



Bydgoszcz, 20.02.2023r.

OCENA

osiągnięcia naukowego oraz istotnej aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej

dr n. med. Anny Mucha-Małeckiej

w związku z jej wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Tytuł osiągnięcia naukowego: „Ocena czynników prognostycznych u chorych na raka krtani leczonych napromienieniem”.

W recenzowanym zbiorze dr Anna Mucha-Małecka przedstawia wszystkie wymagane ustawą dokumenty konieczne do przeprowadzenia postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Autoreferat dr Anny Mucha-Małeckiej, poza opisem osiągnięcia habilitacyjnego, zawiera podstawowe informacje z życiorysu naukowego Habilitantki dotyczące studiów, uzyskanych stopni i tytułów naukowych, miejsc zatrudnienia, osiągnięć dydaktycznych i naukowo-badawczych, organizacyjnych oraz pracy na rzecz popularyzacji nauki. W skrócie: dr Anna Mucha-Małecka ukończyła Wydział Lekarski Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w roku 1997, gdzie uzyskała dyplom lekarza medycyny. Tytuł doktora nauk medycznych Habilitantka otrzymała w 2004 roku, po obronie rozprawy pt. „Ocena czynników prognostycznych skojarzonego leczenia chorych na raka krtani z wykorzystaniem własnej skali ryzyka nawrotu” przygotowanej w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie pod opieką merytoryczną dr hab. n. med. Krzysztofa Skłodowskiego. W 2005 roku dr Anna Mucha-Małecka uzyskała również dyplom specjalisty w dziedzinie radioterapii onkologicznej, wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi. W roku 2004 została zatrudniona w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym Oddział w Krakowie, gdzie pracuje do dnia dzisiejszego. Doświadczenie zawodowe Habilitantki obejmuje również pracę w latach 1998-2003, m.in. w I Klinice Radioterapii Centrum Onkologii-Instytut im. Marii



Skłodowskiej-Curie w Gliwicach, Medycznym Studium Zawodowym Nr 1 im. Prof. Antoniego Cieszyńskiego w Zabrze i Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie, a do chwili obecnej m.in. w Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie, Krakowskiej Medycznej Szkole Policealnej im. Stanisławy Leszczyńskiej w Krakowie. Dr Mucha-Małecka odbyła staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych i akademickich, m.in. w Christie Hospital Manchester w Wielkiej Brytanii, General Hospital Gemellu w Rzymie oraz w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy i Zakładzie Wirusologii Katedry Mikrobiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

Od czerwca 2020r. dr Anna Mucha-Małecka pełni funkcję Zastępcy Kierownika Zakładu Radioterapii w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie.

Habilitantka realizowała również projekty badawcze, najważniejsze z nich to: „Wpływ infekcji HPV16 na biologiczne cechy nowotworowych komórek macierzystych i ich potencjał prognostyczny u chorych na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi” (2018-2021) oraz „Zależność między infekcją HPV i ekspresją wybranych parametrów funkcjonowania układu immunologicznego oraz ich potencjałem prognostycznym u chorych na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi” (2021-2022), którego jest kierownikiem. Oba granty otrzymano z Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego. Wartym podkreślenia jest fakt, iż efektem ww. grantów są 2 publikacje z listy JCR oraz 5 doniesień zjazdowych przedstawionych na międzynarodowych i krajowych konferencjach. Brała również czynny udział w 44 badaniach statutowych wpisanych do Planu Naukowego Narodowego Instytutu Onkologii.

Rozwój naukowy dr Anny Mucha-Małeckiej zarówno przed uzyskaniem stopnia doktora, jak i po nim był interdyscyplinarny, ale jednocześnie ukierunkowany na badania związane z leczeniem chorych na nowotwory regionu głowy i szyi. Na uznanie zasługuje fakt zaangażowania się w badania kliniczne, II i III fazy, co dowodzi zdolności organizacyjnych Habilitantki, a także umiejętności współpracy w zespołach badawczych, międzynarodowych i często interdyscyplinarnych. Poza pracami zawartymi w wykazie stanowiącym osiągnięcie naukowe, Habilitantka jest autorem lub współautorem 61 prac, opublikowanych w całości w międzynarodowych i krajowych czasopismach naukowych, w tym 41 prac oryginalnych, 13 poglądowych i 7 opisów przypadków. Łączny IF wynosi 76,608 i 1672 punkty MNiSW. Ponadto, dorobek obejmujący działalność naukową jako pierwszy autor lub współautor zaprezentowała na 123 doniesieniach zjazdowych. Trzydzieści trzy z powyższych zostało zaprezentowanych w formie ustnej podczas renomowanych zjazdów zagranicznych i krajowych, pozostałe 90 w sesjach posterowych. Dr Anna Mucha-Małecka uczestniczyła także w wielu szkoleniach i kursach międzynarodowych i krajowych, z których najważniejsze to: „Molecular Oncology for Radiotherapy” (Dublin, Irlandia), „Teaching Course on



