

Warszawa, dn. 24.04.2020

## Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Michała Kunkiela

**p.t. Ocena wartości klinicznej indeksu prognostycznego VNPI (Van Nuys Prognostic Index) stosowanego przy wyborze metody terapeutycznej u chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi leczonych w Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1996-2011.**

**Ocena wyboru tematu dysertacji:** Rak przewodowy przedinwazyjny piersi (ductal carcinoma in situ, DCIS) ma różny przebieg kliniczny. Wśród uznanych metod leczenia wymienia się leczenie oszczędzające (tumorektomia + radioterapia uzupełniająca na całą pierś z ewentualnym podwyższeniem dawki na obszar łoży), wyłącznie miejscowe leczenie chirurgiczne (tumorektomia), mastektomię, a także hormonoterapię jako uzupełnienie leczenia miejscowego. Prowadzi się też badania kliniczne nad wyłączną obserwacją chorych. Wobec powyższego, dobór odpowiedniego leczenia w indywidualnych przypadkach może stanowić przedmiotem kontrowersji, mimo licznych i liczebnie dużych badań prospektywnych na ten temat. W ośrodku, z którego pochodzi praca, od 2003 do połowy 2019 roku stosowano indeks prognostyczny VNPI do wyboru metody leczenia - leczenia miejscowego (wyłączna tumorektomia), oszczędzającego (tumorektomia + radioterapia) lub mastektomii. Indeks ten analizuje 4 czynniki histo-kliniczne (wiek, wielkość marginesu, wymiar DCIS, oraz stopień złośliwości jądrowej NG wraz z obecnością martwicy czopiastej) i nadaje im liczbę punktów. Zgodnie z wytycznymi tej skali, chore z liczbą punktów 4, 5 lub 6 poddawano wyłącznej tumorektomii; chore z liczbą punktów 7, 8 lub 9 były poddawane radioterapii pozostawionej części piersi, a u chorych najgorzej rokujących z liczbą punktów 10, 11 lub 12 wykonywano mastektomię. Aby ocenić wartość indeksu VNPI, Autor poddał analizie wyniki leczenia chorych na DCIS piersi, leczonych w ośrodku w latach 1996-2011, retrospektywnie nadając im punkty badanego indeksu. Część tych chorych miała, a część nie, leczenie rekomendowane przez ocenianą skalę. Dodatkowo, Doktorant ocenił wartość



poszczególnych metod leczenia w zależności od obecności czynników prognostycznych. Praca taka ma wartość, nie tylko ze względu na to, że ocenia sposób kwalifikowania do leczenia stosowany w ośrodku, ale także ze względu na to, że liczba chorych na DCIS piersi wykrywany mammograficznie wzrasta. Wyniki leczenia stosowanego we własnym ośrodku na dużej liczbie chorych są na pewno wartościowym argumentem w dyskusji z pacjentką nad wyborem metody leczenia w przypadku choroby, w której istnieją różne metody leczenia, skutkujące takim samym przeżyciem. W takich przypadkach, preferencje pacjentki powinny być szczególnie uwzględniane. Stąd wybór tematu dysertacji uważam za istotny z punktu widzenia praktyki klinicznej.

**Układ pracy:** Przedstawiona mi do oceny rozprawa ma układ typowy dla tego typu opracowań. Napisana jest w sposób przystępny i rzeczowy, terminologia użyta jest poprawna. Nie ma zbędnych informacji. Obejmuje 123 stron maszynopisu w układzie typowym, włączając wstęp, cel pracy, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia, oraz piśmiennictwo. Mimo nieco skomplikowanej metodologii oraz licznych analiz, Doktorant poczynił starania, aby przedstawianie zagadnień, metodologii i wyników było przejrzyste i zrozumiałe dla czytelnika. Pomocne było podsumowanie wyników i dyskusji w sposób syntetyczny, a także podsumowanie praktycznego aspektu uzyskanych wyników.

