

**ZAŁĄCZNIK NR 3**

## **AUTOREFERAT**

**Do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego**

***Dr n. med. Jacek Toporski***

**Center of Allogeneic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy - CAST,  
Karolinska University Hospital, Sztokholm, Szwecja**

Sztokholm 2021

# Spis treści

<b>1. IMIĘ I NAZWISKO .....</b>	<b>3</b>
<b>2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ. ....</b>	<b>3</b>
<b>3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH LUB ARTYSTYCZNYCH.....</b>	<b>4</b>
<b>4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY. ....</b>	<b>5</b>
4.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO .....	5
4.2. WYKAZ PUBLIKACJI BĘDĄCYCH PODSTAWĄ DO SFORMUŁOWANIA WNIOSKU O NADANIE TYTUŁU DOKTORA HABILITOWANEGO W DZIEDZINIE MEDYCyny .....	5
4.3. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO PRAC I OSIĄGNIĘTYCH TYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA.....	8
4.3.1. Wprowadzenie i uzasadnienie celu badań.....	8
4.3.2. Cel i zakres badań .....	10
4.3.3. Omówienie uzyskanych wyników badań .....	10
4.3.4. Podsumowanie .....	19
4.3.5. Zastosowanie praktyczne i dalsze plany badawcze .....	20
<b>5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ. ....</b>	<b>21</b>
5.1. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH.....	21
5.1.1. Transplantacje haploidentycznych komórek krwiotwórczych.....	22
5.1.1.1. Prace oryginalne (13).....	23
5.1.1.2. Doniesienia zjazdowe (30).....	25
5.1.2. Transplantacje allogeniczných komórek krwiotwórczych u dzieci z ostrą białaczką, w szczególności ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL).....	29
5.1.2.1. Prace oryginalne (7).....	30
5.1.2.2. Doniesienia zjazdowe (12).....	32
5.1.3. Powikłania po transplantacyjne.....	34
5.1.3.1. Prace oryginalne (21).....	35
5.1.3.2. Doniesienia zjazdowe (25).....	39
5.1.4. Transplantacje autologicznych komórek krwiotwórczych .....	42
5.1.4.1. Prace oryginalne (12).....	43
5.1.4.2. Doniesienia zjazdowe (16).....	45
5.1.5. Immunoterapia, terapia genowa i terapia komórkowa CAR-T – genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T .....	47
5.1.5.1. Prace oryginalne (5).....	48
5.1.5.2. Doniesienia zjazdowe (7).....	49
<b>6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ. ....</b>	<b>52</b>
6.1. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA .....	52
6.2. DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA .....	54
6.3. CZŁONKOWSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH .....	54
6.4. RECENZENT PUBLIKACJI W CZASOPISMACH MIĘDZYNARODOWYCH .....	55
6.5. RECENZJE I UDZIAŁ KOMISJACH EGZAMINACYJNYCH PRZEWODÓW DOKTORSKICH.....	55
6.6. UDZIAŁ W MIĘDZYNARODOWYCH INSTYTUCJACH AKREDYTACYJNYCH .....	55
6.7. NAGRODY I ODZNACZENIA .....	55
6.8. CZŁONKOSTWO W KOMISJACH OCENIAJĄCYCH PROJEKTY BADAWCZE .....	56
6.9. STAŻE W ZAGRANICZNYCH I KRAJOWYCH OŚRODKACH NAUKOWYCH LUB AKADEMICKICH.....	56
6.10. KURSY .....	57
<b>7. OPRÓCZ KWESTII WYMIENIONYCH W PKT. 1-6, WNIOSKODAWCA MOŻE PODAĆ INNE INFORMACJE, WAŻNE Z JEGO PUNKTU WIDZENIA, DOTYCZĄCE JEGO KARIERY ZAWODOWEJ. ....</b>	<b>57</b>

1. Imię i nazwisko

**Jacek Toporski**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

**1986** dyplom lekarza medycyny, Wydział Lekarski Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Dyplom nr L. 11982/15148

**1989** dyplom specjalisty I° w zakresie chorób wewnętrznych, Wydział Zdrowia Urzędu Wojewódzkiego we Wrocławiu. Dyplom nr 1115/1989

**1995** uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Dyplom nr 37/1995.

Tytuł rozprawy doktorskiej:

*"Opracowanie metody pobierania komórek progenitorowych układu krwiotwórczego z krwi obwodowej i szpiku kostnego do przeszczepiania autologicznego u dzieci".*

Promotor: prof. dr. hab. Janina Bogusławska-Jaworska.

Recenzenci:

Prof. dr. hab. Sabina Kotlarek-Haus,

Prof. dr. hab. Wiesław Wiktor Jędrzejczak.

**1995** dyplom specjalisty I° w zakresie pediatrii, Wydział Zdrowia Urzędu Wojewódzkiego we Wrocławiu. Dyplom nr 2389/1995

**1998** dyplom specjalisty II° w zakresie pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa. Dyplom nr 27760/23/1/1998

**2003** Dyplom specjalisty w zakresie hematologii i onkologii dziecięcej, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi. Dyplom nr 0755/ 2003.2/30

- 2004** Dyplom specjalisty w zakresie transplantologii klinicznej, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi. Dyplom nr 0761/2003.2/50
- 2004** uznanie dyplomu lekarza i specjalizacji w zakresie pediatrii w Szwecji
- 2010** uznanie dyplomu lekarza i specjalizacji w zakresie onkologii dziecięcej w Danii
- 2013** dyplom specjalizacji w zakresie onkologii dziecięcej w Szwecji

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

- 1986 – 1991** asystent, Oddział Immunoterapii i Transplantacji Szpiku, Szpital im. K. Dłuskiego, Wrocław
- 1986 – 1991** asystent, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda, Laboratorium Immunologii Klinicznej, Wrocław
- 1991 – 1995** studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu.
- 1995 – 2004** asystent, a następnie adiunkt w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu.
- 2004 – 2007** asystent, Lund Strategic Research Center for Stem Cell Biology and Cell Therapy, Lund, Szwecja
- 2004 – 2010** starszy asystent (överläkare), Oddział Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund, Szwecja
- 2010 – 2016** ordynator (överläkare), kierownik Oddział Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund (Skåne University Hospital), Szwecja
- 2016 – 2019** Kierownik Kliniki Pediatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Lund (Skåne University Hospital), Szwecja
- Od 11.2019** ordynator (överläkare), Oddział Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund, (Skåne University Hospital), Szwecja
- Od 10.2020** ordynator (överläkare), Oddział Terapii Komórkowej i Allogenicznych Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, (Center of Allogeneic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy - CAST), Karolinska University Hospital, Sztokholm, Szwecja

#### 4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

##### 4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Cykl publikacji pt.: „**Transplantacja komórek krwiotwórczych od dawców rodzinnych częściowo zgodnych w układzie HLA u dzieci**”

Podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego jest cykl powiązanych tematycznie publikacji naukowych w dziedzinie: nauki medyczne i nauki o zdrowiu, dyscyplinie: nauki medyczne, opublikowanych w latach 2000-2020. Przedstawiany do oceny cykl publikacji składa się z 5 oryginalnych prac pełnotekstowych o łącznej wartości bibliometrycznej **IF = 18,147** oraz punktacji **MNiSW = 247** punktów.

Wymienione prace powstały w latach 2009 – 2020, po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. W 3 pracach jestem pierwszym autorem w 2 jestem ostatnim autorem. Dwie publikacje powstały we współpracy z ośrodkiem transplantacji szpiku w Tybindze, Niemcy.

##### 4.2. Wykaz publikacji będących podstawą do sformułowania wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie medycyny

###### **Publikacja nr 1:**

**Toporski J, Garkavij M, Tennvall J, Ora I, Gleisner KS, Dykes JH, Lenhoff S, Juliusson G, Scheduling S, Turkiewicz D, Békássy AN. High-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine with haploidentical stem cell transplantation and posttransplant immunotherapy in children with relapsed/refractory neuroblastoma.** Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Sep; 15(9): 1077-85. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.05.007>.

###### **Praca oryginalna**

**IF: 3.149; Pkt. MNiSW/KBN: 32.000**

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na zebraniu i analizie aktualnego stanu wiedzy na temat transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych u dzieci z opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym, opracowaniu koncepcji leczenia, rekrutacji i prowadzeniu pacjentów w okresie przed i po transplantacji, zebraniu i analizie danych klinicznych, przygotowaniu manuskryptu i edycji manuskryptu do druku, polemice z recenzentami. Praca została wykonana w ramach grantu Swedish Childhood Cancer Foundation, Grant No. 05/047, Stockholm, Sweden (współautor i wykonawca) oraz w ramach grantu „Avtal om Läkarutbildning och*

*Forskning (ALF -Governmental Public Health Grant) na the Medical Faculty of Lund University, and Region Skåne, Lund, Sweden (autor i główny wykonawca).*

### **Publikacja nr 2:**

Pronk CJ, Turkiewicz D, Vult von Steyern K, Ehinger M, Dykes J, **Toporski J.** **Transplantation of Haploidentical TcRa $\beta$ -Depleted Hematopoietic Cells Allows for Optimal Timing and Sustained Correction of the Metabolic Defect in Children with Infantile Osteopetrosis.** J Bone Miner Res. 2017 Jan; 32(1):82-85.  
<https://doi.org/10.1002/jbmr.2921>

**Praca oryginalna**

**IF: 6.314; Pkt. MNiSW/KBN: 40.000**

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na opracowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat rezultatów transplantacji komórek krwiotórczych w leczeniu osteopetrozy, rekrutacji pacjentów, wyborze rodzaju transplantacji i opracowaniu strategii leczenia, nadzorze klinicznym nad przeszczepionymi pacjentami, współudziale w zredagowaniu i akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu.*

### **Publikacja nr 3:**

Illhardt T\*, **Toporski J\***, Feuchtinger T, Turkiewicz D, Teltschik HM, Ebinger M, Schwarze CP, Holzer U, Lode HN, Albert MH, Gruhn B, Urban C, Dykes JH, Teuffel O, Schumm M, Handgretinger R, Lang P. **Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma.** Biol Blood Marrow Transplant. 2018 May;24(5):1005-1012. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.805>.

**Praca oryginalna**

**IF: 3.599; Pkt. MNiSW/KBN: 35.000**

\* pierwsze autorstwo współdzielone (T.I. and J.T. contributed equally)

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaktualizowaniu stanu wiedzy na temat transplantacji allogenicznych w tym haploidentycznych w leczeniu dzieci z opornym leczenie nerwiakiem zarodkowym, opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badania, przygotowaniu protokołu leczniczego, rejestracji badania na platformie clinicaltrials.gov (NCT00790413, główny wykonawca), klinicznej opiece nad leczonymi pacjentami, zebraniu i analizie materiału klinicznego, zainicjowaniu i koordynacji międzyośrodkowej współpracy, współudziale w pisaniu, redagowaniu i akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu.*

#### **Publikacja nr 4:**

**Toporski J, Król L, Dykes J, Håkansson Y, Pronk C, Turkiewicz D. The combination of clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide shows limited efficacy as a bridge to transplant for children with refractory acute leukemia: results of a monitored prospective study.** *Pediatr Hematol Oncol.* 2020 Nov 5:1-11.

<https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1838012>.

#### **Praca oryginalna**

**IF<sub>2019</sub>: 1.232; Pkt. MNiSW/KBN: 40.000**

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaprojektowaniu prospektywnego badania klinicznego (clinical trial) „Zastosowanie opartej na klofarabinie indukcji remisji z następowym przeszczepieniem haploidentycznych komórek krwiotwórczych u dzieci z oporną na leczenie ostrą białaczką” (Clofarabine based remission induction followed by haploidentical stem cell transplantation in children with refractory hematological malignancies), zarejestrowaniu badania na platformie Europejskiego Rejestru Badań Klinicznych, EudraCT numer: 2009-012437-30, zarejestrowaniu badania na platformie clinicaltrials.com, numer NCT01025778, klinicznej opiece nad leczonymi pacjentami, zebraniu i analizie danych klinicznych, opracowaniu i napisaniu wstępnej wersji manuskryptu i w zredagowaniu ostatecznej jego wersji, polemice z recenzentami.*

#### **Publikacja nr 5:**

**Holzer U, Döring M, Eichholz T, Ebinger M, Queudeville M, Turkiewicz D, Schwarz K, Handgretinger R, Lang P, Toporski J. Matched versus Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Treatment Options for Primary Immunodeficiencies in Children.**

*Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Sep 20: S1083-8791(20)30576-0.

<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.09.010>.

#### **Praca oryginalna**

**IF<sub>2019</sub>: 3.853; Pkt. MNiSW/KBN: 100.000**

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaktualizowaniu stanu wiedzy na temat transplantacji haploidentycznych w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, przygotowaniu zindywidualizowanej strategii leczenia w zależności od rodzaju niedoboru odporności, klinicznej opiece nad pacjentami, zebraniu i analizie materiału klinicznego, zainicjowaniu i koordynacji międzyośrodkowej współpracy, współudziale w pisaniu, redagowaniu i akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu.*

#### 4.3. Omówienie celu naukowego/artystycznego prac i osiągniętych tych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

##### 4.3.1. Wprowadzenie i uzasadnienie celu badań

Od początku mojej kariery zawodowej i naukowej głównym moim zainteresowaniem jest przeszczepianie komórek krwiotwórczych. Początkowe lata to aktywna praca w organizowaniu dwóch pionierskich oddziałów przeszczepiania szpiku we Wrocławiu oraz intensywne poznawanie złożonej natury i biologii procesów towarzyszących tym zabiegom.

Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych oznacza przeszczepienie komórek pobranych od dawcy. Początkowo przeszczepiano szpik kostny i stąd w potocznym obiegu funkcjonuje zwyczajowa nazwa „przeszczepienie szpiku”. Jednak z czasem stwierdzono, że komórki krwiotwórcze zdolne do rekonstrukcji krwiotworzenia znajdują się również we krwi obwodowej i we krwi pępowinowej – dlatego nazwa „przeszczepianie szpiku” została zastąpiona przez określenie „transplantacja komórek krwiotwórczych”. Ciągłe obowiązuje zasada, że dawca komórek krwiotwórczych powinien być jak najbardziej zgodny genetycznie z pacjentem. Najlepszym dawcą, przynajmniej w klasycznych wskazaniach do transplantacji, jest zgodny dawca rodzinny (brat lub siostra). Liczba pacjentów, którzy mają zgodnego dawcę rodzinnego jest ograniczona i waha się w granicach 20 – 25 % a obecny model rodziny posiadającej 1 – 2 dzieci powoduje zmniejszenie liczby zabiegów przeszczepienia od zgodnego dawcy rodzinnego. W przypadku braku zgodnego dawcy rodzinnego transplantacja jest w dalszym ciągu możliwa, ale w takiej sytuacji trzeba rozpocząć poszukiwanie dawcy alternatywnego. Takim dawcą alternatywnym może być zgodny dawca niespokrewniony (MUD; matched unrelated donor) lub częściowo zgodny dawca rodzinny (dawca haploidentyczny). Rejestry dawców niespokrewnionych dysponują milionami potencjalnych dawców, tym niemniej jest stosunkowo duża liczba pacjentów posiadających rzadkie warianty antygenów zgodności tkankowej oraz pacjenci z grup etnicznych dla których znalezienie dawcy jest w praktyce niemożliwe. Dla tych właśnie pacjentów alternatywą jest transplantacja od dawcy rodzinnego częściowo zgodnego w układzie HLA.

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych o dawcy rodzinnego częściowo zgodnego w układzie HLA jest szczególnym rodzajem transplantacji. Ten rodzaj transplantacji wymaga specjalnego przygotowania pacjenta w celu zminimalizowania ryzyka odrzucenia przeszczepu oraz specjalnej obróbki przeszczepianych komórek w celu zminimalizowania ryzyka



wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD; graft versus host disease). Transplantacja od dawcy rodzinnego częściowo zgodnego nazywana jest transplantacją haploidentyczną. Haplo jest tak zwanym tematem słotwórczym wywodzącym się ze starogreckiego ἁπλοῦς. Jest to pierwszy człon wyrazów złożonych i oznacza „pojedynczy”, „prosty”. Genotyp człowieka składa się z dwóch haplotypów antygenów zgodności tkankowej (HLA; human leukocyte antigens) odziedziczonych o rodziców. Określenie haploidentyczny oznacza zgodność w jednym haplocybie HLA. Biologiczni rodzice są w połowie zgodni = haploidentyczni ze swoimi dziećmi, dzieci są w połowie zgodne z rodzicami. Wynika z tego, że w praktyce każdy pacjent, ma dawcę haploidentycznego.

W latach 90-tych ubiegłego wieku dostęp do dawców niespokrewnionych był w Polsce ograniczony - częściowo z powodu braku polskiego rejestru, częściowo z powodu braku akredytacji polskich ośrodków, które w wyniku tych ograniczeń nie mogły wykonywać tego rodzaju przeszczepów. Tak więc duża część pacjentów ze wskazaniami do transplantacji nie mogła być leczona. Jednocześnie pojawiły się pierwsze doniesienia o skuteczności transplantacji haploidentycznych. W tym czasie transplantacje haploidentyczne z deplecją limfocytów T u dzieci wykonywane były w pojedynczych ośrodkach w Europie, a Klinika Transplantacji Szpiku, Hematologii i Onkologii Dziecięcej we Wrocławiu była pierwszym ośrodkiem w Polsce i jednym z pierwszych w Europie rutynowo wykonującą ten rodzaj transplantacji od roku 1998. Moje doświadczenie w tym zakresie było powodem mojej rekrutacji do Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund w roku 2004, gdzie również wdrożyłem tę metodę leczenia. Oddział ten jako pierwszy w Szwecji wykonuje od roku 2005 rutynowo transplantacje haploidentyczne u dzieci.

Są dwa rodzaje transplantacji haploidentycznych – z modyfikacją lub bez modyfikacji przeszczepu. Modyfikacja składu komórkowego przeszczepu *in vitro* ma na celu usunięcie komórek immunologicznie kompetentnych inicjujących GvHD. W tym celu z komórek pobranych od dawcy w tzw. procesie *selekcji immunomagnetycznej* izolowane są (i następnie przeszczepiane) wyłącznie macierzyste komórki krwiotwórcze wykazujące ekspresję antygenu CD34. Innym i obecnie najczęściej stosowanym sposobem modyfikacji przeszczepu jest usuwanie z przeszczepu w procesie *deplekcji immunomagnetycznej* i następnie transplantacja przeszczepu pozbawionego limfocytów T wykazujących ekspresję antygenu CD3 lub receptorów  $\alpha\beta$  (TCR  $\alpha\beta$ ).

Drugi rodzaj transplantacji haploidentycznych to przeszczepianie niemodyfikowanych komórek z poprzyszczepowym podaniem cyklofosfamidu w celu wyeliminowania alloreaktywnych limfocytów T (deplecja *in vivo* komórek kompetentnych immunologicznie)

Transplantacja haploidentycznych komórek krwiotwórczych poddanych *in vitro* immunomagnetycznej modyfikacji skutkującej usunięciem z przeszczepu alloreaktywnych limfocytów T u dzieci z białaczkami, nowotworami narządowymi lub chorobami nienowotworowymi jest przedmiotem niniejszego osiągnięcia naukowego.

#### 4.3.2. Cel i zakres badań

Celem badań zebranych w cyklu publikacji wymienionych w punkcie 4.2 będącego podstawą do sformułowania wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego było wdrożenie, zastosowanie oraz analiza wyników z uwzględnieniem toksyczności transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych poddanych immunomagnetycznej deplecji limfocytów T u dzieci ze wskazaniami nowotworowymi lub nienowotworowymi wskazaniami do przeszczepienia.

#### 4.3.3. Omówienie uzyskanych wyników badań

Pomysł wdrożenia transplantacji haploidentycznych u dzieci do praktyki klinicznej w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej we Wrocławiu zrodził się po koniec lat 90-tych i był konsekwencją dynamicznego rozwoju programu transplantacji komórek krwiotwórczych w tej klinice jak również spełniał aktualne potrzeby i kierunki rozwoju w tej dziedzinie. Wdrożenie tej metody leczenia było początkowo finansowane z grantu KBN nr 4 PO5E 088 14 którego byłem autorem i głównym wykonawcą oraz ze środków Fundacji na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową. We wstępnej fazie konieczne było zakupienie urządzenia do immunomagnetycznej selekcji komórek, wdrożenie metody selekcji komórek, kontroli jakości przeszczepianego materiału oraz ocena bezpieczeństwa i skuteczności tej procedury. Wyniki tej pracy znalazły swoje odzwierciedlenie w szeregu publikacji wchodzących w skład mojego dorobku naukowego. Były one punktem wyjścia do rutynowego zastosowania transplantacji haploidentycznej w praktyce klinicznej i zainicjowały dalsze systematyczne badania przedstawione w cyklu publikacji będącym podstawą do sformułowania wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

**Praca nr 1 High-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine with haploidentical stem cell transplantation and posttransplant immunotherapy in children with relapsed/refractory neuroblastoma.**

Neuroblastoma – nerwiak zarodkowy – jest jednym z najczęściej występującym nowotworem narządowym – guzem litym – u dzieci. Możliwość skutecznego leczenia pacjentów kwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka i/lub we wznowie jest ograniczona. Dotychczasowe metody leczenia – konwencjonalna chemioterapia, megachemioterapia z przeszczepianiem autologicznych komórek krwiotwórczych skojarzona z leczeniem chirurgicznym, radioterapią, immunoterapią z użyciem przeciwciał monoklonalnych anti-GD2 nie daje zadowalających rezultatów i prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od choroby nie przekracza 50%. W tym kontekście interesująca jest hipoteza kontroli tej choroby z mechanizmie przeszczep przeciwko nowotworzeniu. Transplantacja haploidentycznych komórek krwiotwórczych jest, poprzez przeszczepienie niezgodnego z biorcą układu immunologicznego, sama w sobie, formą terapii komórkowej pozwalającą na wywołanie reakcji przeszczep przeciwko neuroblastomie. Powyższa praca to szczegółowe przedstawienie wyników leczenia pierwszej grupy pacjentów, potwierdzająca bezpieczeństwo zastosowanej metody. Jest też pierwszą publikacją przedstawiającą zastosowanie transplantacji haploidentycznej u większej grupy pacjentów z opornym na leczenie/nawracającym nerwiakiem zarodkowym. Chemio-radioterapia podawana bezpośrednio przed transplantacją miała na celu celowane leczenie przeciwnowotworowe w postaci megadawki specyficznej dla tego nowotworu metylojodobezyloguanidyny znakowanej izotopem jodu  $I^{131}$  z następową wysokodawkowaną chemioterapią składającą się z Fludarabiny, Tiotepy i Melfalanu w celu wzmocnienia efektu przeciwnowotworowego oraz jako limfodeplecja zmniejszająca ryzyko odrzucenia przeszczepu. Seroterapia przy użyciu przeciwciał monoklonalnych OKT3 miała na celu immunoablację immunokompetentnych limfocytów T biorcy i zmniejszenie ryzyka odrzucenia przeszczepu haploidentycznego. Była także formą krótkotrwałej profilaktyki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi we wczesnym okresie po zabiegu. Do deplekcji limfocytów B używano Rituximab podawany w 1 dniu po transplantacji. Przeszczepiano mobilizowane czynnikiem wzrostowym (G-CSF) haploidentyczne komórki pobrane w czasie dwóch aferez. Pierwsza afereza została poddana selekcji komórek  $CD34^{+}$  i zapewniała dawkę komórek krwiotwórczych niezbędną do odtworzenia hematopoezy. Druga afereza była poddana immunomagnetycznej deplekcji limfocytów T (w celu zmniejszenia ryzyka choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi) i zawierała, oprócz komórek  $CD34^{+}$ , szereg innych populacji komórkowych – tzw „accesory cells” – jak komórki NK, monocyty, makrofagi, które są istotne

w procesie „przyjmowania” się przeszczepu i których funkcja zmniejsza ryzyko odrzucenia przeszczepu. Kolejnym elementem zmniejszającym ryzyko powikłań około przeszczepowych było podanie komórek mesenchymalnych dawcy w dniu przeszczepu. Komórki te pobierano od dawcy 4 tygodnie przed transplantacją (aspiracja 50 ml szpiku kostnego) i następnie poddano hodowli w warunkach laboratoryjnych w celu zwiększenia ich liczby. Intencją podania MSC było ułatwienie wszczepienia (wszyscy pacjenci przeszli w czasie leczenia neuroblastoma wielolekową chemioterapię skutkującą uszkodzeniem stromy szpiku), jak również znane jest immunomodulujące działanie tych komórek i ich zastosowanie w leczeniu GvHD – w kontekście transplantacji haploidentycznej było to dodatkowe działanie mające na celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. U 4 na 5 pacjentów uzyskano trwałe przyjęcie przeszczepu. Nie odnotowano zgonów z powodu toksyczności podawanego leczenia. Trwałe wyleczenie uzyskano u dwóch z pięciu pacjentów (nota bene - pacjenci ci są w chwili obecnej dorośli i pozostają w całkowitej remisji choroby podstawowej 15 lat po zakończeniu leczenia). U wszystkich pacjentów odnotowano rekatywację endogennych wirusów (CMV, AdV) z powodu opóźnionej odnowy immunologicznej. Dodatkowa próba indukcji efektu przeszczep przeciwko neuroblastomie polegała na podaniu tzw. infuzji limfocytów dawcy (DLI) we wczesnym okresie po transplantacji. Żaden z pacjentów nie rozwinął objawów ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi przed podaniem DLI. Podanie DLI skutkowało wywołaniem łagodnych objawów ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, które albo kontrolowano włączeniem krótkotrwałej immunosupresji albo wycofały się samoistnie bez leczenia. Biorąc pod uwagę obiecujące wyniki praca ta była punktem wyjścia do dalszych badań i rekrutacji pacjentów z państw skandynawskich oraz zainicjowania współpracy międzynarodowej co zaowocowało prezentacją wyników leczenia dużej grupy dzieci z opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w kolejnej publikacji.

## **Praca nr 2 Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma.**

Niniejsza praca została zainspirowana wstępnymi wynikami opublikowanym we wcześniejszym artykule. W ramach projektu NCT00790413 zintensyfikowano rekrutację pacjentów (pacjenci ze Szwecji, Danii i Norwegii byli leczeni w jednym ośrodku w Lund) oraz nawiązano współpracę z Kliniką Onkologii Dziecięcej Tybindze. Efektem tych działań jest praca przedstawiająca wyniki przeszczepiania haploidentycznych komórek krwotwórczych poddanych deplecji limfocytów T u 26 dzieci z opornym na leczenie, zaawansowanym

nerwiakiem zarodkowym – jak dotąd największa opisana grupa pacjentów. Koncepcyjnie konstrukcja tego badania klinicznego nie uległa zmianie, jednak duża liczba włączonych w badanie pacjentów pozwoliła na szczegółową analizę wyników leczenia. W sytuacji, kiedy intensywna chemioterapia stosowana jest u pacjentów eksponowanych wcześniej na wielokrotną, długotrwałą wielolekową chemioradioterapię (a tacy pacjenci byli kwalifikowani do tego badania klinicznego) istotna jest ocena toksyczności metody. Nie stwierdzono żadnego przypadku śmiertelności okołoprzeszczepowej. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, wystąpiła szybka, prawidłowa i stabilna odnowa hematologiczna. Jeden pacjent, który odrzucił przeszczep, otrzymał jako „rescue” autologiczne komórki krwiotwórcze. Przeszczepianie poddanych T-deplecji haploidentycznych komórek krwiotwórczych niesie ze sobą zwiększone ryzyko reaktywacji patogenów wirusowych. W opisywanej grupie skumulowana częstość reaktywacji CMV i AdV wyniosła odpowiednio 25 % i 10 %, przy czym u żadnego z pacjentów nie doszło do rozwinięcia pełnoobjawowej infekcji wirusowej. Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w postaci wymagającej leczenia (aGvHD II° – IV°) obserwowana była u 11 pacjentów (aGvHD II° – 8, aGvHD III° – 3, aGvHD IV° – 0) i wszyscy odpowiedzieli na włączone leczenie immunosupresyjne. U pozostałych 15 pacjentów albo nie miało objawów aGvHD albo były ograniczone do stopnia I°. Pomimo wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, ale nie znaleziono zależności między aGvHD i nawrotem/progresją choroby. Podawanie limfocytów dawcy (DLI) nie poprawiło przeżycia. Brak związku między prawdopodobieństwem przeżycia wolnym od choroby/progresji choroby a DLI i/lub aGvHD poddaje w wątpliwość rolę haploidentycznych limfocytów T w mediowaniu efektu przeszczep przeciwko neuroblastoma. U 20 z 26 pacjentów obserwowano nawrót lub progresję choroby, u większości z nich w ciągu pierwszych 12 miesięcy od przeszczepienia. Istotnym czynnikiem rokowniczym było dobra kontrola choroby (remisja) w czasie transplantacji. Efekt przeszczep przeciw neuroblastoma może być niewystarczający, jeśli masa nowotworu jest zbyt duża przed zabiegiem, bowiem uzyskanie pełnej funkcjonalności limfocytów T wymaga czasu i zajmuje zwykle więcej niż 6 miesięcy, a liczba limfocytów w krwi obwodowej nie oznacza, że są one specyficzne w stosunku do antygenów nowotworowych. Nie udało się wykazać, że komórki NK odgrywają rolę w kontroli nowotworzenia w opisywanej grupie pacjentów. Ani dynamika odnowy komórek NK ani niezgodność między biorcą i dawcą w zakresie tzw. Killer Cell Immunoglobulin Like Receptor Mismatch (KIR mismatch) nie miała wpływu na czas do progresji/wznowy lub prawdopodobieństwo przeżycia. Przedstawiono również profil odnowy immunologicznej, co biorąc pod uwagę, ciągle relatywnie małą liczbę zabiegów transplantacji haploidentycznych u dzieci uzupełnia wiedzę o tym procesie. Biorąc pod uwagę, że do

publikowanego badania włączono pacjentów ze skrajnie zaawansowaną chorobą nowotworową, z 2 lub kolejnym nawrotem choroby, albo nigdy nie będących w remisji, ze wznową choroby po wcześniejszej megachemioterapii z autologicznym przeszczepem szpiku, to 5 letnie przeżycie wolne od zdarzeń (przy medianie obserwacji 8,1 lat) na poziomie 19 % jest wynikiem lepszym niż wcześniej publikowane dane. Wykazano, że transplantacja haploidentycznych komórek krwiotwórczych jest bezpieczną platformą do dalszych interwencji – na przykład zastosowania immunoterapii z użyciem przeciwciał monoklonalnych anty-GD2 specyficznych dla nerwiaka zarodkowego po transplantacji haploidentycznej. W chwili obecnej planowane jest takie badanie pilotażowe w ramach SIOPEN (European SIOP Neuroblastoma Group).

**Praca nr 3 Transplantation of Haploidentical TcRa $\beta$ -Depleted Hematopoietic Cells Allows for Optimal Timing and Sustained Correction of the Metabolic Defect in Children with Infantile Osteopetrosis**

Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych są szerokie i obejmują szereg nowotworów układu krwiotwórczego, niewydolności szpiku, hemoglobinopatie, niedobory odporności, niektóre rzadkie choroby. Jedną z takich rzadkich chorób genetycznych jest osteopetroza a właściwie jej autosomalna recesywna postać (malignant infantile osteopetrosis) – choroba szybko postępująca, letalna powodująca szereg zmian wielonarządowych – głuchoty, ślepoty, niewydolności szpiku, ze wszystkimi konsekwencjami, zaburzeniami kostnienia. Tę chorobę spowodowaną mutacją zaburzającą funkcję osteoklastów można wyleczyć wyłącznie przez przeszczepienie szpiku kostnego, najszybciej jak to możliwe po postawieniu rozpoznania. W sytuacji, kiedy pacjent posiada zgodnego dawcę rodzinnego jest to wykonalne, ale w przypadku kiedy takiego dawcy nie ma, to praktycznie każdy tydzień poszukiwania dawcy niespokrewnionego stwarza ryzyko progresji nieowracalnych zmian i zmniejsza szansę wyleczenia. Dlatego możliwość wykonania transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych od jednego z rodziców jest rozwiązaniem optymalnym. Jest to choroba niezwykle rzadka – w Szwecji jeden przypadek 1 na milion żywych urodzeń. W europejskim rejestrze przeszczepowym w ciągu 25 lat zarejestrowano 173 pacjentów przeszczepionych w 28 ośrodkach. Oprócz ograniczenia w dostępności dawców (pacjenci często pochodzą z mniejszości etnicznych niereprezentowanych w światowych rejestrach dawców niespokrewnionych) i presji czasu na szybkie wykonanie transplantacji pacjenci z osteopetrozą są szczególnie narażeni na częstsze występowanie ostrych i zagrażających życiu powikłań poprzyszczepowych takich jak odrzucenie przeszczepu, choroba wenookluzyjna wątroby

(VOD), a 30 % przeszczepianych pacjentów rozwija nadciśnienie płucne. W pracy przedstawiono wyniki transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych poddanych deplecji limfocytów T u dwóch pacjentów z osteopetrozą. Powoduje to, że praktycznie każda transplantacja (niezależnie od źródła komórek do zabiegu) pacjenta z osteopetrozą to transplantacja obciążona bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia komplikacji. U pierwszego pacjenta transplantację wykonano w 3 tygodnie od postawienia rozpoznania, drugi pacjent nie miał dawcy zgodnego, długotrwałe poszukiwanie dawcy niespokrewnionego nie dały rezultatu i ostatecznie został skierowany do Lund w celu wykonania transplantacji haploidentycznej. Nie obserwowano żadnych powikłań okołoprzeszczepowych, uzyskano stabilną i trwałą hematopoezę i normalizację funkcji osteoklastów. W pracy wykazano, że ten rodzaj transplantacji jest bezpieczny, skutecznie normalizuje metabolizm wapnia i mineralizację kości i co równie ważne pozwala na szybkie wykonanie zabiegu co zmniejsza ryzyko nieodwracalnych zmian spowodowanych chorobą. Transplantacja haploidentycznych komórek poddanych T deplecji jest dobrą alternatywą dla dzieci chorujących na osteopetrozę nieposiadających dawcy zgodnego w układzie HLA.

**Praca nr 4 The combination of clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide shows limited efficacy as a bridge to transplant for children with refractory acute leukemia: results of a monitored prospective study.**

Praca przedstawia wyniki projektu badawczego „Przeszczepianie haploidentycznych komórek krwiotwórczych u dzieci z oporną na leczenie ostrą białaczką”. To prospektywne badanie, którego byłem głównym wykonawcą (principal investigator) zostało zarejestrowane w rejestrze badań klinicznych clinicaltrial.gov pod numerem NCT01025778 – „Haploidentical Stem Cell Transplantation for Children With Therapy Resistant Leukemia” oraz na platformie Europejskiego Rejestru Badań Klinicznych, EudraCT numer: 2009-012437-30.

Pomimo znacznej poprawy wyników leczenia ostrych białaczek u dzieci ciągle jest grupa pacjentów, którzy albo nie odpowiadają na leczenie indukcyjne albo dochodzi do nawrotu choroby. U części pacjentów choroba nawraca po wcześniejszej transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. Prognoza w przypadku opornej lub nawracającej ostrej białaczki jest niepomyślna i jedynym leczeniem dającym szansę na wyleczenie jest wprowadzenie pacjenta w kolejną remisję z następową transplantacją komórek krwiotwórczych. Badanie planowano w czasie kiedy leczenie przy pomocy genetycznie modyfikowanych limfocytów T w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (pre-B ALL) - CAR T – nie była dostępna. Nawet teraz kiedy

można osiągnąć remisję ostrej białaczki limfoblastycznej przy pomocy terapii CAR T – to, ciągle, duża grupa pacjentów wymaga jednak transplantacji i przeszczepianie haploidentycznych jest rozwiązaniem oferującym możliwość wykonania zabiegu w optymalnym terminie bez poszukiwania/aktywowania dawcy niespokrewnionego w którym to czasie może dojść do kolejnego nawrotu choroby. Ta uwaga odnosi się, jak na razie, wyłącznie do pre-B ALL. Pacjenci z T ALL lub AML muszą otrzymać kolejne intensywne leczenie indukcyjne i transplantacja jest wskazana w przypadku osiągnięcia remisji.

Warunkiem kwalifikacji pacjenta do transplantacji była odpowiedź na leczenie indukcyjne, w tym badaniu poprzez zastosowanie kombinacji 3 cytostatyków – kłofarabiny, etoposidu i cyklofosfamidu, i w przypadku dobrej odpowiedzi na to leczenie transplantacja haploidentycznych komórek krwiotwórczych poddanych deplecji limfocytów T. Siedmiu pacjentów otrzymało leczenie indukcyjne, dwóch osiągnęło remisję i zostało poddanych haploidentycznej transplatacji. Z pozostałych 5 pacjentów - u 3 obserwowano progresję białaczki w trakcie leczenia indukcyjnego, u 2 zmodyfikowano chemioterapię i wykonano transplantację haploidentyczną. W grupie 4 pacjentów, u których wykonano transplantację u dwóch stwierdzono kolejny nawrót choroby która była przyczyną zgonu, w obu przypadkach, 6 miesięcy po przeszczepieniu. Jeden pacjent zreaktywował AdV i następnie rozwinął nadostre adenowirusowe zapalenie wątroby. Pacjent ten zmarł w remisji białaczki w przebiegu niewydolności wątroby/wielonarządowej 4 miesiące po transplantacji. Jeden pacjent żyje w ciągłej całkowitej remisji 7,5 roku po transplantacji.

W tym badaniu kryterium kwalifikacji do transplantacji było remisja morfologiczna w przypadku ALL i redukcja liczby blastów < 25 % w przypadku AML w badaniu szpiku kostnego. Trzech pacjentów AML, pre-B ALL i T-ALL nie odpowiedziało w stopniu pozwalającym na wykonanie transplantacji. W chwili obecnej pacjent z pre-B ALL byłby definitywnie kandydatem do leczenia komórkami CAR T. Dla pozostałych dwóch pacjentów nie ma skutecznej alternatywnej terapii. U 2 z 3 przeszczepionych pacjentów z pre-B ALL doszło do szybkiego nawrotu choroby. W czasie trwania tego badania klinicznego praktycznie nie było innej dostępnej terapii pozwalającej na lepszą kontrolę choroby przed transplantacją i transplantacja haploidentyczna była jedyną formą terapii komórkowej w celu indukcji ewentualnego efektu przeszczep przeciwko białaczce. Jednak zarówno opóźniona odnowa immunologiczna i niedostatecznie dobra remisja przed transplantacją skutkowałą szybkim nawrotem choroby. Ci dwaj pacjenci byłiby obecnie również pewnymi kandydatami terapii CAR T. Pacjent z sAML to dziecko z pierwotnym rozpoznaniem pre-B ALL, rozwinął wtórny MDS i był wcześniej przeszczepiony od dawcy niespokrewnionego z nawrotem choroby w



postaci pełnoobjawowej wtórnej AML. U tego pacjenta uzyskano redukcję blastów w szpiku po zmianie leczenia indukcyjnego i włączenia antracyklin (liposomalnej daunorubicyny). Był on jednym pacjentem o opisywanej grupie który zmarł z powodu powikłań leczenia – w remisji choroby podstawowej.

Kombinacja kłofarabiny, etoposidu i cyklofosfamidu była mało efektywna w indukcji remisji u dzieci z oporną ostrą białaczką. Była leczeniem toksycznym, przy czym, biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci wcześniej przeszli wielolekową chemioterapię ± transplantację allogeniczną, ważne jest, że nie obserwowano zgonów w indukcji remisji. Powyższa kombinacja cytostatyków prowadziła do odpowiedzi u części pacjentów jednak pomimo tej odpowiedzi transplantacja haploidentyczna nie zapobiegła wznowie choroby. U pacjentów z pre-B ALL można obecnie stosować bispecyficzne przeciwciała monoklonalne – blinatumomab lub terapię CAR T w celu osiągnięcia maksymalnego efektu przeciwbiałaczkowego. Pacjenci z oporną AML lub T-ALL to ciągle grupa, dla której nie ma ustalonego leczenia, aczkolwiek, w przypadku AML transplantacja komórek krwiotwórczych może być skuteczna nawet bez całkowitej remisji choroby.

#### **Praca nr 5 Matched versus Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Treatment Options for Primary Immunodeficiencies in Children.**

Pierwotne niedobory odporności to grupa wrodzonych chorób, w dużej części z udowodnionym defektem genetycznym (mutacją), prowadzących do zaburzenia lub braku odpowiedzi na patogeny. Upośledzenie odporności skutkuje nawracającymi infekcjami i bez transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy – zastąpienie niesfunkcjonującego układu immunologicznego zdrowym pochodzącym od zdrowego dawcy – pierwotne niedobory odporności są letalne. Są przez to klasycznym wskazaniem do ratującej transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. Podobnie jak w przypadku wspomnianej wyżej osteopetrozy czas od rozpoznania do zabiegu jest istotny. Pacjenci często pochodzą z mniejszości etnicznych i zwykle nie mają niespokrewnionego dawcy zgodnego w układzie HLA albo poszukiwanie dawcy trwa zbyt długo. W pracy porównano wyniki transplantacji od dawców haploidentycznych z wynikami przeszczepiania od dawców zgodnych w układzie HLA – rodzinnych lub niespokrewnionych. Przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów i przebieg kliniczny po transplantacji z uwzględnieniem przedprzeszczepowej chemioterapii, składu przeszczepu, częstości występowania powikłań poprzyszczepowych (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, odrzucenie przeszczepu, częstości reaktywacji

i infekcji wirusowych). Porównano dynamikę odnowy hematologicznej i immunologicznej. Wykazano, że wyniki transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych poddanych deplecji limfocytów T u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności są porównywalne z przeszczepieniem od dawcy zgodnego w układzie HLA. Transplantacja haploidentyczna nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich toksyczności narządowych ani zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Transplantacja haploidentyczna zawsze niesie ze sobą zwiększone ryzyko nieprzyjęcia lub odrzucenia przeszczepu. Tak było i w opisywanej grupie, gdzie u 3 z 19 pacjentów nie obserwowano odnowy hematologicznej i dodatkowo 4 pacjentów odrzuciło przeszczep. U sześciu z tych pacjentów uzyskano stabilną i trwałą odnowę hematologiczną po re-transplantacji co wskazuje to, że w przypadku odrzucenia przeszczepu zawsze należy podjąć próbę wykonania drugiego zabiegu.

Ponadto wykazano, że 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby jest podobne w przypadku przeszczepiania od dawcy haploidentycznego i zgodnego niespokrewnionego. Jest to ważna obserwacja, która uzasadnia wybór dawcy haploidentycznego bez poszukiwania dawcy niespokrewnionego, jeśli są wskazania do wykonania nagłej transplantacji.

Analiza zgonów wykazała różnice w zależności od zgodności między biorcą i dawcą. Tylko w jednym przypadku przyczyną zgonu (transplantacja od dawcy zgodnego rodzinnego) była ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi. W grupie pacjentów przeszczepianych od zgodnego dawcy niespokrewnionego lub haploidentycznego T-deplecja i/lub seroterapia była skuteczna z profilaktyce tego powikłania i nie obserwowano zaawansowanej ( $\geq$  II°) choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. W grupie pacjentów przeszczepianych od dawcy niespokrewnionego przyczyną zgonów była postępująca niewydolność oddechowa w przebiegu niewydolności wielonarządowej.

W grupie transplantacji haploidentycznych główną przyczyną zgonu była postępująca infekcja wirusowa (AdV 3, CMV 1, HHV6 1) w następstwie opóźnionej odnowy immunologicznej. U sześciu z 19 pacjentów przeszczepionych haploidentycznie, u których obserwowano wiremię albo objawową chorobę wirusową odnowa immunologiczna mierzona liczbą limfocytów T była opóźniona w porównaniu do 13 pacjentów, u których nie stwierdzono powikłań wirusowych. Co więcej nie stwierdzono istotnych różnic w odnowie immunologicznej zależnych od rodzaju dawcy (rodzinny zgodny, niespokrewniony, haploidentyczny). Wykazano, że transplantacja haploidentycznych komórek krwiotwórczych poddanych deplecji limfocytów T dzięki natychmiastowemu dostępowi do dawcy daje możliwość wykonania szybkiego, ratującego

życie zabiegu. Infekcje wirusowe są największym zagrożeniem i powoduje konieczność częstego monitorowania w kierunku najczęstszych patogenów - AdV, CMV, EBV, BKV i innych w zależności od wskazań klinicznych. Ten rodzaj transplantacji jest również dobrą platformą do rozwoju innych form terapii komórkowej – generacja limfocytów T specyficznych dla patogenów wirusowych, podawania limfocytów dawcy po transplantacji (DLI, CD45RA depleted DLI).

Wykazano również, że w grupie pacjentów ze specjalnym typem niedoboru immunologicznego – pierwotny złożony niedobór odporności – severe combined immunodeficiency (SCID) uzyskano 100 % przeżycia, jeśli transplantacja była wykonana bez cytostatycznego uwarunkowania zabiegu (conditioning) co robi zasadnym unikanie chemioterapii przedprzeszczepowej w tej grupie pacjentów.

Wykazano, że najlepsze rezultaty daje transplantacja od dawcy rodzinnego zgodnego w układzie HLA. Nie stwierdzono istotnych różnic między wynikami transplantacji od zgodnego dawcy niespokrewnionego i dawcy haploidentycznego co pozwala na wyciągnięcie wniosku, że transplantacja haploidentyczna jest uzasadnioną alternatywą dla pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności nieposiadających zgodnego dawcy rodzinnego.

#### 4.3.4. Podsumowanie

Zaprezentowany cykl prac przedstawia przekrojowo kliniczne zastosowanie metody transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych u dzieci. W końcu lat 90-tych było to leczenie nowatorskie, prowadzone w nielicznych ośrodkach transplantacyjnych na świecie. Samo wdrożenie tej terapii stawiało ośrodek w awangardzie. Dzięki wdrożeniu metody immunomagnetycznej selekcji/deplecji komórek Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej we Wrocławiu była pierwszym ośrodkiem w Polsce wykonującym rutynowo transplantacje haploidentyczne.

Cykl prac wykazuje, że transplantacje haploidentycznych komórek krwiotwórczych jest skutecznym leczeniem chorób nowotworowych zarówno hematologicznych jak i niehematologicznych u dzieci i umożliwia wykonanie transplantacji u pacjentów, którzy nie mają dawcy zgodnego w układzie HLA. Jest leczeniem dobrze tolerowanym nawet przez pacjentów po wcześniejszej, długotrwałej, wielolekowej chemioterapii a bezpośrednie toksyczności są ograniczone i akceptowalne. Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia jest w przypadku chorób nowotworowych nawrót choroby podstawowej i na chwilę obecną, czynnikiem rokowniczym jest stadium choroby przed transplantacją – całkowita remisja. Tym

niemniej, nawet biorąc pod uwagę, że w przedstawionych pracach analizowano wyniki transplantacji haploidentycznej u pacjentów z zaawansowaną, często nie dającą się kontrolować chorobą u części pacjentów uzyskano długotrwałe przeżycie wolne od choroby. Istotnym powikłaniem jest opóźniona odnowa immunologiczna, wspólna dla wskazań nowotworowych i nienowotworowych. Deplecja limfocytów T jest niezbędna w przypadku transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych. Immunomagnetyczna deplecja limfocytów T okazała się skuteczna w zapobieganiu wystąpieniu ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGVHD) pomimo tylko haploidentycznej zgodności w układzie HLA między biorcą i dawcą. Niestety jest to głęboka ingerencja w układu immunologiczny, który pozostaje niesprawny przez kilka miesięcy po transplantacji co przekłada się na zwiększone ryzyko reaktywacji i często pełnoobjawowej infekcji wirusowej. Te właśnie powikłania wirusowe były najczęstszym przyczyną śmiertelności i chorobowości okołoprzeszczepowej (TRM – transplant related mortality), nie związaną z chorobą podstawową.

Transplantacja haploidentycznych komórek krwiotwórczych jest uzasadnioną alternatywą dla dzieci z pierwotnym niedoborem odporności w przypadku, kiedy nie ma dawcy zgodnego w układzie HLA. Jest również skuteczna w przypadku złośliwej postaci niemowlęcej osteopetrozy.

#### 4.3.5. Zastosowanie praktyczne i dalsze plany badawcze

Transplantacje haploidentyczne stanowią ciągle niewielką część wszystkich transplantacji komórek krwiotwórczych wykonywanych u dzieci. Po pierwsze ten rodzaj przeszczepiania wymaga zaawansowanego zaplecza techniczno-laboratoryjnego i nie są wykonywane we wszystkich ośrodkach transplantacyjnych. Nie bez znaczenia jest również aspekt finansowy. Dodatkowo wskazania często dotyczą chorób rzadkich, tak więc, zwykle, nie ma dużych grup pacjentów i z tego powodu nabywanie akumulacja wiedzy i gromadzenie danych przebiega powoli. Przedstawione wyniki badań własnych przyczyniają się do poszerzenia wiedzy na temat skuteczności, powikłań i niepowodzeń haploidentycznych transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci.

W roku 2020 przyjąłem propozycję pracy w Karolinska Hospital w Sztokholmie na Oddziale Terapii Komórkowej i Allogenicznych Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, (Center of Allogeneic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy - CAST) gdzie rozwijam program transpantacji haploidentycznych u dzieci. Jestem również odpowiedzialny za badania kliniczne nad zastosowaniem CAR T w leczeniu opornych pre-B ALL i chłoniaków B komórkowych u dzieci. Ta terapia według naszych wstępnych obserwacji nie zawsze prowadzi do ostatecznego

wylecznia. U części pacjentów choroba nawraca po osiągnięciu krótkotrwałej remisji. W takich przypadkach opcja transplantacji haploidentycznej z infuzją CAR T jako „bridge-to-transplant” wydaje się być niezwykle interesująca.

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

Mój sumaryczny **IF** wynosi **258,732** natomiast punktacja **MNiSW** – **2648,5** pkt.

Poza powyższym cyklem 5 prac będących podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje 44 prace oryginalne (40 opublikowanych po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych) w tym 37 oryginalnych pełnotekstowych prac w czasopismach z Impact Factor, 35 po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych. Jestem autorem lub współautorem 4 opisów przypadków i 4 prac przeglądowych, w tym 1 rozdziału w podręczniku dla studentów. Całkowita liczba prac wynosi: **49**.

Jestem członkiem redakcji 1 naukowej monografii.

Od roku 2020 jestem członkiem redakcji (Editorial Board) w międzynarodowym czasopiśmie „**Pediatric Transplantation**”

Jestem też autorem lub współautorem **107** prezentacji zjazdowych, po uzyskaniu stopnia doktora: konferencje międzynarodowe: **89**; konferencje krajowe: **18**.

Liczba cytowań z dnia 11.02.2021 wg Web of Science Core Collection wynosi: **856**, bez autocytowań: **835**.

Index Hirscha wg Web of Science Core Collection wynosi **13**.

Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna opracowana przez Dział Informacji Naukowej i Bibliografii Biblioteka Główna, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu ul. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław, z dnia 11.08.2021 roku, zamieszczona w **załączniku nr 6**.

### 5.1. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Moje zainteresowania naukowe od początku kariery skupiają się na różnorodnych aspektach transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci. Bezpośrednio po studiach, w latach 1986 – 1991 brałem aktywny udział w organizacji drugiego w Polsce oddziału transplantacji szpiku na Oddziale Immunoterapii Szpitala im. K. Dłuskiego we Wrocławiu. Na Oddziale tym rozpoczęliśmy wykonywanie transplantacji autologicznych w roku 1987, od roku 1989

również transplantacji allogenicznych. Od roku 1991 do 2004 byłem doktorantem, asystentem i adiunktem Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu będąc w początkowym okresie współodpowiedzialny za organizację drugiego w Polsce oddziału transplantacji szpiku u dzieci, który rozpoczął pracę w 1993 roku.

W obrębie moich zainteresowań naukowych można wyróżnić 5 podstawowych kierunków:

- Transplantacje haploidentycznych komórek krwiotwórczych.
- Transplantacje allogenicznych komórek krwiotwórczych u dzieci z ostrą białaczką, w szczególności z ostrą białaczką limfoblastyczną
- Powikłania potransplantacyjne
- Transplantacje autologicznych komórek krwiotwórczych
- Immunoterapia, terapia genowa i terapia komórkowa CAR-T – genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T

#### 5.1.1. Transplantacje haploidentycznych komórek krwiotwórczych.

Po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych w roku 1995 (studia doktoranckie) obserwując i kierunki rozwoju transplantacji komórek krwiotwórczych (wskazań do transplantacji u dzieci, dostępność dawców zgodnych w układzie HLA) moja działalność naukowa skupiła się na transplatacji od dawców rodzinnych częściowo zgodnych – haploidentycznych. Po uzyskaniu grantu KBN, którego byłem autorem i głównym wykonawcą program transplantacji haploidentycznych został zainicjowany w Klinice Hematologii we Wrocławiu w roku 1998.

W roku 2004 zostałem zrekrutowany do Kliniki Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund, Szwecja, gdzie jestem zatrudniony do chwili obecnej. W tej Klinice będąc kolejno dyrktorem programu transplantacji u dzieci, ordynatorem Oddziału Onkologii Dziecięcej i następnie kierownikiem Kliniki Pediatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Lund rozwinąłem program transplantacji szpiku u dzieci oraz dzięki wcześniej nabytemu doświadczeniu wdrożyłem program transplantacji haploidentycznych.

Po wyłączeniu cyklu publikacji wchodących w skład osiągnięcia naukowego, w aktywności naukowej udokumentowanej innymi publikacjami pozostaje ciągle szereg prac poruszających problematykę transplantacji haploidentycznych, w których nie byłem pierwszym lub ostatnim autorem. Mój osobisty udział we wdrożeniu tej platformy, nadzór kliniczny, nawiązaną przeze mnie współpraca międzynarodowa oraz aktywność w wielośrodkowych badaniach

klinicznych zaowocowała szeregu publikacji, których jestem współautorem. Dlatego też wymieniam transplantację haploidentycznych komórek krwiotwórczych jako istotną aktywność naukową.

Poniższe prace dokumentują konsekwentny rozwój i zdobywanie doświadczenia w zakresie transplantacji haploidentycznych u dzieci.

#### 5.1.1.1. Prace oryginalne (13)

1. **Toporski J**, Gorczyńska E, Kałwak K, Turkiewicz D, Nowakowska B, Ryczan R, Bogusławska-Jaworska J. **Double haploidentical transplantation of hematopoietic progenitor cells in a boy with myelodysplastic syndrome.** *Pediatr.Hematol.Oncol.* 1999 Vol.16 no.3; s.257-261. <https://doi.org/10.1080/088800199277326>  
**IF: 0.540 Pkt. MNiSW/KBN: 8.000**
2. **Toporski J**, Turkiewicz D, Kałwak K, Rybka B, Ryczan R, Bogusławska-Jaworska J. **Immunomagnetic selection of CD34(+) cells for transplantation from partially matched family donors in children.** *Transplant Proc.* 2000 Sep;32(6):1419-21. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(00\)01278-1](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(00)01278-1)  
**IF: 0.678; Pkt. MNiSW/KBN: 8.000**
3. Kałwak K, Gorczyńska E, **Toporski J**, Turkiewicz D, Rybka B, Bogusławska-Jaworska J. **Early peripheral T-cell expansion after haploidentical CD34(+) peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPCT) with T-cell depletion in a patient with X-linked SCID: case report.** *Transplant.Proc.* 2000 Vol.32 no.6; s.1409-1411. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(00\)01275-6](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(00)01275-6)  
**IF: 0.678 Pkt. MNiSW/KBN: 8.000**
4. Kałwak K, Gorczyńska E, Wójcik D, **Toporski J**, Słociak M, Latos-Grażyńska E, Bogusławska-Jaworska J, Chybicka A. **Late-onset idiopathic thrombocytopenic purpura correlates with rapid B-cell recovery after allogeneic T-cell-depleted peripheral blood progenitor cell transplantation in children.** *Transplant.Proc.* 2002 Vol.34 no.8; s.3374-3377. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)03607-2](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(02)03607-2)  
**IF: 0.478 Pkt. MNiSW/KBN: 7.000**
5. **Toporski J**, Turkiewicz D, Gorczyńska E, Kałwak K, Słociak M, Bogusławska-Jaworska J, Chybicka A. **Hematopoietic cell transplantation (HCT) from partially matched related donors (PMRD) in children - single center experience.** *Med.Sci.Monit.* 2002

Vol.8 suppl.2; s.33-38. International Symposium on Pediatric Hematology and Oncology focused on "Current concepts in pediatric stem cell transplantation". Wrocław, June 14-17, 2000. Proceedings book.

**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**

6. Kałwak K, Mosoń I, Cwian J, Gorczyńska E, **Toporski J**, Turkiewicz D, Latos-Grażyńska E, Chybicka A. **A prospective analysis of immune recovery in children following allogeneic transplantation of T-cell-depleted or non-T-cell-depleted hematopoietic cells from HLA-disparate family donors.** Transplant.Proc. 2003 Vol.35 no.2; s.1551-1555. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(03\)00449-4](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(03)00449-4)

**IF: 0.588 Pkt. MNiSW/KBN: 8.000**

7. Turkiewicz D, Gorczyńska E, **Toporski J**, Kałwak K, Dyla A, Jankowski B, Chybicka A. **Low-dose T cell add backs after T-cell depleted allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors - a feasibility study.** W: Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology: data presented during International Symposium. Wrocław - Piechowice, 27-29.05.2004 ; eds Chybicka A, Kazanowska B, Jacek Toporski; Wrocław : Wrocław Medical University, 2004; s.27-32
8. Dykes JH, **Toporski J**, Juliusson G, Békássy AN, Lenhoff S, Lindmark A, Scheduling S. **Rapid and effective CD3 T-cell depletion with a magnetic cell sorting program to produce peripheral blood progenitor cell products for haploidentical transplantation in children and adults.** Transfusion. 2007 Nov;47(11):2134-42. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01438.x>.

**IF:3.374 Pkt. MNiSW/KBN: 24.000**

9. Jester S, Larsson J, Eklund EA, Papadopoulou D, Månsson JE, Békássy AN, Turkiewicz D, **Toporski J**, Øra I. **Haploidentical stem cell transplantation in two children with mucopolysaccharidosis VI: clinical and biochemical outcome.** Orphanet J Rare Dis. 2013 Sep 5;8:134. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-134>

**IF:3.958 Pkt. MNiSW/KBN: 40.000**

10. Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, Lang P, **Toporski J**, Bertaina A, Zecca M, Moretta L, Locatelli F, Handgretinger R. **KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL.** Blood. 2014 Oct 23;124(17):2744-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-565069>. Epub 2014 Aug 12.

**IF: 10.452 Pkt. MNiSW/KBN: 50.000**

11. Brodzki N, Svensson M, van Kuilenburg AB, Meijer J, Zoetekouw L, Truedsson L, **Toporski J**. **Novel Genetic Mutations in the First Swedish Patient with Purine**



**Nucleoside Phosphorylase Deficiency and Clinical Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation with HLA-Matched Unrelated Donor.** JIMD Rep. 2015;24:83-9. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2015\\_444](https://doi.org/10.1007/8904_2015_444). Epub 2015 May 13. PMID: 25967230

12. Brodzki N, Turkiewicz D, **Toporski J**, Truedsson L, Dykes J. **Novel treatment of severe combined immunodeficiency utilizing ex-vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and CD45RA+ depleted donor lymphocyte infusions.** Orphanet J Rare Dis. 2016 Jan 15;11:5  
<https://doi.org/10.1186/s13023-016-0385-3>

**IF: 3.478 Pkt. MNiSW/KBN: 35.000**

13. Jepsen C, Turkiewicz D, Ifversen M, Heilmann C, **Toporski J**, Dykes J, Mellgren K, Pronk CJ. **Low incidence of hemorrhagic cystitis following ex vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic cell transplantation in children.** Bone Marrow Transplant. 2020 Jan;55(1):207-214. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0672-4> . Epub 2019 Sep 16.

**IF<sub>2019</sub>: 4.725 Pkt. MNiSW/KBN: 140.000**

#### 5.1.1.2. Doniesienia zjazdowe (30)

1. Kałwak, K; Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Turkiewicz, D; Bogusławska-Jaworska, J. **Severe herpes zoster infection in the course of immune recovery after autologous PBPCCT with positively selected CD34+ cells. Case report.** Bone Marrow Transplantation; Mar 1999; 23; pS117-pS117. EBMT 1999. 25<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Hamburg, Germany, March 21-24, 1999.
2. **Toporski, J**; Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; Kałwak, K; Bader, P; Bogusławska-Jaworska, J. **Successful treatment of haploidentical paternal graft rejection with subsequent transplantation of hematopoietic progenitor cell from mother in SCID infant.** Blood; Nov 15, 1999; 94; 10; p394B-p394B. American Society of Hematology 41<sup>st</sup> annual meeting. New Orleans, Louisiana, USA. December 3-7, 1999.
3. **Toporski, J**; Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; Kałwak, K; Bader, P; Bogusławska-Jaworska, J. **Successful treatment of haploidentical paternal graft rejection with subsequent transplantation of hematopoietic progenitor cell from mother in SCID infant.** Blood; Nov 15, 1999; 94; 10; p394B-p394B. American Society of Hematology 41<sup>st</sup> annual meeting. New Orleans, Louisiana, USA. December 3-7, 1999.
4. Kałwak, K; Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Turkiewicz, D; Bogusławska-Jaworska, J. **Severe herpes zoster infection in the course of immune recovery after autologous PBPCCT with positively selected CD34+ cells. Case report.** Bone Marrow Transplantation; Mar 1999; 23; pS117-pS117. EBMT 1999. 25<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Hamburg, Germany, March 21-24, 1999.

5. **Toporski, J;** Kałwak, K; Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; Chybicka, A; Bogusławska-Jaworska, J. **T-cell depleted haploidentical PBPCT for primary immunodeficiencies: Excellent survival and good immune recovery.** Blood; Nov 16, 2000; 96; 11; p365B-p365B. American Society of Hematology 42<sup>nd</sup> annual meeting. San Francisco, California, USA. December 1-5, 2000.
6. Turkiewicz, D; **Toporski, J;** Gorczyńska, E; Popiel, K; Kałwak, K; Bogusławska-Jaworska, J. **Semiquantitative monitoring of hematopoietic chimerism after haploidentical hematopoietic cell transplantation allows for early prediction of graft rejection.** Blood; Nov 16, 2000; 96; 11; p365B-p365B. American Society of Hematology 42<sup>nd</sup> annual meeting. San Francisco, California, USA. December 1-5, 2000.
7. **Toporski, J;** Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; Kałwak, K; Chybicka, A; Bogusławska-Jaworska, J. **Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) from partially matched related donors in children.** Bone Marrow Transplantation; Mar 2001; 27; pS108-pS109. EBMT 2001. 27<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Maastricht, Netherlands, March 25-28, 2001.
8. Turkiewicz, D; **Toporski, J;** Gorczyńska, E; Kałwak, K; Słociak, M; Chybicka, A. **T-cell add-backs after T-cell Depleted Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation (HPCT) from Partially Matched Related Donors (PMRD) promoted engraftment with acceptable GVHD - an analysis of two cases.** Bone Marrow Transplantation; Mar 2001; 27; pS135-pS135. EBMT 2001. 27<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Maastricht, Netherlands, March 25-28, 2001.
9. **Toporski, J;** Turkiewicz, D; Kałwak, K; Ryczan, R; Gorczyńska, E; Bogusławska-Jaworska, J; Chybicka, A. **Profound T and B-cell depletion of allogeneic graft by automated, immunomagnetic positive selection of CD34-hematopoietic progenitors with CliniMACS system.** Blood; Nov 16, 2001; 98; 11; p340B-p340B. American Society of Hematology 43<sup>rd</sup> annual meeting. Orlando, Florida, USA. December 7-11, 2001.
10. Kałwak, K; Wojcik, D; **Toporski, J;** Gorczyńska, E; Turkiewicz, D; Słociak, M; Latos-Grażyna, E; Bogusławska-Jaworska, J; Chybicka, A. **Autoimmune thrombocytopenic purpura accompanies rapid B-cell and activated T-helper-inducer cell recovery in children after allogeneic transplants from alternative donors.** Bone Marrow Transplantation; Mar 2002; 29; pS224-pS224. EBMT 2002. 28<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Montreux, Switzerland, March 24-27, 2002
11. Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; **Toporski, J;** Kałwak, K; Rybka, B; Ryczan, R; Chybicka, A. **T cells recovering early after haploidentical transplantation of purified hematopoietic cells are of autologous origin and predict imminent secondary graft failure.** Poster Presentation. Bone Marrow Transplant 35, S99–S110 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704857>. 5<sup>th</sup> Bi-annual Pediatric Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Noordwijkerhout, Netherlands, June 2004
12. Toporski, J; Garkavij, M; Sjögren, K; Tennvall, J; Dykes-Horvath, J; Scheduling, S; Juliusson, G; Békássy, AN. **Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation as rescue procedure in children after mega dose 131JMIBG for relapsing/refractory neuroblastoma: first results of the Lund pilot trial.** Oral Sessions and Working Parties. Bone Marrow Transplant 37, S1–S62 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705323>. EBMT 2006. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Hamburg, Germany, March 19-22, 2006.
13. Garkavij, M.; **Toporski, J.;** Sjögren, K.; Dykes-Horvath, J.; Scheduling, S.; Juliusson, G.; Békássy, A.; Tennvall, J. **Novel treatment concept for children with relapsing**

**neuroblastoma: high dose I-131-MIBG followed by parental haploidentical peripheral blood stem cell (h-PBSC) transplantation and cellular immunotherapy.** Abstracts. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33, 207–227 (2006). <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0215-2>. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Athens, Greece, 30.09 – 04.10.2006

14. **Toporski J**, Björgvinsdóttir H, Castor A, Dykes-Horwath J, Garkavij M, Hafsteinsdóttir S, Heldrup J, Hjorth L, Juliusson G, Möirse H, Schaedel C, Scheduling S, Tennvall J, Wiebe T, Békássy AN. **Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Relapsing / Refractory Neuroblastoma.** Blood (2006) 108 (11): 5420. <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.5420.5420>. American Society of Hematology 48<sup>th</sup> annual meeting. Orlando, Florida, USA. December 9-12, 2006.
15. Toporski, J; Garkavij, M; Sjögreen, K; Tennvall, J; Dykes-Horwath, J; Scheduling, S; Juliusson, G; Békássy, AN. **Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation as rescue procedure in children after mega dose 131JMIBG for relapsing/refractory neuroblastoma: first results of the Lund pilot trial.** Oral Sessions and Working Parties. Bone Marrow Transplant 37, S1–S62 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705323>. EBMT 2006. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Hamburg, Germany, March 19-22, 2006.
16. Dykes-Horwath, J; **Toporski, J**; Juliusson, G; Békássy, AN; Lenhoff, S; Lindmark, A; Scheduling, S. **Rapid and effective CD3-T-cell depletion using a novel magnetic cell sorting program to produce peripheral blood stem cell products for haplo-identical transplantation in children and adults.** Physicians Poster Abstracts. Bone Marrow Transplant 39, S56–S229 (2007). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705631>. EBMT 2007. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Lyon, France, March 25-28, 2007.
17. **Toporski, J**; Turkiewicz, D.; Papadopoulou, D.; Dykes, J; Mansson, J. E.; Békássy, AN. **Haploidentical stem cell transplantation in 2 siblings with mucopolysaccharidosis type VI as a rescue for cord blood graft failure.** In: Physicians Poster Abstracts. Bone Marrow Transplant 45, S78–S327 (2010). <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.41>. EBMT 2010. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Vienna, Austria, March 21-21, 2010.
18. Dykes, J; **Toporski, J**; Turkiewicz, D.; Juliusson, G; Békássy, AN; Lenhoff, S; Lindmark, A; Scheduling, S. **Effective CD3 T-cell depletion using the CliniMacs (R) System to produce peripheral blood progenitor cell products for haploidentical transplantation in 23 children and adults: the updated Lund experience.** In: Physicians Poster Abstracts. Bone Marrow Transplant 45, S78–S327 (2010). <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.41> EBMT 2010. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Vienna, Austria, March 21-21, 2010.
19. Dykes, J. H.; Hult, A.; **Toporski, J.**; Lenhoff, S.; Scheduling, S.; Turkiewicz, D. **Effective TcR alpha/beta plus cell depletion using the CliniMACS (R) system to produce peripheral blood progenitor cell products for haploidentical transplantation.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 48, S72–S458 (2013). <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.23>. EBMT 2013. 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, London, United Kingdom, April 7 – 10, 2013
20. Dykes, J.; Hult, A.; Persson, A.; Scheduling, S.; Lenhoff, S.; **Toporski, J.**; Turkiewicz, D. **Effective depletion of CD45RA- naïve T cells using the CliniMACS ® system to produce donor lymphocyte infusions for antiviral boost following haploidentical transplantation.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 49, S101–S385 (2014).

<https://doi.org/10.1038/bmt.2014.45>. EBMT 2014. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan Italy, 30 March – 2 April 2014

21. Turkiewicz, D.; Dykes, J.; Békássy, A. N.; Lenhoff, S.; **Toporski, J. Haploidentical stem cell transplantation in children with acute leukemia – remission status at transplantation predicts outcome.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 49, S101–S385 (2014). <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.45>. EBMT 2014. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan Italy, 30 March – 2 April 2014
22. Pronk, CJ; Turkiewicz, D; Dykes, J; **Toporski, J. Transplantation of Maternal Haploidentical TcR alpha beta-Depleted Stem Cells for Malignant Infantile Osteopetrosis - Optimal Timing and Rapid Hematological Recovery.** Blood (2014) 124 (21): 5935. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.5935.5935>. American Society of Hematology (ASH) 56<sup>th</sup> Annual Meeting, December 06 - 09, 2014; San Francisco, California, USA.
23. Jepsen, C.; Pronk, C.; **Toporski, J.**; Dykes, J.; Turkiewicz, D. **In vivo B-cell depletion with Rituximab following transplantation with T-cell depleted haploidentical donor hematopoietic cells efficiently prevents EBV reactivation and EBV-PTLD without the need of ex vivo B-cell depletion of the graft.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 50, S117–S311 (2015). <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.29>. EBMT 2015. 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Istanbul, Turkey, 22 – 25 March 2015
24. Turkiewicz, D.; Dykes, J.; Pronk, C.; **Toporski, J. CD45RA depleted donor lymphocyte infusions for antiviral boost following ex-vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 50, S117–S311 (2015). <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.29>. EBMT 2015. 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Istanbul, Turkey, 22 – 25 March 2015.
25. Turkiewicz, D.; Ifversen, M.; Dykes, J.; Heilmann, C.; Pronk, C.; Mueller, K.; Fischer-Nielsen, A.; **Toporski, J. Outcome following haploidentical haematopoietic stem cell transplantation using ex-vivo T-cell depletion and reduced intensity conditioning in children with acute leukemia.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 50, S117–S311 (2015). <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.29>. EBMT 2015. 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Istanbul, Turkey, 22 – 25 March 2015.
26. Illhardt, T.; **Toporski, J.**; Ebinger, M.; Feuchtinger, T.; Schwarze, C. -P.; Dykes, J.; Turkiewicz, D.; Albert, M.; Lode, H.; Mauz-Koerholz, C.; Gruhn, B.; Handgretinger, R.; Lang, P. **T- and B-cell depleted haploidentical stem cell transplantation in relapsed metastatic high-risk neuroblastoma.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 50, S312–S499 (2015). <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.30>. EBMT 2015. 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Istanbul, Turkey, 22 – 25 March 2015.
27. Toporska, K. M.; Dykes, J.; Tomaszewska-Toporska, B.; Lenhoff, S.; Engellau, J.; **Toporski, J.**; Turkiewicz, D. **Haploidentical Stem Cell Transplantation - an effective rescue after alternative graft failure.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 51, S110–S313 (2016). <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.48>. EBMT 2016. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Valencia, Spain, 3 - 6 April 2016.
28. Jepsen, C.; Ifversen, M.; Pronk, C.; Heilmann, C.; **Toporski, J.**; Dykes, J.; Turkiewicz, D. **Low incidence of clinically significant hemorrhagic cystitis in patients after ex-vivo CD3+or alpha beta plus T-cell depleted haploidentical stem cell transplantation in children.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 51, S110–S313 (2016).

<https://doi.org/10.1038/bmt.2016.48>. EBMT 2016. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Valencia, Spain, 3 - 6 April 2016.

29. Sundén, G; **Toporski, J**; Krol, L; Dykes, J; Békássy, AN; Pronk, CJ; Turkiewicz, D. **The Efficacy and Toxicity of Unmanipulated DLI After Haploidentical EX-VIVO T-Cell Depleted Stem Cell Transplantation in Children - A Retrospective Cohort Study.** Physicians Oral Session (O010-O173). Bone Marrow Transplant 55, 22–174 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01119-3>. EBMT 2020. 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Virtual Meeting, 29 August - 1 September 2020.
30. Lang P, Thiel U, **Toporski J**, Handgretinger R. **Haploidentical Stem Cell Transplantation for Solid Tumors.** Abstracts for PBC Volume 67, Supplement 5. Pediatr Blood Cancer, 67: e28797. <https://doi.org/10.1002/pbc.28797>. The 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology, Virtual, Nov 2020.

#### 5.1.2. Transplantacje allogenicznych komórek krwiotwórczych u dzieci z ostrą białaczką, w szczególności ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL)

Ostra białaczka to klasyczne wskazanie do transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych u dzieci. W poniższym zestawieniu znajdują się prace dotyczące transplantacji od dawców zgodnym w układzie HLA – rodzinnych lub niespokrewnionych. W publikacjach i doniesieniach przedstawiono wyniki leczenia jak również specyficzne aspekty transplantacji. W pracy nr 3 wykazano, że transplantacja od dawcy niezgodnego w układzie HLA jest możliwa, z akceptowalnymi toksycznościami. Współczynnik przeżycia jest lepszy dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wznowy (HRR) w porównaniu do pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka wznowy (VHRR). Podobnie lepsze wyniki transplantacji osiąga się przeszczepiając pacjentów w 1 całkowitej remisji. Wykazano, że transplantacja od dawcy zgodnego w HLA daje lepsze wyniki niż transplantacja od dawcy niezgodnego. Aczkolwiek główną przyczyną niepowodzeń nie były toksyczności procedury tylko kolejny nawrót choroby co pozwala wyciągać wniosek, że osiągnięcie skutecznej kontroli choroby przed transplantacją jest niezwykle istotna z punktu widzenia ryzyka nawrotu białaczki po transplantacji. Dało to impuls do dalszych badań klinicznych i wykorzystania immunoterapii (przeciwciała monoklonalne, komórki CAR-T) w celu zintensyfikowania indukcji remisji przed transplantacją.

W kolejnej pracy (praca nr 5) porównano wyniki transplantacji od dawców zgodnych rodzinnych (HLA ID SIB) i zgodnych niespokrewnionych (MUD) u dzieci z ALL. U pacjentów przeszczepianych od dawcy zgodnego rodzinnego częściej występowała przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD) a ostra choroba przeszczep przeciwko



gospodarzowi (aGvHD) występowała częściej jeśli źródłem komórek do zabiegu była krew obwodowa. Wystąpienie aGvHD korelowało z mniejszym ryzykiem wystąpienia nawrotu po transplantacji, ale ten wpływ było negatywnie na współczynnik przeżycia i przeżycia wolnego od zdarzeń. Ciężka aGvHD i cGvHD prowadziła do zwiększonej śmiertelności nie związanej z białaczką.

W pracy nr 6 udowodniono w badaniu randomizowanym, że całkowite napromieniowanie ciała (TBI) w połączeniu z etopozydem jako kondycjonowanie przed transplantacją daje lepsze wyniki z poprzez lepszy współczynnik przeżycia i mniejsze ryzyko nawrotu białaczki w porównaniu do kondycjonowania wyłącznie cytostatykami. Praca rekomenduje stosowanie TBI + etoposid w kondycjonowaniu dzieci powyżej 4 roku życia.

#### 5.1.2.1. Prace oryginalne (7)

1. J. Wachowiak, D. Boruckowski, Chybicka A, J. Kowalczyk, J. Malicki, Gorczyńska E, Kałwak K, G. Kosicka, M. Leda, A. Pieczonka, Słociak M, G. Stryczyńska, J. Stryczyński, **Toporski J**, Turkiewicz D, B. Wójcik, A. Zaucha-Prażmo. **Allogeniczna transplantacja szpiku u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną - raport Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków**. Pediatr.Prakt. 2002 T.10 z.2; s.23-26

**Pkt. MNiSW/KBN: 0.500**

2. Turkiewicz D, Gorczyńska E, **Toporski J**, Kałwak K, Rybka B, Ryczan R, Noworolska-Sauren D, Chybicka A. **Monitoring of hematopoietic chimerism in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after allogeneic hematopoietic cell transplantation (ALLOHCT) have predictive value - a report of 25 patients**. W: Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology: data presented during International Symposium. Wrocław - Piechowice, 27-29.05.2004; eds Chybicka A, Kazanowska B, Jacek Toporski; Wrocław: Wrocław Medical University, 2004; s.32-37
3. Stryczyński J, **Toporski J**, Wysocki M, Dębski R, Chybicka A, Boruckowski D, Wachowiak J, Wójcik B, Kowalczyk J, Gil L, Balwierz W, Matysiak M, Krawczuk-Rybak M, Balcerska A, Sońta-Jakimczyk D. **Fludarabine, treosulfan and etoposide sensitivity and the outcome of hematopoietic stem cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia**. Anticancer Res. 2007 Vol.27 no.3B; s.1547-1551. <https://ar.iijournals.org/content/anticancer/27/3B/1547.full.pdf>. PMID: 17595774

**IF:1.414      Pkt. MNiSW/KBN: 15.000**

4. Dalle JH, Balduzzi A, Bader P, Lankester A, Yaniv I, Wachowiak J, Pieczonka A, Bierings M, Yesilipek A, Sedlacek P, Ifversen M, Sufliarska S, **Toporski J**, Glogova E, Poetschger U, Peters C. **Allogeneic Stem Cell Transplantation from HLA-Mismatched Donors for Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According to the 2003 BFM and 2007 International BFM Studies: Impact of Disease Risk on Outcomes.** Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Sep;24(9):1848-1855. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.05.009>. Epub 2018 May 14.  
**IF: 3.599      Pkt. MNiSW/KBN: 35.000**
5. Balduzzi A, Dalle J-H, Wachowiak J, Yaniv I, Yesilipek A, Sedlacek P, Bierings M, Ifversen M, Sufliarska S, Kałwak K, Lankester A, **Toporski J**, Di Maio L, Glogova E, Poetschger U, Peters C. **Transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia from a matched donor versus an HLA-identical sibling: is the outcome comparable? Results from the International BFM ALL SCT 2007 study.** Biol.Blood Marrow Transplant. 2019 Vol.25 no.11; s.2197-2210  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.011>  
**IF: 3.853      Pkt. MNiSW/KBN: 100.000**
6. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, Shaw PJ, Staciuk R, Ifversen M, Pichler H, Vettenranta K, Svec P, Aleinikova O, Stein J, Güngör T, **Toporski J**, Truong TH, Diaz-de-Heredia C, Bierings M, Ariffin H, Essa M, Burkhardt B, Schultz K, Meisel R, Lankester A, Ansari M, Schrappe M; IBFM Study Group; von Stackelberg A; IntReALL Study Group, Balduzzi A; I-BFM SCT Study Group, Corbacioglu S; EBMT Paediatric Diseases Working Party, Bader P. **Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study.** J Clin Oncol. 2021 Feb 1;39(4):295-307. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02529>  
**IF<sub>2019</sub>: 32.956 Pkt. MNiSW/KBN: 200.000**
7. Dalle JH, Balduzzi A, Bader P, Pieczonka A, Yaniv I, Lankester A, Bierings M, Yesilipek A, Sedlacek P, Ifversen M, Svec P, **Toporski J**, Gungor T, Wachowiak J, Glogova E, Poetschger U, Peters C. **The impact of donor type on the outcome of pediatric patients with very high risk acute lymphoblastic leukemia. A study of the ALL SCT 2003 BFM-SG and 2007-BFM-International SG.** Bone Marrow Transplant. 2021 Jan;56(1):257-266. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01014-x>  
**IF<sub>2019</sub>: 4.725      Pkt. MNiSW/KBN: 140.000**

#### 5.1.2.2. Doniesienia zjazdowe (12)

1. D. Boruckowski, J. Wachowiak, A. Chybicka, J. Kowalczyk, J. Malicki, E. Gorczyńska, K. Kałwak, G. Kosicka, M. Leda, A. Pieczonka, M. Słociak, G. Stryczyńska, J. Styczyński, **J. Toporski**, D. Turkiewicz, B. Wójcik, A. Zaucha-Prażmo. **Allogeniczna transplantacja szpiku u dzieci z ostrą białaczką w materiale PPGLBC**. W: I Ogólnopolski Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Sekcji Chirurgii Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych. Bydgoszcz, 20-23 czerwca 2001 b. Pag. S-033.
2. J. Wachowiak, D. Boruckowski, A. Chybicka, J. R. Kowalczyk, E. Gorczyńska, K. Kałwak, M. Leda, A. Pieczonka, M. Słociak, **J. Toporski**, D. Turkiewicz, B. Wójcik, A. Zaucha-Prażmo. **Allogenic bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia - an experience of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group**. W: 3rd Biennial Hannover Symposium on Childhood Leukemia. Hannover, February 24-26, 2002. Abstr. Book s. 5.
3. Styczyński, J; Wachowiak, J; Wysocki, M; Boruckowski, D; Leda, M; Pieczonka, A; Chybicka, A; **Toporski, J**; Gorczyńska, E; Kowalczyk, J; Choma, M. **Relapse after HSCT in childhood acute leukemias is related to higher in vitro drug resistance to most drugs except for etoposide, treosulfan and thiotepa**. Bone Marrow Transplantation; Mar 2002; 29; pS79-pS79. EBMT 2002. 28<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Montreux, Switzerland, March 24-27, 2002
4. J. Wachowiak, D. Boruckowski, A. Chybicka, J. Kowalczyk, J. Malicki, E. Gorczyńska, K. Kałwak, G. Kosicka, M. Leda, A. Pieczonka, M. Słociak, G. Stryczyńska, J. Styczyński, **J. Toporski**, D. Turkiewicz, B. Wójcik, A. Zaucha-Prażmo. **Wyniki allogenicznej transplantacji szpiku u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną - raport PPGLBC. (Allogenic bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia - an experience of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.)**. Pediatr. Prakt. 2002 t. 10 z. 1 s. 271, Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Wybrane problemy zdrowotne dzieci i młodzieży u progu XXI wieku". Poznań, 18-20.04.2002. Streszcz. Tekst równol. W jęz. ang.
5. D. Boruckowski, J. Wachowiak, A. Chybicka, J. Kowalczyk, M. Choma, K. Drabko, E. Gorczyńska, K. Kałwak, M. Leda, A. Pieczonka, M. Słociak, **J. Toporski**, D. Turkiewicz, B. Wójcik, A. Zaucha-Prażmo. **Wyniki allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych od rodzeństwa zgodnego w HLA u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną w materiale PPGLBC**. Prz. Lek. 2003 t. 60 supl. 5 s. 84, II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Kraków, 29-30 maj 2003.
6. M. Leda, J. Wachowiak, A. Chybicka, J. Kowalczyk, D. Boruckowski, E. Gorczyńska, K. Kałwak, A. Pieczonka, M. Słociak, **J. Toporski**, D. Turkiewicz, B. Wójcik, A. Zaucha-Prażmo. **Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych od rodzeństwa zgodnego w HLA u dzieci z ostrą białaczką nieлимfoblastyczną w pierwszej remisji w materiale PPGLBC**. Prz. Lek. 2003 t. 60 supl. 5 s. 85, II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Kraków, 29-30 maj 2003.
7. Styczyński, J; **Toporski, J**; Dębski, R; Kubicka, M; Boruckowski, D; Wójcik, B; Chybicka, A; Kowalczyk, J; Wachowiak, J; Wysocki, M. **Impact of combined sensitivity to fludarabine, treosulfan and etoposide on outcome of haematopoietic stem cell transplantation in childhood acute myeloid leukaemia**. Acute leukaemia. Bone Marrow Transplant 35, S213–S233 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704912>. EBMT 2005. 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the



European Group for Blood and Marrow Transplantation, Prague, Czech Republic, March 20-23, 2005.

8. Ifversen, M; Winiarski, J; Saarinen-Pihkala, U; Mellgren, K; Glomstein, A; Arvidson, J; Lahtenmaaki, P; **Toporski, J**; Rosthoej, S; Heyman, M; Heilmann, C. **Superior Survival Rate Following Conditioning with Etoposide in Childhood ALL. In: Biology of blood and marrow transplantation.** 20(2)-S173. Abstracts from the 2014 BMT Tandem Annual Meetings of the American Society for Blood and Marrow Transplantation and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, February 24 - March 2, 2014, Grapevine, Texas, USA
9. Balduzzi, A; Dalle, J-H; Lankester, AC.; Yaniv, I; Yesilipek, A; Sedlacek, P; Ifversen, M; Sufliarska, S; Bierings, M B.; Wachowiak, J; **Toporski, J**; Poetschger, U; Glogova, E; Hirsch, I; Peters, C. **Risk Factors Affecting Outcome of Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the International BFM ALL SCT Study.** Blood (2015) 126 (23): 2015. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.2015.2015>. American Society of Hematology (ASH) 57<sup>th</sup> Annual Meeting, December 05 - 08, 2015, Orlando, Florida, USA.
10. Dalle, J. -H.; Balduzzi, A.; Poetschger, U.; Glogova, E.; Bader, P.; Lankester, A.; Yaniv, I.; Pieczonka, A.; Bierings, M.; Lang, P.; Yesilipek, A.; Sedlacek, P.; Ifversen, M.; Sufliarska, S.; **Toporski, J.**; Hirsch, I.; Peters, C.; I-BFM. **Allogeneic stem cell transplantation for pediatric patients with very high risk acute lymphoblastic leukemia in 2003 BFM and 2007 International-BFM studies: impact of donor type on the outcome.** Physicians Abstracts. Bone Marrow Transplant 51, S1–S102 (2016). <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.46>. EBMT 2016. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Valencia, Spain, 3 - 6 April 2016.
11. Dalle, J-H.; Balduzzi, A.; Poetschger, U.; Bader, P.; Lankester, A.; Yaniv, I.; Wachowiak, J.; Lang, P.; Bierings, M.; Yesilipek, A.; Sedlacek, P.; Ifversen, M.; Sufliarska, S.; **Toporski, J.**; Glogova, E.; Hirsch, I.; Peters, C.; I-BFM. **Allogeneic stem cell transplantation from partially matched donor in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of BFM 2003 and I-BFM 2007 Studies.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 51, S110–S313 (2016). <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.48>. EBMT 2016. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Valencia, Spain, 3 - 6 April 2016.
12. Ifversen, M; Winiarski, J; Buchner, J; Mellgren, K; Arvidsson, J; **Toporski, J**; Heilmann, C; Marquart, H; Madsen, H; Heyman, M; Abrahamsson, J; Lund, B; Jonsson, OG; Schmiegelow, K; Vettenranta, K. **Excellent outcome following allogeneic stem cell transplantation in first remission in the NOPHO 2008 cohort despite positive MRD pre-SCT.** In: NOPHO Annual Meeting 2016. May, Reykjavik, Iceland

### 5.1.3. Powikłania po transplantacyjne

Transplantacja komórek krwiotwórczych, zwłaszcza transplantacji allogeniczna jest zabiegiem obciążonym istotnym ryzykiem zagrażających życiu powikłań. Jednym z nich jest odrzucenie przeszczepu. W pracy 1 i 2 obserwowano chimeryzm (proporcję komórek dawcy i biorcy) po zabiegu w celu modyfikacji immunosupresji która mogłaby zapobiec odrzuceniu przeszczepu lub, alternatywnie, wczesnemu wykryciu wznowy choroby, jeśli komórki autologiczne mają morfologię/fenotyp komórek białaczkowych.

Kolejnym problemem klinicznym jest reaktywacja infekcji wirusowych – w pracy nr 4 i 8 usystematyzowano obserwacje na temat częstości występowania i przebieg kliniczny reaktywacji wirusa BK. Był to wówczas stosunkowo nowy i problem kliniczny, istotną chorobowością, bez ustalonych rekomendacji leczenia objawowego i przyczynowego. Retrospektywna analiza dużego materiału klinicznego z europejskich ośrodków transplantacyjnych została przedstawiona w pracy nr 10.

Praca nr 11 i 18 to wyniki dużego badania nad zastosowaniem Defibrotyny w profilaktyce i leczeniu choroby wenookluzyjnej wątroby (VOD) u dzieci po transplantacji allogenicznej. W pracach tych zaprezentowano nowe kryteria rozpoznawania VOD oraz wykazano skuteczność preparatu w zapobieganiu i leczeniu tego powikłania. Nowe kryteria pozwalają na wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia VOD.

Prace 16, 17 i 18 to seria prac poświęconych diagnostyce jelitowej postaci aGvHD. To niespecyficzne powikłanie często jest diagnozowane wyłącznie na podstawie objawów klinicznych. Wykazano istotne znaczenie badania endoskopowego i histopatologicznego w precyzyjnej diagnostyce i wyborze właściwego leczenia.

W pracy nr 21 ustalono indeks ryzyka choroby (DRI – disease risk index) dla dzieci poddanych transplantacji z powodu ALL lub AML. Wykazano, że wiek i poziom choroby resztkowej (MRD) w chwili transplantacji w przypadku AML również cytogenetyka komórek białaczkowych, były najsilniejszymi czynnikami prognostycznymi determinującymi współczynnik przeżycia i przeżycia wolnego od choroby. Wstępna, przedprzeszczepowa stratyfikacja pacjentów do grup wysokiego, średniego lub niskiego ryzyka niepowodzenia transplantacji pozwala na indywidualizację kondycjonowania (chemioterapia, radioterapia) i profilaktyki GvHD oraz ewentualne planowanie interwencji po zabiegu (np. Blinatumomab, skrócenie immunosupresji, podanie DLI). Obiektywizacja ryzyka niepowodzenia

transplantacji pozwala również na obiektywne porównanie wyników leczenia między ośrodkami czy badaniami klinicznymi.

#### 5.1.3.1. Prace oryginalne (21)

1. Turkiewicz D, Gorczyńska E, **Toporski J**, Kałwak K, Rybka B, Popiel K, Chybicka A, Bogusławska-Jaworska J. **Monitoring of hematopoietic chimerism in patients after allogenic hematopoietic progenitor transplantation by PCR-STR analysis.** Med.Sci.Monit. 2002 Vol.8 suppl.2; s.29-32. International Symposium on Pediatric Hematology and Oncology focused on "Current concepts in pediatric stem cell transplantation". Wrocław, June 14-17, 2000. Proceedings book  
**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**
2. Turkiewicz D, Gorczyńska E, **Toporski J**, Kałwak K, Rybka B, Popiel K, Chybicka A, Bogusławska-Jaworska J. **Monitoring of hematopoietic chimerism in patients after allogenic hematopoietic progenitor transplantation by PCR-STR analysis.** Med.Sci.Monit. 2002 Vol.8 suppl.2; s.29-32. International Symposium on Pediatric Hematology and Oncology focused on "Current concepts in pediatric stem cell transplantation". Wrocław, June 14-17, 2000. Proceedings book  
**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**
3. **Toporski J**, Turkiewicz D, Gorczyńska E, Kałwak K, Ryczan R, Rybka B, Chybicka A. **Early immune reconstitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children conditioned or reconditioned with anti-CD52 (Campath 1H) containing regimen.** W: Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology: data presented during International Symposium. Wrocław - Piechowice, 27-29.05.2004; eds Chybicka A, Kazanowska B, Jacek Toporski; Wrocław: Wrocław Medical University, 2004; s.41-46
4. Gorczyńska E, K. Rybka, Turkiewicz D, **Toporski J**, Kałwak K, Dyla A, Z. Szczyra, Chybicka A. **Prevalence and clinical outcome of human polyoma virus infection in children and adolescents after hematopoietic progenitor cell transplantation.** W: Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology: data presented during International Symposium. Wrocław - Piechowice, 27-29.05.2004; eds Chybicka A, Kazanowska B, Jacek Toporski; Wrocław: Wrocław Medical University, 2004; s.37-41
5. Słociak M, Wójcik D, **Toporski J**, Gorczyńska E, Chybicka A. **Severe neurological complications in children receiving cyclosporine A after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - single centre experience.** W: Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology: data presented during International Symposium. Wrocław - Piechowice,

27-29.05.2004; eds Chybicka A, Kazanowska B, Jacek Toporski; Wrocław: Wrocław Medical University, 2004; s.54-56

6. Kałwak K, **Toporski J**, Gorczyńska E, Turkiewicz D, Słociak M, Wójcik D, Ussowicz M, Chybicka A. **Two HLA allele mismatches have no impact on the incidence of severe graft versus host disease and graft failure in the unrelated donor haematopoietic cell transplantation in children.** W: Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology: data presented during International Symposium. Wrocław - Piechowice, 27-29.05.2004; eds Chybicka A, Kazanowska B, Jacek Toporski; Wrocław: Wrocław Medical University, 2004; s.14-18
7. Rybka B, Turkiewicz D, Gorczyńska E, **Toporski J**, Kałwak K, Dyla A, Chybicka A. **Wczesna identyfikacja zakażeń adenowirusami i poliomawirusami metodą PCR u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.** W: Forum Mikrobiologów Wrocławskich. Monografia: sesja naukowa, Wrocław 22 kwietnia 2005 r.; s.49-61
8. Gorczyńska E, Turkiewicz D, Rybka B, **Toporski J**, Kałwak K, Dyla A, Szczyra Z, Chybicka A. **Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation.** Biol. Blood Marrow Transplant. 2005 Vol.11 no.10; s.797-804. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.06.007>  
**IF: 3.561      Pkt. MNiSW/KBN: 14.000**
9. Kałwak K, **Toporski J**, Gorczyńska E, Turkiewicz D, Słociak M, Wójcik D, Chybicka A. **Do we really need a "perfect match"? Analysis of patients' outcome after unrelated donor hematopoietic cell transplantation (URD-HCT) in the Department of Pediatric Hematology/Oncology, Wrocław, Poland.** W: Standardization of donor-recipient matching in transplantation; ed. Andrzej Lange; New York: Nova Science Publishers, Inc., 2006; s.135-140. ISBN 1-59454-423-9  
**Pkt. MNiSW/KBN: 12.000**
10. Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M, Owoc-Lempach J, Beltrame A, Tendas A, Baltadakis I, Dalle J-H, Koc Y, **Toporski J**, Styczyński J, Yesilipek MA, Heinz W, Caniglia M, Rascon J, Fauser AA, Michallet M, Lopez-Corral L, Neuburger S, Tridello G, Einsele H. **Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study.** Clin. Infect. Dis. 2009 Vol.49 no.2; s.233-240. <https://doi.org/10.1086/599829>  
**IF: 8.195      Pkt. MNiSW/KBN: 32.000**
11. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, Boelens JJ, Hewitt A, Schrum J, Schulz AS, Müller I, Stein J, Wynn R, Greil J, Sykora KW, Matthes-Martin S, Führer M, O'Meara A, **Toporski J**, Sedlacek P, Schlegel PG, Ehlert

K, Fasth A, Winiarski J, Arvidson J, Mauz-Körholz C, Ozsahin H, Schrauder A, Bader P, Massaro J, D'Agostino R, Hoyle M, Iacobelli M, Debatin KM, Peters C, Dini G. **Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial.** Lancet. 2012 Apr 7;379(9823):1301-9. doi:10.1016/S0140-6736(11)61938-7. Epub 2012 Feb 23. <https://doi.org/10.1086/599829>

**IF: 39.060 Pkt. MNiSW/KBN: 50.000**

12. Riva R, Forinder U, Arvidson J, Mellgren K, **Toporski J**, Winiarski J, Norberg AL. **Patterns of psychological responses in parents of children that underwent stem cell transplantation.** Psychooncology. 2014 Nov;23(11):1307-13. <https://doi.org/10.1002/pon.3567>. Epub 2014 May 16.

**IF: 2.443 Pkt. MNiSW/KBN: 40.000**

13. Kamsvåg-Magnusson T, Thorsell-Cederberg J, Svanberg A, von Essen L, Arvidson J, Mellgren K, **Toporski J**, Ljungman G. **Parents and children's perceptions of distress related to oral mucositis during haematopoietic stem cell transplantation.** Acta Paediatr. 2014 Jun;103(6):630-6. <https://doi.org/10.1111/apa.12627>. Epub 2014 Apr 3.

**IF:1.674 Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**

14. Mellgren K, Arvidson J, **Toporski J**, Winiarski J. **Chimerism analysis in clinical practice and its relevance for the detection of graft rejection and malignant relapse in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients.** Pediatr Transplant. 2015 Nov;19(7):758-66. <https://doi.org/10.1111/petr.12580>. Epub 2015 Aug 20.

**IF: 1.284 Pkt. MNiSW/KBN: 25.000**

15. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, Dignan F, Gibson B, Guengoer T, Gruhn B, Lankester A, Locatelli F, Pagliuca A, Peters C, Richardson PG, Schulz AS, Sedlacek P, Stein J, Sykora KW, **Toporski J**, Trigos E, Vetteranta K, Wachowiak J, Wallhult E, Wynn R, Yaniv I, Yesilipek A, Mohty M, Bader P. **Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation.** Bone Marrow Transplant. 2018 Feb;53(2):138-145. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.161>.

**IF: 4.674 Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**

16. Mårtensson T, Szakos A, Mellgren K, **Toporski J**, Arvidson J, Casswall TH, Gustafsson B. **Choice of Endoscopic Procedure in Children with Clinically**

**Suspected Gastrointestinal Graft-versus-host Disease.** J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 May;66(5):744-750. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001776>.

**IF: 3.015 Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**

17. Mårtensson T, Mellgren K, **Toporski J**, Arvidson J, Szakos A, Casswall TH, Gustafsson B. **Clinical relevance of endoscopy with histopathological assessment in children with suspected gastrointestinal graft-versus-host disease.** Clin Transplant. 2020 Jul;34(7): e13867. <https://doi.org/10.1111/ctr.13867>. Epub 2020 Apr 30.

**IF<sub>2019</sub>: 1.665 Pkt. MNiSW/KBN: 70.000**

18. Kamsvåg T, Svanberg A, Legert KG, Arvidson J, von Essen L, Mellgren K, **Toporski J**, Winiarski J, Ljungman G. **Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations-a feasibility study and randomized controlled trial.** Support Care Cancer. 2020 Oct;28(10):4869-4879. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05258-2>

**IF<sub>2019</sub>: 2.635 Pkt. MNiSW/KBN: 100.000**

19. Mårtensson T, Szakos A, Mellgren K, **Toporski J**, Arvidson J, Mattsson J, Gustafsson B, Casswall TH. **Diagnostic disagreement between clinical standard histopathological- and retrospective assessment of histopathology-based gastrointestinal graft-versus-host disease in children.** Pediatr Transplant. 2020 Dec;24(8): e13824. <https://doi.org/10.1111/petr.13824>. Epub 2020 Oct 21.

**IF<sub>2019</sub>: 1.425 Pkt. MNiSW/KBN: 40.000**

20. El-Serafi A, He R, Zheng W, Benkossou F, Oerther S, Zhao Y, Mellgren K, Gustafsson B, Heilmann C, Kanerva J, Lotfi K, **Toporski J**, Sundin M, Höglund M, Mattsson J, El-Serafi I, Hassan M. **Vitamin D levels and busulphan kinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, a multicenter study.** Bone Marrow Transplant. 2020 Oct 21. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01091-y>. *Epub ahead of print*

**IF<sub>2019</sub>: 4.725 Pkt. MNiSW/KBN: 140.000**

21. Qayed M, Ahn KW, Kitko CL, Johnson MH, Shah NN, Dvorak CC, Mellgren KM, Friend BD, Verneris MR, Leung W, **Toporski J**, Levine JE, Chewning JH, Wayne AS, Kapoor U, Triplett BM, Schultz KR, Yanik GA, Eapen M. **A validated pediatric disease risk index for allogeneic hematopoietic cell transplantation.** Blood. 2021 Feb 18;137(7):983-993. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009342>.

**IF<sub>2019</sub>: 17,794 Pkt. MNiSW/KBN: 200.000**

#### 5.1.3.2. Doniesienia zjazdowe (25)

1. Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Kałwak, K; Turkiewicz, D; Bogusławska-Jaworska, J. **Management of AT-III deficiency prevents occurrence of hepatic VOD after autologous or allogeneic BMT/PBPCT in children.** Bone Marrow Transplantation; Mar 1999; 23; pS223-pS223. EBMT 1999. 25<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Hamburg, Germany, March 21-24, 1999.
2. Kałwak, K; Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Turkiewicz, D; Słociak, M; Wojcik, D; Latos-Grażyńska, E; Bogusławska-Jaworska, J; Chybicka, A. **Prolonged CD3+CD4+ and CD4+CD45RA+ cell depletion after autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT) in children: analysis of factors influencing the immune reconstitution.** Bone Marrow Transplantation; Mar 2002; 29; pS48-pS49. EBMT 2002. 28<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Montreux, Switzerland, March 24-27, 2002
3. Gorczyńska, E; Turkiewicz, D; Kałwak, K; **Toporski, J**; Bogusławska-Jaworska, J; Chybicka, A. **Early incidence of secondary neoplasms in children and adolescents after megachemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT): single center experience.** Bone Marrow Transplantation; Mar 2002; 29; pS220-pS221. EBMT 2002. 28<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Montreux, Switzerland, March 24-27, 2002
4. E. Gorczyńska, K. Rybka, D. Turkiewicz, K. Kałwak, **J. Toporski**, A. Chybicka. **Adenoviral (ADV) DNA screening in serum collected from children after alloHCT identifies patients with fatal disseminated ADV disease.** Bone Marrow Transplant 30, S52–S66 (2002). EBMT 2002. 28<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Montreux, Switzerland, March 24-27, 2002
5. E. Gorczyńska, K. Rybka, D. Turkiewicz, A. Dyla, Z. Szczyra, **J. Toporski**, K. Kałwak, B. Jankowski, A. Chybicka. **Successful cidofovir treatment of late-onset hemorrhagic cystitis in children after allogeneic hematopoietic cell transplantation.** Bone Marrow Transplantation volume 31, pagesS226–S244(2003). EBMT 2003. 29<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Istanbul, Turkey, March 23-26, 2003.
6. K. Drabko, B. Wójcik, M. Choma, A. Zaucha-Prażmo, J. Zawitkowska-Klaczyńska, J. R. Kowalczyk, E. Gorczyńska, **J. Toporski**, K. Kałwak, D. Turkiewicz. **Megachemotherapy with autologous PBSCT in Ewing's sarcoma in children.** Bone Marrow Transplant. 2004 vol. 33 suppl. 1 s. S167, EBMT 2004. 30<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Barcelona, March 28-31, 2004. Abstr.
7. **Toporski, J**; Gorczyńska, E; Dyla, A; Turkiewicz, D; Kałwak, K; Chybicka, A. **CSA vs CSA plus MTX in graft versus host disease prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia transplanted from HLA identical sibling donors? Single center analysis.** Poster Presentation. Bone Marrow Transplant 35, S99–S110 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704857>. 5<sup>th</sup> Bi-annual Pediatric Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Noordwijkerhout, Netherlands, June 2004
8. Gorczyńska, E; Rybka, K; Turkiewicz, D; **Toporski, J**; Kałwak, K; Dyla, A; Szczyra, Z; Chybicka, A. **Human polyoma viridae infection and adenoinfection in children and adolescents after hematopoietic progenitor cell transplantation.** Poster Presentation. Bone Marrow Transplant 35, S99–S110 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704857>. 5<sup>th</sup> Bi-annual Pediatric Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Noordwijkerhout, Netherlands, June 2004



9. Gorczyńska, E; Turkiewicz, D; **Toporski, J**; Kałwak, K; Dyla, A; Szczyra, Z; Chybicka, A. **Late pulmonary complications in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation.** Poster Presentation. Bone Marrow Transplant 35, S99–S110 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704857>. 5<sup>th</sup> Bi-annual Pediatric Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Noordwijkerhout, Netherlands, June 2004
10. Dyla, A; Turkiewicz, D; **Toporski, J**; Gorczyńska, E; Kałwak, K; Chybicka, A. **The risk of transplant related TTP/HUS in children is markedly increased after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors in children? A possible graft vs endothelial cells effect.** Poster Presentation. Bone Marrow Transplant 35, S99–S110 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704857>. 5<sup>th</sup> Bi-annual Pediatric Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Noordwijkerhout, Netherlands, June 2004
11. Wójcik, D; Słociak, M; **Toporski, J**; Kałwak, K; Gorczyńska, E; Turkiewicz, D; Ussowicz, M; Chybicka, A. **Severe neurological complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. Poster Presentation.** Bone Marrow Transplant 35, S99–S110 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704857>. 5<sup>th</sup> Bi-annual Pediatric Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Noordwijkerhout, Netherlands, June 2004
12. Kałwak, K; Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Turkiewicz, D; Ussowicz, M; Słociak, M; Wójcik, D; Noworolska-Sauren, D; Ryczan, R; Chybicka, A. **High number of CD34+cells/kg and CD3+cells/kg has no negative impact on the incidence of severe GvHD in children undergoing hematopoietic cell transplantation from matched or mismatched unrelated donors** Free Papers. Bone Marrow Transplant 35, S93–S98 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704856>. 5<sup>th</sup> Bi-annual Pediatric Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Noordwijkerhout, Netherlands, June 2004
13. Békássy, AN; Holst, E; **Toporski, J**; Lenhoff, S; Forssell, A; Norrgren, H; Englund, E; Sandstrom, G; Saeed, A; Jalal, S; Abd, H. **Acanthamoeba Castellani CNS-infection in three children. The ultimate opportunist following haematopoietic stem cell transplantation.** In: Infectious complications. Bone Marrow Transplant 35, S152–S183 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704909>. EBMT 2005. 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Prague, Czech Republic, March 20-23, 2005.
14. Gorczyńska, E; Turkiewicz, D; Rybka, K; Dyla, A; Kałwak, K; **Toporski, J**; Chybicka, A. **Late-onset haemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic haematopoietic cell transplantation - analysis of aetiology and risk factors.** Solid tumours. Bone Marrow Transplant 35, S254–S269 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704914>. EBMT 2005. 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Prague, Czech Republic, March 20-23, 2005.
15. D. Turkiewicz, E. Gorczyńska, **J. Toporski**, K. Kałwak, A. Dyla, M. Ussowicz, A. Chybicka, J. Wachowiak, A. Pieczonka, D. Borucki, K. Drabko, M. Choma, B. Wójcik, A. Zaucha-Prażmo, J. R. Kowalczyk. **Results of second stem cell transplantation with myeloablative preparative regimen in children and adolescents - the report of Polish paediatric bone marrow transplantation centres.** Regulatory issues/Stem cell donor. Bone Marrow Transplant 35, S85–S106 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704906>, EBMT 2005. 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Prague, Czech Republic, March 20-23, 2005.
16. Ussowicz, M; Kałwak, K; Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; Owoc-Lempach, J; Dyla, A; Wójcik, D; Słociak, M; **Toporski, J**; Chybicka, A. **Results of megachemotherapy with autologous**



- stem cell rescue in paediatric solid tumours: single-centre experience.** Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant 37, S63–S255 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705324>. EBMT 2006. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Hamburg, Germany, March 19–22, 2006.
17. **Toporski, J;** Turkiewicz, D; Henter, J; Bryceson, Y; Békássy, AN. **Calicivirus-associated HLH reactivation after cord blood transplantation.** Bone Marrow Transplant 39, S279–S325 (2007). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705635>. EBMT 2007. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Lyon, France, March 25–28, 2007.
  18. Gorczyńska, E.; Turkiewicz, D.; Rybka, K.; **Toporski, J.**; Kałwak, K.; Dyla, A.; Owoc-Lempach, J.; Wójcik, D.; Ussowicz, M.; Słociak, M.; Chybicka, A. **Human polyomavirus BK and JC infection in children after hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of risk factors contributing to viruses reactivation and hemorrhagic cystitis.** In Abstracts from the 2007 BMT Tandem Meetings, Biology of Blood and Marrow Transplantation, Volume 13, Issue 2, Supplement, 2007, Page 28, <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.12.071>. The combined 2007 annual meetings of ASBMT and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), Keystone, Colorado, USA, February 8–12, 2007.
  19. Cesaro, S.; Koc, Y.; Tendas, A.; Caniglia, M.; Beltrame, A.; Khanna, N.; Faraci, M.; **Toporski, J;** Baltadakis, I.; Owoc-Lempach, J.; Heinz, W.; Styczyński, J.; Yesilipek, M.; Dalle, J.; Rascon, J.; Kraut, L.; Raus, N.; Neuburger, S.; Lopez, L.; Tridello, G.; et al. **A retrospective EBMT survey on the use of cidofovir for BK-related haemorrhagic cystitis after allogeneic haematopoietic stem cell transplant.** In: Oral Sessions and Working Party. Bone Marrow Transplant 41, S1–S79 (2008). <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.30>. EBMT 2008. 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Florence, Italy, March 30 – April 2, 2008
  20. Corbacioglu S; Cesaro S; Maura F; Gruhn B; Boelens JJ; Uderzo C; Hewitt N; Schrum J; Mueller I; Schulz AS; Stein J; Wynn R; Greil J; Matthes S; Sykora KW; Fuehrer M; **Toporski J;** Sedlacek P; Muche R; Rohlmann F; et al. **Incidence of Veno-Occlusive Disease with IV in Busulfan Children Is Higher Than Expected: Preliminary Results of the VOD-DF Trial.** In: Blood (2009) 114 (22): 3344. <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.3344.3344>. American Society of Hematology (ASH) 51<sup>st</sup> Annual Meeting, December 05 - 08, 2009; New Orleans, Louisiana, USA
  21. Corbacioglu, S.; Cesaro, S.; Faraci, M.; Valteau-Couanet, D.; Gruhn, B.; Boelens, J. J.; Uderzo, C.; Hewitt, N.; Rovelli, A.; Schrum, J.; Mueller, I.; Schulz, A.; Stein, J.; Wynn, R.; Greil, J.; Matthes, S.; Sykora, K.; Albert, M.; O'Meare, A.; Massaro, J.; D'Agostino, R.; Pfitzenmaier, M.; Sedlacek, P.; Schlegel, P.; Arvidson, J.; **Toporski, J.**; Groll, A.; Fasth, A.; Winiarski, J.; Ozsahin, H.; Schrauder, A.; Bader, P.; Hoyle, M.; Iacobelli, M.; Dini, G.; Peters, C.; Pediat Dis Working Party. Defibrotide prevents hepatic VOD and reduces significantly VOD-associated complications in children at high risk: final results of a prospective phase II/III multicentre study. Physicians Abstracts. Bone Marrow Transplant 45, S1–S77 (2010). <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.40>. EBMT 2010. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Vienna, Austria, March 21–21, 2010.
  22. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Gruhn B, Boelens JJ, Schulz A, Mueller I, Stein J, Wynn R, Greil J, Sykora K-W, **Toporski J,** Sedlacek P, Schlegel PG, Ehlert K, Mauz-Koerholz, C, Bader P, Tudone E, Ballabio M, Heringa C, Peters C. **Impact of Prophylaxis with Defibrotide On The Occurrence Of Acute GvHD In Allogeneic HSCT.** Blood (2013) 122 (21): 4591. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.4591.4591>. American Society of Hematology (ASH) 55<sup>th</sup> Annual Meeting, December 07 - 10, 2013; New Orleans, Louisiana, USA.

23. Mårtensson, T; Mellgren, K; **Toporski, J**; Mattson, J; Szakos, A; Casswall, T; Gustafsson, B. **The Clinical Relevance of Gastrointestinal Endoscopy in Pediatric Patients with Suspected Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation.** Blood (2014) 124 (21): 3926. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.3926.3926>. American Society of Hematology (ASH) 56<sup>th</sup> Annual Meeting, December 06 - 09, 2014; San Francisco, California, USA.
24. Mårtensson, T; Mellgren, K; **Toporski, J**; Arvidsson, J; Casswall, T; Gustafsson, B. **Clinical Factors and Prognosis of Anti-GvHD Treatment or Not, Pre-Endoscopically, in Children with Suspected Gastrointestinal GvHD.** Blood (2019) 134 (Supplement\_1): 5685. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-121903>. 61<sup>st</sup> American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, December 7 - 10, 2019, Orlando, Florida, USA
25. Schain, F; Batyrbekova, N; Dominicus, A; Baculea, S; Remberger, M; Mattsson, J; **Toporski, J. Patient Characterization and Survival Outcomes in Paediatric Chronic Graft versus Host Disease Patients - A population-based Study in Sweden.** Physicians Poster Session (P001-P706). Bone Marrow Transplant 55, 181–714 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01120-w>. EBMT 2020. 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Virtual Meeting, 29 August - 1 September 2020.

#### 5.1.4. Transplantacje autologicznych komórek krwiotwórczych

Transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych to procedura odtwarzająca hematopoezę po podaniu wysokodawkowanej chemioterapii w celu uzyskania maksymalnego efektu przeciwnowotworowego. Tradycyjnie, prawie każdy ośrodek transplantacyjny zaczynał od transplantacji autologicznych. Była to forma sprawdzenia procedur, pobierania komórek, mrożenia, przechowywania, zlecenia i podawania cytostatyków w wysokich dawkach. Ta metoda ma dalej swoje miejsce w leczeniu szeregu guzów litych i niektórych chłoniaków u dzieci, czasem połączona z immunoterapią (neuroblastoma). To leczenie prowadzone jest zwykle w ramach protokołów dla pacjentów klasyfikowanych do grup wysokiego ryzyka lub nawrotów choroby, kiedy transplantacja allogeniczna nie znajduje zastosowania. Nota bene obecnie stosowana terapia CAR T to również forma transplantacji autologicznej. Nawet w przypadku terapii genowej – aktualnie we wczesnych badaniach klinicznych to też transplantacja genetycznie modyfikowanych autologicznych limfocytów/komórek macierzystych (talasemia, anemia sierpowatokrwinkowa, adrenoleukodystrofia, hemofilia) po podaniu mieloablacyjnej chemioterapii. Poniższe prace przedstawiają doświadczenia kliniczne i skuteczność megachemioterapii w nowotworach narządowych i hematologicznych u dzieci.

#### 5.1.4.1. Prace oryginalne (12)

1. **Toporski J**, Bogusławska-Jaworska J, Gorczyńska E, Kazanowska B, Turkiewicz D. **Megachemioterapia wspomagana transplantacją autologicznych komórek progenitorowych układu krwiotwórczego jako metoda leczenia nieziarniczego chłoniaka złośliwego wysokiego ryzyka u dzieci.** Pediatr.Pol. 1996 T.71 supl. do nru 9; s.17-19. Konferencja Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków oraz Polskiej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych u Dzieci. Poznań 26-28.09.1996 r.

**Pkt. MNiSW/KBN: 4.000**

2. **Toporski J**, Gorczyńska E, Bogusławska-Jaworska J, Turkiewicz D. **Megachemioterapia wspomagana transplantacją autologicznych komórek progenitorowych układu krwiotwórczego w zaawansowanych stadiach nowotworów narządowych u dzieci.** Pediatr.Pol. 1996 T.71 supl. do nru 9; s.143-146. Konferencja Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków oraz Polskiej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych u Dzieci. Poznań 26-28.09.1996 r.

**Pkt. MNiSW/KBN: 4.000**

3. **Toporski J**, Gorczyńska E, Bogusławska-Jaworska J, Kałwak K. **Megachemioterapia z przeszczepieniem autologicznych komórek progenitorowych układu krwiotwórczego w chłoniakach złośliwych u dzieci.** Pediatr.Pol. 1997 T.72 nr 11 supl.; s.27-30. Ogólnopolskie Sympozjum Onkologii Dziecięcej. Książ 5-7.06.1997 r.

**Pkt. MNiSW/KBN: 4.000**

4. Gorczyńska E, **Toporski J**, Bogusławska-Jaworska J, Słociak M. **High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in children with high-risk NHL and ALL - preliminary results.** Bone Marrow Transplant. 1998 Vol.22 suppl.4; s.107-109. Central 3<sup>rd</sup> European Transplant Conference. Wrocław, 15-17 December 1997

**IF: 2.111 Pkt. MNiSW/KBN: 11.000**

5. **Toporski J**, Turkiewicz D, Gorczyńska E, Bogusławska-Jaworska J. **Kliniczne zastosowanie metody niekontrolowanego mrożenia komórek hematopoetycznych w autologicznym przeszczepianiu u dzieci.** Acta Haematol.Pol. 1998 T.29 nr 2; s.227-236

**Pkt. MNiSW/KBN: 4.000**

6. Mazur G, **Toporski J**, Tomaszewska-Toporska B, Wróbel T. **Bone marrow transplantation in solid tumours.** W: International Intensive Course in Oncology - ERASMUS 2000: "Recent advances in the knowledge of cancer". Wrocław, 2-16 September 2000. Part Two; Wrocław: Akad. Med., 2000; s.595-602
7. Kałwak K, Ussowicz M, Gorczyńska E, **Toporski J**, Turkiewicz D, Bogusławska-Jaworska J, Chybicka A. **Posttransplant adoptive immunotherapy with interleukin-2 in children suffering from neuroectodermal tumors with poor prognosis.** Transplant.Proc. 2002 Vol.34 no.2; s.665-667.  
[https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(01\)02881-0](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(01)02881-0)  
**IF: 0.478      Pkt. MNiSW/KBN: 7.000**
8. Wójcik B, Kowalczyk JR, Chybicka A, Wachowiak J, Drabko K, Zaucha-Prażmo A, Choma M, Gorczyńska E, **Toporski J**, Turkiewicz D, Kałwak K, Pieczonka A, Boruczkowski D. **Autologiczna transplantacja komórek hematopoetycznych u dzieci z chłoniakami nieziarniczymi.** Przegl.Lek. 2004 T.61 supl.2; s.53-56. II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Kraków, maj 2003  
**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**
9. Gorczyńska E, Turkiewicz D, **Toporski J**, Kałwak K, Dyla A, Ussowicz M, Słociak M, Wójcik D, Chybicka A. **Autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in childhood high-risk acute myeloblastic leukemia prepared with high dose busulfan and melphalan.** W: Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology: data presented during International Symposium. Wrocław - Piechowice, 27-29.05.2004; eds Chybicka A, Kazanowska B, Jacek Toporski; Wrocław: Wrocław Medical University, 2004; s.18-22
10. Kałwak K, Ussowicz M, Gorczyńska E, **Toporski J**, Turkiewicz D, A. Kurylak, M. Wysocki, Chybicka A. **Adoptive immunotherapy with interleukin-2 after autologous haematopoietic cell transplantation in children** W: Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology: data presented during International Symposium. Wrocław - Piechowice, 27-29.05.2004; eds Chybicka A, Kazanowska B, Jacek Toporski; Wrocław: Wrocław Medical University, 2004; s.23-27
11. K. Drabko, J. Zawitkowska-Klaczynska, B. Wójcik, M. Choma, A. Zaucha-Prażmo, J. Kowalczyk, Gorczyńska E, **Toporski J**, Kałwak K, Turkiewicz D, Chybicka A. **Safety and efficiency of autologous PBSCT in children with Ewing's sarcoma.** W: Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology: data presented during International Symposium. Wrocław - Piechowice, 27-29.05.2004; eds Chybicka A, Kazanowska B, Jacek Toporski; Wrocław : Wrocław Medical University, 2004; s.50-53

12. Drabko K, Zawitkowska-Klaczynska J, Wójcik B, Choma M, Zaucha-Prażmo A, Kowalczyk J, Gorczyńska E, **Toporski J**, Kałwak K, Turkiewicz D, Chybicka A. **Megachemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in children with Ewing's sarcoma.** *Pediatr. Transplant.* 2005 Vol.9 no.9; s.618-621.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2005.00359.x>  
**IF:1.424      Pkt. MNiSW/KBN: 9.000**

#### 5.1.4.2. Doniesienia zjazdowe (16)

1. **Toporski, J**; Kałwak, K; Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; Bogusławska-Jaworska, J. **Small volume separation container holder (SVSCH) and small volume collection chamber (SVCC) for PBPC collection in children < 20 kg.** *Bone Marrow Transplantation*; Mar 1998; 21; pS195-pS195. EBMT 1998. 24<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Courmayeur, Italy, March 22-26, 1998.
2. Kałwak, K; Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Bogusławska-Jaworska, J. **Lymphocyte subsets in autologous transplantation material in children with hematological malignancies and solid tumors.** *Bone Marrow Transplantation*; Mar 1998; 21; pS224-pS224. EBMT 1998. 24<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Courmayeur, Italy, March 22-26, 1998.
3. Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Bogusławska-Jaworska, J. **Hepatitis B as a life-threatening complication in children after BMT/PBPCT.** *Bone Marrow Transplantation*; Apr 1998; 21; pS86-pS86. EBMT 1998. 24<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Courmayeur, Italy, March 22-26, 1998.
4. **Toporski, J**; Turkiewicz, D; Kałwak, K; Gorczyńska, E; Bogusławska-Jaworska, J. **Collection of peripheral blood progenitor cells (PBPC) in very small children weighing 25kg or less.** *Blood*; Nov 15, 1998; 92; 10; p308B-p308B. American Society of Hematology 40<sup>th</sup> annual meeting. Miami Beach, Florida, USA. December 4-8, 1998.
5. Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Kałwak, K; Wojcik, D; Turkiewicz, D; Bogusławska-Jaworska, J. **Allo-PBPCT in children with hematological malignancies - Preliminary results.** *Bone Marrow Transplantation*; Mar 1998; 21; pS224-pS224. EBMT 1998. 24<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Courmayeur, Italy, March 22-26, 1998.
6. Turkiewicz, D; Kałwak, K; Gorczyńska, E; **Toporski, J**. **High-dose chemotherapy followed by autologous transplantation of purged hematopoietic progenitor cells and posttransplant immunotherapy with rHu IL2 in poor-risk neuroblastoma - a report of two cases.** *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER*; Oct 1999; 35; pS45-pS45.  
[https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00233-6](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00233-6)
7. Kałwak, K; Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Bogusławska-Jaworska, J. **Defective NK and CIK cell recovery might predispose to relapse after autologous/allogeneic PBPCT/BMT. Preliminary report.** *Blood*; Nov 15, 1998; 92; 10; p343B-p343B. American Society of Hematology 40<sup>th</sup> annual meeting. Miami Beach, Florida, USA. December 4-8, 1998.
8. **Toporski, J**; Kałwak, K; Gorczyńska, E; Turkiewicz, D; Bogusławska-Jaworska, J. **Optimal autologous PBPC mobilization - Still an open question.** *Bone Marrow Transplantation*; Mar

- 1999; 23; pS221-pS221. EBMT 1999. 25<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hamburg, Germany, March 21-24, 1999
9. Kałwak, K; **Toporski, J**; Gorczyńska, E; Turkiewicz, D; Chybicka, A; Bogusławska-Jaworska, J. **IL-2 immunotherapy does not stimulate two cytotoxic T-cell subsets: CD3+CD56+and CD8+CD57+cells, whereas strongly enhances CD94 (KIR) expression on NK cells after autologous PBPCT/BMT in children with neuroectodermal tumors.** Blood; Nov 16, 2000; 96; 11; p347B-p347B. American Society of Hematology 41<sup>st</sup> annual meeting. New Orleans, Louisiana, USA. December 3-7, 1999.
  10. Wojcik, B; Kowalczyk, JR; Chybicka, A; Wachowiak, J; **Toporski, J**; Drabko, K; Choma, M. **Autologous stem cell transplantation in childhood lymphomas.** Bone Marrow Transplantation; Mar 2002; 29; pS209-pS209. EBMT 2002. 28<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Montreux, Switzerland, March 24-27, 2002
  11. **J. Toporski**, D. Turkiewicz, E. Gorczyńska, K. Kałwak, A. Chybicka. **PBPC collection with AMICUS separator results in reduced risk of post-harvest thrombocytopenia and low platelet contamination of apheresis product.** Bone Marrow Transplantation volume 31, pagesS244–S261(2003). EBMT 2003. 29<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Istanbul, Turkey, March 23-26, 2003.
  12. E. Gorczyńska, D. Turkiewicz, **J. Toporski**, K. Kałwak, M. Słociak, D. Wójcik, A. Chybicka, B. Wójcik, A. Zaucha-Prażmo, M. Choma, K. Drabko, J. Kowalczyk, D. Boruckowski, A. Pieczonka, M. Leda, J. Wachowiak. **Megachemioterapia z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych u dzieci z ostrą białaczką mieloblastyczną w dziecięcych ośrodkach przeszczepiania szpiku w Polsce.** Prz. Lek. 2003 t. 60 supl. 5 s. 84, II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Kraków, 29-30 maj 2003.
  13. B. Wójcik, J. R. Kowalczyk, A. Chybicka, J. Wachowiak, K. Drabko, A. Zaucha-Prażmo, M. Choma, E. Gorczyńska, **J. Toporski**, D. Turkiewicz, K. Kałwak, A. Pieczonka, D. Boruckowski. **Autologiczne transplantacje komórek hematopoetycznych u dzieci z chłoniakami nieziarniczymi.** Acta Haematol. Pol. 2003 t. 34 supl. 2 s. 289, XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Gdańsk, 11-13 września 2003. Streszcz.
  14. Wójcik B, Drabko K, Zaucha-Prażmo A, Choma M, Gorczyńska E, Kałwak K, **Toporski J**, Turkiewicz D, Chybicka A, Pieczonka A, Boruckowski D, Wachowiak J, Jerzy Kowalczyk. **Autologiczne transplantacje komórek hematopoetycznych u dzieci z chłoniakami nieziarniczymi - 10-letnie obserwacje polskich ośrodków przeszczepowych.** Med. Wieku Rozwoj. 2005 t. 9 nr 2 supl. 1 s. 63-64, III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. "Osiągnięcia - wyzwania". Warszawa, 8-11 czerwca 2005. Streszcz.
  15. Wójcik, B; Kowalczyk, JR; Chybicka, A; Wachowiak, J; Drabko, K; Zaucha-Prażmo, A; Choma, M; Gorczyńska, E; Turkiewicz, D; **Toporski, J**; Kałwak, K; Pieczonka, A; Boruckowski, D. **Autologous stem cell transplantations in children with non-Hodgkin lymphoma.** Lymphoma. Bone Marrow Transplant 35, S233–S254 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704913>, EBMT 2005. 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Prague, Czech Republic, March 20-23, 2005.
  16. Ussowicz, M; Gorczyńska, E; Kałwak, K; Owoc-Lempach, J; Dyla, A; Wójcik, D; Słociak, M; Turkiewicz, D; **Toporski, J**; Musiał, J; Paździor, D; Chybicka, A. **The role of megachemotherapy with stem cell rescue in therapy of neuroblastoma - single centre experience.** Oral and Poster presentations. Bone Marrow Transplant 42, S106–S129 (2008). <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.345>. 6<sup>th</sup> Meeting of the European Group for Blood and



#### 5.1.5. Immunoterapia, terapia genowa i terapia komórkowa CAR-T – genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T

W roku 2020 zostałem zrekrutowany do wiodącego w Szwecji Oddziału Transplantacji Allogenicznych i Terapii Komórkowych w Szpitalu Karolinska w Sztokholmie, gdzie jestem odpowiedzialny za transplantacje u dzieci, wdrożenie programu transplantacji haploidentycznych oraz badania kliniczne nad wykorzystaniem terapii komórkowych - CAR T cells - u dzieci. To jest nowe wyzwanie intelektualne. Obecne własne, niepublikowane doświadczenia wskazują, że u dzieci a ALL z nawracającą lub oporną na leczenie chorobą terapia CAR T nie zawsze, jest terapią ostateczną i część pacjentów nawraca po podaniu komórek CAR T. Wydaje się że dla znacznej grupy pacjentów jest/będzie to interwencja, która pozwoli wprowadzić pacjenta w dobrą remisję i umożliwi wykonanie transplantacji szpiku (w tym haploidentycznej). Te wyniki będą tematem moich kolejnych publikacji (jestem głównym wykonawcą dwóch projektów terapii CAR T u dzieci z pre-B ALL, na etapie wstępnych negocjacji jest projekt terapii genowej u pacjentów z anemią sierpowatokrwinkową).

W tej grupie prac wartą uwagi jest praca nr 4 – publikacja w ramach wieloośrodkowego, międzynarodowego badania nad zastosowanie „check point inhibitor” PDL1 – inhibitor – Pembrolizumab u dzieci z opornymi/zaawansowanymi czerniakiem złośliwym, chłoniakami lub nowotworami narządowymi wykazującymi ekspresję PDL1. Wykazano że niewielki odsetek dziecięcych nowotworów narządowych wykazuje ekspresję PDL1. Nowotwory narządowe nawet z ekspresją PDL1 słabo odpowiadały na leczenie anty-PDL1. Dobrą odpowiedź uzyskano u dzieci z ziarnicą złośliwą nawet ze słabą ekspresją PDL1. Badanie kliniczne trwa nadal ze zmodyfikowanymi kryteriami włączenia do badania – wysoka ekspresja MSI-H albo TMB-H.

Praca nr 5 jest pracą kontrybutorską omawiającą wskazania do kosztownej terapii genowej w kontekście dostępnych metod leczenia – transplantacja allogeniczna (włączając haploidentyczne) i potencjalnych powikłań.

#### 5.1.5.1. Prace oryginalne (5)

1. Chybicka A, Ussowicz M, Chaber R, **Toporski J. Zastosowanie terapii genowej w leczeniu schorzeń układu krwiotwórczego.** Acta Haematol.Pol. 2001 T.32 supl.1; s.44-54. mXIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Białystok, 12-15.IX.2001 r.  
**Pkt. MNiSW/KBN: 4.000**
2. Kałwak K, Ussowicz M, Gorczyńska E, Turkiewicz D, **Toporski J**, Dobaczewski G, Latos-Grażyńska E, Ryczan R, Noworolska-Sauren D, Chybicka A. **Immunologic effects of intermediate-dose IL-2 i.v. after autologous hematopoietic cell transplantation in pediatric solid tumors.** J. Interferon Cytokine Res. 2003 Vol.23 no.4; s.173-181. <https://doi.org/10.1089/107999003765027375>  
**IF: 2.120 Pkt. MNiSW/KBN: 11.000**
3. Gorczyńska E, Turkiewicz D, **Toporski J**, Kałwak K, Rybka B, Ryczan R, Sajewicz L, Chybicka A. **Prompt initiation of immunotherapy in children with an increasing number of autologous cells after allogeneic HCT can induce complete donor-type chimerism: a report of 14 children.** Bone Marrow Transplant. 2004 Vol.33 no.2; s.211-217. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704321>  
**IF: 2.101 Pkt. MNiSW/KBN: 11.000**
4. Geoerger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, Marshall LV, Vezina C, Pappo A, Laetsch TW, Petrilli AS, Ebinger M, Toporski J, Glade-Bender J, Nicholls W, Fox E, DuBois SG, Macy ME, Cohn SL, Pathiraja K, Diede SJ, Ebbinghaus S, Pinto N. **Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051):interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial.** Lancet Oncol. 2020 Jan; 21 (1):121-133. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30671-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30671-0). Epub 2019 Dec 4.  
**IF<sub>2019</sub>: 33,752 Pkt. MNiSW/KBN:200.000**
5. de la Fuente J, Gluckman E, Makani J, Telfer P, Faulkner L, Corbacioglu S; Paediatric. **kontryb Jacek Toporski.** Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. **The role of haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in the era of targeted disease-modifying therapies and gene editing.** Lancet Haematol. 2020 Dec;7(12):e902-e911. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30283-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30283-0)  
**IF<sub>2019</sub>: 10,406**



#### 5.1.5.2. Doniesienia zjazdowe (7)

1. Gorczyńska, E; Kałwak, K; Kazanowska, B; Ussowicz, M; **Toporski, J**; Turkiewicz, D; Ryczan, R; Bogusławska-Jaworska, J; Chybicka, A. **Systemic high dose IL-2 as adoptive immunotherapy after autologous stem cell transplantation in children with high/risk neuroectodermal tumors.** Med. Pediatr. Oncol., 37: 209-320. <https://doi.org/10.1002/mpo.1203>. International Society of Paediatric Oncology, SIOP XXXIII Meeting, Brisbane, Australia, October 10–13, 2001
2. Chybicka, A.; Chaber, R.; **Toporski, J.**; Ussowicz, M. **Antisense oligonucleotides in the treatment after auto – PBSCT of three children with hematological malignancies.** In Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. 2001 6 Supplement 1: S24-S24 Supplement 1 Language: English. [https://doi.org/10.1016/S1507-1367\(01\)70482-8](https://doi.org/10.1016/S1507-1367(01)70482-8)
3. Kałwak, K; Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Bogusławska-Jaworska, B; Frydecka, I. **IL-2 immunotherapy enhances NK- and T-cell immune recovery after CD34+selected autologous PBPC/BMT in children with poor risk neuroectodermal tumors.** Blood; Nov 15 1999; 94; 10; p352A-p352A. American Society of Hematology 41<sup>st</sup> annual meeting. New Orleans, Louisiana, USA. December 3-7, 1999.
4. Kałwak, K; Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Turkiewicz, D; Ussowicz, M; Bogusławska-Jaworska, J; Chybicka, A. **Autologous hematopoietic cell transplantation in poor-prognosis solid tumors in children: Is there a place for adoptive immunotherapy post-transplant?** Blood; Nov 16, 2001; 98; 11; p393B-p393B. American Society of Hematology 43<sup>rd</sup> annual meeting. Orlando, Florida, USA. December 7-11, 2001
5. Chybicka, A; Chaber, R; **Toporski, J.** **Bcl-2 antisense in the treatment of large cell anaplastic lymphoma with relapse after autologous hematopoietic cell transplantation - a case report.** Bone Marrow Transplantation; Mar 2002; 29; pS197-pS197. EBMT 2002. 28<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Montreux, Switzerland, March 24-27, 2002
6. Turkiewicz, D; Gorczyńska, E; **Toporski, J**; Kałwak, K; Rybka, B; Ryczan, R; Bogusławska-Jaworska, J; Chybicka, A. **Early immunotherapy to reverse mixed chimerism in children with malignancies after allogeneic stem cell transplantation (alloSCT).** Bone Marrow Transplantation; Mar 2002; 29; pS127-pS128. EBMT 2002. 28<sup>th</sup> Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation, Montreux, Switzerland, March 24-27, 2002
7. K. Drabko, J. R. Kowalczyk, D. Turkiewicz, A. Chybicka, E. Gorczyńska, B. Wójcik, **J. Toporski**, A. Zaucha, J. Choma. **Wstępne doświadczenia z zastosowaniem Alemtuzumab w HSCT u dzieci.** W: IV Konferencja Naukowa Firmy Schering AG "Postępy w leczeniu onkohematologicznym". Falenty k/Warszawy, 8-10 listopada 2002 b.

W/w zainteresowania i aktywność naukowa skutkowały szeregiem publikacji umieszczonych w wykazie osiągnięć naukowych oraz moim udziałem w następujących badaniach klinicznych, zarówno jednośrodkowych jak i międzynarodowych:

- Transplantation of hematopoietic cells from partially matched family donors in children”. Grant Komitetu Badań Naukowych 1998– 2000, 4 PO5E 088 14, **kierownik projektu** (afiliacja: Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM we Wrocławiu)

- Multicentre therapy study ALL SCT BFM international. Allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia International Therapy Protocol. 2007 – 2016, clinicaltrials.gov nr: NCT01423500, obecnie, **kierownik projektu w Lund** (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja)
- Clofarabine based remission induction followed by haploidentical stem cell transplantation in children with refractory hematological malignancies, 2009 – 2012, NCT01025778, **kierownik projektu** (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja)
- High-dose MIBG With Subsequent Transplantation of Haploidentical Stem Cells in Children with Therapy Resistant Neuroblastoma, 2008 – planowane zamknięcie projektu 2022, clinicaltrials.gov nr: NCT00790413, **kierownik projektu** (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja)
- VOD-DF Study Prospective Study of the Incidence and Outcome of Venooclusive Disease (VOD) with the Prophylactic Use of Defibrotide (DF, Gentium, Italy) in Pediatric Stem Cell Transplantation, 2006 – 2011, clinicaltrials.gov nr: NCT00272948, **wykonawca** (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja)
- Multicentre Therapy Study ALL SCTped 2012 FORUM Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukaemia International Therapy Protocol, 2013 – obecnie, clinicaltrials.gov nr: NCT01949129, **krajowy koordynator badania w Szwecji**, (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja)
- A Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous (IV) and Powder for Oral Suspension Formulations of Posaconazole (POS) in Immunocompromised Pediatric Subjects with Neutropenia, Multicenter study. 2015 –

2018. clinicaltrials.gov nr: NCT02452034, **kierownik projektu** w Lund (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja)

- A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051), Multicenter study, 2015 – obecnie, clinicaltrials.gov nr: NCT02332668, **kierownik projektu w Lund**, (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja)
- Study of Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in HR B-ALL EOC MRD Positive Patients (CASSIOPEIA), Multicenter study. 2021 – obecnie, clinicaltrials.gov nr: NCT03876769, w trakcie rejestracji w Swedish Drug Agency, **kierownik krajowy badania w Karolinska** (afiliacja: Oddział Transplantacji Allogenicznych i Terapii Komórkowych, CAST, Karolinska, Sztokholm, Szwecja)
- Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Pediatric and Adolescent Participants with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-4). Multicenter study, 2021 – obecnie, clinicaltrials.gov nr: NCT02625480, w trakcie rejestracji w Swedish Drug Agency, **kierownik krajowy badania w Karolinska** (afiliacja: Oddział Transplantacji Allogenicznych i Terapii Komórkowych, CAST, Karolinska, Sztokholm, Szwecja)

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

### 6.1. Działalność dydaktyczna i popularyzatorska

- Od roku 1991 do 2004 prowadziłem w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ćwiczenia kliniczne ze studentami Wydziału Lekarskiego z przedmiotów: propedeutyka pediatrii, onkologia dziecięca, hematologia dziecięca. Od mianowania na stanowisko adiunkta również wykłady i seminaria kliniczne.
- Od roku 1998 do 2003 wykładowca w ramach Dolnośląskiego (później Wrocławskiego) Festiwalu Nauki
- 2004 – współredakcja materiałów konferencyjnych z Międzynarodowego Sympozjum „Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology”, Wrocław Medical University, ISBN 8370553559
- Od roku 2005 do 2016 prowadziłem w Oddziale Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund, Szwecja, ćwiczenia dla studentów Fakultetu Medycznego (termin 11) Uniwersytetu w Lund
- W latach 2008 – 2016 konsultant w projekcie Lund Vietnam Childhood Cancer Program, projekt w całości finansowany przez IKEA Foundation/Social Initiative  
Działalność w ramach projektu:
  - organizacja m.in. 8 Krajowych Konferencji Onkologii Dziecięcej w Hanoi i Ho Chi Minh City,
  - organizacja i wykłady w dla pediatrów i onkologów dziecięcych kursów onkologii dziecięcej w Hanoi, Ho Chi Minh City i Hue
  - główny organizator szkolenia w zakresie onkologii dziecięcej dla lekarzy ze szpitali z 15 prowincji,
  - zaprojektowanie oraz nadzór nad realizacją i wdrożeniu systemu rejestracji online dzieci z chorobami nowotworowymi w 9 największych szpitalach szpitalach w Hanoi, Ho Chi Minh City, Hue i Da Nang.

- 2016 kordynacja tłumaczenia z języka angielskiego na język wietnamski podręcznika “Handbook of Pediatric Hematology and Oncology: Children's Hospital and Research Center Oakland, 2<sup>nd</sup> Edition; eds Caroline Hastings, Joseph Torkildson, Anurag Agrawal; Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-0-470-67088-0
- 2014 – invited speaker na „8<sup>th</sup> Congress of Iranian Pediatric Hematology and Oncology Society, Bandar Abbas, Iran
- 2015 – na zaproszenie Japan Society for the Promotion of Science (Professor Matsushita) seria wykładów w Japonii: Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine, Tokyo; Uniwersytet Medyczny w Akita; Uniwersytet Medyczny Wakayama, Uniwersytet Medyczny w Kobe, połączone z dwoma prezentacjami na “The 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation”, Kobe, Japan
- 2016 – invited speaker na GETH – Reunion de Grupo Español de Trasplantes Hematopoyéticos y Terapia Celular, Malaga, Hiszpania
- 2017 wykład na zaproszenie Komisji Przyrodniczo-Medycznej Polskiej Akademii Umiejętności w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda we Wrocławiu pt. „Przeszczepianie haploidentycznych komórek krwiotwórczych – czyli każdy pacjent ma dawcę”
- 2017 – udział w panelu eksperckim na temat „Bezpieczne ordynowanie i zarządzanie leczeniem farmakologicznym u dzieci” zakończony powstaniem publikacji/rekomendacji: Maria Fagerström, Anna Hallman, Jacek Toporski. Säkrate ordination och läkemedelshandtering till barn – bakgrundsdocumentation. Information från Läkemedelsverket, 2017;28(2):48–55. Na zamówienie Swedish Drug Agency.
- 2017 współautor rozdziału „Cancer sjukdomar hos barn” (Choroby nowotworowe u dzieci) w: Pediatrisk; eds. Christian Moëll; Stockholm: Liber, 2017; s. 404-423, ISBN 978-91-47-11296-8
- Dwukrotnie w roku 2017 i 2018 na zaproszenie Państwowego Uniwersytetu Medycznego w Erewaniu, Armenia, cykl wykładów z zakresu hematologii/onkologii dziecięcej oraz transplantacji szpiku.
- 2019 – invited speaker na „International Congress of Supportive Care of Patients with Childhood Cancer, Urmia, Iran

- Od 2020 roku Visiting Professor na Oddziale Hematologii i Onkologii Dziecięcej Państwowego Uniwersytetu Medycznego w Erewaniu, Armenia
  - Regularne videokonferencje, omawianie przypadków i konsultacje onkologami dziecięcymi.

## 6.2. Działalność organizacyjna

- Aktywny udział w organizacji pierwszego we Wrocławiu oddziału transplantacji szpiku kostnego, Oddział Immunoterapii Szpitala im. K. Dłuskiego we Wrocławiu.
- Współodpowiedzialny za organizację drugiego w Polsce dziecięcego oddziału transplantacji szpiku kostnego w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii we Wrocławiu. Następnie jeden z dwóch lekarzy odpowiedzialnych z program transplantacji szpiku w tej Klinice
- Jeden z trzech zastępców Kierownika Kliniki Transplantacji Szpiku Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu.
- Dyrektor Dziecięcego Programu Transplantacji Szpiku (Pediatric Transplantation Program Director) na Oddziale Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund, Szwecja
- Kierownik 15 łóżkowego Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund, bezpośredni przełożony zespołu 15 lekarzy, wg modelu szwedzkiego odpowiedzialny za sprawy personalne, nadzór merytoryczny, ekonomiczny nad działalnością Oddziału
- Kierownik Kliniki Pediatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Lund (75 łóżek pediatrycznych na w oddziałach szpitalnych, około 100 lekarzy, łącznie ok 650 osób personelu medycznego, Oddział Onkologii Hematologii, Immunologii i Nefrologii Dziecięcej, Oddział Gastrologii i Endokrynologii Dziecięcej, Oddział Neurologii, Pulmonologii, Alergologii i Chorób Metabolicznych, Oddział Chorób Zakaźnych i Pediatrii Ogólnej), 2 SOR-y pediatryczne (Pediatric Emergency w Lund i Malmö), zespół poradni specjalistycznych w Malmö i Lund

## 6.3. Członkostwo w towarzystwach naukowych

- Członek EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation
- Członek EBMT PDWP – European Society for Blood and Marrow Transplantation

- Pediatric Disease Working Party

- Członek SIOP – Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique/International Society of Paediatric Oncology
- Członek SFH – Svensk Förening för Hematologi (Szwedzkie Towarzystwo Hematologiczne)

#### 6.4. Recenzent publikacji w czasopismach międzynarodowych

- Cancer Letters (IF<sub>2019</sub>: 7.320)
- Journal of Clinical Immunology (IF<sub>2019</sub>: 6.780)
- International Journal of Environmental Research and Public Health (IF<sub>2019</sub>: 2.849)
- Immunological Investigations (IF<sub>2020</sub>: 2.560)
- Pediatric Transplantation (IF<sub>2019</sub>: 1.425)
- European Journal of Hematology (IF<sub>2019</sub>: 0.941)

#### 6.5. Recenzje i udział w komisjach egzaminacyjnych przewodów doktorskich.

- Szpital Uniwersytecki w Kopenhadze
- Szpitalu Karolinska (x3) w Sztokholmie

#### 6.6. Udział w międzynarodowych instytucjach akredytacyjnych

- Aktywny inspektor JACIE – The Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT – jedyną instytucją akredytującą ośrodki transplantacji komórek krwiotwórczych i terapii komórkowych w Europie.

#### 6.7. Nagrody i odznaczenia

- 1996 nagroda im. Aureli Baczko za najlepszą pracę doktorską w roku 1995 w dziedzinie nauk medycyny klinicznej niezabiegowej, przyznana przez Polską Fundację Upowszechniania Nauki Towarzystwa Popierania i Krzewienia Nauk
- 2002 nagroda JM Rektora Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich za osiągnięcia organizacyjne.
- Nagroda zespołowa Van Bekkum Award na EBMT 2010, współautor nagrodzonej

prezentacji: “Defibrotide prevents hepatic VOD and reduces significantly VOD-associated complications in children at high risk: final results of a prospective phase II/III multicenter study”

- 2014 Öresunds Award – Nagroda „Cieśniny Öre” – nagroda zespołowa dla Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund, którego byłem w tym czasie kierownikiem, i Oddziału Onkologii Dziecięcej Królewskiego Szpitala Uniwersyteckiego w Kopenhadze, za modelową regionalną współpracę transgraniczną, przyznawana przez zarząd regionu administracyjnego Skania (Skåne län) w Szwecji i Regionu Stołecznego (Hovedstaden) w Danii
- 2015 „For People’s Health” Medal – medal za propagowanie i wkład w rozwój onkologii i hematologii dziecięcej w Wietnamie, przyznany przez Ministra Zdrowia Republiki Wietnamu.

#### 6.8. Członkostwo w komisjach oceniających projekty badawcze

- Członek komisji Barncancerfonden (The Swedish Childhood Cancer Fund) przyznającej środki na kliniczne badania naukowe i badania psychospołeczne (Vård och psykosocial forskning – VoPF).

#### 6.9. Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

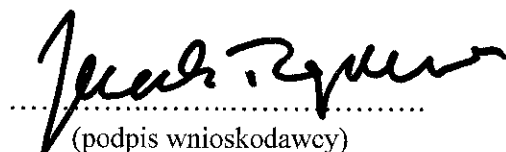
- 1991/1992 – Sankt Anna Childrens’ Hospital, Oddział Transplantacji Szpiku, Wiedeń, Austria
- 2002 – City of Hope, Oddział Transplantacji Szpiku, Duarte, Kalifornia, USA
- 2010 – Rigshospitalet, Oddział Transplantacji Szpiku, Kopenhaga, Dania
- 2019 – Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- 2020 – Rikshospitalet, Oddział Onkologii Dziecięcej i Transplantacji Szpiku, Oslo, Norwegia
- 2020 – Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moskwa, Federacja Rosyjska
- 2020 – Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Oddział Transplantacji Szpiku, Tybinga, Niemcy



#### 6.10. Kursy

- 2006 – podstawowy kurs zarządzania dla przyszłej kadry kierowniczej (Morgondagens chef = Tomorrow's boss)
- 2015, 2020 – kurs Good Clinical Practice – dobra praktyka kliniczna
- 2018 – kurs UGL (Utveckling av Grupp och Ledare = Development of Group and Leaders) – kurs dla kadry kierowniczej średniego szczebla
- 2019 – zaawansowany kurs zarządzania zespołami dla wyższej kadry kierowniczej uniwersyteckich szpitali klinicznych w Szwecji, organizowany przez Uniwersytet Örebro, Szwecja (HUR-programmet)

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

  
.....  
(podpis wnioskodawcy)