



**CENTRUM ONKOLOGII ZIEMI LUBELSKIEJ
im. św. JANA z DUKLI**

ST. JOHN OF DUKLA CANCER CENTER, LUBLIN, POLAND



Ocena

**całokształtu dorobku naukowo-badawczego
i dydaktyczno-organizacyjnego**

dr. n. med. Bożeny Cybulskiej-Stopy

**z Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Państwowego Instytutu Badawczego**

dokonana na wniosek Rady Doskonałości Naukowej

1. Informacje podstawowe

Dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa jest absolwentką Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, którą ukończyła w 2003 roku uzyskując tytuł lekarza medycyny. W latach 2005-2012 pracowała w Klinice Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie. W 2011 roku, na podstawie pracy doktorskiej pt. *Analiza wyników leczenia systemowego chorych na czerniaki skóry w stopniu zaawansowania klinicznego III nieoperacyjnym i IV*, uzyskała stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie naukowej – medycyna. W 2012 roku uzyskała tytuł lekarza specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej z wyróżnieniem przyznany przez Okręgową Izbę Lekarską w Krakowie za rok 2012. W latach 2015-2016 zatrudniona była w II Klinice Radioterapii i Chemioterapii Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach. Od 2016 do 2017 roku pracowała w Katedrze i Klinice Onkologii CM-UJ Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Od 2017 roku pracuje w Klinice Onkologii Klinicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie na etacie starszego asystenta.

W 2019 roku uzyskała 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.*

2. Ocena osiągnięcia naukowego, będącego podstawą rozprawy habilitacyjnej

Podstawą rozprawy habilitacyjnej jest cykl powiązanych tematycznie pięciu artykułów naukowych pod wspólnym tytułem *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* opublikowanych w latach 2019-2021 o łącznej punktacji: IF = 9,431 oraz 410 punktów wg listy MNiSW.

Do osiągnięcia naukowego wybrane zostały artykuły:

1. **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, Kubiśkowski T, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P. *Anti-PD-1 therapy in octogenarian and nonagenarian advanced/metastatic melanoma patients.* Melanoma Res. 2021;31:49-57.
IF: 2,75 MNiSW: 100
2. **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. *Immune checkpoint inhibitors therapy in older (≥ 70 years) patients with metastatic melanoma: a multicenter study.* Adv Dermatol Allergol. 2019;36:566-571
IF: 1,361 MNiSW: 70

3. **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. *BRAF and MEK inhibitors rechallenge as effective treatment for patients with metastatic melanoma*. Melanoma Res. 2020;30:465-471.
IF: 2,75 MNiSW: 100
4. **Cybulska-Stopa B**, Piejko K, Pacholczak R, Domagała-Haduch M, Drosik-Kwaśniewska A, Rolski J, Wiktor-Mucha P, Zemełka T *Real-world treatment practice in patients with advanced melanoma*. Contemp Oncol (Pozn), 2020;24(2):118-124.
IF: 0,0 MNiSW – 40
5. **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 (2020) *Efficacy of ipilimumab after anti-PD-1 therapy in sequential treatment of metastatic melanoma patients – real world evidence*. Adv Med Sci 2020 ;65:316-323.
IF: 2,57 MNiSW: 100

Na uwagę zasługuje wysoki wkład własny we wszystkich pracach który Habilitantka oceniła na poziomie 75-90%. Obejmował on zaprojektowanie koncepcji badań, analizę i gromadzenie danych klinicznych, wykonanie wszystkich analiz statystycznych oraz interpretację wyników, napisanie manuskryptu oraz jego edycję zgodnie z zaleceniami recenzentów. Ponadto podkreślić należy, że we wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym.

Wszystkie artykuły przygotowane zostały w oparciu o wytyczne redakcji. We wstępie Kandydatka umiejętnie zaznaja z tematyką pracy, a rozdział kończy jasno precyzowany cel pracy. Materiały i metody w większości są przedstawione szczegółowo w sposób możliwy do odtworzenia. We wszystkich pracach, opisy wyników przedstawione w postaci tabel i rycin są przejrzyste oraz zrozumiałe dla czytelnika. Osobiście za najciekawszą część każdego opracowania uważam dyskusję, która pokazuje dojrzałość naukową Kandydatki. Dyskusje są interesujące, gdyż otrzymane dane umiejętnie zestawiane są w obserwacjami innych autorów i jako takie należy je uznać za

autorskie i wartościowe. Nie pominięto w nich opisu ograniczeń, wynikających z przyjętej metodyki oraz powiązań z codzienną praktyką kliniczną.

