

Recenzja pracy doktorskiej

Lek.med. **Joanny Nowackiej-Ejsmont**

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

Dokonanej w Instytucie Gruźlicy i Chorządów Płuc w Warszawie

Pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Elżbiety Radzikowska

Przedłożona do recenzji praca poświęcona jest problemowi leczenia chorych na limfangioleiomiomatozę (LAM). Autorka podjęła się retrospektywnej oceny efektów leczenia chorych na LAM syrolimusem i oceny działań niepożądaných leku u tych chorych.

Praca przedłożona do recenzji ma typowy układ, w którym uwzględnione są rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metodyka, wyniki badań, dyskusja i wnioski. Pracę zamykają: streszczenia, indeks skrótów i piśmiennictwo. Piśmiennictwo liczy 149 pozycji zarówno polskich jak i obcojęzycznych artykułów. Najnowsze artykuły pochodzą z 2022 roku.

Dzieło liczy łącznie 103 strony.

We **wstępie**, który liczy 20 stron autorka definiuje schorzenie, omawia jego epidemiologię oraz etiologię i patogenezę. Następnie opisuje obraz kliniczny i diagnostykę, w tym diagnostykę różnicową. Wstęp kończy krótka informacja o rokowaniu – które, jak wiadomo w tym schorzeniu jest poważne.

W **założeniach i celu pracy** autorka definiuje plan badawczy a jest nim ocena skuteczności oraz efekty niepożądane leczenia syrolimusem chorych na LAM w polskiej populacji.

Autorce udało się zebrać grupę 71 pacjentów z rozpoznany, w oparciu o kryteria ATS, LAM leczonych w Instytucie Gruźlicy i Chorządów Płuc w latach od 2010 do 2020 roku. Badana grupa jest zwięźle scharakteryzowana na 3 stronach rozdziału **materiał i metodyka**.

W rozdziale : **wyniki badań**, doktorantka przedstawia Ogólną charakterystykę chorych, efekty leczenia syrolimusem – badania czynnościowe, efekty leczenia syrolimusem chłonnokotoku, efekty leczenia syrolimusem naczyńników limfatycznych, efekty leczenia syrolimusem naczyńnikomięśniakotłuszczaków nerek, efekty leczenia syrolimusem odmy opłucnowej, wpływ leczenia syrolimusem na stężenie VEGF-D, efekty niepożądane terapii syrolimusem, oraz ogólne efekty leczenia syrolimusem chorych na LAM. Wyniki badań w sposób czytelny obrazują wykresy ramka wąsy i tabele zbiorcze w poszczególnych rozdziałach. Szkoda, że

doktorantka na wykresach nie zaznaczyła istotności statystycznej różnic między danymi, co niewątpliwie ułatwiłoby odbiór pracy.

Reasumując po 5 latach leczenia syrolimusem poprawę zanotowano u 35% pacjentów a stabilizację u 52%. Czyli prawie u 90% badanych uzyskano zatrzymanie postępu choroby, która przed erą leczenia syrolimusem była uważana za źle prognozującą i oporną na leczenie. Poprawie klinicznej towarzyszyła normalizacja wyników badań czynnościowych układu oddechowego w tym wzrost FVC o ≥ 150 ml u 42% pacjentów po 3 miesiącach, u 43% po roku, i u 36% chorych po 5 latach terapii, wzrost FEV1 ≥ 150 ml u 40% chorych po 3 miesiącach, u 34% po roku, i u 29% pacjentów po 5 latach leczenia syrolimusem oraz wzrost TLco o $>10\%$ u 29% pacjentów po 3 miesiącach, u 36% po roku, i u 21% chorych po 5 latach leczenia. U wszystkich pacjentów w wyniku terapii syrolimusem już po pierwszych 3 miesiącach leczenia obserwowano znaczną regresję obecności płynu w opłucnej i otrzewnej a po roku terapii wykazano całkowite ustąpienie chłonnokotoku, które utrzymywało się do końca obserwacji chorych. W okresie obserwacji u wszystkich chorych naczyniaki limfatyczne w przestrzeni pozaotrzewnowej (LYMPH) uległy zmniejszeniu w stosunku do wartości wyjściowych, stwierdzono ponadto znaczną poprawę parametrów wentylacyjnych u chorych z odmą opłucnową oraz systematyczne zmniejszanie się średniego stężenia VEGF-D w surowicy krwi.

