

dr hab. n. med Tomasz Rutkowski

Zastępca Dyrektora ds. Naukowych

Kierownik Zakładu Radioterapii

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy

Oddział w Gliwicach,

44-102 Gliwice, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15

www.io.gliwice.pl

Recenzja osiągnięcia naukowego dr n med. Michała Falco i ocena dorobku w postępowaniu habilitacyjnym

Recenzja osiągnięcia naukowego: „Zastosowanie radioterapii w radykalnym leczeniu raka piersi u kobiet w wybranych sytuacjach klinicznych: radioterapia śródoperacyjna, biopsja węzła chłonnego wartowniczego, napromienianie na wstrzymanym głębokim wdechu”

Do oceny Habilitant przesłał cykl 8 publikacji:

1. Michał Falco, Bartłomiej Masojć, Magdalena Rolla, Agnieszka Czekąła, Marta Milchert-Leszczyńska, Jolanta Pietruszewska. Accelerated Partial Breast Irradiation with Intraoperative Radiotherapy Is Effective in Luminal Breast Cancer Patients Aged 60 Years and Older. *J Pers Med.* 2022 Jul 8;12(7):1116. doi: 10.3390/jpm12071116. IF: 3,508, MEiN: 70
2. Michał Falco, Bartłomiej Masojć, Magdalena Rolla, Agnieszka Czekąła, Marta Milchert-Leszczyńska, Jolanta Pietruszewska, Mirosław Lewocki. Analysis of breast cosmetic effects 3 years after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy with and without adjuvant whole breast irradiation. *Breast J.* 2020 May;26(5):882-887. doi: 10.1111/tbj.13767. Epub 2020 Jan 30. IF: 2,431, MEiN: 70
3. Michał Falco, Bartłomiej Masojć, Marta Milchert-Leszczyńska, Andrzej Kram. Frequency of whole breast irradiation (WBRT) after intraoperative radiotherapy (IORT) is strongly influenced by institutional protocol qualification criteria. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2018 Jan-Feb;23(1):34-38. doi: 10.1016/j.rpor.2017.11.003. MEiN: 12
4. Michał Falco, Bartłomiej Masojć, Magdalena Rolla, Agnieszka Czekąła, Jolanta Pietruszewska, Agnieszka Rubik-Leszczyńska, Mirosław Lewocki, Magdalena Łukowiak, Andrzej Kram. Risk factors for seroma evacuation in breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016 May-Jun;21(3):225-31. doi: 10.1016/j.rpor.2016.03.003. MEiN: 12
5. Michał Falco, Bartłomiej Masojć, Tomasz Byrski, Andrzej Kram. The diameter of metastasis in positive sentinel lymph node biopsy affects axillary tumor load in early breast cancer. *Asia Pac*

J Clin Oncol . 2019 Jun;15(3):121-127. doi: 10.1111/ajco.13113. Epub 2019 Feb 13. IF: 2,012, MEiN: 40

6. Michał Falco, Bartłomiej Masojć, Andrzej Kram. Molecular type and maximal metastasis diameter influence risk of axillary recurrence in breast cancer patients after positive sentinel lymph node biopsy. Rep Pract Oncol Radiother. 2021 Sep 30;26(5):785-792. doi: 10.5603/RPOR.a2021.0101. eCollection 2021. MEiN: 100
7. Michał Falco, Bartłomiej Masojć, Andrzej Kram. Locoregional relapse is a strong prognostic indicator of distant metastatic progression in breast cancer patients after negative sentinel lymph node biopsy. Breast J. 2020 Dec 2. doi: 10.1111/tbj.14118 IF: 2,269, MEiN: 70
8. Michał Falco, Bartłomiej Masojć, Agnieszka Macała, Magdalena Łukowiak, Piotr Woźniak, Julian Malicki. Deep inspiration breath hold reduces the mean heart dose in left breast cancer radiotherapy. Radiol Oncol. 2021 Jan 29;55(2):212-220. doi: 10.2478/raon-2021-0008. IF: 4,214, MEiN: 70

Przedstawione publikacje odnoszą się do trzech, wymienionych w tytule wybranych sytuacji klinicznych dotyczących zastosowania radioterapii w leczeniu chorych na raka piersi. Publikacje 1-4 dotyczą radioterapii śródoperacyjnej, publikacje 5-7 dotyczą biopsji węzła wartowniczego a 8 publikacja dotyczy techniki radioterapii wykorzystującej napromienianie na wstrzymanym głębokim wdechu.