Charakterystyka poszczególnych prac:

1. 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. *Anti-PD-1 therapy in octogenarian and nonagenarian advanced/metastatic melanoma patients*. Melanoma Res. 2021;31:49-57.

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 badaniach jednoznacznie wykazano, 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. Wykazano również, że jedynym wspólnym korzystnym czynnikiem rokowniczym dla wszystkich grup wiekowych jest wystąpienie powikłań o charakterze immunologicznym oraz 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.

2. 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. *Immune checkpoint inhibitors therapy in older (≥ 70 years) patients with metastatic melanoma: a multicenter study*. Adv Dermatol Allergol. 2019;36:566-571

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 badaniach potwierdzono, 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 tych pacjentów ze stosowania skutecznej terapii, zalecanej obecnie w leczeniu chorych na czerniaki.

3. 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. *BRAF and MEK inhibitors rechallenge as effective treatment for patients with metastatic melanoma*. Melanoma Res. 2020;30:465-471.

W badaniu oceniono skuteczność powtórnej terapii iBRAF w połączeniu z iMEK (tzw. rechallenge) u 51 chorych z obecnością mutacji w genie *BRAF*.

W przeprowadzonym badaniu udowodniono, 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. Cybulska-Stopa B, Piejko K, Pacholczak R, Domagała-Haduch M, Drosik-Kwaśniewska A, Rolski J, Wiktor-Mucha P, Zemełka T. *Real-world treatment practice in patients with advanced melanoma*. Contemp Oncol (Pozn), 2020;24(2):118-124.

Praca prezentuje wyniki leczenia 287 chorych, na czerniaki w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby w rzeczywistej praktyce medycznej od momentu wprowadzenia w Polsce nowoczesnych terapii lekowych w latach 2013-2019.

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 niż przeprowadzone wcześniej badania kliniczne.

Natomiast wykazano, że w grupie chorych z obecną mutacją BRAF podanie immunoterapii w I linii leczenia znamienne statystycznie wydłuża OS (immunoterapia vs terapia celowana $p=0,0237$).

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 ogólny wg ECOG w momencie rozpoczęcia terapii.

5. 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. *Efficacy of ipilimumab after anti-PD-1 therapy in sequential treatment of metastatic melanoma patients – real world evidence*. Adv Med Sci 2020 ;65:316-323.

W pracy analizowano 116 chorych leczonych przeciwciałami anti-PD-1 (nivolumab lub pembrolizumab), a następnie anti-CTLA-4 (ipilimumab).

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.

Ponadto udokumentowano, że zarówno przy pierwszym jak i przy powtórnym zastosowaniu iBRAF/iMEK, wiek podeszły (>65 r. ż.) nie wpływał niekorzystnie na medianę OS i PFS. Analizując dane wykazano, że dłuższy czas pomiędzy zakończeniem pierwszego leczenia iBRAF/iMEK, a rozpoczęciem powtórnego leczenia iBRAF/iMEK koreluje z uzyskaniem wyższych odsetków odpowiedzi u pacjentów w wyniku zastosowania powtórnej terapii iBRAF/iMEK.

Jak wykazała Habilitantka powtórne zastosowanie terapii iBRAF/iMEK wykazuje mniejszą toksyczność niż w trakcie jej pierwszego zastosowania.

Po raz pierwszy wykazano, 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.

Reasumując, do oceny osiągnięcia naukowego przedstawiono pięć powiązanych tematycznie publikacji, spełniających zapis zawarty w art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.)