We **Wstępie** Doktorant omówił zagadnienia dotyczące definicji, epidemiologii i metod leczenia DCIS piersi, oraz istniejące indeksy prognostyczne DCIS oraz ich wpływ na dobór metody leczenia. Omówienie to jest oparte na najnowszej wiedzy w tej dziedzinie i świadczy o doświadczeniu i dużej wiedzy Doktoranta w zakresie leczenia chorych na raka piersi. Doceniam, że w tym wstępie zawarto jedynie informacje, łączące się z tematyką pracy i które uzasadniają podjęcie badania. Uzasadnienie podjęcia pracy jest bardzo dobrze i jasno przedstawione, z podkreśleniem wartości praktycznej prowadzonych poszukiwań.

**Cel pracy:** Inaczej, niż to jest zwykle przyjęte w pracach doktorskich, Autor nie formułuje głównego i pobocznych celów pracy. Podaje jeden ogólny cel pracy jako ocenę wartości indeksu prognostycznego Van Nuys Prognostic Index (VNPI) opublikowanego w 2003 roku, stosowanego w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie w codziennej praktyce klinicznej, w celu doboru właściwej metody leczenia u chorych na DCIS. W części „Pacjenci i Metody” podaje 4 etapy tej oceny: 1 etap/ ocena wyników leczenia (DFS, OS, skumulowane ryzyko nawrotów, oraz przyczyny niepowodzeń) **wszystkich chorych** na DCIS, leczonych w latach 1996-2011, niezależnie od tego, czy były leczone zgodnie z indeksem VNPI, czy nie; 2 etap/ ocena DFS, OS, skumulowanego odsetka nawrotów w grupach chorych leczonych

zgodnie i niezgodnie z ocenianym indeksem; 3 etap/ ocena wartości radioterapii u chorych po wycięciu miejscowym; 4 etap/ ocena wartości rokowniczej czynników histo-klinicznych zawartych w indeksie VNPI.

Można by dyskutować, czy na przykład ocena wyników w całej grupie nie powinna być podana jako cel dodatkowy, będący rozwinięciem celu głównego. Z drugiej strony, nie można ocenić wartości prognostycznej indeksu, bez wcześniejszej oceny wyników w całej grupie, dlatego uznaję takie przedstawienie celu pracy jako dopuszczalne. Mam tylko zastrzeżenie do samego sformułowania głównego celu, bo jest ono nieco mylące, można by na jego podstawie uznać, że indeks powstały w roku 2003 był stosowany do kwalifikacji wszystkich chorych leczonych w klinice, a z opisu grupy wynika, że tak nie było. Część pacjentów była leczona przed powstaniem tej skali, a u części z różnych przyczyn, leczenie było odmienne od rekomendowanego przez ten indeks. Stąd sformułowanie w celu pracy, „[ocena indeksu]... stosowanego u chorych na DCIS w COI w Warszawie w codziennej praktyce klinicznej, służącego do doboru odpowiedniej metody leczenia...” jest mylące. Ja bym raczej napisała krótko, że oceniano retrospektywnie wartość indeksu na określonej grupie w danym okresie czasu.

W rozdziale **Pacjenci i Metody** Autor scharakteryzował badaną grupę, zastosowane metody leczenia, metody i zakres obserwacji oraz zastosowane metody statystyczne. Do badania włączono kolejnych 737 chorych na DCIS piersi, leczonych w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Warszawie latach 1996-2011. Doktorant opisał szczegółowo metody wymienionych wyżej 4 etapów realizacji celu pracy. W pierwszym etapie analiz oceniono ryzyko wznowy miejscowej (in situ lub inwazyjnej), wznowy loko-regionalnej, przerzutów odległych, DFS, oraz OS u wszystkich leczonych chorych. Następnie wyselekcjonowano grupę 525 chorych, u których leczenie rozpoczęto od operacji oszczędzającej, a następnie kwalifikowano chore do obserwacji, radioterapii lub mastektomii. W grupie 525 chorych przeprowadzono ponowną ocenę liczby punktów VNPI i porównano wyniki leczenia chorych leczonych zgodnie i niezgodnie z indeksem w poszczególnych grupach ryzyka. Grupę z liczbą punktów VNPI 4, 5 lub 6 leczoną wyłącznie operacyjnie oszczędzająco (wycięcie miejscowe, leczenie zgodne z indeksem VNPI) porównano z chorymi z tą samą liczbą punktów leczonych w inny sposób. Podobnie, chore z liczbą punktów VNPI 7, 8 lub 9, u których wykonano wycięcie i radioterapię piersi (leczenie oszczędzające, zgodne z indeksem VNPI) porównano z chorymi leczonymi w inny sposób. Chore po pierwotnym wycięciu DCIS, z liczbą punktów 10, 11 lub 12, kierowane do

