

**Narodowy Instytut Onkologii im. Marii
Skłodowskiej-Curie**

**Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Krakowie**

Dr n. med. Bożena Józefa Cybulska-Stopa

Autoreferat

Kraków 2020

1. Imię i nazwisko:

Bożena Józefa Cybulska-Stopa

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:

- a. 30.01.2019 uzyskałam **dyplom** ukończenia Studiów Podyplomowych: Zarządzanie jednostkami opieki zdrowotnej, Instytutu Zdrowia Publicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego na podstawie pracy dyplomowej pt. „Ocena zasadności i opłacalności zakontraktowania programów lekowych Ministerstwa Zdrowia w zakresie onkologii w oddziale szpitalnym prowadzącym leczenie onkologiczne lekami w ramach katalogu chemioterapii.”

Promotor w pracy dyplomowej: dr hab. n. med. Paweł Kawalec

- b. 23.10.2012 uzyskałam tytuł lekarza specjalisty **w dziedzinie onkologii klinicznej**. Specjalizacja realizowana w ramach rezydentury w Klinice Nowotworów Układowych i Uogólnionych Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie

- c. 01.06.2011 uzyskałam **stopień doktora nauk medycznych** - w dyscyplinie naukowej medycyna na podstawie pracy doktorskiej pt. „Analiza wyników leczenia systemowego chorych na czerniaki skóry w stopniu zaawansowania klinicznego III nieoperacyjnym i IV” nadany uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Promotor w przewodzie doktorskim: prof. dr hab. Piotr Rutkowski

- d. 20.06.2003 uzyskałam **tytuł lekarza**. Dyplom Ukończenia Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, Wydział Lekarski.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych

1. 01/2017 - obecnie

Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie.

starszy asystent, etat naukowo-badawczy

2. 07/2016 - 01/2017

Katedra i Klinika Onkologii CM-UJ Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

starszy asystent, etat naukowo-dydaktyczny

3. 06/2015 - 06/2016

II Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach.

starszy asystent, etat naukowo-badawczy

4. 09/2005 - 07/2012

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

asystent, rezydentura do specjalizacji w dziedzinie onkologii klinicznej

Moja praca naukowo-badawcza jest oparta przede wszystkim o trzy ośrodki naukowe:

- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie.

Byłam również nauczycielem akademickim i pracownikiem naukowo-dydaktycznym w Katedrze i Klinice Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

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

Zgodnie z treścią w/w ustawy, osiągnięciem naukowym będącym podstawą wszczęcia postępowania habilitacyjnego jest cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b ustawy.

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Skuteczność nowych terapii u chorych w wieku podeszłym leczonych z powodu czerniaków w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby – dowody z rzeczywistej praktyki medycznej.

Osiągnięcie naukowe, które przedkładam ubiegając się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie **nauki medyczne** składa się z pięciu oryginalnych artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych w latach 2019 – 2020.

1.

Anti-PD-1 therapy in octogenarian and nonagenarian advanced/metastatic melanoma patients. (Tytuł polski: Leczenie z zastosowaniem przeciwciał anty-PD-1 u osiemdziesięcioletnich i dziewięćdziesięcioletnich chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby.)

Cybulska-Stopa B, Ziętek M, Kamińska-Winciorek G, Czarnecka AM, Piejko K, Galus Ł, Ziółkowska B, Kieszko S, Kempa-Kamińska N, Calik J, Zemełka T, Kubiowski T, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P

Melanoma Res. 2020 Nov 6 DOI: 10.1097/CMR.0000000000000705

IF: 2,75 MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaprojektowaniu koncepcji badania, analizie i gromadzeniu danych klinicznych, wykonaniu wszystkich analiz statystycznych oraz interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz jego edycji zgodnie z zaleceniami recenzentów. Ponadto byłam autorem korespondencyjnym pracy.

2.

Immune checkpoint inhibitors therapy in older (≥ 70 years) patients with metastatic melanoma: a multicenter study. (Tytuł polski: Leczenie inhibitorami punktów kontrolnych chorych na czerniaki w wieku podeszłym (≥ 70 roku życia) w fazie rozsiewu choroby – badanie wieloośrodkowe.)

Cybulska-Stopa B, Ługowska I, Jagodzińska-Mucha P, Koseła-Paterczyk H, Kozak K, Klimczak A, Świtaj T, Ziobro M, Roman A, Rajczykowski M, Suwiński R, Niemiec M, Zemełka T, Falkowski S, Rutkowski P.

Adv Dermatol Allergol 2019; XXXVI (5): 566-571 DOI: 10.5114/ada.2018.79940

IF: 1,361 MNiSW: 70

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaprojektowaniu koncepcji badania, analizie i gromadzeniu danych klinicznych, wykonaniu analiz statystycznych oraz interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz jego edycji zgodnie z zaleceniami recenzentów. Ponadto byłam autorem korespondencyjnym pracy.

3.

BRAF and MEK inhibitors rechallenge as effective treatment for patients with metastatic melanoma. (Tytuł polski: Powtórne zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK u chorych na czerniaki w fazie rozsiewu choroby.)

Cybulska-Stopa B, Rogala P, Czarnecka AM, Galus L, Dziura R, Rajczykowski M, Kubiowski T, Wiśniewska M, Gęga-Czarnota A, Teterycz P, Ziobro M, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P

Melanoma Res.2020 Mar 25. doi: 10.1097/CMR.0000000000000662

IF: 2,75 MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaprojektowaniu koncepcji badania, analizie i gromadzeniu danych klinicznych, wykonaniu wszystkich analiz statystycznych oraz interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz jego edycji zgodnie z zaleceniami recenzentów. Ponadto byłam autorem korespondencyjnym pracy.

4.

Real-world treatment practice in patients with advanced melanoma. (Tytuł polski: Leczenie chorych na zaawansowane czerniaki – dane z rzeczywistej praktyki lekarskiej.)

Cybulska-Stopa B, Piejko K, Pacholczak R, Domagała-Haduch M, Drosik-Kwaśniewska A, Rolski J, Wiktor-Mucha P, Zemełka T.

Contemp Oncol (Pozn), 24(2), 118-124. doi.org/10.5114/wo.2020.97607

IF: 0,0 **MNiSW** – 40

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaprojektowaniu koncepcji badania, analizie i gromadzeniu danych klinicznych, wykonaniu wszystkich analiz statystycznych oraz interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz jego edycji zgodnie z zaleceniami recenzentów. Ponadto byłam autorem korespondencyjnym pracy.

5.

Efficacy of ipilimumab after anti-PD-1 therapy in sequential treatment of metastatic melanoma patients - real world evidence. (Tytuł polski: Skuteczność ipilimumabu po terapii z zastosowaniem przeciwciał anty-PD-1 w leczeniu sekwencyjnym u chorych na czerniaki w fazie rozsiewu choroby - dane z rzeczywistej praktyki medycznej.)

Cybulska-Stopa B, Rogala P, Czarnecka AM, Ługowska I, Teterycz P, Galus Ł, Rajczykowski M, Dawidowska A, Piejko K, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P.

Advances in Medical Sciences 2020 65(2): 316-323 doi.org/10.1016/j.advms.2020.05.005

IF: 2,57 **MNiSW**: 100

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaprojektowaniu koncepcji badania, analizie i gromadzeniu danych klinicznych, wykonaniu wszystkich analiz statystycznych oraz interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz jego edycji zgodnie z zaleceniami recenzentów. Ponadto byłam autorem korespondencyjnym pracy.

Łączna wartość współczynnika Impact Factor (IF) wymienionych pracy wynosi **IF: 9,431**;
natomiast liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego **MNiSW: 410**.

b) omówienie celu naukowego ww. prac oraz osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Charakterystyka celu naukowego

W ostatniej dekadzie leczenie chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby uległo ogromnej zmianie. Postęp w rozumieniu molekularnych mechanizmów zachodzących w komórkach czerniaka oraz interakcji między komórkami układu odpornościowego a komórkami czerniaka przyczynił się do rozwoju nowych klas leków: immunoterapii oraz terapii celowanej. [1-5] Immunoterapia opiera się na inhibitorach punktów kontrolnych (*immune checkpoint inhibitors*; ICIs), do których należą przeciwciała przeciwko antygenowi-4 cytotoksycznych limfocytów T (*anti cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*; anty-CTLA-4) oraz przeciwciała przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki typu 1/ligandowi programowanej śmierci komórki typu 1 (*anti programmed death receptor-1/ligand-1*; anty-PD-1/anty-PD-L1). Działanie ICIs polega na wywoływaniu i wzmocnieniu (za pomocą limfocytów) odpowiedzi immunologicznej przeciwko różnym antygenom nowotworowym, co w konsekwencji ma doprowadzić do zniszczenia komórek nowotworowych posiadających te antygeny. Pierwszym lekiem z grupy ICIs był zarejestrowany w marcu 2011 roku ipilimumab (anty-CTLA-4). Następnie pojawiły się przeciwciała anty-PD-1: pembrolizumab (rejestracja wrzesień 2014 rok) i niwolumab (rejestracja grudzień 2014 rok). Dzięki rozwojowi badań molekularnych odkryto obecność specyficznych mutacji w komórkach czerniaka, przede wszystkim w szlaku sygnałowym kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK) zawierającym kinazy RAS/RAF/MEK/ERK i wykazano, że u około 50% chorych na rozsiały czerniak występuje specyficzna mutacja w genie *BRAF V600*, która jest czynnikiem predykcyjnym dla zastosowania terapii celowanej. [1] Do tej grupy leków należą inhibitory BRAF (iBRAF; wemurafenib, dabrafenib i enkorafenib) oraz inhibitory MEK (iMEK; kobimetynib, trametynib i binimetynib). Jako pierwszy został zarejestrowany w sierpniu 2011 roku wemurafenib, potem w maju 2013 roku dabrafenib. Pierwsze połączenie iBRAF z iMEK (dabrafenib z trametynibem) zostało zarejestrowane w styczniu 2014 roku, następnie wemurafenib z kobimetynibem (listopad 2015) oraz enkorafenib z binimetynibem (czerwiec 2018). [2-6]

Przed erą nowych terapii (do roku 2011) podstawową formą leczenia w grupie chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby była chemioterapia jednolekowa (dakarbazyne) lub wielolekowa (m. in. dakarbazyne, karmustyna, lomustyna, winkrystyna, winblastyna, karboplatyna itp.), a wyniki leczenia były niezadowolające. Mediana czasu całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS) przy zastosowaniu chemioterapii jedno- lub wielolekowej wynosiła 6–11 miesięcy. [7-11] W opublikowanej w 2012 roku pracy dotyczącej rzeczywistych wyników leczenia systemowego u chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby w Polsce przed 2011 rokiem (będącej częścią rozprawy doktorskiej, której jestem autorem) wyniki leczenia były podobne. Mediana OS w tej grupie chorych wyniosła 7,1 miesiąca (95%CI 6,7-7,9), a mediana czasu wolnego od progresji

choroby (*progresion free survival*, PFS) po pierwszej linii leczenia 3,5 miesiąca (95% CI 3,1-3,8). [12] Dzięki zastosowaniu nowych terapii (immunoterapii i terapii celowanej) uzyskano poprawę w zakresie OS oraz PFS u chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby. [2] W badaniu klinicznym oceniającym skuteczność ipilimumabu wykazano długotrwałe odpowiedzi u części chorych oraz poprawę OS (odsetek 2-letnich OS wyniósł 28,5%) [13,14], natomiast analiza 12 badań klinicznych potwierdziła potencjalny długoterminowy wpływ ipilimumabu na przeżycia, a krzywa 10-letniego przeżycia osiągnęła *plateau* na poziomie około 20% [15]. W badaniach randomizowanych oceniających skuteczność przeciwciał anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) wykazano znaczącą poprawę w zakresie OS i PFS. [16-23] W przypadku terapii niwolumabem mediany OS i PFS wyniosły odpowiednio 37,5 i 5,1 miesiąca [16-18], natomiast u chorych leczonych pembrolizumabem odpowiednio 32,7 i 8,4 miesiąca. [20-23] W badaniach klinicznych dotyczących chorych z obecną mutacją w genie *BRAF* wykazano wydłużenie mediany OS i PFS do odpowiednio 13,6-18,2 i 5,1-6,9 miesiąca po zastosowaniu iBRAF w monoterapii (wemurafenib lub dabrafenib). [24-27] Zastosowanie skojarzenia iBRAF i iMEK dodatkowo poprawiło wyniki leczenia powodując wydłużenie mediany OS i PFS do odpowiednio 22,3-36,8 oraz 11,4-14,9 miesiąca. [28-33] Badania kliniczne mają jednak swoje ograniczenia, ponieważ do badań klinicznych chorzy są starannie dobierani i często już na etapie kwalifikacji, z leczenia wyklucza się chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (np. obecność przerzutów do mózgowia, gorszy stan ogólny, obecność chorób dodatkowych czy zaawansowany wiek). Przykładem mogą być jedne z najważniejszych badań klinicznych oceniających skuteczność anty-PD-1, Checkmate-066 (niwolumab) i Keynote-006 (pembrolizumab), gdzie pacjenci z przerzutami do mózgu stanowili odpowiednio około 3,6% i 9% . [18,20] Należy zaznaczyć, że czerniak jest trzecim nowotworem złośliwym (po raku piersi oraz raku płuca) pod względem częstości występowania przerzutów do mózgu i szacuje się, że w fazie rozsiewu choroby, przerzuty do mózgowia rozwiną się u około 50–60% chorych. [34] Również chorzy w wieku podeszłym bardzo często nie są kwalifikowani do badań klinicznych, przez co brakuje danych dotyczących skuteczności nowych leków oraz czynników rokowniczych w tej grupie pacjentów. Na szczególną uwagę zasługuje również fakt, że starsi pacjenci prezentują odmienną biologię choroby, która wynika ze związanego z wiekiem wyczerpania układu odpornościowego, określanego jako immunosenescencja, co może wpływać na skuteczność terapii. [37,38] Również osoby w wieku podeszłym obarczone są nierzadko wieloma chorobami współistniejącymi, co wiąże się z przyjmowaniem szeregu leków dodatkowych. Budzi to wiele obaw w momencie kwalifikacji do leczenia onkologicznego, ponieważ nowe terapie wiążą się ze specyficznymi toksycznościami. Dotyczy to głównie ICIs związanych z nimi tzw. immunologicznych zdarzeń niepożądanych (ang. immune related adverse events, irAEs), które są wynikiem aktywacji limfocytów T. [39] Do najczęstszych irAEs należą zmęczenie, wysypka, świąd, zaburzenia czynności tarczycy (nadczynność i niedoczynność tarczycy) oraz biegunka. Rzadziej obserwuje się immunologiczne zapalenie okrężnicy, płuc, wątroby, błony naczyniowej oka, mięśni lub nerek. [40-42] Niestety, w niektórych przypadkach irAEs mogą mieć ciężki lub bardzo ciężki przebieg i wymagać podawania glikokortykosteroidów w dużych

