

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Małgorzata Czogała
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

Dyplom ukończenia studiów na kierunku lekarskim Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum - 2005 r.

Stopień doktora nauk medycznych nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum na podstawie obronionej pracy doktorskiej p.t. „Ocena przydatności oznaczania poziomu amoniaku w surowicy krwi w trakcie podawania L-asparaginazy u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną”.

18 listopada 2010 rok

Promotor: Prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz

Recenzenci: Prof. dr hab. med. Krystyna Sztefko

Prof. dr hab. med. Wojciech Młynarski

Specjalizacja z pediatrii - 2015 r.

Specjalizacja z onkologii i hematologii dziecięcej 2019 r.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

Grudzień 2014 – obecnie – Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii UJCM (grudzień 2014 –październik 2022 na stanowisku asystenta, od listopada 2022 na stanowisku adiunkta).

Luty 2010 – obecnie – Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie – aktualnie na stanowisku starszy asystent

Październik 2007-styczeń 2010 – Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie – na stanowisku młodszy asystent w ramach rezydentury z pediatrii

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

„Charakterystyka kliniczna oraz postęp w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dzieci w Polsce w ciągu ostatnich czterdziestu lat”

Osiągnięcie naukowe zostało udokumentowane cyklem 3 powiązanych tematycznie publikacji, będących podsumowaniem analiz dotyczących charakterystyki i wyników leczenia ostrej białaczki szpikowej u dzieci i jej szczególnych podtypów. W skład osiągnięcia naukowego wchodzi 3 oryginalne publikacje (załącznik 4) o łącznym IF 13,411. Wszystkie te prace zostały opublikowane po uzyskaniu przeze mnie stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Są to prace wieloosrodkowe, co wynika ze specyfiki tematu, stąd duża grupa współautorów. W każdym przypadku moja rola w przygotowaniu tych publikacji polegała na opracowaniu koncepcji, zaprojektowaniu i koordynacji badań, przygotowaniu i regularnej aktualizacji baz danych, przeprowadzeniu analiz statystycznych i ich interpretacji, przeglądzie literatury, napisaniu manuskryptów, przesłaniu do redakcji, sformułowaniu odpowiedzi na recenzje oraz przygotowaniu ostatecznych wersji publikacji.

4.2 Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

1. Czogała, M.; Balwierz, W.; Pawińska-Wąsikowska, K.; Książek, T.; Bukowska-Strakova, K.; Czogała, W.; Sikorska-Fic, B.; Matysiak, M.; Skalska-Sadowska, J.; Wachowiak, J. et al. Advances in the First Line Treatment of Pediatric Acute Myeloid Leukemia in the Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 1983 to 2019. *Cancers* 2021, 13, 4536. IF: 6,575, kwartyl (wg IF) Q1

2. Czogała M, Pawińska-Wąsikowska K, Książek T, Sikorska-Fic B, Matysiak M, Rodziewicz-Konarska A, Chybicka A, Skalska-Sadowska J, Wachowiak J, Muszyńska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M. et al.: Treatment Outcome and the Genetic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia in Children in Poland From 2005 to 2018. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8. IF: 3,418, kwartyl (wg IF) Q1
3. Czogała M, Pawinska-Wasikowska K, Ksiazek T, Sikorska-Fic B, Matysiak M, Skalska-Sadowska J, Wachowiak J, Rodziewicz-Konarska A, Chybicka A, Myszynska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M. et al.: Retrospective Analysis of the Treatment Outcome in Myeloid Leukemia of Down Syndrome in Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group From 2005 to 2019. *Frontiers in Pediatrics*. 2020 Jun 19;8:277. IF: 3,418, kwartyl (wg IF) Q1

4.3 Prezentacja wyników wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Ostra białaczka szpikowa (AML) jest heterogenną chorobą rozrostową szpiku kostnego. Stanowi około 15% wszystkich białaczek u dzieci. Wyniki leczenia AML u dzieci uległy znacznej poprawie w ciągu ostatnich 40 lat, a obecnie przeżywalność całkowita wynosi około 70%.

Od 1983 roku w Polsce wprowadzono wystandaryzowane protokoły leczenia AML u dzieci, oparte na doświadczeniach grupy BFM (Berlin-Frankfurt-Munster). Wprowadzanie kolejnych protokołów terapeutycznych modyfikowanych w oparciu o doświadczenia współpracujących grup międzynarodowych przyczyniły się do znacznej poprawy rokowania w AML u dzieci. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego obejmują analizę wyników leczenia AML u dzieci w Polsce w ciągu ostatnich 40 lat z uwzględnieniem szczególnych podtypów tej choroby jak białaczka szpikowa u dzieci z zespołem Downa oraz ostra białaczka promielocytowa.

