

Lublin 25.09.2023

Prof. dr hab. n. med. Piotr Trojanowski
Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

R E C E N Z J A
PRACY DOKTORSKIEJ

lek. med. Adama Brewczyńskiego

**p.t. "Wirus brodawczaka ludzkiego jako czynnik etiologiczny i prognostyczny dla
chorych na raka gardła środkowego leczonych z zastosowaniem radioterapii
samodzielnej lub w skojarzeniu z chemioterapią"**

Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej- Curie

Państwowy Instytut Badawczy

Promotor rozprawy: dr hab. n. med. Mirosław Śnietura

Ocenę pracy doktorskiej lek. med. Adama Brewczyńskiego przygotowałem na podstawie uchwały Rady Naukowej Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego.

Temat pracy doktorskiej podjęty przez lek. med. Adama Brewczyńskiego jest interesujący i aktualny. Nowotwory głowy i szyi są istotnym problemem klinicznym w Polsce i na świecie. Według piśmiennictwa aktualnie ponad 20% ogółu raków regionu głowy i szyi jest związanych z zakażeniem wirusem HR-HPV. Częstość występowania raka gardła środkowego HR-HPV(+) systematycznie wzrasta, od około 16% w latach 80-tych XX wieku do ponad 70% w ostatniej dekadzie XXI wieku, jakkolwiek istnieją duże różnice w częstości występowania raka gardła środkowego HR-HPV(+) w różnych obszarach geograficznych. W Europie częstość ta waha się od 24,2% do 56,5%. Badania oceniające częstość występowania w populacji polskiej raka HR-HPV-zależnego oraz dokładnej roli HR-HPV jako czynnika prognostycznego u chorych na

raka gardła środkowego jak dotąd należą do nielicznych. Tym bardziej cenny jest podjęty przez Doktoranta temat oceny roli HPV jako czynnika prognostycznego u chorych na raka gardła środkowego z zastosowaniem radioterapii samodzielnej lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Doktorant postawił sobie ambitne cele, które określił bardzo szczegółowo.

Głównym celem cyklu prac była ocena częstości występowania raka płaskonabłonkowego związanego z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego o wysokim potencjale onkogennym (HR-HPV) oraz roli HR-HPV jako czynnika prognostycznego u chorych na raka gardła środkowego leczonych radykalnie samodzielnym napromienianiem (RT) lub w skojarzeniu z chemioterapią (CRT). Badaniami objęto chorych leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym i Oddziale w Gliwicach w latach 2012 - 2015.

Cel dodatkowy stanowiła szczegółowa analiza porównawcza parametrów kliniczno-patologicznych z uwzględnieniem stanu immunologicznego oraz przeżycia u chorych na raka gardła środkowego HR-HPV(+) i HR-HPV(-).

Rozprawa doktorska lek. med. Adama Brewczyńskiego opiera się na cyklu publikacji dotyczących wybranych aspektów klinicznych roli wirusa brodawczaka ludzkiego w charakterze czynnika etiologicznego i prognostycznego u chorych na raka gardła środkowego.

W skład cyklu wchodzi trzy prace : nr. 1 i 2 oryginalne i nr.3 poglądowa. Wszystkie zostały opublikowane w zagranicznych, recenzowanych, wysoko impaktowanych czasopismach naukowych:

1. **Brewczyński A**, Jabłońska B, Mazurek AM, Mrochem-Kwarciak J, Mrowieć S, Śnietura M, Kentnowski M, Kołosza Z, Skłodowski K, Rutkowski T.

Comparison of Selected Immune and Hematological Parameters and Their Impact on Survival in Patients with HPV-Related and HPV-Unrelated Oropharyngeal Cancer

Cancers (Basel). 2021 Jun 29;13(13):3256. doi: 10.3390/cancers13133256.

(IF=6,575, liczba cytowań: 8)

2. Śnietura M, **Brewczyński A**, Kopec A, Rutkowski T.

Infiltrates of M2-Like Tumour-Associated Macrophages Are Adverse Prognostic Factor in Patients with Human Papillomavirus-Negative but Not in Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma.

Pathobiology. 2020;87(2):75-86. doi: 10.1159/000505522.

(IF=3,916, liczba cytowań: 10)

3. **Brewczyński A**, Jabłońska B, Mrowieć S, Skłodowski K, Rutkowski T.

Nutritional Support in Head and Neck Radiotherapy Patients Considering HPV Status.

Nutrients. 2020 Dec 27;13(1):57. doi: 10.3390/nul3010057.

(IF=6,706, liczba cytowań: 9)

Łączny IF wszystkich prac wynosi 17,197.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska jest starannie opracowanym i oprawionym 34 stronicowym wydrukiem komputerowym. Praca dzieli się na następujące rozdziały: Wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wstęp i założenia pracy, cel pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski, kopie opublikowanych prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, podsumowanie, piśmiennictwo, oświadczenia współautorów.

Początkowo Doktorant ogólnie omawia prace składających się na rozprawę doktorską, przedstawiając sumacyjne: wstęp i założenia pracy, prezentując materiał i zastosowane metody badawcze, wyniki i wnioski.

Kolejne rozdziały doktoratu stanowią, zamieszczone w całości, opublikowane prace będące podstawą dysertacji.

Praca 1.

Comparison of Selected Immune and Hematological Parameters and Their Impact on Survival in Patients with HPV-Related and HPV-Unrelated.

Celem pracy była analiza wybranych parametrów immunologicznych i hematologicznych u chorych na HR-HPV(+) i HR-HPV(-) raka gardła środkowego przed i po zakończonej radioterapii/chemioradioterapii (RT/CRT) oraz ocena wpływu tych

parametrów na przeżycie. Praca miała charakter retrospektywny. Analizie poddano 127 chorych, których podzielono według statusu HR-HPV na 2 grupy: HR-HPV(-) (n=68) i HR-HPV(+) (n=59).

Badanie obejmowało szczegółową i kompleksową analizę porównawczą wielu parametrów immunologicznych i hematologicznych. Uzyskane wyniki stanowią istotny wkład do dyskusji na temat prognostycznej roli parametrów hematologicznych i immunologicznych u chorych na HR-HPV(-) i HR-HPV(+) raka gardła środkowego. Na podkreślenie zasługuje fakt, że przedstawiono proste i powszechnie dostępne parametry krwi, które można wykorzystać w praktyce klinicznej.

Pracę uważam za bardzo wartościową i może na pewno być wykorzystana w dalszej meta-analizie na temat porównania parametrów hematologicznych i immunologicznych pomiędzy chorymi na raka gardła środkowego HR-HPV(-) i HR-HPV(+) zwłaszcza, że dotychczas opublikowano tylko kilka oryginalnych doniesień w tej dziedzinie.

Praca 2.

Infiltrates of M2-Like Tumour-Associated Macrophages Are Adverse Prognostic Factor in Patients with Human Papillomavirus-Negative but Not in Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

Celem pracy było zbadanie wpływu intensywności nacieków makrofagów o fenotypach M1 i M2 łącznie (CD 68+) oraz tylko M2 (CD 163+), określanych immunohistochemicznie półilościowo, na wyniki kliniczne pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym gardła środkowego, z uwzględnieniem statusu HR-HPV guza. W badaniu wzięło udział 85 chorych na raka gardła środkowego.

Badacze wykazali, że 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 znamiennej zależności nie zaobserwowano u chorych z rakiem gardła środkowego związanym z HR-HPV. Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki sugerują, że intensywny naciek makrofagów we froncie guza jest silnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym tylko u chorych z

rakiem gardła środkowego HPV(-). To badanie potwierdza również dostrzegalne w badaniu histopatologicznym różnice pomiędzy guzami, w zależności od statusu HR-HPV. Zależność pomiędzy intensywnością nacieku makrofagów a przeżyciem u chorych HR-HPV(-) przemawia za tym, że warto jest badać guzy pod względem nacieku makrofagów celem stratyfikacji ryzyka wystąpienia wznowy oraz gorszego przeżycia.

3 Praca

Nutritional Support in Head and Neck Radiotherapy Patients Considering HPV.

Jest to praca pogładowa. Dokonano przeglądu światowego piśmiennictwa i omówienia wskazań do wsparcia żywieniowego oraz rodzajów żywienia, w tym żywienia immunomodulującego, u chorych na raka regionu głowy i szyi, zwłaszcza pacjentów z rozpoznanym rakiem gardła środkowego, poddawanych RT/CRT, z uwzględnieniem statusu HR-HPV. Przegląd piśmiennictwa wykazał, że w trakcie leczenia onkologicznego bardzo ważne jest intensywne wsparcie żywieniowe, ponieważ chorzy HR-HPV(+) są narażeni na pogorszenie stanu odżywienia na skutek negatywnych skutków leczenia onkologicznego. Zwrócono uwagę na optymalny czas wdrożenia interwencji żywieniowej oraz sposobów dostępu żywieniowego u chorych na raka gardła środkowego. Omówiono również wpływ statusu HR-HPV na ryzyko niedożywienia u pacjentów chorych na raka gardła środkowego. W podsumowaniu Autorzy zaznaczyli, że niedożywienie jest często skutkiem nowotworu, ale też i leczenia, przez to jest istotnym problemem zarówno w kontekście leczenia jak i rokowania u chorych na raka gardła środkowego. Szczególnie podkreślili fakt, że niedożywienie niejednokrotnie ogranicza lub wręcz uniemożliwia kontynuację leczenia RT/CRT i dlatego tak istotne jest wskazanie czynników ryzyka niedożywienia u chorych na raka gardła środkowego, jak również wdrożenie odpowiedniego postępowania żywieniowego.