mastektomii (mastektomia, leczenie zgodne z indeksem VNPI) porównano z chorymi leczonymi w inny sposób. Dodatkowo, zbadano w analizie wieloczynnikowej wartość prognostyczną poszczególnych cech składowych indeksu VNPI. Metody statystyczne, zastosowane w pracy są poprawne. Całość metodologii jest bardzo jasno przedstawiona, co szczególnie należy docenić w świetle bardzo licznych analiz przeprowadzonych w pracy. Nie zastosowano żadnej poprawki na dużą liczbę porównań dotyczących tych samych zmiennych. To powinno być wymienione jako ewentualne ograniczenie wnioskowania w Dyskusji.

**Wyniki:** W pracy uzyskano bardzo interesujące wyniki. Bardzo cenne i ułatwiające lekturę było zilustrowanie ich licznymi i przejrzystymi tabelami i wykresami.

W całej grupie, wyniki leczenia były bardzo podobne do danych z piśmiennictwa, dotyczących grup leczonych w podobnym okresie, jak chore włączone do badania.

Odsetki wznów w poszczególnych grupach ryzyka (4-6 vs. 7-9 vs. 10-12 punktów) po leczeniu zgodnym z indeksem VNPI (odpowiednio wycięcie miejscowe, leczenie oszczędzające, mastektomia) wskazują, że grupa najlepiej rokująca miała najmniej korzystne wyniki, a grupa najgorzej rokująca – najlepsze wyniki, jeśli chodzi o przeżycie bez wznowy (DFS). Znacząco wyższy odsetek niepowodzeń był w grupie niskiego ryzyka (4-6 punktów) po operacji oszczędzającej w stosunku do grupy średniego ryzyka (7-9 punktów) po leczeniu oszczędzającym.

Radioterapia w znaczący sposób zmniejszała ryzyko wznowy u chorych na DCIS po operacji oszczędzającej piersi. Dotyczyło to chorych w grupie niskiego i średniego ryzyka według indeksu VNPI. Jest to zgodne z wynikami wielośrodkowych badań prospektywnych nad leczeniem DCIS. Dodatkowo, analiza wielowariantowa Coxa wykazała wpływ na DFS martwicy czopiatej typu *comedo*, przy czym, paradoksalnie, inaczej niż sugerował analizowany Indeks, obecność martwicy wiązała się z lepszym rokowaniem. Podsumowując, wyniki tych analiz podważają wartość indeksu VNPI w aspekcie doboru właściwej metody leczenia do danej klasy prognostycznej.

**Dyskusja:** W Dyskusji Doktorant analitycznie i krytycznie przedstawił własne wyniki w świetle innych badań. Świadczy to o jego dużej znajomości tematu, oraz umiejętności prowadzenia badań naukowych. Dyskusja jest bardzo merytoryczna, nie ma w niej zbędnych rozważań, odnosi się wyłącznie do przedstawienia wartości własnych wyników oraz wymienia ograniczenia wnioskowania i ich przyczyny. Ponadto jest bardzo przejrzyste napisana. Jej bardzo dużym atutem jest skoncentrowanie się na praktycznych aspektach

uzyskanych wyników, szczególnie na uwypukleniu roli radioterapii w leczeniu DCIS, która obecnie jest stosowana również w najlepiej rokującej grupie chorych na DCIS piersi.


