

Dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UM  
Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

Poznań, 9 maja 2020

### **Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Michała Kunkiela**

**Tytuł rozprawy: 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**

Przedinwazyjny przewodowy rak piersi (DCIS – *ductal carcinoma in situ*) to schorzenie w którym dochodzi do złośliwej transformacji nabłonka przewodów wyprowadzających bez przekraczania błony podstawnej. Jest więc to proces nowotworowy, będący na granicy zmiany łagodnej i złośliwej. Charakteryzuje się znaczną różnorodnością obrazu morfologicznego i przebiegu klinicznego, co sprawia, że wymaga daleko idącej indywidualizacji w postępowaniu terapeutycznym. Wybór odpowiedniej metody leczenia jest ważny ze względu na znaczne ryzyko rozwoju raka inwazyjnego, które jest wielokrotnie większe niż ryzyko zachorowania na raka piersi w populacji ogólnej.

Od lat 80. ubiegłego wieku, po wprowadzeniu skryningu mammograficznego, wzrosła liczba wykrywanych przedinwazyjnych raków piersi, obecnie DCIS stanowi 15–25% wszystkich nowotworów piersi. Mimo to nie przeprowadzono wystarczającej liczby prospektywnych badań klinicznych, które by w sposób absolutnie jednoznaczny określiły zasady postępowania w tej jednostce chorobowej. Jest to trudny problem, bo z jednej strony występuje proces przedinwazyjny, a więc z nowotwór łagodny, z drugiej zaś wiadomo,

że w przypadku niewystarczającego leczenia w znacznym odsetku przypadków (do 30%) dojdzie do nawrotu procesu i u części chorych będzie to już rak inwazyjny. Rozpoznanie DCIS to trudna sytuacja również dla pacjentki – bo jak (przy dużych czynnikach ryzyka) zaakceptować fakt proponowanej mastektomii w procesie przedinwazyjnym, podczas gdy chorym z rakiem inwazyjnym proponuje się leczenie oszczędzające?

Wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam więc za bardzo trafny, a przeprowadzone badania za niezwykle potrzebne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 123 strony maszynopisu, z tradycyjnym podziałem na wstęp i uzasadnienie wyboru tematu, cel pracy, materiał i metodykę badań, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, bibliografię, spis tabel i rycin, streszczenia w języku polskim i angielskim.

We wstępie autor omawia różne metody leczenia DCIS, czynniki ryzyka wznowy, jak również indeksy prognostyczne, które mają ułatwiać wybór optymalnej metody leczenia. Jednym z nich jest indeks prognostyczny Van Nuys Prognostic Index (VNPI). Ocena przydatności tego indeksu stała się przedmiotem przedstawionej pracy. Wstęp jest długi, ale interesujący i w mojej ocenie potrzebny właśnie w takim zakresie, gdyż dobrze przygotowuje do właściwego zrozumienia intencji przeprowadzonych badań. Interesujące są dane przedstawiające różnice w sposobach podejścia do leczenia DCIS, nie tylko związane z czasem i zmianami standardów, ale istniejące pomiędzy różnymi krajami. Autor podaje, że w latach 1994–2005 w Austrii w 85% przypadków wykonywano wyłącznie wycięcie zmiany, a mastektomię tylko w 9% przypadków. W podobnym okresie (lata 1989–2004) w Holandii mastektomię wykonano u 48% chorych. I chociaż te odsetki zmieniły się w ostatnich latach, to jednak dane te wskazują na potrzebę dalszych badań i przydatność dokonywania retrospektywnej analizy wyników leczenia DCIS w różnych jednostkach.

Celem pracy była ocena przydatności indeksu prognostycznego Van Nuys Prognostic Index (VNPI) w codziennej praktyce klinicznej, w doborze właściwej metody leczenia u chorych na DCIS. W uzasadnieniu podjęcia pracy doktorant podaje, że właśnie ten indeks prognostyczny stosowany był od końca lat 90. w Centrum Onkologii w Warszawie (początkowo w wersji z 1996 roku, potem korzystano z uaktualnionej wersji z 2003 roku).

W rozdziale *Pacjenci i Metody* dokładnie opisano badaną grupę i stosowane metody. Retrospektywną analizą objęto grupę 737 wszystkich chorych z rozpoznaniem DCIS leczonych w latach 1996–2011 w Centrum Onkologii w Warszawie (przydatność indeksu VNPI oceniano w grupie 525 chorych). Dokładnie opisano zastosowane metody statystyczne.

