

Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki

Kierownik Katedry Onkologii i Kliniki Radioterapii

Wydział Lekarski, Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

e-mail: sergiusz.nawrocki@uwm.edu.pl

**Recenzja osiągnięcia naukowego Pani dr Anny Muchy-Małeckiej i ocena dorobku w
postępowaniu habilitacyjnym.**

Recenzja osiągnięcia naukowego: „**Ocena czynników prognostycznych u chorych na raka
krtani leczonych napromienianiem**” .

Ocena cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe

Do oceny Habilitantka przesłała cykl 7 publikacji:

1. Mucha-Małecka A, Składowski K. High-dose radiotherapy alone for patients with T4-stage laryngeal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 2013; 189(8): 632-638
2. Mucha-Małecka A, Składowski K, Lange D. Histopathological factors influencing results of combined treatment in patients with laryngeal cancer. *Polish Journal of Pathology*, 2015; 66(3): 260-268.
3. Skóra T, Nowak-Sadzikowska J, Mucha-Małecka A, Szyszka-Charewicz B, Jakubowicz J, Gliński B. Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors. *European Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272(3): 673-679.
4. Mucha-Małecka A, Chrostowska A, Urbanek K, Małecki K. Prognostic factors in patients with T1 glottic cancer treated with radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie* 2019; 195(9): 792-804.
5. Mucha-Małecka A, Małecki K, Amrogowicz N, Biesaga B, Modrzejewski M. Prognostic factors in elderly patients with T1 glottic cancer treated with radiotherapy. *Sci Rep* 2021; 11(1): 17717.
6. Snietura M, Piglowski W, Jaworska M, Mucha-Małecka A, Wozniak G, Lange D, Suwiński R. Impact of HPV infection on the clinical outcome of p-CAIR trial in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268(5): 721-6.
7. Mucha-Małecka A, Biesaga B, Janecka-Widła A, Przewoźnik M, Małecki K. Assessment of HPV16 infection in patients with laryngeal cancer. *Polish Journal of Pathology* 2021; 72(1): 64-74.

Tematyka cyklu prac dr Muchy-Małeckiej dotyczy skuteczności radioterapii w samodzielny i skojarzonym z chirurgią leczeniu raka krtani i jest próbą wyodrębnienia czynników prognostycznych w tej grupie chorych. Dodatkowo 2 spośród 7 prac podejmują bardzo aktualny temat leczenia w grupie chorych na nowotwory głowy i szyi z etiologią wirusową (HPV+).

W pierwszej z prac cyklu habilitantka analizuje wyniki leczenia samodzielną radioterapią chorych na zaawansowanego miejscowo raka krtani w latach 1990-1996, przed erą nowoczesnej konformalnej radioterapii. W grupie tej standardem leczenia jest laryngektomia z uzupełniającą radioterapią jednak stosunkowo częstą chorzy nie zgadzają się na zabieg lub w powodu schorzeń współistniejących jego ryzyko jest zbyt duże. Pomimo upływu lat i znacznego postępu technologicznego, wprowadzenia leczenia skojarzonego (chemioradioterapii i radioterapii skojarzonej z cetuximabem) w praktyce klinicznej chorzy z miejscowo bardzo zaawansowanym rakiem krtani stanowią cały czas trudny i istotny problem kliniczny więc praca pomimo upływu lat jest aktualna klinicznie. Praca była cytowana 8 razy (wg bazy Scopus, stan na koniec marca 2023).

Kolejna praca dotyczy leczenia skojarzonego - leczenia operacyjnego z uzupełniającą radioterapią w grupie chorych na zaawansowanego miejscowo raka krtani. W pracy potwierdzono negatywne znaczenia prognostyczne takich czynników kliniczno-patologicznych jak stan sprawności chorych, dodatnie marginesy, zajęcie węzłów chłonnych oraz wykonanie tracheostomii przed zabiegiem. Podobnie jak w przypadku pierwszej pracy z cyklu wnioski z omawianej pracy są cały czas aktualne i mogą być wskazówką co do sposobu planowania leczenia radioterapią w tej grupie chorych w praktyce klinicznej. Praca była cytowana 1 raz (wg bazy Scopus, stan na koniec marca 2023).

W trzeciej z przedstawionych w cyklu prac autorzy ponownie podejmują się analizy wyników leczenia i czynników prognostycznych w grupie chorych na raka krtani leczonych uzupełniającą radioterapią. W porównaniu do pracy nr 2 z cyklu praca obejmuje grupę chorych w innym dużym ośrodku klinicznym (praca nr 2 dotyczy chorych leczonych w Instytucie Onkologii w Gliwicach; praca nr 3 chorych leczonych w Krakowie w Instytucie Onkologii). Przeprowadzona analiza czynników prognostycznych potwierdziła negatywne znacznie cechy T4, dodatnich marginesów czy naciekania struktur anatomicznych gardła. Praca była cytowana 12 razy (wg bazy Scopus, stan na koniec marca 2023).

