

Ocena

dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej pt.: „**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.**”

dr n. med. Bożeny Cybulskiej-Stopa

Dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa uzyskała dyplom lekarza medycyny w 2003 roku po ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach. W 2011 roku dr Cybulska-Stopa uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej: „Analiza wyników leczenia systemowego chorych na czerniaki skóry w stopniu zaawansowania klinicznego III nieoperacyjnym i IV”. Promotorem powyższej pracy był prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski. W 2012 r. Habilitantka uzyskała dyplom specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej. W 2019 roku dr Cybulska-Stopa uzyskała dyplom 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”. Od 2005 roku do chwili obecnej dr Cybulska-Stopa była zatrudniona na stanowisku asystenta naukowo-badawczego w dwóch Oddziałach w Gliwicach i w Krakowie Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie a w latach 2016-2017 była nauczycielem akademickim i pracownikiem naukowo-dydaktycznym w Katedrze i Klinice Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Ocena dorobku naukowego

Ubiegając się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu dr Cybulska-Stopa przedłożyła osiągnięcie naukowe, które składa się z pięciu oryginalnych artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych w latach 2019 – 2020. Na cykl ten składają się prace oryginalne opublikowane w *Melanoma Res.* 2020 Nov 6 DOI: 10.1097/CMR.0000000000000705 (IF: 2,75; MNiSW: 100), *Adv Dermatol Allergol* 2019; XXXVI (5): 566-571 DOI: 10.5114/ada.2018.79940 (IF: 1,361; MNiSW: 70), *Melanoma Res.* 2020 Mar 25. doi: 10.1097/CMR.0000000000000662 (IF: 2,75;

MNiSW: 100), Contemp Oncol (Pozn), 24(2), 118-124. doi.org/10.5114/wo.2020.97607 (IF: 0,0; MNiSW – 40) oraz Advances in Medical Sciences 2020 65(2): 316-323 doi.org/10.1016/j.advms.2020.05.005 (IF: 2,57; MNiSW: 100).

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

We wszystkich powyższych pracach Habilitantka jest pierwszym autorem a jej udział w powstanie pracy polegał na: zaprojektowaniu koncepcji badania, analizie i gromadzeniu danych klinicznych, wykonaniu analiz statystycznych i interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz jego edycji. Nie ulega najmniejszej wątpliwości, że dr Cybulska-Stopa była samodzielnym inicjatorem i realizatorem powyższych projektów naukowo-klinicznych oraz liderem wieloosobowego zespołu, łączącego współdziałanie kilku ośrodków badawczych. Wysoko oceniam wybór tematyki badawczej przez Habilitantkę. W ostatnich latach, leczenie chorych na czerniaki złośliwe w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby uległo ogromnej zmianie. Poznanie molekularnych mechanizmów zachodzących w komórkach czerniaka oraz interakcji między komórkami układu odpornościowego a komórkami czerniaka przyczyniło się do rozwoju immunoterapii oraz terapii celowanej. Wdrożenie tej nowej kategorii farmakoterapii spowodowało, że leczenie pacjentów z przerzutową i uogólnioną postacią czerniaka stało się zdecydowanie bardziej skuteczne. Jednakże jest znanym faktem, że 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. Ponadto starsi pacjenci prezentują odmienną biologię choroby, która wynika ze związanej z wiekiem immunosenescencji, co może wpływać na skuteczność terapii. Nie jest także poznane nasilenie immunologicznych zdarzeń niepożądanych u chorych starszych, przyjmujących na stałe szereg leków specjalistycznych i wspomagających. W związku z powyższym w codziennej praktyce lekarskiej, stosowanie nowych terapii w grupie chorych w wieku podeszłym wymaga dokładnej analizy z określeniem ich skuteczności i toksyczności. Ocena innowacyjnych terapii ukierunkowanych na cele molekularne u chorych na czerniaka złośliwego w wieku podeszłym może być pomocna przy kwalifikacji do leczenia chorych na inne nowotwory w tej kategorii wiekowej. Bez wątpienia brakuje badań randomizowanych dotyczących zastosowania nowych terapii u osób w wieku podeszłym, jak również badań nad sekwencjami poszczególnych terapii. Stąd wniosek, że, należy zbierać i analizować dane z rzeczywistej praktyki medycznej (*real-world data*) dotyczące tych

zagadnień. Analiza danych uzyskanych z rzeczywistej praktyki medycznej, stanowiąca dowody ze świata rzeczywistego (*real-world evidence*), jest bowiem 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.

W pierwszej z prac stanowiących cykl dr Cybulska-Stopa wykazała, że pomimo zastosowania u starszych chorych na czerniaka w stopniu nieoperacyjnym lub w fazie rozsiewu choroby nowych leków wciąż niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi pozostają: obecność zmian przerzutowych w mózgowiu, podwyższony poziom LDH oraz gorszy stan ogólnym wg ECOG w momencie rozpoczęcia terapii. W drugiej publikacji Habilitantka potwierdziła, 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 w piśmiennictwie wykazała, 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 klinicznych i naukowych. W trzeciej pracy dr Cybulaska-Stopa udowodniła, 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 oraz, że czynniki rokownicze są różne dla pierwszego i powtórnego podania iBRAF/iMEK. Główną wartością czwartej publikacji jest jednoznaczne wykazanie, że toksyczność i skuteczność terapii anti-PD-1 u pacjentów 80- i 90-letnich 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 immunoterapii opartej na anti-PD-1. Wykazała 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. Habilitantka wykazała, że chorzy w wieku ≥80 lat z obecną mutacją w genie *BRAF* charakteryzują się gorszym rokowaniem niż chorzy w wieku <80 lat z mutacją *BRAF*. Najważniejszą wartością piątej publikacji jest potwierdzenie, że pomimo zdecydowanie większej liczby 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.

W podsumowaniu, w cyklu nowatorskich, ważnych naukowo i klinicznie prac, dr Cybulska-Stopa wykazała, że:

- 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 osiąganych 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.

W podsumowaniu oceny osiągnięcia naukowego z pełnym przekonaniem stwierdzam, że wybrana przez Habilitantkę tematyka prac jest ważna naukowo i klinicznie a sposób przeprowadzenia badań i przygotowania wyników do publikacji świadczy o jej

samodzielności, jako pracownika naukowego oraz o umiejętności organizowania zespołu badawczego.

Tematyka pozostałej aktywności naukowej i klinicznej Habilitantki dotyczy w przeważającej części zagadnień związanych z zastosowaniem nowatorskich terapii ukierunkowanych na cele molekularne w czerniaku złośliwym i innych wybranych nowotworach. Powyższa tematyka jest logicznie powiązana i konsekwentnie realizowana. **Dorobek naukowy dr Cybulskiej-Stopy jest wynikiem ścisłej współpracy między licznymi ośrodkami naukowymi zarówno w Polsce, jak i w Europie. W działaniach Habilitantki widać konsekwencję w kontynuacji wcześniej podjętych tematów naukowych i umiejętność organizowania wieloośrodkowej pracy naukowej w ramach kilkusobowych zespołów badawczych.**

Podsumowanie dorobku naukowego

Dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa jest autorem 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**.

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).

Habilitantka jest współautorem 17 rozdziałów w książkach i podręcznikach (w tym 12 jak pierwszy autor) oraz 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 cytowań na dzień 20.11.2020 wynosiła:

Web of Science: 26 (bez autocytowań 24)

Web of Science: 26 (bez autocytowań 24)

Google Scholar: 60 (bez autocytowań 51).

Indeks Hirscha prac na dzień 20.11.2020 wynosił:

Web of Science: 3

Scopus: 3

Google Scholar: 5.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Habilitationka prowadziła zajęcia dydaktyczne dla lekarzy na kursach do specjalizacji lekarskich (ginekologia onkologiczna) organizowane przez CMKP. Jest kierownikiem specjalizacji lekarzy odbywających specjalizację w ramach rezydentury z onkologii klinicznej. Prowadziła warsztaty dla pielęgniarek w ramach projektu NURSE MENTOR PROGRAM. W ramach kolejnej edycji MENTOR PROGRAM prowadziła warsztaty pt. „Efektywna komunikacja z pacjentem oraz zarządzanie działaniami niepożądanymi podczas terapii celowanej anty-BRAF wśród pacjentów chorych na czerniaka skóry. Prowadziła zajęcia z onkologii ze studentami V roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz ćwiczenia w Klinice Onkologii oraz Poradni Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie a także zajęcia seminaryjne z zakresu diagnostyki i leczenia chorych na czerniaki ze studentami V roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Dr Cybulska-Stopa prowadziła także zajęcia dydaktyczne oraz warsztaty dla dzieci i dorosłych z zakresu profilaktyki chorób nowotworowych układu w ramach projektu „Profilaktyka chorób nowotworowych układu pokarmowego w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności na terenie powiatu suskiego oraz ościennych”. Habilitationka wygłosiła szereg wykładów na konferencjach i szkoleniach z zakresu leczenia chorych na czerniaki i inne nowotwory, jak również przedstawiła wykłady dotyczące organizacji leczenia onkologicznego w Polsce.

