

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. **Joanny Nowackiej-Ejsmont**

zatytułowanej:

Analiza efektów leczenia syrolimusem i działań niepożądanych leku u chorych na limfangioleiomiomatozę.

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Analiza efektów leczenia syrolimusem i działań niepożądanych leku u chorych na limfangioleiomiomatozę” została przygotowana przez lek. Joannę Nowacką-Ejsmont pod opieką naukową profesor dr hab. n. med. Elżbiety Radzikowskiej.

Limfangioleiomiomatoza (LAM) jest rzadką, przewlekłą, postępującą chorobą płuc w przebiegu której, dochodzi do niekontrolowanej proliferacji atypowych, niedojrzałych komórek o pozapłucnym pochodzeniu rozsiewających się do płuc i wywołujących ich torbielowatą przebudowę. LAM występuje w postaci sporadycznej (sLAM) lub związanej ze stwardnieniem guzowatym (tuberculosis sclerosis complex – TSC).

Zasadniczą grupą leków stosowaną w leczeniu LAM są inhibitory mTOR. Główną przyczyną rozwoju LAM jest mutacja genów TSC1 i/lub TSC2 prowadząca do hiperaktywacji kinazy mTOR. W 2012 roku, na podstawie badania MILES, potwierdzającego skuteczność syrolimusu – leku blokującego kinazę mTOR, zaakceptowano ten lek do leczenia

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 110-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bibliografię. Praca została podzielona na dziewięć rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z wyraźnym podziałem na wstęp, cel, metodykę i materiał badawczy, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Praca zawiera 27 tabel oraz 23 ryciny. Doktorantka zebrała pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo zawierające 149 pozycji. 147 z 149 pozycji piśmiennictwa cytowane przez Doktorantkę zostały opublikowane w czasopismach anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego przez Doktorantkę wskazuje fakt, że wiele pozycji

piśmiennictwa, zwłaszcza w przedmiocie stosowania w leczeniu LAM inhibitorów mTOR, pochodzi z ostatnich dziesięciu lat.

WSTĘP

Wstęp zawiera 27 stron, na których Doktorantka w pierwszej kolejności opisuje epidemiologię, patofizjologię i obraz kliniczny limfangioleiomiomatozy.

W następnych podrozdziałach wstępu Doktorantka obszernie opisuje stosowane w praktyce klinicznej badania diagnostyczne pozwalające rozpoznać LAM takie jak: obrazowanie rentgenowskie, badania czynnościowe płuc, ocena histopatologiczna i genetyczne. Kolejne części wstępu poświęcone są diagnostyce różnicowej, zasadom leczenia, efektom niepożądanym inhibitorów mTOR i rokowaniu w LAM. Wstęp ze wszystkimi podrozdziałami wskazuje na dobre przygotowanie merytoryczne Doktorantki i orientację w przedmiocie tematu. Prowadzi w logiczny sposób do przedłożenia założeń i celów badania.

ZAŁOŻENIE I CELE PRACY

Cele pracy zostały precyzyjnie przedstawione i skupiają się na:

- I. Celem głównym była ocena skuteczności oraz efektów niepożądanych leczenia syrolimusem chorych na LAM w polskiej populacji.
- II. Celach szczegółowych stanowiące składowe celu głównego dotyczyły: :
 - kompleksowa analiza populacji chorych na LAM leczonych syrolimusem
 - ocena wpływu leczenia syrolimusem na parametry czynnościowe układu oddechowego
 - ocena leczenia syrolimusem chłonnokotoku, zmian o typie limfangioleiomioma w przestrzeni pozaotrzewnowej (LYMPH) i naczyńiakomięśniakotłuszczaków nerek (AML)
 - ocena związku stężenia syrolimusu w surowicy z odpowiedzią na leczenie
 - ocena związku stężenia VEGF-D w surowicy z odpowiedzią na leczenie syrolimusem
 - analiza efektów niepożądanych leczenia syrolimusem

Uważam, że cele pracy są bardzo ambitne. Z uwagi na niewielką liczbę opublikowanych prac dotyczących efektów leczenia syrolimusem chorych na LAM, tym bardziej w polskiej populacji, badania Doktorantki stanowią istotny wkład w dotychczasową wiedzę.

