

Poznań 17.03.2023

Ocena dorobku naukowego Pani doktor Anny Muchy-Małeckiej i jej osiągnięcia naukowego pt.: „Ocena czynników prognostycznych u chorych na raka krtani leczonych napromienianiem” przedłożonego jako rozprawa habilitacyjna

Dr n. med. Anna Mucha-Małecka urodziła się w 1971 roku. Studia w zakresie medycyny ukończyła na Wydziale Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, w roku 1997. W tym samym roku Habilitantka rozpoczęła staż podyplomowy w Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach z oddelegowaniem do Szpitala Miejskiego nr 4 w Gliwicach. Po odbyciu stażu Habilitantka kontynuowała swoją pracę zawodową w I Klinice Radioterapii w Centrum Onkologii-Instytucie w Gliwicach, aby w roku 2004 przenieść się do krakowskiego Oddziału Instytutu, gdzie pracuje do chwili obecnej w Klinice Radioterapii na stanowisku adiunkta.

Działalność naukowa i na rzecz nauki

Habilitantka już jako studentka medycyny brała czynny udział w pracach Koła Onkologicznego Studenckiego Towarzystwa Naukowego (KO STN) przy Centrum Onkologii Instytucie w Gliwicach. Zwieńczeniem jej działalności naukowej podczas studiów było otrzymanie pierwszej nagrody podczas konferencji STN w Katowicach za prezentację pracy pod tytułem „Brachyterapia wewnątrznaczyniowa podczas choroby wieńcowej”. W trakcie pierwszych sześciu lat pracy zawodowej (1997-2003) w Centrum Onkologii Instytucie w Gliwicach działalność naukowa Pani dr Muchy-Małeckiej skupiała się na poszukiwaniu czynników o znaczeniu prognostycznym, które mogą mieć wpływ na wyniki leczenia napromienianiem głównie u chorych na nowotwory głowy i szyi. Pokłosem tych badań jest

pięć prac naukowych oraz szereg wystąpień na konferencjach krajowych jak i międzynarodowych. Należy także zauważyć, że Pani doktor aktywnie uczestniczyła w tym czasie w innych projektach badawczych. Są to m.in. ocena skuteczności i toksyczności hiperfrakcjonowanego napromieniania chorych na zaawansowane nowotwory głowy i szyi, ocena skuteczności i tolerancji jednoczesnej ciągłej radioterapii z chemioterapią z zastosowaniem Taxanów (CAIR+Taxol) czy też uczestnictwo w zbieraniu materiału klinicznego i tworzenie baz danych w ramach badania randomizowanego III fazy (ciągła radioterapia pooperacyjna chorych z nowotworami głowy i szyi).

Oprócz nagrody zdobytej podczas studiów, należy odnotować także nagrodę zdobytą w 1999 roku na I Zjeździe Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (PTRO) w Krakowie za najlepszą prezentację młodego pracownika nauki oraz nagrodę PTRO zdobytą w 2002 roku na I Kongresie Onkologii Polskiej w Katowicach.

W trakcie pracy w Gliwicach Habilitantka otworzyła przewód doktorski jak i rozpoczęła specjalizację z radioterapii onkologicznej. Przewód doktorski Habilitantki tj. „Ocena czynników prognostycznych skojarzonego leczenia chorych na raka krtani z wykorzystaniem własnej skali ryzyka nawrotu” był naturalną konsekwencją Jej zainteresowań naukowych i klinicznych.

Oba tytuły - naukowy (doktorat) i zawodowy (specjalizacja) zdobyła podczas pracy w krakowskim Oddziale Narodowego Instytutu Onkologii, odpowiednio w 2004 i 2005 roku. Przewód doktorski został nadany uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Podczas pracy w Krakowie, Habilitantka konsekwentnie kontynuowała badania w obszarze swoich „zainteresowań przed doktorskich” a także je poszerzyła. Jej działalność naukowa ogniskowała się odpowiednio na: (1) ocenie mechanizmów molekularnych i tkankowych działania promieniowania jonizującego na guz nowotworowy oraz możliwości zastosowania w praktyce klinicznej markerów oksydacyjnych uszkodzeń DNA; (2) poszukiwaniu czynników prognostycznych u chorych na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego leczonych napromienianiem; (3) ocenie znaczenia prognostycznego wybranych parametrów biologicznych u chorych na raka piersi; a także (4) znaczenia występowania infekcji HPV w nowotworach złośliwych.

