



Gdańsk 16.01.2023r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca

prof. dr hab. Agnieszka Halań

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	20-01-2023
L. dz. RN-BM/	83

Ocena pracy doktorskiej lekarza medycyny Krzysztofa Jana Ratajczyka
pt.: „Znaczenie białka KIM-1 w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania
klinicznego raka jasnokomórkowego nerki.”

Leczenie raka nerki jest jednym z najważniejszych zadań uro-onkologii. W ostatnich latach obserwujemy w tym obszarze wiele ciekawych procesów. Po pierwsze rozpowszechnienie badań obrazowych doprowadziło do zwiększania się procenta chorych, u których guz wykrywany jest przypadkowo, bez objawów. Co za tym idzie wykrywany jest w mniej zaawansowanych stadium i efekty leczenia w takich przypadkach powinny się poprawiać. W danych epidemiologicznych opisujących ilość zgonów na raka nerki, taki spadkowy trend jest jednak mniejszy od oczekiwanego. Można to wyjaśnić na dwa sposoby. Po pierwsze wydłużanie się długości życia populacji powoduje, że ogólna bezwzględna liczba tego nowotworu w zaawansowanym stadium u osób starszych nie obniża się. Po drugie cały czas mamy do czynienia z grupą nowotworów nerki o bardzo dużej złośliwości, dających szybko przerzuty i nie poddających się leczeniu chirurgicznemu. Na szczęście w tym obszarze też jest widoczny postęp, gdyż wprowadzane są kolejne linie chemioterapii, lub ostatnio immunoterapii, które znacząco spowalniają postęp choroby. Jednak nadal jest to tylko leczenie spowalniające. W związku z tym cały czas sposobów poprawy efektów leczenia raka nerki należy upatrywać w jego wczesnym, umożliwiającym leczenie chirurgiczne rozpoznawaniu.

Białko KIM-1 (kidney injury molecule -1) jest znanym biochemicznym markerem uszkodzenia kanalików bliższych nerek. Od 2010 roku został on zaakceptowany przez FDA jako taki w ostrych i przewlekłych chorobach nerek, po podaniu kontrastu i chemioterapii. Drugą ciekawą własnością tego białka jest jego związek z regulacją odpowiedzi immunologicznej ustroju na powstawanie i obecność nowotworu, co może być przydatne w ocenie walki mechanizmów obronnych gospodarza z rakiem, i tym samym mówić bardzo wiele o rokowaniu choroby. Ważne jest, że obecność tego białka jest możliwa do badania

nie tylko w surowicy, ale też w moczu, co poprawia praktyczne zalety takiego oznaczenia. Fascynujące są obserwacje niektórych badaczy, że podwyższony poziom białka KIM-1 może występować na długo przed pojawieniem się wykrywalnych cech nowotworu.

Dlatego uważam, że temat pracy doktorskiej lekarza medycyny Krzysztofa Ratajczyka obejmujący ocenę zależności pomiędzy poziomem białka KIM-1, a stanem klinicznym nowotworu u chorych jest bardzo ciekawy i przynosi obok istotnych walorów nowatorskich, także znaczącą wartość praktyczną.

Redakcyjny układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich przygotowywanych według tzw. starych zasad, czyli nie jako cyklu publikacji. Najpierw zawiera wstęp, w którym autor w sposób staranny opisuje najnowsze dane na temat epidemiologii, diagnostyki i leczenia raka nerki. Następnie przedstawia obecny stan wiedzy na temat biomarkerów w tym nowotworze, by na końcu skoncentrować się na opisie znaczenia białka KIM-1 i jego związku z nowotworem nerki. Muszę podkreślić, że wstęp jest przygotowany wyjątkowo dobrze. Autor w przejrzysty i fachowy sposób pokazuje, iż dokonał przemyślanej analizy tematu i ma szeroką wiedzę w przedmiocie, który bada.

Doktorant w celu osiągnięcia ogólnego opisanego w tytule celu pracy zdefiniował sobie kilka celów pośrednich.

Cele pracy:

1. Ocena przydatności KIM-1 w diagnostyce raka nerki.
2. Ocena jego użyteczności w ocenie stadium zaawansowania i jego korelacji z czynnikami prognostycznymi.
3. Ocena korelacji cech klinicznych z zakresami stężeń KIM-1 w osoczu i moczu.
4. Ocena rozkładu stężeń KIM-1 z parametrami ogólnego badania moczu.
5. Ocena rozkładu stężeń KIM-1 z występowaniem chorób towarzyszących.
6. Wyznaczenie optymalnego punktu odcięcia odróżniającego pacjentów z rakiem nerki od zdrowych.
7. Porównanie przydatności oznaczania KIM-1 w moczu i osoczu.

Badanie zrealizowano na podstawie analizy danych uzyskanych przy leczeniu 73 pacjentów poddanych operacji z powodu raka nerki, w tym 52 z rakiem jasnokomórkowym w latach 2015-2017 w jednym ośrodku, czyli w Oddziale Urologii Szpitala Wojewódzkiego we Wrocławiu. Dla przeprowadzenia badania użyto trzech grup. Badanej, złożonej z pacjentów z potwierdzonych rakiem jasnokomórkowym i dwóch grup porównawczych. Jednej złożonej z reszty operowanych, czyli 21 chorych z innym histologicznie rakiem nerki oraz grupy 34 zdrowych ochotników o podobnych cechach. Doktorant szczegółowo opisuje metodologie badania. Ważne, że poziom KIM-1 w moczu podaje w zależności od poziomu kreatyniny, co ma chronić przed zmianom wynikających np. z nasilenia diurezy i jest cennym zabiegiem poprawiającym jakość danych. Swoją drogę ciekawe jest jak kształtował się poziom KIM-1 bez poprawki na poziom kreatyniny.

