

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Pawła Sobczuka pt.

„Ocena wyników leczenia oraz poszukiwanie czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych na złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST)“

Złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST, ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor*) stanowi około 5% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. Około 40% przypadków MPNST dotyczy chorych z dziedzicznie uwarunkowanym zespołem nerwiakowlókniakowatości typu I (choroba von Recklinghausena), u 10% rozwój MPNST związany jest z przebyłą wcześniej radioterapią a pozostałe przypadki to zachorowania o niewyjaśnionej etiologii - sporadyczne. MPNST należy do nowotworów rzadkich a dostępne dane naukowe dotyczące leczenia są ograniczone. Zgodnie z przyjętymi wytycznymi leczenie mięsaków tkanek miękkich, w tym MPNST powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych. Opracowanie wyników leczenia chorych na MPNST prowadzonego w ośrodku referencyjnym - Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie na przestrzeni ponad 20 lat jako temat rozprawy doktorskiej lek. med. Pawła Sobczuka uważam za w pełni uzasadniony.

W skład rozprawy doktorskiej lek. Pawła Sobczuka pod zbiorczym tytułem „Ocena wyników leczenia oraz poszukiwanie czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych na złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST)“ wchodzi 3 prace (1 praca poglądowa i 2 prace oryginalne):

1. Czarnecka AM, Sobczuk P, Zdzenicki M, Spalek M, Rutkowski P. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). *Oncol Clin Pract* 2019; 14:364-376. Impact factor: 0. Punktacja ministerstwa: 100.
2. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, Świtaj T, Kosela-Paterczyk H, Kozak K, Falkowski S, Goryń T, Zdzenicki M, Morysiński T, Rutkowski P. Malignant peripheral nerve sheath tumors - Outcomes and prognostic factors based on the reference center experience. *Surg Oncol*. 2020; 35: 276-284. Impact factor: 3,793 Punktacja ministerstwa: 100.

3. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, Świtaj T, Kosela-Paterczyk H, Kozak K, Falkowski S, Rutkowski P. Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors-A Sarcoma Reference Center Experience. *J Clin Med*. 2020; 9: 3157. Impact factor: 4,567 Punktacja ministerstwa: 140.

Łączny współczynnik oddziaływania (*impact factor*) prezentowanych publikacji wynosi 8,36.

W pracy poglądowej omówiono szczegółowo zagadnienia dotyczące epidemiologii, patogenezy, diagnostyki i leczenia chorych na MPNST co wskazuje na dużą znajomość tematu oraz dobre przygotowanie Doktoranta do podjęcia własnych badań. Uwaga co do cytowania pracy poglądowej - zgodnie z danymi bibliograficznymi należy cytować wersję pierwotną: Czarnecka AM, Sobczuk P, Zdzienicki M, Spalek M, Rutkowski P. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). *Oncol Clin Pract* 2018;14:364-376. Impact factor: 0. Punktacja ministerstwa: 7.

W dwóch pracach oryginalnych Doktorant przedstawił kolejno wyniki leczenia radykalnego 239 chorych na wczesnego (zlokalizowanego) MPNST i paliatywnego - 115 chorych na nieresekcyjnego/uogólnionego MPNST. Niniejsza analiza wykazała, że zarówno okołoperacyjna chemioterapia, jak i radioterapia nie wpłynęły na poprawę parametrów przeżycia chorych na zlokalizowanego MPNST leczonych z intencją radykalną - chirurgicznie. Wykazano związek z krótszym czasem do nawrotu i czasem całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*) u chorych z niższym stopniem zróżnicowania histologicznego MPNST, wielkością guza powyżej 10 cm i brakiem radykalności zabiegu operacyjnego (resekcja R1 lub R2). Co więcej chemioterapia i radioterapia okołoperacyjna negatywnie wpłynęły kolejno na czas wolny od wznowy miejscowej i przerzutów odległych. Jednak z uwagi na retrospektywny charakter pracy niniejsze wyniki należy interpretować ze szczególną ostrożnością. U około 50% chorych leczonych radykalnie chirurgicznie nastąpił nawrót choroby, a 5-letnie przeżycie wyniosło około 60%. Wskazuje to na potrzebę dalszych badań w celu optymalizacji postępowania u chorych na wczesnego MPNST. Z kolei u chorych na zaawansowanego MPNST wykazano ograniczoną skuteczność leczenia systemowego, mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) w analizowanej grupie wyniosła zaledwie ok. 3-4 miesiące



a mediana OS ok. 15 miesięcy. W 1. linii leczenia najwyższe odsetki odpowiedzi i poprawę w zakresie PFS uzyskano u chorych leczonych z udziałem schematów opartych na doksorubicynie, a w kolejnych liniach na etopozydzie lub pazopanibie. Co ciekawe również u chorych w stadium uogólnienia choroby leczenie miejscowe (chirurgia lub radioterapia) wpłynęło na poprawę PFS. Analiza odległych wyników leczenia nie wykazała różnic pomiędzy chorymi na MPNST o podłożu genetycznym a chorymi na sporadyczne MPNST.

Opublikowanie dwóch prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (*Surgical Oncology* i *Journal of Clinical Medicine*), i jednej pracy przeglądowej w *Oncology of Clinical Practice*, świadczy o docenieniu ich merytorycznej wartości przez recenzentów i redakcje tych czasopism. Lek. Paweł Sobczuk jest pierwszym autorem w 2 pracach oryginalnych i drugim w pracy poglądowej. Pozycja Doktoranta na liście autorów, a także załączone oświadczenia wskazują na istotny wkład Doktoranta zarówno w powstaniu koncepcji badań, jak i ich realizacji.

W mojej opinii założenia i cele w oryginalnych pracach zostały sformułowane w sposób zrozumiały i jednoznaczny, materiał i metody w tym charakterystyka kliniczna chorych zostały przedstawione wyczerpująco. Zastosowane metody diagnostyczne i statystyczne odpowiadają dobremu standardom i zostały właściwie opisane. Wyniki zostały przedstawione w sposób szczegółowy i rzetelny, ilustrowane są dobrze skomponowanymi tabelami i czytelnymi rycinami. Przedstawione wnioski znajdują pełne odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach, są sformułowane jasno i jednoznacznie.

Podsumowując, przedstawiony do oceny cykl prac stanowiący rozprawę doktorską lek. Pawła Sobczuka stanowi wartościowe opracowanie ważnego zagadnienia klinicznego z zakresu leczenia chorych na MPNST i w pełni odpowiada kryteriom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określonych w Ustawie o Stopniach i Tytułach Naukowych. Na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie-Państwowego Instytutu Badawczego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Pawła Sobczuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie, biorąc pod uwagę wartość aplikacyjną rozprawy - przedstawione wyniki stały się podstawą opracowania wytycznych leczenia MPNST związanego z nerwiakowłókniakowatością typu 1, opublikowanych w kwietniu 2022 r. na łamach *Nowotwory. Journal of Oncology.*, przez Polską Grupę Mięsakową, zwracam się z wnioskiem o jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska

Warszawa, 23 czerwca 2022 r.

