



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA I ZAKŁAD FARMACJI KLINICZNEJ I BIOFARMACJI
Z PRACOWNIĄ FARMAKOGENETYKI DOŚWIADCZALNEJ

ul. Św. Rokietnicka 3
60-806 Poznań
Prof. zw. dr hab. Edmund Grześkowiak

tel. 061 641 83 50

e-mail: grzesko@ump.edu.pl

Poznań, 17. 12.2023 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pana mgr farm. Sławomira Wileńskiego
pt. „Ocena profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego raka okrężnicy u chorych ze
współistniejącą cukrzycą typu II”
wykonanej pod kierunkiem Pana dr hab. Krzysztofa Kopera prof. UMK oraz Pana dr Łukasza
Pałkowskiego – promotora pomocniczego
w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku, Wydziału Farmaceutycznego
Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Podstawę przygotowania niniejszej recenzji stanowiło pismo Przewodniczącego Rady
Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Pana prof. dr hab. Michała Marszałła z dnia 07.11.2023 r.
oraz przekazana ww. praca doktorska.

Ocena wyboru tematyki badań

Obserwowany w ostatnim czasie wzrost zapadalności na choroby nowotworowe szczególnie w społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych, stawia przed światowymi oraz europejskimi systemami ochrony zdrowia globalne zadania w zakresie profilaktyki, wczesnego wykrywania, diagnostyki i leczenia oraz utrzymania akceptowalnej jakości życia osób chorych na raka. Europejskie dane epidemiologiczne wskazują, że nowotwory, po chorobach układu krążenia, są drugą, najczęstszą przyczyną zgonów w państwach Unii Europejskiej, będąc jednocześnie dużym wyzwaniem dla krajowych systemów opieki zdrowotnej i socjalnej, wywierającym znaczące skutki społeczne i ekonomiczne dla budżetów krajów członkowskich. Szacuje się, iż ogólny wpływ chorób nowotworowych na gospodarkę UE wynosi rocznie ok. 100 mld. euro, a fakt, że ok. 25% wszystkich, rejestrowanych w skali całego świata przypadków zachorowań na raka ma miejsce w Europie uzmysławia skalę „nowotworowego” zagrożenia dla społeczeństw wspólnoty europejskiej tym bardziej, że stanowią one mniej niż 10% ludności świata. Należy nadmienić, że szeroko pojęte zwalczanie chorób nowotworowych zostało uznane przez Komisję Europejską za jeden z głównych priorytetów w dziedzinie ochrony zdrowia co zaowocowało przedstawieniem w

lutym 2021 r. „Europejskiego planu walki z rakiem”, mającego wspierać państwa członkowskie w profilaktyce i leczeniu nowotworów. Podobnie jak w UE również w Polsce nowotwory są drugą przyczyną zgonów (po chorobach układu krążenia) i odpowiadają za ok. ¼ zgonów w populacji co stanowi narastający z każdym rokiem problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny również dla polskiego systemu ochrony zdrowia.

Wiadomo, że jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Polsce i UE jest rak jelita grubego, a dostępne dane epidemiologiczne dokumentują progresję zapadalności na tę chorobę, co w dużym stopniu pozostaje w korelacji z wiekiem oraz ogólnym stanem zdrowia pacjentów. Podobnie jak w przypadku innych lokalizacji np. raka wątrobowokomórkowego (HCC), rak jelita grubego charakteryzuje się we wczesnej fazie bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem co opóźnia jego rozpoznanie, komplikuje wdrożenie odpowiedniej strategii terapeutycznej, uzależnionej w dużej mierze od stopnia zaawansowania nowotworu oraz pogarsza rokowania. Najważniejszymi, niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka zachorowań na raka jelita grubego jest wiek > 40 r.ż oraz uwarunkowania genetyczne. Zaawansowany wiek pacjentów jest często przyczyną wzrostu ryzyka występowania charakterystycznych dla tej populacji chorób współistniejących np. cukrzyca typu II, która jak wiadomo stanowi niezależny czynnik etiologiczny raka jelita grubego oraz w istotny sposób może wpływać na kliniczny obraz tej choroby, obniżając bezpieczeństwo i skuteczność zastosowanej farmakoterapii wskutek wystąpienia zróżnicowanych mechanizmów interakcyjnych np. lek – choroba czy lek – lek.

W świetle przytoczonej wyżej argumentacji, tematyka Pracy doktorskiej Pana mgr farm. Sławomira Wileńskiego, dotycząca oceny bezpieczeństwa terapii onkologicznej ze szczególnym uwzględnieniem terapii adjuwantowej raka okrężnicy u chorych z współistniejącą cukrzycą typu II wpisuje się w niezwykle ważny, charakteryzujący się zarówno walorami poznawczymi jak i aplikacyjnymi obszar nauk medycznych, przyczyniający się między innymi do optymalizacji skuteczności i bezpieczeństwa oraz wzrostu komfortu terapeutycznego w badanej populacji chorych.

