

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

Dr n.med. Hanna Kosela-Paterczyk

Autoreferat

Warszawa 2022

1. Imię i nazwisko.

Hanna Melania Kosęła-Paterczyk

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

- Październik 2016 roku - tytuł lekarza specjalisty **w dziedzinie onkologii klinicznej**. Specjalizacja realizowana w ramach rezydentury w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków; Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

- Styczeń 2016 roku - **stopień doktora nauk medycznych** - w dyscyplinie naukowej medycyna na podstawie pracy doktorskiej pt. „Skuteczność i bezpieczeństwo hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich kończyn i tułowia” nadany uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. (Praca uzyskała wyróżnienie Rady Naukowej Instytutu)

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

- Czerwiec 2008- **tytuł lekarza**. Dyplom Ukończenia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego I Wydział Lekarski.

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

Od grudzień 2009–obecnie - Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków; Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie. Od 2017 roku zatrudniona jestem na stanowisku Adiunkta, od 2018 roku pełnię funkcję Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

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

Postępy w leczeniu skojarzonym miejscowo zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich.

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 cyklu pięciu oryginalnych artykułów i jednej pracy poglądowej opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych w latach 2016 – 2021.

- 1) Efficacy of neoadjuvant hypofractionated radiotherapy in patients with locally advanced myxoid liposarcoma (Tytuł polski: *Skuteczność neoadjuwantowej hipofrakcjonowanej radioterapii u chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych tłuszczakomięsaków śluzowatych*)

H Kosela-Paterczyk, A Szumera-Ciećkiewicz, M Szacht, R Haas, T Morysiński, W Dziewirski, M Prochorec-Sobieszek, P Rutkowski

Eur J Surg Oncol 2016 Jun;42(6):891-8.

IF: 3,522 MEiN: 30

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.

- 2) Dermatofibrosarcoma protuberans and gastrointestinal stromal tumor as models for targeted therapy in soft tissue sarcomas (Tytuł polski: *Włókniakomięsak guzowaty skóry i nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego jako modele leczenia celowanego w mięsakach tkanek miękkich*)

Kosela-Paterczyk H., Rutkowski P.

Expert Review of Anticancer Therapy, vol. 17, nr 12, 2017, ss. 1107- 1116

IF: 2,347 MEiN: 20

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaprojektowaniu koncepcji publikacji, wyszukaniu piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu oraz jego edycji zgodnie z zaleceniami recenzentów.

- 3) Differences in recurrence and survival of extremity liposarcoma subtypes (Tytuł polski: *Różnice w nawrotach i przeżyciu w różnych podtypach tłuszczakomięsaków o lokalizacji kończynowej*)

M Vos , **H Kosela-Paterczyk** , P Rutkowski , G J L H van Leenders , M Normantowicz , A Lecyk , S Sleijfer , C Verhoef , D J Grünhagen

Eur J Surg Oncol 2018 Sep;44(9):1391-397.

IF: 3,379 MEiN: 30

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

- 4) Signatures of circulating microRNA in four sarcoma subtypes (Tytuł polski: *Sygnatura krążącego mikroRNA w czterech podtypach mięsaków*)

Kosela-Paterczyk H, Paziewska A, Kulecka M, Balabas A, Kluska A, Dabrowska M, Piatkowska M, Zeber-Lubecka N, Ambrozkiwicz F, Karczmarski J, Mikula M, Rutkowski P, Ostrowski J

J Cancer. 2020 Jan 1;11(4):874-882.

IF: 4,207 MEiN: 70

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: analizie i gromadzeniu danych klinicznych, interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz jego edycji zgodnie z zaleceniami recenzentów.

- 5) Hypofractionated Radiotherapy in Locally Advanced Myxoid Liposarcomas of Extremities or Trunk Wall: Results of a Single Arm Prospective Clinical Trial.
(*Tytuł polski: Hipofrakcjonowana radioterapia w miejscowo zaawansowanych tłuszczakomięsakach śluzowatych: wyniki jednoramiennego prospektywnego badania klinicznego*)

Kosela-Paterczyk H, Spalek M, Borkowska A, Teterycz P, Wągradzki M, Szumera-Ciećkiewicz A, Morysiński T, Castaneda-Wysocka P, Cieszanowski A, Zdzenicki M, Goryń T, Rutkowski P.

J Clin Med. 2020 Aug 1;9(8):2471.

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

IF: 4,242 MEiN: 140

- 6) Efficacy and Safety of Hypofractionated Preoperative Radiotherapy for Primary Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas of Limbs or Trunk Wall (Tytuł polski: *Skuteczność i bezpieczeństwo hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej w*

miejscowo zaawansowanych mięsakiach tkanek miękkich o lokalizacji kończynowej lub na tułowie)

Kosela-Paterczyk H, Teterycz P, Spalek MJ, Borkowska A, Zawadzka A, Wągrodzki M, Szumera-Ciećkiewicz A, Morysiński T, Świtaj T, Ługowska I, Castaneda-Wysocka P, Zdzienicki M, Goryń T, Rutkowski P.

Cancers (Basel). 2021 Jun 14;13(12):2981.

IF: 6,639 MEiN: 140

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

Łączna wartość współczynnika Impact Factor (IF) wymienionych pracy wynosi **IF: 24,336** ; natomiast liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (**MEiN**) wynosi: 430

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

Charakterystyka celu naukowego

Poniżej przedstawiam obecny stan wiedzy i najnowsze podejście do leczenia mięsaków tkanek miękkich (MTM). Mięsaki tkanek miękkich to rzadko występujące nowotwory złośliwe, tworzące niejednorodną i złożoną grupę o różnym stopniu różnicowania mezenchymalnego. Stanowią one około 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Roczna zachorowalność na MTM wynosi ok. 3 przypadków na 100 000¹. Dotąd opisano ponad 80 podtypów histologicznych MTM, różniących się częstością występowania, zaburzeniami genetycznymi i rokowaniem². Stosowane klasyfikacje oceny stopni zaawansowania nie uwzględniają kilku istotnych czynników rokowniczych, takich jak lokalizacji guza pierwotnego, stanu marginesów chirurgicznych, wznowy miejscowej, oraz możliwych markerów molekularnych³.

Obecnie pięcioletnie przeżycie u chorych na MTM wynosi 62% i jest istotnie lepsze niż jeszcze dwadzieścia lat temu. Poprawa w stosunku do wcześniejszych analiz mówiących o przeżyciu w tej grupie chorych sięgającym około 50% związana jest najpewniej z udoskonalaniem technik diagnostyki i leczenia pacjentów z tym rzadkim rozpoznaniem⁴. Warto zwrócić uwagę na rozwój wiedzy nad zaburzeniami genetycznymi leżącymi u podłoża rozwoju MTM; pozwoliło to na rozwój nowych metod leczenia systemowego takich jak leczenie celowane w przypadku między innymi guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) i leczenie antyangiogenne stosowane w leczeniu paliatywnym MTM.

U ok. 50% pacjentów dochodzi do powstania zmian przerzutowych. Ich najczęstszą lokalizacją są płuca. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z rozpoznaniem MTM w stadium rozsiewu wynosi około 12 miesięcy. Ryzyko rozsiewu choroby związane jest między innymi z podtypem histopatologicznym guza, jego wielkością oraz stopniem złośliwości histopatologicznej⁵.

Leczenie MTM powinno odbywać się w wyspecjalizowanych ośrodkach, ponieważ w większości przypadków wymaga współpracy wielospecjalistycznego zespołu doświadczonego w leczeniu tych rzadkich nowotworów złośliwych. Dostępnych jest coraz więcej danych na poparcie tego twierdzenia. Przykładowo w badaniu pochodzącym z ośrodków holenderskich wykazano, że leczenie w ośrodku doświadczonym w terapii MTM (≥ 20 resekcji MTM rocznie) związane było z poprawą wyników u chorych z guzami o złych czynnikach rokowniczych, takich jak wysoki stopień złośliwości histologicznej. Wskaźniki 10-letnich przeżyć dla tej grupy pacjentów były następujące: 54% dla szpitali o dużym doświadczeniu oraz 49% i 42% odpowiednio dla szpitali o średnim i małym doświadczeniu w leczeniu MTM, a ryzyko względne wynosiło 1,3 ($p < 0,03$)⁶

Podstawą radykalnego leczenia MTM jest wycięcie chirurgiczne guza w granicach zdrowych tkanek w ocenie mikroskopowej, w większości przypadków skojarzone z radioterapią uzupełniającą. Celem leczenia jest uzyskanie radykalnej mikroskopowo resekcji przy zachowaniu dobrej funkcji pooperacyjnej. Najważniejszym punktem końcowym w ocenie jakości chirurgicznego leczenia MTM jest miejscowa wyleczalność choroby. Często ceną, jaką przychodzi za nią zapłacić, jest znaczne pogorszenie funkcji operowanej kończyny lub powikłania chirurgiczne.

Według zaleceń European Society of Medical Oncology (ESMO) radioterapia adjuwantowa jest standardem w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem MTM o wysokim stopniu złośliwości histopatologicznej (G2,G3), położonych podpowięziowo, wielkości ponad

5 cm. Według zaleceń ESMO takim leczeniem powinni być objęci również chorzy - po analizie każdego przypadku przez wielodyscyplinarny zespół leczący - z rozpoznaniem położonych podpowięziowo MTM o wysokim stopniu złośliwości histologicznej mniejszych niż 5cm, a także ci pacjenci, u których rozpoznano MTM zlokalizowane nadpowięziowo o wysokim lub niskim stopniu złośliwości o wielkości ponad 5 cm lub podpowięziowe o niskim stopniu złośliwości⁷.

Bardzo ważne i zasługujące na szersze omówienie jest badanie przeprowadzone przez Narodowy Instytut Raka w Kanadzie (The National Cancer Institute of Canada - NCIC). Jak dotąd, jest to jedyne prospektywne, badanie kliniczne z randomizacją porównujące skuteczność i bezpieczeństwo radioterapii przedoperacyjnej i radioterapii pooperacyjnej u pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych MTM. Do badania włączono 182 chorych, pierwszorzędnym punktem końcowym była obecność lub niewystąpienie dużych powikłań w gojeniu się ran. Badanie zostało przedwcześnie zamknięte po uzyskaniu planowych wyników etapowych analiz. Odsetek powikłań wśród pacjentów napromienianych przedoperacyjnie wyniósł 35%, w porównaniu z 17% powikłań w grupie chorych napromienianych pooperacyjnie (różnica 18 punktów procentowych; 95-procentowy PU 5–30%, $p<0,01$). Różnica ta była najbardziej wyraźna u pacjentów z MTM zlokalizowanymi na kończynie dolnej; szczególnie na udzie. Po upływie sześciu tygodni od operacji chorzy leczeni napromienianiem pooperacyjnym mieli lepszą funkcję kończyny niż pacjenci leczeni przedoperacyjnie. Z czasem ta różnica zanikała, wraz z ustępowaniem powikłań pooperacyjnych. Natomiast nie stwierdzono różnicy między grupami ze względu na wyleczalność miejscową choroby, czas wolny od progresji choroby i czas całkowitego przeżycia⁸.

Znane są też następne wyniki kanadyjskiego badania, zebrane po dłuższym czasie obserwacji chorych. Spośród 129 pacjentów, u których możliwa była ocena późnych powikłań leczenia, włóknienie w stopniu ≥ 2 stwierdzono u 48,2% chorych leczonych radioterapią pooperacyjną i u 31,5% pacjentów leczonych radioterapią przedoperacyjną ($p<0,07$). W grupie chorych napromienianych pooperacyjnie częściej też obserwowano przetrwały obrzęk (23,2% vs 15,5%) i sztywność stawów (23,2% vs 17,8%). Pacjenci z tymi powikłaniami mieli gorsze wyniki w testach funkcji kończyny ($p<0,01$). Obszar napromieniania (mniejszy w radioterapii przedoperacyjnej) miał wpływ na wystąpienie włóknienia tkanek ($p<0,002$) i sztywności stawów ($p<0,006$)^{9,10}.

Zagadnienie systemowego leczenia okołoperacyjnego MTM jest przedmiotem badań od wielu lat. Powodem jest to, że około połowa pacjentów - przede wszystkim chorych

mających rozpoznać mięsaka o wysokim stopniu złośliwości histologicznej - umiera z powodu rozsiewu odległego choroby, mimo dobrej wyleczalności miejscowej po leczeniu operacyjnym. W większości przypadków jest to rozsiew do płuc¹¹. Istnieje coraz więcej dowodów na skuteczność chemioterapii adjuwantowej opartej na doksorubicynie u pacjentów z rozpoznaniem MTM wysokiego ryzyka, chociaż jej rola nadal pozostaje niepewna. W starszej metaanalizie czternastu badań z zastosowaniem chemioterapii okołoperacyjnej korzyści z zastosowania chemioterapii były niewielkie (4% poprawa przeżycia całkowitego [OS] po dziesięciu latach). W aktualizacji tej metaanalizy dodano jeszcze cztery badania z chemioterapią adjuwantową, w których zintensyfikowano dawkowanie doksorubicyny i zastosowano połączenia z ifosfamidem. Ta intensywna kombinacja wykazała bezwzględne zmniejszenie ryzyka zgonu o 11%. Zrewidowane zostały wyniki negatywnego badania EORTC-STBSG 62931 (ocena zastosowania pięciu cykli doksorubicyny z ifosfamidem vs. brak chemioterapii przedoperacyjnej). Zastosowano Nomogram Calculator, który uwzględnia czynniki mające udowodniony wpływ na rokowanie choroby, takie jak wiek, obraz histologiczny, wielkość guza i stopień zaawansowania. Wykazano, że pacjenci z przewidywanym przez Calculator OS mniejszym niż 60% odnieśli istotną korzyść z zastosowania chemioterapii przedoperacyjnej pod względem przeżycia całkowitego (HR = 0,50, 95% CI 0,30-0,90) jak i przeżycia bez nawrotu choroby (HR = 0,49, 95%)¹².

Tak więc obecne podejście do leczenia chorych na MTM w wiodących ośrodkach medycznych opiera się na postępowaniu wielospecjalistycznym. Terapia wymaga u każdego chorego indywidualnego, czyli spersonalizowanego zaplanowania w celu optymalnego wykorzystania dostępnych metod leczenia.

Prezentowany przeze mnie cykl publikacji przedstawia wyniki badań nad leczeniem skojarzonym chorych na MTM z wykorzystaniem nowatorskich metod leczenia. Badania te były realizowane z moim istotnym udziałem w Narodowym - Centrum Onkologii Państwowym Instytucie Badawczym im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. W przedstawionej poniżej serii publikacji zostały opisane unikalne grupy chorych, w tym pacjenci uczestniczący w prospektywnych badaniach klinicznych. Uważam, że wyniki naszych badań mogą zmienić podejście do leczenia i diagnostyki tych rzadkich nowotworów.

Szczegółowe omówienie osiągniętych wyników

1. *Efficacy of neoadjuvant hypofractionated radiotherapy in patients with locally advanced myxoid liposarcoma*

H Kosela-Paterczyk, A Szumera-Ciećkiewicz, M Szacht, R Haas, T Morysiński, W Dziewirski, M Prochorec-Sobieszek, P Rutkowski

Eur J Surg Oncol 2016 Jun;42(6):891-8.

IF: 3,522 MEiN: 30

Tłuszczakomięsaki są jednymi z najczęstszych podtypów mięsaków tkanek miękkich, a tłuszczakomięsak śluzowaty (MLPS z ang. myxoid liposarcoma) i jego nisko zróżnicowany/wysoko złośliwy podtyp tłuszczakomięsak okrągłokomórkowy stanowią około 35% wszystkich tłuszczakomięsaków. Najczęściej MLPS występuje w głębokich tkankach kończyn, zwykle uda. W przypadku MLPS często występują przerzuty pozapłucne lokalizujące się, np. w błonach surowiczych lub odległych tkankach miękkich i kościach, często bez zmian przerzutowych w płucach. W badaniu histologicznym MLPS można zaobserwować obraz złożony z jednorodnych, okrągłych lub owalnych, prymitywnych, nielipogennych komórek mezenchymalnych z lipoblastami zgromadzonymi obwodowo lub w pobliżu naczyń, wszystkie otoczone przez podścielisko śluzowate. Charakterystyczna jest obecność cienkościennej, kapilarnej sieci naczyniowej, która organizuje się w charakterystyczny wzór splotu, opisany jako „chicken-wire”. Ponad 5% utkania okrągłokomórkowego związane jest ze znacznym ryzykiem wystąpienia przerzutów¹³.

Mięsaki tkanek miękkich są zwykle uważane za nowotwory umiarkowanie reagujące na radioterapię. Istnieją jednak doniesienia o znacznej wrażliwości na napromienianie w MLPS w porównaniu z innymi podtypami mięsaków. Ta wrażliwość może objawiać się znacznym zmniejszeniem rozmiaru guza, jako wczesnym zdarzeniem podczas przedoperacyjnej radioterapii, oraz histologicznymi cechami odpowiedzi na radioterapię, w tym indukcją histopatologicznej akumulacji dojrzałych obszarów przypominających utkanie tłuszczaka¹⁴.

Celem tego badania była ocena skuteczności hipofrakcjonowanej przedoperacyjnej radioterapii, po której następuje natychmiastowy zabieg chirurgiczny, oraz analiza odpowiedzi w obrębie tkanek na to leczenie u pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych pierwotnych MLPS. Jest to analiza podgrupy pacjentów z MLPS leczonych w latach 1999–2014 w prospektywnym badaniu hipofrakcjonowaną radioterapią przedoperacyjną. Łącznie 32 pacjentów z pierwotnym MLPS poddano 2 różnym

harmonogramom hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej i operacji w Narodowym Instytucie Onkologii - Państwowym Instytucie Badawczym im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Przeanalizowano dokumentację medyczną i materiał histopatologiczny pacjentów. Najczęstszą lokalizacją guza było udo (84%). Mediana średnicy guza w chwili rozpoznania wynosiła 10,5 cm (zakres 3-27). Żaden z pacjentów nie otrzymał chemioterapii adjuwantowej.

Schemat radioterapii obejmował 4 Gy (w latach 1999-2005) lub 5 Gy (w latach 2008-2014) na frakcję dostarczoną w ciągu pięciu kolejnych dni do dawki całkowitej 20/25 Gy. Szerokie wycięcie miejscowe wykonano w ciągu 3-7 dni od zakończenia radioterapii. U dwóch pacjentów uzyskano jedynie marginalne wycięcie, u jednego pooperacyjnie zastosowano radioterapię uzupełniającą.

Wszystkich 32 chorych ukończyło zaplanowaną terapię. Wznowę miejscową (LR) po leczeniu badanych rozpoznano u 3 pacjentów (9,3%). 5-letni wskaźnik miejscowego przeżycia wolnego od nawrotu choroby (LRFS) wyniósł 90%, bez dalszego spadku w kolejnych latach u pacjentów z dłuższym okresem obserwacji; mediana LRFS nie została osiągnięta. Podczas obserwacji u 11 chorych (34%) rozpoznano przerzuty, najczęściej do płuc, ale także do kości i przestrzeni zaotrzewnowej. W momencie analizy zmarło 9 pacjentów, wszyscy z powodu przerzutów odległych choroby. Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 68%, mediana OS nie została osiągnięta. Leczenie wiązało się z umiarkowanym odsetkiem powikłań wynoszącym 22%: u 7 pacjentów stwierdzono wczesną toksyczność związaną z leczeniem, a 3 pacjentów miało późną toksyczność leczenia. Dwóch pacjentów wymagało powtórnej operacji w celu leczenia rozejścia się rany. We wszystkich analizowanych wycinkach chirurgicznych wykryto cechy odpowiedzi na radioterapię (zeszklwienie, zwłóknienie, zmniejszoną komórkowość, krwotoki, poszerzenie naczyń). Nie znaleźliśmy statystycznie istotnych różnic pod względem OS i LRFS dla komponentu RCC, stopnia zaawansowania guza, BCL2, TP53, martwicy pooperacyjnej i wielkości guza. W próbkach po radioterapii wykryto istotnie wyższą ekspresję TP53 w porównaniu z biopsją pierwotną (odpowiednio 84% vs 40%; $p < 0,001$).

Podsumowując, nasze badanie nad skutecznością opisanego wyżej postępowania terapeutycznego wykazało dobre wskaźniki wyleczenia miejscowego i przeżycie całkowite, porównywalne z wynikami obserwowanymi u chorych leczonych frakcjonowaną konwencjonalnie przedoperacyjną radioterapią. Nasze wyniki są zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy pokazującymi, że MLPS są bardzo wrażliwe na

radioterapię. W naszym badaniu analizowano zmiany zachodzące wcześniej po radioterapii w MLPS w jednej z najliczniejszych, opisanych dotychczas grup pacjentów. W oparciu o te wyniki przeprowadziłam badanie prospektywne u pacjentów z rozpoznaniem pierwotnych miejscowo zaawansowanych MLPS, gdzie hipofrakcjonowana radioterapia 5 x 5 Gy była stosowana przed operacją, ale ostateczna operacja jest wykonywana od pięciu do sześciu tygodni (jak w przypadku standardowego frakcjonowania) po zakończeniu RT, w celu dalszej oceny zmian zachodzących w guzie po przedoperacyjnym krótkoterminowym leczeniu. Wyniki tego badania prezentuję poniżej.

2. *Dermatofibrosarcoma protuberans and gastrointestinal stromal tumor as models for targeted therapy in soft tissue sarcomas*

Kosela-Paterczyk H., Rutkowski P.

Expert Review of Anticancer Therapy, vol. 17, nr 12, 2017, ss. 1107- 1116

IF: 2,347 MEiN: 20

W niniejszej pracy poglądowej omówiono podłoże molekularne i leczenie dwóch podtypów mięsaków tkanek miękkich, które stały się modelem terapii celowanej – nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) i włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP). W publikacji pokazano analogie terapii i perspektywy leczenia GIST i DFSP.

DFSP charakteryzuje się w większości przypadków translokacją chromosomową, w wyniku której powstaje gen fuzyjny *COL1A1-PDGFB* powodujący aktywację sygnalizacji receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu beta (PDGFRB) w komórkach nowotworowych. Większość GIST jest związana z aktywującymi, konstytutywnymi, wzajemnie wykluczającymi się mutacjami dwóch genów: *KIT* i *PDGFRA* (receptor PDGF-alfa). Diagnostyka molekularna jest istotną częścią leczenia GIST i DFSP.

Pierwszą skuteczną terapią systemową wprowadzoną do praktyki klinicznej w GIST i DFSP był imatynib – inhibitor kinazy tyrozynowej działający na KIT i PDGFR alfa/beta. Stosowanie leku zrewolucjonizowało leczenie przypadków nieoperacyjnych i/lub przerzutowych i wykazało spektakularną aktywność w przypadkach miejscowo zaawansowanych. Przżycie całkowite (OS) u pacjentów z zaawansowanym GIST wynosi obecnie około 5 lat, co stanowi około 4-krotny wzrost w porównaniu z danymi historycznymi

(mediana przeżycia: 12-15 miesięcy). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) pacjentów leczonych imatynibem wynosi 2-3 lata¹⁵. Terapia ta także poprawia rokowanie chorych leczonych uzupełniająco po resekcji guza o wysokim ryzyku nawrotu. Leczenie adjuwantowe pacjentów z GIST z wysokim ryzykiem nawrotu imatynibem przez 3 lata zwiększa przeżycie bez nawrotu (RFS) i OS w porównaniu z terapią jednoroczną¹⁶. Opublikowano zbiorczą analizę dwóch badań fazy II, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia imatynibem u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym DFSP oraz ocena możliwości leczenia indukcyjnego w celu zmniejszenia rozległości operacji. Korzyść kliniczna z leczenia wystąpiła u 70% pacjentów (w tym częściowa remisja w 46% przypadków – łącznie 11 przypadków). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 1,7 roku, a roczny wskaźnik PFS wyniósł 60%; mediana OS nie została osiągnięta¹⁷.

Lepsze zrozumienie zdarzeń molekularnych leżących u podstaw nowotworzenia jest ważne dla poprawy diagnozy i zaproponowania nowych celów terapeutycznych. Postępy w zrozumieniu molekularnych mechanizmów patogenezы GIST i DFSP zaowocowały opracowaniem podejścia terapeutycznego, które stało się modelem terapii celowanej w onkologii.

3. *Differences in recurrence and survival of extremity liposarcoma subtypes*

M Vos, **H Kosela-Paterczyk**, P Rutkowski, G J L H van Leenders, M

Normantowicz, A Lecyk, S Sleijfer, C Verhoef, D J Grünhagen

Eur J Surg Oncol 2018 Sep;44(9):1391-397.

IF: 3,379 MEiN: 30

Praca jest efektem współpracy z Erasmus MC Cancer Institute w Rotterdamie, dzięki której możliwe było zebranie do analizy unikalnej grupy chorych na tłuszczakomięsaki, co dało możliwość poszerzenia wiedzy na temat tych rzadkich nowotworów.

Tłuszczakomięsaki (LPS) są jednymi z najczęstszych podtypów mięsaków tkanek miękkich, stanowiąc około 20% tych nowotworów. Powstają z lipoblastów i mogą rozwijać się we wszystkich lokalizacjach, ale najczęściej w kończynach. Na podstawie ich cech morfologicznych i genetycznych można wyróżnić cztery główne podtypy: wysoko zróżnicowany tłuszczakomięsak (WDLPS), odróżnicowany tłuszczakomięsak (DDLPS), tłuszczakomięsak śluzowaty (MLPS) i pleomorficzny tłuszczakomięsak (PLPS)¹³.

Celem pracy było zbadanie różnic w częstości nawrotów i w przeżyciu w różnych podtypach LPS, w tym określenie wpływu różnych czynników kliniczno-patologicznych. Analizowana kohorta pacjentów była największą z dotychczas opisanych kohort chorych z rozpoznaniem LPS o lokalizacji kończynowej.

Do analizy włączono pacjentów leczonych z powodu pierwotnego LPS o lokalizacji kończynowej w latach 1986-2015 w Erasmus MC Cancer Institute (kohorta rotterdamaska) oraz w latach 1990-2015 w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie (kohorta warszawska). Dane zostały zebrane retrospektywnie. W sumie zidentyfikowano 456 pacjentów: 229 w kohorcie rotterdamaskiej i 227 w kohorcie warszawskiej, z medianą czasu obserwacji 61 miesięcy. W kohorcie rotterdamaskiej było 113 pacjentów z WDLPS (49,3%), 77 pacjentów z MLPS (33,6%), 13 pacjentów z DDLPS (5,7%), 20 pacjentów z PLPS i 6 pacjentów z innymi podtypami LPS (2,6%). W kohorcie warszawskiej obserwowano bardziej agresywne podtypy: MLPS był najczęstszym podtypem (u 95 pacjentów, 41,9%), następnie WDLPS, u 79 pacjentów (34,8%), PLPS (u 34 pacjentów, 15,0%), DDLPS (u 10 pacjentów, 4,4%) i inne podtypy LPS (u 9 pacjentów, 4,0%). W kohorcie warszawskiej zaobserwowano znacznie więcej guzów o wysokim stopniu złośliwości. W kohorcie rotterdamaskiej ogółem 34,5% otrzymało radioterapię neoadjuwantową/adjuwantową, natomiast w kohorcie warszawskiej 78,9% wszystkich pacjentów otrzymało radioterapię neoadjuwantową/adjuwantową ($p < 0,001$). Co więcej, w kohorcie warszawskiej było znacznie więcej resekcji R0 (radykalnych) (84,1%) w porównaniu z kohortą rotterdamaską (41,0%, $p < 0,001$); pacjenci z kohorty rotterdamaskiej częściej doświadczali wznowy miejscowej (Rotterdam: 26 % vs Warszawa: 11,9%, $p < 0,001$).

Spośród 441 pacjentów u 57 pacjentów (12,9%) doszło do wznowy miejscowej (LR), u 57 pacjentów (12,9%) wystąpiły przerzuty odległe (DM), u 31 pacjentów wystąpiły zarówno LR, jak i DM (7,0%), a u 296 pacjentów (67,1%) nie miał dowodów na nawrót choroby w ostatnim okresie obserwacji. LR był najczęściej obserwowany w DDLPS (5/23 pacjentów) z 5-letnim LRFS wynoszącym 62,4%, następnie PLPS (12/54, 71,4%, SE 7,5%), WDLPS (29/192, 77,0%) i MLPS (22/172, 84,5%, $p=0,054$). Mediana czasu do LR wyniosła 22,5 miesiąca. DM najczęściej obserwowano u pacjentów z PLPS (25/54 pacjentów) z 5-letnim DMFS wynoszącym 46,9% (SE 7,6%). MLPS był drugim najczęstszym podtypem doświadczającym DM (40/172, 74,0%), a następnie DDLPS (2/23, 86,3%). DM u pacjentów z WDLPS występowała rzadko (4/192, 97,3%, $p < 0,001$). Mediana czasu do DM wyniosła 21 miesięcy. Wreszcie 5-letni OS również różnił się istotnie między podtypami ($p < 0,001$).

5-letni OS był najgorszy u pacjentów z PLPS (23/54, 47,6%, SE 7,9%), następnie u pacjentów z DDLPS (7/23, 54,4%), u pacjentów z MLPS (29/172, 79,7%) i u pacjentów z WDLPS (11/192, 92,4%).

Pomiędzy ośrodkami zaobserwowano istotną różnicę w 5-letnim LRFS dla wszystkich podtypów (Rotterdam: 73,1% vs Warszawa: 85,5%, $p < 0,030$). Analizując podgrupy, różnicę tę prawie w całości można przypisać różnicy w 5-letnim LRFS u pacjentów z WDLPS (Rotterdam: 65,0%, SE 5,9% vs Warszawa: 94,1%, SE 3,4%, $p < 0,001$), natomiast w innych podtypach nie stwierdzono istotnej różnicy między ośrodkami w 5-letnim LRFS. Nie było istotnej różnicy między dwoma ośrodkami w 5y-DMFS ani w 5y-OS.

W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa dla DM podtypy MPLS i PLPS były istotnymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi (MLPS: HR 8,540; PLPS: HR 25,792, oba $p < 0,001$), a także płeć męska (HR 2,079, $p = < 0,005$). Wreszcie czynniki: wiek w momencie diagnozy (HR 1,029, $p < 0,001$) i wszystkie trzy podtypy w porównaniu z WDLPS (DDLPS: HR 4,755, $p < 0,002$; MLPS: HR 3,596, $p < 0,001$; PLPS: HR 8,609, $p < 0,001$) są istotne w analizie wieloczynnikowej.

Podsumowując, badanie to prezentuje największą opisaną dotychczas w literaturze kohortę pacjentów z LPS o lokalizacji kończynowej pokazując wyraźne różnice we wzorcach nawrotów i przeżycia między różnymi podtypami LPS. Pacjenci z czterema podtypami tłuszczakomięsaka w tej dużej kohorcie wykazują wyraźne wzorce wznowy miejscowej, przerzutów odległych i przeżycia, przy czym podtyp tłuszczakomięsaka jest również jednym z najważniejszych czynników prognostycznych dla tych wyników. Radioterapia może zmniejszyć ryzyko nawrotu miejscowego w WDLPS, ale jej korzyści należy starannie wyważyć z jej wadami. Pomimo różnic w nawrotach i leczeniu, pięcioletnie (specyficzne dla choroby) przeżycie nie różniło się istotnie między dwoma ośrodkami eksperckimi. Te wzorce przebiegu choroby i cechy prognostyczne mogą być wykorzystane do dalszej optymalizacji leczenia w zakresie chirurgii i neoadjuwantowej/adjuwantowej radioterapii.

4. Signatures of circulating microRNA in four sarcoma subtypes

Kosela-Paterczyk H, Paziewska A, Kulecka M, Balabas A, Kluska A, Dabrowska M, Piatkowska M, Zeber-Lubecka N, Ambrozkiwicz F, Karczmarski J, Mikula M, Rutkowski P, Ostrowski J

J Cancer. 2020 Jan 1;11(4):874-882.

Niekodujące mikroRNA (miRNA) wpływają na procesy komórkowe poprzez regulację ekspresji genów. W związku z tym ich nadmierna ilość może odgrywać rolę w patogenezie różnych chorób, w tym nowotworów. Zakłada się, że bezkomórkowe krążące miRNA mogą być potencjalnymi biomarkerami nowotworowymi, ponieważ są stabilnymi cząsteczkami, które wykazują profile ekspresji korelujące specyficznie z różnymi typami guzów. Ponadto są one łatwe do pobrania od chorego, w stosunkowo nieinwazyjny sposób i łatwo wykrywane różnymi technikami¹⁸.

Celem tego badania była identyfikacja profili krążących miRNA (c-miRNA) w surowicy lub osoczu u czterech grup osób z mięsakami kości i tkanek miękkich: kostniakomięsak (OS), mięsak maziówkowy (SySy), mięsak Ewinga (ES) oraz nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST). W momencie rozpoznania pobrano próbki krwi od 86 pacjentów: 36 z miejscowo zaawansowanym/nieoperacyjnym/przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy otrzymali leczenie pierwszego rzutu imatynibem; 16 z miejscowo zaawansowanym kostniakomięsakiem (OS); 26 z miejscowo zaawansowanym mięsakiem maziówkowym (SS); i osiem z miejscowo zaawansowanym mięsakiem Ewinga (ES). Ponadto próbki pobrano od 30 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. C-miRNA izolowano przy użyciu zestawu miRCURY RNA Isolation Kit, a następnie przygotowywano biblioteki cDNA i sekwencjonowano na platformie Ion Proton.

Porównania parami zidentyfikowały 156 unikalnych c-miRNA (skorygowana wartość $P < 0,05$) wykazujących znaczną dysregulację między osobami z grupy kontrolnej a pacjentami; z nich 24, 36, 42 i 99 różniły się kontrolą odpowiednio od OS, SySy, ES i GIST. Dziesięć c-miRNA było powszechnie zmienione w co najmniej trzech typach mięsaków. Krzywe ROC i analizy pola pod krzywą (ROC-AUC) wykazały, że klasyfikator diagnostyczny z czterema miRNA był w stanie odróżnić osoby z grupy kontrolnej od ES, GIST, OS i SySy, z wartościami AUC-ROC wynoszącymi 1,0; 0,97; 0,95 i odpowiednio 0,94.

Podsumowując, zidentyfikowaliśmy nieprawidłową ekspresję sygnatur miRNA w próbkach surowicy od pacjentów z czterema różnymi podtypami mięsaków. Różnice w profilach ekspresji miRNA między chorymi a zdrowymi ochotnikami sugerują, że miRNA odgrywają kluczową rolę w rozwoju mięsaków. Identyfikacja wzorców miRNA unikalnych dla poszczególnych typów nowotworów może dostarczyć nowych biomarkerów

diagnostycznych. Pokazano, że miRNA stanowią obiecujący przedmiot dalszych badań nad terapią mięsaków.

5. *Hypofractionated Radiotherapy in Locally Advanced Myxoid Liposarcomas of Extremities or Trunk Wall: Results of a Single Arm Prospective Clinical Trial.*

Kosela-Paterczyk H, Spalek M, Borkowska A, Teterycz P, Wągorodski M, Szumera-Ciećkiewicz A, Morysiński T, Castaneda-Wysocka P, Cieszanowski A, Zdzienicki M, Goryń T, Rutkowski P.

J Clin Med. 2020 Aug 1;9(8):2471

IF: 4,242 MEiN: 140

W publikacji przedstawiono wyniki prospektywnego badania klinicznego drugiej fazy, którego byłem pomysłodawcą, autorem protokołu i głównym badaczem. Wykazano wcześniej, że tłuszczakomięsak śluzowaty (MLPS) jest bardziej wrażliwy na radioterapię w porównaniu z innymi mięsakami tkanek miękkich. Celem naszego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przedoperacyjnej hipofrakcjonowanej radioterapii, a następnie odroczonej operacji u pacjentów z miejscowo zaawansowanym MLPS.

Przeprowadziliśmy nierandomizowane, prospektywne eksploracyjne badanie kliniczne fazy II (NCT03816475). Do badania włączono pacjentów z pierwotnymi, miejscowo zaawansowanymi tłuszczakomięsakami śluzowatymi zlokalizowanymi na kończynach lub tułowi, o wielkości równej lub większej niż 5 cm w największym wymiarze. Wszyscy pacjenci mieli co najmniej 18 lat i stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) od 0 do 2. Kryteria wykluczenia obejmowały rozsiew odległy choroby, planowaną chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową, wcześniejszą RT na napromieniany obszar oraz aktywne leczenie drugiego nowotworu złośliwego. Wszystkie diagnozy MLPS zostały ocenione centralnie w naszym ośrodku przez patologów doświadczonych w diagnostyce mięsaków tkanek miękkich i potwierdzone badaniami molekularnymi pod kątem rearanzacji DDIT3. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek poważnych powikłań rany.

Rekrutacja rozpoczęła się w kwietniu 2015 roku i trwała 48 miesięcy. Do badania włączono 29 pacjentów, a dwóch z nich wykluczono z końcowej analizy skuteczności,

ponieważ rozpoznanie MLPS nie zostało potwierdzone w końcowej ocenie materiału pooperacyjnego. Wszyscy pacjenci leczeni w protokole (kohorta intent-to-treat) zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa. Wszystkie guzy zlokalizowane były na kończynach dolnych. Mediana średnicy guza wynosiła 13 cm (zakres 5–20 cm).

Zastosowano hipofrakcjonowaną radioterapie 5 Gy przez pięć kolejnych dni. Szerokie wycięcie miejscowe wykonano po średnio 7 tygodniach (zakres 5–10 tygodni) od zakończenia radioterapii. Do analizy skuteczności włączono 27 pacjentów. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem dwóch wykonano resekcję guza R0, dwóch pacjentów (7,4%) miało resekcję R1. Żaden z pacjentów nie miał miejscowego nawrotu choroby. W trakcie obserwacji u 4 pacjentów (14,8%) rozpoznano przerzuty, a wszyscy ci pacjenci mieli guzy o wysokim stopniu złośliwości. W momencie analizy dwóch pacjentów zmarło z powodu zmian przerzutowych. Jedynymi czynnikami mającymi istotny wpływ na przeżycie wolne od nawrotu choroby były stopień złośliwości ($p < 0,00074$, w teście log-rank) guza i odsetek RCC ($p = 0,009$; HR = 1,270 na 1% zmiany; 95% CI 1,063– 1,518). Rearanżacje w genie *DDIT3* potwierdzono techniką FISH u wszystkich 27 pacjentów objętych ostateczną analizą skuteczności. We wszystkich analizowanych preparatach pooperacyjnych wykryto cechy odpowiedzi histologicznej na radioterapie (tj. szkliwienie, zwłóknienie, martwica). U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego odnotowano indukcję adipogenezy jako odpowiedź na terapię. U 8 pacjentów (30%), adipogenezę obserwowano w ponad 50% pooperacyjnej tkanki. U 1 pacjenta (3,7%) odpowiedź na leczenie oceniono jako a wg EORTC-STBSG, u 0 jako B, u 8 (29,6%) jako C, u 10 (37%) jako D, a u pozostałych 8 (29,6%) jako E.

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów. Leczenie było dobrze tolerowane z niskim odsetkiem późnych powikłań. Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy. Popromienne zapalenie skóry oceniono w ciągu jednego tygodnia przed operacją, 17 (58,6%) nie miało objawów popromiennego zapalenia skóry, 10 (34,4%) miało popromienne zapalenie skóry stopnia 1, jeden miał stopień 2, a jeden stopień 3 (3,4%). Jedenastu pacjentów (37,9%) doświadczyło wczesnej toksyczności związanej z leczeniem, przy czym najczęstsze było przedłużone gojenie ran 1. stopnia. Ośmiu pacjentów (27,5%) miało poważniejsze powikłania rany; u 3 pacjentów (10,3%) było to rozejście się rany (stopień 2), a u 5 osób (17,2%) zakażenie rany wymagające doustnego podania antybiotyku (stopień 3). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono znaczących problemów z gojeniem się ran wymagających dodatkowej interwencji chirurgicznej. Późną toksyczność leczenia

stwierdzono u 4 pacjentów (13,8%). U dwóch pacjentów był to obrzęk kończyn, stopień 1 u jednego pacjenta i stopień 2 u drugiego. Zwłóknienie tkanek miękkich stwierdzono również u dwóch pacjentów, stopień 1 u jednego pacjenta i stopień 2 u drugiego. U pacjentki z włóknieniem stopnia 2. wystąpiły również parestezje 1. stopnia. Po okresie obserwacji równym medianie wynoszącej 27 miesięcy (minimum 11 miesięcy) nie zaobserwowano działań toksycznych stopnia 3. lub wyższego.

Podsumowując, nasze badanie może służyć jako podstawa do modyfikacji obecnie stosowanej terapii skojarzonej u pacjentów z rozpoznaniem MLPS. Dzięki przedoperacyjnemu schematowi hipofrakcjonowanej radioterapii 5×5 Gy z opóźnionym leczeniem chirurgicznym osiągnęliśmy doskonały wskaźnik kontroli miejscowej. Osiągnięto pierwszorzędkowy punkt końcowy badania z niskim wskaźnikiem ciężkiej toksyczności. Schemat hipofrakcjonowania jest opłacalny i wygodny do stosowania w codziennej praktyce klinicznej zarówno dla pacjenta, jak i zespołu leczącego. Odległe nawroty wystąpiły u pacjentów z MLPS o wysokim stopniu złośliwości, co wskazuje na potrzebę stosowania bardziej agresywnej terapii w tej grupie osób. Wyniki tego badania uwzględniono w wytycznych ESMO w kontekście możliwości stosowania niższych niż standardowe dawek hipofrakcjonowanej radioterapii w leczeniu przedoperacyjnym MLPS¹⁹.

6. *Efficacy and Safety of Hypofractionated Preoperative Radiotherapy for Primary Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas of Limbs or Trunk Wall*

Kosela-Paterczyk H, Teterycz P, Spalek MJ, Borkowska A, Zawadzka A, Wągrodzki M, Szumera-Ciećkiewicz A, Morysiński T, Świtaj T, Ługowska I, Castaneda-Wysocka P, Zdzienicki M, Goryń T, Rutkowski P.

Cancers (Basel). 2021 Jun 14;13(12):2981.

IF: 6,639 MEiN: 140

W porównaniu ze standardowym frakcjonowaniem w schematach hipofrakcjonowanych, całkowita dawka promieniowania jest dzielona na większe dawki podawane na frakcję przy mniejszej łącznej liczbie frakcji. Ten rodzaj frakcjonowania jest często stosowany w warunkach paliatywnych, na przykład w leczeniu bólu w przerzutach do kości. Wiele dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo hipofrakcjonowania pochodzi również z radykalnego leczenia różnych typów nowotworów, takich jak rak prostaty czy

odbytnicy, w których opracowano i stosuje się w codziennej praktyce różne schematy frakcjonowania²⁰⁻²².

Wcześniej opublikowaliśmy wyniki prospektywnego badania klinicznego fazy II z udziałem 272 pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Przedoperacyjna hipofrakcjonowana RT 5×5 Gy poprzedziła operację o 3–7 dni po zakończeniu RT. Po okresie równym medianie obserwacji, wynoszącej 35 miesięcy, szacowana 3-letnia kontrola miejscowa choroby wyniosła 81%. Warto zauważyć, że w analizowanej grupie pacjentów guzy były większe niż w zbiorowościach badanych w innych ośrodkach. W opisywanym badaniu blisko 40% pacjentów przebyło wcześniej nieodpowiedni do potrzeb zabieg operacyjny poza naszym ośrodkiem (resekcja wznowy miejscowej (LR) lub blizny)²³.

Badanie miało na celu pokazanie odległych wyników leczenia przedoperacyjnego 5×5 Gy w podgrupie pacjentów mających tylko rozpoznanie pierwotnych mięsaków tkanek miękkich, leczonych w jednej placówce — Państwowym Instytucie Badawczym im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Do badania włączono 311 pacjentów leczonych w okresie od lutego 2010 r. do grudnia 2017 r. Uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem pierwotnych, miejscowo zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich MTM zlokalizowanych na kończynach lub ścianie tułowia.

Chemioterapia neoadjuwantowa była stosowana przed radioterapią u wybranych pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy odległej, z rozpoznaniem podtypów chemowrażliwych (30% chorych). Radioterapia składała się z 5 Gy na frakcję dostarczoną przez pięć kolejnych dni do całkowitej dawki 25 Gy. Operację wycięcia guza pierwotnego przeprowadzano w ciągu 2–4 dni od ostatniego dnia radioterapii. Mediana wieku wyniosła 57 lat (zakres 18–91). Mediana maksymalnego wymiaru guza wynosiła 10 cm (zakres 2–31). U większości pacjentów guzy były zlokalizowane na kończynach dolnych (224; 72% wszystkich zmian), przy czym zdecydowana większość na udzie (160; 71% wszystkich zmian kończyn dolnych).

U 260 pacjentów (84%) uzyskano mikroskopowo ujemne marginesy chirurgiczne (R0). Łącznie 18 pacjentów otrzymało pooperacyjny boost z powodu dodatnich marginesów chirurgicznych. Wznowę miejscową stwierdzono u 43 (13,8%) pacjentów. 5-letni czas przeżycia wolny od nawrotu miejscowego choroby (LRFS) wyniósł 81%. Czynniki, które miały istotny wpływ na LRFS, były podtyp histologiczny ($p = 0,017$), marginesy resekcji

(0,01) oraz stopień zaawansowania guza według klasyfikacji TNM według 8. edycji AJCC (0,04). W analizie wieloczynnikowej czynnikami mającymi istotnie gorszy wpływ na LRFS było rozpoznanie podtypów MPNST i LMS w porównaniu z innymi podtypami histologicznymi. Łącznie 107 pacjentów nie żyło w momencie analizy, a progresja choroby była najczęstszą przyczyną zgonów. Jedenastu pacjentów zmarło z innych przyczyn niezwiązanych z ich pierwotną diagnozą. Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 63%. Szacowana mediana OS wyniosła 90,4 miesiąca (95% CI 73,8 – nieosiągnięta). Czynnikami mającymi istotny wpływ na OS były wiek ($p < 0,025$), wielkość guza ($p < 0,0001$) i stopień zaawansowania nowotworu ($p < 0,0047$). W analizie wieloczynnikowej czynnikami mającymi istotnie gorszy wpływ na OS były wiek powyżej 60 lat ($p < 0,004$), wyższy stopień złośliwości guza ($p < 0,001$) oraz większy rozmiar guza ($p < 0,001$).

W sumie, w leczonej grupie 96 pacjentów (30,8%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem. Łącznie 7,3% (23) z nich wymagało chirurgicznego leczenia powikłań rany, zwykle jej powtórnego zamknięcia. U żadnego pacjenta nie było konieczności amputacji kończyny ze względu na powikłania rany. Większe ryzyko powikłań stwierdzono u pacjentów z guzami zlokalizowanymi na kończynach dolnych. Nie stwierdziliśmy istotnego wzrostu zdarzeń niepożądanych u pacjentów z guzami zlokalizowanymi w przedziale przywodzicieli w porównaniu z innymi lokalizacjami kończyn dolnych. Wiek pacjentów nie miał wpływu na zdarzenia niepożądane związane z powikłaniami rany.

Podsumowując, niniejsze badanie prospektywne przedstawia wyniki uzyskane w dużej zbiorowości pacjentów z rozpoznaniem pierwotnych, miejscowo zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich leczonych przedoperacyjną hipofrakcjonowaną radioterapią. Wykazano, że ta skojarzona metoda leczenia jest bezpieczna i skuteczna, bez istotnie częstszych działań niepożądanych leczenia w porównaniu z wcześniej opublikowanymi doniesieniami o konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej. W niniejszym badaniu przedstawiliśmy wyniki leczenia jednej z największych jak dotąd opisanych w publikacjach osób grup chorych na mięsaki tkanek miękkich leczonych hipofrakcjonowaną przedoperacyjną radioterapią. Skuteczność terapii i jej niepożądane działania są podobne do tych obserwowanych przy standardowym frakcjonowaniu.

Na podstawie uzyskanych wyników ze wszystkich sześciu prac stanowiących osiągnięcie

naukowe sformulowano następujące wnioski

- Tłuszczakomięsaki śluzowate (MLPS) na tle innych mięsaków tkanek miękkich charakteryzują się wyjątkową wrażliwością na radioterapię przedoperacyjną. Tę wrażliwość widać także w unikalnych zmianach w obrazie histopatologicznym po leczeniu.
- Postępy wiedzy na temat molekularnych mechanizmów patogenezы GIST i DFSP zaowocowały opracowaniem podejścia terapeutycznego, które stało się modelem terapii celowanej w onkologii.
- Cztery podtypy tłuszczakomięsaków mają różne wzorce wznowy miejscowej, powstawania przerzutów odległych i różne rokowanie; przy czym podtyp tłuszczakomięsaka jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych. Te jednostki chorobowe powinny być leczone w wielospecjalistycznych, doświadczonych ośrodkach medycznych, świadomych znaczenia różnic między podtypami, ponieważ „tłuszczakomięsak o lokalizacji kończynowej” nie jest jednolitym rozpoznaniem.
- Identyfikacja wzorców miRNA unikalnych dla poszczególnych typów nowotworów może dostarczyć nowych biomarkerów przydatnych w diagnostyce mięsaków.
- Hipofrakcjonowana radioterapia przedoperacyjna z odroczonym leczeniem chirurgicznym jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia u pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych tłuszczakomięsaków śluzowatych.
- Hipofrakcjonowanie to innowacyjny sposób przedoperacyjnego leczenia mięsaków, który zdecydowanie skraca całe leczenie i sprawia, że jest ono bardziej dogodne zarówno dla pacjenta, jak i ośrodka leczącego.

1. 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 Impact Factor **IF 122,168** (z tego **IF 105,337** uzyskanych po doktoracie) oraz **3430 punktów MEiN** (w tym **3187** po doktoracie)

Dorobek mój obejmuje:

- 40 oryginalnych prac naukowych (w tym 7 jako pierwszy autor) o łącznym IF 114,548 i 2718 punktów MEiN
- 5 opisów przypadków (w tym 1 jako pierwszy autor) o łącznym IF 3.001 i 113 punktów MEiN
- 14 prac poglądowych (w tym 5 jako pierwszy autor) o łącznym IF 4,619 i 599 punktów MEiN
- 13 rozdziałów w podręcznikach (w tym 5 jak pierwszy autor)
- 96 streszczeń/wystąpień zjazdowych : 34 ze zjazdów krajowych i 62 międzynarodowych
 - Indeks Hirscha moich prac wynosi H=9 (Web of Science) I Index H=9 (Scopus)
 - Liczba moich cytowań wynosi 381 - autocytowania 13- na podstawie bazy Web of Science.
 - Liczba cytowań –372- autocytowania 15- na podstawie bazy Scopus.

Wiele z prac w moim dorobku jest wynikiem ścisłej współpracy z licznymi ośrodkami naukowymi zarówno w Polsce, jak i w Europie. Dwie spośród prac składających się na przedstawione wyżej osiągnięcie naukowe powstały we współpracy z ośrodkami holenderskimi.

- Publikacja “Efficacy of neoadjuvant hypofractionated radiotherapy in patients with locally advanced myxoid liposarcoma” jest efektem współpracy z Prof Rick Haasem z The Netherlands Cancer Institute w Amsterdamie;

- Publikacja “Differences in recurrence and survival of extremity liposarcoma subtypes” jest efektem współpracy z Erasmus MC Cancer Institute w Rotterdamie. W ramach współpracy z tym ośrodkiem powstała też publikacja “Natural history of well-differentiated liposarcoma of the extremity compared to patients treated with surgery”, która ukazała się w: Surgical Oncology IF: 2.521 MEiN: 100;

- Uczestniczę także jako badacz w Europejskim projekcie prowadzonym przez EORTC, mającym na celu optymalizację oceny jakości życia chorych leczonych z powodu

mięsaków tkanek miękkich. Badanie jest w toku, a pierwsza publikacja z tego badania ukazała się w 2021 r w czasopiśmie Cancers IF: 6,639 MEiN: 140. Tytuł pracy: "Incorporating the Patient Voice in Sarcoma Research: How Can We Assess Health-Related Quality of Life in This Heterogeneous Group of Patients? A Study Protocol".

– Uczestniczę także, jako główny badacz lub członek zespołu badaczy, 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

- a) Jestem zaangażowana w rozwój wiedzy na temat mięsaków tkanek miękkich i kości przez badania naukowe, tworzenie wytycznych i autorstwo podręczników z tego zakresu. Do najważniejszych pozycji należą:**

Podręczniki i rozdziały w książkach

1. **Kosela-Paterczyk H.**, Filipczyk-Cisarż E., Rutkowski P., Świtaj T.: Trabektedyna, Biblioteka Czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej, vol. 2, 2012, Via Medica, ISBN 9788375994810, 44 s.
2. Rutkowski P., **Kosela-Paterczyk H.**: Włókniakomięsak guzowaty skóry, w: Złośliwe nowotwory skóry / Rutkowski Piotr (red.), Praktyczny przewodnik dla lekarzy, 2014, VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k., ISBN 9788375997682, ss. 214-221 3
3. Ptaszyński K., Woźniak A., **Kosela-Paterczyk H.**: Złośliwy guz włóknisty, w: Mięsaki tkanek miękkich / Rutkowski Piotr (red.), vol. 3, 2015, VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k, ISBN 978-83- 7599-864-1, ss. 236-240
4. Rutkowski P., Dziewirski W., Szacht M., Morysiński T., Świtaj T., **Kosela-Paterczyk H.**, Falkowski S., Zdzenicki M., Głogowski M., Kozak K.: Leczenie mięsaków tkanek miękkich, w: Mięsaki tkanek miękkich / Rutkowski Piotr (red.), vol. 3, 2015, VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k, ISBN 978-83-7599-864-1, ss. 51-108
5. **Kosela-Paterczyk H.**: Struniak. Leczenie systemowe, w: Mięsaki kości / Rutkowski Piotr (red.), 2016, Via Medica, ISBN 978-83-7599-266-3, ss. 231-234

6. Świtaj T., **Kosela-Paterczyk H.**, Falkowski S.: Leczenie systemowe, w: Mięsaki kości / Rutkowski Piotr (red.), 2016, Via Medica, ISBN 978-83-7599-266-3, ss. 65-73
7. **Kosela-Paterczyk H.**, Żolnierek J., Rutkowski P.: Pazopanib, 2018, Via Medica, ISBN 9788366145160, 32 s.
8. Rutkowski P., Zdzienicki M., **Kosela-Paterczyk H.**, Spalek M.: Mięsaki tkanek miękkich, w: Chirurgia onkologiczna 2 / Jeziorski Arkadiusz, Rutkowski Piotr, Wysocki Wojciech M. (red.), 2019, PZWL, ISBN 9788320056457, ss. 877-896

Publikacje naukowe

1. Jagodzińska-Mucha P., Świtaj T., Kozak K., **Kosela-Paterczyk H.**, Klimczak A., Ługowska I., Rogala P., Wągorodzki M., Falkowski S., Rutkowski P.: Long-term results of therapy with sunitinib in metastatic alveolar soft part sarcoma, w: Tumori, vol. 103, nr 3, 2017, ss. 231-235, DOI:10.5301/tj.5000617

IF: 1,304 MEiN: 15

Praca jest retrospektywną analizą chorych leczonych sunitynibem z powodu mięsaka pęcherzykowego- Alveolar soft part sarcoma (ASPS) w stadium rozsiewu. ASPS jest rzadkim podtypem mięsaka tkanek miękkich, częściej występującym u młodych dorosłych. Jest to wolno rozwijający się nowotwór, ale o dużym ryzyku rozwoju zmian przerzutowych. Tradycyjne chemioterapeutyki nie wykazują skuteczności u chorych z tym rozpoznaniem, a nowoczesne terapie opierają się między innymi właśnie na działaniu antyangiogennym.