dawkach, jak również leczenia immunosupresyjnego. W związku z tym stosowanie nowych terapii w grupie chorych w podeszłym wieku wymaga dokładnej analizy z określeniem skuteczności i toksyczności tych terapii szczególnie, że chorzy w wieku podeszłym, to coraz liczniejsza grupa w codziennej praktyce lekarskiej. Z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) wynika, że w 2013 i 2020 roku ilość osób powyżej 65 roku życia w Polsce stanowiła, odpowiednio 14,7% i 18,9% populacji. Natomiast prognozy GUS na lata 2035 i 2050 roku przewidują, że osoby powyżej 65 roku życia będą stanowiły, odpowiednio 24,5% i 32,7% polskiej populacji. [35] Wydłuża się również oczekiwana długość życia. Wg danych GUS w Polsce w 1996 roku wynosiła ona dla mężczyzn 68,1 lat, a dla kobiet 76,6 lat, natomiast w 2019 roku oczekiwana długość życia w Polsce wynosiła już 74,1 lat dla mężczyzn i 81,8 lat dla kobiet. [36] W związku z tym, że brakuje badań randomizowanych dotyczących leczenia nowymi terapiami osób w wieku podeszłym, jak również badań nad sekwencjami poszczególnych terapii, należy zbierać i analizować dane z rzeczywistej praktyki medycznej (ang. real-world data) dotyczące tych zagadnień. Analiza danych uzyskanych z rzeczywistej praktyki medycznej, stanowiąca tzw. dowody ze świata rzeczywistego (real-world evidence), jest niezwykle ważnym źródłem informacji w zakresie danej tematyki. Analizując dane rzeczywiste można nie tylko ocenić skuteczność oraz toksyczność nowych terapii u chorych w wieku podeszłym, ale również określić kolejność stosowania poszczególnych terapii oraz ocenić bezpieczeństwo poszczególnych sekwencji terapeutycznych. Dane te nie są dostępne w badaniach klinicznych, a obecnie w terapii systemowej stosowane jest wiele kolejno po sobie następujących linii leczenia. Dotyczy to również chorych na czerniaki. Pomimo, że ICIs oraz iBRAF/IMEK zostały zarejestrowane jako pierwsze w leczeniu chorych na czerniaki i w tej grupie chorych są stosowane przez najdłuższy okres czasu, do tej pory nie ustalono optymalnej sekwencji poszczególnych terapii, szczególnie w grupie chorych z obecną mutacją w genie *BRAF* w komórkach czerniaka. Nie ustalono również jaka jest wartość z powtórnego zastosowania określonego leku. To właśnie analiza danych rzeczywistych może pomóc w określeniu optymalnej sekwencji poszczególnych terapii, jak również oceny skuteczności oraz toksyczności ICIs i iBRAF/IMEK przy powtórnym ich zastosowaniu. Należy również podkreślić, że dane ze świata rzeczywistego stanowią obiektywne źródło informacji i są z pewnością uzupełnieniem danych pochodzących z badań klinicznych, zaprojektowanych i prowadzonych przez określonego producenta (sponsora) technologii czy leku. Dowody ze świata rzeczywistego dostarczają nowych spostrzeżeń na temat terapii czy procesu leczniczego i wykraczają daleko poza to, co zostało ustalone w samych badaniach klinicznych oraz stanowią podstawę do dalszych badań nad nowymi terapiami. W 2018 roku zarówno Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency; EMA), jak i Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration; FDA) wydały informacje i zalecenia dotyczące danych i dowodów z rzeczywistej praktyki medycznej [43-45], a w dalszej kolejności łączenia danych z badań klinicznych z danymi ze świata rzeczywistego, co pozwala uzyskać prawdziwy obraz skuteczności danej technologii czy terapii. [46]

Ocena skuteczności i toksyczności nowych terapii w rzeczywistej praktyce medycznej pozwala na ustalenie optymalnej sekwencji terapii zarówno w grupie chorych młodszych, jak i starszych, co powinno przyczynić się do poprawy wyników leczenia u chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby. Również ocena nowych terapii u chorych na czerniaki w wieku podeszłym jest ważna w kontekście stosowania tych terapii u coraz większej liczby chorych w przypadku innych nowotworów. Należy zauważyć, że obecnie nowe terapie, szczególnie ICIs, uzyskują rejestracje w wielu kolejnych wskazaniach (rak płuca, nerki, pęcherza moczowego, przewodu pokarmowego, nowotwory układu chłonnego, nowotwory rejonu głowy i szyi itd.), dlatego ocena skuteczności i toksyczności tych terapii u chorych na czerniaki w wieku podeszłym może być niezwykle pomocna przy kwalifikacji do leczenia chorych na inne nowotwory w wieku podeszłym.

Szczegółowe omówienie osiągniętych wyników

Cele szczegółowe odpowiadają poszczególnym publikacjom wchodzącym w skład osiągnięcia naukowego.

1.

Real-world treatment practice in patients with advanced melanoma.

Cybulska-Stopa B, Piejko K, Pacholczak R, Domagała-Haduch M, Drosik-Kwaśniewska A, Rolski J, Wiktor-Mucha P, Zemełka T.

Contemp Oncol (Pozn), 24(2), 118-124. doi.org/10.5114/wo.2020.97607

Wskaźnik Impact Factor: 0.0

Punktacja Min. Nauki: 40

Praca prezentuje wyniki leczenia chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby w rzeczywistej praktyce medycznej od momentu wprowadzenia w Polsce nowoczesnych terapii lekowych.

Do badania włączono 287 chorych, którzy otrzymali leczenie nowymi terapiami w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowym Instytucie Badawczym (NIO-PIB) Oddział w Krakowie w latach 2013-2019. Wszyscy prezentowani chorzy otrzymywali w ramach leczenia systemowego immunoterapię (niwolumab, pembrolizumab lub ipilimumab) lub terapię celowaną (wemurafenib +/- kobimetynib, dabrafenib +/- trametynib) w przynajmniej jednej linii leczenia.

Jako leczenie systemowe pierwszej linii immunoterapię otrzymało 46%, terapię celowaną 39%, a chemioterapię 15% chorych. Leczenie drugiej linii otrzymało 48% chorych, w tym immunoterapię 82%, terapię celowaną 10% i chemioterapię 8% chorych. Mutacja w genie

BRAF oceniona w tkance nowotworowej była obecna u 55% chorych, a 22% prezentowało przerzuty do mózgowia w momencie rozpoczęcia pierwszej linii leczenia systemowego.

Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres 18-94 lata). Znaczna grupa chorych była w wieku podeszłym, bo aż 42% stanowili chorzy powyżej 65 roku życia. Należy zwrócić uwagę, że immunoterapię jako leczenie pierwszej linii otrzymało aż 52% chorych w wieku > 65 lat. Natomiast tylko 29% chorych > 65 roku życia z obecną mutacją w genie *BRAF* otrzymywało immunoterapię jako leczenie pierwszej linii.

Wykazano znaczne wydłużenie mediany OS (14,9 miesiąca) i PFS (6,7 miesiąca) w całej badanej grupie. We wcześniej opisanej grupie historycznej leczonej standardową chemioterapią w NIO-PIB mediany OS i PFS wyniosły odpowiednio 7,1 i 3,5 miesiąca. [12]

Nie wykazano natomiast znamiennej statystycznej różnicy w zakresie OS i PFS pomiędzy grupą chorych w wieku podeszłym (> 65 lat) a grupą chorych młodszych.

W pracy analizowano również grupę chorych z obecną mutacją w genie *BRAF*. Nie wykazano różnic w zakresie mediany OS pomiędzy grupami z obecną mutacją *BRAF* i bez mutacji w genie *BRAF* – odpowiednio 14.2 i 14.9 miesięcy ($p = 0,7972$), jak również w zakresie mediany PFS ($p = 0,3663$). Wykazano natomiast, że w grupie chorych z obecną mutacją *BRAF* podanie immunoterapii w pierwszej linii leczenia znamiennej statystycznie wydłuża medianę OS (immunoterapia vs terapia celowana $p = 0,0237$). W analizie wieloczynnikowej czynnikami mającymi znamiennej statystycznie korzystny wpływ na OS były poziom LDH w granicach normy, brak przerzutów do mózgowia, stan sprawności wg ECOG 0 oraz uzyskanie obiektywnej odpowiedzi w wyniku zastosowanego leczenia.

W badaniu wykazano, że zastosowanie nowych terapii znacznie wydłuża medianę OS i PFS zarówno u chorych młodszych, jak i w wieku podeszłym (> 65 lat), w porównaniu do grup historycznych leczonych standardową chemioterapią. Natomiast mediana OS chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby w rzeczywistej praktyce medycznej jest krótsza od median OS osiąganych w badaniach klinicznych.

Wykazano również, że pomimo zastosowania nowych leków w dalszym ciągu niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi pozostają: obecność zmian przerzutowych w mózgowiu, podwyższony poziom LDH oraz gorszy stan ogólnym wg ECOG w momencie rozpoczęcia terapii.

2.

Efficacy of ipilimumab after anti-PD-1 therapy in sequential treatment of metastatic melanoma patients - real world evidence.

Cybulska-Stopa B, Rogala P, Czarnecka AM, Ługowska I, Teterycz P, Galus Ł, Rajczykowski M, Dawidowska A, Piejko K, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P

Advances in Medical Sciences 2020 65(2): 316-323 doi.org/10.1016/j.advms.2020.05.005

Wskaźnik Impact Factor : 2.57

Punktacja Min. Nauki: 100

W pracy analizowano 116 chorych leczonych przeciwciałami anti-PD-1 (nivolumab lub pembrolizumab), a następnie anti-CTLA-4 (ipilimumab). Brakuje danych oceniających skuteczność i toksyczność leczenia chorych przy zastosowaniu sekwencji terapii anti-PD-1 a następnie anti-CTLA-4, szczególnie u chorych w wieku podeszłym. Jest to jedno z pierwszych, dostępnych w literaturze badań obejmujących tak dużą i homogeną grupę chorych leczonych wg wyżej wymienionej sekwencji w rutynowej praktyce medycznej.

W badanej populacji mediana wieku wyniosła 65 lat (zakres 27-87 lat), a blisko połowa (46%) to chorzy w wieku powyżej 65 roku życia. Mężczyźni stanowili 53% populacji. Mutacja w genie *BRAF* była obecna u 10% chorych, a 32% prezentowało przerzuty do mózgowia w momencie rozpoczęcia leczenia ipilimumabem.

Mediana OS od momentu rozpoczęcia terapii ipilimumabem wyniosła 5,1 miesiąca, PFS 2,8 miesiąca, ilość obiektywnych odpowiedzi w wyniku zastosowanego leczenia (*overall response rate*, ORR) 8%, a wskaźnik kontroli odpowiedzi (*disease control rate*, DCR) 42%. Wyniki te były podobne lub lepsze, w porównaniu do innych badań, gdzie ipilimumab był stosowany po terapii anti-PD-1. [47-49] Wykazano również, że wiek podeszły (> 65 lat) nie miał znamiennej statystycznej wpływu na medianę OS i PFS w badanej populacji.

W badaniu analizowano również wpływ na medianę OS i PFS interwału czasowego od momentu zakończenia leczenia przeciwciałami anti-PD-1 do momentu rozpoczęcia terapii ipilimumabem. Związane to jest z dłuższym okresem półtrwania przeciwciał anti-PD-1 oraz możliwością uzyskania podobnego efektu terapeutycznego jak przy podwójnej terapii (anti-PD-1 i anti-CTLA-4) jeśli ipilimumab zostanie podany w krótkim czasie od zakończenia leczenia anti-PD-1. Nie wykazano wpływu na medianę OS i PFS długości czasu od zakończenia pierwszej linii immunoterapii (anti-PD-1) do rozpoczęcia terapii ipilimumabem.

Przeanalizowano również szereg czynników, mogących mieć wpływ na mediany OS i PFS. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że prawidłowy poziom LDH na początku terapii ipilimumabem, obecność mutacji w genie *BRAF* oraz mniej niż 3 lokalizacje zmian przerzutowych mają korzystny wpływ na OS.

Analizowano również działania niepożądane związane z leczeniem, z uwagi na to, że ipilimumab charakteryzuje się znacznie większą toksycznością o charakterze immunologicznym niż przeciwciała anti-PD-1. Nie wiadomo natomiast, czy zastosowanie anti-CTLA-4 po anti-PD-1 będzie dodatkowo zwiększać ilość ciężkich irAEs. U 39% chorych wystąpiły irAEs w stopniu 2 lub 3. Najczęstszymi irAEs były: wysypka (6%), biegunka (11%), zapalenie jelita grubego (3%), zapalenie wątroby lub wzrost prób wątrobowych (12%), niedoczynność tarczycy (4%) lub niedoczynność przysadki mózgowej (3%). Nie zanotowano zwiększenia ilości irAEs po zastosowaniu ipilimumabu.

