

OCENA
OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH I AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ
DR N. MED. TOMASZA CZERWA

W związku z wnioskiem o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna, sporządzona na podstawie decyzji Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów z dnia 11 lutego 2019 r. o powołaniu na Recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Tomasza Czerwa wszczętego 31 października 2018 r. w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.

1. Podstawowe informacje biograficzne, w tym posiadane dyplomy oraz stopnie naukowe i informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

Dr n. med. Tomasz Czerw urodził się 14 lipca 1975 r. w Oświęcimiu. Naukę w szkole podstawowej i Liceum Ogólnokształcącym odbył w Oświęcimiu. W latach 1994-2000 studiował na Wydziale Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach. W czasie studiów brał czynny udział w pracach studenckiego koła naukowego przy Klinice Pneumonologii ŚAM w Katowicach. Przygotowane prace prezentował na uczelnianych konferencjach STN w kraju i za granicą. W 1999 r. został Laureatem Międzynarodowej Konferencji dla Studentów Akademii Medycznej i Młodych Lekarzy we Lwowie. Tytuł lekarza uzyskał 8 lipca 2000 r.

Habilitant ukończył także studia podyplomowe (2000-2001) w zakresie „Zarządzanie w ochronie zdrowia” w Kolegium Zarządzania Akademii Ekonomicznej im. Karola Adamieckiego w Katowicach.

W kwietniu 2007 r. uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego ŚAM w Katowicach na podstawie rozprawy doktorskiej pt: „Czynniki wpływające na odległe wyniki allotransplantacji komórek hematopoetycznych od dawców niespokrewnionych”.

Habilitant w dniu 4 grudnia 2007 r. uzyskał tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, a 13 maja 2011 r. - tytuł specjalisty w zakresie transplantologii klinicznej.

Staż podyplomowy odbył w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym nr 1 w Tychach (2000-2001). W okresie od 01.04.2002 do 30.04.2011 był zatrudniony w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (ŚUM) w Katowicach, najpierw na stanowisku młodszego asystenta (1.04.2002-31.12.2007), a następnie starszego asystenta (01.01.2008-30.04.2011).

Od 2 maja 2011 r. jest zatrudniony w Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii- Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach, początkowo na stanowisku starszego asystenta, od 1 listopada 2013 r. na stanowisku pracownika naukowego-asystenta, a od 13 stycznia 2016 r. i nadal na stanowisku adiunkta.

W celu podniesienia kompetencji zawodowych Habilitant odbył krajowe i zagraniczne staże, w tym staż dotyczący transplantacji komórek krwiotwórczych w Instytucie Hematologii i Onkologii w Bolonii we Włoszech (maj 2015).

Dr n. med. Tomasz Czerw w dniu 23 października 2018 r. skierował do Centralnej Komisji do Spraw Stopni Naukowych i Tytułu Naukowego wnioski o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie biologia medyczna, wskazując, jako jednostkę naukową do przeprowadzenia postępowania Centrum Onkologii –Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Wraz z wnioskiem Habilitant przedłożył do oceny dokumenty zgodnie z wymogami formalnymi określonymi w rozporządzeniach Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1.09.2011 r. i 22.09.2011 r. – art. 16 ust. 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (dz. U. nr 65, poź. 595 ze zmianami). Postępowanie habilitacyjne dr n. med. Tomasza Czerwa w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna zostało wszczęte (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 20 września 2018 r. w sprawie dziedzin nauki i dyscyplin naukowych oraz dyscyplin artystycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne) w dniu 31 października 2018 r. na podstawie osiągnięcia naukowego w formie cyklu 5 publikacji naukowych w temacie: „Określenie czynników prognostycznych u chorych na ostre białaczki poddanych autologicznej lub allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych z uwzględnieniem rodzaju protokołu przygotowania do przeszczepienia, składu komórkowego materiału przeszczepowego oraz leczenia wspomagającego”.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe, zatytułowane „Określenie czynników prognostycznych u chorych na ostre białaczki poddanych autologicznej lub allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych z uwzględnieniem rodzaju protokołu przygotowania do przeszczepienia, składu komórkowego materiału przeszczepowego oraz leczenia wspomagającego” składa się cykl 5 monotematycznych następujących prac:

1. Czerw T, Labopin M, Giebel S, Socie G, Volin L, Fegueux N, Maszi T, Blaise D, Chaganti S, Cornelissen JJ, Passweg J, Maertens J, Itala-Remes M, Wu D, Mohty M, Nagler A: Antithymocyte globulin improves survival free from relapse and graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with Philadelphia-negative acute

- lymphoblastic leukemia: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer* 2018; 124(12):2523-2533. Doi: 10.1002/cncr.31354. [Impact Factor 6,537; KBN/MNiSW 40].
2. Gorin NC, Labopin M, Czerw T, Pabst T, Blaise D, Dumas PY, Nemet D, Arcese W, Trisolini SM, Wu D, Huynh A, Zuckerman T, Meijer E, Cagiran S, Cornelissen J, Houhou M, Polge E, Mohty M, Nagler A: Autologous stem cell transplantation for adult acute myelocytic leukemia in first remission-Better outcomes after busulfan and melphalan compared with busulfan and cyclophosphamide: a retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Cancer* 2017; 123(5): 824-831. Doi: 10.1002/cncr.30400. [Impact | Impact Factor 6,537; KBN/MNiSW 40].
 3. Czerw T, Labopin M, Schmid C, Cornelissen JJ, Chevallier P, Blasise D, Kuball J, Vigouroux S, Garban F, Lioure B., Fegueux N, Clement L, Sandstedt A, Maertens J, Guillermin G, Bordessoule D, Mohty M, Nagler A: High CD3+ and CD34+ peripheral blood stem cell grafts content is associated with increased risk of graft-versus-host disease without beneficial effect on disease control after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation from matched unrelated donors for acute myeloid leukemia – an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Oncotarget* 2016; 7(19): 27255-66. Doi: 10.18632/oncotarget.8463. [Impact Factor 5.168; KBN/MNiSW 35].
 4. Czerw T, Labopin M, Gorin NC, Giebel S, Blaise D, Dumas PY, Foa R, Attal M, Schaap N, Michallet M, Bonmati C, Veelken H, Mohty M: Use of G-CSF to hasten neutrophil recovery after auto-SCT for AML is not associated with increased relapse incidence: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(7): 950-954. Doi: 10.1038/bmt.2014.64. [Impact Factor 3,570; KBN/MNiSW 30].
 5. Czerw T, Labopin M, Gorin NC, Giebel S, Blaise D, Meloni G, Pigneux A, Bosi A, Veelken J, Ferrara F, Schaap N, Lemoli RM, Cornelissen JJ, Beohou E, Nagler A, Mohty M: Long-term follow-up of patients with acute myeloid leukemia surviving and free of disease recurrence for at least 2 years after autologous stem cell transplantation: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2016; 122(12): 1880-7. Doi: 10.1002/cncr.29990. [Impact Factor 6,072; KBN/MNiSW 40].

Celem cyklu prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe było określenie czynników prognostycznych w odniesieniu do rodzaju kondycjonowania, składu komórkowego materiału przeszczepowego oraz leczenia wspomagającego. Realizacja powyższego celu była możliwa dzięki międzynarodowej współpracy Habilitanta w ramach Europejskiego Stowarzyszenia ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (ang. European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Jednym z ważniejszych zadań ośrodków zrzeszonych w EBMT jest raportowanie wszystkich

wykonanych procedur transplantacji komórek krwiotwórczych oraz ich odległych wyników. Powstała w ten sposób baza pozwoliła na wykorzystanie danych klinicznych do celów naukowych. Cykl pięciu przedstawionych badań (spośród których cztery były zaprojektowane przez Habilitanta, a w jednej dr T. Czerw jest współprojektantem) zostały zrealizowane w ramach Grupy Roboczej ds. Ostrych Białaczek EBMT (ang. Acute Leukemia Working Party of the EBMT).

Publikacja nr 1.

Celem pracy była retrospektywna analiza wpływu globulin antytymocytarnych (ATG) na wyniki allo-HSCT u dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) bez obecności chromosomu Filadelfia. Analizie poddano 924 pacjentów z ALL, u których wykonano allo-HSCT w pierwszej remisji całkowitej (CR) w latach 2007-2016. ATG zastosowano w 97 (20%) przypadkach spośród 494 przeszczepień od zgodnego w układzie HLA rodzeństwa i 307 (71%) spośród 430 transplantacji od zgodnych w układzie HLA dawców niespokrewnionych.

Zastosowanie ATG łączyło się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia ostrej i przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. – graft versus host disease, GVHD) oraz zgonów nie związanych z nawrotem białaczki (ang. – non-relapse mortality, NRM) niezależnie od rodzaju dawcy. Nie stwierdzono istotnego wpływu ATG na prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (overall survival, OS) i przeżycia wolnego od wznowy białaczki (leukemia free survival, LFS).

Wnioski i potencjalne zastosowanie kliniczne:

- „Pacjenci z ALL bez obecności chromosomu Filadelfia leczeni z zastosowaniem allo-HSCT odnoszą korzyści z dodania ATG do leczenia kondycjonującego pod względem przeżycia wolnego od GVHD i nawrotu choroby
- Pomimo tego, że zastosowanie ATG nie wiąże się z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia, znacznie zmniejsza częstość występowania ostrej i przewlekłej GVHD, a także prawdopodobieństwo NRM, co stanowi istotną korzyść kliniczną
- Wyniki analizy, pomimo ich retrospektywnego charakteru, przy braku dostępnych danych prospektywnych, stanowią ważną pomoc w podejmowaniu decyzji przy planowaniu wykorzystania ATG w tej grupie pacjentów
- Konieczne są dalsze badania w celu określenia optymalnego dawkowania i czasu podania ATG, aby osiągnąć maksymalną korzyść wynikającą ze zmniejszenia chorobowości i śmiertelności związanej z GVHD, przy jednoczesnym uniknięciu zwiększonego ryzyka nawrotu choroby”.

Publikacja nr 2

Auto-HSCT pozostaje obecnie opcją terapeutyczną dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). Celem badania było retrospektywne porównanie dwóch megachemioterapii BUMel z BUCY jako leczenia kondycjonującego przed auto-HSCT u chorych dorosłych z AML w remisji

całkowitej z wykorzystaniem bazy danych EBMT. Do analizy włączono 853 pacjentów, którzy w okresie 2005-2013 mieli wykonaną auto-HSCT w CR1, w tym 257 miało chemioterapię BUMEL, a 596 BUCY. Pacjenci, u których wykonano auto-HSCT po kondycjonowaniu chemioterapią BUMEL charakteryzowali się lepszym rokowaniem w porównaniu do tych, którzy otrzymali BUCY. Mieli większe prawdopodobieństwo LFS i OS). Nie stwierdzono natomiast różnicy w odniesieniu do NRM.

Wnioski i potencjalne zastosowanie kliniczne:

- „U pacjentów z AML, w pierwszej remisji choroby, którzy poddawani są leczeniu z użyciem auto-HSCT, zastosowanie protokołu przygotowującego BUMEL, jest związane z lepszymi wynikami w porównaniu z przygotowaniem BUCY,
- Dotyczy to także chorych, u których auto-HSCT wykonano w stadium remisji molekularnej AML,
- Wyniki tej analizy, w obliczu braku dostępnych danych prospektywnych, wskazują na to, że schemat leczenia BUMEL przed auto-HSCT powinien być terapią pierwszego wyboru”.

Publikacja nr 3

Celem pracy była analiza wpływu liczby przeszczepionych komórek CD3+ i CD34+ na wyniki allo-HSCT poprzedzonej przygotowaniem o zredukowanej intensywności (RIC) w homogennej populacji chorych – 203 dorosłych pacjentów z AML w CR1 z allo-HSCT od dawców niespokrewnionych w pełni zgodnych (10/10 alleli). W analizie jednoczynnikowej wykazano, że pacjenci, którym przeszczepiono komórki CD3+ i CD34+ w liczbie powyżej wartości trzeciego kwartyła (odpowiednio: $> 347 \times 10^6/\text{kg}$ i $8,25 \times 10^6/\text{kg}$) rozwijali częściej aGVHD. Natomiast nie stwierdzono związku między składem komórkowym materiału przeszczepowego a ryzykiem NRM, nawrotami AML, częstością cGVHD i OS.

Wnioski i potencjalne zastosowanie kliniczne:

- „Wyniki wskazują na fakt, że częstość występowania najcięższych postaci ostrej GVHD po RIC allo-HSCT, która nadal stanowi główną przyczynę zachorowalności i śmiertelności po transplantacji, jest związana ze składem komórkowym materiału przeszczepowego, w szczególności koreluje z większą liczbą przeszczepionych komórek CD3+ i CD34+
- Materiał przeszczepowy może być poddany modyfikacji, polegającej na ograniczeniu jego komórkowości. Ocena zawartości komórek CD3+ i CD34+ w preparacie i jej ewentualna redukcja może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich postaci ostrej GVHD i potencjalnie wpłynąć na poprawę wyników transplantacji”.

Publikacja nr 4

Celem pracy była ocena wpływu zastosowania G-CSF na wyniki auto-HSCT u pacjentów z AML w oparciu o analizę retrospektywną dużej liczby pacjentów z rejestru EBMT. Do badania włączono 2093 pacjentów z AML w CR1, którzy mieli wykonane auto-HSCT w latach 1994-2010. U 972 chorych

stosowano G-CSF. Źródłem krwiotwórczych komórek macierzystych dla 454 (22%) pacjentów był szpik kostny, a dla 1693 – krew obwodowa (78%). Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu zastosowania G-CSF w odniesieniu do częstości nawrotów AML i w odniesieniu do LFS. Wśród biorców zarówno BM-auto-HSCT, jak i PB-auto-HSCT, podawanie G-CSF wiązało się z istotnie statystycznie krótszym czasem do uzyskania wszczepu. Jednakże nie zaobserwowano znaczącego wpływu stosowania G-CSF w odniesieniu do NRM.

Wnioski i potencjalne zastosowania kliniczne:

- „W ogólnej populacji pacjentów z AML, zastosowanie G-CSF po auto HSCT w celu skrócenia okresu do uzyskania wszczepu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem nawrotu białaczki i może być uznane za bezpieczne,
- Dotyczy to zarówno szpiku kostnego, jak i krwi obwodowej jako źródła krwiotwórczych komórek macierzystych, a także obu ocenianych schematów kondycjonowania (opartych na chemioterapii oraz na radioterapii z wykorzystaniem TBI),
- Jest to pierwsze badanie koncentrujące się na tej kwestii, biorąc pod uwagę dużą, jednorodną populację pacjentów, a przedstawione wnioski mogą mieć zastosowanie w praktyce klinicznej,
- Należy jednak wspomnieć, że nie można wykluczyć indywidualnej podatności na G-CSF związanej z biologią komórek białaczkowych. Przyszłe badania powinny uwzględniać ekspresję poszczególnych typów i z form receptorów dla G-CSF”.

Publikacja nr 5

Celem pracy było przedstawienie po raz pierwszy odległych wyników oraz scharakteryzowanie czynników wpływających na nie w grupie chorych na AML poddanych auto-HSCT, którzy przeżyli bez nawrotu choroby co najmniej 2 lata po transplantacji. Analizą objęto 3567 dorosłych chorych z AML, u których wykonano auto-HSCT w pierwszej (86%) lub w drugiej (14%) całkowitej remisji w latach 1990-2008. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,9 lat. Opracowanie to jest jak dotąd największym dostępnym w literaturze badaniem dotyczącym poruszanej tematyki. Według wyników retrospektywnych analiz opartych na dużych rejestrach, nawroty dotyczą około 45% pacjentów z AML leczonych z użyciem auto-HSCT w remisji choroby. Większość tych zdarzeń występuje wcześniej i poprzednio uważano, że ryzyko nawrotu po 2 latach jest marginalne. Obecne badanie wykazało, że ryzyko nawrotu AML jest jednak wysokie, bo wynosi 16% i stanowi nadal główną przyczynę niepowodzenia terapii. Większa częstość nawrotów AML i zmniejszenie ryzyka LFS związana była ze stosowaniem przeszczepień z krwi obwodowej może odzwierciedlać większe prawdopodobieństwo kontaminacji tego materiału przeszczepowego komórkami białaczkowymi.

Wnioski i potencjalne zastosowanie kliniczne:

- „Późne nawroty pozostają głównym problemem klinicznym u chorych na AML po auto HSCT,

- Wskazuje to na potrzebę systematycznego i długoterminowego monitorowania stanu remisji w praktyce klinicznej,
- Może również sugerować wskazania do stosowania metod prewencji wystąpienia nawrotu po przeszczepieniu, takich jak leczenie podtrzymujące, np. z użyciem leków hypometylujących lub inhibitorów szlaków sygnałowych,
- Wybór źródła pozyskania krwiotwórczych komórek macierzystych (szpik kostny zamiast krwi obwodowej) może potencjalnie przyczynić się do zmniejszenia częstości nawrotów,
- Kierunki dalszych badań powinny obejmować ocenę minimalnej choroby resztkowej w czasie pobierania komórek macierzystych, aby zapobiec zanieczyszczeniu materiału przeszczepowego, a także poszukiwanie nowych strategii zapobiegania nawrotom po transplantacji”.

Podsumowanie dorobku głównego

Prace wykazane jako osiągnięcie naukowe ukazały się w latach 2014-2018. W 4 pracach, dr n. med. Tomasz Czerw jest pierwszym autorem z wkładem pracy własnej wynoszącym 70%. W jednym artykule z wkładem pracy własnej wynoszącym 30%, udział Habilitanta polegał na współudziale w zaprojektowaniu badania i sporządzeniu jego synopsy. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopiśmie zagranicznym z IF 3.570-6.537 i punktacją MNiSW 30-40. Sumaryczny IF wynosi 27.884, a punktacja MNiSW – 185 punktów.

Przedmiotem badań przedstawionych w publikacji pierwszej oraz drugiej był protokół przygotowania do przeszczepienia. W pierwszej została określona rola globulin antytymocytarnych, stosowanych jako element leczenia przygotowującego przed allo-HSCT, w odniesieniu do prawdopodobieństwa przeżycia bez objawów GVHD i nawrotu białaczki u chorych z ALL. Tematyką drugiego było porównanie dwóch wysokodawkowanych protokołów leczenia przygotowującego (busulfanu skojarzonego z cyklofosfamidem i busulfanu w skojarzeniu z melfalanem) przed auto-HSCT u chorych z AML pod kątem skuteczności oraz toksyczności. Kolejna praca (publikacja nr 3) dotyczyła określenia wpływu liczby przeszczepionych komórek CD3+ oraz CD 34+ na wyniki allo-HSCT u chorych na AML w oparciu o homogeną pod względem rodzaju choroby i procedury transplantacyjnej grupę chorych. Celem czwartej pracy było określenie wpływu zastosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) po auto-HSCT, stosowanego w celu skrócenia okresu neutropenii na ryzyko nawrotu AML. Ryzyko to mogłoby wynikać z interakcji z receptorem dla G-CSF na blastach białaczkowych. W piątej publikacji przedstawiono odległe wyniki oraz scharakteryzowano czynniki na nie wpływające w grupie chorych na AML podanych auto-HSCT, którzy przeżyli bez nawrotu białaczki co najmniej 2 lata po transplantacji.

Reasumując, należy stwierdzić, że przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe dr n. med. Tomasza Czerwa stanowią o jego znaczącym wkładzie w rozwój transplantologii w chorobach układu krwiotwórczego u osób dorosłych.

3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Pozostały dorobek naukowy Habilitanta po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych w 2007 roku, poza pracami stanowiącymi cykl składający się na osiągnięcie naukowe, obejmuje 21 opublikowanych prac pełnotekstowych, w tym: 18 prac oryginalnych, 3 prace poglądowe. łączny IF tych publikacji wynosi 55.227, a wskaźnik MNiSW - 471. Ponadto Habilitant jest współautorem 103 doniesień zjazdowych opublikowanych w formie streszczeń, przedstawianych na 82 międzynarodowych oraz 21 krajowych konferencjach w formie prezentacji ustnych lub plakatowych. W 13 doniesieniach zjazdowych Habilitant jest pierwszym autorem. Podczas zjazdów i kongresów naukowych dr T. Czerw dziewięciokrotnie wygłosił referaty na międzynarodowych i krajowych konferencjach, a w formie plakatów przedstawił 15 innych doniesień.

W okresie przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora wskaźniki oceny dorobku naukowego dr T. Czerwa przedstawiały się następująco: IF – 0.0, a MNiSW – 31.

Jak wynika z analizy bibliometrycznej publikacji, sporządzonej przez Centrum Onkologii-Institutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w dniu 16.10.2018 r., prace, których współautorem jest dr n. med. T. Czerw były cytowane 141 razy, a wskaźnik Hirscha wynosi 7 (wg bazy Web of Science).