Ocena strony formalnej dysertacji

Recenzowana prac doktorska ma typowy dla takich prac układ rozdziałów, stanowiących logiczną całość i zawiera wykaz skrótów używanych w pracy, „Wstęp” oraz w kolejności rozdziały (1-5), zawierające niezbędne informacje nt. raka okrężnicy - obejmujące definicję, epidemiologię, czynniki ryzyka, rozpoznawanie, patomorfologię oraz standardy leczenia raka okrężnicy, informacje nt. możliwych powikłań leczenia uzupełniającego, ze

szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych fluoropirymidyn i oksaliplatyny, a także nt. zapobiegania i leczenia tych powikłań. W dalszej części tej części pracy Doktorant w sposób syntetyczny definiuje cukrzycę, omawia czynniki ryzyka rozwoju, powikłania oraz farmakoterapię cukrzycy typu II, a także interakcje leków p-cukrzycowych z lekami stosowanymi w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, dokonuje analizy czynników ryzyka rozwoju raka okrężnicy u diabetyków oraz ryzyka wystąpienia nowotworów w wyniku prowadzonej terapii p-cukrzycowej. Bardzo interesujący i dodatkowo, w sposób szczególnie, potwierdzający celowość realizacji zaplanowanych w ramach niniejszej pracy doktorskiej eksperymentów jest rozdział 5, obejmujący przegląd badań dotyczących wpływu cukrzycy na leczenie uzupełniające raka jelita grubego. Ta obejmująca 45 stron część dysertacji, stanowi znakomite wprowadzenie do tematyki badawczej i świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktoranta.

W kolejnych rozdziałach (6 – 12) Doktorant definiuje główny cel pracy oraz cele szczegółowe, służące do weryfikacji przyjętych hipotez badawczych, omawia wykorzystywany materiał i metody badawcze charakteryzując badaną populację, rodzaje zastosowanych oprogramowań, a także zasady analizy statystycznej uzyskanych wyników. Należy zauważyć, że w tej części pracy doktorskiej celowym byłoby umieszczenie informacji dotyczącej uzyskania zgody Komisji Bioetycznej przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy na przeprowadzenie planowanych badań (Załącznik str. 139 – 140).

Uzyskane wyniki wraz z ich analizą statystyczną i analizą danych metodą zbiorów przybliżonych zamieszczono w 42 tabelach i przedstawiono na 17 barwnych wykresach co świadczy o obszerności materiału badawczego, umożliwiającego właściwą weryfikację przyjętych hipotez badawczych.

Potwierdzeniem umiejętności posługiwania się nowoczesnymi narzędziami badawczymi, interdyscyplinarnej wiedzy oraz krytycyzmu naukowego Doktoranta jest rozdział 9 „Dyskusja”, zawierający zestawienie i komentarz uzyskanych w pracy wyników z danymi z aktualnego piśmiennictwa naukowego. Mając na względzie ograniczony zakres przeprowadzonych badań z uwagi na retrospektywny ich charakter, relatywnie małą liczebnie populację badaną, brak wyczerpujących danych dotyczących działań niepożądanych oraz stopnia ich nasilenia, a także brak szczegółowych danych dotyczących przebiegu cukrzycy w badanej populacji Doktorant określa zakres przeprowadzonych przez siebie eksperymentów jako pierwszy etap badania, mającego na celu optymalizację leczenia uzupełniającego raka okrężnicy u osób ze współistniejącą cukrzycą typu II deklarując jednocześnie kontynuację

badania w celu oceny profilu skuteczności i bezpieczeństwa terapii co finalnie pozwoliłoby na formułowanie wniosków przydatnych klinicznie.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie 6 wniosków potwierdzających zasadność przeprowadzonych badań. Całość dysertacji dopełniają rozdziały zawierające streszczenia w języku polskim i angielskim, spis cytowanych w kolejności 247 pozycji piśmiennictwa, spis tabel, rycin i wykresów oraz załącznik zawierający decyzję Komisji Bioetycznej UMK w Toruniu, CM w Bydgoszczy.

Praca wyróżnia się staranną formą graficzną, ładem edytorskim i dużą poprawnością językową. Celowym wydaje się umieszczenie słów kluczowych nie tylko w streszczeniach, ale również na początku manuskryptu np. przed wykazem używanych w pracy skrótów.

Ocena merytoryczna

Głównym celem pracy doktorskiej była retrospektywna ocena profilu bezpieczeństwa pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu II, poddawanych chemioterapii adjuwantowej z powodu raka okrężnicy, przy wykorzystaniu matematycznych narzędzi obliczeniowych. Weryfikację 3 przyjętych przez Doktoranta hipotez badawczych przeprowadzono w oparciu o identyfikację cech różnicujących profil bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, w tym w szczególności neutropenii, małopłytkowości i polineuropatii, określenie różnicy w realizacji stosowanej dawki leków przeciwnowotworowych w grupie pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy w odniesieniu do pierwotnie zaplanowanego schematu leczenia i określenie przyczyn braku realizacji pełnego leczenia, określenie częstotliwości zmian schematu leczenia z bardziej agresywnego na mniej agresywny w grupie pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w porównaniu do pacjentów nie obciążonych, identyfikację przyczyn powodujących zmianę strategii terapeutycznych, identyfikację zmiennych różnicujących grupę osób ze współistniejącą cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy z uwzględnieniem podziału na stosowane leczenie oraz porównanie wykorzystanej w niniejszej dysertacji statystycznej i niestatystycznej metody analizy danych na jednym zbiorze pacjentów.