W publikacji „Advances in the First Line Treatment of Pediatric Acute Myeloid Leukemia in the Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 1983 to 2019” (*Cancers* 2021, 13, 4536) przeanalizowane zostały retrospektywnie wyniki leczenia AML dzieci w Polsce w latach 1983-2019 (z wyłączeniem ostrej białaczki promielocytowej, AML związanej z leczeniem cytotoksycznym, białaczki bifenotypowej i AML u dzieci z zespołem Downa). Badaniem objęto łącznie 899 dzieci z AML leczonych w Polsce zgodnie z kolejnymi protokołami: AML-PPPLBC 83 (1983–1993, n = 187), AML-PPGLBC 94 (1994–1997, n = 74), AML-PPGLBC 98

(1998–2004, n = 151), AML-BFM 2004 Interim (2004–2015, n = 356) i AML-BFM 2012 (2015–2019, n = 131).

Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) i przeżycia wolnego od wznowy (RSF) wzrosło odpowiednio z $0,31 \pm 0,03$ do $0,75 \pm 0,05$, z $0,30 \pm 0,03$ do $0,65 \pm 0,05$ oraz z $0,51 \pm 0,03$ do $0,75 \pm 0,05$. Na początku historii ujednoliconych protokołów leczenia AML w Polsce obserwowano dużą liczbę wczesnych zgonów, co wiązało się z niższym odsetkiem uzyskiwanych remisji. W protokole AML-PPLLSG 94 z pośrednimi dawkami cytarabiny zmniejszono odsetek wczesnych zgonów; jednakże odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie wzrósł. Poprawa opieki wspomagającej umożliwiła dalszą intensyfikację leczenia. Wprowadzenie idarubicyny do protokołu AML-PPLLSG 98 i dużych dawek cytarabiny do badania AML-BFM 2004 doprowadziło do istotnego zmniejszenia liczby pacjentów nieodpowiadających na leczenie w porównaniu z wcześniejszą terapią oraz istotnego wzrostu odsetka uzyskiwanych remisji. Pomimo poprawy wyników leczenia w okresach I-IV, odsetek nawrotów pozostawał niezadowalająco wysoki. Dopiero w ostatnim okresie (AML-BFM 2012) zaobserwowano znaczną redukcję wznów, co mogło również wynikać z krótszego okresu obserwacji (mediana 37 miesięcy).

Istotny wpływ na poprawę wyników leczenia miał niewątpliwie również postęp leczenia wspomagającego w tym profilaktyki przeciwgrzybiczej, stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania w leczeniu gorączki neutropenicznej oraz doświadczenie w leczeniu stanów nagłych, takich jak hiperleukocytoza lub zespół rozpadu guza. Wszystko to przyczyniło się do zmniejszenia liczby wczesnych zgonów i zgonów w remisji, a w efekcie do wzrostu całkowitego przeżycia.

Identyfikacja czynników prognostycznych umożliwiła stratyfikację do grup ryzyka. Na początku opierała się ona na odpowiedzi na leczenie i klasyfikacji morfologicznej FAB (French-American-British). Dalsze badania grupy AML-BFM, a także badania kliniczne na całym świecie, wykazały znaczenie prognostyczne licznych nieprawidłowości genetycznych. Od czasu wprowadzenia protokołu AML-BFM 2004, w stratyfikacji do grup ryzyka wzięto pod uwagę nieprawidłowości genetyczne, t(8;21) i inv(16) jako korzystne, natomiast FLT3-ITD jako niekorzystne. W protokole AML-BFM 2012 nieprawidłowości genetyczne stały się kluczowymi czynnikami prognostycznymi. W analizowanej grupie zaskakująco dobre wyniki uzyskano u pacjentów z niekorzystnymi nieprawidłowościami genetycznymi, takimi jak

KMT2A::MLLT10/t(10;11)(p12;q23) i DEK::NUP214/ t(6;9)(p23; q24), podczas gdy niezadowalające wyniki stwierdzono u pacjentów z FLT3-ITD. Wykazano, że allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (allo-HSCT) przynosi korzyści pacjentom z AML wysokiego ryzyka. W analizowanej grupie stwierdzono poprawę prawdopodobieństwa RFS w grupie z HSCT w pierwszej remisji w porównaniu z pacjentami leczonymi bez HSCT (pięcioletnie RFS $0,74 \pm 0,04$ vs. $0,62 \pm 0,03$, $p = 0,02252$).

