

Woli 22.11.2022

M. Podhorska-Okołów

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępcza Dyrektora Klinicznego
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

prof. dr hab. n. med. Marcin Słojewski
Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RPW/18908/2022 RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Data: 2022-11-21

wpl.
dnia 21-11-2022

L. dz. RN-BM/ 1843

Recenzja pracy doktorskiej lek. Krzysztofa Ratajczyka pt. „**Znaczenie białka KIM-1 w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania klinicznego raka jasnokomórkowego nerki**” przedstawionej do oceny przez Radę Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Rak nerki, pomimo tego, iż nie zajmuje w statystykach zachorowalności na nowotwory złośliwe szczególnie wysokiej pozycji stanowiąc około 3% wszystkich nowotworów, z kilku powodów skupia w szczególności uwagę urologów i onkologów. Jednym z nich jest obserwowany w ostatnich latach wzrost liczby wykrywanych przypadków oraz dobrze znane przedstawicielom również innych specjalności zjawisko „stage migration” polegające na diagnozowaniu zmian nowotworowych w coraz niższych stopniach zaawansowania klinicznego, często u coraz młodszych osób. Powodem tego jest bez wątpienia szerokie rozpowszechnienie badań obrazowych takich jak ultrasonografia i tomografia komputerowa wykonywanych z innych wskazań. Bezdyskusyjne od wielu lat pozostaje stanowisko stawiające leczenie chirurgiczne na pierwszym miejscu w terapii guzów nerki. Jesteśmy również świadkami olbrzymiego postępu w dziedzinie leczenia zaawansowanych postaci tego nowotworu dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej szeregu leków z grupy m. in. inhibitorów szlaku mTOR, kinazy tyrozynowej czy działających poprzez modulację układu immunologicznego (ICI). Pomimo postępu jaki dokonał się w dziedzinie diagnostyki obrazowej oraz form terapii to wciąż aktualny pod względem badawczym pozostaje problem skutecznego i wiarygodnego biomarkera tego nowotworu. Jego odkrycie i wprowadzenie do praktyki klinicznej byłoby przełomem w dziedzinie skryningu, prognozowania i wreszcie monitorowania

wyników leczenia. Dobrze się więc stało, że lek. Krzysztof Ratajczyk podjął się tego zadania badawczego mając do dyspozycji materiał doświadczonego ośrodka urologicznego oraz uniwersyteckie wsparcie naukowe. Autor przedstawionej mi do recenzji pracy dokonał krytycznego przeglądu aktualnych trendów w tej dziedzinie opisując kierunki badań biomarkerów osoczowych, tkankowych oraz tych zawartych w moczu pacjentów. Kierując się jak najlepszą wiedzą, intuicją badawczą oraz możliwościami technologicznymi jego uwaga skoncentrowała się na białku KIM-1 kodowanym przez gen 5p33.3, które charakteryzuje się wysokim stopniem nadekspresją w uszkodzonych komórkach nabłonkowych nerki. Oznaczanie moczowego stężenia białka KIM-1 stosowane jest w diagnostyce przewlekłej niewydolności nerek oraz ocenie funkcji graftu. Jego rola i związek z występowaniem raka nerkowokomórkowego nie jest jeszcze dokładnie poznana, choć niektórzy autorzy postulują jego związek z rozwojem tego nowotworu zarówno w odniesieniu do ogniska pierwotnego jak i przerzutów węzłowych i odległych. Obserwacje te, łącznie z danymi o korelacji stężeń KIM-1 ze stopniem zaawansowania raka nerki oraz prowadzonym leczeniem stały się podstawą zainteresowania doktoranta tym tematem. Sformułował on 7 ambitnych celów badawczych, które sprowadzają się do oceny użyteczności białka KIM-1 jako potencjalnego osoczowego i moczowego biomarkera raka jasnokomórkowego nerki.

Przedstawiona mi do recenzji praca liczy 88 stron i napisana jest w typowym układzie zawierając 11 rozdziałów, w tym listę 108 pozycji piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz 16 tabel i 16 rycin. Pracę otwiera przydatny spis stosowanych w pracy skrótów. Na uwagę zasługuje staranna strona redakcyjna i edycyjna pracy. Piśmiennictwo jest aktualne i cytowane w poprawny, przyjęty w tego typu pracach sposób. Jedyne dwie cytowane prace pochodzą z 1998 roku, pozostałe w znakomitej większości

pochodzą z ostatniego pięciolecia. We wstępie pracy autor w zwięzły sposób przedstawia zagadnienia związane z epidemiologią, czynnikami ryzyka, klasyfikacją histopatologiczną kliniczną, symptomatologią i czynnikami prognostycznymi. Powołując się również na aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego autor dokonuje przeglądu stosowanych metod leczenia raka nerki w różnych stopniach jego zaawansowania. W temat głównego zagadnienia pracy wprowadzają czytelnika rozdziały 7 i 8, ten ostatni szczególnie ciekawy z punktu widzenia celów pracy.