Methodology of Clinical Research” (Como, Włochy), czy „Teaching Course in Imaging for Target Volume Determination in Radiotherapy” (Kraków, Polska).

Łączna liczba cytowań według bazy Scopus to 327 i indeks Hirscha=10, świadczy to o dojrzałości naukowej Habilitantki, a aktywny udział opiniotwórczy w postaci recenzji publikacji naukowych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym z wysokim współczynnikiem IF o rozpoznawalności w świecie naukowym.

Dr Anna Mucha-Małecka za swoje badania otrzymała liczne nagrody. Do najważniejszych należą: rekomendacja Rady Naukowej NIO-PIB wniosku o Nagrodę Naukową Wydziału Nauk Medycznych PAN za wyróżniające się prace naukowe, które mają szczególne znaczenie dla postępu nauk medycznych, klinicznych i podstawowych. Rekomendacja, w roku 2022, dotyczyła cyklu 5 prac pod tytułem „Wskazanie nowych klinicznych i biologicznych czynników prognostycznych dla chorych na nowotwory regionu głowy i szyi”. W tym samym roku Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych im. Marii Skłodowskiej-Curie przyznał dr Annie Mucha-Małeckiej nagrodę zespołową I stopnia w dziedzinie radiobiologii za cykl 3 oryginalnych prac dotyczących poszukiwania nowych biologicznych czynników prognostycznych i predykcyjnych dla radioterapii i jednoczesnej chemioradioterapii u chorych na HPV16 zależne nowotwory narządów głowy i szyi. Dodatkowo w latach 1997-2016 Habilitantka otrzymała pierwsze nagrody za najlepszą prezentację pt. „Brachyterapia wewnątrznaczyniowa w leczeniu choroby wieńcowej”, „Radioterapia chorych na zaawansowanego raka krtani w materiale klinicznym Instytutu Onkologii w Gliwicach w latach 1990-96” oraz za najlepszą pracę pt. „Zbadanie klinicznej przydatności wskaźnika ryzyka wznowy według Petersa dla oceny radykalności operacyjnej i wskazań do uzupełniającej radioterapii chorych na raka krtani”. W 2016 roku otrzymała Nagrodę im. Hilarego Koprowskiego przyznaną przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne za najlepszą polską pracę naukową w dziedzinie onkologii za rok 2016 dla zespołu za cykl 12 prac dotyczących molekularnych czynników rokowniczych w leczeniu raka piersi.

Działalność dydaktyczną i organizacyjną, a także zaangażowanie w popularyzację nauki oceniam bardzo dobrze. Od 1997 roku dr Anna Mucha-Małecka bierze czynny udział w zajęciach dydaktycznych Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, Medycznego Studium Zawodowego Nr 1 im. Prof. A. Cieszyńskiego w Zabrze, prowadząc wykłady i ćwiczenia z onkologii oraz anatomii. Ponadto, od 2009 roku prowadzi wykłady i ćwiczenia dla lekarzy w trakcie specjalizacji z radioterapii onkologicznej z zakresu radioterapii nowotworów głowy i szyi i radioterapii nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, a także liczne wykłady i szkolenia w ramach kursów specjalizacyjnych dla pielęgniarek



specjalizujących się w opiece paliatywnej oraz pielęgniarstwie onkologicznym oraz wykłady dla fizyków medycznych w ramach szkolenia specjalizacyjnego. Dodatkowo, Habilitantka od 2013 roku jest wykładowcą w Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie, a od 2009 wykładowcą w Krakowskiej Medycznej Szkole Policealnej im. S. Leszczyńskiej w Krakowie. Dr Anna Mucha-Małecka jest promotorem pomocniczym dwóch przewodów doktorskich. Jeden z nich został w roku 2022 zakończony i otrzymał wyróżnienie. Jest także kierownikiem specjalizacji kilku lekarzy rezydentów w trakcie specjalizacji w radioterapii onkologicznej. W 2022 roku była autorem pytań testowych do Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego w dziedzinie radioterapii onkologicznej.

