Szczecin 05.05.2022

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Sieńko
Kierownik Kliniki Chirurgii Ogólnej i Nowotworów
Przewodu Pokarmowego Pomorskiego Uniwersytetu
Medycznego w Szczecinie

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Michała Pyrży zatytułowanej :
„Problemy onkologiczne u chorych leczonych nerkozastępczo"

Do recenzji otrzymałem rozprawę, która powstała w oparciu o Regulamin Przewodów Doktorskich w I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zgodzie z §4 pkt.2.2. Zgodnie z przyjętymi zasadami rozprawa stanowi spójny tematycznie zbiór trzech artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym Transplantation Proceedings z Impact Factor wynoszącym 1,066 oraz 40 punktami MNiSW i artykułu poglądowego opublikowanego w Wiadomościach Lekarskich. Sumaryczny IF prac włączonych do cyklu wynosi 3,198 i odpowiednio 140 punktów MNiSW co wykracza poza stawiane w regulaminie wymogi. Doktorant we wszystkich pracach oryginalnych jest pierwszym autorem a w artykule poglądowym drugim. Procentowy wkład jego pracy w poszczególnych publikacjach wynosi odpowiednio : 50% w artykułach oryginalnych i 20% w artykule poglądowym. Trzy artykuły spełniają wymogi publikacji oryginalnej, skonstruowanej w oparciu o wyniki badań własnych. Artykuły zostały omówione w rozprawie autorskiej liczącej 65 stron i 10 rozdziałów.

Tytuł rozprawy odpowiada jej zawartości.

We **Wstępie** Autor analizuje nowotwory występujące w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i grupie po transplantacji nerki. Doktorant wymienia czynniki i mechanizmy, w których dochodzi do karcinogenezy w przebiegu dysfunkcji nerek.

Słusznie zauważa, że ryzyko wystąpienia nowotworu w tej grupie jest większe, zwłaszcza w schyłkowym okresie choroby i jest proporcjonalne do wieku i zależy od rodzaju prowadzonego leczenia nerkozastępczego. Wymienia również narządy, w których ryzyko to wzrasta w sposób szczególny. W rozdziale tym Autor uwypukla niezmiernie ważny aspekt jakim jest przeżywalność pacjentów zależna od wybranej procedury leczenia nerkozastępczego, podając przykład 50-letniego hemodializowanego mężczyzny, który przeżyje średnio 7,7 lat w zestawieniu z mężczyzną w podobnym wieku w populacji ogólnej, który przeżyje 27,7 lat ! W oparciu o powyższe dane w rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Nefrologicznego z 2012 roku nie zaleca się rutynowych badań przesiewowych w kierunku nowotworu u pacjentów dializowanych, u których szacunkowy czas przeżycia jest ograniczony. W dalszej części wstępu omówiono nowotwory występujące po przeszczepieniu nerki. Doktorant zwraca słusznie uwagę, że przeszczepienie będące optymalną metodą leczenia nerkozastępczego, poprawia jakość życia, wydłuża przeżycie, ale niesie za sobą zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych. Tę część pracy zamyka wniosek, że lecenie onkologiczne w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki jest mniej skuteczne niż w populacji ogólnej.

Cel pracy został sprecyzowany jasno i zwięźle.

W rozdziale **Materiał i metody** Doktorant przedstawia ośrodki, w których rekrutowano grupę badaną : Katedrę i Klinikę Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM, z której pochodzili pacjenci dializowani oraz Poradnię Transplantacyjną UCK w Białymstoku gdzie prowadzeni są pacjenci po przeszczepieniu nerki.

W rozdziale **Wyniki** zostały omówione prace, których Doktorant jest współautorem. W przedstawionej do recenzji rozprawie na stronie nr 5 jako pierwsza została wymieniona praca opublikowana w Wiadomościach Lekarskich. Przy omawianiu artykułów na stronie nr 10 Doktorant analizuje jako pierwszy artykuł opublikowany w Trasnsplantation Proceedings. Ponowne wymienienie po kolei tytułów publikacji zdecydowanie uporządkowałoby tę kwestię i uczyniło rozprawę bardziej przejrzystą.

Pierwsza z omawianych prac miała charakter przekrojowy oceniający rozpowszechnienie nowotworów w grupie 50 pacjentów hemodializowanych i 300 pacjentów po przeszczepieniu nerki. W grupie pierwszej nowotwór rozpoznano u 3 pacjentów co stanowiło 6% badanych, natomiast w grupie drugiej u 52 co stanowiło 17%.
Autorzy wymienili rodzaje nowotworów, które zostały rozpoznane. Dominowały w nich raki skóry. Pomimo że artykuł ma jedynie charakter przekrojowy pierwsza grupa banda wydaje się zbyt mało reprezentatywna jeśli weźmiemy pod uwagę, że w chwili obecnej w Polsce dializowanych jest ponad 20 tys. pacjentów a około 9 tys. ma przeszczepioną nerkę.