Po uzyskaniu doktoratu Jej dorobek naukowy znacznie się powiększył. Odpowiednio, gdy dla okresu przed doktoratem Habilitantka wykazała pięć prac naukowych, opublikowanych w czasopiśmie naukowych bez współczynnika oddziaływania (IF, impact factor) to po uzyskaniu

tytułu doktora udało jej się udokumentować aż 29 prac oryginalnych (w tym 7 wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego) opublikowanych w czasopismach z IF oraz 14 opublikowanych w czasopismach bez IF. Jest ona także współautorką 7 prac kazuistycznych (w tym 3 z IF) oraz 13 prac poglądowych. Łącznie, w pracach opublikowanych po uzyskaniu tytułu doktora, Habilitantka jest pierwszym, drugim bądź ostatnim autorem, odpowiednio w 16, 9 i 2 artykułach naukowych. Sumaryczna wartość IF prac Autorki wg bazy Web of Science Core Collection wynosi ponad 76 (w tym 15.618 dla prac zgłoszonych w cyklu) a Index Hirscha wynosi 10. Należy nadmienić, że wg tej bazy prace Autorki doczekały się 276 cytowań (nie uwzględniając autocytowań).

Aktywność prelegencka Habilitantki (wystąpienia na konferencjach naukowych) charakteryzuje się podobnym stosunkiem jak liczba opublikowanych prac przed i po doktoracie. Ponadto należy zauważyć, że wzmożona aktywność naukowa znajduje swoje odzwierciedlenie nie tylko w liczbie opublikowanych prac czy wystąpień konferencyjnych, ale także w mnogości projektów badawczych. W latach 2005 - 2021 Habilitantka uczestniczyła w 44 zadaniach badawczych planu naukowego oddziału krakowskiego NIO-PIB. W latach 2018-2021 była współwykonawczynią grantu badawczego pt. „Wpływ infekcji HPV16 na biologiczne cechy nowotworowych komórek macierzystych i ich potencjał prognostyczny u chorych na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi” przyznanego przez Fundację im. Jakuba hr. Potockiego. Obecnie jest kierownikiem grantu badawczego pt. „Zależność między infekcją HPV i ekspresją wybranych parametrów funkcjonowania układu immunologicznego oraz ich potencjałem prognostycznym u chorych na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi” otrzymanego z tej samej Fundacji. Ponadto Habilitantka odbyła szereg krótkoterminowych staży po doktorskich, w tym dwa zagraniczne w Christie Hospital w Manchesterze oraz w General Hospital Gemelli w Rzymie.

Spośród innych działań na rzecz nauki należy wspomnieć o aktywnej działalności recenzenckiej Habilitantki. Jest Ona recenzentem w siedmiu silnych i opiniotwórczych czasopismach naukowych, napisała recenzję książki Joanny Stefan i Krzysztofa Roszkowskiego pt. „Nowoczesne metody badań przedklinicznych”. Pełni Ona funkcję Guest Editor w jednym z wydań specjalnych czasopisma Biomedicines. Habilitantka pełniła także rolę recenzenta w konkursie Granty na granty europejskie, realizowanego w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza (HORIZON).

Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska

Od początku swojej pracy zawodowej Pani dr Anna Mucha-Małecka prowadzi działalność dydaktyczną na rzecz zarówno studentów uczelni wyższych jak i osób odbywających szkolenia podyplomowe w ramach staży specjalizacyjnych. Podczas pracy w Gliwicach prowadziła między innymi zajęcia z onkologii dla studentów wydziału lekarskiego ŚUM w Katowicach, zajęcia z anatomii dla słuchaczy wydziału fizjoterapii Medycznego Studium Zawodowego w Zabrze jak i ćwiczenia dla lekarzy rezydentów w CO-I w Gliwicach.