MATRIAL I METODY

Retrospektywnej ocenie poddano grupę 71 pacjentów (w wieku od 24 do 76 lat), zdiagnozowanych i leczonych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w latach od 2010 do 2020 roku. Opisy metod badawczych i poszczególnych analiz przygotowane są prawidłowo, co świadczy o dobrym warsztacie naukowym Doktorantki i nie pozostawia wątpliwości, że Doktorantka wykonała i przeprowadziła wszystkie analizy samodzielnie.

WYNIKI

Rozdział ten podzielony jest na dziewięć części, co ułatwia czytelnikowi zrozumienie przedstawionych danych. Metody statystyczne zastosowane przez doktorantkę są prawidłowe i pozwalają na poprawną analizę uzyskanych wyników. Analizy raportowane w pracy są poprawne i zgodne ze sztuką analizy danych.

DYSKUSJA

Dyskusja zawarta jest na 10 stronach. Otrzymane wyniki analiz zostały prawidłowo przedyskutowane z najnowszymi doniesieniami z piśmiennictwa światowego, co potwierdza gruntowne przygotowanie Doktorantki do przeprowadzania badań naukowych.

Ten rozdział oceniam bardzo wysoko. Prowadzona dyskusja wskazuje zarówno na zdolności syntetyczne, jak i analityczne Doktorantki. Poziom merytoryczny dyskusji stanowi uzasadnienie do postawionych wniosków z badania.

WNIOSKI

Wnioski są prawidłowo sformułowane i wynikają z wyników przeprowadzonej pracy badawczej, a przede wszystkim odpowiadają na postawione na wstępie cele badania. Potwierdzają, że syrolimus jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z LAM. Poprawia funkcję płuc, powoduje regresję chłonnokotoku zarówno w jamie opłucnowej jak i otrzewnowej, a efekty leczenia utrzymują się w trakcie wieloletniej obserwacji. Ważne jest również

obniżeniu stężenie VEGF-D w surowicy, co może być przydatne w monitorowaniu skuteczności leczenia. Efekty niepożądane związane z terapią syrolimusem są łagodne i łatwe do opanowania.

UWAGI I KOMENTARZE

Z obowiązku recenzenta muszę przedstawić kilka uwag, które jednak nie mają jednak wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

1. W ocenie skuteczności leczenia syrolimusem doktorantka podaje istotnie statystyczną poprawę dystansu w teście sześciominutowego chodu. W wytycznych PTCHP z oceną efektu interwencji ściśle związane jest pojęcie minimalnej istotnej różnicy (minimal important difference — MID) oznaczające zmianę 6MWD, którą można uznać za istotną i którą chorzy odczuwają jako poprawę kliniczną. Czy w prezentowanej pracy można uznać poprawę dystansu za istotną klinicznie?
2. W tabeli 8 liczebność chorych na wymienione schorzenia współistniejące nie zgadza się z przedstawionymi odsetkami. .
3. Do oznaczania stężeń syrolimusu stosuje się kilka metod. Którą metodą zastosowano w badanej grupie pacjentów?

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Joanny Nowackiej-Ejsmont pod tytułem „Analiza efektów leczenia syrolimusem i działań niepożądanych leku u chorych na limfangioleiomiomatozę” spełnia wymagania wyszczególnione w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) i może być skierowana do publicznej obrony.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Joanny Nowackiej-Ejsmont jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i potwierdzającą skuteczność syrolimusu w leczeniu pacjentów z LAM, dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie o dopuszczenie lek. Joanny Nowackiej-Ejsmont do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

01/09/2023 zohie

Marek Ochman

dr hab.n.med. Marek Ochman
specjalista chorób wewnętrznych, chorób płuc
i transplantologii klinicznej
2191379