

Katedra i Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum w Krakowie

09.05.2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Michała Pyrży zatytułowanej:

„Problemy onkologiczne w populacji chorych leczonych nerkozastępczo”

Przewód doktorski prowadzony jest **w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Wśród chorób cywilizacyjnych XXI wieku, oprócz cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, otyłości i chorób sercowo-naczyniowych (SN) należy także przewlekła choroba nerek (PChN). Choroba ta jest w tym gronie jednostką szczególną, może być następstwem i powikłaniem wszystkich pozostałych chorób cywilizacyjnych. Chorzy z ubytkiem filtracji kłębuszkowej obciążeni są wysokim ryzykiem powikłań i śmiertelności, głównie z przyczyn SN, infekcji i nowotworów. Środowisko mocznicowe sprzyja nowotworzeniu i ryzyko rozwoju nowotworu układu moczowego zwłaszcza nerek własnych, pęcherza moczowego wzrasta wraz z zaawansowaniem PChN i najwyższe jest u chorych dializowanych. Na szczególną uwagę zasługuje populacja chorych po transplantacji z uwagi na stosowane leczenie immunosupresyjne a także zakażenia wirusowe, które wpływają na rozwój nowotworów i ich niekorzystny przebieg. Nowotwory są drugą przyczyną zgonów w tej populacji chorych. Z uwagi na brak ujednoliconych rekomendacji dotyczących wczesnego wykrywania chorób nowotworowych i ich leczenia w grupie pacjentów z PChN wybór tematu rozprawy jest słuszny a analiza problemów onkologicznych w populacji chorych leczonych

nerkozastępczo może przyczynić się do opracowania wytycznych postępowania w zakresie badań przesiewowych celem wczesnego wykrywania chorób nowotworowych.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska zgodnie z uchwałą **Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** z dnia 20.04.2022r., zatytułowana: „Problemy onkologiczne w populacji chorych leczonych nerkozastępczo” obejmuje 10 rozdziałów, w tym wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń, wstęp, omówienie prac stanowiących rozprawę doktorską oraz podsumowanie w postaci streszczenia najważniejszych wyników badawczych.

Kolejno we wstępie zawartym w rozdziale 3, Kandydat w sposób zwięzły aczkolwiek wyczerpujący, opierając się w głównej mierze na piśmiennictwie z ostatnich 10 lat, omawia dane dotyczące częstości nowotworów i ich rodzajów występujących w populacji chorych z PChN zwracając uwagę na dość skąpe informacje w tej tematyce w dostępnym piśmiennictwie. Ponadto Doktorat podkreślił brak ujednoliconych rekomendacji dotyczących badań przesiewowych w populacji pacjentów z PChN uwzględniając opracowanie zaleceń jedynie w stosunku do pacjentów kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki. Kandydat także uwzględnił problem z opcjami terapeutycznymi dla chorych z PChN, zwracając uwagę na brak możliwości włączenia większości programów lekowych z uwagi na przeciwwskazania dla pacjentów z upośledzoną funkcją nerek. Tym bardziej cenna jest uwaga Kandydata dotycząca opracowania strategii postępowania w zakresie opracowania rekomendacji wczesnego rozpoznania nowotworów lub stanów przednowotworowych w tej grupie chorych. Ponadto we wstępie Autor opisał czynniki sprzyjające rozwojowi nowotworów u chorych dializowanych oraz u pacjentów po transplantacji nerki i konieczność ścisłego nadzoru onkologicznego.

Rozdział 4 zawiera założenie badania jako ocenę częstości występowania nowotworów złośliwych w populacji pacjentów leczonych nerkozastępczo. Cel pracy został sformułowany poprawnie i zrealizowany w cyklu 4 prac spójnych tematycznie.

Ponadto rozdział 4 zawiera opis metodyki, wyniki i opis publikacji włączonych w cykl pracy doktorskiej, podsumowanie oraz wnioski.

Zbiór dokumentów zawiera także streszczenie w języku polskim i angielskim, spis 60 pozycji piśmiennictwa oraz załączone publikacje stanowiące rozprawę doktorską.

