

Oddział Ortopedii Onkologicznej
Szpital Specjalistyczny w Brzozowie
Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny
Im. Ks. B. Markiewicza w Brzozowie
Ul. Ks. Bielawskiego 18
36-200 Brzozów
Kierownik: dr hab. n. med. Grzegorz Guzik

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza Pawła Sobczuka pt. **"Ocena wyników leczenia i poszukiwanie czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych na nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST)"**.

Diagnostyka i leczenie mięsaków tkanek miękkich wciąż stanowi spore wyzwanie dla współczesnej medycyny. Występują one z częstością około 4-5/100 tys. Charakteryzują się różnicowanym przebiegiem i rokowaniem.

Nowotwory wywodzące się z osłonek nerwów - MPNST mogą powstawać samoistnie lub w przebiegu nerwiakowłókniakowatości. Prawidłowe postępowanie wymaga wielodyscyplinarnego podejścia i leczenia w ośrodkach specjalistycznych. Podstawą leczenia chorych na MPNST pozostaje chirurgia, leczenie uzupełniające ma zastosowanie w przypadku nawrotu choroby, rozsiewu lub nie radykalnej resekcji guza. Wyniki leczenia wciąż są niezadawalające co skłania do uważnej analizy przebiegu leczenia i prób identyfikacji czynników rokowniczych.

Lekarz Paweł Sobczuk podjął się trudnego zadania oceny wyników leczenia chorych na MPNST oraz identyfikacji czynników mających wpływ na rokowanie u pacjentów. Zamierzenia pracy zostały zrealizowane na podstawie retrospektywnej oceny dokumentacji dużej grupy chorych leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie na przestrzeni ostatnich 20 lat. Wynikiem analizy i oceny był cykl trzech publikacji spójny tematycznie i opublikowany w cenionych czasopismach medycznych.

Pierwsza publikacja pt. „Malignant peripheral nerve sheath tumour MPNST” opublikowana w *Oncology In Clinical Practice* opisuje epidemiologię, patogenezę, diagnostykę i leczenie chorych na

MPNST. Lekarz Paweł Sobczuk jest drugim autorem pracy, która składa się z 12 stron (364-376). Autor szczegółowo opisuje epidemiologię, biologię i genetykę, histopatologię, diagnostykę i leczenie choroby w różnych stadiach. Opisuje również czynniki rokownicze. Ostatnią część stanowi podsumowanie.

Kolejna publikacja pt. „Malignant peripheral nerve sheath tumors – Outcomes and prognostic factors based on the reference center experience” została opublikowana w Surgical Oncology i zawiera 8 stron maszynopisu (276-284). Lekarz Paweł Sobczuk jest pierwszym autorem, a publikacja spełnia kryteria pracy oryginalnej. Autor na podstawie dokumentacji 239 chorych hospitalizowanych w latach 1998-2018 w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie dokonał analizy wyników leczenia operacyjnego oraz uzupełniającego (radioterapii i /lub chemioterapii) a także wyodrębnił czynniki mające największy wpływ na przeżycie i ryzyko wznowy miejscowej u chorych na MPNST. Publikacja dotyczy leczenia chorych o miejscowym zaawansowaniu choroby.

Trzecia i ostatnia publikacja pt. „Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors – A Sarcoma Reference Center Experience” opublikowana została w Journal of Clinical Medicine i jest również pracą oryginalną. W tej publikacji lek. Paweł Sobczuk jest również pierwszym autorem. Zawiera 14 stron maszynopisu i analizuje wyniki leczenia 115 chorych na MPNST w zaawansowanym stadium choroby. Autor dokładnie opisuje stosowane schematy leczenia i ocenia ich skuteczność.

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem estymatora Kaplana-Meiera dla analizy przeżycia, testu log-rank dla porównania przeżycia w grupach, modelu wieloczynnikowej regresji Coxa dla poszukiwania czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Przedstawiona mi do recenzji praca liczy 80 stron maszynopisu, podzielona jest na 10 zasadniczych rozdziałów: lista publikacji wchodzących w skład cyklu, lista aktywności naukowych i nagród powiązanych z cyklem prac, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cele pracy, artykuły wchodzące w skład cyklu, wnioski i podsumowanie, bibliografia i oświadczenia autorów.

We wstępie pracy autor uzasadnił znaczenie badań nad diagnostyką i leczeniem mięsaków tkanek miękkich a zwłaszcza MPNST. Skrótowo przedstawił epidemiologię, obraz kliniczny i rozwój choroby oraz podstawowe zasady leczenia operacyjnego oraz uzupełniającego.

W rozdziale zatytułowanym „Cel pracy” autor przedstawił problemy badawcze służące ostatecznie ocenie wyników leczenia wielodyscyplinarnego u chorych na MPNST. Analizie poddano odległe wyniki leczenia operacyjnego, wpływ chemio i radioterapii oraz wyodrębniono czynniki prognostyczne w grupie 239 chorych z lokalnym zaawansowaniem choroby. Oceniono również

skuteczność leczenia systemowego i operacyjnego w grupie 115 chorych na zaawansowaną postać MPNST. Przeanalizowano również wyniki leczenia chorych na MPNST w przebiegu nerwiakowłókniakowatości typu 1. Zasadniczy materiał badawczy obejmuje dwie publikacje.

W rozdziale podsumowanie i wnioski autor przedstawia wyniki leczenia radykalnego chorych na MPNST. Nawrót choroby występuje w 50% chorych leczonych operacyjnie. Pięcioletnie przeżycie wynosi 60%. Okołooperacyjna chemioterapia i radioterapia nie miała wpływu na całkowite przeżycie chorych i ryzyko wznowy. Do czynników rokowniczych należy wielkość guza >10cm, nieradykalne wycięcie zmiany oraz wysoki stopień złośliwości histologicznej G2, G3. U chorych na zaawansowany MPNST leczenie systemowe daje ograniczone wyniki. Przeżycia całkowite wynoszą 15 miesięcy a roczne przeżycie 60%. Mediana PFS wynosi 3-4 miesiące i jest najlepsza po zastosowaniu doxorubicyny. Dołączenie do terapii leczenia chirurgicznego i radioterapii wydłuża czas do progresji. Nie stwierdzono różnic w odległych wynikach leczenia u chorych na MPNST związanych z NF 1. Doktorant wykazał się znajomością aktualnego piśmiennictwa z zakresu prowadzonych badań.

Po dokładnej ocenie cyklu publikacji nie zgłaszam żadnych zastrzeżeń do przedstawionej mi do oceny pracy doktorskiej lekarza Pawła Sobczuka. Praca jest napisana językiem zwartym, syntetycznym i zrozumiałym. Cykl prac stanowi spójną i logiczną całość. Pierwsza publikacja jest wstępem do dwóch kolejnych. Druga i trzecia stanowią dokładną analizę leczenia i osiąganych wyników w grupie chorych z lokalnym i uogólnionym zaawansowaniem choroby.

Ostatecznie stwierdzam iż opiniowana rozprawa lek. Pawła Sobczuka pt. "**Ocena wyników leczenia i poszukiwanie czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych na nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST)**" spełnia wymogi stawiane pracy na stopień doktora nauk medycznych. Jest wartościową pozycją naukową, która może być wykorzystana w sposób praktyczny.

Mam zaszczyt przedstawić **Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie** wniosek o przyjęcie pracy oraz dopuszczenie lek. Pawła Sobczuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem