

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Katarzyny Sobańskiej

pt. „Wpływ pory podania leku na skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu u ludzi oraz na penetrację sunitynibu przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i barierę krew-ciecz wodnista oka w modelu zwierzęcym”

wykonanej pod kierunkiem Promotora Pani dr hab. Edyty Szalek

oraz Promotora pomocniczego Pani dr Agnieszki Karbownik

w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przedłożona do oceny rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych dotyczy istotnych zagadnień związanych z poszukiwaniem metod optymalizacji terapii przeciwnowotworowej sunitynibem. Obserwacje Doktorantki mają szczególne znaczenie, gdyż w Polsce co roku rozpoznaje się 4,5 tys. nowych zachorowań na raka nerki. Stanowi on trzeci co do częstości występowania nowotwór urologiczny i szósty najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn. Stosowanie sunitynibu, leku o wąskim wskaźniku terapeutycznym, należącego do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych jest wskazane w zaawansowanym i z przerzutami raku nerkowokomórkowym, nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję oraz wysokozróżnicowanych nowotworach endokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami, w których doszło do progresji choroby. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia powinna być dokonywana indywidualnie u każdego pacjenta ze względu na znaczne międzyosobnicze odmienności stężeń leku. Przyczyną mogą być m.in. brak compliance, niepożądane działania, w tym interakcje zwłaszcza z lekami należącymi do inhibitorów aktywności izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. Ciężkie powikłania prowadzące nawet do zgonu pacjentów, obejmują m.in. niewydolność nerek i serca, zator tętnicy płucnej, perforację przewodu pokarmowego oraz krwotoki. Zróżnicowanie dotyczy również procesów farmakokinetycznych, na które oddziałują biologiczne rytmy organizmu.

Badania Pani mgr Katarzyny Sobańskiej dotyczą zatem aktualnego problemu i dobrze wpisują się w światowe trendy działań na rzecz zwiększania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorób onkologicznych. Zwłaszcza, że w ostatnich latach opublikowano wyniki badań naukowych wskazujące na korzyści wykorzystania chronoterapii sunitynibem oraz terapeutycznego monitorowania jego stężeń. Uważam podjęcie przez Kandydatkę niniejszego tematu badawczego za niezwykle ważne z punktu widzenia nauk farmaceutycznych i medycznych oraz w pełni uzasadnione.

Ocena strony formalnej rozprawy

Praca doktorska Pani mgr Katarzyny Sobańskiej ma formę opracowanej intrologatorsko monografii, liczącej 162 strony. Charakteryzuje się układem zwyczajowo przyjętym dla tego typu opracowań, przedstawionym w sposób czytelny z zachowaniem logicznego porządku tematycznego. Na wyróżnienie zasługuje duża staranność w jej przygotowaniu, poprawny język oraz ilustracja graficzna 17 rycinami i 40 tabelami.

Na przeprowadzenie badań uzyskano stosowne zgody Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu (Uchwała nr 49/2014 z dnia 10.10.2014 r.) oraz Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 445/15 z dnia 06.05.2015 r.).

Treść poszczególnych rozdziałów i podrozdziałów pracy odpowiada tematom określonym w ich tytułach, choć chronologia badań zamieszczona w tytule rozprawy jest odmienna od znajdującej się zarówno w rozdziale Cel pracy, jak i pozostałych.

Bibliografia liczy 266 pozycji, pochodzących w większości z okresu ostatnich dziesięciu lat. Zostały one odpowiednio dobrane do tematu rozprawy doktorskiej. 51 pozycji opublikowano przed 2008 rokiem, a 17 stanowią strony internetowe.

Ocena merytoryczna

Przedmiotem dysertacji doktorskiej Pani mgr Katarzyny Sobańskiej były badania wpływu pory podania sunitynibu na jego penetrację przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i barierę krew-ciecz wodnista oka przeprowadzone u 44 królików rasy nowozelanckiej oraz wpływu pory zastosowania tego leku na skuteczność i bezpieczeństwo terapii u 60 chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego.

Rozdział Wstęp wprowadza czytelnika w przedmiot badań, jednak brak jest poparcia stosownymi pozycjami piśmiennictwa dla informacji zamieszczonych w nim.

Cel badań został prawidłowo sformułowany i co należy podkreślić dobrze zilustrowany. Niestety rozdział ten w sposób enigmatyczny uzasadnia podjęcie obserwacji i stanowi w części powtórzenie treści z rozdziału Wstęp.

