

Prof. dr hab.n.med.Wojciech Jurczak
Narodowy Instytut Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie.
Państwowy Instytut Badawczy, oddział w Krakowie.

Ocena dorobku naukowo-dydaktycznego oraz osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym Dr n. med. Małgorzaty Czogały

Decyzją Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego została mi powierzona ocena dorobku naukowego Dr n. med. **Małgorzaty Czogały** w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. **Małgorzata Czogała** ukończyła studia na kierunku lekarskim w 2005 roku na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Stopień naukowy doktora nadany w 2010 roku uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena przydatności oznaczania poziomu amoniaku w surowicy krwi w trakcie podawania L-asparaginazy u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną”. Jej Promotorem była Prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz.

W latach 2007 – 2010 Kandydatka pracowała jako młodszy asystent, w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Od lutego 2010 jest starszym asystentem Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Od 2014 zatrudniona równocześnie w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii UJCM, początkowo jako asystent, od 2022 jako adiunkt.

Działalność naukowa

Dr n. med. **Małgorzata Czogała**, z wyłączeniem publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, jest autorem lub współautorem 41 publikacji naukowych z czego 25 prac oryginalnych, 12 prac poglądowych i kazuistycznych i 4 rozdziały w monografiach, w tym 18 publikacje jako pierwszy, drugi lub ostatni autor (**łączny IF=70,596, KBN/MNiSW=1741 Liczba cytowań** według bazy Web of Science Core Collection (bez autocytowań) wynosi: 141. **Indeks Hirscha** według bazy Web of Science Core Collection wynosi 7.

Działalność naukową Dr n. med. **Małgorzaty Czogały** Habilitantki można podzielić na kilka powiązanych ze sobą obszarów tematycznych. Pierwszy z nich bezpośrednio wiąże się z jej zaangażowaniem w pracach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków koordynującej leczenie ostrej białaczki szpikowej (AML) w Polsce. Kandydatka zajmuje się wdrażaniem kolejnych protokołów terapeutycznych oraz prowadzeniem badań obserwacyjnych obejmujących pacjentów leczonych w całym kraju. Współpraca z ośrodkami zajmującymi się leczeniem AML w Polsce pozwoliła na

przygotowanie analiz retrospektywnych, na które składa się opisany w dalszej części cykl publikacji przedstawiony jako osiągnięcie naukowe dotyczące leczenia ostrej białaczki szpikowej (AML) w Polsce. Kandydatka analizowała również wyniki leczenia i charakterystykę pacjentów z białaczką szpikową wtórną do leczenia cytotoksycznego oraz białaczką szpikową z mutacją FLT3-ITD. [“Pediatric Acute Myeloid Leukemia Post Cytotoxic Therapy-Retrospective Analysis of the Patients Treated in Poland from 2005 to 2022” oraz “Characteristics and Outcome of FLT3-ITD-Positive Pediatric Acute Myeloid Leukemia— Experience of Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 2005 to 2022”]. Owocem 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).

Drugim nurtem tematycznym są prace badawcze związane z zagadnieniem monitorowania leczenia L-asparaginazą, będące kontynuacją i rozwinięciem tematu podjętego w dysertacji doktorskiej. Dr n.med. Małgorzata Czogała jako kierownik 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”, była pierwszym autorem czterech oraz współautorem dwóch publikacji w tym temacie. Kandydatka m.inn. opisała możliwości zastosowania pomiarów stężenia amoniaku oraz aktywności antytrombiny III w pośredniej ocenie aktywności L-asparaginazy, analizowała częstość występowania cichej inaktywacji i reakcji alergicznej na asparaginazę oraz jej wpływ na wyniki leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. We współpracy z Kliniką Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Kliniką Pediatrii, Hematologii i Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego Kandydatka brała 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.

