

**OCENA DOROBKU NAUKOWO-DYDAKTYCZNEGO W POSTĘPOWANIU
HABILITACYJNYM**

DR MAŁGORZATY CZOGAŁY

PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

Dr n. med. Małgorzata Czogała ukończyła studia na kierunku lekarskim Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie i uzyskała dyplom lekarza w 2005r. W 2007r., w ramach rezydentury z pediatrii, podjęła pracę w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie na stanowisku młodszy asystent. Od 2010r. do chwili obecnej pracuje na stanowisku starszego asystenta w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Ponadto w latach 2014 – 2022 pracowała w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii UJCM na stanowisku asystenta, a od 2022r zatrudniona jest ww. miejscu na stanowisku adiunkta.

Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w roku 2010 na podstawie rozprawy pt. „Ocena przydatności oznaczania poziomu amoniaku w surowicy krwi w trakcie podawania L-asparaginazy u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną”. Tytuł specjalisty w dziedzinie pediatrii uzyskała w 2015r., a w 2019r. tytuł specjalisty w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

Od momentu zatrudnienia w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej dr Małgorzata Czogała angażowała się w działalność nie tylko kliniczną, ale też naukową. Głównym obszarem zainteresowań była ostra białaczka szpikowa i organizacja opieki nad tymi pacjentami w Polsce.

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO SKŁADAJĄCEGO SIĘ NA HABILITACJĘ

Zestaw publikacji składający się na osiągnięcie naukowe dr n. med. Małgorzaty Czogały obejmuje 3 prace oryginalne opublikowane po uzyskaniu przez Habilitantkę tytułu doktora nauk medycznych. Ogólny tytuł tego cyklu brzmi: ”Charakterystyka kliniczna oraz postęp w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dzieci w Polsce w ciągu ostatnich czterdziestu lat”. Prace te zostały opublikowane w czasopiśmie należącym do kwartyła Q1 z listy filadelfijskiej. IF dla tych prac wynosi 13,411, a całkowita punktacja MEiN 280. We wszystkich tych pracach Habilitantka jest pierwszym autorem. Jej wkład polegał na opracowaniu koncepcji, zaprojektowaniu i koordynacji badań, przygotowaniu baz

danych, przeprowadzeniu analiz statystycznych i ich interpretacji, przeglądzie literatury, napisaniu manuskryptów, przesłaniu do redakcji, sformułowaniu odpowiedzi na recenzje oraz przygotowaniu ostatecznych wersji publikacji. Współautorzy wszystkich prac wyrazili zgodę na wykorzystanie przedstawionych wyników do rozprawy habilitacyjnej doktor Małgorzaty Czogały.

W przedstawionym do oceny cyklu Habilitantka w obszerny sposób przedstawiła charakterystykę kliniczną oraz postępy w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML) u dzieci w Polsce w ciągu ostatnich czterdziestu lat z uwzględnieniem szczególnych jej postaci, w tym ostrej białaczki promielocytowej i AML u dzieci z zespołem Downa. Artykuły są spójne tematycznie i pogłębiają wiedzę w powyższym zakresie. Są kompleksową analizą grupy pacjentów z AML, ze szczególnym uwzględnieniem ich diagnostyki i leczenia.

W pierwszej publikacji pt. „Advances in the First Line Treatment of Pediatric Acute Myeloid Leukemia in the Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 1983 to 2019” opublikowanej w czasopiśmie *Cancers* w 2021r. Habilitantka przeanalizowała retrospektywnie wyniki leczenia AML dzieci w Polsce w latach 1983-2019. Badaniem objęto łącznie 899 dzieci z AML leczonych w Polsce zgodnie z kolejnymi w latach obowiązującymi protokołami. W pracy określono przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) i przeżycie wolne od wznowy (RFS), a także wpływ stosowanych pośrednich dawek cytarabiny (spowodowało to zmniejszenie odsetka wczesnych zgonów, ale zarazem wzrósł odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie). Analizując dane na przestrzeni lat okazało się, że poprawa opieki wspomagającej umożliwiła dalszą intensyfikację leczenia, a wprowadzenie idarubicyny i dużych dawek cytarabiny doprowadziło do istotnego zmniejszenia liczby pacjentów nieodpowiadających na leczenie w porównaniu z wcześniejszą terapią oraz istotnego wzrostu odsetka uzyskiwanych remisji. Analiza przeprowadzona w powyższej publikacji poprzez identyfikację czynników prognostycznych, w tym zmian molekularnych (które od etapu protokołu AML- BFM 2012 stały się kluczowymi czynnikami prognostycznymi), umożliwiła stratyfikację pacjentów do grup ryzyka. Prawidłowa kwalifikacja do grup terapeutycznych ma zasadnicze znaczenie i bezpośrednio wpływa na uzyskiwane wyniki terapii. Warto podkreślić, że praca ta dostarczyła również informacji o skuteczności allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek hematopoetycznych (allo-HSCT) u pacjentów 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. Dostarczyło to informacji, dla których pacjentów procedura ta powinna być stosowana, przez co wpływa to na ograniczenie stosowania jej w innych grupach pacjentów, co ze względu na możliwe toksyczności może być kluczowe dla życia i zdrowia chorego. Podsumowując, praca udowodniła, że stosowanie wystandaryzowanych, systematycznie modyfikowanych protokołów terapeutycznych, z uwzględnieniem genetycznych czynników

prognostycznych oraz postęp w zakresie leczenia wspomagającego doprowadziło do znacznej poprawy wyników leczenia AML na przestrzeni ostatnich 40 lat.

W drugiej publikacji dr Małgorzata Czogała zajęła się analizą wyników leczenia i charakterystyką genetyczną ostrej białaczki promielocytowej (APL) u dzieci w Polsce w latach 2005- 2018. Praca nosi tytuł: "Treatment Outcome and the Genetic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia in Children in Poland From 2005 to 2018". APL spowodowana jest klonalną proliferacją i nagromadzeniem się nieprawidłowych komórek nowotworowych, których dojrzewanie zostało zahamowane na etapie promielocyta. Charakterystyczną cechą tego podtypu jest częste występowanie zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, który może prowadzić do stanu bezpośredniego zagrożenia życia. W 95% przypadków APL stwierdza się translokację t(15;17)(q22;q21) związaną z receptorem kwasu retinowego. Dlatego też wyniki leczenia APL uległy znacznej poprawie od lat 80-tych, kiedy wprowadzono specyficzne leczenie kwasem all-trans-retinowym (ATRA). Wprowadzenie do terapii trójtlenku arsenu (ATO), skojarzenie go z ATRA oraz chemioterapią opartą na antracyklinach zapewnia obecnie uzyskanie remisji u prawie wszystkich chorych. Analiza przeprowadzona w pracy miała na celu uzyskanie informacji co do wyników leczenia APL w polskiej populacji w odniesieniu do wyników osiągniętych w innych krajach, oszacowania przyczyn niepowodzeń terapii oraz podsumowanie wyników badań molekularnych przeprowadzonych u polskich dzieci z APL. Wyniki tej pracy pozwoliły na wyciągnięcie wniosków, iż wyniki leczenia APL w Polsce są zbliżone do wyników uzyskanych w innych grupach badawczych, główną przyczyną zgonów okazały się zaburzenia krzepnięcia, na co należy zwrócić szczególną uwagę w tej grupie pacjentów zwłaszcza na wczesnym etapie choroby, a także dostarczyły dowodu, że redukcja intensywności chemioterapii w grupie wysokiego ryzyka wydaje się bezpieczna i skuteczna. Należy podkreślić, że wyniki tej pracy mają bezpośrednie implikacje kliniczne.