Radioterapia śródoperacyjna (IORT) w leczeniu chorych na raka piersi to uznana ale niezbyt rozpowszechniona w Polsce metoda *boostu* w obszarze łoży po usuniętym chirurgicznie guzie nowotworowym piersi. Z posiadanych przeze mnie informacji wynika, że jest w praktyce stosowana tylko w trzech ośrodkach onkologicznych w Polsce. Metoda ta ma wiele zalet ale jednoznaczna jej przewaga nad innymi technikami takiego boostu (brachyterapia, napromienianie z wykorzystaniem wiązek zewnętrznych) nie została jednoznacznie potwierdzona. Z tych względów fakt opracowania własnego protokołu takiego leczenia i wdrożenie go do praktyki klinicznej zasługuje na szczególne uznanie i stanowi ważne osiągnięcie Habilitanta. Tym bardziej, że intencją Habilitanta było nie tylko wdrożenie tej, ciągle jeszcze, a w 2010 roku z pewnością, innowacyjnej metody radioterapii ale również wykorzystanie jej w nowoczesnej sekwencji leczenia jako element APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation). Takie leczenie w swoim założeniu ma skrócić czas radioterapii a w szczególności zmniejszyć objętość napromienianą piersi, ograniczając ją tylko do łoży po usuniętym guzie. W rezultacie (co zresztą potwierdza Habilitant w jednej ze swych publikacji) powinno prowadzić do zmniejszenia ryzyka niepożądanych skutków ubocznych radioterapii. Przy tej okazji zwraca uwagę fakt, że już wówczas (13 lat temu) chore do takiego leczenia były kwalifikowane w sposób nowoczesny w ramach konsylium wielodyscyplinarnego *Breast Unit*, który to standard zaczął obowiązywać w Polsce około dekady później a i do dziś nie we wszystkich ośrodkach onkologicznych jest spełniony. Gwarantowało to wówczas rzetelną kwalifikację chorych do tej metody leczenia i z pewnością było to możliwe co najmniej w części dzięki zaangażowaniu Habilitanta w proces leczenia chorych na raka piersi. Jedna z prac cyklu (nr 4) opisuje ryzyko wystąpienia surowiczaka, który może być skutkiem ubocznym leczenia oszczędzającego chorych na raka piersi. Oszacowanie takiego ryzyka wraz z przedstawieniem częstości występowania odczynów wczesnych po zastosowaniu IORT świadczy o uważnym monitoringu leczonych chorych oraz o krytycznym podejściu do wprowadzanej metody leczenia. W kolejnej publikacji (nr 3) przedstawiono analizę zgodności kwalifikacji do uzupełniającego leczenia z wprowadzonym protokołem postępowania znajdując niezgodności u około 1/3 chorych. Co więcej, dokonano analizy różnic w kryteriach kwalifikacji między badaniem własnym i wiodącym, światowym protokołem TARGIT. Świadczy to o krytycznym i analitycznym podejściu do wyników własnych badań i umożliwia udoskonalenie procesu kwalifikacji chorych do optymalnej metody leczenia w ramach *Breast Unit*. Kolejna publikacja (nr 2) dowodzi, po raz kolejny kompleksowego podejścia do leczonych chorych z wykorzystaniem własnego