Dodatkowo zostały dołączone oświadczenie Kandydata i współautorów publikacji o wiodącej roli Doktoranta we współtworzeniu koncepcji, zebraniu materiału do badań, przygotowaniu i analizie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu i przygotowaniu do publikacji 3 prac oryginalnych. Ponadto dołączona jest zgoda współautorów na wykorzystanie publikacji

poglądowej w pracy doktorskiej, w której Doktorant jest drugim autorem i brał udział w analizie i interpretacji danych z piśmiennictwa oraz krytycznej analizie manuskryptu (20% wkład w przygotowanie manuskryptu).

Na analizowaną rozprawę doktorską składają się cztery publikacje, w tym jedna o charakterze poglądowym oraz trzy oryginalnym o autorstwie zbiorowym. We wszystkich pracach oryginalnych Doktorant jest pierwszym autorem. Wszystkie artykuły oryginalne opublikowane zostały w *Transplantation Proceedings*, renomowanym czasopiśmie o IF- 1,066, MEIN- 40 pkt, natomiast praca poglądowa została opublikowana w 2020 roku, w *Wiadomościach Lekarskich*, punktacji MNiSW- 20 pkt. **Sumaryczny IF cyklu prac włączonych do rozprawy wynosi 3,198 i punktacji MNiSW- 140 punktów.** We wszystkich artykułach oryginalnych Kandydat potwierdził znaczący udział własny w przygotowywaniu każdej publikacji składających się na osiągnięcie naukowe. W artykule poglądowym Doktorant jest drugim autorem z uzyskaną zgodą od wszystkich współautorów na wykorzystanie publikacji w pracy doktorskiej.

W pracy poglądowej „*Cancer in dialysis patients*” wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej, opublikowanej w 2020 r. w czasopiśmie *Wiadomości Lekarskie*, omówiono epidemiologię nowotworów w populacji chorych z PChN, rodzaj najczęściej występujących nowotworów w okresie przeddializacyjnym, w trakcie dializoterapii, diagnostyczne i terapeutyczne problemy, uwzględniając brak jednoznacznych kryteriów przy niektórych testach diagnostycznych u chorych z upośledzoną funkcją nerek.

Kolejne 3 publikacje dotyczą już badań własnych. Kandydat poddał szczegółowej analizie statystycznej (przy użyciu oprogramowania kolejno *Statistica 13.1, 13.2, 13.1*) wyniki badań, które zostały przyjęte do publikacji po uzyskaniu pozytywnych opinii recenzentów w artykułach: „*Prevalence in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients is very low relative to patients after kidney transplantation*” w 2020r., „*Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients*” w 2022 r. „*Kidney Transplant Recipients have higher malignancy prevalence than hemodialyzed patients*” w 2022 r. Wszystkie artykuły zostały przyjęte do publikacji w czasopiśmie *Transplantation Proceedings* o współczynniku oddziaływania - IF- 1,066; MEIN-40 pkt.

Informacja o badaniu została przyjęta do wiadomości przez Komisję Bioetyczną przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 30 lipca 2021 roku. Komisja ustaliła, że przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art.21 ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996r o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2018r poz.

617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy. Oświadczenie Komisji Bioetycznej zostało zawarte w zbiorze dokumentów.

Dane kliniczne Doktorant zebrał na podstawie dokumentacji medycznej. Kandydat przeanalizował retrospektywnie dokumentację chorych hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo w Katedrze i Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w zależności od statutu pozostawania na liście oczekujących na przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego i pacjentów po przeszczepieniu nerki pozostających pod opieką Poradni Transplantacyjnej UCK w Białymstoku. Pierwsza publikacja: „*Prevalence in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients is very low relative to patients after kidney transplantation*” miała charakter przekrojowy oceniający rozpowszechnienie nowotworów w grupie 50 pacjentów hemodializowanych w Katedrze i Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM pozostających na liście oczekujących na przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego i 300 pacjentów po przeszczepieniu nerki pozostających pod opieką Poradni Transplantacyjnej UCK w Białymstoku. Grupy badawcze nie różniły się pod kątem wieku, płci, czasu dializy, przyczyny schyłkowej niewydolności nerek.

