

Recenzja pracy doktorskiej lek. **Adama Brewczyńskiego**

pt.: „Wirus brodawczaka ludzkiego jako czynnik etiologiczny i prognostyczny dla chorych na raka gardła środkowego leczonych z zastosowaniem radioterapii samodzielnej lub w skojarzeniu z chemioterapią.”

Rozprawa doktorska składa się z monotematycznego cyklu trzech publikacji, dwóch oryginalnych i jednej przeglądowej, recenzowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym o wysokim współczynniku IF sumarycznie= 16,636 (zgodnie z rokiem publikacji). We wszystkich udział Doktoranta jest znaczący.

Cykl publikacji dotyczy wybranych aspektów klinicznych roli brodawczaka ludzkiego w charakterze czynnika etiologicznego i prognostycznego u chorych na raka gardła środkowego, leczonych samodzielną radioterapią lub w skojarzeniu z chemioterapią.

W celu doskonalenia schematów postępowania z chorymi na raka gardła środkowego ważna jest nie tylko analiza porównawcza chorych z HR-HPV(-) i HR-HPV(+) pod względem epidemiologii, parametrów kliniczno-morfologicznych i przeżycia całkowitego, ale również pod względem stanu immunologicznego oraz stanu odżywienia przed i po leczeniu. Takie badania mogą pozwolić na ewentualne wprowadzenie terapii indywidualnej oraz stosowanie odpowiedniej interwencji żywieniowej w trakcie leczenia.

W tym kontekście wybór przez Doktoranta tematu pracy doktorskiej jest właściwy i aktualny.

W pierwszej pracy Doktorant dokonuje porównania wpływu wybranych parametrów immunologicznych oraz hematologicznych na przeżycia u chorych na HPV-zależnego i HPV-niezależnego raka gardła środkowego. Do badania włączono 127 chorych leczonych samodzielną radioterapią i radiochemioterapią jednoczasową. Pacjentów podzielono na dwie grupy według statusu HR-HPV. W obu grupach porównano laboratoryjne parametry krwi przed i po zakończonym leczeniu.

Analizowano różnice między grupami o niskich i wysokich wartościach wskaźników nieswoisto-swoistej odporności immunologicznej (wskaźnik neutrofilowo-limfocytowy, wskaźnik płytkowo-

limfocytowy, wskaźnik monocytowo-limfocytowy oraz wskaźnik ogólnoustrojowego zapalenia przed leczeniem). Analizowano wpływ tych czynników na czas przeżycia całkowity i czas przeżycia wolny od choroby. Stwierdzono znamienne różnice badanych biomarkerów w grupach pacjentów HR-HPV (+) i HR-HPV(-). Status HR-HPV okazał się bardzo silnym czynnikiem prognostycznym zarówno w odniesieniu do przeżycia całkowitego jak i przeżycia wolnego od choroby, ponieważ parametry te były istotnie dłuższe u pacjentów HR-HPV(+) w porównaniu z chorymi HR-HPV(-).

W następnej pracy opublikowanej w prestiżowym czasopiśmie *Pathobiology*, Doktorant wraz ze swoją grupą badawczą dokonał oceny wpływu nacieków makrofagów w podścielisku guza o fenotypach M1 i M2 łącznie (CD68+) oraz tylko M2 (CD 163+) na kliniczne wyniki leczenia. W podsumowaniu, w grupie pacjentów HR-HPV(-) intensywne nacieki makrofagów M1/M2 korelują z wyższym ryzykiem wznowy węzłowej, a intensywne nacieki M2 są niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla wznowy lokoregionalnej, przeżycia bez przerzutów i przeżycia całkowitego. Takiej zależności nie obserwowano w grupie chorych z RGŚ związanym z HR-HPV(+).

Uzyskane wyniki w tym badaniu sugerują, że intensywny naciek makrofagów w otoczeniu guza nowotworowego jest silnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym tylko u pacjentów z RGS ze statusem HR-HPV(-).

W trzeciej pracy Doktorant dokonał gruntownego przeglądu i omówienia piśmiennictwa na temat wsparcia żywieniowego u chorych podanym radioterapii na Nowotwory Regiony Głowy i Szyi ze szczególnym uwzględnieniem statusu HPV. Poza obszernym omówieniem różnych aspektów optymalnego czasu wdrożenia interwencji żywieniowej oraz sposobów dostępu żywieniowego, podjęto również temat wpływu statusu HR-HPV na ryzyko niedożywienia chorych na RGŚ.

Ważnym doniesieniem jest podsumowanie badań stwierdzających wysoką częstość krytycznej utraty masy ciała u chorych na RGŚ HR-HPV(+). Również obserwacja wyników badań stwierdzających zwiększoną ostrą toksyczność podczas leczenia onkologicznego u pacjentów w tej grupie chorych w porównaniu z pacjentami HR-HPV(-). Niedożywienie w trakcie leczenia onkologicznego ogranicza lub wręcz uniemożliwia kontynuację RT/CRT. Przegląd piśmiennictwa wykazał, że w trakcie intensywnego leczenia onkologicznego należy pamiętać o wsparciu żywieniowym, ponieważ chorzy HR-HPV(-) są wyjątkowo narażeni na pogorszenie stanu odżywienia na skutek leczenia onkologicznego.

Rozprawa jest pracą wyróżniającą się ze względu na swoją wartość kliniczną. Godny uwagi jest logiczny, opis problemów jak i wyników, przedstawiony w prezentowanym monotematycznym cyklu publikacji. Na szczególne podkreślenie zasługują elementy poznawcze wynikające z pracy, mogące znaczenie dla praktyki klinicznej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, w mojej ocenie stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, Doktorant wykazał się wiedzą teoretyczną w dyscyplinie oraz posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii - Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lek. **Adama Brewczyńskiego** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

03.08.2023

Kierownik
Katedry Onkologii

prof. dr hab. Krzysztof Roszkowski