Dr Anna Mucha-Małecka aktywnie uczestniczyła w wydarzeniach popularyzujących naukę, takich jak: udział w „Śniadaniu z dziennikarzami” - debacie środowiska naukowego z mediami jako promocji Ogólnopolskiego Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi; udzielenie wywiadów na temat nowoczesnych metod radioterapii w telewizji regionalnej TVP3, a także w 12. odcinku TVP „Moja historia” na temat czynników etiologicznych nowotworów głowy i szyi oraz możliwości ich szybkiej diagnostyki. Ponadto, wygłosiła wykład online dostępny dla szerokiej grupy słuchaczy pt. „Pacjent onkologiczny w gabinecie stomatologicznym”.

W latach 2008 – 2015 dr Anna Mucha-Małecka była zastępcą kierownika Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi, a następnie kierownikiem kliniki. W tym czasie opracowała protokoły leczenia nowotworów regionu głowy i szyi oraz nowotworów ośrodkowego układu nerwowego i wprowadziła do kliniki nowoczesne metody radioterapii w tych nowotworach, takie jak: IMRT, VMAT, radioterapia stereotaktyczna. Trzykrotnie była samodzielnym autorem programu nauczania z przedmiotu Radioterapia dla zawodu technik elektroradiolog, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Edukacji Narodowej z dnia 7.02.2012, 31.03.2017, 16.05.2019.

W 2014 roku została powołana do Zespołu Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie radioterapii onkologicznej ds. szkolenia specjalizacyjnego. Brała udział w opracowaniu standardów szkolenia w ramach specjalizacji z radioterapii onkologicznej. W latach 2015 - 2019 pełniła funkcję koordynatora do spraw szkolenia specjalizacyjnego z radioterapii onkologicznej w Centrum Onkologii w Krakowie. W 2016 roku została powołana przez Prezesa Polskiej Grupy Badań Nowotworów Głowy i Szyi na stanowisko Koordynatora Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi „Zrozumieć Nowotwory Głowy i Szyi” na terenie województwa małopolskiego w związku z zainicjowanym w Polsce I Ogólnopolskim Programem Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi.



W latach 2016-2018 była liderem grupy zajmującej się ciągłością opieki w ramach opracowywania standardów akredytacyjnych w Centrum Onkologii w Krakowie, a w 2021 roku brała udział w pracach Komisji Wyborczej oraz organizacji wyborów do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego, kadencji 2021-2025.

W 2021 roku była członkiem komitetu organizacyjnego X Krakowskiej Konferencji Onkologicznej w Krakowie, a także członkiem komitetu organizacyjnego obchodów konferencji z okazji 70-lecia NIO-BIP Oddziału w Krakowie. W 2022 roku została powołana przez Komisję do spraw procedur i audytów klinicznych zewnętrznych w zakresie radioterapii, na audytora wiodącego zespołu audytorskiego.

Przedmiotem osiągnięcia naukowego jest cykl siedmiu publikacji oryginalnych. Prace są poświęcone jednemu zagadnieniu badawczemu, stanowią cykl prac powiązanych tematycznie i wynikających z wcześniejszych obserwacji Habilitantki. Wszystkie prace zostały opublikowane w pismach medycznych o zasięgu międzynarodowym, ich łączny wskaźnik oddziaływania IF wynosi 15,618. Opisany udział procentowy w każdej z przedstawionych do osiągnięcia prac jest odpowiedni i znaczący. Nie ulega najmniejszej wątpliwości, że dr Mucha-Malecka była samodzielnym inicjatorem i realizatorem powyższych projektów naukowo-klinicznych oraz liderem wieloosobowego zespołu. Wysoko oceniam wybór tematyki badawczej przez Habilitantkę.

