



Gdańsk, 2024-04-30

RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO DR MED. MAŁGORZATY CZOGAŁY W ZWIĄZKU Z POSTĘPOWANIEM HABILITACYJNYM

Kariera naukowa dr med. Małgorzaty Czogały jest przykładem rzadkiej ścieżki naukowej osoby wybitnie uzdolnionej, co udokumentowała ona już na studiach realizując indywidualny tok nauczania pod kierunkiem prof. Jacka Pietrzyka. Co więcej, studia ukończyła z wynikiem bardzo dobrym uzyskując najwyższą średnią spośród absolwentów swego rocznika. Niemal od samego początku swej ścieżki zawodowej, jak i naukowej, habilitantka zainteresowała się onkohematologią dziecięcą. Trzeba też podkreślić, iż swoją działalność naukową rozpoczęła już w czasie studiów działając w studenckich kotach naukowych. Wybitne wyniki w nauce dr Czogały zostały szybko zauważone i wyróżnione - była ona trzykrotną stypendystką Ministra Zdrowia, a także otrzymała stypendium im. Stanisława Estreichera oraz stypendium Stowarzyszenia Fair Play za bardzo wynik uzyskany na Lekarskim Egzaminie Państwowym (znalazła się ona bowiem w pierwszej dziesiątce zdających). Otrzymała również trzecią nagrodę za najlepszą pracę naukową na VIII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Katowicach w 2016 r.

Ścieżka naukowa habilitantki cechuje się od wielu lat bardzo konsekwentnym skupieniem się na jednym zasadniczym temacie naukowym, mianowicie na problemie chorób rozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci, w tym przede wszystkim na ostrej białaczce szpikowej.

Kariera zawodowa i naukowa

Dr med. Małgorzata Czogała jest od grudnia 2010 roku zatrudniona jest w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, a jednocześnie w 2014 r. uzyskała stanowisko nauczyciela akademickiego w Instytucie Pediatrii



Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Przeszła tam poszczególne etapy kariery zawodowej i naukowej poczynając od stanowiska asystenta, a na stanowisku adiunkta kończąc. W 2015 roku uzyskała specjalizację z pediatrii, w 2019 roku - z onkologii i hematologii dziecięcej.

Stosunkowo szybko, bo po 5 latach od skończenia studiów, obroniła z wynikiem bardzo dobrym pracę doktorską pod tytułem „Ocena przydatności oznaczania poziomu amoniaku w surowicy krwi w trakcie podawania L-asparaginazy u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną”, której promotorem była prof. Walentyna Balwierz.

Jak zauważa swej opinii jej obecny przełożony, w ramach swojej pracy w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej pani doktor Czogała angażowała się zarówno w pracę kliniczną, jak i naukową. Będąc członkiem Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) doktor Czogała współkoordynuje leczenie ostrej białaczki szpikowej u dzieci w Polsce, początkowo razem z prof. Walentyną Balwierz, a obecnie razem z prof. Szymonem Skoczniem. Co warte zauważenia, dzięki rozbudowanej współpracy międzynarodowej bierze udział w pracach zespołu przygotowującego badanie kliniczne AIEOP-BFM AML 2020 obejmujące wiele krajów, a także pełni rolę koordynatora projektu harmonizacji i współdzielenia danych polskich pacjentów z ostrą białaczką szpikową z międzynarodowymi grupami AML-BFM i EuPAL.

Jest członkiem 2 towarzystw naukowych: jednego krajowego (Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej) i jednego zagranicznego (European Society for Pediatric Oncology - SIOPE). Ponadto bierze udział w pracach Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków jako współkoordynator leczenia ostrej białaczki szpikowej w Polsce oraz współkoordynator monitorowania leczenia L-asparaginazą u dzieci w Polsce. Ponadto jest członkiem międzynarodowej grupy badawczej AML-BFM Study Group.

Dr Czogałę cechuje istotna aktywność na polu międzynarodowych badań naukowych w zakresie onkohematologii dziecięcej, czego dowodzi jej zaangażowanie w charakterze:

- członka komitetu przygotowującego międzynarodowe niekomercyjne badanie kliniczne „International multicenter open-label clinical trial for the treatment of acute myeloid leukemia in children and adolescents AIEOP-BFM-AML 2020” oraz koordynatora na szczeblu



krajowym udziału Polski w 2 międzynarodowych projektach naukowych: „Współdzielenie danych pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką szpikową - EuPAL Data Commons" oraz w „Rejestr nawrotowej i odpornej na leczenie AML u dzieci w celu ułatwienia dostępu pacjentów do innowacyjnych badań klinicznych - EuPAL 2021".

Brała ona również udział w międzynarodowym projekcie zatytułowanym „Telemedycznie Zintegrowane Polsko-Niemieckie Centrum Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Euroregionie Pomeranii", który był dofinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. Ponadto pani dr Czogała brała lub aktualnie bierze udział w innych zespołach badawczych, realizujących poniższe projekty:

- Kontynuacja programu kontroli jakości w diagnostyce ostrej białaczki u dzieci na lata 2013-2015 - w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Okres realizacji: 2013-2015 (w roli członka zespołu badawczego) – projekt zrealizowany.
- Programu kontroli jakości w diagnostyce ostrej białaczki u dzieci na lata 2016-2018 w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w okresie 2016-2018 (w roli członka zespołu badawczego) – projekt zrealizowany.
- Programu kontroli jakości w diagnostyce ostrej białaczki u dzieci na lata 2019-2021 - w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w okresie 2019-2020 (w roli członka zespołu badawczego) – projekt zrealizowany.
- Komercyjne badanie kliniczne zatytułowane „A phase II open label, single arm, study to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of twice daily midostaurin (PKC412) combined with standard chemotherapy and as a single agent post-consolidation therapy in children with untreated FLT3-mutated AML” (w roli członka zespołu badawczego) – projekt w trakcie realizacji od roku 2019.
- Niekomercyjne badanie kliniczne zatytułowane „Immunoterapia z zastosowaniem dinutuksymabu beta skojarzona z chemioterapią w leczeniu pacjentów z neuroblastoma pierwotnie opornym na leczenie standardowe oraz ze wznową lub progresją choroby (ChIM-NB-PL)” realizowanego w ramach programu Rozwoju Badań Klinicznych ABM, umowa nr 2020/ABM/01//00055 (w roli członka zespołu badawczego) – projekt w trakcie realizacji od roku 2021.



Oprócz tego habilitantka bierze obecnie udział w przygotowaniu nowego międzynarodowego badania klinicznego z zakresu białaczek u dzieci pt. „Niekomercyjne badanie kliniczne pt. „Phase III Clinical Trial for CPX-351 in Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome 2018”, którego rozpoczęcie zaplanowane było na październik 2023 r.

Wszystkie powyższe aktywności miały miejsce po uzyskaniu przez habilitantkę stopnia naukowego doktora nauk medycznych, który był swego rodzaju przełomem w jej karierze naukowej i zapoczątkował jej bujny rozwój.

Aktywność dydaktyczna, edukacyjna i popularyzatorska

Oprócz działalności naukowej doktor Czogała uczestniczy także w działalności dydaktycznej. Współkoordynuje zajęcia dla studentów Wydziału Lekarskiego, Stomatologii i Wydziału Ochrony Zdrowia - Ratownictwo Medyczne w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii UJCM. Prowadzi zajęcia dydaktyczne (seminaria, ćwiczenia, zajęcia symulacyjne, zajęcia fakultatywne) dla studentów Wydziału Lekarskiego, Stomatologii, Wydziału Ochrony Zdrowia - Ratownictwo Medyczne w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej, a także zajęcia w języku angielskim (ćwiczenia, semina) dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców. Od 2021 roku pełni także funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii UJCM. Warto zauważyć, że w tym czasie efektem pracy studentów SKN było 11 publikacji w impaktowanych czasopismach międzynarodowych. Bierze wreszcie udział w pracach Komisji Egzaminacyjnych w trakcie egzaminów i zaliczeń z pediatrii dla studentów III, V i VI roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ, jak również prowadzi wykłady na kursach specjalizacyjnych z zakresu pediatrii oraz onkologii i hematologii dziecięcej.

Jej działalność edukacyjna znalazł swój wyraz także we współautorstwie czterech rozdziałów w podręcznikach dla studentów i lekarzy z zakresu onkologii i pediatrii:

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



KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII I UROLOGII DZIECI I MŁODZIEŻY
 Nowe Ogrody 1-6, 80-803 Gdańsk
 tel. 58 764 01 90 - sekretariat/kierownik, tel./fax 58 764 03 61
 e-mail: pedsurg@gumed.edu.pl
 Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Piotr Czauderna*



- 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: Pediatria. T. 2. redakcja Jacek Józef Pietrzyk, Przemko Kwinta. Wydanie I. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, copyright 2018. s. 532-540

Z kolei jej działalność popularyzatorska obejmowała współorganizację poniższych konferencji naukowych:

- dorocznego spotkania Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków odbywającego się w Krakowie
- konferencji naukowo-szkoleniowej z zakresu ostrej białaczki szpikowej w trakcie zjazdu Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Krakowie (2024).

Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą wniosku o przyznanie stopnia doktora habilitowanego

Osiągnięcie naukowe habilitantki stanowi cykl trzech, powiązanych tematycznie, publikacji dotyczących ostrej białaczki szpikowej (AML) u dzieci, który zatytułowano: „Charakterystyka kliniczna oraz postęp w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dzieci w Polsce w ciągu ostatnich czterdziestu lat”.

Wszystkie 3 publikacje mają oryginalny charakter, a ich łączny współczynnik oddziaływania - IF wynosi 13,411. Zwraca uwagę, że wszystkie czasopisma, w których opublikowano prace należą do pierwszego kwartyła listy MNiSW. Wszystkie te prace zostały opublikowane po uzyskaniu przez habilitantkę stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Są to prace wieloosrodkowe, co wynika ze specyfiki obranego tematu i realizowanych badań. Dotyczą one charakterystyki klinicznej oraz postępów w leczeniu AML u dzieci w Polsce w ciągu ostatnich czterdziestu lat z uwzględnieniem szczególnych postaci tej choroby, takich jak: ostra białaczka



promielocytowa, AML u dzieci z zespołem Downa, czy wreszcie AML z mutacją FLT3-ITD. Należy podkreślić, iż w każdej z ww. prac habilitantka jest pierwszym autorem, a jej rola w postaniu publikacji była wieloraka i polegała na: opracowaniu koncepcji, zaprojektowaniu i koordynacji badań, przygotowaniu regularnej aktualizacji baz danych, przeprowadzeniu analiz statystycznych i ich interpretacji, przeglądzie literatury, przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu, przesłaniu pracy do redakcji, sformułowaniu odpowiedzi na recenzje oraz przygotowaniu ostatecznych wersji publikacji.

Pierwsza z ww. prac (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 – o IF: 6,575), jest retrospektywnym omówieniem wyników leczenia AML (z wyłączeniem ostrej białaczki promielocytowej, wtórnej AML, białaczki bifenotypowej oraz AML u dzieci z zespołem Downa) u dzieci w Polsce w oparciu o doświadczenia Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków z realizacji 5 kolejnych protokołów leczniczych prowadzonych w latach 1983-2019. Badaniami objęto łącznie 899 dzieci z AML. Stosowanymi protokołami leczenia były: 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) oraz AML-BFM 2012 (2015-2019, n= 131). W tym czasie odnotowano imponujący postęp. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) i przeżycia wolnego od wznowy (RSF) wzrosło odpowiednio z $31\% \pm 3\%$ do $75\% \pm 5\%$, z $30\% \pm 3\%$ do $65\% \pm 5\%$ oraz odpowiednio z $51\% \pm 3\%$ do $75\% \pm 5\%$. Zwraca uwagę fakt, iż na początku historii ujednoliconych protokołów leczenia AML w Polsce obserwowano dużą liczbę wczesnych zgonów, co wiązało się z niższym odsetkiem uzyskiwanych remisji. Na skutek zastosowania protokołu AML-PPLLSG 94 z pośrednimi dawkami cytarabiny zmniejszono odsetek wczesnych zgonów; jednakże odsetek pacjentów nie odpowiadających na leczenie wzrósł. Stopniowa poprawa opieki wspomagającej



umożliwiła dalszą intensyfikację leczenia. Wprowadzenie idarubicyny do protokołu AML-PPLLSG 98 oraz dużych dawek cytarabiny w ramach badania AML-BFM 2004 doprowadziło do istotnego zmniejszenia liczby pacjentów nie odpowiadających na leczenie w porównaniu z wcześniejszą terapią oraz istotnego wzrostu odsetka uzyskiwanych remisji. Pomimo ogólnej poprawy wyników leczenia w trakcie zastosowania 4 pierwszych protokołów, odsetek nawrotów pozostawał niezadowolająco wysoki. Dopiero w ostatnim okresie, kiedy to zastosowano protokół AML- BFM 2012, zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie wznów. Jak słusznie zauważa habilitantka, istotny wpływ na poprawę wyników leczenia miał postęp leczenia wspomagającego, w tym: dostęp do nowoczesnej profilaktyki przeciwgrzybiczej, stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania w leczeniu gorączki neutropenicznej oraz rosnące doświadczenie w leczeniu stanów nagłych, takich jak hiperleukocytoza lub zespół rozpadu guza. Drugim ważnym osiągnięciem była identyfikacja czynników prognostycznych, co z kolei umożliwiło stratyfikację pacjentów do różnych grup ryzyka w kolejnych badaniach. Na początku stratyfikacja ta opierała się ona na ocenie odpowiedzi pacjenta na leczenie i zastosowaniu klasyfikacji morfologicznej FAB (French-American-British). Dalsze badania grupy AML-BFM, a także badania kliniczne przeprowadzone na całym świecie, wykazały podstawowe znaczenie prognostyczne licznych obserwowanych zaburzeń o charakterze genetycznym. Po raz pierwszy nieprawidłowości genetyczne wzięto pod uwagę w stratyfikacji do grup ryzyka w ramach protokołu AML-BFM 2004. Obecność translokacji t(8;21) oraz inwersji inv(16) uznano za czynniki korzystne, natomiast obecność mutacji FLT3-ITD za cechę niekorzystną. W kolejnym protokole AML- BFM 2012 nieprawidłowości genetyczne stały się wręcz kluczowymi czynnikami prognostycznymi. Co warte podkreślenia, w analizowanej grupie zaskakująco dobre wyniki uzyskano u pacjentów z niekorzystnymi na podstawie piśmiennictwa zaburzeniami genetycznymi, takimi jak mutacje KMT2A::MLLT10/t(10;11)(p12;q23) oraz DEK::NUP214/ t(6;9)(p23; q24), podczas gdy niezadowolające wyniki stwierdzono u pacjentów z mutacją FLT3-ITD. Jak słusznie zauważyła habilitantka, ci pacjenci w przyszłości mogą stać się beneficjentami terapii celowanych. Wydaje się, że zaobserwowana poprawa



wyników leczenia wynikała też z wczesnej kwalifikacji ww. pacjentów do grupy wysokiego ryzyka i zastosowania HSCT. W pracy wykazano bowiem także, że allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (allo-HSCT) przynosi korzyści pacjentom z AML wysokiego ryzyka. W analizowanej grupie stwierdzono istotną statystycznie poprawę prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od wznowy (RFS) w grupie z HSCT w pierwszej remisji w porównaniu z pacjentami leczonymi bez HSCT (pięcioletnie RFS $0,74 \pm 0,04$ vs. $0,62 \pm 0,03$, $p = 0,02252$). Habilitantka w ww. pracy przekonywująco wykazała, że stosowanie wystandaryzowanych oraz systematycznie modyfikowanych protokołów terapeutycznych, z sukcesywnym uwzględnianiem genetycznych czynników prognostycznych oraz postęp w zakresie leczenia wspomagającego doprowadziło do imponującej poprawy wyników leczenia AML na przestrzeni ostatnich 40 lat. Jest to jedno z największych osiągnięć klinicznych i naukowych polskiego środowiska hematologii dziecięcej.

Druga z prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne (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 – o IF=3,418), dotyczy analizy wyników leczenia i charakterystyki genetycznej ostrej białaczki promielocytowej (APL) u dzieci w Polsce w latach 2005-2018. Ostra białaczka promielocytowa (APL) jest specyficznym i ultraradkim podtypem AML stanowiącym około 5-10% jego przypadków. W większości przypadków charakteryzuje się obecnością translokacji (15;17) z fuzją genów PML-RARA. Główną przyczyną niepowodzeń leczenia APL są zagrażające życiu powikłania krwotoczne lub zakrzepowe obserwowane na wstępnym etapie leczenia. Wyniki leczenia APL, kiedy to początkowo zastosowano specyficzne leczenie kwasem all-trans-retinowym (ATRA), a następnie kolejnym specyficznym lekiem - trójtlenkiem arsenu (ATO). Jak wykazała w swej pracy habilitantka, skojarzona terapia przy użyciu ATRA, ATO oraz chemioterapii opartej na antracyklinach zapewnia uzyskanie remisji u prawie wszystkich chorych z APL. Zastosowanie



swoistych leków pozwoliło na zmniejszenie intensywności chemioterapii, a także na ograniczenie skumulowanych dawek antracyklin, co ma znaczenie dla ograniczenia występowania jej późnej kardi toksyczności. Jednak głównymi przyczynami niepowodzeń leczenia są wciąż wczesne zgony, najczęściej w przebiegu zaburzeń krzepnięcia w mechanizmie krwotoku śródczaszkowego. Do badania zakwalifikowano wszystkich 41 pacjentów z rozpoznaniem APL leczonych w Polsce w analizowanym okresie. W I-szym okresie (2005-2015) stosowano jedynie chemioterapię i ATRA, zaś w okresie II-gim (2015-2018) 3 chorych (z grupy wysokiego ryzyka) otrzymało chemioterapię indukcyjną z ATRA i ATO, a 5 pacjentów o ryzyku standardowym otrzymało ATRA i ATO bez chemioterapii. W całej grupie zaobserwowano bardzo dobre wyniki leczenia z 5-letnim prawdopodobieństwem przeżycia OS, EFS i RFS odpowiednio $0,819 \pm 0,069$, $0,831 \pm 0,063$ i $0,961 \pm 0,037$. Zaobserwowano cztery wczesne zgony, które wystąpiły tylko u pacjentów z okresu I. Wariantową postać APL stwierdzono u jednego pacjenta (leczonego z powodzeniem chemioterapią z ATRA) oraz złożoną translokację u jednego pacjenta (był to jedyny pacjent z nawrotem choroby). Dodatkowe aberracje chromosomowe stwierdzono u 26% pacjentów, zaś mutację FLT3-ITD wykryto u 44% pacjentów; tym niemniej żadna z ww. zmian nie wpłynęła na rokowanie. Jest to ciekawa obserwacja, która nie do końca znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie. Może to wynikać ze stosunkowo małej liczby pacjentów w badaniu, jak zresztą słusznie uważa sama autorka. Należy przy tym podkreślić, że wyniki leczenia polskich pacjentów są zbliżone do wyników uzyskanych przez zagraniczne grupy badawcze. Zgodnie z oczekiwaniami główną przyczyną zgonów były zaburzenia krzepnięcia we wczesnym stadium choroby. Godny podkreślenia jest jednak fakt, iż w ostatnich latach odnotowano spadek liczby wczesnych zgonów (po roku 2011 nie zaobserwowano już żadnego zgonu). Wydaje się to wynikać z wprowadzenia ATRA do protokołu terapeutycznego oraz rosnącego doświadczenia ośrodków w leczeniu tych pacjentów. Nowy protokół leczniczy z zastosowaniem ATO i ATRA ze zredukowaną chemioterapią lub nawet bez chemioterapii wprowadzony w roku 2015 wydaje się być bezpieczny i skuteczny.



Wreszcie trzecia publikacja (Czogała M, Pawińska-Wąsikowska K, Książek T, Sikorska-Fic B, Matysiak M, Skalska-Sadowska J, Wachowiak J, Rodziewicz-Konarska A, Chybicka A, Muszyńska-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 - o IF=3,418) koncentruje się na problemie retrospektywnej analizy wyników leczenia i cech genetycznych ostrej białaczki szpikowej (AML) u dzieci z zespołem Downa w Polsce w latach 2005-2019. Jak wiadomo, dzieci z zespołem Downa (DS) mają znacząco zwiększone ryzyko zachorowania na AML w porównaniu z resztą populacji (nawet 150-krotnie). Ponadto białaczka szpikowa u dzieci z DS (ML-DS) charakteryzuje się kilkoma unikalnymi cechami. U około 50% pacjentów rozpoznanie stawiane jest w pierwszym roku życia, a tylko u 1-2% w wieku czterech lub więcej lat. U dzieci z DS obserwuje się też wysoką częstość występowania fenotypu ostrej białaczki megakariocytowej (AMKL), co jest z kolei rzadkością w AML bez DS. Dzieci z DS doskonale odpowiadają na leczenie, jednak równocześnie mają zwiększone ryzyko toksyczności związanej z terapią. Retrospektywna praca dr Małgorzaty Czogały udowadnia to w bardzo przekonujący sposób. Do badania włączono wszystkich 54 pacjentów z ML-DS zarejestrowanych w bazie danych Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) w analizowanym okresie. Trzydzieści czworo dzieci było leczonych zgodnie z protokołem AML-BFM 2004 (grupa I), zaś 20 pacjentów wg protokołu ML-DS 2006 (grupa II). Protokół AML-BFM 2004 zakładał redukcję dawek antracyklin oraz leczenia dokanałowego w porównaniu do pacjentów, u których nie występował zespół Downa. W kolejnym protokole (ML-DS 2006) zastosowano dalszą redukcję leczenia (pominięto etopozydu w ostatnim cyklu chemioterapii i zrezygnowano z leczenia podtrzymującego). Zaobserwowano pewną poprawę w zakresie wyników przeżyć między dwoma grupami w zakresie OS i EFS (odpowiednie wartości wyniosły $0,79 \pm 0,07$ vs. $0,95 \pm 0,05$, $p=0,14$ i $0,76 \pm 0,07$ vs. $0,95 \pm 0,05$, $p=0,12$), aczkolwiek nie była ona istotna statystycznie. Choć wszystkie zgony były spowodowane toksycznościami związanymi z leczeniem, to w drugim okresie



odnotowano zmniejszenie śmiertelności zależnej od terapii (z 20% do 5%, co odpowiada wynikom światowym. Jedyne nawrót w całej opisaną grupie pacjentów wystąpił u chorego z grupy I. W badanej grupie, w przeciwieństwie do piśmiennictwa, nie stwierdzono obecności istotnych statystycznie czynników prognostycznych, co jak zauważa sama autorka może wynikać z małej liczby pacjentów lub z niedoskonałości zastosowanych metod badań molekularnych, a także z faktu, iż były one dostępne dopiero od roku 2015. Badanie potwierdziło jednak dobitnie, że protokoły o obniżonej intensywności leczenia są bardzo skuteczne u pacjentów z ML-DS i gwarantują wyższą przeżywalność poprzez ograniczenie toksyczności, na które dzieci z zespołem Downa są szczególnie narażone.

W podsumowaniu osiągnięcia habilitacyjnego dr Małgorzaty Czogały pragnę stwierdzić, że ostra białaczka szpikowa (AML) jest heterogenną chorobą rozrostową szpiku kostnego, która stanowi około 15% wszystkich białaczek u dzieci. Jak udowodniła habilitantka, 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 niemieckiej grupy BFM (Berlin-Frankfurt-Munster). Wprowadzanie kolejnych protokołów terapeutycznych modyfikowanych w oparciu o doświadczenia współpracujących z PPGLBC grup międzynarodowych przyczyniło się do znacznej poprawy rokowania w AML u dzieci. Badania dr med. Małgorzaty Czogały czytelnie to dokumentują i są częścią tego wspaniałego dokonania, które zostało niegdyś zapoczątkowane przez generację nieżyjących już hematologów dziecięcych, takich jak prof. Janina Jaworska, prof. Urszula Radwańska czy prof. Jerzy Armata. Znaleźli oni jednak godnego następcę w osobie dr med. Małgorzaty Czogały. Jej publikacje wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego obejmują bowiem analizę wyników leczenia AML u dzieci w Polsce w ciągu ostatnich 40 lat z uwzględnieniem szczególnych podtypów tej choroby, takich jak białaczka szpikowa u dzieci z zespołem Downa oraz ostra białaczka promielocytowa. Ponieważ ostra białaczka szpikowa u dzieci jest chorobą bardzo rzadką, w ciągu roku stwierdzanych jest tylko około 50 nowych zachorowań w



całym kraju, co dla realizacji celów badawczych wymusza współpracę międzyośrodkową, jak i międzynarodową. Dlatego tak kluczowe było powołanie w latach 80-tych Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Od początku wprowadzania ujednoczonych protokołów terapeutycznych dla dziecięcej AML w Polsce Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej IP UJCM koordynowała te działania. Zajmowała się przy tym 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. Należy podkreślić, iż dr med. Małgorzata Czogała, mimo stosunkowo młodego wieku, aktualnie wspólnie z profesorem Szymonem Skoczniem koordynuje całość leczenia ostrej białaczki szpikowej AML u dzieci w Polsce, a podejmowane przez nią działania przyczyniły się istotnie do ogromnej poprawy wyników leczenia AML u dzieci w Polsce.

Pozostała działalność naukowa habilitantki

Osiągnięcia naukowe dr med. Małgorzaty Czogały wiążą się z jej zaangażowaniem hematoonkologię dziecięcą, przy czym kamieniem milowym było uzyskanie przez nią doktoratu, kiedy to gwałtownie wzrosła aktywność naukowa habilitantki.

Łącznie opublikowała ona w czasopismach polskojęzycznych 10 prac oryginalnych, 4 – poglądowe i 3 kazuistyczne, natomiast w czasopismach zagranicznych – 16 prac oryginalnych i 2 kazuistyczne. We wcześniejszym okresie opublikowała ona tylko jedną pracę naukową w czasopiśmie o IF=1,678, podczas gdy w drugim okresie opublikowała 13 prac o skumulowanym IF aż 68,918. Łączny współczynnik oddziaływania wszystkich prac habilitantki jest bardzo znaczny i wynosi 84.007, przy czym należy podkreślić, iż 7 prac opublikowano w czasopismach z I kwartyła. Z kolei liczba cytowań (z pominięciem autocytowań) publikacji dr Czogały wynosi 138, zaś odpowiadający jej indeks Hirscha jest równy 7, co dokumentuje wydruk z analizy bibliometrycznej dokonanej przez UCMJ w Krakowie.

W ramach swoich aktywności naukowych habilitantka była też redaktorem gościnnym wydań specjalnych w dwóch czasopismach typu open access:



- „Acute toxicities and late effects of childhood cancer treatment” - *Frontiers in Pediatrics* (IF 2,6, Q1)

- "Pediatric Neuro-oncology: Challenges and Opportunities" - *Children* (IF 2,4, Q2).

Początkowo pani dr Czogała zajmowała się problemami diabetologicznymi i gastroenterologicznymi, czego owocem były 4 publikacje opublikowane w czasopismach polskojęzycznych. Ponieważ nie są one istotne dla jej dorobku i zasadniczych zainteresowań naukowych, pozwolę sobie je pominąć.

W swoich pozostałych publikacjach dr med. Małgorzata Czogała zajmowała się głównie problemem ostrej białaczki szpikowej, ale także problemem monitorowania leczenia L-asparaginazą u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, jak również leczeniem limfohistiocytozy zespołu hemofagocytarnego oraz mięsaka granulocytarnego, jak i pewnych aspektów opieki hospicyjnej nad dziećmi z chorobą nowotworową. Siedem z tych prac napisano jeszcze przed doktoratem, natomiast wszystkie najważniejsze prace habilitantki powstały już po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Zwraca też uwagę fakt, że w zakresie publikacji w czasopismach z listy JCR ogromną większość stanowiły prace oryginalne. Oprócz prac krajowych, było to łącznie 12 prac opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, które opublikowano w poniższych czasopismach:

- *Cancers* (IF 5,2) - 4 prace
- *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* (IF 1,2) - 4 prace
- *Journal of Clinical Medicine* (IF 3,9) - 2 prace
- *Medicina* (IF 2,6) - 1 praca
- *Genes* (IF 3,5) - 1 praca

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



1. "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).
2. "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)

Pierwsza z tych prac zawierała retrospektywną analizę danych dzieci z wtórną białaczką szpikową (AML-pCT) leczonych w Polsce w latach 2005- 2020. Najczęstszymi nowotworami pierwotnymi, na tle których powstała AML-pCT, były ostra białaczka limfoblastyczna i guzy mózgu. Habilitantka zaobserwowała znaczną poprawę wyników leczenia 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). Wyniki w II okresie były porównywalne z wynikami osiąganymi w AML de novo. 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.

Z kolei celem drugiej ww. pracy była analiza wyników leczenia i charakterystyka AML z FLT3-ITD u dzieci. Jak wiadomo, gen kinazy tyrozynowej 3 typu FMS (FLT3) zmutowany u 10-15% dzieci z ostrą białaczką szpikową (AML) wiąże się z gorszym rokowaniem. Retrospektywnie przeanalizowano ogólnopolską pediatryczną bazę danych AML z lat 2005-2022. FLT3-ITD stwierdzono u 54/497 (10,7%) pacjentów, u których stosowano 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 WTI 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, $p=0,036$). Habilitantka na podstawie swoich badań wysnuła cenny klinicznie wniosek, iż inhibitory SCT i FLT3 mają korzystny wpływ na rokowanie w dziecięcej AML z FLT3-ITD, co, mimo iż wymaga potwierdzenia, daje nadzieję na poprawę wyników leczenia dzieci z AML z FLT3-ITD.

Z kolei owocem rozbudowanej współpracy dr Małgorzaty Czogały z międzynarodowymi grupami badawczymi zajmującymi się ostrą białaczką szpikową u dzieci (w tym przede wszystkim z międzynarodową grupą badawczą AML-BFM [Berlin-Frankfurt-Munster] Study Group z siedzibą w Universitätsklinikum w Essen) było jej współautorstwo w poniższych publikacjach:

1. Borg Hammer Anne Sofie, Juul-Dam Kristian Lovvik, Damgaard Sandahl Julie, Abrahamsson Jonas, Czogała Małgorzata, Delabesse Emmanuelle, Haltrich Iren, Jahnukainen Kirsi, Kolb E. Anders, Kovacs Gabor, Leverger Guy, Locatelli Franco, Masetti Riccardo, Noren-Nystrom Ulrika, Raimondi Susana C., Rasche Mareike, Reinhardt Dirk, Taki Tomohiko, Tomizawa Daisuke, Zeller Bemward, Hasle Henrik, Kjeldsen Eigil „Hypodiploidy has Unfavorable Impact on Survival in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: An I-BFM Study Group



collaboration" (Blood Advances 2022, Online First 2022-11-04, IF=7.5; czasopismo z I Kwartyła (wg IF): Q1).

- Noort Sanne, Zimmermann Maitin, Reinhardt Dirk, Cuccuini Wendy, Pigazzi Martina, Smith Jenny, Ries Rhonda E., Alonzo Todd A., Hirsch Betsy, Tomizawa Daisuke, Locatelli Franco, Gruber Tanja A., Raimondi Susana, Sonneveld Edwin, Cheuk Daniel K., Dworzak Michael, Stary Jan, Abrahamsson Jonas, Arad-Cohen Nira, Czogała Małgorzata, De Moerloose Barbara, Hasie Henrik, Meshinchi Soheil, van den Heuvel-Eibrink Marry, Zwaan C. Michel. Prognostic impact of t(1 6;21)(p11;q22) and t(1 6;21)(q24;q22) in pediatric AML: a retrospective study by the 1-BFM Study Group. Blood 2018: Vol. 132, nr 15, s. 1548-1592. IF=16,562 – czasopismo z I Kwartyła (wg IF): Q1.