Następna praca dotyczy chorych na wczesnego (T1) raka krtani leczonych samodzielną radioterapią i podejmuję temat czynników prognostycznych w tej grupie chorych. Należy podkreślić, że analizie retrospektywnej poddano dużą grupę chorych liczącą 569 pacjentów z jednego ośrodka (IO-Kraków). W pracy podkreślono znaczenie naciekania spoidła przedniego, które miało istotny negatywny wpływ na wyniki kontroli miejscowej oraz związku ilości wypalanych papierosów oraz stężenia Hb, i stopnia niedożywienia przed radioterapią na wyniki leczenia. Dodatkowo opisano negatywny wpływ zwłoki w rozpoczęciu leczenia, spowodowanej oczekiwaniem na rozpoczęcie leczenia po postawieniu rozpoznania. Praca była cytowana 15 razy (wg bazy Scopus, stan na koniec marca 2023).

Z kolei piąta z cyklu prac dotyczy grupy starszych chorych na wczesnego raka krtani leczonych samodzielną radioterapią. W grupie 131 chorych przeanalizowano wyniki leczenia i czynniki prognostyczne. Autorzy potwierdzają w analizie retrospektywnej dobre wyniki kontroli miejscowej u chorych w podeszłym wieku ale jednocześnie zwracają uwagę na negatywne znaczenie prognostyczne chorób współistniejących, niedożywienia i konwencjonalnego sposobu frakcjonowania dawki (w porównaniu do hypofrakcjonowania). Praca była cytowana 2 razy (wg bazy Scopus, stan na koniec marca 2023).

W przedostatniej z prac w cyklu autorzy analizują retrospektywnie związek zakażenia wirusem HPV a wynikami leczenia w prospektywnym randomizowanym badaniu p-CAIR, w którym porównano leczenie uzupełniające standardowe z napromienianiem przyspieszonym 7 dni w tyg. w grupie chorych na nowotwory głowy i szyi. To ciekawe badanie potwierdzające, że nowotwory płaskonabłonkowe o etiologii wirusowej (HPV) mają lepsze rokowanie i kontrola miejscowa u tych chorych była znakomita; niezależnie od sposobu frakcjonowania. W analizowanej pracy w grupie chorych na raka krtani nie potwierdzono etiologii wirusowej u żadnego z chorych. Praca była cytowana 28 razy (wg bazy Scopus, stan na koniec marca 2023).

W ostatniej z przedstawionych prac autorzy poddali retrospektywnej analizie grupę 60 chorych na raka krtani, którzy przeszli infekcję HPV. W analizowanym materiale stwierdzono występowanie w 4 spośród 59 chorych episomalnego typu infekcji, w żadnej z analizowanych tkanek nie potwierdzono obecności DNA wirusa HPV16 wbudowanego do DNA chromosomalnego co wskazuje na prawdopodobnie marginalne znaczenie zakażenia HPV w badanej populacji chorych

na raka krtani jeżeli chodzi o etiologię i przebieg choroby. Praca dotychczas nie była cytowana. (wg bazy Scopus, stan na koniec marca 2023).

Na podstawie przeprowadzonych konsekwentnie badań w grupie chorych na raka krtani habilitantka sformułowała szereg praktycznych wniosków klinicznych, które są przydatne dla osób zajmujących się leczeniem chorych na raka krtani. Wszystkie prace z cyklu były opublikowane w czasopiśmie o międzynarodowym zasięgu - ich sumaryczny IF wynosi > 15 . Wyniki przedstawionych do oceny prac były prezentowane na 8 międzynarodowych i 10 krajowych konferencjach naukowych.

Jedyną wątpliwość jaka nasunęła mi się podczas lektury omawianych prac to brak ewidentnego związku pracy nr 6 (Snietura M i wsp. Impact of HPV infection on the Clinical outcome of p-CAIR trial in head and neck cancer) z tematem całego cyklu prac: **„Ocena czynników prognostycznych u chorych na raka krtani leczonych napromienianiem”** W pracy tej nie stwierdzono występowania cech infekcji HPV w grupie chorych na raka krtani. Habilitantka w autoreferacie sama stwierdza, że „Uzyskane wyniki nie mają również zastosowania u chorych na raka krtani, ponieważ w analizowanej grupie u żadnego chorego na raka krtani nie stwierdzono obecności wirusa HPV”? Nie jestem przekonany, że włączenie powyższej publikacji do osiągnięcia naukowego było niezbędne i zasadne, tym bardziej, że w tej pracy habilitantka nie jest wiodącym autorem a pozostałe prace w zupełności wypełniają kryteria osiągnięcia naukowego.

Niezależnie od moich wątpliwości dotyczących jednej z prac w cyklu, wzięwszy pod uwagę, że dr Mucha-Malecka jest pierwszym autorem w 5 z 7 prac cyklu (IF > 12 , ilość cytowań 26) oraz że łączna liczba cytowań 7 prac wynosi 66 (wg bazy Scopus, stan na koniec marca 2023) jestem przekonany, że przedstawiony cykl publikacji stanowi oryginalny i znaczny wkład dr Muchy-Maleckiej w rozwój nauk medycznych co spełnia wymagania ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego (zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2 Ustawy).

Ocena dorobku naukowego, w tym aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, w szczególności zagranicznej.

Dr Mucha -Małecka oprócz powyżej przedstawionych 7 prac cyklu jest autorem i współautorem 61 prac, opublikowanych w całości w międzynarodowych i krajowych czasopismach naukowych, w tym 41 prac oryginalnych, 13 prac poglądowych, 7 opisów przypadków (dane z autoreferatu). Łączna liczba cytowań (bez auto-cytowań) wynosi ponad 300 a Index Hirscha =11 (wg bazy Scopus, stan na koniec marca 2023).

Sumaryczny IF habilitantki wg danych z autoreferatu wynosi ponad 75.

Przytoczone powyżej podsumowanie parametryczne nie budzi wątpliwości, że habilitantka ma pokaźny dorobek naukowy nie tylko wypełniający ale znacznie przekraczający zwyczajowe wymagania stawiane habilitantom w dyscyplinie nauk medycznych.

Habilitantka swoją działalność naukową prowadziła pracując w Instytucie Onkologii, w Oddziale w Gliwicach a następnie w Oddziale w Krakowie, była również asystentem w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Publikacje naukowe habilitantki powstały we współpracy z Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Zakładem Wirusologii Katedry Mikrobiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, Katedrą Patomorfologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, Zakładem Radioterapii Dzieci i Dorosłych Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, Kliniką Otolaryngologii i Chirurgii Onkologicznej Głowy i Szyi oraz Kliniką Chirurgii Onkologicznej 5 Wojskowego Szpitala Klinicznego w Krakowie oraz z naukowcami z Narodowego Instytutu Onkologii Oddziału w Gliwicach.

W dorobku naukowym habilitantki nie znalazłem wprowadzić potwierdzenia aktywności naukowej realizowanej w zagranicznej uczelni lub instytucji naukowej jednak nie jest to warunek konieczny stawiany habilitantom.

Całokształt dorobku naukowego habilitantki i jej dotychczasową aktywność naukową oceniam bardzo wysoko. Moim zdaniem na podkreślenie zasługuje fakt, że habilitantka bardzo konsekwentnie realizuje swoje zainteresowania naukowe. W jej dorobku oprócz prac stanowiących osiągnięcie naukowe znajdujemy liczne, bardzo wartościowe klinicznie prace dotyczące różnych

aspektów leczenia chorych na nowotwory głowy i szyi (sposoby frakcjonowania dawki promieniowania, znaczenie przerw w radioterapii, skuteczność i toksyczność chemioradioterapii), które realizowała w okresie pracy w I Klinice Radioterapii Centrum Onkologii w Gliwicach w latach 1997-2003. W późniejszym okresie podczas pracy w Krakowie habilitantka kontynuowała badania w grupie chorych na nowotwory głowy i szyi rozszerzając swoje zainteresowania o badania translacyjne, w których poszukiwała biomarkerów molekularnych u chorych poddanych radioterapii i chemioterapii. Oprócz badań w grupie chorych na nowotwory głowy i szyi Habilitantka analizowała również wyniki leczenia i poszukiwała nowych sposobów leczenia oraz czynników prognostycznych w grupie chorych na pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Była m.in. współautorem prospektywnych badań klinicznych w grupie chorych na glejaka wielopostaciowego i chorych na skąpodrzewiaki anaplastyczne, w których weryfikowano skuteczność różnego sposobu frakcjonowania uzupełniającej radioterapii i leczenia skojarzonego z chemioterapią. Biorąc pod uwagę brak istotnych postępów w leczeniu złośliwych glejaków od dziesięcioleci ten kierunek badań należy uznać za wyjątkowo trudny i wartościowy. Habilitantka była również współautorem badań, których tematem była optymalizacja leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym w grupie chorych na glejaki o niskim stopniu złośliwości jak też zajmowała się rzadkimi pierwotnymi guzami OUN. Za bardzo wartościowe i oryginalne w dorobku uważam prace dotyczące chorych na żółtakogwiaździaka wielopostaciowego. W pracach tych Habilitantka jest pierwszym autorem.

Oprócz bogatego dorobku i eksperckiej wiedzy dotyczącej nowotworów głowy i szyi oraz guzów OUN habilitantka w swojej karierze zajmowała się również biomarkerami u chorych na raka piersi. Jest współautorem szeregu oryginalnych doniesień z tej aktualnej i ważnej we współczesnej onkologii dziedziny. Jeszcze jednym istotnym obszarem naukowej aktywności habilitantki w ostatnich latach są prace dotyczące roli zakażenia HPV w nowotworach głowy i szyi. Habilitantka jest współautorem kilku prac, w których w kontekście statusu HPV badano znaczenie szeregu biomarkerów związanych ze ścieżką transdukcji sygnału EGFR/PI3K/Akt/mTOR jak również biomarkerów związanych z komórkami macierzystymi/pluripotentnymi nowotworu odpowiedzialnymi prawdopodobnie w znacznej mierze za zjawiska odporności na leczenie i progresję choroby po leczeniu.

Badania te wpisują się w najbardziej aktualne obecnie kierunki poszukiwań nowych biomarkerów mogących służyć w przyszłości do dalszej indywidualizacji leczenia onkologicznego a w szczególności radioterapii, w której w dotychczasowej praktyce w przeciwieństwie do leczenia

systemowego (chemioterapii, terapii celowanych molekularnie i immunoterapii) brak jest postępu dotyczącego personalizacji leczenia opartego na biomarkerach.

Biorąc pod uwagę powyższe nie mam wątpliwości, że dorobek naukowy habilitantki spełnia ustawowe wymagania stawiane habilitantom.

Działalność organizacyjna, dydaktyczna oraz popularyzująca naukę

Aktywność organizacyjna, dydaktyczna i popularyzująca naukę Dr Muchy-Małeckiej jest imponująca. Poniżej wymieniam tylko najważniejsze jej przykłady. Nie mam wątpliwości, że Habilitantka spełnia wymagania ustawy w tym zakresie.

Habilitantka jest bardzo zaangażowana zarówno w przeddyplomową (studenci kierunków medycznych na Śląsku i studenci AGH w Krakowie, jak i słuchacze medycznych szkół zawodowych) i podyplomową (lekarze, pielęgniarki i fizycy w trakcie specjalizacji) działalność dydaktyczną. Zaczęła swoją działalność jako nauczyciel akademicki ponad 25 lat temu - w latach 1997-2003 prowadziła zajęcia dydaktyczne dla studentów medycyny Śląskiej Akademii Medycznej. Dr Mucha-Malecka od 2000 prowadzi zajęcia na kursach specjalizacyjnych dla lekarzy, bierze udział w egzaminach praktycznych, prowadzi wykłady w ramach zebrań naukowych w Instytucie Onkologii w Krakowie.

Dr Mucha-Małecka była i nadal sprawuje opiekę nad lekarzami w trakcie specjalizacji z radioterapii onkologicznej.

Liczne osiągnięcia organizacyjne habilitantki są związane z jej aktywnością kliniczną i dydaktyczną. Brała udział w opracowaniu standardów szkolenia w ramach specjalizacji z radioterapii onkologicznej, była autorem programu nauczania dla techników elektroradiologii, opracowywała protokoły leczenia nowotworów głowy i szyi oraz OUN w Instytucie Onkologii w Krakowie, była Koordynatorem Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi „Zrozumieć Nowotwory Głowy i Szyi” na terenie województwa małopolskiego. Habilitantka była członkiem komitetów organizacyjnych konferencji onkologicznych, autorem pytań testowych państwowego egzaminu specjalizacyjnego z radioterapii onkologicznej, promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich.

W ramach popularyzacji nauki habilitantka prowadziła wykłady dla lekarzy, lekarzy dentystów, farmaceutów, pielęgniarek, techników elektroradiologii, młodzieży, dziennikarzy, studentów farmacji, była gościem TVP w ramach programów promujących nowoczesną radioterapię jak i wczesne wykrywanie nowotworów.

Podsumowując stwierdzam, że pozytywnie oceniam osiągnięcie naukowe Habilitantki w postaci przedstawionego do oceny cyklu publikacji. Cykl publikacji wypełnia wymagania ustawy określone w artykule 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Bardzo wysoko oceniam całokształt dorobku naukowego dr Anny Muchy-Maleckiej i bardzo pozytywnie Jej aktywność organizacyjną, dydaktyczną i popularyzującą naukę.

Nie mam żadnych wątpliwości, że osiągnięcia habilitantki wypełniają kryteria stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego zgodne z obowiązującymi w Polsce aktami prawnymi.

Olsztyn, marzec 2023

27.03.23 *Sergiusz Kowalczyk*