Po przeniesieniu się do Krakowa Habilitantka kontynuowała swoją aktywność dydaktyczną w ramach rozlicznych kursów dla lekarzy rezydentów, które odbywały się w CO-I w Krakowie i były organizowane przez CMKP. Nieprzerwalnie od 2009 i od 2013 roku wykłada i prowadzi ćwiczenia z radiobiologii i radioterapii dla odpowiednio, studentów elektoradiologii Krakowskiej Medycznej Szkoły Policealnej i studentów fizyki medycznej Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie. Jest autorką programu nauczania i jego uaktualnień z przedmiotu Radioterapia dla zawodu technik elektoradiolog (zgodnie z Rozp. MEN z dn. 07.02.2021, 31.03.2017 i 16.05.2019). Brała udział w opracowaniu standardów szkolenia w ramach specjalizacji z radioterapii onkologicznej. W latach 2015-2019 pełniła funkcję koordynatora ds. szkolenia specjalistycznego z radioterapii onkologicznej w CO-I Oddz. w Krakowie. Obecnie, Habilitantka pełni funkcję kierownika specjalizacji z radioterapii oraz jest promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich realizowanych w strukturach CO-I.

Pani dr Anna Mucha-Małecka dwukrotnie była członkiem komitetu organizacyjnego konferencji organizowanych w Krakowie. Były to odpowiednio X Krakowska Konferencja Onkologiczna i konferencja z okazji obchodów 70-lecia NIO-PIB Oddziału w Krakowie. Jako klinicysta pełniła też funkcje kierownicze i koordynacyjne. W latach 2008-2015 była zastępcą i następnie – kierownikiem Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi w CO-I oddz. w Krakowie. W czasie sprawowania funkcji kierowniczej, doprowadziła do opracowania protokołów leczenia nowotworów regionu głowy i szyi i ośrodkowego układu nerwowego. Dzięki jej działaniom, do praktyki klinicznej oddziału krakowskiego CO-I wdrożone zostały nowoczesne metody radioterapii IMRT, VMAT czy też radioterapia stereotaktyczna. W 2016 roku, została powołana przez Prezesa Polskiej Grupy Badań Nowotworów Głowy i Szyi na koordynatora Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi w województwie małopolskim.

Jako klinicysta, pracownik nauki i dydaktyk, Habilitantka może pochwalić się szeregiem działań popularyzujących wiedzę o radioterapii w środowiskach medycznych nie związanych wprost z tą metodą leczenia. Wygłosiła szereg prelekcji na temat radioterapii skierowanych choćby do środowiska pielęgniarek podstawowej opieki zdrowotnej, środowiska lekarzy stomatologów czy też farmaceutów. Aktywnie uczestniczyła w debatach ze środowiskiem dziennikarskim na temat profilaktyki nowotworów głowy i szyi oraz wypowiadała się w regionalnych kanałach telewizji publicznej na temat nowoczesnych metod radioterapii.

Ocena pracy habilitacyjnej

Na rozprawę habilitacyjną składa się siedem prac opublikowanych w recenzowanych pismach o szerokim oddziaływaniu na środowisko naukowe. Łączny współczynnik oddziaływania i liczba punktów ministerialnych wynoszą odpowiednio: IF = 15,618 i MEiN = 377. W pięciu spośród siedmiu publikacji Habilitantka jest głównym autorem. W dwóch pozostałych współautorem.