protokołu badawczego oraz potwierdza umiejętność zaplanowania sposobu postępowania terapeutycznego względem oczekiwanych rezultatów. W tej pracy Habilitant potwierdza, zgodnie z założeniem, niższe ryzyko skutków ubocznych radioterapii u chorych poddanych procedurze APBI w porównaniu do tych chorych u których zastosowano AWBI (Accelerated Whole Breast Irradiation). W kolejnej publikacji (nr 1) dokonano posumowania wyników radioterapii śródoperacyjnej w zestawieniu z chorymi leczonymi klasycznie z pooperacyjnym napromienianiem całej piersi. Potwierdzono wysoką skuteczność IORT ponieważ w wieloletniej obserwacji tych chorych prowadzonej przez Habilitanta stwierdzono wznowę w okolicy łoży po usuniętym guzie piersi (obszar zastosowania IORT) tylko u dwóch chorych. W drugim przypadku, gdy wznowa pojawiła się po upływie 56 miesięcy od leczenia pierwotnego można by było nawet przyjąć że mamy do czynienia z drugim pierwotnym rakiem piersi, który rozwinął się po niemal 5 latach, a nie wznową toczącego się wcześniej procesu nowotworowego.

Mimo że procedura biopsji węzła chłonnego wartowniczego (SLNB – Sentinel Lymph Node Biopsy) ma udowodnioną wartość w procesie diagnostyczno-terapeutycznym to jednak zalecenia wskazujące na odstąpienie od ALND (Axillary Lymph Node Dissection) na rzecz zastosowania napromieniania na okolicę jamy pachowej z lub bez okolicy nadobojczykowej po stronie guza na podstawie wyników badań ACOSOG Z011 i AMAROST budzą u Habilitanta szereg niepewności. Efektem dogłębnej analizy kryteriów kwalifikacji do tych badań oraz krytycznej analizy ich wyników przez Habilitanta było powstanie koncepcji i projektu badania analizującego czynniki ryzyka wystąpienia nawrotu lokoregionalnego w okolicy jamy pachowej po zastosowaniu procedury biopsji węzła chłonnego wartowniczego u pacjentek z rakiem piersi w materiale własnym. W pierwszej publikacji dotyczącej tego zagadnienia (publikacja nr 7) zidentyfikowano czynniki ryzyka wznowy lokoregionalnej w tej grupie chorych. Habilitant wskazał też na czynniki ryzyka przerzutów odległych u tych chorych. W kolejnej publikacji Habilitant wskazał czynniki wpływające na wielkość guza przerzutowego w pasze w wyniku ALND po pozytywnym wyniku SLNB. Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi pozostały maksymalny wymiar przerzutu w SLN, liczba pozytywnych SLN i wielkość guza pierwotnego.

W kolejnej pracy Habilitant konsekwentnie zmierza do próby odpowiedzi na pytanie u których chorych po procedurze SLNB konieczne jest ALND a u których można zastosować radioterapię. W publikacji z roku 2021, w oparciu o dane z pomiarów objętości zmian wtórnych w ALND po dodatnim wyniku SLNB, Habilitant przedstawia analizę prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby w jamie pachowej przy zastosowaniu radioterapii uzupełniającej po pozytywnej SLNB bez ALND (nr 6). Dla średnich wartości promieniowrażliwości oszacowano wysokie prawdopodobieństwo wyleczalności dla wszystkich typów molekularnych raka piersi pod warunkiem zastosowania także hormonoterapii dla guzów z obecnością receptora dla estrogenów i chemioterapii w typach luminalnym B, trójjemnym i z nadekspresją receptora Her-2. Dla niższych wartości promieniowrażliwości ryzyko nawrotu szybko rośnie zwłaszcza dla typów luminalnych raka piersi.

Istotnymi przesłankami klinicznymi sformułowanymi przez Habilitanta na podstawie własnych badań i powyższych publikacji są:

- zidentyfikowanie predykatora wielkości choroby resztkowej w jamie pachowej którą jest wielkość przerzutu i ilość pozytywnych SLN wraz z wielkością guza.
- konieczność zastosowania chemioterapii uzupełniającej w grupie pacjentek z dodatnim wynikiem SLNB we wszystkich typach molekularnych poza luminalnym A.
- dostrzeżenie konieczności wprowadzenia i walidacji testów określających promieniowrażliwość guza, które, w opinii Habilitanta są niezbędne w celu wskazania grupy pacjentek wymagających bezwzględnie realizacji ALND po uzyskaniu dodatniego wyniku SLNB.

Wnioski z powyższych publikacji są użyteczne klinicznie i mogą być traktowane jako predyktory postępowania po procedurze SLNB. Zdefiniowanie takich predyktorów stanowi cenny wkład Habilitanta w postęp leczenia chorych na raka piersi.

Habilitant jest autorem koncepcji zastosowania techniki napromieniania na głębokim wstrzymanym wdechu (DIBH – Deep Inspiration Breath Hold) u pacjentek z rakiem piersi po stronie lewej w aspekcie dawki promieniowania jonizującego deponowanego w sercu leczonych w kierowanym przez siebie Oddziale Klinicznym Radioterapii PUM, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie. Był inicjatorem wprowadzenia tej techniki w oparciu o wiedzę, że wysokość takiej dawki jest czynnikiem mającym wpływ na czas i jakość życia pacjentek po zastosowanym leczeniu a jej redukcja przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia istotnych działań ubocznych u chorych na raka piersi u których stosuje się radioterapię. Wyniki własne potwierdziły że wdrożenie techniki DIBH skutecznie zmniejsza dawki napromieniania deponowane w sercu w trakcie napromieniania po operacji piersi. Habilitant zaleca w konkluzji aby każdej pacjentce z rakiem piersi po stronie lewej proponować realizację napromieniania z wykorzystaniem techniki DIBH. Należy podkreślić rolę Habilitanta nie tylko w dostrzeżeniu konieczności wprowadzenia nowatorskiego rozwiązania terapeutycznego ale również analizę skuteczności metody i korzyści w postaci zwiększenia bezpieczeństwa chorych.

W omówieniu pozostałych osiągnięć habilitanta uwagę zwraca fakt, że współpraca naukowa innymi instytucjami naukowymi również głównie koncentruje się na tematyce chorych na raka piersi. Dotyczy ona zagadnień biologii molekularnej, czynników środowiskowych czy też ryzyka nowotworów wtórnych w grupie chorych na raka piersi. W moim przekonaniu dowodzi to szerokich zainteresowań zagadnieniem klinicznym raka piersi, które jest wiodącym w karierze Habilitanta i które jest przedmiotem postępowania habilitacyjnego. Osiągnięcia Habilitanta w tym zakresie klinicznym zostały dostrzeżone i docenione poprzez powierzenie mu w roku 2019 obowiązków wizytatora SIS (Senologic International Society) w trakcie certyfikacji jednostki *Breast Unit* w Wilnie

Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Realizacja aktywności naukowej we współpracy z innymi uczelniami lub instytucjami to względnie najślabszy element dorobku, nie znalazłem również potwierdzenia aktywności naukowej realizowanej w zagranicznej uczelni lub instytucji naukowej jednak nie jest to warunek konieczny stawiany habilitantom. Mimo to Habilitant może pochwalić się aktywną współpracą skutkującą publikacjami w międzynarodowym towarzystwie autorów. Brał udział w badaniu oceniającym kardiotoxyczność leczenia onkologicznego w raku piersi we współpracy z Kliniką Kardiologii PUM. Był współautorem przygotowanego protokołu badania oraz uczestniczył w kwalifikacji pacjentek do tego badania.

Wraz z zespołem fizyków i lekarzy swojego Oddziału stworzył i zwalidował własne oprogramowania do wydruku „bolusów tkankopodobnych” w oparciu o druk 3D. Brał udział w przygotowaniu i ocenie planów leczenia z zastosowaniem bolusów tkankopodobnych. Pomijając fakt publikacji tego wdrożenia w impaktowanym czasopiśmie należy dostrzec zaangażowanie w proces racjonalizatorski narzędzia terapeutycznego, którym posługuje się w codziennej praktyce klinicznej.

Choć zdecydowana większość publikacji wchodzących w skład dorobku naukowego Habilitanta związana jest z rakiem piersi jest również współautorem publikacji dotyczących raka regionu głowy i

szy, guzów mózgu, raka szyjki i trzonu macicy – nowotworów w których leczeniu istotne znaczenia ma zastosowanie radioterapii.

Aktywność Habilitanta w tym zakresie to nie tylko działalność naukowa. Należy podkreślić aktywną działalność również w zakresie edukacji czego wyrazem jest działanie w ramach projektu „Wsparcie procesu nauczania w onkologii w polskich uczelniach medycznych w 2016r” koordynowany przez Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. System uniwersyteckiego nauczania onkologii w Polsce właściwie nie istnieje i mimo tego, że wszyscy uważają że kształcenie w tym zakresie jest kluczowo ważne nie dokonano dotychczas ujednoczenia zasad takiej edukacji. Pewnym rozwiązaniem stają się zatem programy regionalne. Habilitant aktywnie włącza się w ten proces w ramach Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych. Habilitant również aktywnie uczestniczy, z ramienia ZG Polskiego Towarzystwa Onkologicznego w przygotowaniu raportu „Analiza kosztów wybranych produktów rozliczeniowych w Polsce – rekomendacje dotyczące taryf”. To działanie mogło mieć istotny wpływ na poprawę jakości leczenia onkologicznego w Polsce poprzez ukształtowanie adekwatnego cennika procedur medycznych związanych z realizacją leczenia onkologicznego.

Habilitant jest autorem 16 publikacji o łącznym wskaźniku oddziaływania 65,8 pkt (1187 pkt KBN/MNiSW) oraz 8 publikacji bez IF (289 pkt KBN/MNiSW). Był aktywnym uczestnikiem 28 zjazdów międzynarodowych podczas których prezentowano doniesienia jego autorstwa lub współautorstwa. Liczba cytowań wynosi 153, bez autocytowań – 144, indeks Hirsha – 6.

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

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę

Habilitant jest autorem publikacji o charakterze dydaktycznym w dziedzinie onkologii oraz wykładowcą w licznych kursach i szkoleniach dla lekarzy, które dotyczyły głównie raka piersi ale obejmowały również inne zagadnienia z zakresu onkologii. Podkreślić należy zaangażowanie się Habilitanta w szkolenia dla pacjentów (13 edycji Szkoły dla Pacjentów organizowanych przez Zachodniopomorskie Centrum Onkologii)

Członkostwo w towarzystwach doradczych i ciałach doradczych, działalność organizacyjna

Habilitant od 11 lat pełni obowiązki kierownika Oddziału Klinicznego PUM Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii. Wprowadzenie przez ten czas 6 nowych technik radioterapii należy uznać za sporą aktywność. Należy mieć na uwadze złożoność procesu wprowadzenia takiej procedury do praktyki klinicznej. Poza wymogami formalnymi należy zadbać o zdobycie finansowania inwestycji oraz szkolenie personelu. Taka umiejętność świadczy o wyróżniających się zdolnościach organizacyjnych Habilitanta. Jego merytoryczne kompetencje zostały potwierdzone pełnieniem obowiązków lubuskiego Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie radioterapii onkologicznej.

Funkcja członka Zespołu Ekspertów ds. akredytacji jednostek w dziedzinie radioterapii onkologicznej jest kolejnym potwierdzeniem umiejętności organizacyjnych oraz wyróżniających się kompetencji w dziedzinie radioterapii.

Podsumowując pozytywnie oceniam osiągnięcie naukowe Habilitanta 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.

Wysoko oceniam całokształt dorobku naukowego dr n med. Michała Falco, konsekwencje działań klinicznych i naukowych w szczególności jego aktywność organizacyjną. Nie mam żadnych wątpliwości, że osiągnięcia Habilitanta wypełniają kryteria stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego zgodne z obowiązującymi w Polsce aktami prawnymi. Wnioskuje zatem o dopuszczenie Pana dr n.med. Michała Falco do dalszych etapów zmierzających do nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'T. Falco', is located at the bottom right of the page.