



Olsztyn dnia 30.08.2022 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej opatrzonej tytułem
„Ocena wyników leczenia oraz poszukiwanie czynników prognostycznych i predykcyjnych u
chorych na złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST)”
autorstwa Pana lekarza medycyny Pawła Sobczuka

Mięsaki tkanek miękkich stanowią około 1% wszystkich nowotworów rozpoznawanych w populacji polskiej. Cechują się one wysoką heterogennością molekularną oraz dużym zróżnicowaniem zaburzeń genetycznych i epigenetycznych leżących u podłoża procesu transformacji nowotworowej. Różnorodność ta determinuje zmienny przebieg kliniczny poszczególnych podtypów oraz istotnie wpływa na rokowanie u poszczególnych chorych. Niska częstość występowania mięsaków tkanek miękkich (4-5 przypadków/100 000 osób/rok) implikuje konieczność prowadzenia terapii u chorych przez wielodyscyplinarne zespoły terapeutyczne posiadające należytą wiedzę merytoryczną oraz oparcie w pracowniach diagnostycznych, w tym pracowniach biologii molekularnej i cytogenetyki pozwalających na prawidłowe rozpoznawanie poszczególnych podtypów tej grupy nowotworów.

Nowotwór złośliwy z osłonek nerwów obwodowych (MPNST ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor*) rozpoznawany jest najczęściej między 2 a 5 dekadą życia i stanowi 5% wszystkich rozpoznawanych mięsaków tkanek miękkich. Jednym z czynników predysponujących do jego rozwoju jest zespół nerwiakowłókniaowości typu 1 diagnozowany u około 40% chorych na MPNST. Utrata funkcji neurofibrominy będąca wynikiem mutacji w genie NF1 prowadzi do aktywacji szlaków sygnałowych, w tym tych pośredniczonych przez białka Ras/Raf/Mek/Erk oraz PI3k/Akt/mTOR, spełniających kluczową rolę w procesie nabywania fenotypu nowotworowego przez transformujące komórki. Różnorodność zaburzeń molekularnych stwarza podstawę dla opracowania skutecznej terapii celowanej stanowiącej istotne uzupełnienie stosowanych obecnie terapii opartych na technikach chirurgicznej resekcji zmian, radioterapii oraz leczenia systemowego. Duża rzadkość występowania złośliwego nowotworu z osłonek nerwów obwodowych stwarza istotną trudność w przeprowadzeniu randomizowanych badań klinicznych, których wyniki mogłyby mieć istotny wpływ na codzienną praktykę kliniczną, która obecnie oparta jest na danych pochodzących z analiz retrospektywnych oceniających skuteczność poszczególnych terapii u pojedynczych chorych.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opiera się na trzech pracach

1. Anna M. Czarnecka, Paweł Sobczuk, Marcin Zdzenicki, Mateusz Spałek, Piotr Rutkowski. *Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)*. *Oncology in Clinical Practice* 2019, 14, 364-376.



2. Paweł Sobczuk, Paweł Tetrycz, Anna M. Czarnecka, Tomasz Świtaj, Hanna Koseła-Paterczyk, Katarzyna Kozak, Sławomir Falkowski, Tomasz Goryń, Marcin Zdzeniecki, Tadeusz Morysiński, Piotr Rutkowski. *Malignant peripheral nerve sheath tumors – Outcomes and prognostic factors based on reference center experience*. Surgical Oncology 2020, 35, 276-284.
3. Paweł Sobczuk, Paweł Tetrycz, Anna M. Czarnecka, Tomasz Świtaj, Hanna Koseła-Paterczyk, Katarzyna Kozak, Sławomir Falkowski, Piotr Rutkowski. *Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors – A sarcoma Reference Center Experience*. Journal of Clinical Medicine 2020, 9, 3157.

W dwóch pracach Doktorant jest pierwszym autorem, zaś łączna wartość wskaźnika oddziaływania (IF) wynosi 8.36. Jest to wartość wskazująca na wysoką jakość prowadzonych badań oraz wagę uzyskanych wyników. Łączna punktacja MNiSW wynosi zaś 340 punktów.