Do obliczeń statystycznych wykorzystano pakiet statystyczny IBM SPSS Statistics 23.0.0.2 oraz R version 3.4.4.

Wyniki zostały przedstawione w sposób zwięzły, z odpowiednim ich zestawieniem w postaci tabel i wykresów (23 tabele, 22 ryciny). Zwraca uwagę staranne pod względem graficznym przygotowanie tabeli i rycin, co ułatwia śledzenie wyników pracy. Dokonano czteroetapowej analizy, z czego pierwsza dotyczyła między innymi oceny odsetka niepowodzeń, przeżycia całkowitego i wolnego od nawrotu wszystkich chorych leczonych w latach 1996–2011, a ostatnia oceny wartości rokowniczej czynników prognostycznych zawartych w indeksie VNPI. Przeprowadzone analizy wskazują na ograniczoną przydatność indeksu VNPI w planowaniu optymalnego postępowania terapeutycznego u chorych na DCIS i wskazują na rolę radioterapii po operacjach oszczędzających. W dyskusji autor porównuje wyniki swoich badań z danymi z piśmiennictwa. W rozdziale tym autor prawidłowo ocenił wyniki swoich badań, wykazał się dobrą znajomością opisywanego tematu i umiejętnością analitycznego myślenia. Podsumowanie pracy stanowią 4 jasne, dobrze sformułowane wnioski.

Całość pracy opatrzona jest 182 pozycjami piśmiennictwa, wszystkie opublikowane w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach.

Uwagi:

1. Cel pracy określono w następujący sposób *Celem pracy jest ocena wartości indeksu prognostycznego The University of Southern California Van Nuys Prognostic Index (USC/VNPI) opublikowanego w 2003 roku, stosowanego u chorych na DCIS w Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie w codziennej praktyce klinicznej, służącego do doboru odpowiedniej metody leczenia w zależności od ryzyka nawrotu.* W pracy dokonano również innych analiz, włączono do niej chorych leczonych w latach 1996–2011 – a więc przed wprowadzeniem nowej wersji indeksu VNPI. Wydaje się więc, że w celach pracy należało wskazać również te inne cele, jak ocena odsetka niepowodzeń w całej grupie chorych, czy próba oceny roli radioterapii w leczeniu DCIS
2. W tabeli 7. w charakterystyce chorych, u których nastąpił nawrót choroby podano typy biologiczne nawrotu – ER/PgR+ HER+ to oczywiście raki HER2-dodatnie, ale należą również do grupy raków luminalnych B, łącznie więc raków luminalnych było nie 63% tylko 74%.

3. We wstępie autor podaje dane epidemiologiczne dotyczące Stanów Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii, nie przedstawia danych dotyczących Polski.
4. Drobne błędy edytorskie, np. w tytule pracy nie stawia się kropki, podobne w tytułach rozdziałów (str. 29).
5. W pracy nie ma wykazu skrótów, dla osób nie związanych z medycyną skrótów typu DFS, OS czy HER2 mogą być niezrozumiałe.

Te uwagi oczywiście nie wpływają na wartość merytoryczną dzieła i końcową całościową pozytywną ocenę dysertacji. Na uznanie zasługuje wybór tematu pracy i to, że dotyczy licznej grupy chorych. Badanie zostało prawidłowo zaplanowane i przeprowadzone. Uzyskane wyniki stanowią cenne uzupełnienie praktycznej wiedzy na temat przebiegu leczenia i wyników tego leczenia u chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi.

Praca lekarza Michała Kunkiela pt. *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* odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym (art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r.; Dz. U. nr 65. Poz. 5 z późn. zm.). W pracy tej Doktorant wykazał swoją ogólną wiedzę na temat leczenia raka piersi (szczególne postaci DCIS) i potwierdził swoje umiejętności prowadzenia pracy naukowej. Wnioskuje do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie Michała Kunkiela do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z dysertacji wynikają praktyczne przesłanki kliniczne (co nie zawsze się dzieje w przypadku rozpraw doktorskich) i dlatego wnioskuję o wyróżnienie pracy.

*Maria Litwiniuk*

Dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. nadz. UM w Poznaniu