Trzecia publikacja ujęta w cyklu dotyczy grupy pacjentów z AML u dzieci z zespołem Downa (DS). Dzieci z DS mają 150-krotnie większe ryzyko zachorowania na AML w porównaniu z dziećmi zdrowymi. AML u dzieci z DS charakteryzuje się unikalnymi cechami, m.in. unikalnym fenotypem, przejściową, nieprawidłową mielopoezą, dużą wrażliwością na leki, co wpływa na bardzo dobrą odpowiedź na leczenie, ale zwiększa ryzyko toksyczności. Dlatego też w tej grupie pacjentów wprowadzono protokoły o zmniejszonej intensywności. 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" Habilitantka przedstawiła retrospektywną analizę wyników leczenia i cech genetycznych AML u dzieci z ML-DS w Polsce w latach 2005-2019. Do badania włączono 54 pacjentów z ML-DS zarejestrowanych w bazie danych Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) w analizowanym okresie. Analiza materiału pokazała, że redukcja intensywności leczenia nie zmniejsza jego wyników u dzieci z DS i APL. Jedyną

przyczyną zgonów w tej grupie chorych były toksyczności – co powinno zwrócić szczególną uwagę i spowodować intensywne wdrażanie leczenia wspomagającego.

Reasumując realizując cel swoich badań dr n. med. Małgorzata Czogała uzyskała szereg interesujących wyników, które zostały opublikowane w piśmiennictwie międzynarodowym. Przedstawione w cyklu publikacje świadczą o znajomości aktualnego stanu wiedzy Habilitantki w zakresie omawianej problematyki, umiejętności formułowaniu przez nią celu badań, wybierania adekwatnych metod badawczych i analizowania wyników. Tak więc z całym przekonaniem stwierdzam, że obserwacje i wyniki badań zawarte w zestawie publikacji składających się na rozprawę habilitacyjną dr n. med. Małgorzaty Czogały wnoszą istotny postęp do wiedzy o ostrej białaczce szpikowej i metodach jej leczenia i stanowią osiągnięcie naukowe w rozumieniu Ustawy.

POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE

Podsumowanie dorobku po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

Pozostały dorobek naukowy dr Małgorzaty Czogały po uzyskaniu stopnia naukowego dr nauk medycznych obejmuje 31 publikacji o współczynniku IF – 68,918. W jego skład wchodzi: 3 prace kazuistyczne, 19 prac oryginalnych, 1 praca poglądowa, 3 prace o charakterze wytycznych oraz 4 rozdziały w podręcznikach. W 5 publikacjach jest pierwszym autorem. Ponadto Habilitantka przedstawiła 25 komunikatów zjazdowych, w tym 6 prezentacji ustnych swoich badań.

Pozostałe prace dr Małgorzaty Czogały również dotyczą przede wszystkim chorób rozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci, głównie ostrej białaczki szpikowej (co jest spójne z przedstawionym cyklem), a także ostrej białaczki limfoblastycznej, limfohistiocytozy hemofagocytarnej oraz mięsaka granulocytarnego.

W przedstawionych publikacjach habilitantka porusza zagadnienia AML wtórnej do leczenia cytotoksycznego (AML-pCT) oraz AML z mutacją FLT3-ITD. W publikacji "Pediatric Acute Myeloid Leukemia Post Cytotoxic Therapy-Retrospective Analysis of the Patients Treated in Poland from 2005 to 2022" habilitantka przedstawia dogłębną retrospektywną analizę danych dzieci z AML-pCT leczonych w Polsce w latach 2005- 2020. Natomiast celem pracy pt. "Characteristics and Outcome of FLT3-ITD-Positive Pediatric Acute Myeloid Leukemia- Experience of Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 2005 to 2022" była analiza wyników leczenia i charakterystyka AML z FLT3-ITD u dzieci. Efektem współpracy międzynarodowej było współautorstwo 2 prac wielośrodkowych dotyczących analiz pacjentów z AML w oparciu o prowadzone badania grupy BFM.

Co warte podkreślenia, w swojej pracy zarówno naukowej jak i klinicznej dr Małgorzata Czogała kontynuowała pracę w tematyce monitorowania leczenia L-asparaginazą pacjentów z ALL oraz chłoniakiem limfoblastycznym, co ma duży wymiar kliniczny. L-asparaginaza (ASP) to jeden z

podstawowych leków stosowanych w terapii ALL u dzieci. Monitorowanie aktywności ASP ma kluczowe znaczenie dla osiągniętych wyników leczenia, gdyż na aktywność tego enzymu mogą wpływać powstające w wyniku podaży leku przeciwciała. Habilitantka jest pierwszym autorem czterech publikacji oraz współautorem dwóch publikacji w tym temacie.

Ponadto Habilitantka była członkiem zespołów badawczych dotyczących powikłań infekcyjnych leczenia przeciwnowotworowego, limfohistiocytozy hemofagocytarnej, czy otyłości u dzieci. Wynikiem tych działań było opublikowanie sumarycznie 11 publikacji w czasopiśmie polskich i zagranicznych.

Podsumowanie całkowitego dorobku

Sumaryczny współczynnik wpływu IF dla wszystkich prac dr M. Czogały wynosi 84,007. Liczba cytowani bez autocytozań wynosi 138, a index Hirscha = 7.

Reasumując dr Małgorzata Czogała udowodniła, że stosuje nowoczesną i interdyscyplinarną metodykę badawczą, posługuje się staranną, krytyczną analizą wyników badań, konfrontowaną z danymi przedstawianymi przez inne ośrodki krajowe i zagraniczne. Ponadto, posiada niepodważalną wiedzę teoretyczną i kliniczną pozwalającą właściwie dobierać argumenty przy omawianiu wyników swoich badań naukowych. Biorąc pod uwagę charakter i jakość opracowań, ich po części przydatność praktyczną, osiągnięcia w zakresie szkolenia kadry medycznej, a także udział w realizacji szeregu programów badawczych uważam, że dorobek naukowy dr Małgorzaty Czogały jest znaczący, świadczy o jej doświadczeniu jako pracownika naukowego, opanowaniu umiejętności stawiania celów badawczych, formułowania hipotez, wyboru metodyki, interpretacji wyników i prowadzenia dyskusji opartej na naukowych argumentach.

Udział w projektach i grantach

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych dr Małgorzata Czogała, w temacie przedstawionego cyklu, realizowała 5 projektów badawczych, gdzie w 4 była kierownikiem projektu. Jeden z nich jest jeszcze w fazie realizacji. Projekty dotyczyły: 1. opracowania protokołu genotypowania molekularnego rearanżacji w genie MLL jako markerów molekularnych choroby resztkowej oraz ocena częstości ich występowania u dzieci z AML, 2. monitorowania leczenia L-asparaginazą u dzieci z ALL i chłoniakiem limfoblastycznym ze szczególnym uwzględnieniem cichej inaktywacji i jej wpływu na wyniki leczenia, 3. oznaczania choroby resztkowej przy użyciu molekularnych i immunologicznych metod w celu lepszej kontroli odpowiedzi na leczenie AML u dzieci i młodzieży wg protokołu AML-BFM 2012, 4. wdrożenia nowego standardu postępowania w AML u dzieci zgodnie z protokołem AML-BFM 2019, 5. wdrożenia nowego standardu postępowania w ostrej białaczce szpikowej u dzieci zgodnie z protokołem AML-BFM 2019. Projekty te były finansowane ze środków pochodzących z subwencji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na utrzymanie i rozwój

potencjału badawczego UJCM. Jeden projekt finansowany był ze środków zagranicznych – Jazz International.

Ponadto dr Małgorzata Czogała brała udział jako członek zespołu w 9 innych projektach naukowych w dziedzinie chorób rozrostowych układu krwiotwórczego (a w 2 jako koordynator projektu w Polsce).

Staż zagraniczne

Habilitantka odbyła staż w Università degli Studi di Roma Tor Vergata w ramach programu Socrates Erasmus. Ponadto od 2016r. regularnie uczestniczy w spotkaniach roboczych międzynarodowej grupy badawczej AML-BFM Study Group.