3. Działalność naukowo-badawcza

Zgodnie z analizą bibliometryczną wykonaną przez Dział Nauki Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie z dnia 23.11.2020 r. dorobek naukowy Habilitantki obejmuje:

a) Przed uzyskaniem stopnia doktora:

- oryginalne, pełnotekstowe prace naukowe w czasopismach posiadających Impact Factor – 1 (IF = 0,104, MNiSW = 9),
- opisy przypadków w czasopismach posiadających Impact Factor – 1 (IF = 0,107, MNiSW = 15),
- prace poglądowe w czasopismach bez Impact Factor – 1 (MNiSW = 6),
- prace popularno-naukowe i inne – 3,
- streszczenia ze zjazdów krajowych – 16,

Sumaryczny IF przed uzyskaniem stopnia doktora wynosi 0,211 natomiast MNiSW 30.

b) Po uzyskaniu stopnia doktora:

- oryginalne, pełnotekstowe prace naukowe w czasopismach posiadających Impact Factor – 10 (IF = 32,575, MNiSW = 805),
- oryginalne, pełnotekstowe prace naukowe w czasopismach bez IF
- – 5 (MNiSW = 126),
- opisy przypadków w czasopismach posiadających Impact Factor – 1 (IF = 2,750, MNiSW = 100),
- opisy przypadków w czasopismach bez Impact Factor – 9 (MNiSW = 69),
- prace poglądowe w czasopismach posiadających Impact Factor – 1 (IF = 1,361, MNiSW = 70),
- prace poglądowe w czasopismach bez Impact Factor – 7 (MNiSW = 82),
- rozdziały w podręcznikach krajowych – 5,
- autorstwo monografii lub podręcznika – 3,

- streszczenia ze zjazdów międzynarodowych – 7,
- streszczenia ze zjazdów krajowych – 13,
- publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism nie posiadających Impact Factor – 4

Sumaryczny IF po uzyskaniu stopnia doktora wynosi 36,686 natomiast punktacja MNiSW 1252.

Zgodnie z analizą bibliometryczną punktacja całego dorobku wygląda następująco: IF = 36,897, MNiSW = 1289.

Analiza ilościowa wskazuje na systematyczne powiększanie dorobku zwłaszcza w okresie po otrzymaniu tytułu dr nauk medycznych.

Zgodnie z Autoreferatem Habilitantka jest pierwszą autorką w 24 z 40 prac oryginalnych i w 19 z 34 prezentacji zjazdowych.

Wg bazy *Web of Science* na dzień 23 listopada 2020 r. indeks cytowań (bez autocytowań) dla prac dr Bożeny Cybulskiej-Stopy wynosi 24, a współczynnik Hirscha 3.

Głównym kierunkiem badań dr Bożeny Cybulskiej-Stopy są badania skuteczności nowych terapii u chorych w wieku podeszłym leczonych z powodu czerniaków w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby.

Czerniak, nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów jest nowotworem o stale rosnącej częstości zachorowania i bardzo wysokiej śmiertelności w grupie chorych z zaawansowaną postacią czerniaka. 80% zgonów z powodu złośliwych nowotworów dermatologicznych stanowią czerniaki złośliwe.

Dlatego z nadzieją śledzimy różne kierunki badań nad diagnostyką i leczeniem czerniaka.

Kierunek badań Habilitantki jest aktualny i nabiera szczególnego znaczenia klinicznego w starzejącym się społeczeństwie nie tylko w Polsce ale i w świecie. Wystarczy przytoczyć dane prognozy GUS na lata 2035 i 2050 w Polsce, z których wynika, że osoby powyżej 65 roku życia będą stanowiły odpowiednio 24,5% i 32,7% polskiej populacji.

Obecnie brakuje randomizowanych badań dotyczących leczenia nowymi terapiami i ich sekwencjami osób w wieku podeszłym. Dlatego tak ważne są dane i ich analizy z rzeczywistej praktyki medycznej dotyczące tego tematu.

Ponadto Kandydatka zajmuje się również badaniami związanymi z leczeniem chorych na nowotwory układu pokarmowego oraz GIST, a także chorych na nowotwory jajnika.

Dr Bożena Cybulska-Stopa wykazuje istotną aktywność naukową, która spełnia wymagania stawiane w rozprawie habilitacyjnej, stanowiące znaczny wkład Autorki w rozwój określonej dyscypliny naukowej oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową, które są – zgodnie z zamysłem ustawodawcy – warunkiem koniecznym do uzyskania tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych.