W kolejnym rozdziale poświęconym wynikom autor zamieszcza liczne wykresy i tabele przedstawiające znaczące statystycznie wyższe stężenie KIM-1 w osoczu i moczu u chorych z rakiem jasnokomórkowym, wyższym stopniem zaawansowania i wyższym stopniu złośliwości. Wszystkie dane potwierdzają koncepcje naukowe o wyraźnym związku poziomu białka KIM-1 z agresywnością i stopniem zaawansowania raka jasnokomórkowego nerki.

W dyskusji autor wnikliwie analizuje uzyskane wyniki i stara się je interpretować w odniesieniu do rezultatów uzyskanych przez innych, które zdają się w ogromnej większości potwierdzać prawdziwość uzyskanych zależności. To bardzo interesujący rozdział. Podoba mi się, że doktorant nie boi się rozważań nad różnymi hipotezami, które się dopiero w opisywanej dziedzinie klarują.

Myślę, że podczas publicznej obrony interesujące będzie wysłuchanie jego opinii na kilka kwestii.

Doktorant proponuje przyjęcie wartości granicznych oznaczeń KIM-1 jako pomocy w ocenie guza nerki, przyjmując za takie uKIM-1 niższe niż 1,15 ng/mg Cr i pKIM-1 niższe od 75 pg/ml. Powstaje pytanie w jakiej sytuacji klinicznej autor widzi przydatności tych wartości. Zwłaszcza w odniesieniu do pracy Sabbissettiego, który twierdził, że poziom > 200 pg/ml przepowiada wystąpienie nowotworu nawet za pięć lat u zdrowych.

Ta praktyczna przydatność oznaczania KIM-1 może być też problematyczna, bo jak wynika z tabeli 12, obecność krwiomoczu ma znaczący związek z poziomem KIM-1 zarówno w moczu jak i w osoczu. Ponieważ krwiomocz jest dość częstym objawem raka nerki może to utrudniać interpretacje wyników.

Podczas publicznej obrony interesujące będzie wysłuchać komentarza na ten temat.

Innym ciekawym tematem do dyskusji wydaje mi się problem zmian poziomu KIM-1 wynikający z uszkodzenia nerki i z uwalniania go przez guz. Autor stara się to wyjaśnić w rozdziale dyskusja, ale sprawa nie wydaje się być bardzo prosta.

Jeżeli bowiem przyjmujemy, że źródłami KIM-1 są uszkodzone przez różne nienowotworowe czynniki prawidłowe komórki kanalików nerkowych, takie same komórki uszkodzone przez naciek nowotworu oraz komórki raka jasnokomórkowego nerki wywodzące się z tych kanalików to może być problem z interpretacją wyników. Nie wszystkie prace potwierdzają dane zamieszczone w tabeli 13 mówiące, że poziom KIM-1 nie ma związku z nadciśnieniem i cukrzycą. Podczas obrony wysłuchamy opinii doktoranta jak widzi brak takiej zależności z kontekście samej nazwy białka (kidney injury molecule).

Na podstawie analizy uzyskanych wyników lekarz medycyny Krzysztof Jan Ratajczyk postawił następujące wnioski:

Wniosek 1. Poziom KIM-1 jest wyższy u pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki niż w grupach kontrolnych – koreluje to z celem 1 i zostało prawidłowo udowodnione.

Wnioski 2 i 3. Poziom KIM-1 koreluje z czynnikami prognostycznymi guza – są spójne z celami 2 i 3 i zostały poprawnie udowodnione.

Wniosek 4. Poziom KIM-1 ma związek z parametrami badania moczu – koreluje z celem 4 i został prawidłowo udowodniony.

Wniosek 5. Poziom KIM-1 nie ma związku z obecnością chorób towarzyszących – wniosek wymaga dyskusji, ale koreluje z celem 5 i został udowodniony.

Wniosek 6. Punkt odcięcia poziomu KIM-1 w osoczu może być przydane w rozpoznaniu raka jasnokomórkowego nerki – wniosek koreluje z celem 6 i został udowodniony.

Wniosek 7. Oznaczenie KIM-1 w osoczu jest bardziej przydatne niż w moczu – wniosek koreluje z celem 7 i został w przebiegu pracy udowodniony.

Generalnie nie mam zastrzeżeń, co do jakości doktoratu. Uważam, że praca wykonana jest wzorowo, co na pewno jest też zasługą promotora. Jest tu wszystko, co powinno być, aby ocenić, że kandydat jest zdolny do przeprowadzenia pracy naukowej. Z drugiej strony nie ma tu, często obecnego w takich pracach, niepotrzebnego przedrukowywania informacji i wyników bez znaczenia. Mogę tylko podzielić się uczuciem pewnego niedosytu, że nie jest to cykl publikacji.

Podsumowując, stwierdzam, że praca pt.: „Znaczenie białka KIM-1 w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania klinicznego raka jasnokomórkowego nerki.” Spełnia ustawowe warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i zwyczajowe wymogi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza medycyny Krzysztofa Jana Ratajczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto biorąc pod uwagę jakość pracy wnoszę o jej wyróżnienie.


KIEROWNIK
KLINIKI UROLOGII
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
prof. dr hab. med. Marcin Matuszewski