Dr n. med. **Małgorzata Czogała**, w ramach współpracy ośrodków onkologii dziecięcej w Polsce raportuje dane dotyczące mięsaka granulocytarnego oraz limfohistiocytozy hemofagocytarnej do koordynujących ośrodków (Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu). Owocem tej współpracy było współautorstwo w publikacjach:

„Charakterystyka kliniczna dzieci z limfohistiocytozą hemofagocytarną.” (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). Kandydatka, brała również udział w badaniach dotyczących m.in. powikłań infekcyjnych leczenia przeciwnowotworowego (4 publikacje), czy otyłości u dzieci (2 publikacje).

O jej pozycji zawodowej świadczy współautorstwo rozdziałów w 4 podręcznikach wydanych w 2018, 2021 i 2022.

Osiągnięcie naukowe – cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych.

Dr n. med. **Małgorzata Czogała** wskazała jako osiągnięcie wynikające z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020r poz 85 z późniejszymi zmianami) cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych dotyczący ostrej białaczki szpikowej. W jego skład wchodzi następujące artykuły:

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, kwartył (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, kwartył (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, Myszyńska-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, kwartył (wg IF) Q1

Całkowity Impact Factor powyższych prac wyniósł: 13,411

Całkowita punktacja MNiSW powyższych prac: 280

Wszystkie publikacje są w czasopismach należących do kwartyła Q1

Kandydatka swoje zainteresowania wiąże głównie z patogenezą i leczeniem ostrej białaczki szpikowej u dzieci. Wszystkie 3 publikacje wchodzące w skład osiągnięcia są retrospektywnymi pracami wielośrodkowymi, analizującymi przełom jaki dokonał się w Polsce od czasu wprowadzenia nowoczesnych protokołów terapeutycznych. Część analiz opiera się na danych zebranych jeszcze przed rozpoczęciem przez dr n.med. Małgorzatę Czogałą studiów medycznych. Sam fakt, bycia pierwszym autorem prac, przedstawiających osiągnięcia wszystkich Polskich Ośrodków pediatrycznych jest dowodem uznania dla roli Kandydatki i Ośrodka Krakowskiego w powstawaniu obecnego standardu leczenia AML i późniejszym koordynowaniu prac wielośrodkowych. Kandydatka wspólnie z Panią

Profesor Walentyna Balwierz oraz Panem Profesorem Szymonem Skoczeniem koordynuje leczenie AML u dzieci w Polsce. Jednak przy tak dużej liczbie współautorów, konieczna jest drobiazgowość analizy merytorycznego wkładu w powstanie każdej z tych publikacji na podstawie złożonych oświadczeń. Jako osiągnięcie naukowe, można tu traktować przede wszystkim przeprowadzoną samodzielnie przez autorkę analizę, w mniejszym stopniu samo wprowadzenie nowego standardu leczenia, które raczej kwalifikuje się jako osiągnięcie organizacyjne.

W swoich pracach, dokonała analizy wyników leczenia oraz charakterystyki pacjentów z dziecięcą AML leczonych w Polsce od 1983 roku. W tym celu przygotowała i regularnie aktualizowała bazy danych, przeprowadziła analizę statystyczną, interpretacją uzyskanych wyników.

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. 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). W swej pracy autorka przedstawia analizę przyczyn spektakularnej poprawy wyników leczenia: prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (OS) wzrosło z $0,31 \pm 0,03$ do $0,75 \pm 0,05$. Podobnie, w istotny sposób wydłużył się czas przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) i przeżycia wolnego od wznowy (RSF): odpowiednio z $0,30 \pm 0,03$ do $0,65 \pm 0,05$ oraz z $0,51 \pm 0,03$ do $0,75 \pm 0,05$. Wiązało to się zarówno z wprowadzeniem nowych cytostatyków (idarubicyna), jak i eskalacją dawek arabinozydu cytozyny, możliwą przy poprawie leczenia wspomagającego. Tak więc, 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.

Publikacja “Treatment Outcome and the Genetic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia in Children in Poland From 2005 to 2018” (Frontiers in Pediatrics. 2020;8) poświęcona jest analizie wyników leczenia i charakterystyce genetycznej ostrej białaczki promielocytowej (APL) u dzieci w Polsce w latach 2005-2018. 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. 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.

Ostatnia z trzech prac dotyczy pacjentów z AML i zespołem Downa (DS) Przedstawiono tu 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). Prawdopodobieństwo 5-letniego OS, EFS i RFS w całej analizowanej grupie wyniosło odpowiednio $0,85\pm 0,05$, $0,83\pm 0,05$ i $0,97\pm 0,03$. Wszystkie zgony były spowodowane toksycznością związaną z leczeniem, jednak odnotowano zmniejszenie śmiertelności zależnej od terapii (20% w grupie I i 5% w grupie II). Badanie potwierdza, że protokoły o obniżonej intensywności są bardzo skuteczne u pacjentów z MDS.

Cykl publikacji spełnia wszystkie warunki rekomendowane przez Radę Dyscypliny Nauki Medyczne UJ.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr n. med. **Małgorzata Czogała** prowadzi zajęcia dydaktyczne (seminaria, ćwiczenia, zajęcia symulacyjne, zajęcia fakultatywne) dla studentów Wydziału Lekarskiego, Stomatologii oraz Wydziału Ochrony Zdrowia - Ratownictwo medyczne w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej UJCM. Od 2016 roku obejmuje to również zajęcia w języku angielskim (ćwiczenia, seminaria) dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców UJCM. Uczestniczy w pracach Komisji Egzaminacyjnych w trakcie egzaminów i zaliczeń z pediatrii dla studentów III, V i VI roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ. Prowadzi wykłady na kursach specjalizacyjnych z zakresu pediatrii oraz onkologii i hematologii dziecięcej.

Od 2021 roku Kandydatka jest opiekunem 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.

Dr n. med. **Małgorzata Czogała**, jako członek Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków bierze udział w koordynacji leczenia ostrej białaczki szpikowej (AML) w Polsce. **Organizuje co roku spotkania** Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (Kraków) oraz konferencje naukowo-szkoleniowe z zakresu AML. Jest członkiem komitetu organizacyjnego Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Krakowie (2024). Badania dotyczące AML u dzieci prowadzi we współpracy z międzynarodową grupą badawczą AML-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Study Group z siedzibą w Universitätsklinikum w Essen. Brała 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.

Kandydatka współpracuje z międzynarodową fundacją EuPAL (European Pediatric Acute Leukemia) w ramach projektu „Współdzielenie danych pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką szpikową - EuPAL Data Commons”, prowadzonego z udziałem następujących krajów: Niemcy, Austria, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Islandia, Włochy, Litwa, Łotwa, Norwegia, Polska, Portugalia, Hiszpania i Szwecja. Również we współpracy z EuPAL, koordynuje wdrażanie w Polsce „Rejestru nawrotowej i odpornej na leczenie AML u dzieci w celu ułatwienia dostępu pacjentów do innowacyjnych badań klinicznych - EuPAL 2021”.

Dr n. med. **Małgorzata Czogała** była stypendystką Funduszu Stypendialnego im. Stanisława Estreichera, Stowarzyszenia Fair Play za bardzo dobry wynik z Lekarskiego Egzaminu Państwowego oraz miejsce w pierwszej dziesiątce najlepiej zdających. Uhonorowano ją nagrodą na VIII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Katowicach w 2016 i nagrodą za pracę oryginalną zgłoszoną na X Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej w 2021.

Wnioski końcowe

Biorąc pod uwagę zakres badań i wartość wyników osiągnięcia naukowego oraz dorobek naukowy, osiągnięcia dydaktyczne i działalność organizacyjną Dr n. med. **Małgorzaty Czogały** uważam, że spełnione zostały całkowicie kryteria, stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce. W związku z tym, z pełnym przekonaniem popieram wniosek o nadanie Dr n. med. **Małgorzacie Czogale** stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Kraków dn. 29 kwietnia 2024