Przedłożona rozprawa jest naturalną kontynuacją badań jakie były prowadzone przez Panią dr Annę Muchę-Małecką przed uzyskaniem stopnia doktora. Mimo wprowadzenia multidyscyplinarnego podejścia do diagnostyki i leczenia chorych na płaskonabłonkowe nowotwory regionu głowy i szyi, w tym na raka krtani, rokowanie nie poprawiło się znacząco w ciągu ostatnich dekad. Stąd też Habilitantka, po obronie doktoratu, postanowiła kontynuować badania mające na celu poszukiwanie nowych czynników prognostycznych u chorych na raka krtani w różnych stopniach zaawansowania, które mogą mieć wpływ na poprawę wyników leczenia i zaoszczędzenie narządu.

W pierwszej z prac Autorka poddała analizie czynniki prognostyczne pochodzenia klinicznego u chorych na zaawansowanego raka krtani leczonych samodzielnie radioterapią. W dwóch kolejnych pracach pochyłono się nad czynnikami prognostycznymi pochodzenia histopatologicznego. Główne wnioski (rekomendacje) płynące z tych prac brzmią następująco:

1. Mimo, iż konwencjonalna radioterapia u chorych na zaawansowanego raka krtani jest metodą o ograniczonej skuteczności (udokumentowano 3-letnie wyleczenia miejscowe u 42% chorych z możliwością zachowania narządu) to taki sposób leczenia może być rekomendowany zamiast leczenia paliatywnego u chorych którzy nie godzą się na usunięcie krtani i/lub mają przeciwwskazania do leczenia operacyjnego i systemowego (publikacja 1).

2. U wszystkich chorych na raka krtani, przed rozpoczęciem leczenia, należy wykonać badania obrazowe (TK, MR) celem ustalenia stopnia zaawansowania raka oraz identyfikacji chorych z korzystną makroskopową odmianą guza (tj. rak egzofityczny naciekający krtani jedynie powierzchownie). Zwiększa to szansę na wyleczenie z zachowaniem krtani po samodzielnej radioterapii. (publikacja 1)
3. Wykonanie tracheostomii ze wskazań życiowych jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Należy to uwzględnić podczas planowania leczenia napromienianiem. (publikacja 2).
4. Brak radykalności makroskopowej i mikroskopowej operacji niekorzystnie wpływa na wyniki leczenia raka krtani – powinno zostać to uwzględnione podczas kwalifikacji i planowania radioterapii (publikacja 3).
5. Przejście nacieku poza krtani (np. na gardło) niekorzystnie wpływa na wyniki radioterapii - powinno zostać to uwzględnione podczas kwalifikacji i planowania radioterapii (publikacja 3).

Ponadto, na podstawie tych badań (publikacje 1-3) zaobserwowano, że na powodzenie leczenia chorych z zaoszczędzeniem narządu, kluczowym może być selekcja pacjentów nie tylko w oparciu o kryteria związane z zaawansowaniem raka, ale też o kryteria wcześniej pomijane tj. wiek, odżywianie przed leczeniem, stan sprawności czy też czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia. W tym celu Habilitantka podjęła badania, których wyniki zostały przedstawione w publikacji nr 4. W badaniu starano się ograniczyć wpływ na wyniki leczenia czynników powszechnie uznanych za decydujące dla rokowania radioterapii (tj. liczbę i radiobiologię komórek klonogennych poddawanych napromienianiu). Stąd też, badania zostały przeprowadzone na modelu klinicznym raka głośni w pierwszym stopniu zaawansowania (569 pacjentów) charakteryzującym się wysoką jednorodnością pod względem patologii (wielkość guza) i histologii (rak dojrzały, dobrze zróżnicowany). Wnioski płynące z tej pracy (nr 4) brzmią następująco:

1. Przejście nacieku na spoidło wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów. Nawet w niezaawansowanych nowotworach krtani należy wykonywać dokładne badania obrazowe celem ustalenia lokalizacji i objętości guza.
2. Przed rozpoczęciem radioterapii chorzy powinni mieć prawidłowy poziom hemoglobiny oraz prawidłowy (nie niski) poziom BMI. Jeśli poziom hemoglobiny jest obniżony, należy to uwzględnić i zrekompensować np. przez podanie wyższej dawki

promieniowania. W przypadku u chorych o niskim poziomie BMI konieczne jest uzupełnienie masy ciała przed rozpoczęciem radioterapii.

3. Należy skrócić czas oczekiwania na radioterapię, ponieważ jego wydłużenie może prowadzić do wzrostu nowotworu i tym samym do zmniejszenia szans na jego wyleczenie.
4. U chorych na raka głosi w stopniu zaawansowania T1 wyższe dawki frakcyjne są dobrze tolerowane nawet u osób starszych. Stosując wyższe dawki frakcyjne skraca się całkowity czas radioterapii co wpływa na zmniejszenie ryzyka występowania zjawiska repopulacji i poprawia wyniki leczenia. Krótszy czas radioterapii to także krótszy czas hospitalizacji co jest istotne w przypadku osób starszych częściej hospitalizowanych niż osoby młode.

W analizowanej grupie, w publikacji 4, ponad 50% stanowili pacjenci powyżej 60 r.ż. niestety nie wykryto w niej wpływu wieku na wyniki leczenia. Należy jednak zauważyć, że prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór złośliwy (w tym na raka krtani) rośnie wraz z wiekiem pacjentów. Dla przykładu w Polsce w 2015 roku prawie co czwarty pacjent, u którego rozpoznano raka krtani miał 70 i więcej lat. Dlatego też, w kolejnej z prac autorka postanowiła zawęzić grupę badawczą do osób starszych, powyżej 70 roku życia. Analiza tej grupy chorych wydaje się istotna z perspektywy codziennej praktyki klinicznej. W efekcie w publikacji 5 potwierdzono prawidłowości dotyczące BMI zaobserwowane na ogólnej grupie pacjentów (publikacja 4). Potwierdzono, że zastosowanie wyższej dawki frakcyjnej (2,5 Gy vs. 2 Gy) zmniejsza ponad 3.5 krotnie ryzyko niewyleczenia miejscowego i prawie trzykrotnie - zgonu z powodu raka. Potwierdzono obserwację z publikacji 4, że wyższe dawki frakcyjne są dobrze tolerowane przez osoby starsze. Wykazano także, że większa liczba chorób współistniejących zwiększa prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn innych niż nowotwór. Należy zauważyć, że leczenie przeciwnowotworowe często nasila objawy chorób współistniejących co może obniżyć korzyści z przeprowadzonej terapii i wzrostu ryzyka wystąpienia poważnych powikłań. Dlatego też intensyfikacja leczenia powinna być przeprowadzona tylko u starannie dobranych chorych i przeprowadzana, gdy jest niezbędnie konieczna. Zaobserwowano także że w przypadku pacjentów chorych na raka krtani ze współwystępowaniem cukrzycy należy rozważyć inną metodę leczenia niż radioterapię. Wynika to stąd, że cukrzyca może prowadzić do zaburzenia mikrokrążenia co może być

związane z gorszym unaczynieniem guza nowotworowego i w efekcie ze zmniejszeniem jego promieniowrażliwości.