W analizie potwierdzono, że ipilimumab jest skuteczną terapią drugiej linii po wystąpieniu progresji choroby w przebiegu leczenia anti-PD-1, zarówno u chorych młodszych, jak i wieku podeszłym (> 65 lat) oraz, że zastosowanie ipilimumabu po anti-PD-1 nie wiąże się ze

zwiększoną toksycznością w zakresie irAEs. Po raz pierwszy wykazano też, że najlepiej rokującą grupą są chorzy z obecną mutacją w genie *BRAF* i najprawdopodobniej jest to związane z otrzymaniem w kolejnej linii iBRAF/iMEK, co otwiera nowy kierunek badań.

3.

BRAF and MEK inhibitors rechallenge as effective treatment for patients with metastatic melanoma.

Cybulska-Stopa B, Rogala P, Czarnecka AM, Galus L, Dziura R, Rajczykowski M, Kubiowski T, Wiśniewska M, Gęga-Czarnota A, Teterycz P, Ziobro M, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P

Melanoma Res.2020 Mar 25. doi: 10.1097/CMR.0000000000000662

Wskaźnik Impact Factor : 2.75

Punktacja Min. Nauki: 100

W badaniu oceniono skuteczność powtórnej terapii iBRAF w połączeniu z iMEK (tzw. rechallenge) u chorych z obecnością mutacji w genie *BRAF*. Istnieje bardzo ograniczona ilość danych dotycząca skuteczności i toksyczności powtórnego zastosowania iBRAF i iMEK, jak również zastosowania takiej sekwencji terapii u chorych w wieku podeszłym. Analiza objęła 51 chorych leczonych w ramach rutynowej praktyki medycznej, co przy tej sekwencji terapii stanowi znaczącą populację.

W badanej grupie mediana wieku wyniosła 56 lat (zakres 31-82 lata), a 20% to chorzy w wieku powyżej 65 roku życia. Mężczyźni stanowili 55% populacji. Przerzuty do mózgu zanotowano u 14% chorych przed pierwszym podaniem iBRAF/MEK i 59% w momencie powtórnego zastosowania iBRAF/iMEK.

Mediana OS w przypadku zastosowania terapii iBRAF/iMEK po raz pierwszy wyniosła 29,7 miesiąca, natomiast w przypadku powtórnego użycia iBRAF/iMEK wynosiła 9,3 miesiąca. Przeżycia 6-miesięczne, roczne i dwuletnie OS wyniosły odpowiednio w obu grupach 98% i 55%, 92% i 29% oraz 69% i 2%. Mediana PFS wyniosła w pierwszej grupie 10,5 miesiąca i w drugiej grupie 5,9 miesięcy. Prezentowane wyniki były zbliżone lub lepsze niż w pozostałych analizach obejmujących podobne grupy chorych. [50-53]

W badaniu po raz pierwszy przeanalizowano tak znaczącą liczbę czynników rokowniczych oraz dokonano analizy czynników dla pierwszego podania iBRAF/iMEK oraz w momencie powtórnego zastosowania iBRAF/iMEK. Wykazałam, że niekorzystne czynniki prognostyczne przy pierwszym leczeniu iBRAF/iMEK były zupełnie inne niż te w ogólnej populacji chorych na czerniaka w fazie rozsiewu choroby (przerzuty do mózgu, podwyższone poziomy LDH). Natomiast po podaniu immunoterapii (anty-PD-1, anty-CTLA-4), pacjenci rozpoczynający powtórnie iBRAF/iMEK prezentowali podobne czynniki prognostyczne, jak ogólna populacja chorych na przerzutowego czerniakiem. Przy pierwszym leczeniu iBRAF/iMEK niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi była obecność przerzutów do wątroby lub kości oraz więcej niż dwie

lokalizację zmian przerzutowych. Natomiast w przypadku powtórnego stosowania iBRAF/iMEK były to przerzuty do mózgu, podwyższony poziom LDH, gorszy stan ogólny (2 wg ECOG) oraz płęć męska.

Bardzo ważnym odkryciem było również wykazanie, że zarówno przy pierwszym, jak i powtórным zastosowaniu iBRAF/iMEK, wiek podeszły (> 65 roku życia) nie wpływał niekorzystnie na medianę OS i PFS.

Ponadto wykazałam, że dłuższy czas pomiędzy zakończeniem pierwszego leczenia iBRAF/iMEK, a rozpoczęciem powtórnego leczenia iBRAF/iMEK koreluje z wystąpieniem wyższych odsetków odpowiedzi w wyniku zastosowania powtórnej terapii iBRAF/iMEK, co może mieć związek z przełamywaniem oporności na terapię celowaną. Wykazałam także, że występuje korzyść, ze stosowania powtórnego leczenia iBRAF/iMEK nawet w przypadku braku obiektywnej odpowiedzi w wyniku zastosowania pierwszej terapii iBRAF+/-iMEK. U wszystkich chorych, którzy w pierwszej linii mieli stabilizację choroby wykazano częściową remisję lub stabilizację choroby przy powtórным podaniu iBRAF/iMEK.

Wykazałam również, że powtórne zastosowanie terapii iBRAF/iMEK wykazuje mniejszą toksyczność niż w trakcie jej pierwszego zastosowania.

Przeprowadzone badanie udowodniło, że zarówno chorzy młodszy, jak i w wieku podeszłym (> 65 roku życia) osiągają korzyść z powtórnego zastosowania iBRAF/iMEK przy równocześnie mniejszej toksyczności tego leczenia, jak również wykazało, że czynniki rokownicze są różne dla pierwszego i powtórnego podania iBRAF/iMEK.

4.

Anti-PD-1 therapy in octogenarian and nonagenarian advanced/metastatic melanoma patients.

Cybulska-Stopa B, Ziętek M, Kamińska-Winciorek G, Czarnecka AM, Piejko K, Galus Ł, Ziółkowska B, Kieszko S, Kempa-Kamińska N, Calik J, Zemełka T, Kubiowski T, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P

Melanoma Res. 2020 (in press) DOI: 10.1097/CMR.0000000000000705

Wskaźnik Impact Factor : 2,75

Punktacja Min. Nauki: 100

Analizą objęto 499 chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby leczonych przeciwciałami anty-PD-1 (nivolumab lub pembrolizumab) w ramach terapii pierwszej linii. W grupie tej wyodrębniono 73 chorych w wieku 80–100 lat, 218 w wieku 65–79 lat i 208 w wieku < 65 lat. Jest to, wg mojej wiedzy, pierwsza praca badająca tak dużą i jednocześnie jednorodną grupę chorych na czerniaki w podeszłym i bardzo podeszłym wieku leczona immunoterapią.

Nie wykazano znamiennych różnic w zakresie charakterystyki poszczególnych grup wiekowych, za wyjątkiem mniejszej ilości chorych z obecną mutacją BRAF w wieku ≥ 65 lat.

Mediany OS w grupach wiekowych 80–100 lat, 65–79 lat i < 65 lat wyniosły odpowiednio 14,7; 18,7; 25,9 miesiąca, a mediany PFS 8,7; 7,7 i 6,2 miesiąca. Żeby wyeliminować błąd związany z naturalną długością życia, badałam również czas przeżycia związany bezpośrednio z czerniakiem (median *melanoma-specific survival* - MSS). W tym przypadku mediany MSS w grupach wiekowych 80–100 lat, 65–79 lat i < 65 lat wyniosły odpowiednio 22,5; 27,8 i 31,6 miesiąca. Nie zanotowano znamiennej statystycznie różnicy w zakresie OS ($p=0.2897$), PFS ($p=0.7155$) i MSS ($p=0.9235$) w grupach wiekowych 80–100 lat, 65–79 lat i < 65 lat.

Również ilość obiektywnych odpowiedzi w wyniku zastosowanej terapii oraz wskaźnik kontroli odpowiedzi były podobne we wszystkich grupach wiekowych i nie zanotowano znamiennej statystycznie różnicy między badanymi kohortami (odpowiednio $p=0,0697$ i $p=0894$). Na uwagę zasługuje jednak fakt większej liczby całkowitych odpowiedzi w wyniku zastosowanego leczenia w grupie 80–100 lat, 65–79 lat niż w grupie < 65 lat (odpowiednio 7%, 7% i 3%). W badaniu analizowałam również czynniki rokownicze w poszczególnych grupach wiekowych. Jako jedna z pierwszych stwierdziłam, że czynniki rokownicze w grupie 80–100 lat są inne niż w grupach 65–79 lat i < 65 lat, a jedynym korzystnym czynnikiem rokowniczym dla wszystkich grup wiekowych jest wystąpienie powikłań immunologicznych. W grupie chorych ≥ 80 lat korzystnym czynnikiem rokowniczym był brak mutacji w genie *BRAF* oraz wystąpienie powikłań o charakterze immunologicznym. Natomiast w grupie 65–79 lat brak przerzutów do mózgu, prawidłowy poziom LDH, stopień sprawności ECOG 0 oraz wystąpienie powikłań o charakterze immunologicznym, a w grupie < 65 lat prawidłowy poziom LDH, stopień sprawności ECOG oraz wystąpienie powikłań o charakterze immunologicznym. Dodatkowo zaobserwowałam, że chorzy z obecną mutacją w genie *BRAF* w wieku ≥ 80 lat charakteryzują się gorszym rokowaniem niż chorzy z mutacją *BRAF* w wieku < 80 lat.

Badałam również wszystkie grupy wiekowe pod kątem różnic w zakresie ilości i ciężkości działań niepożądanych jakie wystąpiły w trakcie leczenia. Ilość wszystkich irAEs w grupach 80–100 lat, 65–79 lat i < 65 lat wyniosła odpowiednio 41%, 34%, and 37.5%. Ilość irAEs w stopniu 3 lub 4 również była podobna w grupach 80–100 lat, 65–79 lat i < 65 lat wyniosła odpowiednio 4%, 6% i 7%. Nie zanotowałam różnicy w toksyczności terapii w poszczególnych grupach wiekowych.

Główną wartością przeprowadzonego badania jest jednoznaczne wykazanie, że toksyczność i skuteczność terapii anty-PD-1 u osiemdziesięciolatków i dziewięćdziesięciolatków jest podobna jak u chorych młodszych, w wieku 65–79 lat i < 65 lat, a chorzy na nieoperacyjne, miejscowo-zaawansowane czerniaki lub w fazie rozsiewu choroby w wieku podeszłym nie powinni być wykluczani z leczenia immunoterapią opartą o anty-PD-1. Wykazałam również, że jedynym wspólnym korzystnym czynnikiem rokowniczym dla wszystkich grup wiekowych jest wystąpienie powikłań o charakterze immunologicznym. Pozostałe czynniki rokownicze są różne w poszczególnych grupach wiekowych. Wykazałam również, że chorzy z obecną mutacją w genie *BRAF* w wieku ≥ 80 lat charakteryzują się gorszym rokowaniem niż chorzy z mutacją *BRAF* w wieku < 80 lat.

5.

Immune checkpoint inhibitors therapy in older (≥ 70 years) patients with metastatic melanoma: a multicenter study.

Cybulska-Stopa B, Ługowska I, Jagodzińska-Mucha P, Koseła-Paterczyk H, Kozak K, Klimczak A, Świtaj T, Ziobro M, Roman A, Rajczykowski M, Suwiński R, Niemiec M, Zemełka T, Falkowski S, Rutkowski P.

Adv Dermatol Allergol 2019; XXXVI (5): 566-571 DOI: 10.5114/ada.2018.79940

Wskaźnik Impact Factor : 1,361

Punktacja Min. Nauki: 70

W badaniu analizowano grupę 318 chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby leczonych inhibitorami punktów kontrolnych anty-CTLA-4 i/lub anty-PD-1. W tej grupie wyodrębniono 82 chorych w wieku ≥ 70 lat (mediana 76 lat, zakres 70-90 lat).

Nie wykazałam znamiennych różnic w zakresie charakterystyki poszczególnych grup wiekowych, za wyjątkiem mniejszej ilości chorych z obecną mutacją w genie BRAF w wieku ≥ 70 lat (podobnie jak w poprzednim badaniu) oraz zdecydowanie większej liczby chorych z schorzeniami współistniejącymi w grupie ≥ 70 lat. W grupie wiekowej ≥ 70 lat tylko u 24% była obecna mutacja w genie *BRAF*, natomiast u 86% chorych występowały choroby współistniejące (najczęściej nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego lub/i cukrzyca). Wykazałam, że mediany OS i PFS są podobne w obu grupach < 70 i ≥ 70 lat, a przeżycia dwuletnie wyniosły odpowiednio 27% i 28%. Dwuletni czas do progresji choroby wyniósł odpowiednio w grupie < 70 i ≥ 70 lat 13% i 13,7%.

Nie zanotowałam również różnic w zakresie toksyczności stosowanej terapii anty-CTLA-4 i anty-PD-1 w poszczególnych grupach wiekowych.

Najważniejszą wartością badania jest potwierdzenie, że pomimo zdecydowanie większej ilości chorób współistniejących w grupie chorych ≥ 70 roku życia, skuteczność i toksyczność terapii inhibitorami punktów kontrolnych jest podobna jak w grupie chorych w wieku < 70 lat. Dlatego wiek, jako czynnik kliniczny, nie powinien wykluczać tej populacji ze stosowania skutecznej terapii zalecanej obecnie w leczeniu chorych na czerniaki.