Analiza poszczególnych publikacji jasno dowodzi nie tylko dojrzałości w doborze tematyki prac badawczych, ale przede wszystkim konsekwencji działań zmierzających do uzyskania wyników na poziomie międzynarodowym. W swojej pracy Doktorant podjął trud oceny wyników wielodyscyplinarnego leczenia chorych na złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST) w stadium miejscowo zaawansowanym oraz nieoperacyjnym lub przerzutowym. Badania te oparte zostały między innymi na analizie retrospektywnej danych pozyskanych od chorych leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie na przestrzeni ponad 20 lat. Mając na uwadze ograniczoną liczbę chorych z rozpoznaniem MPNST analizy retrospektywne oceniające efekt odległy wybranych terapii jak też umożliwiające opisanie nowych, istotnych klinicznie czynników predykcyjnych i prognostycznych nieść mogą istotny impakt kliniczny. W analizach tych upatrywałem zasadniczej wartości rozprawy.

Praca pierwsza stanowi przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej nowotworu złośliwego z osłonek nerwów obwodowych. W sposób niezwykle szczegółowy omawia nie tylko zagadnienia dotyczące epidemiologii, diagnostyki i leczenia tego nowotworu, lecz przedstawia również zaburzenia molekularne leżące u podłoża transformacji nowotworowej. Stanowi ona bardzo ciekawe i niezwykle istotne opracowanie dowodzące szerokiej wiedzy Doktoranta oraz stanowiące doskonałe wprowadzenie do kolejnych analiz.

Praca druga analizuje odległe efekty leczenia 239 chorych z rozpoznaniem MPNST poddanych leczeniu chirurgicznemu z ewentualną radio- lub chemioterapią okołoperacyjną. Jak wykazano, efekty te pozostają wciąż wysoce niezadowolające. 5-letnie przeżycie całkowite jest udziałem jedynie 61.9% chorych, zaś zastosowanie okołoperacyjnej radioterapii lub chemioterapii pozostaje bez istotnego wpływu na przeżycie wolne od nawrotu choroby czy przeżycie całkowite. Dużą wartość dodaną pracy stanowi opisanie czynników wpływających na skrócenie czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od nawrotu choroby wśród których najistotniejsze są wielkość guza, stopień złośliwości histologicznej oraz radykalność zabiegu operacyjnego. Wykazanie istotnej zależności między doszczętnością resekcji a rokowaniem jest istotnym argumentem dla kierowania chorych na MPNST do ośrodków specjalizujących się w leczeniu tego nowotworu.



Praca trzecia stanowi kontynuację prowadzonych analiz i ocenia rolę terapii systemowej w leczeniu zaawansowanej postaci nowotworu złośliwego z osłonek nerwów obwodowych. Dużą wartością tej pracy jest próba usystematyzowania skuteczności stosowanych terapii systemowych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Dane te w istotny sposób przyczynić się mogą do poprawy efektów leczenia w codziennej praktyce klinicznej.

Wnioski wyływające ze wszystkich trzech prac są inspirujące i bez wątpienia stanowić mogą bodziec dla dalszych prac badawczych. Co ważniejsze, prace te stanowią cenne źródło informacji dla lekarzy praktyków i przy głębszym przemyśleniu przedstawianych zagadnień przyczynić się mogą do poprawy efektów leczenia tego nowotworu. Godnym podkreślenia jest, że obie prace wchodzące w skład cyklu obejmują jedną z największych na świecie jednoośrodkowych analiz wyników leczenia chorych na MPNST. Wyniki prowadzonych prac, z racji swojej wagi, uwzględnione zostały w aktualnych wytycznych leczenia MPNST związanego z nerwiakowłókniakowatością typu 1 ogłoszonych drukiem w kwietniu 2022 roku

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pana dr Pawła Sobczuka stanowi dojrzałe i kompletne dzieło niosące duże wartości poznawcze. Praca powyższa spełnia również wszystkie wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych wg ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym z dnia 20 lipca 2018. Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lekarza medycyny Pawła Sobczuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lekarz Kierujący
Klinika Onkologii i Immunoonkologii
z Oddziałem Dziennym Terapii Onkologicznej
T. Kubiśkowski
dr hab. n. med. Tomasz Kubiśkowski
SPECJALISTA ONKOLOGII KLINICZNEJ