Oddzielna grupa prac dotyczyła analizy mutacji oraz polimorfizmów genowych w białaczkach i ich roli prognostycznej:

- Ćwiklińska Magdalena, Czogała Małgorzata, Kwiecińska Kinga, Madetko-Talowska Anna, Szafarz Małgorzata, Pawińska Katarzyna, Wieczorek Aleksandra, Klekawka Tomasz, Rej Magdalena, Stępień Konrad, Halubiec Przemysław, Łazarczyk Agnieszka, Miklusiak Karol, Bik-Multanowski Mirosław, Balwierz Walentyna, Skoczeń Szymon. „Polymorphisms of SLC19A1 80 G>A, MTHFR 677 C>T, and Tandem TS Repeats Influence Pharmacokinetics, Acute Liver Toxicity, and Vomiting in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With High Doses of Methotrexate”, Frontiers in Pediatrics 2020 : Vol. 8, art. 307. IF=3,418 (Kwartył (wg IF): Q1).
- Książek Teofila, Czogała Małgorzata, Kaczówka Przemysław, Sadowska Beata, Pawińska-Wąsikowska Katarzyna, Bik-Multanowski Mirosław, Sikorska-Fic Barbara, Matysiak Michał, Skalska-Sadowska Jolanta, Wachowiak Jacek, Rodziewicz-Konarska Anna, Chybicka Alicja, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Krawczuk-Rybak Maryna, Grabowski



Dominik, Kowalczyk Jerzy, Maciejka-Kembłowska Lucyna, Adamkiewicz- Drożyńska Elżbieta, Młynarski Wojciech, Tomaszewska Renata, Szczepański Tomasz, Pohorecka Joanna, Karolczyk Grażyna, Mizia-Malarz Agnieszka, Myćko Katarzyna, Badowska Wanda, Zielezińska Karolina, Urański Tomasz, Karpińska-Derda Irena, Woszczyk Mariola, Ciebiera Małgorzata, Lejman Monika, Skoczeń Szymon, Balwierz Walentyna „High Frequency of Fusion Gene Transcript Resulting From t(10;11)(p12;q23) Translocation in Pediatric Acute Myeloid Leukemia in Poland », *Frontiers in Pediatrics* 2020 : Vol. 8, id. a1t. 278. IF=3,418 (Kwartyl wg IF): Q1).

Inna wartościowa praca dotyczyła przeszczepiania komórek pnia jako metody leczniczej: Czogała Wojciech, Czogała Małgorzata, Kwiecińska Kinga, Bik-Multanowski Mirosław, Tomasik Przemysław, Hałubiec Przemysław, Łazarczyk Agnieszka, Mikłusiak Karol, Skoczeń Szymon. The Expression of Genes Related to Lipid Metabolism and Metabolic Disorders in Children before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation - A Prospective Observational Study. *Cancers* 2021 : Vol. 13, nr 14, id. art. 3614. IF=6,575 (Kwartyl wg IF: Q1).

Dzięki swojej współpracy z 16 klinikami onkologii dziecięcej w Polsce dr Czogała ma na swoim koncie nie tylko znaczące publikacje, ale i liczne prezentacje na konferencjach naukowych w liczbie 37 (z czego 25 po doktoracie). W ramach tej współpracy brała ona udział w licznych spotkaniach grup roboczych oraz polskich i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Aktualnie habilitantka kontynuuje aktywną współpracę międzynarodową zajmując się wdrażaniem 2 projektów dotyczących AML u dzieci we współpracy z międzynarodową fundacją EuPAL (European Pediatric Acute Leukemia), co zaznaczyłem już wcześniej:

1. EuPAL Data Commons", który dotyczy współdzielenia retrospektywnych zanonimizowanych danych pacjentów pediatrycznych z



AML i jest prowadzony z udziałem następujących krajów: Niemcy, Austria, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Islandia, Włochy, Litwa, Łotwa, Norwegia, Polska, Portugalia, Hiszpania i Szwecja.

2. „Rejestr nawrotowej i odpornej na leczenie AML u dzieci w celu ułatwienia dostępu pacjentów do innowacyjnych badań klinicznych - EuPAL 2021", który ma ułatwić kwalifikację dzieci z oporną na leczenie lub nawrotową AML do badań klinicznych wczesnych faz z zastosowaniem terapii celowanych. Dodatkowo Rejestr EuPAL 2021 będzie udostępniać informacje o trwających badaniach klinicznych lekarzom prowadzącym, pacjentom i rodzicom, co pomoże usprawnić rekrutację pacjentów do badań klinicznych wczesnej fazy.

Poza tematyką ostrej białaczki szpikowej habilitantka zajmowała się zagadnieniem monitorowania leczenia L-asparaginazą, co stanowiło niejako wprost kontynuację tematu jej pracy doktorskiej. Była też kierownikiem wielośrodkowego 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" zrealizowanego w ramach PPGLBC we współpracy z Kliniką Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Kliniką Pediatrii, Hematologii i Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Dr med. Małgorzata Czogała brała również udział w koordynacji monitorowania leczenia L-asparaginazą u dzieci w Polsce. Badania te zaowocowały 4 oryginalnymi publikacjami, w tym:

1. Czogała Małgorzata, Balwierz Walentyna, Sztefko Krystyna, Rogatko Iwona. 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: Vol. 2014, art. no. 945860, s. 1-6. Formerly *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. IF: 1,579.