Na podstawie uzyskanych wyników ze wszystkich pięciu prac stanowiących osiągnięcie naukowe sformułowano następujące wnioski:

- Nowe terapie (immunoterapia i terapie celowane) znacznie poprawiły wyniki leczenia u chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby zarówno w grupie chorych młodszych, jak i w wieku podeszłym (> 65 lat), natomiast mediana OS chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby w rzeczywistej praktyce medycznej jest krótsza od median OS osiągniętych w badaniach klinicznych.
- Zastosowanie ipilimumabu w drugiej linii leczenia u chorych po stwierdzeniu progresji w przebiegu anty-PD-1, jak również powtórne zastosowanie inhibitora BRAF w połączeniu z inhibitorem MEK po wcześniejszej terapii lekami z tej grupy, jest skuteczną opcją terapeutyczną zarówno u chorych młodszych, jak i w wieku podeszłym (> 65 lat) i nie wiąże się ze zwiększoną toksycznością tych terapii. Należy poszukiwać nowych leków mogących mieć wpływ na przełamywanie oporności występującej w trakcie stosowania immunoterapii i terapii celowanej.
- Skuteczność i toksyczność immunoterapii u chorych młodszych (≤ 65 roku życia), w wieku podeszłym (> 65 roku życia) i bardzo podeszłym (> 80 roku życia) jest podobna, mimo że czynniki rokownicze są różne dla poszczególnych grup wiekowych.
- Wiek nie powinien być czynnikiem wykluczającym ze stosowania skutecznej terapii zalecanej obecnie w leczeniu chorych na czerniaki.

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

A) Omówienie dorobku naukowego

Mój całkowity dorobek naukowy posiada łączną punktację:

IF 39,861 (w tym **IF 39,85** po doktoracie) oraz **1389 punktów MNiSW** (w tym **1359** po doktoracie)

- 17 oryginalnych prac naukowych (w tym 13 jako pierwszy autor) o łącznym **IF 35,643** i **1071** punktów **MNiSW**
- 14 opisów przypadków (w tym 9 jako pierwszy autor) o łącznym **IF 2.857** i **184** punktów **MNiSW**
- 9 prac poglądowych (w tym 2 jako pierwszy autor) o łącznym **IF 1,361** i **158** punktów **MNiSW**
- 17 rozdziałów w książkach/podręcznikach (w tym 12 jak pierwszy autor)
- 34 streszczeń/wystąpień zjazdowych: 28 ze zjazdów krajowych (w tym 14 jako pierwszy autor) i 6 międzynarodowych (w tym 5 jako pierwszy autor) o łącznym **IF 119,74**
- Liczba moich cytowań na dzień 20.11.2020 wynosi:
Web of Science: 26 (bez autocytowań 24)
Web of Science: 26 (bez autocytowań 24)
Google Scholar: 60 (bez autocytowań 51)
- Indeks Hirscha moich prac na dzień 20.11.2020 wynosi:
Web of Science: 3
Scopus: 3
Google Scholar: 5

Mój dorobek naukowy jest wynikiem ścisłej współpracy między licznymi ośrodkami naukowymi zarówno w Polsce, jak i w Europie. Prezentowane wyniki badań są w zdecydowanej większości pracami wieloośrodkowymi, a zakres mojej działalności odzwierciedla moje zdolności organizacyjne oraz umiejętność współpracy i motywowania innych do podejmowania trudu pracy badawczo-naukowej.

Najszerza współpraca dotyczyła publikacji pt. „BRAF and MEK inhibitors rechallenge as effective treatment for patients with metastatic melanoma.”, w której uczestniczyło 8 polskich ośrodków onkologicznych:

- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach
- Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu/ Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie
- Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
- Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy
- Beskidzkie Centrum Onkologii, Bielsko-Biała

Następną pracą wieloośrodkową jest artykuł pt. „Anti-PD-1 therapy in octogenarian and nonagenarian advanced/metastatic melanoma patients.”, w której uczestniczyło 6 polskich ośrodków onkologicznych:

- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach
- Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu/ Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu/ Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
- Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie

Kolejną pracą wieloośrodkową jest artykuł pt. „Efficacy of ipilimumab after anti-PD-1 therapy in sequential treatment of metastatic melanoma patients - real world evidence.”, w której uczestniczyły 4 polskie ośrodki onkologiczne:

- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach
- Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu/ Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Kolejną pracą wieloośrodkową jest artykuł pt. „Immune checkpoint inhibitors therapy in older (≥ 70 years) patients with metastatic melanoma: a multicenter study.”, w której uczestniczyły 3 polskie ośrodki onkologiczne:

- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
 - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie
 - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach
- Uczestniczę również w międzynarodowym projekcie **EuMelaReg** (A European platform for outcome research on real world treatment data of patients with advanced melanoma). Jest to międzynarodowy projekt dotyczący zbierania i analizowania danych o chorych na czerniaki w Europie (real world data), którego koordynatorem jest Prof. Dr Michael Weichenthal.
- W skład Steering Committee wchodzi Dirk Schadendorf (Niemcy), Enrique Espinosa (Hiszpania), Lidija Kandolf Sekulovic (Serbia, Chorwacja, Bośnia i Hercegowina), Piotr Rutkowski (Polska), Helen Gogas (Grecja), Laura Mazilu (Rumunia), Lars Bastholt (Dania), John Haanen (Niderlandy)
- W projekcie jestem członkiem komisji: IT and Database Committee oraz Liaison Committee.
- Uczestniczę także, jako główny badacz, w szeregu **międzynarodowych badań klinicznych fazy II i III** dotyczących stosowania nowych terapii w leczeniu chorych na nowotwory.

B) Pozostałe prowadzone przeze mnie kierunki badawcze

1. Jestem zaangażowana we współpracę medyczno-informatyczną, co przejawia się tworzeniem aplikacji i baz danych.
- Jestem współtwórcą interaktywnej aplikacji „**TNM -> wytyczne-> leczenie**” przystosowanej do wykorzystania w urządzeniach mobilnych takich jak telefon czy tablet. „**TNM -> wytyczne-> leczenie**” jest to interaktywna oraz tekstowo-graficzna aplikacja, pomagająca użytkownikowi określić stopień zaawansowania czerniaka u chorego wg klasyfikacji TNM (T, *tumour* – guz pierwotny, N *node* – węzeł chłonny, M *metastasis* – przerzut odległy), a następnie przekierować go do wytycznych zawierających informacje dotyczące dalszej diagnostyki i leczenia. Jest to narzędzie, dzięki któremu można zaplanować proces diagnostyczno-leczniczy na dowolnym etapie choroby.

- Jestem współtwórcą bazy klinicznej **MelaExpert** gromadzącej dane o chorych na czerniaki w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym. Wraz z informatykami z Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie zaprojektowałam i stworzyłam interfejs oraz szkielet bazy MelaExpert.
2. Jestem zaangażowana w rozwój wiedzy na temat czerniaka poprzez badania naukowe, tworzenie wytycznych i podręczników z tego zakresu. Do najważniejszych pozycji należą:

Podręczniki i rozdziały w książkach

1.

Nowe Terapie w Onkologii, Tom I pod redakcją Piotra Rutkowskiego, Macieja Krzakowskiego i Piotra Wysockiego Wydanie 1, 2020. Via Medica.

Cybulska-Stopa B, Kamińska-Winciorek G, Ziobro M, Rutkowski P.

Rozdział: Działania niepożądane związane z terapią inhibitorami BRAF i MEK.
(w przygotowaniu do druku).

2.

Immunoonkologia pod redakcją Piotra Wysockiego. Wydanie 2, 2019. Via Medica.

Cybulska-Stopa B, Rutkowski P.

Rozdział 12: Powikłania immunoterapii.

ISBN: 978-83-66311-23-7 Strony: s. 201-227, il. bibliogr.

3.

Czerniak współczesne podejście pod redakcją Piotra Rutkowskiego. Wydanie 1. 2019
PZWL Wydawnictwo Lekarskie sp. z o. o.

Cybulska-Stopa B.

Rozdział: Ewolucja inhibitorów BRAF.

ISBN: 978-83-200-5908-3 Strony: s. 47-64, il. bibliogr.

4.

Bezpieczeństwo immunoterapii-zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Biblioteka czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej.

Ziobro M, **Cybulska-Stopa B**, Kamińska-Winciorek G, Rutkowski P.

Rok 2018 Tom 18. ISBN 978-83-65977-34-2

- **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M. Immunologiczne powikłania leczenia inhibitorami punktów kontrolnych — informacje ogólne. Strony: s. 5-12, il. bibliogr.
- Kamińska-Winciorek G, Ziobro M, **Cybulska-Stopa B**. Postępowanie profilaktyczno-terapeutyczne w przypadku wystąpienia powikłań immunologicznych dotyczących skóry. Strony: s. 13-23, il. bibliogr.
- **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M. Postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań immunologicznych związanych z przewodem pokarmowym. Strony: s. 24-30, il. bibliogr.
- Ziobro M, **Cybulska-Stopa B**. Postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań immunologicznych dotyczących wątroby. Strony: s. 31-37, il. bibliogr.
- Ziobro M, **Cybulska-Stopa B**. Postępowanie w przypadku wystąpienia endokrynologicznych powikłań immunoterapii. Strony: s. 38-51, il. bibliogr.
- **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M. Postępowanie w przypadku wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego. Strony: s. 52-58, il. bibliogr.
- Ziobro M, **Cybulska-Stopa B**. Postępowanie w przypadku wystąpienia neurologicznych powikłań immunoterapii. Strony: s. 59-66, il. bibliogr.
- **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M. Postępowanie w przypadku wystąpienia reumatologicznych powikłań immunoterapii. Strony: s. 67-69, il. bibliogr.
- **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M. Postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań immunoterapii o pochodzeniu nerkowym. Strony: s. 70-73, il. bibliogr.
- **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M. Postępowanie w przypadku wystąpienia innych rzadkich powikłań immunoterapii. Strony: s. 74-78, il. bibliogr.
- **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowych podczas podawania dożylnego inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego. Strony: s. 79-81, il. bibliogr.

5.

Działania niepożądane związane z terapią inhibitorami BRAF i MEK. Biblioteka czasopisma
Onkologia w Praktyce Klinicznej.

Cybulska-Stopa B, Kamińska-Winciorek G., Ziobro M., Rutkowski P.

Rok 2017 Tom 17. ISBN: 978–83–65797–41–4

- **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M. Postępowanie w przypadku wybranych powikłań w trakcie leczenia kombinacją inhibitorów BRAF i MEK: dabrafenib z trametynibem lub wemurafenib z kobimetynibem. Informacje ogólne. Strony: s.7-14, il. bibliogr.
- Kamińska-Winciorek G, **Cybulska-Stopa B**. Postępowanie w przypadku wybranych powikłań skórnych w trakcie leczenia kombinacją inhibitorów BRAF i MEK. Strony: s.15-35, il. bibliogr.
- **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M. Postępowanie w przypadku wybranych powikłań pozaskórnych w trakcie leczenia kombinacją inhibitorów BRAF i MEK. Strony: s.36-61, il. bibliogr.

1.

Cybulska-Stopa B, Piejko K, Pacholczak R, Domagała-Haduch M, Drosik-Kwaśniewska A, Sałek-Zań A, Wiktor-Mucha P, Rolski J, Zemełka T.

Immunotherapy or targeted therapy as first-line treatment of patients with advanced/metastatic melanoma with the BRAF mutation — a single-center analysis.

(Tytuł polski: Immunoterapia czy terapia celowana jako leczenie pierwszej linii u chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby – badanie jednośrodkowe.)

Oncology in Clinical Practice 2020, Vol. 16, No. 4, 194–200

DOI: 10.5603/OCP.2020.0023

IF: 0,0 MNiSW: 20

Kontynuacją moich badań nad sekwencją leczenia oraz czynnikami rokowniczymi jest analiza dotycząca 137 chorych z obecną mutacją w genie *BRAF*, u których w pierwszej linii leczenia stosowano immunoterapię lub terapię celowaną. Jest to jedna z nielicznych tego typu analiz, która dodatkowo obejmuje bardzo jednorodną grupę chorych. Istnieje niewielka ilość badań, które oceniają skuteczność stosowania immunoterapii przed lub po zastosowaniu iBRAF, należą tu badania, w których w ramach immunoterapii stosowano głównie ipilimumab i wykazano, że zastosowanie immunoterapii przed iBRAF nie zmniejsza ich skuteczności [54, 55]. Inne badania i analizy (niebezpośrednie) potwierdzają, że zastosowanie immunoterapii w leczeniu pierwszej linii u chorych z obecną mutacją *BRAF* może być lepszą opcją niż leczenie celowane [56- 58].

Przeanalizowałam grupę 137 chorych z czego 110 (80%) chorych otrzymało w pierwszej linii leczenia terapię celowaną, a 27 (20%) immunoterapię. W prezentowanym badaniu mediany OS oraz PFS w całej badanej grupie wyniosły odpowiednio 14,8 oraz 7,4 miesiąca. Mediana OS w grupie otrzymującej w pierwszej linii terapię celowaną wyniosła 13,3 miesiąca, natomiast nie osiągnięto mediany OS w grupie leczonej immunoterapią. Wykazano natomiast znamienność statystyczną w zakresie median OS pomiędzy tymi grupami ($p=0,0011$). Z uwagi na zmieniające się możliwości leczenia na przestrzeni lat, dokonałam również analizy w różnych okresach czasowych. Wykazałam znamienne statystyczną różnicę w zakresie OS między grupą otrzymującą terapię celowaną przed 2017 rokiem ($p=0,0071$) a grupą leczoną immunoterapią w pierwszej linii. Mediana PFS w grupie otrzymującej terapię celowaną i immunoterapię wynosiła odpowiednio 7,2 oraz 9,0 miesiąca i nie wykazałam między nimi znamienne statystycznej różnicy ($p=0,292$). Podobnie nie było znamienne statystycznej różnicy w zakresie PFS pomiędzy grupą otrzymującą immunoterapię a grupą leczoną tylko terapię celowaną przed 2017 rokiem ($p=0,3498$).

Główną wartością badania jest informacja, że u chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby z obecną mutacją w genie *BRAF* (bez gwałtownej

progresji choroby), immunoterapia daje lepsze efekty terapeutyczne i powinna być rozważana jako leczenie pierwszej linii.

2.