Na podstawie wnikliwej analizy uzyskanych wyników i ich krytycznej oceny Autor postawił 6 wniosków, które wynikają z przeprowadzonych badań, są logicznym ich następstwem i pozwalają się odnieść do postawionych celów badawczych. Wyniki badań potwierdziły, że chorzy na raka gardła środkowego HR-HPV(+) znamienne różnią się od chorych HR-HPV(-). Są oni w mniejszym stopniu obciążeni chorobami współistniejącymi i cechują się wyższym zaawansowaniem regionalnym choroby. W przypadku chorych HR-HPV(+) migdałek podniebienny jest wyraźnie najczęstszą

pierwotną lokalizacją raka gardła środkowego, podczas gdy u chorych HR-HPV(-) odnotowuje się guzy w obrębie wszystkich części anatomicznych gardła środkowego. Guzy HR-HPV(+) wykazują istotnie częściej niski stopień zróżnicowania histologicznego w porównaniu z guzami HR-HPV(-). Status HR-HPV jest silnym korzystnym czynnikiem prognostycznym, ponieważ zarówno przeżycie całkowite, jak i przeżycie wolne od choroby jest istotnie dłuższe u chorych na raka gardła środkowego HR-HPV(+). Chorzy HR-HPV(+) wykazują wyższe zaawansowanie regionalne, co wskazuje na znamienne częstsze stosowanie chemioradioterapii w schemacie leczenia. 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. Chorzy na raka gardła środkowego, zwłaszcza HR-HPV(+), są narażeni na niedożywienie i wymagają wsparcia żywieniowego.

Wnioski wynikłe z przeprowadzonych badań uzupełniają wiedzę na temat wirusa brodawczaka ludzkiego jako czynnika etiologicznego i prognostycznego dla chorych na raka gardła środkowego.

Od strony redakcyjnej przedstawiona dysertacja nie budzi zastrzeżeń. Jest wolna od istotnych uchybień merytorycznych. Badania oparte są na odpowiedniej liczbie i rodzaju zebranych danych, których właściwie przeprowadzona analiza dostarcza nowych informacji na temat częstości występowania raka płaskonabłonkowego związanego z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego o wysokim potencjale onkogennym (HR-HPV) oraz roli HR-HPV jako czynnika prognostycznego u chorych na raka gardła środkowego. Wyeksponowano znaczenie parametrów kliniczno-patologicznych z uwzględnieniem stanu immunologicznego oraz przeżycia u chorych na raka gardła środkowego HR-HPV(+) i HR-HPV(-). Należy podkreślić, że przeprowadzone badania i ich wyniki mają istotną wartość zarówno poznawczą jak i praktyczną.

Badania prowadzone przez lek. med. Adama Brewczyńskiego były badaniami wieloosrodkowymi i brali w nich udział również inni naukowcy. Jednak udział Doktoranta w prowadzonych badaniach był istotny co podkreślają współautorzy trzech prac stanowiący podstawę dysertacji doktorskiej. Wszystkie te prace zostały wysoko

ocenione, czego dowodem jest ich publikacja w renomowanych czasopismach o wysokim czynniku oddziaływania (IF sumarycznie 17,197).

Lek. med. Adam Brewczyński dowiódł dobrego przygotowania do prowadzenia badań naukowych. Prace zawierają wiele dojrzałych i wyważonych ocen i sądów opartych na właściwej analizie badanego materiału. W części teoretycznej dał Doktorant dowody szerokiej wiedzy i znajomości piśmiennictwa, oraz szerokiego rozumienia zagadnień związanych z rolą HPV jako czynnika prognostycznego u chorych na raka gardła środkowego.

Podsumowując można stwierdzić, że dysertacja doktorska lek. med. Adama Brewczyńskiego stanowi cenny wkład do literatury i praktyki klinicznej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) tym samym uprawnia do dopuszczenia lek. med. Adama Brewczyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego o co wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego.