Do oryginalnych wyników badań przedstawionych przez Habilitantkę można zaliczyć badanie obejmujące homogeną grupę 114 chorych na raka krtani w stopniu zaawansowania miejscowego T4 leczonych samodzielną radioterapią (praca nr 1 osiągnięcia). Dr Mucha-Malecka wykazała, że w tej grupie chorych wyleczenie miejscowe zależy od lokalizacji i wielkości nacieku pozakrtaniowego. Najlepsze rokowanie stwierdzono u chorych z naciekiem zrębu chrzęstnego krtani (3-letnie LC=56%), najgorsze w przypadku nacieków szerzących się w kierunku gardła dolnego i środkowego (3-letnie LC =18%). Analiza wieloczynnikowa wykazała również, że na gorsze rokowanie znamienne wpływa wykonana tracheotomia przed radioterapią oraz obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Pomimo ograniczonej skuteczności samodzielnej radioterapii u chorych na raka krtani w stopniu zaawansowania T4, zachowano narząd u 42% chorych w 3 letnim okresie obserwacji. Taki sposób leczenia może być rekomendowany zamiast leczenia paliatywnego u chorych, którzy nie wyrażają zgody na usunięcie krtani lub występują u nich przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego i leczenia systemowego.



W kolejnych dwóch badaniach (praca nr 2 i 3) Habilitantka zwróciła uwagę na czynniki prognostyczne pochodzenia histopatologicznego, mające wpływ na wyniki leczenia chorych na raka krtani.

W pierwszej, retrospektywnej analizie poddano grupę 197 chorych na płaskonabłonkowego raka krtani operowanych, a następnie poddanych radioterapii uzupełniającej w Centrum Onkologii w Gliwicach. Podsumowując uzyskane wyniki stwierdzono, że pooperacyjna radioterapia u chorych na raka krtani zapewnia wysoką miejscową skuteczność leczenia. Do najważniejszych, negatywnych czynników prognostycznych Habilitantka zaliczyła gorszy stan sprawności chorych, brak radykalności makroskopowej zabiegu, obecność przerzutów raka w regionalnych węzłach chłonnych oraz wykonanie tracheostomii przed leczeniem operacyjnym. Przedstawione wyniki potwierdziły wcześniejsze sugestie o wpływie kilku czynników prognostycznych na efekt skojarzonego leczenia chorych na raka krtani. Jednoczesna ocena tych czynników wyrażona oszacowaniem ryzyka nawrotu raka po leczeniu operacyjnym może znaleźć zastosowanie praktyczne w indywidualnym doborze fizyczno-geometrycznych parametrów uzupełniającej radioterapii w celu poprawy wyników leczenia. W następnej pracy, retrospektywnej analizie poddano grupę 138 chorych na płaskonabłonkowego raka krtani w stopniu zaawansowania pT3-4 N0, operowanych, a następnie poddanych radioterapii uzupełniającej w Centrum Onkologii w Krakowie. Podsumowując, zidentyfikowano niezależne czynniki rokownicze, takie jak: zaawansowanie pT4, dodatnie marginesy operacyjne, przejście nacieku na gardło, które niekorzystnie wpływają na wyniki pooperacyjnej radioterapii u chorych na raka krtani w stopniu pT3-T4N0 i powinny być uwzględnione przy kwalifikacji i planowaniu leczenia napromienianiem.

Wnioski z wcześniejszych badań zasugerowały, że dla powodzenia leczenia chorych kluczowa może być selekcja oparta nie tylko o kryteria związane z zaawansowaniem raka. W tym celu do dalszych badań Habilitantka wybrała model kliniczny raka głośni (569 przypadków), który w pierwszym stopniu zaawansowania jest w miarę jednorodnym nowotworem pod względem patologii (wielkość guza) i histologii (rak dojrzały, dobrze zróżnicowany). Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że radioterapia jest skuteczną metodą leczenia chorych na raka głośni w stopniu zaawansowania T1N0M0 (praca nr 4 osiągnięcia). Ryzyko niewyleczenia raka głośni w stopniu T1 jest większe u chorych palących, z niskim poziomem hemoglobiny, przejściem nacieku na spoidło przednie, którzy oczekiwali na rozpoczęcie radioterapii powyżej 30 dni, i u których zastosowano dawkę frakcyjną równą lub mniejszą od 2Gy. Na przeżycie całkowite chorych w sposób niekorzystny wpływa wiek powyżej 60 lat, gorszy stan sprawności oraz niedożywienie przed rozpoczęciem leczenia.