OSIĄGNIĘCIA DYDAKTYCZNE

Dr Małgorzata Czogała jest zaangażowana w zajęcia dydaktyczne. Prowadzi cykliczne wykłady z zakresu onkologii dziecięcej w ramach kursów specjalizacyjnych dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie pediatrii oraz onkologii i hematologii dziecięcej. Jest współautorem czterech rozdziałów o tematyce chorób rozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci w podręcznikach dla studentów i lekarzy. Od 2016 roku prowadzi seminaria, ćwiczenia, zajęcia symulacyjne i fakultatywne dla studentów Wydziału Lekarskiego, Stomatologii, Wydziału Ochrony Zdrowia - Ratownictwo medyczne w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej UJCM, a od 2019 roku współuczestniczy w koordynacji tych zajęć. Ponadto od 2016r. prowadzi zajęcia (ćwiczenia i seminaria) w języku angielskim dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców UJCM, a także bierze udział w pracach Komisji Egzaminacyjnych w trakcie egzaminów i zaliczeń z pediatrii dla studentów III, V i VI roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ (egzaminy testowe, prowadzenie egzaminu praktycznego).

Co warto podkreślić, od 2021 roku dr Małgorzata Czogała jest opiekunką 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 wystąpienia na konferencjach naukowych.

OSIĄGNIĘCIA ORGANIZACYJNE

Dr Małgorzata Czogała jest członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC), a także SIOPE (European Society for Pediatric Oncology). Jako członek PPGLBC Habilitantka współkoordynuje leczenie ostrej białaczki szpikowej u dzieci w Polsce. W ramach współpracy międzynarodowej jest członkiem zespołu przygotowującego badanie kliniczne AIEOP-BFM AML 2020 o zasięgu międzynarodowym. Jest również koordynatorem projektu harmonizacji i współdzielenia danych pacjentów z ostrą białaczką szpikową leczonych w ośrodkach PPGLBC w ramach międzynarodowej

współpracy z grupą AML-BFM i EuPAL. W ramach pracy w Klinice corocznie współorganizuje spotkanie ww. grupy oraz konferencje naukowo- szkoleniową dotyczącą ostrej białaczki szpikowej. Obecnie jest członkiem komitetu organizacyjnego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, który ma się odbyć w 2024r w czerwcu w Krakowie.

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

Za osiągnięcia w nauce Dr Małgorzata Czogała została wyróżniona 3 krotnie (2003r. i 2004r.) Stypendium Ministra Zdrowia, a także Stypendium Funduszu Stypendialnego im. Stanisława Estreichera (2004r.). Ponadto w 2007r. otrzymała Stypendium Stowarzyszenia Fair Play za bardzo dobry wynik z Lekarskiego Egzaminu Państwowego oraz miejsce w pierwszej dziesiątce najlepiej zdających. W 2016r. została nagrodzona (3 miejsce) na VIII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Katowicach, a w 2021r. wyróżniono ją drugą nagrodą za pracę oryginalną zgłoszoną na X Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, który był prowadzony on-line ze względu na toczącą się wówczas pandemię.

PODSUMOWANIE

Podsumowując osiągnięcie naukowe dr n. med. Małgorzaty Czogały w postaci 3 powiązanych tematycznie publikacji, będących podsumowaniem analiz dotyczących charakterystyki i wyników leczenia ostrej białaczki szpikowej u dzieci i jej szczególnych podtypów stwierdzam, że stanowią one znaczący wkład autora w rozwój onkologii dziecięcej w powyższym temacie. Ponadto biorąc pod uwagę aktywność naukową oraz wartościowy dorobek naukowy, a także dydaktyczny i organizacyjny uważam, że Habilitantka spełnia wszystkie wymogi formalne i kryteria określone w art.219 ustawy 1 pkt 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dz. U. z 2018r., poz. 1668, z późn. zm.). Wnoszę zatem o dopuszczenie dr n. med. Małgorzaty Czogały do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Anna Raciborska