Celem drugiej pracy była ocena częstości występowania nowotworów złośliwych u pacjentów dializowanych w Katedrze i klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w zależności od statusu na liście oczekujących na przeszczepienie nerki i rodzaju dializy. Grupa badana stanowiła 108 pacjentów HD i 48 dializowanych otrzewnowo. Niewątpliwie mocną artykułu jest zawarta w nim dyskusja kończąca się konkluzją, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek oraz przebyty lub aktualny wywiad nowotworu złośliwego należy oceniać w każdym przypadku indywidualnie w planowaniu opcji terapii nerkozastępczej, a obecność nowotworu złośliwego nie powinna stanowić ograniczenia w dostępie do terapii nerkozastępczej, w tym do przeszczepienia narządu. Wioski płynące z artykułu pokazują jak zdecydowanie różni się współczesne podejście do kwestii leczenia nerkozastępczego u pacjentów onkologicznych, których większość u schyłku ubiegłego wieku była z tego leczenia dyskwalifikowana. Oczywiście należy tu wziąć pod uwagę fakt, że na przestrzeni ostatnich lat kilkukrotnie wzrosła liczba ośrodków prowadzących dializoterapię zwiększając dostępność tej terapii.
W kolejnej *trzeciej* pracy oceniono częstość występowania nowotworów złośliwych w populacji pacjentów hemodializowanych i biorców przeszczepu nerki pozostających pod opiera poradni transplantacyjnej. Pierwsza grupa badania liczyła 114 a druga 350 pacjentów. Obie grupy nie różniły się pod względem rozkładu płci, okresu dializoterapii oraz przyczyny doprowadzającej do schyłkowej niewydolności nerek.

Artykuł kończą bardzo ważne z punktu klinicznego konkluzje mówiące, że skoro populacja pacjentów dializowana starzeje się i dodatkowo wzrasta liczba osób z chorobami towarzyszącymi, należy rozważyć rozszerzenie możliwości przeszczepienia nerki dla starszej i bardziej obciążonej populacji, aby odnieść korzyści z tej procedury. Jednak ciągły niedobór narządów bardzo utrudnia wdrożenie takiego rozwiązania. Ponieważ częstość występowania nowotworów złośliwych wzrasta u biorców allogenicznych przeszczepów nerki szczególnie we wczesnym okresie po przeszczepieniu, badania przesiewowe w tej populacji mają ogromne znaczenie, podobnie jak skrupulatna ocena kliniczna osób na liście oczekujących. Należy opracować wytyczne dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka zarówno u potencjalnych biorców przeszczepów, jak i biorców którzy już otrzymali narząd, ponieważ obecnie brakuje danych w tym zakresie. Należy rozważyć minimalizację schematów immunosupresyjnych, zwłaszcza u pacjentów wysokiego ryzyka.

Podsumowanie stanowi zwartą analizę zaprezentowanego cyklu prac i prowadzi autora do wysunięcia końcowych wniosków.

Wnioski w liczbie trzech są realizacją celów postawionych w pracy. Należy zastanowić się czy wyciągnięte przez Doktoranta wnioski wnoszą nowe aspekty naukowe dotyczące pacjentów leczonych nerkozastępczo. W literaturze medycznej trudno doszukać się polskich doniesień dotyczących analizy występowania nowotworów w tej grupie pacjentów co zdecydowanie podnosi wartość przeprowadzonych badań i zdecydowanie je uzasadnia.

Kolejnym rozdziałem umieszczonym w rozprawie to przedruki **cyklu publikacji** składających nie na rozprawę. Niestety są one wydrukowane zbyt małą czcionką co czyni je mało czytelnymi i zmusza osoby czytające do odszukania ich w bardziej czytelnej formie elektronicznej.

Streszczenie przedstawione na dwu stronach w języku polskim i angielskim pozwala zapoznać się z istotą pracy.

Piśmiennictwo stanowi 60 pozycji będących pracami zagranicznymi. Z tego 12 % to to artykuły z 5 ostatnich lat.

Podsumowanie recenzji

Przedstawiona do oceny rozprawa w formie cyklu publikacji jest wartościowym, oryginalnym opracowaniem. Rola recenzenta w przypadku oceny rozprawy doktorskiej powstałej w oparciu o cykl prac monotematycznych jest zdecydowanie ułatwiona ze względu na wcześniejszą recenzję publikowanych artykułów przez osoby o renomowanych autorytetach naukowych.

Praca dotyczy niezwykle ważnego problemu, jakim są choroby nowotworowe u pacjentów leczonych różnymi formami terapii nerkozastępczej. W badaniach, których zwieńczeniem jest rozprawa wykazano jednoznacznie, że w grupie tej pacjenci są narażenie na wystąpienie nowotworu częściej niż pozostałe osoby w populacji. Dodatkowo występują ograniczenia w możliwościach terapeutycznych wynikające bądź z dysfunkcji nerek, w przypadku pacjentów dializowanych, bądź ze stosowanego leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po przeszczepieniu. W jednym z artykułów zwrócono uwagę na niezwykle istotny aspekt jakim jest indywidualizacja terapii w podejściu do każdego pacjenta z chorobą nowotworową. Pozostaje mieć nadzieję, że Doktorant w dalszym ciągu będzie aktywnie kontynuował rozpoczęte badania co w przyszłości pozwoli na jak najlepszą optymalizację diagnozowania, leczenia i monitorowania pacjentów onkologicznych leczonych nerkozastępczo. Przedstawione uwagi mają jedynie charakter edytorski i w sposób oczywisty nie umniejszają wartości jaką sobą przedstawia praca.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.), dlatego wnioskuję o dopuszczenie lek.Michała Pyrżę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. Jerzy Sieńko