Podsumowując, stosowanie wystandaryzowanych, systematycznie modyfikowanych protokołów terapeutycznych, z sukcesywnym uwzględnianiem genetycznych czynników prognostycznych oraz postęp w zakresie leczenia wspomagającego doprowadziło do znacznej poprawy wyników leczenia AML na przestrzeni ostatnich 40 lat.

W publikacji “Treatment Outcome and the Genetic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia in Children in Poland From 2005 to 2018” (Frontiers in Pediatrics. 2020;8) przedstawiono analizę wyników leczenia i charakterystykę genetyczną ostrej białaczki promielocytowej (APL) u dzieci w Polsce w latach 2005-2018. Ostra białaczka promielocytowa (APL) jest specyficznym podtypem AML. APL stanowi około 5–10% AML u dzieci i około 0,4% wszystkich dziecięcych nowotworów złośliwych. W większości przypadków charakteryzuje się obecnością translokacji (15;17) z genem fuzyjnym PML-RARA. Główną przyczyną niepowodzeń leczenia APL są zagrażające życiu powikłania krwotoczne lub zakrzepowe obserwowane na wstępnym etapie leczenia. Wyniki leczenia APL uległy znacznej poprawie od lat 80-tych, kiedy wprowadzono specyficzne leczenie kwasem all-trans-retinowym (ATRA). Od lat 90-tych wprowadzono inny specyficzny lek — trójtlenek arsenu (ATO). Skuteczność i bezpieczeństwo tych leków zostały najpierw udowodnione u dorosłych pacjentów, a następnie w badaniach u dzieci. Skojarzenie ATRA, ATO i chemioterapii opartej na antracyklinach zapewnia uzyskanie remisji u prawie wszystkich chorych. Zastosowanie swoistego leczenia w APL pozwoliło na zmniejszenie intensywności chemioterapii, zwłaszcza skumulowanych dawek antracyklin. Głównymi przyczynami niepowodzeń leczenia są wciąż wczesne zgony, najczęściej w przebiegu krwotoku śródczaszkowego. Do badania zakwalifikowano wszystkich 41 pacjentów z rozpoznaniem APL w Polsce w analizowanym okresie. W okresie I (2005–2015) 33 chorych było leczonych chemioterapią i kwasem all-trans retinowym (ATRA), a w okresie II (2015–2018) 3 chorych (wysokie ryzyko) otrzymało

chemioterapię indukcyjną z ATRA i ATO, a 5 pacjentów (ryzyko standardowe) otrzymało ATRA i ATO bez chemioterapii. Prawdopodobieństwo 5-letniego OS, EFS i RFS wyniosło odpowiednio $0,819\pm 0,069$, $0,831\pm 0,063$ i $0,961\pm 0,037$ w całej grupie. Zaobserwowano cztery (11%) wczesne zgony. Jeden chory zmarł z powodu ciężkiego zakażenia w trakcie progresji choroby. Nawrót wystąpił u jednego pacjenta, który ostatecznie zmarł z powodu progresji choroby. Wszystkie zdarzenia wystąpiły u pacjentów z okresu I. Wariantową postać APL stwierdzono u jednego pacjenta (leczonego z powodzeniem chemioterapią z ATRA) oraz złożoną translokację u jednego pacjenta (jedyny pacjent z nawrotem). Dodatkowe aberracje chromosomowe stwierdzono u 26% pacjentów, a mutację FLT3-ITD wykryto u 44% pacjentów; żadna z tych zmian nie wpłynęła na rokowanie. Wyniki leczenia w analizowanej grupie są zbliżone do wyników uzyskanych w innych grupach badawczych. Główną przyczyną zgonów były zaburzenia krzepnięcia we wczesnym stadium choroby, jednak odnotowano spadek liczby wczesnych zgonów w ostatnich latach. Prawdopodobnie jest to efekt wprowadzenia ATRA do protokołu leczenia i lepszego doświadczenia ośrodków badawczych w opiece nad tą trudną grupą pacjentów. Nowe podejście do leczenia z zastosowaniem ATO i ATRA bez chemioterapii w grupie standardowego ryzyka oraz redukcja intensywności chemioterapii w grupie wysokiego ryzyka wydaje się bezpieczne i skuteczne.