A. Udział w projektach badawczych

W latach 2012-2018 Habilitant brał udział w następujących projektach naukowych:

- jako Kierownik dwóch akademickich badań naukowych:
 - "Intrabone Transplantation of Allogenic Peripheral Blood Stem Cells in Patients with Myeloid and Lymphoid Malignancies". Registered in www.clinicaltrials.gov as #NCT017228389. Badanie akademickie w ramach Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii-Institutu im. Marii-Curie, Oddziału w Gliwicach. realizacja od 2012 i nadal
 - "Randomized Trial of G-CSF Alone Versus Intermediate-dose Ara-C Plus G-CSF Mobilization in Multiple Myeloma Patients". Registered in www.clinicaltrials.gov as #NCT01908621. Badanie akademickie w ramach Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii-Institutu im. Marii-Curie, Oddziału w Gliwicach, Realizacja w latach 2013-2018

- jako współwykonawca 3 akademickich badaniach naukowych
 - Total Marrow Irradiation and High-dose Melphalan for Double Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma". Registered in www.clinicaltrials.gov as # NCT01665014 – projekt w ramach Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii oraz Zakładu Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach. Realizacja od 2012 i nadal
 - Randomized Trial of G-CSF Alone Versus Intermediate-dose Ara-C Plus G-CSF Mobilization in Hodgkin's Lymphoma or Non-Hodgkin's Lymphoma". Registered in www.clinicaltrials.gov as #NCT02722733 –projekt w ramach Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach. Od 2016 r. i nadal.
 - "Impact of DMSO Concentrations on Hematopoietic Recovery After Autologous HSC Transplantation. (DMSOconc3)". Registered in www.clinicaltrials.gov as #NCT02452099 – projekt w ramach Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii- Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach. Realizacja w latach 2015-2017.

B. Publikacje nie wchodzące w skład cyklu prac przedstawionych w osiągnięciu dotyczyły następujących zagadnień:

- Optymalizacja protokołu chemomobilizacji komórek krwiotwórczych z zastosowaniem pośrednich dawek arabinozydu cytozyny u chorych na szpiczaka plazmocytowego oraz chłoniaki nieziarnicze.
- Ocena skuteczności i bezpieczeństwa doszpikowej drogi transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej.
- Ocena klinicznych i biologicznych czynników wpływających na wyniki transplantacji komórek krwiotwórczych w oparciu o analizy jednośrodkowe.
- Poprawa wyników transplantacji komórek krwiotwórczych u chorych na chłoniaki.
- Optymalizacja leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych.
- Doskonalenie procedury krioprezervacji i przechowywania komórek krwiotwórczych do autotransplantacji.

Działalność naukowa Habilitanta skupia się w głównej mierze na tematyce transplantacji komórek i dotyczy oceny czynników wpływających na wyniki transplantacji i poprawy wyników uzyskiwanych po transplantacji. Swoje cele naukowo-badawcze obecnie realizuje w ramach pracy w Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach. Ponadto od 2002 r. bierze aktywny udział w pracach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), obecnie jako członek zarządu grupy oraz skarbnik. Od 2013 r. kieruje pracami Sekcji ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. W ramach międzynarodowej współpracy naukowej od 2012 r. bierze udział w pracach Grupy Roboczej ds. Ostrej Białaczki EBMT (Acute Leukemia Working Party of the EBMT). Od 2018 r. jest wiceprzewodniczącym grupy roboczej ds. Nowotworów mieloproliferacyjnych Filadelfia ujemnych w ramach Grupy Roboczej ds. Przewlekłych Nowotworów Krwi EBMT (Chronic Malignancies Working Party of the EBMT).

C. Uzyskane nagrody

Habilitant w latach 2013-2014 dwukrotnie uzyskał dyplomy uznania

- Dyplom uznania za wzorowe zaangażowanie w działalność Instytutu, wykraczające poza obowiązki pracownicze w Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Dyrekcja Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii-Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach. Gliwice, grudzień 2013 r.
- Dyplom uznania za istotny wkład w rozwój programu allogenicznego transplantacji komórek krwiotwórczych oraz wyróżniającą się aktywność naukową. Dyrekcja Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach. Gliwice, grudzień 2014 r.

4. Ocena dorobku dydaktycznego

1) zajęcia ze studentami

- W latach 2002-2011 prowadzenie zajęć dydaktycznych (seminaria, ćwiczenia) ze studentami polskimi i anglojęzycznymi Wydziału Lekarskiego ŚUM w Katowicach w czasie pracy w Klinice Hematologii i Transplantacji.
- Od 2012 r. i nadal prowadzenie wykładów dla studentów kierunku analityki medycznej

Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu ŚUM w Katowicach.

2) opieka naukowa nad doktorantami:

- Promotor pomocniczy pracy doktorskiej (2013-2014) – 1 doktorantka.