W rozdziale Część teoretyczna, napisanym w oparciu o 110 pozycji piśmiennictwa, Autorka w sposób świadczący o dużej wiedzy z zakresu swoich zainteresowań badawczych, scharakteryzowała rytmy biologiczne istotne dla prowadzenia chronoterapii oraz podstawy takiego postępowania leczniczego, omówiła właściwości fizyko-chemiczne, farmakodynamiczne i farmakokinetyczne sunitynibu, jego działania niepożądane,

przedstawiła budowę i funkcjonowanie barier biologicznych, które stanowiły przedmiot Jej obserwacji w zakresie penetracji sunitynibu. Zdecydowany niedosyt budzi dwuzdaniowy rozdział Interakcje, zwłaszcza w obliczu oceny bezpieczeństwa leczenia, którą zajmowała się w swojej pracy Doktorantka. Na stronie 25 Kandydatka pisząc o poszczególnych etapach losów leku w organizmie nie ustrzegła się często popełnianego błędu związanego z nieprawidłowym określeniem czwartego z nich jako „eliminacja” zamiast „wydalanie”. Na stronie 27 zamieszczono sformułowanie „nadmierna toksyczność”, czy rzeczywiście przymiotnik został prawidłowo dobrany? Dlaczego w tabeli 1 na stronie 29 brak jest informacji dotyczącej rozpuszczalności jabłczanu sunitynibu? Z uwagi na konieczność samowyjaśniania się treści tabel, na stronie 39 w tabeli 3 należałoby dodać nazwę leku w pierwszej kolumnie, a nad rodzajami częstości napisać „Częstość występowania”.

Przeprowadzone badania, dobrze zaplanowane przez Doktorantkę pod opieką doświadczonego Promotora, pozwoliły na zrealizowanie założonego celu pracy. Oceniam pozytywnie zakres prac badawczych ze względu na ich charakter nie tylko poznawczy, ale również praktyczny. Pani mgr Katarzyna Sobańska wykonała serię pracochłonnych obserwacji, uwzględniających różny czas podawania sunitynibu, bardzo dokładnie opisanych, wymagających nie tylko wiedzy teoretycznej, ale także umiejętności manualnych posługiwania się nowoczesnymi, precyzyjnymi metodami wyznaczającymi postęp w dziedzinie farmakologii doświadczalnej i farmacji/farmakologii klinicznej. Doktorantka oznaczała stężenia sunitynibu i jego aktywnego metabolitu w osoczu królików oraz stężenia leku macierzystego w ich płynie mózgowo-rdzeniowym i cieczy wodnistej oka, posługując się metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją spektrofotometryczną w świetle widzialnym i ultrafioletowym. Na podstawie uzyskanych wartości dokonała obliczeń parametrów farmakokinetycznych metodą niezależną od modelu. Ponadto, zgromadziła dane biometryczne i wybrane dane biochemiczne od pacjentów leczonych w Poradni i na Oddziale Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Analizowała je w aspekcie bezpieczeństwa terapii przeciwnowotworowej. W celu stwierdzenia jej skuteczności uczestniczyła w ocenie stopnia odpowiedzi na leczenie, której dokonywał onkolog na podstawie interpretacji wyników badania obrazowego tomografii komputerowej. W opisaney na stronach 78-79 metodyce oceny skuteczności stosowania sunitynibu Kandydatka napisała, że „wyjściowy pomiar wykonuje się przed rozpoczęciem terapii, nie wcześniej niż 4 tygodnie przed wdrożeniem leczenia” a „zgodnie z obowiązującym Programem Lekowym Narodowego

Funduszu Zdrowia Leczenia Raka Nerki kolejne badania wykonuje się przed zakończeniem co drugiego kursu leczenia”. Czy należy rozumieć, iż bezpieczeństwo terapii sunitynibem oceniano w tym samym czasie co skuteczność? Szkoda, że te informacje nie znalazły się na rycinie 1. Na stronie 78 zabrakło precyzyjnego określenia państwa, w którym zostały opracowane, zastosowane przez Doktorantkę kryteria oceny toksyczności leczenia wykorzystywane w celu jednolitego raportowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej. Nie każdemu sformułowanie „Narodowe Kryteria” kojarzy się z ich amerykańskim pochodzeniem. Zabrakło też informacji o równocześnie z sunitynibem stosowanych lekach, choć Pani mgr Katarzyna Sobańska analizowała jego wpływ na zmianę zaburzeń współistniejących u obserwowanych chorych.