Teterycz P, Czarnecka AM, Indini A, Spałek MJ, Labianca A, Rogala P, **Cybulska-Stopa B**,
Quaglino P, Ricardi U, Badellino S, Szumera-Cieckiewicz A, Falkowski S, Mandala M,
Rutkowski P

Multimodal treatment of advanced mucosal melanoma in the era of modern
immunotherapy

Cancers 2020, 12(11), 3131; DOI: 10.3390/cancers12113131

IF: 6,126 MNiSW: 140

Publikacja powstała dzięki międzynarodowej współpracy wieloośrodkowej i dotyczyła leczenia chorych na czerniaka błony śluzowej, który jest rzadką chorobą różniącą się epidemiologicznie i molekularnie od czerniaka skóry. Celem pracy była ocena wyników immunoterapii i radioterapii w grupie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem błony śluzowej na podstawie doświadczeń 5 ośrodków w Polsce i we Włoszech. Do badania włączono 82 chorych (53 kobiety, 29 mężczyzn). Mediana wieku w tej grupie wyniosła 67,5 (IQR: 57,25-75,75). Wszyscy badani otrzymali przeciwciała anty-PD1 lub anty-CTLA4 w pierwszej lub drugiej linii leczenia. Dwudziestu trzech pacjentów otrzymało radioterapię podczas leczenia anty-PD1. W pierwszej linii leczenia mediana PFS osiągnęła 6 miesięcy w grupie anty-PD1. Mediana OS wyniosła 16,3 miesiąca (CI: 12,1 - 22,3) w całej kohorcie. U chorych, którzy otrzymali radioterapię w trakcie leczenia anty-PD1 mieli medianą PFS wyniosła 8,9 miesiąca (CI: 7,4-NA), natomiast u chorych leczonych pojedynczą terapią anty-PD1 - 4,2 miesiąca (CI: 3,0-7,8); ta różnica była istotna statystycznie ($p = 0,047$). Przeciwciała anty-PD1 okazały się skuteczną opcją leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka błon śluzowych, a dodanie radioterapii może być korzystne w wybranej podgrupie pacjentów z czerniakiem błony śluzowej

3.

Rutkowski P, Indini A, De Luca M, Merelli B, Mariuk-Jarema A, Teterycz P, Lugowska I,
Cybulska-Stopa B, Labianca A, Di Guardo L, Del Vecchio M, Pigozzo J, Randon G, Corti F,
Tondini C A, Rulli E, Mandala M.

Body-mass index (BMI) and outcome of metastatic melanoma patients receiving targeted
therapy and immunotherapy: a multicenter international retrospective study. (Tytuł polski:
Wpływ wskaźnika masy ciała (BMI) na wyniki leczenia terapią celowaną i immunoterapią u
chorych na rozsiane czerniaki.)

Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8:e001117.

Doi: 10.1136/jitc-2020-001117

IF: 9,913 MNiSW: 140

Celem badania była ocena prognostycznej roli wskaźnika masy ciała (BMI) u chorych otrzymujących terapię celowaną (inhibitory BRAF/MEK) lub immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych (ICIs) lub ich sekwencję. Do badania włączono 688 pacjentów z 3 włoskich i 2 polskich ośrodków. Średnie BMI wyniosło 27,1 (odchylenie standardowe = 4,9). ICIs w leczeniu pierwszej linii otrzymało 446 pacjentów (66,8%), a iBRAF/iMEK 222 pacjentów. W badaniu nie wykazano wpływu BMI na czas przeżycia całkowitego ani w przypadku stosowania w pierwszej linii ICIs, ani jeśli było ono stosowane sekwencyjnie (HR = 1,02, 95% CI: 0,99 - 1,05, p = 0,202, i HR: 1,02, 95% CI: 0,99 - 1,04, p = 0,237). Wykazano wpływ BMI na OS przy zastosowaniu iBRAF/iMEK. Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu BMI na PFS i DCR w żadnej z badanych podgrup. Z pewnością natomiast wpływ prognostyczny BMI u pacjentów leczonych iBRAF/iMEK wymaga dalszych badań.

4.

Cybulska-Stopa B, Ziętek M, Kamińska-Winciorek G, Anna M. Czarnecka, Karolina Piejko, Łukasz Galus, Barbara Ziółkowska, Stanisław Kieszko, Natasza Kempa-Kamińska, Jacek Calik, Tomasz Kubiawski, Rafał Suwiński, Jacek Mackiewicz, Piotr Rutkowski.

Indirect comparison of treating patients with advanced/metastatic melanoma with nivolumab or pembrolizumab — multicenter analysis. (Tytuł polski: Porównanie pośrednie wyników leczenia chorych na zaawansowane/przerzutowe czerniaki za pomocą niwolumabu lub pembrolizumabu — analiza wieloośrodkowa.)

Oncol Clin Pract. 2020, Vol. 16, No. 5, 1–6 DOI: 10.5603/OCP.2020.0037

IF: 0,0 MNiSW: 20

Dotychczas nie przedstawiono badań z losowym doбором chorych, które porównywałyby bezpośrednio różne przeciwciała anti-PD-1. Z uwagi na rozwój immunoterapii i wiele nowych rejestracji dla przeciwciał anti-PD-1 wskazane było określenie czy istnieją różnice w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w stosowaniu tych leków.

W badaniu przedstawiono porównanie dwóch leków z grupy anti-PD-1: niwolumabu i pembrolizumabu stosowanych w leczeniu chorych na czerniaki.

Przeanalizowałam grupę chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka leczonych w pierwszej linii za pomocą przeciwciał anti-PD-1 (niwolumab n=308, pembrolizumab n=191). Nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy w zakresie median OS i PFS w grupie chorych otrzymujących niwolumab i pembrolizumab (odpowiednio p=0,6291 [HR=1,06; CI 95% 0,8-1,4] i p= 0,0956 [HR=1,20; CI 95% 0,97-1,48]). Również odsetek irAEs w stopniu G3 lub/i G4 był podobny w grupie leczonej niwolumabem lub pembrolizumabem, odpowiednio 5,8 i 5,2%. Ważnym natomiast spostrzeżeniem było stwierdzenie, że istnieją różnice w rodzaju irAEs w zależności od zastosowanego preparatu. W grupie otrzymującej pembrolizumab częściej występowały powikłania skórne, hematologiczne i nerkowe. Natomiast w grupie z niwolumabem częściej dochodziło do powikłań wątrobowych, płucnych oraz neurologicznych. Również powikłania endokrynologiczne dotyczące czynności tarczycy były różne w zależności

od zastosowanego preparatu. W grupie otrzymującej niwolumab częściej dochodziło do nadczynności tarczycy (w 6,8% przypadków), która u 60% chorych przechodziła w niedoczynność tarczycy. W grupie otrzymującej pembrolizumab nadczynność obserwowano w 0,5% przypadków.

W prezentowanym badaniu nie wykazano różnic w zakresie OS, PFS, ORR oraz w zakresie częstości irAEs w stopniu G3 lub G4 pomiędzy terapią niwolumabem a pembrolizumabem. Na podstawie otrzymanych wyników postawiłam następujący wniosek: wybór określonego preparatu anty-PD-1 w leczeniu chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka w pierwszej linii powinien opierać się na preferencjach chorego oraz klinicysty.

5.

Cybulska-Stopa B, Kamińska-Winciorek G, Dyduch T. Immune-related adverse events in a patient with eosinophilic enteritis treated with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1).

(Tytuł polski: Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego u pacjentki z eozynofilowym zapaleniem jelit leczonej przeciwciałami anty-PD-1.)

Melanoma Res.2020 DOI: 10.1097/CMR.0000000000000693

IF: 2,75 MNiSW: 100

Praca przedstawia pierwszy dotychczas opisany przypadek przebiegu leczenia oraz postępowania z działaniami niepożądanymi u chorej na pierwotne eozynofilowe zapalenie jelit, u której rozpoczęto terapię anty-PD-1.

Terapia ICI jest związana ze specyficznymi zdarzeniami niepożądanymi irAEs. Dane dotyczące stosowania ICI u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi lub alergicznymi są ograniczone, ponieważ ci chorzy są zazwyczaj wykluczani z badań klinicznych. Eozynofilowe zapalenie jelit (pierwotne eozynofilowe zapalenie żołądkowo-jelitowe) to rzadkie schorzenie zdefiniowane jako nacieki eozynofilowe infiltracja w ścianie przewodu pokarmowego przy braku innych znanych przyczyny eozynofilii tkankowej. W pracy przedstawiłam przypadek 51-letniej kobiety z eozynofilowym zapaleniem jelit, która była leczona anty-PD-1 z powodu rozsiewu czerniaka. Zastosowanie terapii anty-PD-1 u tej chorej spowodowało pojawienie się wielu powikłań immunologicznych (niedoczynność tarczycy, zapalenie wątroby, zmiany skórne, zapalenie okrężnicy). U chorej musiano przerwać terapię anty-PD-1 i rozpocząć leczenie glikokortykoidami. Po włączeniu terapii glikokortykosteroidami objawy toksyczności wycofały się. Jednak z uwagi na stopień ciężkości powikłań nie zdecydowano się na ponowne włączenie anty-PD-1. Chora została pozostawiona w kontroli. Obecnie pacjentka nie ma żadnych dolegliwości, a badania obrazowe wykazały całkowitą remisję choroby (kwiecień 2020 r.).

Przedstawiony przeze mnie opis przypadku jest nie tylko doskonałym odzwierciedleniem problemów terapeutycznych u chorych na czerniaki leczonych nowymi terapiami i metod radzenia sobie z toksycznościami, ale również informacją jak praca kliniczna wpływa na dalsze badania naukowe.

To dzięki pracy klinicznej zauważamy pewne problemy, analizujemy je i następnie przenosimy na większe grupy. Przykładem tego może być opublikowana przeze mnie na ASCO 2020 analiza dotycząca wpływu powikłań immunologicznych na wyniki leczenia z zastosowaniem anty-PD-1. [59]

6.

Kamińska-Winciorek G, **Cybulska-Stopa B**, Ługowska I, Ziobro M, Rutkowski P. Principles of prophylactic and therapeutic management of skin toxicity during treatment with checkpoint inhibitors. (Tytuł polski: Zasady profilaktyki i leczenia toksyczności skórnych związanych ze stosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych.)

Adv Dermatol Allergol 2019; XXXVI (4): 382-391 DOI: 10.5114/ada.2018.80272

IF: 1,757 MNiSW: 70

Publikacja jest artykułem poglądowym i przedstawia w sposób całościowy możliwości zapobiegania oraz leczenia toksyczności skórnych związanych z inhibitorami punktów kontrolnych.

W artykule zostały omówione szczegółowo różne typy irAEs skórnych wraz z przedstawieniem zaleceń profilaktycznych oraz wytycznych postępowania w razie ich wystąpienia. Zaprezentowano również szereg rycin, tabel oraz grafów przedstawiających wytyczne postępowania w razie pojawienia się irAEs skórnych. W pracy zamieszczono również liczne fotografie z praktyki lekarskiej przedstawiające powikłania skórne związane z immunoterapią.

7.

Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka E, Świtaj T, Kozak K, Kamińska-Winciorek G, Czarnecka AM, Koseła-Paterczyk H, Wiśniewski P, Szumera-Ciećkiewicz A, Zdzienicki M, **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M, Fijuth J, Kawecki A, Rudnicka L, Owczarek W, Krzakowski M.

Cutaneous Melanomas.

Oncol Clin Pract 2020;16(4):163-182. DOI: 10.5603/OCP.2020.0021

tłumaczenie: Czerniaki skóry. Onkol Prakt Klin Edu 2020;6(4):225-245

IF: 0,0 MNiSW: 20

Publikacja jest artykułem poglądowym, przedstawiającym w sposób całościowy uaktualnione wytyczne leczenia chorych na czerniaki. W pracy przedstawiono najnowsze schematy dotyczące diagnostyki chorych na czerniaki, leczenia chirurgicznego, radioterapeutycznego oraz systemowego. Uwzględniono również najnowsze klasyfikacje histopatologiczne oraz TNM.

8.

Rutkowski P, Kozak K, Owczarek W, Świtaj T, **Cybulska-Stopa B**, Wysocki PJ, Krzakowski M, Jeziorski A, Wysocki WM.

Minimalne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki w sytuacji ograniczonych zasobów i restrykcji związanych z pandemią SARS-Cov-2.

Onkol Prakt Klin Edu 2020;6(2):69-73.

IF: 0,0 MNiSW: 0

Publikacja jest artykułem poglądowym, przedstawiającym zalecenia postępowania u chorych na czerniaki w dobie pandemii SARS-Cov-2. W pracy znajdują się wskazówki dotyczące postępowania z chorymi na czerniaki w trakcie trwania pandemii, jak również wskazówki dotyczące leczenia chorych na czerniaki z podejrzeniem lub zakażeniem wirusem SARS-Cov-2.

9.

Cybulska-Stopa B, Świtaj T, Koseła-Paterczyk H.

Combined or sequential treatment of advanced melanoma?

Nowotwory. Journal of Oncology 2019;69(3-4):125-132. DOI:10.5603/NJO.2019.0024

tłumaczenie: Leczenie zaawansowanych czerniaków – skojarzone czy sekwencyjne? Biuletyn

Polskiego Towarzystwa Onkologicznego – Nowotwory 2019; 4, 3-4: 159-167

F: 0,0 MNiSW: 20

W artykule omówiono obecne możliwości leczenia chorych na czerniaki w fazie rozsiewu choroby oraz przeanalizowano korzyści, jakie wynikają z leczenia skojarzonego i sekwencyjnego. W pracy zaprezentowałam autorskie grafy dotyczące strategii leczenia sekwencyjnego oraz skojarzonego u chorych na czerniaki w fazie rozsiewu choroby.

10.

Cybulska-Stopa B, Gruchała A, Niemiec M.

Immune-Related Pancytopenia Induced by Anti-PD-1 Therapy - Interrupt or Continue Treatment - The Role of Immunohistochemical Examination.

Case Rep Oncol. 2019 Oct 29;12(3):820-828. doi: 10.1159/000504130.

IF: 0,0 MNiSW: 40

W pracy zaprezentowałam problemy związane z diagnostyką i leczeniem immunologicznych powikłań hematologicznych (w tym przypadku gorączki neutropenicznej z pancytopenią) w trakcie leczenia anty-PD-1. Powikłania hematologiczne związane ze stosowaniem immunologicznych punktów kontrolnych są rzadkie, mogą jednak przebiegać bardzo gwałtownie. Leczeniem w tym wypadku jest odpowiednie zastosowanie glikokortykosteroidów oraz G-CSF. Bardzo ważna jest równoczesna diagnostyka, w tym

wykonanie trepanobiopsji celem postawienia ostatecznej diagnozy i wykluczenie nacieków z komórek czerniaka w szpiku kostnym. W tym wypadku powtórna ocena szpiku wykazała regresję zmian proliferacyjnych związanych z irAE, jednak z obecnością licznych nacieków z mieszaniny B i T małych limfocytów. Ocena immunofenotypowa krwi obwodowej metodą cytometrii przepływowej pozwoliła na stwierdzenie, iż wszystkie limfocyty B mają nieprawidłowy immunofenotyp komórek CLL/SLL pomimo prawidłowych wartości morfologii. Uzyskany wynik był zaskakujący - przewlekła białaczka limfocytowa/ monoclonal B-cell lymphocytosis. Wykazałam, że odpowiednia ocena histologiczna szpiku wraz badaniami immunofenotypowymi może wyjaśnić przyczynę zaburzeń hematologicznych podczas stosowania inhibitorów punktów kontrolnych oraz wpłynąć na zastosowanie odpowiedniego leczenia, które bezpośrednio przełoży się na wyniki terapii.

11.

Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka-Warzocho E, Świtaj T, Kozak K, Kamińska-Winciorek G, Czarnecka AM, Koseła-Paterczyk H, Wiśniewski P, Zdzienicki M, **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M, Fijuth J, Kawecki A, Rudnicka L, Owczarek W, Krzakowski M.

Cutaneous Melanomas.

Oncology in Clinical Practice, 2019, Vol. 15, No. 1, 1–19, DOI: 10.5603/OCP.2018.0055

tłumaczenie: Czerniaki skóry. Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja 2019; 5: 1-20

IF: 0,0 MNiSW: 20

Publikacja jest artykułem poglądowym, przedstawiającym w sposób całościowy uaktualnione wytyczne leczenia chorych na czerniaki. W pracy przedstawiono najnowsze schematy dotyczące diagnostyki chorych na czerniaki, leczenia chirurgicznego, radioterapeutycznego oraz systemowego. Uwzględniono również klasyfikacje histopatologiczne oraz TNM.

12.

Teterycz P, Jagodzińska-Mucha P, **Cybulska-Stopa B**, Mariuk-Jarema A, Kozak K, Koseła-Paterczyk H, Czarnecka AM, Rajczykowski M, Dziura R, Galus Ł, Mackiewicz J, Świtaj T, Klimczak A, Falkowski S, Suwiński R, Ziobro M, Ługowska I, Rutkowski P.

High baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts worse outcome in patients with metastatic BRAF-positive melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors.

Melanoma Res. 2018 Oct;28(5):435-441. DOI:10.1097/CMR.0000000000000461

IF: 2,381 MNiSW: 25

Celem pracy była ocena praktycznej użyteczności wskaźnika NLR (stosunek liczby neutrofili do limfocytów) u 215 chorych na czerniaki z mutacją w genie *BRAF* leczonych

iBRAF/ iMEK. Badano również wpływ wartości NLR oraz innych markerów stanu zapalnego na OS i PFS . Chorzy z wartościami NLR > 4 mieli gorsze przeżycie bez progresji ($p < 0,001$, 1-roczone wskaźniki 51,6 vs 26,7%) i całkowite przeżycie ($P < 0,001$, 1-roczone wskaźniki 77,3 vs 53,1%). Wykazano przydatność NLR i modelu predykcyjnego opartego na kombinacji NLR i LDH jako markerów prognostycznych podczas terapii iBRAF/iMEK. Potwierdzono również skuteczność terapii iBRAF/ iMEK wykazywaną w badaniach klinicznych.

13.

Cybulska-Stopa B, Pacholczak-Madej R, Kamińska-Winciorek G, Ziętek M, Czarnecka AM, Piejko K, Galus Ł, Ziółkowska B, Kieszko S, Kempa-Kamińska N, Calik J, Rolski J, Sałek-Zań A, Gajewska-Wicher K, Drosik-Kwaśniewska A, Rogala P, Kubiowski T, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P

First-line treatment of advanced/metastatic melanoma with anti-PD-1 antibodies:
multicenter experience in Poland.

Immunotherapy 2020 (przyjęte do druku – zaświadczenie w załączeniu)

IF: 2,964 MNiSW: 100

Wieloośrodkowe badanie przedstawiające wyniki leczenia chorych na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby, u których w pierwszej linii leczenia zastosowano przeciwciała anty-PD-1 (nivolumab lub pembrolizumab). Mediany OS i PFS wyniosły odpowiednio 19,9 i 7,9 miesiąca. Analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że bardzo dobry stan sprawności (ECOG 0), brak przerzutów do mózgowia, prawidłowy poziom LDH oraz wystąpienie irAEs są statystycznie istotnie związane z poprawą OS i PFS. IrAEs wystąpiły u 24% pacjentów. IrAEs stopnia 3 / 4 wystąpiły u 6% pacjentów. W badaniu wykazano, że mediana OS w rzeczywistej praktyce medycznej jest nieco gorsza od tych prezentowanych w badaniach klinicznych (KEYNOTE-006 i CheckMate 066), natomiast wyniki leczenia polskiej populacji są podobne do innych badań obejmujących dane z rzeczywistej praktyki medycznej.

3. Oprócz prac badawczych związanych chorymi na czerniaki, prowadzę również badania związane z leczeniem chorych na nowotwory układu pokarmowego oraz GIST, czego wynikiem są następujące publikacje:

1.

Cybulska-Stopa B, Ługowska I, Wiśniowski R, Domagała-Haduch M, Rajczykowski M, Piejko K, Bar-Letkiewicz I, Suwiński R, Regulski K, Mackiewicz J.

Overweight is associated with better prognosis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus FOLFOX chemotherapy.

Celem pracy była ocena wpływu masy ciała (body mass index, BMI) na skuteczność leczenia bewacyzumabem z chemioterapią FOLFOX u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonego. Analiza objęła 237 pacjentów z 4 referencyjnych ośrodków onkologicznych w Polsce.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 65 lat (zakres 34–82). Mediana OS i PFS wszystkich 237 pacjentów wyniosła odpowiednio 14,6 i 8,8 miesiąca. Mediany OS u chorych otyłych ($BMI > 30 \text{ kg / m}^2$), z nadwagą ($BMI \geq 25 - < 30 \text{ kg / m}^2$) oraz z prawidłowym BMI wyniosły odpowiednio 17,5 vs 14,3 vs 13,1 miesiąca ($p = 0,01$) a mediana PFS odpowiednio 9,4 vs 9,1 vs 7,3 miesiąca ($p = 0,03$). W analizie wieloczynnikowej BMI okazało się ważnym czynnikiem rokowniczym. Analiza regresji potwierdziła również, że istnieje statystycznie istotny związek między długością OS i PFS a wartością BMI. Wyższe BMI wiązało się z lepszym rokowaniem. Nie było różnic w odpowiedziach na leczenie bewacyzumabem i chemioterapią FOLFOX oraz liczbą zdarzeń niepożądanych w zależności od wartości BMI.

2.

Rutkowski P, Ziętek M, **Cybulska-Stopa B**, Streb J, Gluszek S, Jankowski M, Łopacka-Szatan K, Las-Jankowska M, Hudziec P, Klimczak A, Olesinski T, Switaj T, Kosela-Paterczyk H, Bylina E, Osuch C.

The analysis of 3-year adjuvant therapy with imatinib in patients with high-risk molecular profiled gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated in routine practice.

European Journal of Surgical Oncology (EJSO) doi.org/10.1016/j.ejso.2020.08.004

IF: 3,959 MNiSW: 100

W pracy przedstawiono rzeczywiste dane medyczne dotyczące uzupełniającej terapii imatynibem u chorych z pierwotnym guzem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST). Przeanalizowano dane 107 kolejnych pacjentów GIST po resekcji leczonych adiuwantowo imatynibem w 6 ośrodkach onkologicznych. W badaniu potwierdzono skuteczność leczenia uzupełniającego imatynibem w rutynowej praktyce. Wykazano również, że tolerancja leczenia jest lepsza niż prezentowana w badaniach klinicznych.

3.

Cybulska-Stopa B, Dyląg-Trojanowska K, Mazur M, Jasiówka M.

The safety of long infusions of 5-fluorouracil at home using venous ports and infusers.

Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2018; 2: 1–5

IF: 0,0 MNiSW: 6

Celem pracy jest ocena bezpieczeństwa stosowania infuzorów do podawania chemioterapii w warunkach domowych. Chemioterapia z użyciem infuzorów była stosowana u chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego, żołądka, przełyku oraz trzustki, otrzymujących leczenie paliatywne, jak również uzupełniające i okołooperacyjne. Leczenie przeprowadzono u 58 chorych i wykonano w sumie 770 podań 5-FU z zastosowaniem infuzorów do wlewów 22-godzinnych, 48-godzinnych oraz 120-godzinnych. Nie stwierdzono powikłań związanych z działaniem. Nie odnotowano również powikłań z powodu podawania chemioterapii dożylną (5-FU) w warunkach domowych. Dzięki zastosowaniu infuzorów można było uniknąć 1068 niepotrzebnych dób hospitalizacji u 58 chorych. Na podstawie przedstawionych danych stwierdzono, że leczenie chemioterapią w warunkach domowych jest bezpieczne i poprawia jakość życia chorych dzięki unikaniu hospitalizacji związanej z podaniem leku, pozwalając na normalne funkcjonowanie w rodzinie i w społeczeństwie.

4. Prowadzę również badania związane z leczeniem chorych na nowotwory jajnika, czego wynikiem są następujące publikacje i rozdziały w podręcznikach:

Podręczniki i rozdziały w książkach

1.

Ginekologia Onkologiczna pod red. Ł. Wicherka, Z. Kojas, G. Bębrowicza

Cybulska-Stopa B, Jasiówka M, Koper K.

Rozdział 24: Chemioterapia w raku jajnika po leczeniu chirurgicznym. wyd. I 2016 ISBN:
978-83-20051-48-3

W rozdziale przedstawiono wytyczne postępowania dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych na raka jajnika.

Publikacje naukowe

1.

Kojs-Pasińska E, **Cybulska-Stopa B**, Koper K, Dziobek K, Dziechciowski M, Chamier-Ciepińska A, Streb J, Wysocki PJ, Wicherek Ł.

Znaczenie neoadiuwantowej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u chorych geriatrycznych.

Curr Gynecol Oncol 2016, 14 (4), p. 212–221, DOI: 10.15557/CGO.2016.0026

IF: 0,0 MNiSW: 11

Publikacja jest artykułem poglądowym, przedstawiającym znaczenie terapii neoadjuwantowej w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u chorych geriatrycznych. W pracy przedstawiono całościowo możliwości postępowania u tych chorych z uwagi, że rak jajnika coraz częściej dotyka kobiety starsze, a ponad połowa zachorowań występuje u pacjentek w wieku powyżej 65 lat.

2.

Cybulska-Stopa B, Koper K, Streb J, Wysocki PJ.

Intensive anticancer therapy in elderly patients – does it make sense? Intensywne leczenie onkologiczne u starszych chorych – czy to ma sens?

Curr Gynecol Oncol 2016, 14 (3), p. 183–187 DOI: 10.15557/CGO.2016.0023

IF: 0,0 MNiSW: 11

W pracy zaprezentowano problemy organizacji opieki nad chorymi w wieku podeszłym po leczeniu onkologicznym. Opisano przypadek 75-letniej chorej z rozpoznaniem zaawansowanego raka jajnika, u której pomimo podeszłego wieku zastosowano intensywne leczenie onkologiczne: zabieg operacyjny (zmodyfikowane wytrzewienie tylne z usunięciem otrzewnej miednicy i nacieków na otrzewną przepony wraz z jej fragmentem, subtotalną kolektomią, resekcją sieci, śledziony, fragmentu żołądka wraz z więzadłem żołądkowo-poprzecznym i stomią końcową w obrębie jelita krętego) oraz chemioterapię uzupełniającą. Ciężkie powikłania, które wystąpiły w trakcie terapii, nie były bezpośrednio związane z leczeniem, lecz wynikały z braku należytej opieki nad chorą podczas jej pobytu w domu.

3.

Cybulska-Stopa B, Koper K, Streb J, Wysocki PJ. J.

Bowel or ovarian cancer? Ambiguous diagnosis and non-standard treatment with good outcomes. Rak jelita czy rak jajnika? Niejednoznaczne rozpoznanie i niestandardowe leczenie z dobrym efektem.

Curr Gynecol Oncol 2016, 14 (3), p. 178–182 DOI: 10.15557/CGO.2016.0022

IF: 0,0 MNiSW: 11

W pracy zaprezentowano problemy diagnostyczne i lecznicze u 54-letniej chorej leczonej z powodu raka gruczołowego jelita cienkiego – po pierwotnym zabiegu operacyjnym i chemioterapii uzupełniającej – u której stwierdzono rozsiew procesu nowotworowego w obrębie jamy brzusznej. Pokazano również, że efektywna terapia onkologiczna wymaga funkcjonowania zespołów interdyscyplinarnych zajmujących się leczeniem skojarzonym i mających doświadczenie w prowadzeniu chorych po dużych zabiegach operacyjnych. Daje to możliwość szybkiego reagowania w razie wystąpienia powikłań, a co za tym idzie – szansę nie tylko na dłuższe życie pacjentów, lecz także na dobrą jakość tego życia.

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

A) działalność dydaktyczna

1. Prowadziłam zajęcia dydaktyczne dla lekarzy na kursach do specjalizacji lekarskich (ginekologia onkologiczna) organizowane przez CMKP w dniach 18-19. 05. 2020 rok pt. „Rak piersi potrójnie ujemny” oraz „Dziedziczny rak piersi, zasady profilaktyki i leczenia”.
2. Jestem kierownikiem specjalizacji lekarzy odbywających specjalizację w ramach rezydentury z onkologii klinicznej.
3. Prowadziłam warsztaty dla pielęgniarek w ramach projektu NURSE MENTOR PROGRAM: Rola pielęgniarki w długoterminowej opiece nad pacjentami z zaawansowanym czerniakiem skóry, pt. „Charakterystyka pacjenta chorego na czerniaka skóry: od diagnozy do leczenia” oraz „Potencjalne działania niepożądane chorych na czerniaki skóry podczas leczenia wemurafenibem oraz kobimetynibem – prezentacja przypadków edukacyjnych” (15-16. 11. 2019 Warszawa). W ramach kolejnej edycji MENTOR PROGRAM prowadziłam warsztaty pt. „Efektywna komunikacja z pacjentem oraz zarządzanie działaniami niepożądanymi podczas terapii celowanej anty-BRAF wśród pacjentów chorych na czerniaka skóry” (15-16.06.2018 Warszawa).
4. Prowadziłam następujące zajęcia ze studentami w roku 2017:
 - Zajęcia kliniczne w ramach przedmiotu onkologia ze studentami V roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie - ćwiczenia w Klinice Onkologii oraz Poradni Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
 - Zajęcia seminaryjne w temacie: diagnostyka i leczenie chorych na czerniaki ze studentami V roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
5. Prowadziłam zajęcia dydaktyczne oraz warsztaty dla dzieci i dorosłych z zakresu profilaktyki chorób nowotworowych układu pokarmowego - cykl spotkań w latach 2015-2016 w ramach projektu „Profilaktyka chorób nowotworowych układu pokarmowego w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności na terenie powiatu suskiego oraz ościennych” realizowany był w ramach: Programu PL07 Poprawa i lepsze dostosowanie ochrony zdrowia do trendów demograficzno-epidemiologicznych, finansowanego ze środków Mechanizmu Finansowego EOG i Norweskiego Mechanizmu Finansowego oraz budżetu państwa.

6. Prowadziłam zajęcia dydaktyczne dla pielęgniarek organizowane przez Małopolską Okręgową Izbę Pielęgniarek i Położnych z zakresu onkologii na Kursie podawania cytostatyków (Sucha Beskidzka 2015 rok)
7. Prowadzę również szereg wykładów na konferencjach i szkoleniach z zakresu leczenia chorych na czerniaki i inne nowotwory, jak również wykłady dotyczące organizacji leczenia onkologicznego w Polsce, między innymi:
 - III Konferencja Akademii Dermatologii (18-19.09.2020 Wrocław) Wykład: Przeciwciała anty-PD-1 schemat podawania a skuteczność leczenia.
 - Immunoterapia w dobie pandemii - webinarium (14.05.2020). Wykład: Bezpieczeństwo immunoterapii.
 - Nowotwory Skóry Update dla Chirurgów. Postępy w leczeniu miejscowo zaawansowanych czerniaków i innych nowotworów skóry – edycja 2020 (Gliwice 21.01.2020, Białystok 07.02.2020, Łódź 08.02.2020, Szczecin 06.03.2020, Brzozów 14.03.2020) cykl pięciu wykładów: Inne niż czerniak nowotwory skóry
 - XV Konferencja Edukacyjna Onkologia w Praktyce Klinicznej (6-7.03.2020 Warszawa) Wykład: Niwolumab w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaka
 - Warsaw Skin Cancer Konferencja (19.10.2019 Warszawa) Wykłady: Wyniki leczenia chorych na zaawansowane czerniaki ipilimumabem po wcześniejszej terapii anty-PD-1, Praktyczne problemy w organizacji opieki nad chorymi na czerniaki w Polsce oraz Baza MelaExpert.
 - VIII Krakowska Konferencja Onkologiczna (11.10.2019 Kraków) Wykłady: Co nowego w kombinacji leków celowanych w zaawansowanym czerniaku.
 - XXII Kongres PTOK (29-31.08.2019 Gdańsk) Wykład: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego czerniaka u pacjenta z mutacją BRAF
 - Nowotwory Skóry Update dla Chirurgów. Postępy w leczeniu miejscowo zaawansowanych czerniaków i innych nowotworów skóry – edycja 2019 (Poznań 01.03.2019, Gdańsk 15.03.2019, Wrocław 08.06.2019) cykl trzech wykładów: Inne niż czerniak nowotwory skóry
 - II Konferencja Akademii Dermatologii (24-25.05.2019 Wrocław) Wykład: Rola wczesnego rozpoznania powikłań skórnych w terapiach immunologicznych oraz ukierunkowanych molekularnie stosowanych w leczeniu czerniaków
 - XXV Kongres PTChO (16-18.05.2019 Warszawa) Wykład: Rola i miejsce leczenia okołoperacyjnego i systemowego w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka – prezentacja przypadków
 - 11 th International Conference of Contemporary Oncology (13-15.03.2019 Poznań) Wykład: Immunotherapy in renal cell carcinoma

- XIV Konferencja Edukacyjna Onkologia w Praktyce Klinicznej (8-9.03.2019 Warszawa) Wykład: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego czerniaka u pacjenta z mutacją BRAF.
- Akademia Czerniaka edycja 2019 rok wykłady: Ewolucja inhibitorów BRAF w leczeniu zaawansowanego czerniaka, Przypadek kliniczny z regionu oraz debata: postępowanie wielospecjalistyczne w leczeniu zaawansowanych nowotworów skóry
- Nowości w Leczeniu czerniaka (26.10.2018 Warszawa) Wykład: Immunoterapia czy terapia celowana — kryteria wyboru 1 linii leczenia pacjentów z mutacją BRAF
- VIII Krakowska Konferencja Onkologiczna (5-6.10.2018 Kraków) Wykłady: Leczenie w zaawansowanym czerniaku oraz Jak optymalnie leczyć chorych na zaawansowanego raka jelita grubego?
- XXII Kongres PTOK (30.08.01.09.2018 Kraków) Wykład: Ocena dynamiki choroby w aspekcie kryterium wyboru terapii zaawansowanego czerniaka (+warsztaty)
- I Konferencja Akademii Dermatologii (1-2.06.2018 Wrocław) Wykład: Trendy w terapii systemowej nowotworów skóry.
- XIII Konferencja Edukacyjna Onkologia w Praktyce Klinicznej (8-9.03.2018 Warszawa) Wykład: Ogólne zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w razie wystąpienia działań niepożądanych w trakcie immunoterapii.
- Akademia Czerniaka edycja 2018 rok wykłady: Postępy w leczeniu systemowym zaawansowanych czerniaków, powikłania terapii, znaczenie edukacji chorych. Inhibitory BRAF w leczeniu 1 linii czerniaka, rola przeciwciał anty-PD-1 oraz Debata: problemy terapii nowotworów skóry
- Warsaw Skin Cancer (7.10.2017 Warszawa) Wykład: Praktyczne problemy w organizacji opieki nad chorymi na czerniaki w Polsce
- Warsaw Skin Cancer (7.10.2017 Warszawa) Wykład: Inhibitory punktów kontrolnych u chorych na czerniaki w stadium w stadium nieoperacyjnym lub przerzutów w wieku ≥ 70 lat
- XII Konferencja Edukacyjna Onkologia w Praktyce Klinicznej (3-4.3.2017 Warszawa) Wykłady: Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w oparciu o badania kliniczne i doświadczenia własne oraz Przypadek kliniczny - doświadczenia własne.
- III Konferencja Immunoterapii Nowotworów (21-22.04.2017 Łódź) Wykłady: Immuno-onkologia w leczeniu zaawansowanego czerniaka — prezentacja doświadczeń własnych ośrodków oraz Skuteczność pembrolizumabu w zaawansowanym czerniaku — prezentacje przypadków pacjentów leczonych w ramach programu lekowego
- Akademia Czerniaka edycja 2017 rok wykłady w ramach cyklu konferencji: Przypadki kliniczne, Przypadek kliniczny z regionu- doświadczenia własne oraz debata: problemy terapii nowotworów skóry
- 9th Clinical Oncology Update (28.10. 2017 Kraków) Wykład: Wycięcie ogniska pierwotnego w rozsiały nowotworach

- Podyplomowa Szkoła Medycyny Rodzinnej (08.04.2017) Wykład: Czerniaki – zachorowalność, wczesne wykrycie oraz dalsze postępowanie u chorych z rozpoznany czerniakiem skóry.
- X Krakowska Konferencja - RAK - Wiedzieć, Walczyć, Wygrać - nowe kierunki w leczeniu. (25.11.2016 Kraków) Wykład: Immunoterapia największą nadzieją dla onkologii.
- Warsztaty Onkologiczne (14.04.2016 Katowice) Wykład: Aktualne możliwości leczenia w świetle programów terapeutycznych. Opcje terapeutyczne, kryteria niepowodzenia leczenia w 1 linii, ocena progresji- opcje leczenia dla pacjentów z mutacją w genie BRAF
- Warsztaty Onkologiczne (27-28.11.2015 Kraków) Wykład: Opcje leczenia dla pacjentów z mutacją w genie BRAF
- Spotkanie naukowo-szkoleniowe Śląskiego Oddziału PTO „Czerniak złośliwy skóry” (9.12.2015 Gliwice) Wykład: Immunoterapia w leczeniu czerniaków skóry
- IX Krakowska Konferencja - RAK - Wiedzieć, Walczyć, Wygrać – leczenie onkologiczne u osób starszych. (14.11.2015 Kraków) Wykład: Leczenie systemowe i skojarzone, a wiek.

B) działalność organizacyjna i popularyzująca naukę

1. Brałam udział w kampanii edukacyjnej : „Dłuższe życie z rakiem” Czerniak - Każde nowe znamię wymaga konsultacji.
<https://www.forumonkologiczne.pl/wiadomosc/wystartowala-kampania-dluzsze-zycie-z-rakiem/26476> (2020 rok)
2. Wystąpiłam w Telewizji Kraków z okazji IX Tygodnia Świadomości Czerniaka (30.06-6.07.2020) dotyczące profilaktyki zachorowania na czerniaka
3. Przygotowywałam informator edukacyjny dla pacjentów dotyczący postępowania przy podejrzeniu i rozpoznaniu czerniaka skóry. (PL1910742863 10/2019 rok) Autorzy dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa, dr n. med. Wojciech Łobaziewicz, dr hab. n. med. Wojciech Wysocki, prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
8. Brałam udział w debacie telewizyjnej Medexpressu dnia 12.06.2019 o tym jak obecnie wygląda obszar niezaspokojonych potrzeb, jeśli chodzi o czerniaka? Jaki jest dostęp do terapii? Czy lekarze dysponują pełnym wachlarzem terapeutycznym, jeśli chodzi o leczenie zaawansowanej postaci czerniaka?
W debacie brali udział: Prof. Piotr Rutkowski, kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii w Warszawie; Dr Bożena Cybulska-Stopa, Centrum Onkologii w Krakowie; Dr Radosław Sierpiński, Agencja Badań Medycznych; Beata Ambroziewicz, Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych; Prof. Witold Owczarek,

kierownik Kliniki Dermatologii Wojskowego Instytutu Medycznego; Aneta Lipińska,
kierownik Działu Analiz i Strategii AOTMiT

9. Uczestniczyłam w kampanii społecznej „Liderzy zdrowia” - debata ekspercka Akademii Liderów Zdrowia pt. „Profilaktyka, diagnostyka i leczenie nowotworów w województwie śląskim” (27.06.2016 Gliwice) oraz wykład: Leczenie onkologiczne - problemy i wyzwania
10. Brałam aktywny udział w dyskusji: Czas na Onkologię w dniu 4.04.2013 (Warszawa) dotyczącej koniecznych zmianach w polskim systemie opieki onkologicznej organizowanej przez Przewodniczącego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, prof. Jacka Jassemę. Grupa robocza I: Organizacja i finansowanie systemu opieki onkologicznej (moderator Prof. Jacek Fijuth).
11. Współpracuję z organizacjami charytatywnymi – m. in. wykłady na zaproszenie *Fundacji Urszuli Smok* "Podaruj Życie" wykłady: Immunoterapia największą nadzieją dla onkologii (25.11.2016 Kraków) oraz Leczenie systemowe i skojarzone, a wiek (14.11.2015 Kraków).
12. Biorę czynny udział w pracach zespołów dotyczących wprowadzania Szybkiej ścieżki diagnostyki i leczenia onkologicznego (DILO), w tym prowadziłam szkolenia personelu medycznego w Małopolsce z zakresu prowadzenia i rozliczania kart DILO – cykle wykładów w latach 2015-2017

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

- Uzyskane nagrody i wyróżnienia:
 - Nagroda Okręgowej Izby Lekarskiej w Krakowie za zdanie z wyróżniającym się wynikiem Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego w onkologii klinicznej w sesji jesiennej 2012 roku.
 - Nagroda PTCHO za II miejsce w konkursie na najlepsze prezentowane prace podczas XXVI Zjazdu PTChO - 2020 rok
- Jestem współzałożycielem Centrum Medycznego Trimed sp. z o.o. W 2008 roku zajmowałam się tworzeniem i organizacją w/w jednostki. Również od 2008 roku jestem

Prezesem Zarządu Centrum Medycznego Trimed sp. z o.o. (prowadzę firmę i zajmuję się organizacją pracy zespołu lekarskiego oraz pozostałego personelu).