3) od 2012 r. i nadal opieka nad lekarzami odbywającymi staże w Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej Curie (Oddział w Gliwicach) odbywających staż w ramach specjalizacji z Interny

4) od 2012 r. i nadal Kierownik specjalizacji 3 lekarzy w zakresie transplantologii klinicznej w Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej Curie (Oddział w Gliwicach).

5. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

Dr Tomasz Czerw jest członkiem kilku towarzystw naukowych, takich jak:

- Od 2002 r. i nadal członek Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.
- Od 2002 r. i nadal członkostwo oraz aktywny udział w pracach polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). Obecnie członek zarządu tej Grupy i skarbnik.
- Od 2011 r. i nadal Członek Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku.
- Od 2013 r. i nadal członek Polskiej Pediatrycznej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). Obecnie kieruje pracami Sekcji ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych.
- Od 2002 i nadal członek Europejskiej Grupy ds. Transplantacji Krwi i Szpiku (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), w tym:
 - od 2012 r. aktywny udział w pracach Acute Leukemia Working Party of the EBMT (Grupy Roboczej ds. Ostrej Białaczki EBMT),
 - Od 2018 r. wiceprzewodniczący sekcji ds. nowotworów mieloproliferacyjnych Filadelfia ujemnych w ramach Chronic Malignancies Working Party of the EBMT (Grupy Roboczej ds. Przewlekłych Nowotworów Krwi EBMT),

6. Udział w organizacji międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

- Członek komitetu organizacyjnego XXI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Wisła 8-10.09.2005.
- Od 2013 r. członek komitetu organizacyjnego odbywających się dwa razy w roku w Polsce konferencji Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG).

- Członek komitetu organizacyjnego (kierujący pracami Sekcji ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych) odbywających się dwa razy w roku w Polsce konferencji Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG).
- Członek komitetu organizacyjnego Symposium of Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation & The Business Meeting of the Leukemia Working Party, 18-19 November 2011, Warsaw, Poland.
- Członek komitetu organizacyjnego Acute Leukemia Working Party Scientific Meeting & Educational Symposium, 16-17 November 2018 Cracow, Poland

7. Podsumowanie

Po zapoznaniu się z osiągnięciem naukowym i pozostałym dorobkiem naukowym oraz działalnością dydaktyczną i organizacyjną dr n. med. Tomasza Czerwa pragnę stwierdzić, że:

- 1) osiągnięcie naukowe w postaci cyklu 5 publikacji dotyczących różnych aspektów przeszczepienia komórek krwiotwórczych stanowi znaczący wkład Habilitanta w rozwój transplantologii dotyczącej chorób nowotworowych układu krwiotwórczego.
- 2) Habilitant wykazuje bardzo dużą aktywność naukową.
- 3) Habilitant posiada znaczący dorobek dydaktyczny i organizacyjny.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione przez dr med. Tomasza Czerwa wyniki badań naukowych w cyklu prac w temacie: „Określenie czynników prognostycznych u chorych na ostre białaczki poddanych autologicznej lub allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych z uwzględnieniem rodzaju protokołu przygotowania do przeszczepienia, składu komórkowego materiału przeszczepowego oraz leczenia wspomagającego”, przyczynią się do dalszego rozwoju transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych w ostrych białaczkach u chorych dorosłych.

Habilitant wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego, jak również większość pozostałych prac opublikował w ciągu ostatnich 5 lat, a ponadto w tym samym czasie zaangażował się, w realizację kilku projektów badawczych, co świadczy o tym, że w ostatnich latach wykazuje bardzo dużą aktywność naukową w reprezentowanej przez siebie dziedzinie naukowej.

Oceniając dorobek naukowy dr n. med. Tomasza Czerwa, należy podkreślić jego ogromną konsekwencję w rozwoju badań dotyczących różnych aspektów przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych zarówno autologicznych, jak i allogenicznych.