2. Czogała Małgorzata, Sztefko Krystyna, Rogatko Iwona, Balwierz Walentyna. Analysis of the influence of decrease of L-asparaginase activity and hypersensitivity reaction on the treatment outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Postępy Nauk Medycznych* 2014: T. 27, nr 4, s. 231-237. MEiN: 6.000.
3. Czogała Małgorzata, Balwierz Walentyna, Sztefko Krystyna, Rogatko Iwona. Antithrombin III as the Indicator of L-Asparaginase Activity in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2017 : Vol. 39, nr 2, s. 114-120. IF: 1,060.
4. Czogała Małgorzata, Rogatko Iwona, Pawińska-Wąsikowska Katarzyna, Czogała Wojciech, Bal Wioletta, Ciebiera Małgorzata, Chaber Radosław, Chodała-Grzywacz Agnieszka, Karolczyk Grażyna, Sztefko Krystyna, Balwierz Walentyna, Skoczeń Szymon. „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: Vol. 26, nr 4, s. 282-288. IF=1,8.

W ww. pracach habilitantka zwróciła uwagę między innymi na możliwość zastosowania pomiarów stężenia amoniaku oraz aktywności antytrombiny III w pośredniej ocenie aktywności L-asparaginazy. Przeanalizowała też częstość występowania cichej inaktywacji i reakcji alergicznej na asparaginazę oraz jej wpływ na wyniki leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną nie stwierdzając istotnych różnic w uzyskanych wynikach leczenia pomiędzy grupami pacjentów z alergią i bez alergii lub cichej inaktywacji ASP. Stale powtarzana kontrola i ewentualne przejście na inne preparaty ASP po reakcji alergicznej lub cichej inaktywacji, pozwoliły na uzyskanie poziomów terapeutycznych leku u prawie wszystkich pacjentów.



Była także 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 czwarta z ww. publikacji w czasopiśmie *Contemporary Oncology*, 2022. Oprócz tego dr Czogała, na podstawie swojego doświadczenia, współuczestniczyła w opracowaniu i opublikowaniu wytycznych dotyczących leczenia l-asparaginazą:

1. Zalewska-Szewczyk Beata, Maciejka-Kembłowska Lucyna, Czogała Małgorzata, Balwierz Walentyna, Szczepański Tomasz, Kowalczyk Jerzy R., Młynarski Wojciech. 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.
2. Zalewska-Szewczyk Beata, Maciejka-Kembłowska Lucyna, Czogała Małgorzata, Adamkiewicz-Drożyńska Elżbieta, Balwierz Walentyna, Derwich Katarzyna, Kazanowska Bernarda, Kowalczyk Jerzy R., Matysiak Michał, Styczyński Jan, Szczepański Tomasz, Ociepa Tomasz, Urasiński Tomasz, Młynarski Wojciech. 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. MEiN: 20.000.

Inne publikacje dr Małgorzaty Czogały dotyczyły powikłań infekcyjnych leczenia przeciwnowotworowego (4 publikacje), limfohistocytozy hemofagocytarnej (5 publikacji), medycyny hospicyjnej (2 publikacje), a także pojedyncze prace w zakresie problemów związanych z guzami litymi, jak np. roli amplifikacji N-myc w neuroblastoma (*Contemporary Oncology* 2018, 22,



223-28), opisu rzadkiego przypadku RMS czy roli USG oraz biopsji w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy (Frontiers in Endocrinology, 2023).

W ramach współpracy ośrodków onkologii dziecięcej w Polsce habilitantka raportuje również 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:

1. „Charakterystyka kliniczna dzieci z limfohistiocytozą hemofagocytańską” (Przegląd Pediatriczny 2022) oraz
2. "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).

Podsumowanie

Zgodnie z artykułem 219 ust. 2 i 3 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. Ustaw 2020.0.574) stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr med. Małgorzaty Czogała spełnia wymagane ustawowo kryteria przyznania stopnia naukowego doktora habilitowanego medycyny, ponieważ jej osiągnięcie naukowe postaci cyklu powiązanych tematycznie publikacji naukowych stanowi znaczny wkład w rozwój hematoonkologii dziecięcej, a aktywność naukowa habilitantki ma istotny charakter i była realizowana we współpracy międzynarodowej. Jestem też głęboko przekonany, iż po dr med. Małgorzacie Czogała można się spodziewać dalszego rozwoju naukowego, jak i klinicznego. Udowadnia to gwałtowny rozwój jej kariery po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Z obiektywizmu recenzenta muszę zauważyć niezbyt wysoki wskaźnik cytowań oraz indeks H prac habilitantki. Jak sądzę jednak, w dużej mierze wynikają one z opublikowania najistotniejszej i najbardziej wartościowej części



jej prac w ostatnim okresie (lata 2020-2023), wskutek czego publikacje te mogły się jeszcze nie utrwalić dostatecznie w obiegu wydawniczym.

Podsumowując uważam, iż zarówno całość dorobku naukowego, jak i zgłoszone osiągnięcie naukowe dr med. Małgorzaty Czogały pod nazwą „Charakterystyka kliniczna oraz postęp w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dzieci w Polsce w ciągu ostatnich czterdziestu lat” uprawniają ją w pełni do starania się o stopień naukowy doktora habilitowanego nauk medycznych, jak i odpowiadają ustawowym wymogom w tym zakresie.

Prof. dr hab. med. Piotr Czauderna,
Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego