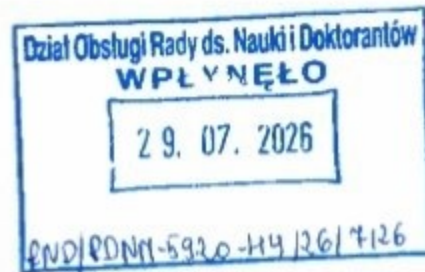


prof. dr hab. Danuta Rość  
specjalista chorób wewnętrznych  
hematolog, patofiziolog



### **Recenzja dorobku naukowego**

**dr n. med. Krzysztofa Mądrego adiunkta w Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w postępowaniu habilitacyjnym o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne.**

#### **1/ Życiorys zawodowy i naukowy habilitanta**

Dr n. med. Krzysztof Mirosław Mądry urodzony w \_\_\_\_\_ jest absolwentem I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie, który ukończył w 1997 roku uzyskując tytuł lekarza. W 2002 roku ukończył licencjat na Wydziale Filozofii i Socjologii Uniwersytetu Warszawskiego na podstawie pracy „Bóg w filozofii Simone Weil”. W 2005 roku zakończył specjalizację w dziedzinie chorób wewnętrznych a w 2010 specjalizację w zakresie hematologii.

Staż podyplomowy odbywał w Oddziale Kardiologii Szpitala Sióstr Elżbietanek w Warszawie. W 1998 został zatrudniony jako asystent w Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego, a w latach 2007-2012 pracował w Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM), gdzie od 2013 roku do chwili obecnej pełni funkcję adiunkta.

W 2013 roku uzyskał stopień doktora nauk medycznych na I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie pracy doktorskiej na temat: „Angiogeneza w szpiku kostnym u chorych na zespoły mielodysplastyczne.”

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, European Leucemia Net, EMSCO (European Myelodysplastic Neoplasm Cooperative Group) oraz Harmony Alliance (Healthcare Alliance for Resourceful Medicine Offensive against Neoplasms in Hematology).

Jest laureatem zespołowej nagrody Ministra Zdrowia za cykl 9 publikacji (ocena skuteczności i toksyczności nowych metod leczenia niektórych nowotworów układu krwiotwórczego) uzyskanej w 2005 r. Zajął 21-sze miejsce w rankingu osiągnięć naukowych WUM (na 809 pracowników klasyfikowanych w Naukach Medycznych Klinicznych Niezabiegowych) w 2022 roku (za lata 2018-2021).

## **2/ Ocena dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego.**

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego habilitanta wskazuje, że jest on autorem i współautorem 91 publikacji: 45 pełnotekstowych prac oryginalnych, 10 prac poglądowych, 5 opisów przypadków, 2 książek, 26 rozdziałów w podręcznikach, 1 listu do redakcji, 1 pracy wielośrodkowej, gdzie habilitanta zakwalifikowano jako uczestnika badań, 1 publikacji pełnotekstowej w suplemencie.

Sumaryczny Impact Factor z dn. 20.01.20026 roku wynosi 175,691, a sumaryczna punktacja MNiSW to 2976. Liczba cytowań z bazy Scopus to 1142 (bez autocytowań) a z bazy Web of Science 984 (bez autocytowań).

Index Hirscha z bazy Scopus – 18, a z bazy Web of Science – 16. Przed doktoratem IF 1,292 a MEiN – 15, po doktoracie IF 170,681, a MNiSW – 2580.

### a/ Osiągnięcie naukowe

Tytuł osiągnięcia naukowego to: „Analiza aspektów kliniczno-epidemiologicznych u chorych na zespoły mielodysplastyczne oraz czynników prognostycznych u chorych na zespoły mielodysplastyczne leczonych azacytydyną”.

Zaliczono następujące publikacje:

1/ Mądry K., (aut. koresp.), Machowicz R., Waszczuk-Gajda A., Drozd-Sokołowska J., Stella-Hołowiecka B., Wiater E., Mital A., Obara A., Szmigielska-Kapłon A., Kołkowska-Leśniak A., Sikorska A., Subocz E., Mendrek W., Szczepańska M., Biedroń M., Jachalska A., Wasilewska E., Wojciechowska M., Guzicka-Kazimierczak R., Kopacz A., Katinas K., Kruger W., Dawidowska A., Salamanczuk Z., Zawirska D., Świdarska A., Jędrzejczak W., Dwilewicz-Trojaczek J.: Demographic, Hematologic and Clinical Features of Myelodysplastic Syndrome Patients: Results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry. *Acta Haematologica*. 2015; 134(2): 125-134.

IF 1,053 MEiN 15 pkt

2/ Mądry K.(aut. koresp.), Lis.K., Fenaux P., Bowen D., Symeonidas A., Mittelman M., Stauder R., Čermák J., Sanz G., Hellström-Lindberg E., Langemeijer S., Malcovati L., Germing U., Holm M., Guerci-Bresler A., Culligan D., Sanhes L., Kotsianidis I., van Marrewijk C., Crouch S., de Witte T., Smith A.: EUMDS Registry Participants. Cause of death and excess mortality in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS): A report from the European MDS registry. *British Journal of Haematology*. 2022:1-11 (ahead-of-print).

IF 8,615 MEiN 140 pkt

3/ Mądry K (aut. koresp.), Lis K., Tukiendorf A., Szwedek P., Kapelko-Słowik K., Subocz E., Gołos A., Makowska W., Masternak A., Kosińska A., Czemerska M., Zawadzka-Leska S., Rusicka P., Drozd-Sokołowska J., Wiater E., Hołojda J., Pogłódek B., Centkowski P., Waszczuk-Gajda A., Machowicz R., Hałka J., Czerw T., Basak G., Dwilewicz-Trojaczek J.: Low serum albumin level deteriorates prognosis in azacitidine-treated myelodysplastic syndromes patients - results of the PALG study 'PolAZA'. Hematology. 2021; 26(1): 556-564.

IF 2,264, MEiN 40 pkt

4/ Mądry K., Lis K., Biecek P., Młynarczyk M., Rytel J., Górka M., Kacprzyk P., Dutka M., Rodzaj M., Bołkun Ł., Krochmalczyk D., Łątka E., Drozd-Sokołowska J., Waszczuk-Gajda A., Knopińska-Posłuszny W., Kosińska A., Subocz E., Masternak A., Guzik-Kazimierzczak R., Gil L., Machowicz R., Biloński J., Giebel S., Czerw T., Dwilewicz-Trojaczek J.: Predictive Model for Infection Risk in Myelodysplastic Syndromes, Acute Myeloid Leukemia, and Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Azacitidine; Azacitidine Infection Risk Model: The Polish Adult Leukemia Group Study. Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia. 2019; 19(5): 264-274.

IF 2,298 MEiN 70 pkt

5/ Mądry K., Lis K., Sienkiewicz E., Drozd-Sokołowska J., Biecek P., Sośnia O., Gołos A., Olszewska-Szopa M., Obara A., Walkowoiak Z., Ściesińska J., Subocz E., Butrym A., Machowicz R., Budziszewska, Basak G.: No advantage of antimicrobial prophylaxis in AML/MDS/CMML patients treated with azacitidine-a prospective multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group. Front Oncol. 2024;14:1404322. Doi:10.3389/fonc.2024.1404322.

IF 3,300 MEiN 100

Łączna punktacja prac zaliczonych do osiągnięcia naukowego wynosi: IF 17,53 MEiN 365 pkt

Wprowadzenie do tematyki badań zawiera ogólne przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat zespołów mielodysplastycznych i zdefiniowanie przesłanek, które skłoniły habilitanta do odpowiedniego zaplanowania badań.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) to nowotwory układu krwiotwórczego o zróżnicowanym przebiegu klinicznym, wywodzące się z komórki macierzystej szpiku. Cechuje je nieefektywna hematopoeza w postaci dysplazji komórek szpiku i krwi obwodowej, cytopenii krwi obwodowej i duże ryzyko przekształcenia w ostrą białaczkę szpikową. Jest to jedna z częstszych chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, jednakże ogółem stosunkowo rzadka z roczną liczbą zachorowań 4,5/100.000 ludzi. Autor zwraca uwagę na skąpe dane epidemiologiczne MDS w Europie Środkowo-Wschodniej, także w Polsce.

Podjęcie odpowiedniego leczenia chorych na MDS wymaga ich klasyfikacji wg indeksów prognostycznych IPSS (Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego) i IPSSR (zrewidowanego Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego), zależnie od odsetka blastów w szpiku, wyniku badania cytogenetycznego oraz poziomu cytopenii we krwi obwodowej, co umożliwia stratyfikację chorych na MDS niższego ryzyka i MDS wyższego ryzyka. Z uwagi na podeszły wiek chorych, liczne choroby współistniejące, powolny przebieg choroby, a także ryzyko przekształcenia do ostrej białaczki szpikowej (13-30% u chorych na MDS niższego ryzyka) nie jest jasne, czy sam MDS ma wpływ na skrócenie przeżycia tych chorych.

Wśród chorych na MDS wyższego ryzyka poza przeszczepieniem komórek krwiotwórczych podstawową metodą leczenia jest użycie azacytydyny (AZA) – leku hypometylującego. Ważne jest rozpoznanie czynników przepowiadających reakcję na leczenie AZA.

Jedną z najczęstszych przyczyn zgonów u chorych na MDS, szczególnie w grupie wyższego ryzyka, są ciężkie infekcje, zwłaszcza w pierwszych 3 cyklach leczenia AZA. Brak jest danych w literaturze na temat oceny ryzyka wystąpienia infekcji u chorych na MDS leczonych AZA. Nie ma wytycznych w zakresie leczenia profilaktycznego u chorych na MDS wyższego ryzyka.

#### **Ad1/**

Celem pracy było badanie epidemiologiczne chorych z większości polskich ośrodków z uwzględnieniem danych demograficznych, narażenia na substancje toksyczne, wykonywanego zawodu oraz ocena kliniczno-laboratoryjna. W ciągu 15 miesięcy zebrano i włączono do badań 966 chorych na MDS z 24 ośrodków polskich (12 szpitali uniwersyteckich i 12 szpitali publicznych). Monitorowanie prowadzono przez następne 55 miesięcy.

Badania wykazały, że wśród polskich chorych na MDS przeważały kobiety, a odsetek osób > 80 r. wynosił 16%. Kobiety miały wyższą liczbę płytek. Pacjenci narażeni na toksyczny wpływ środków chemicznych byli młodszy niż osoby bez takiego narażenia. Palacze papierosów mieli znacząco niższe stężenie Hb i niższe wartości liczby płytek krwi. Szczegółowa analiza pokazała, że na przebieg MDS wpływ miały ekspozycje na toksyczne substancje i palenie tytoniu.

#### **Ad2/**

Do badania włączono 2396 chorych na MDS niższego ryzyka ze 142 ośrodków z 16 krajów Europy i Izraela. Celem pracy była analiza przyczyn zgonów oraz ocena stopnia w jakim MDS wpływa na czas przeżycia chorych.

Stwierdzono, że do najczęstszych przyczyn zgonów u chorych na MDS niższego ryzyka należały transformacja do ostrej białaczki szpikowej, infekcje, choroby sercowo-naczyniowe i choroby

układu oddechowego. Badanie pokazało, że MDS i jego powikłania kliniczne mają wpływ na wyniki leczenia u chorych na MDS niższego ryzyka.

#### **Ad3/**

Azacytydyna (AZA) jest standardem w leczeniu chorych na MDS wyższego ryzyka, w sytuacji braku możliwości przeprowadzenia transplantacji komórek szpiku.

Celem pracy była ocena predykcyjna (wpływ na odpowiedź hematologiczną) i ocena prognostyczna (wpływ na czas całkowitego przeżycia) szeregu czynników zależnych od pacjenta (wiek, płeć); wybranych parametrów biochemicznych (np. morfologia krwi obwodowej, odsetek blastów w szpiku, cytogenetyka szpiku, zależność od przetoczeń krwinek czerwonych) oraz czynników związanych z leczeniem AZA (np. liczba cykli leczenia azacytydyną czy występowanie poważnych infekcji) w grupie 315 chorych na MDS, na ostrą białaczkę szpikową z obecnością 20-30% blastów w szpiku i chorych na przewlekłą białaczkę mielomonocytową. Chorzy leczeni byli AZA w 12 polskich ośrodkach kooperujących w ramach Polskiej Grupy ds. Białaczki u Dorosłych (PALG).

Najważniejsze wnioski z tego badania to: konieczność monitorowania chorych w celu wczesnego zapobiegania ciężkim infekcjom, nie przerywanie leczenia AZA przed 4 cyklem, kwalifikacja chorych do leczenia uwzględniająca pomiar stężenia albuminy w surowicy.

#### **Ad4/**

Celem pracy była identyfikacja chorych z wyższym ryzykiem infekcji podczas leczenia AZA wśród pacjentów z MDS, CMML i AML. W wieloośrodkowym badaniu retrospektywnym przeprowadzonym po auspicjach PALG u 298 chorych przeanalizowano i zidentyfikowano czynniki wpływające w sposób istotny na ryzyko wystąpienia infekcji jak: liczba neutrofili, limfocytów i płytek we krwi obwodowej, odsetek blastów w szpiku, stężenie ferrytyny i albuminy we krwi obwodowej, stan wydolności ogólnej ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) oraz indeksy prognostyczne IPSS i IPSSR.

Wybrano 5 czynników o najwyższej czułości i swoistości i wykorzystano je do opracowania modelu predykcyjnego wystąpienia infekcji – Azacitidine Infection Risk (AIR). Te czynniki to: zależność od transfuzji krwinek czerwonych, neutropenia  $< 0,8\text{G/l}$ , płytki krwi  $< 50\text{G/l}$ , poziom albumin  $< 3,5\text{g/dl}$  i stan wydolności ogólnej wg ECOG  $\geq 2$ .

#### **Ad5/**

Celem pracy było praktyczne wykorzystanie modelu AIR (Azacitidine Infection Risk) opracowanego w oparciu o analizę retrospektywną, służącego do identyfikacji chorych na AML, MS i CMML leczonych AZA - zagrożonych wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji.

Do badania prospektywnego włączono 307 chorych leczonych AZA, a w oparciu o model AIR 200 chorych (65%) zakwalifikowano do grupy wyższego ryzyka wystąpienia infekcji. U 118 chorych odnotowano 169 epizodów infekcyjnych. U części chorych włączono profilaktykę antybakteryjną, antygrzybiczą i przeciwwirusową. Podanie profilaktyki antymikrobiologicznej nie miało istotnego wpływu na ogół wystąpienia infekcji, co wykazano w oparciu o analizę wielowariantową.

Analiza formalna 5 publikacji określonych jako osiągnięcie naukowe wskazuje, że każdą z nich opublikowano w czasopiśmie naukowym o zasięgu międzynarodowym i znaczącym współczynniku wpływu (IF 17,53, MEiN 365 pkt). We wszystkich habilitant jest pierwszym autorem a w 3 dodatkowo autorem korespondencyjnym. Swój wkład w powstanie publikacji określa jako: opracowanie koncepcji badań, zaprojektowanie bazy danych, koordynacja, zbieranie i opracowanie danych, udział w interpretacji wyników i analizie piśmiennictwa, napisanie manuskryptów, przygotowanie ostatecznej wersji publikacji i ich wysłanie do redakcji.

Ocena merytoryczna pozwala na stwierdzenie, że publikacje są ściśle powiązane tematycznie i stanowią logiczną spójną całość. Habilitant prowadząc badania, a następnie publikując poszerzył aktualną wiedzę w zakresie kilku aspektów demograficznych, diagnostycznych i terapii zespołów mielodysplastycznych. Opracowanie modelu AIR (Azacitidine Infection Risk) stanowi praktyczny pozytywny wynik badań w kierunku diagnostyki i poprawy wyników leczenia infekcji stanowiących jedną z głównych przyczyn zgonów u chorych na MDS.

#### b/ Dorobek naukowy poza osiągnięciem naukowym

Publikacje naukowe habilitanta poza osiągnięciem naukowym dotyczyły:

- 1/ różnorodnych aspektów epidemiologicznych, diagnostycznych i klinicznych u chorych na zespoły mielodysplastyczne (innych niż w pracach zaliczonych w poczet osiągnięcia naukowego). Powstały one w ramach współpracy z PALG w sekcji ds. zespołów mielodysplastycznych, z EUMDS (European MDS Registry), z wieloma ośrodkami europejskimi w ramach projektu MDS RIGHT, współpracy w ramach podgrupy ds. zespołów mielodysplastycznych Europejskiej Sieci ds. Białaczek (European Leukemia Net). Dr Krzysztof Mądry jest pierwszym współautorem i autorem korespondencyjnym 2 prac, gdzie przedstawiono opracowane ogólnopolskie rekomendacje w zakresie diagnostyki i leczenia chorych na zespoły mielodysplastyczne.
- 2/ efektów leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową w podeszłym wieku. Publikacja powstała w ramach współpracy z PALG w sekcji ds. ostrych białaczek szpikowych.

3/ niektórych problemów klinicznych u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Publikacje były owocem współpracy z Kliniką Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz z Polską Grupą Szpiczakową.

4/ opisy 5 przypadków hematologicznych dotyczyły: zespołu rozpadu guza w ostrej białaczce o mieszanym fenotypie po leczeniu Venetoklaksem i Azacytydyną, aspergillozy serca i płuc, trudności diagnostycznych szpiczaka mnogiego IgM, przydatności wielokierunkowej diagnostyki mikrobiologicznej na przykładzie jednoczesnego zakażenia czterema herpeswirusami po allogenicznym przeszczepieniu szpiku.

#### c/ Inne formy aktywności naukowej (staże naukowe, współpraca krajowa i międzynarodowa)

Poza wymienioną w podpunkcie b. tego rozdziału współpracą z kilkoma sekcjami PALG, Kliniką Hematologii UJK i ośrodkami hematologicznymi w Polsce oraz europejskimi placówkami badawczymi na uwagę zasługuje aktywność habilitanta w zakresie prezentowania wyników swoich badań na polskich zjazdach i konferencjach oraz kongresach międzynarodowych. Z analizy załączonego spisu zjazdów i kongresów wynika, że habilitant zaprezentował 28 opublikowanych doniesień zjazdowych na 16 zjazdach i konferencjach krajowych oraz 22 na 18 kongresach międzynarodowych. Na 7 kongresach wygłosił wykłady.

### **3/ Działalność dydaktyczna i popularyzatorska**

Dr Krzysztof Mądry prowadził zajęcia seminaryjne i praktyczne z hematologii od 2007 roku na kierunku lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, a od 2013 na kierunku English Division WUM do 2023 roku. Prowadził zajęcia seminaryjne i zajęcia praktyczne ze studentami kierunku lekarskiego WUM z chorób wewnętrznych i onkologii. W ramach współpracy ze Studenckim Kołem Naukowym uczestniczył w realizacji kilku projektów badawczych. Był recenzentem prac kwalifikowanych do prezentacji na I Konferencji Hematologicznej „Hematologiczny Punkt Widzenia”.

Prowadził stałe szkolenia lekarzy odbywających staże z hematologii w ramach specjalizacji z chorób wewnętrznych i hematologii a także odpowiadał za szkolenie i koordynację zajęć lekarzy rezydentów w trakcie specjalizacji z hematologii na oddziale ogólnohematologicznym. Był kierownikiem zakończonych specjalizacji 2 osób z chorób wewnętrznych i 2 z hematologii a obecnie jest kierownikiem stażów 2 osób specjalizujących się w dziedzinie hematologii. W latach 2009-2022 prowadził wykłady na kursie „Wprowadzenie do specjalizacji z hematologii” oraz wygłosił wykład na konferencji „Postępy w chorobach wewnętrznych” Interna 2021.

Działalność popularyzatorska dr Krzysztofa Mądrego polega na współautorstwie wielu rozdziałów poświęconych zespołom mielodysplastycznym w ważnych podręcznikach do nauki hematologii, hematologii i chorób wewnętrznych. W 8 rozdziałach jest jedynym drugim współautorem, gdzie pierwszym jest Pani profesor J. Dwilewicz-Trojaczek wysokiej klasy specjalista w zakresie znajomości szerokiej problematyki MDS. W 6 przypadkach dr Krzysztof Mądry jest pierwszym autorem opracowań dotyczących MDS i innych chorób hematologicznych.

#### **4/ Działalność organizacyjna**

Zdolności organizatorskie habilitant pokazał organizując, skutecznie prowadząc i finalizując wieloosrodkowe projekty badawcze krajowe i międzynarodowe dotyczące MDS, które stały się podstawą do przygotowania świetnych publikacji. Umiejętności organizacyjne wykorzystał również koordynując pracę lekarzy rezydentów specjalizujących się w dziedzinie hematologii na oddziale ogólnohematologicznym. Wspólnie z prof. Jadwigą Dwilewicz-Trojaczek działał w naukowym Komitecie Organizacyjnym ogólnopolskiej konferencji „Ogólnopolskie Warsztaty MDS i AML” w 2020 r.

#### **5/ Podsumowanie i wniosek końcowy**

W podsumowaniu, dorobek naukowy habilitanta (osiągnięcie naukowe i pozostały dorobek naukowy) oceniam bardzo wysoko. Publikacje wytypowane jako osiągnięcie naukowe zostały odpowiednio skompletowane stanowiąc logiczną całość. Temat podjęty przez dr Krzysztofa Mądrego wpisuje się w lukę badawczą stanowiąc cenne uzupełnienie wiedzy na temat diagnostyki i kilku aspektów klinicznych zespołów mielodysplastycznych. Na szczególne podkreślenie zasługuje opracowanie modelu „AIR” do identyfikacji chorych o zwiększonym ryzyku infekcji w grupie MDS kwalifikowanej do leczenia azacytydyną. Imponujący dorobek naukowy jest dowodem, że dr Krzysztof Mądry umiał wykorzystać wieloletnie doświadczenie wynikające z pracy przy łóżku chorego i potrzebę obiektywizacji swoich obserwacji na gruncie badań naukowych. Należy także zauważyć, że wiele wysiłku habilitant wkłada w szkolenie studentów, a także lekarzy specjalizujących się w dziedzinie chorób wewnętrznych, hematologii i onkologii.

Analiza dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych wskazuje, że dr n. med. Krzysztof Mądry jest zdolnym, kreatywnym, odpowiedzialnym i samodzielnym pracownikiem nauki o świetnych perspektywach dalszego rozwoju naukowego.

Dlatego z wielką przyjemnością mam zaszczyt poprzeć wniosek o nadanie dr n. med. Krzysztofowi Mądreemu stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne. Spełnia on wszelkie warunki określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U.z 2020r.).

Białystok 22.07.2026

prof. dr hab. **Danuta Roś**  
specjalista chorób wewnętrznych  
hematolog, patofizjolog