W cyklu 5 prac składających się na osiągnięcie naukowe Habilitant podjął różnorodne aspekty badawcze ważnego i jak dotąd ciągle nie w pełni poznanego zagadnienia jakim jest transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych u pacjentów chorych na ostre białaczki. We wszystkich pracach cyklu w sposób świadczący o dużej dojrzałości naukowej Habilitanta, został jasno określony cel, odpowiednio dobrane, metody badawcze, które pozwoliły uzyskać interesujące, oryginalne wyniki wnoszące istotny postęp w zakresie transplantologii u osób dorosłych. Na podkreślenie zasługuje umiejętność właściwej analizy i przedstawiania wyników badań oraz prowadzenia dyskusji i formułowania wyważonych wniosków. Pięć prac składających się na osiągnięcie naukowe zostało opublikowanych w ciągu 5 ostatnich lat (w okresie 2014-2018), a zatem po nadaniu habilitantowi stopnia naukowego doktora nauk medycznych w 2007 r. Habilitant jest pierwszym autorem w 4 z 5 prac składających się na osiągnięcie naukowe. Wszystkie prace, ukazały się w czasopismach naukowych z IF. Zwraca uwagę międzynarodowa współpraca w ramach Europejskiego Stowarzyszenia Przeszczepienia Krwi i Szpiku, co umożliwiło Habilitantowi wykorzystanie wielu danych klinicznych, zgromadzonych w bazie EBMT, dotyczących licznej rzeszy przeszczepionych pacjentów i przeprowadzenie retrospektywnie pionierskich analiz. Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie praktycznych wniosków, które mogą być w przyszłości również podstawą do zaplanowania prospektywnych badań klinicznych.

Przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych jest uznaną metodą leczenia nowotworów układu krwiotwórczego. Zastosowanie odpowiedniej terapii indukcyjnej w ostrych białaczkach u chorych dorosłych pozwala na uzyskanie remisji całkowitej u około 60-90% chorych. U większości tych pacjentów, aby zapobiec wznowie choroby i uzyskać pełne wyleczenie, konieczne jest zastosowanie megaterapii i HSCT. Obecnie decyzja co do potrzeby i rodzaju wykonanej procedury przeszczepowej podejmowana jest w zależności od oceny ryzyka wznowy choroby. Grupy ryzyka określa się na podstawie wstępnej charakterystyki cytogenetycznej i molekularnej komórek białaczkowych oraz odpowiedzi na stosowane leczenie standardowe, w tym ocenę stanu remisji choroby ocenianej w oparciu o poziom minimalnej choroby resztkowej (MRD). Obecnie ostre białaczki stanowią najczęstsze wskazanie do wykonania allo-HSCT. W przypadku procedur auto-HSCT odsetek ten wynosił w ostatnich latach od kilku do kilkunastu procent. Warunkiem powodzenia transplantacji jest z jednej strony zapobieżenie wznowie białaczki poprzez eradykację resztkowego klonu białaczkowego, z drugiej strony uniknięcie zagrażających życiu powikłań związanych z samą procedurą przeszczepową. W ostatnim dwudziestoleciu odnotowuje się znaczącą poprawę wyników HSCT. Poprawa ta jest spowodowana coraz lepszym doborem dawców w zakresie układu HLA oraz optymalizacją procedury transplantacyjnej poprzez udoskonalenie protokołów leczenia przygotowującego do przeszczepienia (tzw. kondycjonowania) oraz postępowania wspomagającego.

Jednakże ciągle, pomimo tak intensywnego skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego i terapii wspomagającej, występuje zarówno stosunkowo dużo nawrotów białaczek, jak i zgonów spowodowanych powikłaniami zastosowanego leczenia. Istnieje potrzeba dalszej optymalizacji stosowanych procedur przeszczepowych. Warunkiem dalszej poprawy wyników leczenia konieczna jest identyfikacja czynników wpływających na wyniki HSCT z uwzględnieniem różnic tej procedury, obserwowanych w skali międzynarodowej, jak i pomiędzy poszczególnymi ośrodkami.

Dlatego uważam, że wybrany przez Habilitanta temat pracy habilitacyjnej jest w pełni uzasadniony i ważny z punktu widzenia klinicysty. Stąd już sam fakt podjęcia przez dr n. med. Tomasza Czerwa opracowania tego ważnego, trudnego i ciągle niewystarczająco poznanego zagadnienia, nie tylko w naszym kraju, ale również w świecie, oceniam bardzo wysoko. Doświadczenia i wiedza zdobyta przez Habilitanta powinny być inspiracją do kontynuowania badań w podjętym temacie.

W związku z powyższym stwierdzam, że dr n. med. Tomasz Czerw spełnia wszystkie wymagania określone w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r., które powinny spełniać osoby ubiegające się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna i zwracam się do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Institutu im. Marii Skłodowskiej-Curie z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Tomasza Czerwa do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Kraków, 26 kwietnia 2019 r.



Prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej

Instytut Pediatrii