Kolejną specyficzną grupą pacjentów z AML to dzieci z zespołem Downa (DS). Mają one znacznie zwiększone ryzyko zachorowania na AML w porównaniu z dziećmi bez DS (150-krotnie przed ukończeniem 5 roku życia). Białaczka szpikowa u dzieci z DS (ML-DS) charakteryzuje się kilkoma unikalnymi cechami. Około 50% pacjentów diagnozuje się w pierwszym roku życia, a tylko 1–2% w wieku 4 lat lub starszych. Wykazuje wysoką częstość występowania fenotypu ostrej białaczki megakariocytowej (AMKL), co jest rzadkie w AML bez DS. Białaczka szpikowa w DS może być poprzedzona przejściową nieprawidłową mielopoieżą (TAM) obserwowaną u około 10% noworodków z DS. U około 20 do 30% pacjentów z TAM może wystąpić ML-DS. Zarówno TAM, jak i ML-DS, zwłaszcza AMKL, są związane z mutacjami hematopoetycznego czynnika transkrypcyjnego GATA1. Blasty u dzieci z DS charakteryzują się dużą wrażliwością na leki, zwłaszcza na cytarabinę i antracykliny. To decyduje o doskonałej odpowiedzi na leczenie, jednak równocześnie zwiększa ryzyko toksyczności związanej z terapią u dzieci z DS w porównaniu z innymi pacjentami z AML. Wprowadzenie dla tej szczególnej grupy pacjentów specyficznych

protokołów terapeutycznych o zmniejszonej intensywności leczenia spowodowało znaczną poprawę rokowania. W publikacji “Retrospective Analysis of the Treatment Outcome in Myeloid Leukemia of Down Syndrome in Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group From 2005 to 2019” (Frontiers in Pediatrics. 2020 Jun 19;8:277) przedstawiono retrospektywną analizę wyników leczenia i cech genetycznych AML u dzieci z ML-DS w Polsce w latach 2005-2019. Do badania włączono wszystkich 54 pacjentów z ML-DS zarejestrowanych w bazie danych Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) w analizowanym okresie. Trzydzieści czworo dzieci było leczonych zgodnie z protokołem AML-BFM 2004 (grupa I) i 20 pacjentów wg protokołu ML-DS 2006 (grupa II). W pierwszym protokole u pacjentów z ML-DS zastosowano redukcję dawek antracyklin oraz leczenia dokanałowego w porównaniu z pacjentami bez DS. W drugim protokole wprowadzono dalszą redukcję leczenia (pominięcie etopozydu w ostatnim cyklu chemioterapii, brak leczenia podtrzymującego). Prawdopodobieństwo 5-letniego OS, EFS i RFS w całej analizowanej grupie wyniosło odpowiednio $0,85\pm 0,05$, $0,83\pm 0,05$ i $0,97\pm 0,03$. Nie stwierdzono istotnych różnic między dwoma protokołami w zakresie OS i EFS (odpowiednio $0,79\pm 0,07$ vs $0,95\pm 0,05$, $p=0,14$ i $0,76\pm 0,07$ vs $0,95\pm 0,05$, $p=0,12$). Wszystkie zgony były spowodowane toksycznością związaną z leczeniem, jednak odnotowano zmniejszenie śmiertelności zależnej od terapii (20% w grupie I i 5% w grupie II). Jedyne nawrót w całej opisanej grupie pacjentów wystąpił u chorego z grupy I, bez mutacji genu GATA1, u którego AML rozpoznano w wieku powyżej 4 lat. Był leczony z powodzeniem cyklem Ida-FLA, a następnie przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych od zgodnego dawcy rodzinnego. W badanej grupie nie stwierdzono istotnego czynnika prognostycznego, prawdopodobnie ze względu na małą liczbę pacjentów w podgrupach. Badanie potwierdza, że protokoły o obniżonej intensywności są bardzo skuteczne u pacjentów z ML-DS.

Wszystkie 3 publikacje wchodzące w skład osiągnięcia są pracami wielośrodkowymi co wynika ze specyfiki zagadnienia. Ostra białaczka szpikowa u dzieci jest chorobą rzadką, w ciągu roku stwierdzanych jest około 50 nowych zachorowań w całym kraju. W celu przeprowadzenia rzetelnych analiz tak rzadkich chorób niezbędna jest współpraca międzyśrodkowa, również międzynarodowa. Od początku wprowadzania ujednoliconych protokołów terapeutycznych dla dziecięcej AML w Polsce Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej IP UJCM koordynowała te działania. Aktualnie wspólnie z Panią Profesor Walentyną Balwierz oraz Panem Profesorem Szymonem

Skoczeniem koordynuję leczenie AML u dzieci w Polsce. Podjęłam się analizy wyników leczenia oraz charakterystyki pacjentów z dziecięcą AML leczonych w Polsce od 1983 roku. Zajmowałam się przygotowaniem i regularną aktualizacją bazy danych, analizą statystyczną, interpretacją uzyskanych wyników. Efektem systematycznej analizy wyników leczenia było wprowadzenie kolejnych odpowiednio modyfikowanych protokołów terapeutycznych, w czym brałam czynny udział. Jestem członkiem komitetu przygotowującego międzynarodowe badanie kliniczne International multicenter, open-label clinical trial for the treatment of acute myeloid leukemia in children and adolescents AIEOP-BFM-AML 2020, którego realizacja w Polsce rozpocznie się pod koniec 2023 roku. Podejmowane przeze mnie działania przyczyniły się do istotnej poprawy wyników leczenia AML u dzieci w Polsce.

4.4 Prezentacja wyników poza osiągnięciem naukowym.

W kolejnych dwóch publikacjach dotyczących AML poza osiągnięciem naukowym analizowano wyniki leczenia oraz charakterystykę pacjentów z białaczką szpikową wtórną do leczenia cytotoksycznego oraz białaczką szpikową z mutacją FLT3-ITD.

Wtórne nowotwory złośliwe są rzadkim powikłaniem leczenia nowotworów wieku dziecięcego. Ostra białaczka szpikowa po terapii cytotoksycznej (AML-pCT), wcześniej znana jako AML związana z terapią, jest najczęstszym wtórnym nowotworem złośliwym wieku dziecięcego. Występuje zwłaszcza po ekspozycji na leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy II lub radioterapię. Do najczęstszych nowotworów poprzedzających AML-pCT należą: ostra białaczka limfoblastyczna, kostniakomięsak, mięsak Ewinga, chłoniak Hodgkina i nieziarniczny, zwojak zarodkowy, mięsak prążkowanokomórkowy i guzy mózgu. W publikacji “Pediatric Acute Myeloid Leukemia Post Cytotoxic Therapy-Retrospective Analysis of the Patients Treated in Poland from 2005 to 2022” (Cancers (Basel). 2023;15(3):734) przedstawiono retrospektywną analizę danych dzieci z AML-pCT leczonych w Polsce w latach 2005-2020. Najczęstszymi nowotworami pierwotnymi były ostra białaczka limfoblastyczna i guzy mózgu. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) i przeżycia wolnego od nawrotów (RFS) w całej grupie wynosiło odpowiednio $0,49 \pm 0,08$, $0,43 \pm 0,08$ i $0,64 \pm 0,10$. Znaczącą poprawę wyników leczenia zaobserwowano u pacjentów leczonych w latach 2015-2022 (dwa cykle indukcyjne, a następnie przeszczepienie komórek krwiotwórczych — SCT u 69% pacjentów) w porównaniu z okresem 2005-2014 (cztery cykle indukcyjne, a następnie

SCT u 49% pacjentów). Prawdopodobieństwa EFS i RFS wzrosły odpowiednio z $0,30 \pm 0,10$ i $0,46 \pm 0,11$ do $0,67 \pm 0,12$ i $1,0$. Najgorsze rokowanie stwierdzono w przypadku AML po leczeniu guzów mózgu, głównie z powodu zgonów z toksyczności leczenia. Wyniki leczenia w grupie pacjentów z AML-pCT leczonych w latach 2015–2022 były porównywalne z wynikami osiąganymi w AML de novo.

Gen kinazy tyrozynowej 3 typu FMS (FLT3) zmutowany u 10-15% dzieci z ostrą białaczką szpikową (AML) wiąże się z gorszym rokowaniem. Celem pracy “Characteristics and Outcome of FLT3-ITD-Positive Pediatric Acute Myeloid Leukemia— Experience of Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 2005 to 2022” (Cancers 2023) była analiza wyników leczenia i charakterystyka AML z FLT3-ITD u dzieci. Retrospektywnie przeanalizowano ogólnopolską pediatryczną bazę danych AML z lat 2005-2022. FLT3-ITD stwierdzono u 54/497 (10,7%) pacjentów z dostępną analizą. Zastosowano trzy kolejne protokoły leczenia (AML-BFM 2004 Interim, AML-BFM 2012 Registry, zalecenia AML-BFM 2019). Prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (OS), wolnego od zdarzeń (EFS) i przeżycia wolnego od wznowy (RFS) były istotnie niższe u pacjentów z FLT3-ITD w porównaniu do pacjentów bez tej mutacji ($0,54$ vs $0,71$, $p=0,041$; $0,36$ vs $0,59$, $p=0,0004$; $0,47$ vs $0,70$, $p=0,0029$). Stwierdzono poprawę wyników leczenia w analizowanym okresie, z tendencją do lepszego przeżycia u pacjentów leczonych protokołami AML-BFM 2012 i AML-BFM 2019 w porównaniu z protokołem AML-BFM 2004 (5-letni EFS $0,52$ vs $0,27$, $p=0,069$). Zaobserwowano tendencję do poprawy wyników u pacjentów leczonych inhibitorami FLT3 ($n=9$, 2-letni EFS $0,67$ vs $0,33$, $p=0,053$) oraz tych, którzy otrzymali przeszczep komórek krwiotwórczych (SCT) ($n=26$; 5-letni EFS $0,70$ vs $0,27$, $p=0,059$). Współwystępowanie mutacji WT1 miało niekorzystny wpływ na rokowanie (5-letnie EFS $0,23$ vs $0,69$, $p=0,002$), podczas gdy mutacja NPM1 poprawiała przeżywalność (5-letnie OS $1,0$ vs $0,44$, $p=0,036$). Podsumowując, wydaje się, że inhibitory SCT i FLT3 mają korzystny wpływ na rokowanie w dziecięcej AML z FLT3-ITD; należy to jednak potwierdzić na większej grupie pacjentów. Daje to nadzieję na poprawę wyników leczenia AML z FLT3-ITD u dzieci w przyszłości.

Owoce współpracy z międzynarodowymi grupami badawczymi zajmującymi się ostrą białaczką szpikową u dzieci było współautorstwo w publikacjach: „Hypodiploidy has Unfavorable Impact on Survival in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: An I-BFM Study Group collaboration” (Blood Advances 2022) oraz „Prognostic impact of

t(16;21)(p11;q22) and t(16;21)(q24;q22) in pediatric AML: a retrospective study by the I-BFM Study Group” (Blood 2018).

Poza tematyką ostrej białaczki szpikowej zajmuję się zagadnieniem monitorowania leczenia L-asparaginazą. Jest to kontynuacja tematu mojej pracy doktorskiej. Byłam kierownikiem projektu „Monitorowanie leczenia L-asparaginazą u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną i chłoniakiem limfoblastycznym ze szczególnym uwzględnieniem cichej inaktywacji i jej wpływu na wyniki leczenia”. Jestem pierwszym autorem czterech publikacji oraz współautorem dwóch publikacji w tym temacie. L-asparaginaza (ASP) to jeden z podstawowych leków stosowanych w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci. Ze względu na możliwość inaktywacji enzymu przez przeciwciała, istotne jest monitorowanie aktywności ASP. W pracach “Clinical utility of ammonia concentration as a diagnostic test in monitoring of the treatment with L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia.” (BioMed Research International 2014) oraz “Antithrombin III as the Indicator of L-Asparaginase Activity in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia.” (Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2017) opisałam możliwości zastosowania pomiarów stężenia amoniaku oraz aktywności antytrombiny III w pośredniej ocenie aktywności L-asparaginazy. Celem pracy “Monitoring of the treatment with L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia – focus on silent inactivation and its influence on the treatment outcome” (Contemporary Oncology 2022) była analiza częstości występowania cichej inaktywacji i reakcji alergicznej na asparaginazę oraz jej wpływu na wyniki leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Nie stwierdzono istotnych różnic w uzyskanych wynikach leczenia pomiędzy grupami pacjentów z alergią i bez alergii lub cichej inaktywacji ASP. Dzięki regularnej kontroli i przejściu na inne preparaty ASP po reakcji alergicznej lub cichej inaktywacji, prawie u wszystkich pacjentów zapewniono terapeutyczną aktywność leku.

Brałam również udział w badaniach dotyczących m.in. powikłań infekcyjnych leczenia przeciwnowotworowego (4 publikacje), limfohistiocytozy hemofagocytarnej (5 publikacji), czy otyłości u dzieci (2 publikacje).

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

Jako członek Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków o biorę udział w koordynacji leczenia ostrej białaczki szpikowej (AML) w Polsce. Zajmuję się wdrażaniem kolejnych protokołów terapeutycznych, w ramach których prowadzone są badania obserwacyjne obejmujące pacjentów leczonych w całym kraju. Efektem tej współpracy z 16 klinikami onkologii dziecięcej w Polsce są m.in. publikacje będące moim osiągnięciem naukowym oraz liczne prezentacje na konferencjach naukowych. Badania dotyczące AML u dzieci są prowadzone we współpracy z międzynarodową grupą badawczą AML-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Study Group z siedzibą w Universitätsklinikum w Essen. W ramach tej współpracy brałam udział w licznych spotkaniach grup roboczych oraz międzynarodowych konferencjach naukowych. Efektem międzynarodowej współpracy jest również współautorstwo w dwóch publikacjach dotyczących dziecięcej AML (Hypodiploidy has Unfavorable Impact on Survival in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: An I-BFM Study Group collaboration. *Blood advances* 2022 oraz Prognostic impact of t(16;21)(p11;q22) and t(16;21)(q24;q22) in pediatric AML: a retrospective study by the I-BFM Study Group. *Blood* 2018.

Brałam udział w przygotowaniu międzynarodowego niekomercyjnego badania klinicznego International multicenter, open-label clinical trial for the treatment of acute myeloid leukemia in children and adolescents AIEOP-BFM-AML 2020, które niebawem będzie otwarte również w Polsce.

Aktualnie zajmuję się również wdrażaniem 2 projektów dotyczących AML u dzieci we współpracy z międzynarodową fundacją EuPAL (European Pediatric Acute Leukemia). Projekt „Współdzielenie danych pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką szpikową - EuPAL Data Commons” dotyczy współdzielenia retrospektywnych anonimizowanych danych pacjentów pediatrycznych z AML. EuPAL Data Commons jest prowadzony z udziałem następujących krajów: Niemcy, Austria, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Islandia, Włochy, Litwa, Łotwa, Norwegia, Polska, Portugalia, Hiszpania i Szwecja. W Europie projekt jest zarządzany przez fundację EuPAL we współpracy z grupami badawczymi z całego świata oraz z University of Chicago. Zgromadzenie

zanonimizowanych danych o jak największej liczbie pacjentów z AML i współdzielenie ich w ramach współpracy międzynarodowej może przyczynić się do poprawy wyników leczenia pediatrycznych pacjentów z AML przez usprawnienie badań, diagnostyki i leczenia. Projekt posiada zgodę Komisji Bioetycznej, w toku jest sporządzanie umowy międzynarodowej dotyczącej udostępniania danych.

Drugi projekt we współpracy z EuPAL, którego wdrażanie w Polsce koordynuję to „Rejestr nawrotowej i opornej na leczenie AML u dzieci w celu ułatwienia dostępu pacjentów do innowacyjnych badań klinicznych - EuPAL 2021”. Ten rejestr ma ułatwić kwalifikację dzieci z oporną na leczenie lub nawrotową AML do badań klinicznych wczesnych faz z zastosowaniem celowanych leków. Dodatkowo Rejestr EuPAL 2021 będzie udostępniać informacje o trwających badaniach klinicznych lekarzom prowadzącym, pacjentom i rodzicom. Pomoże to usprawnić rekrutację do badań klinicznych wczesnej fazy dla dzieci z AML. Rejestr EuPAL 2021 może być pierwszym krokiem w kierunku poprawy dostępności do nowych technologii medycznych dla dzieci z nawrotową lub oporną na leczenie AML. Będzie również stanowił pomoc we współpracy z firmami farmaceutycznymi oraz w spełnianiu wymogów regulacyjnych i przyspieszeniu rejestracji nowych leków w całej Europie. Projekt posiada już zgodę Komisji Bioetycznej i jego realizacja rozpocznie się niebawem.

W ramach PPGLBC we współpracy z Kliniką Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Kliniką Pediatrii, Hematologii i Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego brałam również udział w koordynacji monitorowania leczenia L-asparaginazą u dzieci w Polsce. Jestem współautorem wytycznych dotyczących monitorowania (publikacje: „Terapeutyczne monitorowanie aktywności asparaginazy - Rekomendacje Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej.” *Przegląd Pediatryczny* 2016 : Vol. 45, nr 3, s. 73-79 oraz „Terapeutyczne monitorowanie aktywności asparaginaz - Aktualizacja Rekomendacji Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej.” *Przegląd Pediatryczny* 2019 : Vol. 48, nr 2, s. 46-53. Byłam kierownikiem projektu „Monitorowanie leczenia L-asparaginazą u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną i chłoniakiem limfoblastycznym ze szczególnym uwzględnieniem cichej inaktywacji i jej wpływu na wyniki leczenia.” finansowanego przez firmę Jazz Pharmaceuticals obejmującego 3 ośrodki onkologii dziecięcej (Kraków, Kielce, Rzeszów). Efektem tego była publikacja „Monitoring of the treatment

with L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia – focus on silent inactivation and its influence on the treatment outcome” (Contemporary Oncology 2022). W przygotowaniu są kolejne publikacje obejmujące dane dotyczące monitorowania aktywności L-asparaginazy z całej Polski.

