czynników prognostycznych wystąpienia progresji podczas tego typu leczenia.

Przedstawiona mi do oceny praca jest zredagowana w sposób typowy. Zawiera ona 119 stron (w tym 10 tabel i 20 wykresów) oraz 218 pozycji piśmiennictwa, które są cytowane w tekście. Całość pracy podzielono przejrzysto na 12 rozdziałów, w których zawarto także streszczenia w języku polskim i angielskim, spis rycin, wykaz skrótów oraz zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania. We wstępie obejmującym 18 stron Autorka w przystępny sposób scharakteryzowała nowotwory neuroendokrynne z uwzględnieniem epidemiologii, klasyfikacji, obrazu klinicznego, diagnostyki i leczenia. Wskazała także, które czynniki mogą mieć wpływ na proces progresji nowotworu. Zawarte w tej części omówienie poparte jest licznymi cytowanymi pozycjami bibliografii i stanowią aktualne, pełne podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej tego tematu.

Badaniem objęto 30. chorych z potwierdzonym histopatologicznie NEN układu pokarmowego lub o nieznanym punkcie wyjścia, G1 lub G2, czynnym lub nieczynnym hormonalnie, których zakwalifikowano - zgodnie ze standardowymi kryteriami - do pierwszorzęutowego leczenia długodziałającym AS. Grupę kontrolną stanowiło 28 dobranych odpowiednio zdrowych ochotników. Czas rekrutacji pacjentów do badania wyniósł 25,5 miesiąca. Okres obserwacji zaplanowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub po 12 miesiącach od włączenia leczenia.

Wyniki badań przedstawiono na 22. stronach, zawierających przejrzyste tabele i czytelne wykresy. W tej części pracy dokładnie scharakteryzowano badaną grupę, w której u 53% osób rozpoznano zespół rakowiaka, a u 44% z nich rakowiakową chorobę serca. Wszyscy chorzy mieli przerzuty w wątrobie, 87% w węzłach chłonnych jamy brzusznej, 13% w układzie kostnym, a u 43% stwierdzono zmiany przerzutowe poza wymienionymi lokalizacjami. U wszystkich chorych potwierdzono w badaniu obrazowym obecność receptorów somatostatynowych w ognisku pierwotnym i/lub w zmianach przerzutowych. U 60% grupy badanej stwierdzono progresję choroby w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. Progresja choroby wystąpiła u 57% pacjentów podczas pierwszych 12 miesięcy leczenia AS. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 6 miesięcy.

Zaobserwowano istotną statystycznie zależność wystąpienia progresji choroby i obecności przerzutów poza jamą brzuszną i układem kostnym w momencie kwalifikacji do leczenia AS. Chorzy, u których stwierdzono progresję w pierwszym roku leczenia istotnie częściej mieli NEN G2 oraz większą wartość Ki67 w przerzucie w wątrobie, w porównaniu do badanej grupy bez progresji. W porównaniu wybranych markerów procesów nowotworowych stwierdzono u nich także istotnie większe stężenie chromograniny A, polipeptydu trzustkowego, tenascyny C i angiopoetyny 2. Przed leczeniem, stężenie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego w grupie chorych na NEN było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej zdrowych ochotników. Prezentowane przez Doktorantkę wyniki odpowiadają założonym celom. Dyskusja nad wynikami jest wnikliwa i wyczerpująca, zestawienie z piśmiennictwem nie budzi zastrzeżeń i świadczy o świetnym teoretycznym przygotowaniu Autorki oraz posiadaniu przez nią dużego doświadczenia i umiejętności krytycznej oceny.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. U chorych na GEP NEN G1/G2 w IV stadium zaawansowania - z umiejscowieniem pierwotnej zmiany w jelicie cienkim, trzustce lub nieznanym - podczas 12 miesięcy leczenia AS do progresji dochodzi u 57% osób w ciągu 6 miesięcy.
2. Niezależnymi czynnikami wystąpienia progresji są:
  - stwierdzenie progresji w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia,
  - NEN G2 w ognisku przerzutowym,
  - indeks proliferacji Ki67 w ognisku przerzutowym w wątrobie  $\geq 4.05$ ,
  - obecność przerzutów poza jamą brzuszną i układem kostnym w momencie kwalifikacji do leczenia,
  - stężenie chromograniny A przed leczeniem zwiększone 2,35 razy wartości górnej granicy normy,
  - zwiększenie stężenia neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego w okresie pół roku przed progresją,
  - zwiększenie stężenia angiopoetyny 2 między 6. a 3. miesiącem przed progresją.



3. Na podstawie zmiany stężenia chromograniny A w surowicy nie można przewidzieć, którzy leczeni AS przez 12 miesięcy pacjenci będą mieli progresję choroby.

Wyciągnięte wnioski są prawidłowe, odpowiadają założeniom i znajdują pełne uzasadnienie w wynikach pracy. Całość pracy świadczy o dużym wkładzie wniesionym przez Autorkę w rozwiązanie zagadnienia, jak też o tym, że potrafi ona postawić trudne pytania badawcze i konsekwentnie przeprowadzić badania naukowe w celu kompleksowego ich wyjaśnienia.

Oceniając pracę Doktorantki, z przyjemnością rezygnuję z obowiązku recenzenta napisania uwag krytycznych, bowiem nie znalazłem w niej słabych stron. W mojej ocenie praca może być uznana jako oryginalny dorobek naukowy Autorki. Pozytywnie oceniam przedstawioną mi pracę na stopień doktora nauk medycznych lek. Doroty Kaczmarek – Turek pt.: *Markery prognozujące skuteczność leczenia analogami somatostatyny u chorych z rozszianym procesem nowotworowym wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP-NET)*. Uważam, że Rozprawa doktorska 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.).

W związku z tym z satysfakcją wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Kandydatki do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Z wyrazami szacunku

Grzegorz Kamiński  
Endokrynolog i Diabetolog  
Szpitala Klinicznego MON  
Wojskowego Instytutu Medycznego  
Państwowego Instytutu Badawczego

Grzegorz Kamiński