- W 2012 roku, dzięki między innymi moim staraniom, powstała przy Szpitalu Powiatowym ZZOZ Wadowice Poradnia Onkologiczna oraz nastąpił rozwój leczenia onkologicznego i paliatywnego (rozpoczęło działanie Hospicjum Domowe na terenie powiatu wadowickiego). Przez okres mojej pracy w poradni (do końca 2017 roku) rozwijałam ambulatoryjne leczenie onkologiczne. Zajmowałam się również wdrażaniem pakietu onkologicznego (DILO) na terenie Szpitala Powiatowego w Wadowicach, w tym organizowałam konsylia i brałam czynny udział w diagnostyce i leczeniu chorych wg DILO. Poradnia i leczenie onkologiczne funkcjonuje w ZZOZ Wadowice do tej pory w sposób nieprzerwany.
- W 2014 roku w Oddziale Dziennym w Suchej Beskidzkiej wprowadziłam jako pierwsza w Małopolsce leczenie chemioterapią w warunkach domowych w oparciu o tzw. infuzory. Był to pierwszy tego typu ośrodek w Województwie Małopolskim oraz jeden z pierwszych w Polsce. W chwili obecnej może się on poszczycić największą ilością podań chemioterapii z infuzorami w województwie. Wynikiem mojej pracy i rozwoju leczenia z zastosowaniem infuzorów jest publikacja pt. "The safety of long infusions of 5-fluorouracil at home using venous ports and infusers." Cybulska-Stopa B, Dyląg-Trojanowska K, Mazur M, Jasiówka M Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2018; 2: 1–5. Zajmowałam się również wdrażaniem pakietu onkologicznego (DILO) na terenie Szpitala Powiatowego w Suchej Beskidzkiej, w tym organizowałam konsylia i brałam czynny udział w diagnostyce i leczeniu chorych wg DILO.
- Kierowałam Przychodnię Przykliniczną w NIO w Krakowie. Zmodernizowałam wówczas prace Przychodni Przyklinicznej wprowadzając informatyzację poradni, stworzenie gabinetów DILO, rozpoczęcie działalności konsyliów wielodyscyplinarnych oraz wprowadzenie możliwości leczenia systemowego w warunkach ambulatoryjnych w Przychodni Przyklinicznej.
- W ostatnich latach prowadziłam również recenzje zgłoszonych prac naukowych w wielu czasopismach, m.in:
 - Therapeutic Advances in Medical Oncology (IF 6,852; MNiSW 140)
 - Archives of Internal Medicine (IF 3,007; MNiSW 100)
 - Oncology in Clinical Practice (MNiSW 20)
 - Journal of Laboratory Diagnostics (MNiSW 5)
- Odbyłam również staże zagraniczne w ośrodkach onkologicznych:

- Clinical Division of Oncology and Department of Medicine I, Comprehensive Cancer Center, Medical University Vienna - General Hospital, prof. Cristoph Zielinski (Austria, Wiedeń).
Wizyta kliniczna 10/2015
- Istituto Nazionale Riposo e Cura Anziani. Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifica via Cassia 1167-00189-Roma Unita Operativa di Oncologia, prof Lazzaro Repetto (Włochy, Rzym)
Wizyta kliniczna 11/2006
- Jestem również członkiem organizacji naukowych i zawodowych
 - Członkostwo w Polskim Towarzystwie Onkologicznym (PTO)
 - Członkostwo w Polskim Towarzystwie Onkologii Klinicznej (PTOK)

Piśmiennictwo

1. Koseła H, Świtaj T, Rutkowski R. Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. BRAF and MEK inhibitors in therapy of advanced melanoma. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011, tom 7, nr 5, 246–253
2. Schvartsman G, Taranto P, Glitza IC, Agarwala SS, Atkins MB, Buzaid AC. Management of metastatic cutaneous melanoma: updates in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919851663. doi:10.1177/1758835919851663
3. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka E, Świtaj T, Kozak K, Kamińska-Winciorek G, Czarnecka AM, Koseła-Paterczyk H, Wiśniewski P, Szumera-Ciećkiewicz A, Zdzenicki M, **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M, Fijuth J, Kawecki A, Rudnicka L, Owczarek W, Krzakowski M. Cutaneous Melanomas. *Oncol Clin Pract* 2020;16(4):163-182. DOI: 10.5603/OCP.2020.0021 Practice tłumaczenie: Czerniaki skóry. *Onkol Prakt Klin Edu* 2020;6(4):225-245
4. **Cybulska-Stopa B**, Świtaj T, Koseła-Paterczyk H. Combined or sequential treatment of advanced melanoma? *Nowotwory. Journal of Oncology* 2019;69(3-4):125-132. DOI:10.5603/NJO.2019.0024 tłumaczenie: Leczenie zaawansowanych czerniaków – skojarzone czy sekwencyjne? *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego – Nowotwory* 2019; 4, 3-4: 159-167
5. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka-Warzocha E, Świtaj T, Kozak K, Kamińska-Winciorek G, Czarnecka AM, Koseła-Paterczyk H, Wiśniewski P,

- Zdzienicki M, **Cybulska-Stopa B**, Ziobro M, Fijuth J, Kawecki A, Rudnicka L, Owczarek W, Krzakowski M. Cutaneous Melanomas. *Oncology in Clinical Practice*, 2019, Vol. 15, No. 1, 1–19, DOI: 10.5603/OCP.2018.0055
6. **Cybulska-Stopa B**. Rozdział: Ewolucja inhibitorów BRAF. Czerniak współczesne podejście pod redakcją Piotra Rutkowskiego. Wydanie 1. 2019 PZWL Wydawnictwo Lekarskie sp. z o. o. ISBN: 978-83-200-5908-3
 7. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 193-201.
 8. Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, Forcier RJ, LeMarbre P. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep*. 1984 Nov;68(11):1403-5.
 9. Lattanzi SC, Tosteson T, Chertoff J, Maurer LH, O'Donnell J, LeMarbre PJ, Mott L, DelPrete SA, Forcier RJ, Ernstoff MS. Dacarbazine, cisplatin and carmustine, with or without tamoxifen, for metastatic melanoma: 5-year follow-up. *Melanoma Res* 1995; 5: 365-9.
 10. Chapman, P. B., Einhorn, L. H., Meyers, M. L., Saxman, S., Destro, A. N., Panageas, K. S., Begg, C. B., Agarwala, S. S., Schuchter, L. M., Ernstoff, M. S., Houghton, A. N., & Kirkwood, J. M. (1999). Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17(9), 2745–2751. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.9.2745>
 11. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Melanoma Res*. 2000 Feb;10(1):81-92. PMID: 10711644.
 12. **Cybulska-Stopa B**, Skoczek M, Ziobro M, Świtaj T, Falkowski S, Morysiński T, Hetnał M, Cedrych I, Rutkowski P. Results of systemic treatment of cutaneous melanoma in inoperable stage III and IV. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*, 16(6), pp.532-545. <https://doi.org/10.5114/wo.2012.32487>
 13. Robert C, Thomas L, Bondarenko I i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2517–2526.
 14. Świtaj T, Wysocki P, Wojtukiewicz W i wsp. Ipilimumab — progress in therapy of advanced melanoma. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2011; tom 7, nr 5, 231–245.
 15. Schadendorf D, Hodi F, Robert C i wsp. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 1889–1894.
 16. Nowe terapie w czerniakach. Biblioteka chirurga onkologa red. P. Rukowski Via-Medica, Gdańsk 2016.
 17. Ascierto PA, Long GV, Robert C i wsp. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5 (2): 187–194.
 18. Robert C, Long GV, Brady B i wsp. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372 (4): 320–330.
 19. Larkin J, Minor D, D'Angelo S i wsp. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (4): 383–390.
 20. Robert C, Schachter J, Long GV i wsp. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2521–2532.

21. Long GV, Schachter J, Ribas A i wsp. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 9503– 9503.
22. Robert C, Ribas A, Schachter J i wsp. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019; S1470-2045(19)30388-2.
23. Ziobro M, **Cybulska-Stopa B**. Uaktualnione wyniki badań KEYNOTE 001 oraz KEYNOTE 006 — ich wpływ na naszą wiedzę o immunoterapii czerniaka i praktykę kliniczną. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 3: 1-5
24. Kakadia S, Yarlagadda N, Awad R i wsp. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. *Onco. Targets Ther*. 2018; 11, 7095–7107.
25. Chapman PB, Hauschild A, Robert C i wsp. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011; 364 (26): 2507–2516.
26. Chapman PB, Robert C, Larkin J i wsp. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*. 2017; 28 (10): 2581–2587.
27. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9839): 358–365.
28. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B i wsp. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J ed.* 2014; 371: 1867–1876.
29. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H i wsp. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1877–1888.
30. Robert C, Karaszewska B, Schachter J i wsp. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J ed.* 2015; 372: 30–39.
31. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D i wsp. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2019; Jun 4.
32. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ i wsp. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19 (5): 603–615.
33. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ i wsp. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (10): 1315–1327.
34. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, Świtaj T, Michalik R, Spałek M, Kozak K, Mandat T. Management of melanoma metastases in the brain. *Oncology in Clinical Practice* 2019, Vol. 15, No. 1, 51–61 DOI: 10.5603/OCP.2018.0031
35. file:///C:/Users/User/Downloads/prognoza_ludnosci_na_lata____2014_-_2050.pdf dostęp on-line 07.10.2020
36. file:///C:/Users/User/Downloads/trwanie_zycia_2020.pdf dostęp on-line 07.10.2020
37. Hegde UP, Chakraborty N, Kerr P, Grant-Kels JM. Melanoma in the elderly patient: relevance of the aging immune system. *Clin Dermatol* 2009;27:537–44.
38. Pera A, Campos C, López N, Hassouneh F, Alonso C, Tarazona R *et al*. Immunosenescence: implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas* 2015;82:50–5.
39. Weinmann SC, Pisetsky DS. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors, *Rheumatology* 2019;58 Suppl_7:59–67.

40. **Cybulska-Stopa B**, Kamińska-Winciorek G., Ziobro M., Rutkowski P. Działania niepożądane związane z terapią inhibitorami BRAF i MEK. Biblioteka czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej. Rok 2017 Tom 17. ISBN: 978-83-65797-41-4
41. Ziobro M, **Cybulska-Stopa B**, Kamińska-Winciorek G, Rutkowski P. Bezpieczeństwo immunoterapii- zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Biblioteka czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej. Rok 2018 Tom 18. ISBN 978-83-65977-34-2
42. **Cybulska-Stopa B**, Rutkowski P. Rozdział 12: Powikłania immunoterapii. Immuno-onkologia pod redakcją Piotra Wysockiego. Wydanie 2, 2019. Via Medica. ISBN: 978-83-66311-23-7
43. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> dostęp on-line 17.10.2020
44. <https://www.fda.gov/media/120060/download> dostęp on-line 17.10.2020
45. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/observational-data-real-world-data-subgroup-report_en.pdf dostęp on-line 17.10.2020
46. Brouillette, M. The FDA brings real-world data head to head with clinical trials. *Nat Med* **26**, 302–303 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0772-0>
47. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, Funakoshi T, Uchi H, et al. Retrospective study of advanced melanoma patients treated with ipilimumab after nivolumab: analysis of 60 Japanese patients. *J Dermatol Sci* 2018;89:60–6.
48. Zimmer L, Appuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Canc* 2017;75:47–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.009>.
49. Long GV, Robert C, Arance A, Ribas A, Mortier L, Schachter J, et al. Outcomes in patients treated with ipilimumab after pembrolizumab in KEYNOTE-006. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017;30(1):118. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12547>.
50. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevolet I, Seremet T, Kruse V, Neyns B. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:464–472.
51. Valpione S, Carlino MS, Mangana J, Mooradian MJ, McArthur G, Schadendorf D, et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: a multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer* 2018; 91:116–124.
52. Tietze JK, Forschner A, Loquai C, Mitzel-Rink H, Zimmer L, Meiss F, et al. The efficacy of re-challenge with BRAF inhibitors after previous progression to BRAF inhibitors in melanoma: a retrospective multicenter study. *Oncotarget* 2018; 9:34336–34346.
53. Roux J, Pages C, Malouf D, Basset Seguin N, Madjlessi N, Baccard M, et al. BRAF inhibitor rechallenge in patients with advanced BRAF V600-mutant melanoma. *Melanoma Res* 2015; 25:559–563.
54. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, et al. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med*. 2012; 10: 107, doi:10.1186/1479-5876-10-107, indexed in Pubmed: 22640478.
55. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer*. 2014; 120(11): 1695–1701, doi:10.1002/cncr.28620, indexed in Pubmed: 24577748.

56. Wu M, Wang Y, Xu Y, et al. Indirect comparison between immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for the treatment of melanoma. J Cancer. 2019; 10(24): 6114–6123, doi: 10.7150/jca.32638, indexed in Pubmed: 31762821.
57. 23. Schilling B, Martens A, Geukes Foppen MH, et al. First-line therapy- stratified survival in BRAF-mutant melanoma: a retrospective765–772, doi: 10.1007/s00262-019-02311-1, indexed in Pubmed: 30806748.
58. Johnson DB, Pectasides E, Feld E, et al. Sequencing treatment in BRAFV600 mutant melanoma: anti-PD-1 before and after BRAF inhibition. J Immunother. 2017; 40(1): 31–35, doi: 10.1097/CJI.0000000000000148, indexed in Pubmed: 27846054.
59. **Cybulska-Stopa B**, Ługowska I, Ziętek M, Dawidowska A, Czarnecka AM, Piejko K, Galus Ł, Ziólkowska B, Kieszko S, Kosela-Paterczyk H, Świtaj T, Kozak K, Rogala R, Kempa-Kaminska N, Jacek Calik J, Teterycz P, Starosławska E, Suwinski R, Jacek Mackiewicz J, Piotr Rutkowski P. Correlation of immunity-related adverse events with survival and response to anti-PD-1 treatment in patients with metastatic melanoma. ASCO 2020 J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr e15164) 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e15164



20/11/2020

dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa
specjalista onkolog kliniczny
1868079