Do badanej populacji włączono 102 pacjentów Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy, leczonych z powodu raka okrężnicy uzupełniająco chemioterapią, którzy zostali podzieleni na dwie grupy. Do grupy I zakwalifikowano 52 pacjentów z zdiagnozowaną cukrzycą typu II natomiast do grupy II kontrolnej włączono 50 pacjentów nie obciążonych cukrzycą.

Retrospektywny zbiór danych klinicznych w przedziale czasowym od zabiegu operacyjnego do zakończenia uzupełniającej chemioterapii, przygotowany z wykorzystaniem elektronicznej dokumentacji pacjenta ClinNet, obejmował między innymi dane dotyczące samego zabiegu tj. stopień zaawansowania wg. TNM, wyniki badań laboratoryjnych, stan sprawności wg. skali Zubroda, wybrany schemat leczenia, procent podanych dawek leków w odniesieniu do dawek maksymalnych wynikających z przyjętego schematu - a od kolejnych cykli farmakoterapii - także zgłoszone działania niepożądane oraz ewentualne przyczyny opóźnienia w podawaniu kolejnych cykli.

Drugi etap badań obejmował ocenę statystyczną wyników uzyskanych dla 102 pacjentów. Analizę zmiennych ilościowych przeprowadzono wyliczając ich średnią, odchylenie standardowe, medianę oraz kwartyle, natomiast analizę zmiennych jakościowych przeprowadzono obliczając liczbę i procent występowania każdej z wartości. Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach wykonano za pomocą testu Manna-Whitney'a, natomiast analizę powtarzanych pomiarów wykonano za pomocą liniowego modelu mieszanego (*linear mixed model*). Istotność kombinacji liniowych parametrów modeli z interakcjami oceniono za pomocą uogólnionego testu hipotez liniowych. Jednoczynnikową oraz wieloczynnikową analizę wpływu wielu zmiennych na zmienną dwustanową wykonano metodą regresji logistycznej, a wyniki przedstawiono w postaci wartości parametrów OR z 95% przedziałem ufności. Trzeci etap badań obejmował analizę wygenerowanych danych metodą opartą na teorii zbiorów przybliżonych RST, w której wykorzystano oprogramowanie jMAF.

Uzyskane wyniki badań i przeprowadzonych analiz pozwoliły stwierdzić, że liczba cykli chemioterapii u pacjentów chorujących na cukrzycę typu II była istotnie mniejsza od liczby cykli chemioterapii u pacjentów nie obciążonych cukrzycą. Pacjenci obciążeni cukrzycą typu II albo częściej kończyli leczenie przed zaplanowanym czasem, albo przedziały czasowe między poszczególnymi cyklami ulegały wysłużeniu na tyle, iż w planowanym okresie sześciu miesięcy terapii nie udało się zrealizować pierwotnie zaplanowanego planu leczenia.

W badanej grupie pacjentów procent realizacji dawki zarówno fluoropirymidyn jak również oksaliplatyny był niższy, natomiast ww. zależność w przypadku fluoropirymidyn była statystycznie istotna. Analizując wpływ chemioterapii na toksyczność hematologiczną wykazano, że cukrzyca stanowi niezależny predyktor ryzyka wystąpienia małopłytkowości czego nie zaobserwowano w przypadku anemii i neutropenii. Powikłania w postaci polineuropatii obserwowano głównie u pacjentów leczonych schematami zawierającymi

oksalipiatynę i w większym stopniu dotyczyły one kobiet, które są bardziej narażone na wystąpienie polineuropatii niż mężczyźni.

Przeprowadzone badania i analizy pozwoliły na sformułowanie 5 wniosków przydatnych klinicznie oraz metodycznego w swym charakterze wniosku nr 6, w którym Doktorant konstatuje, iż metoda analizy zbiorów przybliżonych wykorzystana do oceny profilu bezpieczeństwa farmakoterapii może być źródłem wartościowych danych, które nie zawsze jednoznacznie korelują z wynikami uzyskanymi metodami statystycznymi.

Przyjęte i prawidłowo zdefiniowane na wstępie cele oraz hipotezy badawcze ich weryfikacja, zastosowane narzędzia badawcze oraz uzyskane wyniki nie budzą jakichkolwiek zastrzeżeń merytorycznych.

Wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr farm. Sławomira Wileńskiego pt.: „Ocena profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego raka okrężnicy u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu II” wykonana pod kierunkiem Pana dr hab. Krzysztofa Kopera prof. UMK oraz Pana dr Łukasza Pałkowskiego – promotora pomocniczego w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku, Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu spełnia całkowicie wymogi stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) co upoważnia mnie do wnioskowania o przyjęcie tej rozprawy oraz dopuszczenie przez Wysoką Radę Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Pana mgr farm. Sławomira Wileńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab.
Edmund Grzeskowiak