Autor wykazuje talent do zwięzłości i bardzo sprawnie radzi sobie z ogromem tematu poruszając się w tematach klinicznych i teoretycznych. W przejrzysty sposób sformułował cele pracy w pełni możliwe do zrealizowania przy pomocy zastosowanych metod. Badanie kliniczne będące podstawą rozprawy miało charakter prospektywny i zostało przeprowadzone w latach 2015-2017 za zgodą Komisji Bioetycznej u pacjentów leczonych z powodu raka nerki w Oddziale Urologii i Urologii Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu. W rozdziale pt. "Materiały i metody" autor szczegółowo opisuje zastosowane sposoby pozyskiwania materiału oraz prowadzenia testów oznaczenia białka KIM-1 w supernatancie moczu i osoczu badanych osób. Do analizy uzyskanych danych doktorant zastosował odpowiednie narzędzia statystyczne, którymi posługuje się w sposób znamionujący dużą sprawność w tym zakresie. W kolejnym rozdziale autor szczegółowo, posługując się przejrzystymi tabelami i rycinami, przedstawia uzyskane wyniki będące efektem analizy grupy badanej (52 osoby z rozpoznaniem na podstawie badania histopatologicznego rakiem jasnokomórkowym nerki) i grupy kontrolnej, którą stanowiło 21 pacjentów z pozostałymi guzami nerek o charakterze „non-ccRCC. Doktorant realizując założone cele pracy dokonuje szczegółowej analizy korelacji stężeń białka KIM-1 w moczu i osoczu z różnymi zmiennymi takimi jak stopień zaawansowania

klinicznego, stopień zróżnicowania histopatologicznego, występowania prognostycznych cech histopatologicznych, składu moczu, występowania czynników ryzyka i chorób współistniejących. Podsumowaniem tego rozdziału jest unikalna i niezwykle interesująca badawczo próba wyznaczenia punktu odcięcia dla stężenia białka KIM-1 w moczu i osoczu dla osób z rakiem jasnokomórkowym i osobami ze zdrowej populacji. Uzyskane wartości mogą stanowić w niedalekiej przyszłości punkt wyjścia dla kolejnych badaczy dla stworzenia być może cennego i szeroko stosowanego biomarkera.

W części poświęconej omówieniu uzyskanych wyników autor z dużą znajomością literatury dotyczącej tematu umiejętnie konfrontuje zebrane i przeanalizowane dane z publikacjami innych autorów. Dobór piśmiennictwa i styl prowadzonej dyskusji znamionują dojrzałość badawczą i umiejętność krytycznej analizy zarówno własnych jak i cudzych wyników. Autor zdaje sobie sprawę z ograniczenia badania jakim bez wątpienia jest mała liczebność grupy badanej i duża heterogenność guzów w grupie kontrolnej, co było spowodowane prospektywnym charakterem badania. Za kolejne ograniczenie autor uznaje brak pomiarów przeprowadzonych po usunięciu guza co rzeczywiście mogłoby się przyczynić do wysunięcia ciekawych wniosków dotyczących wartości białka KIM-1 jako proponowanego biomarkera w prognozowaniu i monitorowaniu wyników leczenia.

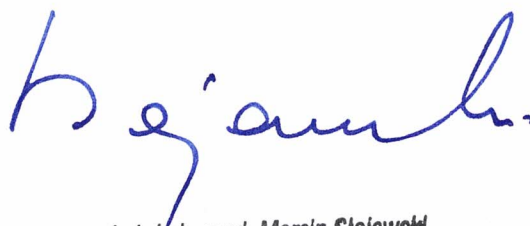
Pracę kończy lista siedmiu wniosków odpowiadających postawionym na wstępie celom badania. Wnioski są zwięzłe, czytelne i żaden z nich nie ma charakteru postulatywnego. Część z nich pokrywa się z dotychczasową wiedzą o roli białka KIM-1 w raku nerki np. ten o dodatniej korelacji z wyższym stadium zaawansowania klinicznego, obecnością martwicy i naciekania tłuszczu okołonerkowego. Niektóre z nich, jak ten o zależności stężenia białka KIM-1 od obecności białko- i krwinkomoczu może mieć duże znaczenie czysto praktyczne. Za najistotniejsze z tego punktu widzenia należy uznać dwa ostatnie wnioski

dotyczące określenia punktu odcięcia stężenia białka KIM-1 oraz wykazania wyższej wartości diagnostycznej i prognostycznej dla raka jasnokomórkowego przy oznaczaniu tych stężeń w osoczu niż w moczu.

Podsumowując należy stwierdzić, że rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Ratajczyka pt. „**Znaczenie białka KIM-1 w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania klinicznego raka jasnokomórkowego nerki**” stanowi cenny wkład merytoryczny w naszą wiedzę o biomarkerach raka nerki. Autor wykazał się dużą biegłością i skrupulatnością w zbieraniu materiału, analizie danych i krytycznym ich porównaniu z danymi pochodzącymi od innych autorów. Zaowocowało to sformułowaniem cennych wniosków. Biorąc pod uwagę konieczność ich popularyzacji gorąco zachęcam autora do przygotowania publikacji dla „Central European Journal of Urology” będącego organem naukowym Polskiego Towarzystwa Urologicznego oraz do zgłoszenia pracy do nagrody im. prof. Krzeskiego fundowanej przez Zarząd Główny powyższego stowarzyszenia.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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 tym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Krzysztofa Jana Ratajczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję do Wysokiej Rady o przyjęcie doktoratu *cum laude*.



prof. dr hab. med. Marcin Słojewski
specjalista urolog, chirurg
5064793