Wynik pracy jest negatywny, analizowany Indeks okazał się mało przydatny w praktyce. Tym bardziej należy docenić, że Autor wykonał badanie, które tego dowiodło. Mam nadzieję, że to badanie zostanie opublikowane. Ważne jest publikowanie wyników badań negatywnych. Osobiście, zastanawiam się dlaczego, jak pisze Autor, indeks VNPI był stosowany w Klinice do kwalifikacji chorych do poszczególnych metod leczenia, aż do połowy 2019 roku. Jak wynika z danych z piśmiennictwa przytoczonych przez Autora, wartość prognostyczna Indeksu VNPI była podważana na wiele lat wcześniej przez praktycznie wszystkie prace poza autorami Indeksu i wyniki badań prospektywnych także wskazywały na wartość radioterapii również u chorych z lepszym rokowaniem. Domyślam się, że odstępienie od stosowania Indeksu w praktyce klinicznej Kliniki było związane z uzyskaniem wyników przez Autora, ale ciekawa jestem, czy już wcześniej nie odstępowano od stosowania Indeksu. Myślę, że tak mogło być, bo już nawet w okresie objętym badaniem, duża część chorych nie była leczona zgodnie z Indekssem.

W pracy jest wiele poprawnie przeprowadzonych analiz, ale to nieuchronnie prowadziło do wielokrotnych porównań tych samych zmiennych. Zabrakło mi odniesienia się Autora do tego problemu.

Najlepsze wyniki, jeśli chodzi o DFS uzyskiwały pacjentki w wyniku przeprowadzenia mastektomii, które to leczenie okazało się bardzo skuteczne u pacjentek z grupy najwyższego ryzyka. W lepiej rokujących grupach, mastektomia też dawała bardzo dobre wyniki.

Oczywiście, takie leczenie nie jest łatwo akceptowane przez pacjentki. Jednak, obecnie przy postępie chirurgii i metod rekonstrukcji piersi, takie leczenie może być bardzo atrakcyjną opcją i pozwolić na uniknięcie radioterapii, również w lepiej rokujących grupach. Mimo postępu w technikach radioterapii, pewnych jej konsekwencji, jak choćby ryzyko nowotworów wtórnych nie można uniknąć. W niektórych krajach, leczenie DCIS przez metody chirurgii rekonstrukcyjnej bez radioterapii zyskuje na znaczeniu. Trochę zabrakło mi w Dyskusji szerszego rozważenia tego problemu.

Jednak, w całości Dyskusja jest bardzo dobrze napisana i może służyć za wzór dla innych prac doktorskich.



Dysertacja kończy się sformułowaniem czterech Wniosków wynikających z przeprowadzonych badań i analizy uzyskanych wyników. Nowością, bardzo przydatną, jest bardzo krótkie podsumowanie praktycznej strony uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo zawiera 182 właściwie dobranych pozycji, bezpośrednio odnoszących się do omawianych w pracy zagadnień.

Podsumowując, przedstawioną mi do recenzji pracę, przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Uważam, że jest ona wartościowa z klinicznego punktu widzenia. Dziękuję Wysockiej Radzie za danie mi możliwości recenzowania tej ciekawej pracy. Uważam, że Doktorant wykonał bardzo ciekawe badanie i poszerzył moją wiedzę na temat leczenia DCIS piersi. Jest to rzetelnie przeprowadzone badanie kliniczne. Układ pracy i sposób prezentacji wyników oceniam szczególnie wysoko. Nie jest łatwo przedstawić wiele analiz w tak przejrzysty sposób. Autorowi się to udało.

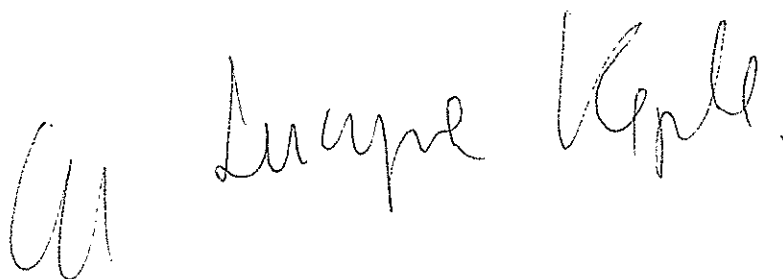
Mam więc zaszczyt stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim i zwracam się do Wysockiej Rady o dopuszczenie lek. Michała Kunkiela do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Lucyna Kępka

Radioterapeuta – onkolog

Wojskowy Instytut Medyczny

Warszawa

A handwritten signature in black ink, reading "Lucyna Kępka". The signature is written in a cursive, flowing style. To the left of the main signature, there is a smaller, stylized mark that appears to be the initials "LK".