Habilitationka uzyskała Nagrodę Okręgowej Izby Lekarskiej w Krakowie za zdanie z wyróżniającym się wynikiem Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego w onkologii klinicznej w sesji jesiennej 2012 roku oraz Nagrodę PTCHO w konkursie na najlepsze prezentowane prace podczas XXVI Zjazdu PTChO w 2020 roku.

Dr Cybulska-Stopa jest współzałożycielem Centrum Medycznego Trimed sp. z o.o. W 2012 roku, dzięki jej staraniom, przy Szpitalu Powiatowym ZZOZ Wadowice powstała Poradnia Onkologiczna oraz nastąpił rozwój leczenia onkologicznego i rozpoczęło działanie Hospicjum Domowe na terenie powiatu wadowickiego. W 2014 roku w Oddziale Dziennym w Suchej Beskidzkiej Habilitationka wprowadziła jako pierwsza w Małopolsce chemioterapię w

warunkach domowych w oparciu o infuzory. Był to pierwszy tego typu ośrodek w Województwie Małopolskim oraz jeden z pierwszych w Polsce. Habilitantka kierowała Przychodnią Przyklinikzną w NIO w Krakowie. Zmodernizowała pracę Przychodni Przyklinikznej wprowadzając informatyzację poradni, stworzenie gabinetów DILO, rozpoczęcie działalności konsyliów wielodyscyplinarnych oraz wprowadzenie możliwości leczenia systemowego w warunkach ambulatoryjnych w Przychodni Przyklinikznej.

Habilitantka jest recenzentem:

- 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)

Dr Cybulska-Stopa odbyła 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

Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).

PODSUMOWANIE

Większość dorobku naukowego dr Cybulskiej-Stopy, w tym wszystkie prace o niekwestionowanym, rzeczywistym oddziaływaniu na międzynarodowe środowisko naukowe, powstały po doktoracie. Pozytywnie oceniam wartość naukową i innowacyjną dorobku Habilitantki. Zdecydowana większość prac wpisuje się w nurt międzynarodowej dyskusji naukowej. Prace dr Cybulskiej-Stopy mają także istotną wartość kliniczną i praktyczną.

W rozwoju naukowym Habilitantki widać umiejętność stawiania samodzielnych zadań badawczych i konsekwencję w ich realizacji. O dużej wartości dorobku naukowego przedstawionego do oceny stanowi też jego walor praktyczny, przydatny dla klinicysty. Bez wątpienia Habilitantka jest dużej klasy ekspertem w skali krajowej ale także europejskiej w zakresie stosowania leczenia ukierunkowanego na cele molekularne u chorych na czerniaki złośliwe, zwłaszcza w przypadku pacjentów w wieku podeszłym i bardzo podeszłym.

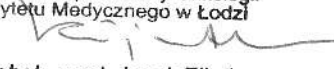
W podsumowaniu, dorobek naukowy dr Cybulskiej-Stopy, zarówno pod względem ilościowym jak i jakościowym, uważam za w pełni wystarczający do starania się o stopień doktora habilitowanego.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że dr Cybulska-Stopa ma również znaczące osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne.

Reasumując swoją opinię, uważam, że dorobek naukowy, działalność dydaktyczna i organizacyjna, wyróżniająca aktywność naukowa, której dowodem jest wysoko punktowany cykl publikacji i udział w licznych konferencjach naukowych oraz osiągnięcie naukowe, na które składa się pięć wartościowych, innowacyjnych publikacji, w rozumieniu Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.), spełniają kryteria do uznania ich za podstawę dopuszczenia dr n. med. Bożeny Cybulskiej-Stopy do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – PIB w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Bożeny Cybulskiej-Stopy do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Łódź, 28 kwietnia 2021 r.

KIEROWNIK
Zakładu Radioterapii Katedry Onkologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. med. Jacek Fijuth
UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI
Zakład Radioterapii Katedry Onkologii
93-509 Łódź, ul. Paderewskiego 4
tel.: (+42) 689-55-51, fax: (+42) 689-55-50