Prace szósta i siódma włączone przez autorkę do cyklu habilitacyjnego są niejako uzupełnieniem głównego nurtu badań Habilitantki i dotyczą oceny znaczenia infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w raku krtani. W wyniku badań przeprowadzonych w ostatnich dekadach wykazano lepsze rokowanie u chorych na raka jamy ustnej i ustnej części gardła u pacjentów, którzy byli HPV dodatni. Znalazło to odzwierciedlenie w nowej klasyfikacji TNM. Wyindukowało to także szereg nowych badań, których celem jest określenie możliwości deeskalacji leczenia u pacjentów HPV dodatnich. W przypadku raka krtani, doniesienia literaturowe dotyczące znaczenia infekcji HPV na wyniki leczenia są nadal niejednoznaczne. Stąd też, uważam za stosowne poszerzenie cyklu habilitacyjnego o właśnie te prace, które przedstawiają wyniki badań własnych Autorki zrealizowanych wspólnie z badaczami Zakładu Patomorfologii Nowotworów CO-I w Gliwicach, i Krakowie. W wyniku przeprowadzonych badań wykazano, że w przypadku chorych HPV dodatnich napromienianych pooperacyjnie wystarczające jest zastosowanie radioterapii konwencjonalnej, tj. nie ma potrzeby narażania chorych z tej grupy na bardziej nasilone ostre odczyny popromienne towarzyszące radioterapii przyspieszonej takiej jak na przykład radioterapia realizowana w schemacie CAIR. Ponadto przeprowadzone badania pozwalają wysnuć przypuszczenie, że infekcja HPV nie odgrywa dominującej roli w etiologii raka krtani. Obserwacja ta wymaga jednak potwierdzenia na większej grupie chorych, po ustaleniu optymalnej metodologii wykrywania infekcji HPV. Dodatkowo, badania przedstawione w publikacjach 6 i 7 potwierdziły wcześniejsze odkrycia Autorki wynikające z publikacji 3, 4 i 5. Wykazały mianowicie, że: (a) brak radykalności mikroskopowej zabiegu operacyjnego wpływa znamienne na pogorszenie wyników leczenia i (b) niedożywienie chorych przed radioterapią zmniejsza ich szansę na wyleczenie i przeżycia.

Wysoko oceniam konsekwencję i spójność merytoryczno-metodologiczną prac uwzględnionych w cyklu. Podjęty przez Habilitantkę temat jest ważny naukowo i klinicznie. Odkrycia wynikające z przeprowadzonych badań są istotne klinicznie i znacząco poszerzają wiedzę dotyczącą czynników prognostycznych u chorych na raka krtani leczonych napromienianiem. W konsekwencji badania te, pozwoliły Habilitantce na przedstawienie własnych, spójnych rekomendacji dla leczenia chorych na raka krtani z zachowaniem narządu.

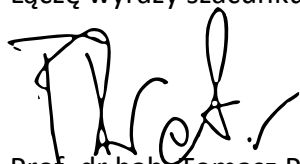
Podsumowanie oceny

Przedstawione do oceny prace, których łączna ocena jest przedmiotem rozprawy habilitacyjnej, świadczą o logicznym i konsekwentnym rozwoju zainteresowań naukowych Autorki i potwierdzają Jej wysoką klasę, jako naukowca i klinicysty. Dorobek naukowy dr Muchy-Małeckiej, zarówno pod względem ilościowym jak i jakościowym, uważam za wystarczający do starania się o stopień doktora habilitowanego. Do najistotniejszych naukowych i klinicznych osiągnięć Habilitantki, oprócz konsekwentnych, spójnych i istotnych badań nad czynnikami prognostycznymi u chorych na raka krtani, które stanowiły podstawę przewodu doktorskiego a teraz znacząco poszerzone stanowią podstawę rozprawy habilitacyjnej, należy uwzględnić badania i prace dotyczące poszukiwania czynników prognostycznych u chorych na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Habilitantka jest wszechstronną i doświadczoną nauczycielką akademicką i ma znaczące osiągnięcia w działalności organizacyjnej. Podczas gdy pełniła funkcje kierownicze w krakowskim oddziale NCO-PIB wdrożone zostały nowoczesne metody radioterapii.

Reasumując swoją opinię, uważam dorobek naukowy Kandydata za znaczący i wystarczający do starania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w rozumieniu obowiązującej Ustawy o stopniach i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki. Dostateczna wartość wskaźnika oddziaływania, duża aktywność naukowa, której dowodem jest czynny udział w licznych konferencjach naukowych, intensywna działalność dydaktyczna i organizacyjna oraz rozprawa habilitacyjna spełniają kryteria ustawowe do uznania ich za podstawę wniosku o dopuszczenie dr n. med. Anny Muchy-Małeckiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Stąd też mam zaszczyt zwrócić się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Anny Muchy-Małeckiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Łączę wyrazy szacunku



Prof. dr hab. Tomasz Piotrowski