Dyskusja zajmuje autorce 10 stron, gdzie porównuje uzyskane wyniki leczenia Lymphangioleiomiomatozy syrolimusem z aktualnymi danymi literatury medycznej. Przedstawiona przez autorkę grupa pacjentów nie odbiegała w zakresie parametrów demograficznych od prezentowanych w piśmiennictwie (średnia wieku chorych na LAM w badanej grupie wyniosła $38,91 \pm 8,96$ lat). Również obecność naczyniakomięśniakotłuszczaków, naczyniaków limfatycznych w przestrzeni pozaotrzewnowej i odm opłucnowych kształtowała się podobnie w wynikach uzyskanych przez autorkę w porównaniu z danymi z literatury. Podobnie jak inni autorzy, autorka stwierdziła, że głównym czynnikiem predysponującym do epizodu odmy opłucnowej w LAM okazał się wiek poniżej 35 roku życia. Uzyskane przez autorkę zmiany w zakresie wyników badań czynnościowych układu oddechowego, w głównie FVC, FEV1 i TLco, są podobne do tych, które są spotykane w literaturze światowej, co autorka podkreśla w dyskusji. Podobnie jak inni autorzy, autorka zaobserwowała bardzo korzystne działanie syrolimusu na objawy związane z zajęciem układu chłonnego tj. przy chłonnokotoku i wielkości LYMPH. W przedstawionym badaniu, u wszystkich chorych, którzy mieli wstępnie chłonnokotok, czy to w opłucnej, czy otrzewnej po roku leczenia stwierdzono całkowitą jego regresję. Wdrożenie leczenia syrolimusem u chorych z chłonnokotokiem skutkowało także znaczną poprawą parametrów wentylacyjnych już po pierwszych 3 miesiącach terapii. Podobnie jak inni autorzy, Pani dr Joanna Nowacka-Ejsmont zaobserwowała zmniejszenie wielkości naczyniakomięśniakotłuszczaków o 52% (największą redukcję zaobserwowano po 5 latach terapii).

Wartość diagnostyczna stężenia VEGF-D została poznana przed wprowadzeniem do leczenia syrolimusu. Obecnie VEGF-D jest postrzegany również jako czuły marker skuteczności leczenia LAM. W ocenianej pracy autorce udało się stwierdzić obecność korelacji między obniżeniem stężenia VEGF-D w surowicy a poprawą parametrów badań czynnościowych płuc, głównie FVC

i FEV1, szczególnie po 2 latach leczenia syrolimusem. Jest to zgodne z danymi z piśmiennictwa, w tym również polskiego, co podkreśla autorka w dyskusji.

Podobnie jak inni autorzy, doktorantka w trakcie obserwacji leczenia chorych sytolimusem obserwowała częste, ale niezbyt ciężkie objawy uboczne, najczęściej zmiany skórne typu trądzikowatego. Nie były one na tyle nasilone, by wymagały trwałego odstawienia leku. Poza tym częste zaburzenia gospodarki lipidowej, notowane w literaturze, w badanej grupie występowały u 52 % chorych. Ciekawa, z punktu widzenia praktyka, jest obserwacja związku pomiędzy obecnością objawów niepożądanych leczenia a średnią dawką leku. Doktorantka wykazała taki związek między występowaniem zmian śluzówkowych po 3 miesiącach leczenia oraz zaburzeń gospodarki lipidowej po 5 latach terapii.

Doktorantka nie analizowała obserwacji wpływu terapii na wydłużenie życia, bowiem wszystkie badane osoby przeżyły 5 letni okres leczenia, co jest niewątpliwym sukcesem doktorantki i ośrodka, w którym przeprowadzono badanie. Na pewno warto dalej prowadzić obserwacje, by uzyskać dane o estymowanej długości życia chorych na LAM leczonych syrolimusem w Polsce.

Reasumując, należy pogratulować doktorantce i jej opiekunce naukowej tematu i sposobu jego realizacji. Otrzymaliśmy po 5 latach obserwacji prawie kompletną informację o skuteczności nowoczesnej terapii LAM syrolimusem. Jedynym zastrzeżeniem recenzenta, jest brak oceny jakości życia chorych z LAM poddanych terapii. Pewnym usprawiedliwieniem może być fakt, że przed 5 laty nie zwracano uwagi na ważność tak istotnego elementu jak jakość życia chorych poddanych terapii. Obecnie wiemy, iż jest to jeden z kluczowych elementów oceniających skuteczność terapii i ocena jakości życia stanowi warunek *sine qua non* wdrożenia nowej terapii do codziennej praktyki lekarskiej.

Nie zmienia to wysokiej jakości ocenianego dzieła i mojej pozytywnej opinii o nim. Z pełnym przekonaniem pozwalam sobie wystąpić do Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie o dopuszczenie doktorantki do dalszego etapu przewodu doktorskiego.

Dr hab.med. Dariusz Jastrzębski, profesor SUM



Prof. SUM, dr hab. n.med. Dariusz Jastrzębski
Specjalista chorób płuc
specjalista rehabilitacji medycznej internista
3470275