W ramach współpracy ośrodków onkologii dziecięcej w Polsce raportuję dane dotyczące mięsaka granulocytarnego oraz limfohistiocytozy hemofagocytarnej do koordynujących ośrodków (Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu). Owocem tej współpracy było współautorstwo w publikacjach: „Charakterystyka kliniczna dzieci z limfohistiocytozą hemofagocytarą.” (Przegląd Pediatriczny 2022) oraz “Clinical characteristics and treatment outcomes of myeloid sarcoma in children : the experience of the Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group.” (Frontiers in Oncology 2022).

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Autorstwo rozdziałów w podręcznikach

Walentyna Balwierz, Małgorzata Czogała. Ostra białaczka szpikowa W: Hematologia i onkologia dziecięca dla lekarzy praktyków. Red. Styczyński Jan, Matysiak Michał. Lublin: Wydawnictwo Czelej, 2022.

Walentyna Balwierz, Małgorzata Czogała. Ostra białaczka szpikowa [W: nowotwory układu krwiotwórczego]. W: Onkologia i hematologia Dziecięca. Red. Chybicka Alicja, Sawicz-Birkowska Krystyna, Kazanowska Bernarda. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2021 s. 295-334.

Walentyna Balwierz, Małgorzata Czogała. Ostre białaczki. [W: Choroby nowotworowe]. W: Pediatria. T. 2. redakcja Jacek Józef Pietrzyk, Przemko Kwinta. Wydanie I. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, copyright 2018. s. 468-474.

Małgorzata Czogała. Zespół hemofagocytarny. [W: Histiocytozy]. W: *Pediatrics*. T. 2. redakcja Jacek Józef Pietrzyk, Przemko Kwinta. Wydanie I. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, copyright 2018. s. 532-540

Od 2016 roku przygotowanie i prowadzenie zajęć dydaktycznych (seminaria, ćwiczenia, zajęcia symulacyjne, zajęcia fakultatywne) dla studentów Wydziału Lekarskiego, Stomatologii, Wydziału Ochrony Zdrowia - Ratownictwo medyczne w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej UJCM.

Od 2016 roku prowadzenie zajęć w języku angielskim (ćwiczenia, seminaaria) dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców UJCM.

Od 2019 roku współudział w koordynacji zajęć dla Wydziału Lekarskiego, Stomatologii i Wydziału Ochrony Zdrowia - Ratownictwo medyczne w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii UJCM

Od 2021 roku opiekun Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii UJCM. Efektem pracy studentów SKN w tym czasie było 11 publikacji w impaktowanych czasopismach międzynarodowych oraz liczne wystąpienia na konferencjach naukowych.

Udział w pracach Komisji Egzaminacyjnych w trakcie egzaminów i zaliczeń z pediatrii dla studentów III, V i VI roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ (egzamin testowy, prowadzenie egzaminu praktycznego).

Prowadzenie wykładów na kursach specjalizacyjnych z zakresu pediatrii oraz onkologii i hematologii dziecięcej.

Współorganizacja konferencji naukowych:

Corocznie: Spotkanie Polskiej Pediatricznej Grupy ds Leczenia Białaczek i Chłoniaków (Kraków)

Corocznie: Konferencja naukowo-szkoleniowa – ostra białaczka szpikowa (Kraków)

Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Krakowie (2024)

– członek komitetu organizacyjnego

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Uzyskane nagrody i wyróżnienia:

2002/03; 2003/04 i 2004/05 Stypendium Ministra Zdrowia za osiągnięcia w nauce

2004/05 Stypendium Funduszu Stypendialnego im. Stanisława Estreichera

2007 Stypendium Stowarzyszenia Fair Play za bardzo dobry wynik z Lekarskiego

Egzaminu Państwowego oraz miejsce w pierwszej dziesiątce najlepiej zdających

2016 - Trzecia nagroda na VIII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Onkologii i

Hematologii Dziecięcej w Katowicach, 2016

2021 - Druga nagroda za pracę oryginalną zgłoszoną na X Jubileuszowy Zjazd

Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej

.....

(podpis wnioskodawcy)