4. Działalność organizacyjna w dziedzinie nauki

Prowadząc badania naukowe dr Bożena Cybulska-Stopa współpracuje m.in. z:

- Narodowym Instytutem Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie,
- Narodowym Instytutem Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie,
- Narodowym Instytutem Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach,
- Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu/Uniwersytet Medyczny w Poznaniu,
- Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu/ Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
- Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie,
- Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach,
- Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy,
- Beskidzkim Centrum Onkologii, Bielsko-Biała,

Potwierdzeniem tej współpracy są wspólne artykuły naukowe.

Kandydatka uczestniczyła bądź uczestniczy nadal w 5. projektach badawczych. W jednym z projektów, jako kierownik grantu, w pozostałych jako badacz lub główny badacz. Ponadto jest też uczestnikiem 21 międzynarodowych badań wielośrodkowych pełniąc funkcję badacza lub badacza głównego.

Odbyła dwa krótkie staże (wizyty kliniczne) we Włoszech w 2006 r. i w Austrii w 2015 r.

Jest również recenzentem 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).

Oceniając dorobek Kandydatki w obszarze organizacji nauki, stwierdzam, że w pełni spełnia wszystkie kryteria dla osób ubiegających się o nadanie tytułu doktora habilitowanego.

5. Działalność dydaktyczna, popularyzatorska i organizacyjna

Dr n med. Bożena Cybulska-Stopa jest kierownikiem specjalizacji lekarzy odbywających specjalizację w ramach rezydentury z onkologii klinicznej.

Prowadziła zajęcia dydaktyczne dla lekarzy na kursach do specjalizacji lekarskich, warsztaty dla pielęgniarek w ramach projektu NURSE MENTOR PROGRAM, a także zajęcia kliniczne z onkologii oraz zajęcia seminaryjne w temacie: diagnostyka i leczenia chorych na czerniaki ze studentami V roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Przeprowadzała również zajęcia dydaktyczne oraz warsztaty dla dzieci i dorosłych z zakresu profilaktyki chorób nowotworowych. Wśród współpracowników jest ceniona za wiedzę i komunikatywność.

Habilitantka prowadzi również szeroką działalność popularyzatorską i organizacyjną. W 2016 r. uczestniczyła w kampanii społecznej „Liderzy zdrowia”, w 2019 r. współprzygotowała informator edukacyjny dla pacjentów dotyczący postępowania przy podejrzeniu i rozpoznaniu czerniaka skóry, a w 2020 r. brała udział w kampanii edukacyjnej: „Dłuższe życie z rakiem” Czerniak – Każde nowe znamię wymaga konsultacji.

Ponadto w 2019 r. uczestniczyła w debacie telewizyjnej Medexpress’ u poświęconej niezaspokojeniu potrzeb w leczeniu czerniaka a w 2020 r. wystąpiła w Telewizji Kraków z okazji IX Tygodnia Świadomości Czerniaka.

Współpracuje również z organizacjami charytatywnymi m. in. przeprowadzała wykłady na zaproszenie *Fundacji Urszuli Smok* "Podaruj Życie".

Podobnie jak w poprzednich punktach uważam, iż dorobek Kandydatki w działalności dydaktycznej, popularyzatorskiej i organizacyjnej spełnia wszystkie wymogi przewodu habilitacyjnego.

6. Podsumowanie

Po przeanalizowaniu całokształtu dorobku naukowo-badawczego i dydaktyczno-organizacyjnego stwierdzam, że wszystkie kryteria zostały spełnione zgodnie z wymaganiami ustawy. Spełnienie omawianych kryteriów świadczy o dopełnieniu przez dr Bożenę Cybalską-Stopę wymogów stawianych kandydatom do tytułu doktora habilitowanego, wskazanych w art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.)

Z całym przekonaniem popieram wniosek o nadanie dr n. med. Bożenie Cybalskiej-Stopie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne i wnoszę o nadanie tej sprawie dalszego biegu.

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska

DYREKTOR
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
im. Św. Jana z Dukli
Elżbieta Starosławska
Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska

Lublin, dnia 20 kwietnia 2021 r.