Kandydatka wykazała zróżnicowanie wartości stężeń maksymalnych w osoczu i pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia w czasie zarówno dla sunitynibu oraz jego aktywnego metabolitu w zależności od pory zastosowania leku u zwierząt. Większe wartości obserwowano, gdy otrzymywały one 25 mg dawkę wieczorem a nie rano. Jednak stopień penetracji do płynu mózgowo-rdzeniowego i cieczy wodnistej oka był bardzo mały, nie przekraczający 5%, porównywalny w obu grupach. W czasie analizy skuteczności leczenia sunitynibem prowadzonej u 60 chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego Doktorantka stwierdziła istnienie tendencji do zależności między późnym stosowaniem leku w ciągu dnia a lepszą odpowiedzią na terapię ocenianą na podstawie kryteriów przyjętych dla nowotworów litych (RECIST 1.1). Leczenie było skuteczniejsze u młodszych pacjentów. Z punktu widzenia nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii onkologicznej istotne są wyniki oceny jej bezpieczeństwa, zwłaszcza te identyfikujące niepożądane działania sunitynibu nie zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Autorka nie uwzględniła jednak tej obserwacji podczas formułowania wniosków. Tylko w odniesieniu do leukopenii, neutropenii i hiperglikemii Pani mgr Katarzyna Sobańska wykazała związek większej częstości ich występowania z porą przyjmowanego leku, odpowiednio dla dwóch wymienionych jako pierwsze wieczorem a ostatniego rano. Wzrostowi średnioważonej dawki towarzyszyło zmniejszenie liczby powikłań polekowych. Kandydatka wykazała więcej niepożądanych działań u kobiet w porównaniu z mężczyznami, były one związane z dłuższym czasem trwania terapii w miesiącach i większą liczbą ukończonych cykli leczenia. W odbiorze treści rozdziału Wyniki zdecydowanie przeszkadza brak zamieszczenia komentarzy uzyskanych obserwacji, które znalazły się w kolejnym rozdziale.

W rozdziale Omówienie wyników i dyskusja, który budzi moje największe uznanie, Doktorantka omówiła i zinterpretowała w inteligentny i rzeczowy sposób uzyskane spostrzeżenia w zestawieniu ze znanymi z piśmiennictwa faktami. Pani mgr Katarzyna Sobańska bardzo sprawnie poruszała się w gąszczu informacji dotyczących wyników badań innych autorów. Z racji pełnienia funkcji recenzenta muszę zwrócić uwagę na zamieszczone na stronie 114 wyniki porównania wartości stężeń maksymalnych (C_{max}) sunitynibu i pola powierzchni zmian jego stężenia w czasie (AUC) obserwowanych po podaniu leku rano i wieczorem, odnoszące się do danych zawartych w tabeli 10 – powinny one zostać skorygowane. Błędy dotyczą porównania AUC dla sunitynibu w osoczu (47,4% a nie 49,6%) oraz jego C_{max} w cieczy wodnistej oka (80,5 a nie 76,9%). W przypadku C_{max} sunitynibu w płynie mózgowo-rdzeniowym Doktorantka napisała na stronie 114, że jego wartość była większa w grupie otrzymującej lek wieczorem. Odmienną informację uzyskuje się analizując dane w tabeli 10. Obliczenia również nie są prawidłowe.

Rozdział Wnioski niewątpliwie zawiera cenne obserwacje, na podstawie których powinny zostać sformułowane uogólnienia wynikające z otrzymanych wyników badań. Tego zabrakło w pracy. Wnioski nie mogą być powtórzeniem uzyskanych wyników.

Pozycje rozdziału Bibliografia zostały dokładnie opracowane, jedynie pozycje: 74, 144 – nie zawierają skrótu nazwy czasopisma, 94, 95, 168, 217, 253, 266 – numeru identyfikacji cyfrowej DOI. W wykazie zastosowanych skrótów nieprawidłowym wyjaśnieniem dla „ABCB1, P-gp” jest „glikoproteina P”, podobnie zresztą jak dla „P-gp, ABCB1”. ABCB1 – ATP-binding cassette, subfamily B, member 1 to gen oporności wielolekowej. W wyniku ekspresji tego genu powstaje białko P-glikoproteina.

Zamieszczone powyżej uwagi, mają być pomocne w przygotowaniu tekstu do druku, a w żaden sposób nie umniejszają walorów recenzowanej rozprawy doktorskiej, która ma charakter innowacyjny, dostarcza cennych informacji, które mogą przyczynić się do indywidualizacji stosowania sunitynibu u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki, a ponadto świadczy o kompetencjach Kandydatki oraz umiejętności rozwiązywania trudnych problemów badawczych. Jej dopełnienie stanowi 11 prac oryginalnych, 8 prac poglądowych i 8 doniesień przedstawionych przez Doktorantkę na kongresach, zjazdach i konferencjach naukowych.

Podsumowanie

Stwierdzam, iż praca Pani mgr Katarzyny Sobańskiej, nosząca tytuł „Wpływ pory podania leku na skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu u ludzi oraz na penetrację sunitynibu przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i barierę krew-ciecz wodnista oka w modelu zwierzęcym” stanowi oryginalny dorobek naukowy Doktorantki i jest dowodem umiejętności planowania i realizowania badań naukowych, w pełni odpowiada wymogom stawianym wobec rozpraw doktorskich.

Zwracam się zatem z pełnym przekonaniem do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, 2.08.2018 r.

Anna Więta-Hejeńska

