

**Recenzja**  
**rozprawy doktorskiej Pana mgr Sławomira Wileńskiego**  
**pt. „Ocena profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego raka okrężnicy u chorych**  
**ze współistniejącą cukrzycą typu II”**

**wykonanej pod kierunkiem**  
**Promotora Pana dr hab. Krzysztofa Kopera, prof. UMK oraz**  
**Promotora pomocniczego Pana dr Łukasza Pałkowskiego**  
**w Katedrze Technologii Postaci Leku, Wydziału Farmaceutycznego**  
**Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Podstawę przygotowania niniejszej recenzji stanowiło pismo Pana prof. dr hab. Michała Marszałła, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne, Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z dnia 07.11.2023 oraz przekazana ww. praca doktorska.

Ocena wyboru tematyki badań

Przedłożona do oceny rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne dotyczy istotnych zagadnień związanych z bezpieczeństwem chemioterapii uzupełniającej po zabiegu chirurgicznym u chorych na raka okrężnicy ze współistniejącą cukrzycą typu II.

Obserwacje Doktoranta mają szczególne znaczenie, gdyż w ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zachorowań, zarówno na nowotwory, jak i na cukrzycę, zwłaszcza typu 2. Wśród chorych na cukrzycę zapadalność na nowotwory jest istotnie większa niż w ogólnej populacji. Dotyczy to m.in. raka jelita grubego czyli nowotworów okrężnicy i odbytnicy łącznie. Cukrzyca wykazuje związek nie tylko z rozwojem procesu nowotworowego, ale także zdecydowanie nasila progresję. Podkreśla się, że u pacjentów z cukrzycą i chorobą nowotworową śmiertelność jest istotnie większa, niż u osób bez zaburzeń metabolizmu glukozy. Sugeruje się, że gorsze rokowanie u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez tego schorzenia może być spowodowane mniej agresywnym leczeniem przeciwnowotworowym.

W przypadku raka okrężnicy zabieg chirurgiczny jest tzw. leczeniem z wyboru, często kojarzonym z innymi metodami postępowania onkologicznego. Wykazano, że systemowe leczenie cytostatykami należy do skutecznych form terapii adjuwantowej. Wiąże się ono jednak z występowaniem licznych działań niepożądanych, szczególnie zagrażających chorym na cukrzycę.

Badania Pana mgr Sławomira Wileńskiego dotyczą zatem aktualnego problemu i dobrze wpisują się w trendy działań na rzecz zwiększania bezpieczeństwa chemioterapii u pacjentów diabetologicznych. Należy również podkreślić, iż w dostępnym piśmiennictwie

niewiele jest obserwacji związanych z wymienionymi zagadnieniami. Uważam zatem podjęcie przez Kandydata niniejszego tematu badawczego za niezwykle ważne z punktu widzenia nauk farmaceutycznych i medycznych oraz w pełni uzasadnione.

Konieczność indywidualizacji leczenia, uwzględniająca bilans zysków i strat, przy znacznym ograniczeniu zasobów, zarówno kadrowych, jak i finansowych, a rosnących potrzebach pacjentów kieruje uwagę na racjonalizację farmakoterapii, w której istotną rolę mogą odegrać farmaceuci. Prosiłabym, aby w trakcie obrony pracy doktorskiej był Pan uprzejmy poruszyć ten temat.

#### Ocena strony formalnej rozprawy

Praca doktorska Pana mgr Sławomira Wileńskiego ma formę opracowanej introligatorsko monografii, liczącej 140 stron. Charakteryzuje się układem zwyczajowo przyjętym dla tego typu opracowań, przedstawionym w sposób czytelny z zachowaniem logicznego porządku tematycznego. Dysertacja obejmuje wprowadzający do obszaru zainteresowań badawczych Doktoranta „Wstęp” i „Cel pracy”. Rozdział „Materiał i metody” zawiera szczegółowe dane na temat trzech etapów badania – pierwszego obejmującego przygotowanie zbioru danych do analizy, drugiego – polegającego na ocenie statystycznej wygenerowanych danych pacjentów oraz trzeciego, w którym zastosowano metodę opartą o teorię zbiorów przybliżonych do analizy danych, dokładnie opisaną w pracy. Całość dopełniają rozdziały, takie jak: „Wyniki”, „Dyskusja” – zakończona przedstawieniem ograniczeń badania, a także „Wnioski” oraz „Bibliografia” ze spisem pozycji piśmiennictwa zestawionych zgodnie z kolejnością ich cytowania. W pracy umieszczono także streszczenia w języku polskim i angielskim, ze słowami kluczowymi, wykaz używanych skrótów, spisy tabel, rycin i wykresów oraz załącznik stanowiący Decyzję Komisji Bioetycznej działającej przy Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy na przeprowadzenie badania.

Dysertacja wyróżnia się wyjątkowo staranną formą graficzną i ładem edytorskim, poprawnością językową oraz ilustracją graficzną 4 rycinami, 18 wykresami i 62 tabelami. Treść poszczególnych rozdziałów i podrozdziałów pracy odpowiada tematom określonym w ich tytułach.

Piśmiennictwo liczy 247 pozycji. Zostały one odpowiednio dobrane do tematu rozprawy doktorskiej. 93 pozycje opublikowano w latach 2019-2023, 147 - w latach 2000-2018, a 7 pochodzi z lat 1990-1999. Zachowano pełną jednolitość w ich prezentacji, co



rzadko się zdarza w tak obszernych opracowaniach. Podczas cytowania pozycji piśmiennictwa w tekście pracy, tylko trzy z nich (88, 89, 90) wymknęły się spod bacznej kontroli Autora.

### Ocena merytoryczna

Rozdział Wstęp napisany w oparciu o 223 pozycje piśmiennictwa, wprowadza czytelnika w przedmiot badań. Doktorant w sposób świadczący o dużej wiedzy z zakresu swoich zainteresowań badawczych, scharakteryzował w nim dwie jednostki chorobowe stanowiące przedmiot obserwacji, omówił czynniki ryzyka, metody leczenia oraz ich powikłania. Przedstawił też wyniki badań dotyczących związku między cukrzycą a zachorowalnością na raka jelita grubego, w tym raka okrężnicy oraz nakreślił rolę leków przeciwcukrzycowych w procesie nowotworzenia, ponadto dokonał przeglądu badań związanych z wpływem cukrzycy na leczenie uzupełniające raka jelita grubego.

Cel badań został prawidłowo sformułowany, a przeprowadzone obserwacje, dobrze zaplanowane przez Doktoranta, pozwoliły na jego zrealizowanie. Pan mgr Sławomir Wileński przyjął trzy hipotezy badawcze, które zweryfikował w oparciu o pięć celów szczegółowych. Oceniam pozytywnie zakres prac badawczych ze względu na ich charakter nie tylko poznawczy, ale również praktyczny. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej działającej przy Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy.

Kandydat pozyskał dane do analizy od 102 pacjentów leczonych w Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy. 52 z nich otrzymujących uzupełniającą chemioterapię po zabiegu chirurgicznym z powodu raka okrężnicy dodatkowo było obciążonych cukrzycą typu II, jako chorobą współistniejącą. Uważam, że opisując badaną populację Doktorant powinien scharakteryzować zastosowane leczenie, zarówno chirurgiczne, jak i chemioterapię. Wygenerowane dane zostały następnie poddane standardowej analizie statystycznej. Pan mgr Sławomir Wileński nie poprzestał jednak na tym, dysponując wieloma zróżnicowanymi zmiennymi i poszukując odpowiedzi na pytanie – czy obecność cukrzycy powinna determinować wybór strategii leczenia po zabiegu chirurgicznym, zastosował, co godne jest podkreślenia, nową metodę analizy danych, pochodzącą z lat 80-tych – opartą o teorię zbiorów przybliżonych. Posunięcie było bardzo trafne, gdyż metoda ta nie jest alternatywą w stosunku do innych metod, ale uzupełnia je, umożliwiając nie tylko szukanie zależności między danymi, określenie ich wagi, ale także

pozwała na generowanie reguł decyzyjnych. Obecnie uważana jest powszechnie za jedną z najszybciej rozwijających się metod sztucznej inteligencji. Dostępne są również doniesienia pochodzące z różnych obszarów onkologii jej zastosowania. Metoda, jak i cały tok postępowania zostały szczegółowo opisane przez Doktoranta.

Godnym podkreślenia jest wszechstronne podejście do tematu, przeprowadzenie wielu analiz, w wyniku których Kandydat wykazał, iż u pacjentów obciążonych cukrzycą statystycznie istotnie częściej skróceniu ulegał czas chemioterapii w porównaniu do osób bez tego schorzenia, co powodowało brak zrealizowania zakładanego planu leczenia. Częstsze występowanie u nich działań niepożądanych wpływało na zmianę schematów leczenia lub przerwanie chemioterapii. Cukrzyca stanowiła, jak stwierdzono, niezależny predyktor szansy wystąpienia małopłytkowości. Jednocześnie, w połączeniu z leczeniem zawierającym oksaliplatynę, zwłaszcza u kobiet, sprzyjała polineuropatii o znacznym nasileniu. Cennym uzupełnieniem standardowych metod statystycznych w ocenie profilu bezpieczeństwa farmakoterapii, jak ujawnił Pan mgr Sławomir Wileński, może być zastosowanie metody zbiorów przybliżonych.

W rozdziale Dyskusja, który budzi moje uznanie, Doktorant bardzo szczegółowo omówił i zinterpretował w rzeczowy sposób uzyskane spostrzeżenia w zestawieniu ze znanymi z piśmiennictwa faktami, bardzo sprawnie poruszając się w gąszczu wielu zróżnicowanych informacji dotyczących wyników badań własnych oraz innych autorów.

W mojej opinii, przedstawione przez Kandydata wnioski są raczej obserwacjami i chciałoby się zapytać jakie konkluzje można na ich podstawie sformułować?

## **Podsumowanie**

**Wyniki uzyskane przez Pana mgr Sławomira Wileńskiego w toku realizacji innowacyjnych badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego noszącego tytuł „Ocena profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego raka okrężnicy u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu II” są wartościowe merytorycznie, posiadają duże znaczenie dla reprezentowanego przez Doktoranta obszaru nauk i stanowią rozwiązanie oryginalnego problemu badawczego. Na podkreślenie zasługuje bardzo szczegółowe precyzyjne zaplanowanie badań oraz umiejętność prowadzenia pracy badawczej i rozwiązywania problemów naukowych. Całość opracowania potwierdza ugruntowaną wiedzę teoretyczną i praktyczną Kandydata w reprezentowanej dziedzinie naukowej.**

**Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr Sławomira Wileńskiego pt. „Ocena profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego raka okrężnicy u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu II” wykonana pod kierunkiem Promotora Pana dr hab. Krzysztofa Kopera, prof. UMK oraz Promotora pomocniczego Pana dr Łukasza Pałkowskiego w Katedrze Technologii Postaci Leku, Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz.U. z 2017 r., poz. 1789), co upoważnia mnie do wnioskowania o przyjęcie tej rozprawy i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego przez Wysoką Radę Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy.**

Jednocześnie, z uwagi na rangę i nowatorski charakter podjętej tematyki badawczej, kompetencje Doktoranta, umiejętność prowadzenia interesującej dyskusji oraz znaczenie uzyskanych wyników dla rozwoju badań nad optymalizacją leczenia uzupełniającego raka okrężnicy u chorych ze współistniejącą cukrzycą, zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr Sławomira Wileńskiego, zatytułowanej „Ocena profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego raka okrężnicy u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu II”.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA / ZAKŁAD  
FARMAKOLOGII / KLINICZNEJ  
kierownik  
prof. dr hab. Aneta Wiela-Hojeńska

Wrocław, 10.01.2024 r.