Doktorant stwierdził chorobę nowotworową jedynie u trzech pacjentów dializowanych co stanowiło 6% grupy badanej- rak nerkowokomórkowy, rak języka i rak żołądka. W grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki rozwój nowotworu Kandydat stwierdził u 52 osób co stanowiło 17% grupy badanej. Wśród nowotworów dominowały raki skóry (10), potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD) (5), mięsak Kaposiego (2), rak mózgu (2), rak z komórek Merkla (2), rak płuc (drobno i nie drobnokomórkowy; 2), rak o nieznanym punkcie wyjścia (2). Pozostałe 22 przypadki stanowiły pojedyncze nowotwory: choroba Bowena, czerniak, rak przełyku, rak żołądka, rak okrężnicy, rak dróg żółciowych, rak nerkowokomórkowy, nerczak złośliwy, rak pęcherza moczowego, rak jajnika, rak jądra, rak endometrium, rak szyjki macicy, rak sromu, rak nosogardła, rak krtani, rak piersi, rak tarczycy, rak trzustki, mięsak, białaczka, szpiczak mnogi. Istotne jest uwzględnienie przez Doktoranta ryzyka zgonu z powodu choroby nowotworowej w grupie chorych po transplantacji. W trakcie 5 letniej obserwacji aż 17 spośród chorych po przeszczepie nerki zmarło w przebiegu choroby nowotworowej najczęściej z powodu potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PLTD) i mięsaka Kaposiego. Wszystkie raki skóry usunięto chirurgicznie i nie wymagały dalszego leczenia.

Z roli recenzenta chciałabym podkreślić fakt wyboru grupy badanej - chorych hemodializowanych pozostających na liście zgłoszonych do transplantacji - są to chorzy szczególnie poddani badaniom kwalifikacyjnym, w stanie klinicznym dobrym, pod ścisłym

nadzorem nefrologicznym i z koniecznością wykonywania badań wstępnych i okresowych do kwalifikacji do zabiegu przeszczepienia nerki. Niezwykle istotnym wydaje się poszerzenie badań na grupę chorych hemodializowanych, którzy nie są kwalifikowani do zabiegu przeszczepienia nerki, szczególnie pod kątem rozwoju nowotworów „*de novo*”. W tej grupie pacjentów powinny być także określone rekomendacje badań przesiewowych w kierunku nowotworów. Kandydat zakwalifikował do kolejnej grupy badawczej porównanie występowania nowotworów u chorych dializowanych, którzy nie byli zakwalifikowani do transplantacji i chorych pozostających na liście oczekujących oraz przeprowadził analizę, wyniki której umieścił w drugiej publikacji: *“Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients”* Doktorant ocenił częstość występowania nowotworów złośliwych u 108 pacjentów hemodializowanych (średnia wieku 65 lat, 47 kobiet) i 48 pacjentów dializowanych otrzewnowo (średnia wieku 51 lat, 25 kobiet) w Katedrze i Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w zależności od statusu na liście oczekujących na przeszczepienie nerki i rodzaju dializy. Badanie miało charakter przekrojowy. Kandydat stwierdził u 24 pacjentów hemodializowanych nowotwór złośliwy w wywiadzie, a 10 w populacji dializowanych otrzewnowo (rak nerkowokomórkowy u 6, rak piersi u 5, rak płuc u 5, rak prostaty u 3, rak wątrobowokomórkowy u 3, rak jelita grubego u 4, rak przełyku u 2, rak trzustki 1, inne w 5). Na liście oczekujących na przeszczepienie tylko u 2 pacjentów hemodializowanych Autor stwierdził w wywiadzie nowotwór złośliwy o charakterze RCC.

Koniecznością wydaje się poszerzenie grupy badawczej pod kątem analizy występowania nowotworów „*de novo*” wśród pacjentów dializowanych i objęciem tej grupy programem badań przesiewowych.

W kolejnej publikacji *“Kidney Transplant Recipients have higher malignancy prevalence than hemodialyzed patients”* Doktorant ocenił częstość występowania nowotworów złośliwych w populacji 114 pacjentów hemodializowanych (w tym 7 na liście oczekujących na przeszczepienie) w Katedrze i Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM i 350 biorców przeszczepu nerki pozostających pod opieką Poradni Transplantacyjnej UCK w Białymstoku. Wśród pacjentów z listy oczekujących Autor stwierdził tylko u 1 wywiad choroby nowotworowej (rak żołądka). Wśród biorców allogenicznego przeszczepu nerki Doktorant wykazał aż u 70 chorych rozwój nowotworu złośliwego (łącznie 20% badanej populacji). Najczęściej w badanej populacji Doktorant stwierdził występowanie raka skóry (18 przypadków), następnie choroby limfoproliferacyjnej (PTLD; w 10 przypadkach), raka płuca (drobno i niedrobnokomórkowy; 4 przypadki), raka nerkowokomórkowego (3

przypadki), raka mózgu (glejak 3 przypadki), raka jelita grubego (3 przypadki), mięsaka Kaposiego (2 przypadki), raka Merkla (2 przypadki), o nieznanym punkcie wyjścia (2 przypadki) i innych 23 nowotworów złośliwych u pojedynczych pacjentów, takich jak: choroba Bowena, czerniak, rak przetyku, rak żołądka, rak wątrobowokomórkowy, nerczak złośliwy, rak pęcherza moczowego, rak jajnika, rak jądra, rak endometrium, rak szyjki macicy, rak sromu, rak nosogardła, rak krtani, rak piersi, rak tarczycy, rak trzustki, mięsak, mięśniakomięsak gładkokomórkowy, białaczka, szpiczak mnogi, chłoniak Burkitta.

W badanej populacji aż 26 pacjentów spośród grupy biorców przeszczepu nerki zmarło z powodu nowotworu złośliwego głównie w przebiegu PLTD, mięsaka Kaposiego, raka Merkla, mięsaka, glejaka, chłoniak Burkitta. Autor podkreślił, że wśród nowotworów złośliwych raki skóry rokowały najlepiej. Po chirurgicznym usunięciu nie wymagały dalszego leczenia.

Kandydat wykazując się umiejętnością dyskusji otrzymanych wyników, w sposób dojrzały przeprowadził omówienie wyników w zakresie dostępnego piśmiennictwa w tej tematyce zwracając uwagę na konieczność ustalenia ujednoliconych zaleceń dotyczących badań przesiewowych w grupie pacjentów z PChN leczonych nerkozastępczo.

Wyżej wymienione wyniki uzyskane przez Doktoranta wskazują także na konieczność stworzenia rejestru centralnego występowania nowotworów w populacji polskiej u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Dane uzyskane od wszystkich ośrodków mogłyby przyczynić się do stworzenia programu wczesnego wykrywania nowotworów w grupie chorych leczonych nerkozastępczo.

Wnioski prezentowane w cyklu prac odpowiadają celowi pracy. Są czytelne i jasne.

Wskazują na wysoką częstość występowania nowotworów chorych po przeszczepieniu nerki w porównaniu do populacji chorych dializowanych a także wśród pacjentów dializowanych i nie kwalifikowanych do transplantacji w porównaniu do chorych oczekujących na zabieg przeszczepienia nerki.

Wniosek końcowy do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych

Rozprawa doktorska **lek. med. Michała Pyrży** jest przykładem kompleksowego, dobrze zaplanowanego badania przekrojowego o ważnych implikacjach praktycznych. Wnioski wynikające z pracy powinny utwierdzić w przekonaniu wszystkich lekarzy

odpowiedzialnych za leczenie chorych z przewlekłą chorobą nerek o konieczności stworzenia ujednoliconych rekomendacji dotyczących wczesnego wykrywania chorób nowotworowych i terapii onkologicznej w grupie pacjentów z PChN leczonych narkozastępczo co w konsekwencji mogłoby przyczynić się do poprawy jakości życia i zmniejszenia śmiertelności w tej populacji pacjentów.

Mając powyższe na uwadze, wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych o dopuszczenie lek. Michała Pyrży do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim, gdyż przedstawiona rozprawa spełnia wszystkie kryteria określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Ze względu na jakość i kompleksowość przeprowadzonych badań, niezmierną staranność samej pracy jak i uzyskane wyniki– wnioskuję o wyróżnienie pracy.

dr hab. n.med., prof. UJ Katarzyna Krzanowska

Katedra i Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Dr hab. n.med. Katarzyna Krzanowska
Prof. UJ
Specjalista chorób wewnętrznych
NEFROLOG
TRANSPLANTOLOG
KLINICZNY

Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum
Wydział Lekarski
Katedra i Klinika Nefrologii i Transplantologii
30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2
tel. 12 400 28 50, faks 12 400 28 67