Główną wartością następnego badania, pracy nr 5, w złożonym cyklu jest wykazanie, że u starszych chorych (131 chorych w wieku 70 lat i więcej) niska masa ciała (poziom BMI $<18,5$ kg/m²) przed rozpoczęciem leczenia wiązała się z 1,9 razy większym ryzykiem niewyleczenia, 1,7 razy większym ryzykiem zgonu z powodu raka oraz 2,4 razy większym ryzykiem zgonu. Zastosowanie dawki frakcyjnej 2 Gy zwiększa ryzyko niewyleczenia miejscowego 3,68 razy, a ryzyko zgonu z powodu raka 2,95 razy, w porównaniu do chorych u których zastosowano dawkę frakcyjną 2,5 Gy. W analizowanej grupie wykazano również, że wraz ze wzrostem liczby chorób współistniejących zmniejsza się odsetek 5-letnich OS z 98% dla 1 choroby do 82% dla 2 chorób, 29% dla 3 chorób, 5% dla 4 chorób i 0% dla 5 chorób. W analizie wielowariantowej wykazano, że występowanie cukrzycy typu 2 u chorych po 70 rż. wiązało się z 4,77 krotnie większym ryzykiem niewyleczenia miejscowego oraz 4,05 krotnie większym ryzykiem zgonu z powodu raka w porównaniu do chorych bez cukrzycy.

Doniesienia literaturowe dotyczące znaczenia infekcji HPV w etiologii raka krtani oraz jej wpływu na wyniki leczenia są nadal niejednoznaczne. Habilitantka podjęła własne badania dotyczące tego zagadnienia. Celem pracy nr 6 i 7 była ocena wpływu zakażenia wirusem HPV na wynik randomizowanego badania klinicznego, w którym porównano konwencjonalną radioterapię (p-CF – napromienianie przez 5 dni w tygodniu do dawki całkowitej 63 Gy, dawką frakcyjną 1,8 Gy) z ciągłym pooperacyjnym napromienianiem (p-CAIR - napromienianie przez 7 dni w tygodniu do dawki całkowitej 63 Gy, dawką frakcyjną 1,8 Gy) u chorych na płaskonabłonkowe nowotwory regionu głowy i szyi, w tym raka krtani. Wykazano, że u chorych HPV (+) napromienianych pooperacyjnie wystarczające jest zastosowanie radioterapii konwencjonalnej, nie ma potrzeby narażania chorych z tej grupy na bardziej nasilone ostre odczyny popromienne, towarzyszące radioterapii przyspieszonej.

Przedstawione w osiągnięciu habilitacyjnym prace badawcze dr Anny Mucha-Małeckiej poruszają ważne aspekty kliniczne. Wykazują wartości leczenia chorych na raka krtani w fazie zaawansowanej choroby w wieku podeszłym zarówno pod względem skuteczności, jak i toksyczności radioterapii. Warto podkreślić jest wykazanie w prezentowanych badaniach Habilitantki, że należy dołożyć wszelkich starań, aby skrócić czas oczekiwania na radioterapię, ponieważ wydłużenie czasu oczekiwania na leczenie powyżej 30 dni zdecydowanie zmniejsza rokowanie.



Powyższe prace oceniam pozytywnie – stanowią oryginalne osiągnięcie naukowe i wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy nad leczeniem chorych na płaskonabłonkowego raka krtani.

Podsumowując, osiągnięcia naukowe i dorobek dr Anny Mucha-Małeckiej **spełniają wszelkie kryteria wymagane dla nadania stopnia doktora habilitowanego, określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz U. 2018 poz. 1668)**. Moja pozytywna ocena zarówno dorobku naukowego Habilitantki, jak i uznanie dla wartości prezentowanego osiągnięcia naukowego jest podstawą do przedstawienia Komisji habilitacyjnej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego, moich rekomendacji do przeprowadzenia dalszych etapów postępowania o nadanie Pani dr Annie Mucha-Małeckiej stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Dr hab. n. med. Anna Bajek, prof. UMK