W naszej grupie analizowaliśmy wyniki leczenia 15 chorych z rozpoznaniem przerzutowego ASPS, leczonych sunitynibem pomiędzy rokiem 2009 a 2015. Jest to duża grupa chorych, biorąc pod uwagę niezwykle rzadkość występowania tego rozpoznania. Mediana wieku chorych wyniosła 32 lata. Najczęściej ognisko pierwotne zlokalizowane było w obrębie kończyn dolnych (8 chorych). U wszystkich chorych zdiagnozowano rozsiew choroby - najczęściej do płuc i kości. Pięciu chorych leczonych było w kolejnych liniach paliatywnego leczenia systemowego. Mediana czasu obserwacji, od momentu rozpoczęcia leczenia sunitynibem wyniosła 38 miesięcy (zakres 5-69 miesięcy).

W momencie analizy, czterech chorych kontynuowało leczenie i dziewięciu pacjentów wciąż żyło. U sześciu chorych stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST, u ośmiu stwierdzono stabilizację choroby, u jednej osoby doszło do progresji choroby. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 19 miesięcy, a 86% chorych nie miało progresji po pół roku leczenia. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 56 miesięcy. Pięcioletnie przeżycie całkowite w całej grupie wyniosło 49%. Pięciu chorych było leczonych sunitynibem dłużej niż dwa lata. Działania niepożądane leczenia wystąpiły u wszystkich pacjentów. U ośmiu chorych doszło do rozwoju powikłań w stopniu 3 i 4 według kryteriów CTCAE, siedmiu chorych wymagało redukcji dawki leku. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku były neutropenia, trombocytopenia, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze i zespół ręka-stopą. Podsumowując, wyniki naszego badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w paliatywnym leczeniu chorych na ASPS w stadium rozsiewu.

2. Rutkowski P., Ługowska I., Fijuth J., Jeziorski A., Ryś J., Wągradzki M., Świtaj T., **Kosela-Paterczyk H.**, Fonrobert P., Nowecki Z., Bidziński M., Zdzienicki M.: Soft tissue sarcomas in adults, w: *Oncology in Clinical Practice*, vol. 13, nr 5, 2017, ss. 181-201, DOI:10.5603/OCP.2017.0025

MEiN: 7

Publikacja jest artykułem poglądowym, przedstawiającym w sposób całościowy uaktualnione wytyczne leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich u osób dorosłych. W pracy przedstawiono najnowsze dane epidemiologiczne, schematy dotyczące diagnostyki chorych na mięsaki, leczenia chirurgicznego, radioterapeutycznego oraz systemowego oraz schemat obserwacji pacjentów po leczeniu. Uwzględniono również klasyfikacje histopatologiczne oraz TNM. Omówiono także szczegółowo leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), ponadto leczenie rzadko występujących nowotworów, jak mięsaki piersi, mięsaki macicy, oraz leczenie fibromatozy.

3. Rutkowski P., Jagielska B., Andrzejuk J., Bylina E., Ługowska I., Świtaj T., **Kosela-Paterczyk H.**, Kozakiewicz A., Falkowski S., Klimczak A.: The analysis of the long-term outcomes of sorafenib therapy in routine practice in imatinib and sunitinib resistant

Wprowadzenie imatynibu do praktyki klinicznej zrewolucjonizowało terapię zaawansowanych GIST, zapewniając 4–5-krotny wzrost całkowitego przeżycia pacjentów w porównaniu z danymi historycznymi, a lek ten stał się standardem leczenia pierwszego rzutu w leczeniu przerzutowego/nieoperacyjnego GIST²⁴. Jednak mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentów leczonych imatynibem wynosi 2–3 lata. Inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji – sunitynib o szerszym spektrum działania, skutecznie poprawia PFS u pacjentów z rozpoznaniem GIST, którzy są oporni lub nie tolerują imatynibu (z medianą PFS 6–8 miesięcy) i była to jedyna, w tamtym czasie, terapia drugiego rzutu dla tego wskazania klinicznego²⁵. Regorafenib, kolejny inhibitor wielu kinaz, jest wskazany jako leczenie trzeciego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, którzy byli wcześniej leczeni imatynibem i sunitynibem²⁶, ale mediana PFS obserwowana w badaniu III fazy z regorafenibem wyniosła 4,8 miesiąca. Sugeruje to, że opcje w 3./4. linii terapii są nadal bardzo ograniczone. Regorafenib jest blisko spokrewniony z sorafenibem (różnią się tylko dodatkiem atomu fluoru do środkowego pierścienia fenyłowego), ale ma wyraźny profil biochemiczny o innej niż sorafenib aktywności wobec VEGFR-2, PDGFRB, FGFR-1, KIT i TIE-2²⁷. Niemniej jednak, w Polsce sorafenib jest refundowany u pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego/przerzutowego GIST po niepowodzeniu imatynibu i sunitynibu, na podstawie wyników badania klinicznego II fazy klinicznej²⁸.

Celem naszej retrospektywnej pracy była analiza wyników leczenia oraz czynników predykcyjnych wyników leczenia sorafenibem u pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnych/przerzutowych GIST CD117-dodatnich po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Zidentyfikowaliśmy 60 pacjentów (40 mężczyzn, 20 kobiet) leczonych sorafenibem w dawce początkowej 2×400 mg dziennie w latach 2007–2015 (w 56 przypadkach była to terapia III linii). Mediana czasu obserwacji wyniosła 39 miesięcy. Roczny czas przeżycia bez progresji (PFS; obliczony od daty rozpoczęcia leczenia sorafenibem do progresji choroby) wyniósł 23%, a mediana PFS = 7,7 miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 13,5 miesiąca, obliczona od rozpoczęcia leczenia sorafenibem (wskaźnik 1-letniego OS = 57%) i 7 lat od rozpoczęcia leczenia imatynibem.

Trzech pacjentów (5%) miało obiektywne odpowiedzi częściowe na leczenie, 31 pacjentów (52%) miało stabilizację choroby > 4 miesiące. Status mutacji pierwotnego guza był znany w 43 przypadkach (73%), ale nie zidentyfikowaliśmy różnic w PFS pomiędzy guzami niosącymi różne mutacje KIT/PDGFRA. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka, zespół dłoni i stóp, zmęczenie, utrata masy ciała i reakcje skórne; toksyczność 3–5 stopnia wystąpiła u 35% pacjentów. 23 pacjentów wymagało zmniejszenia dawki sorafenibu z powodu działań niepożądanych. Podsumowując, w tym dużym retrospektywnym badaniu potwierdziliśmy, że wielu pacjentów z zaawansowanym GIST odnosi korzyści z leczenia sorafenibem po niepowodzeniu leczenia imatynibem/sunitynibem z czasem przeżycia całkowitego wynoszącym ponad rok.

4. **Kosela-Paterczyk H.**, Rutkowski P.: Trabectedin in the treatment of patients with soft tissue sarcoma, w: *Nowotwory Journal of Oncology*, vol. 68, nr 3, 2018, ss. 127-131, DOI:10.5603/NJO.2018.0020

MEiN: 9

Celem tej pracy przeglądowej jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa trabektedyny w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem mięsaków tkanek miękkich. Rokowanie pacjentów z miejscowo zaawansowanymi, nieoperacyjnymi lub przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich pozostaje złe. Od lat podstawą leczenia tych chorych jest dokсорubicyna – stosowana samodzielnie lub w połączeniu z ifosfamidem²⁹. Trabektedyna jest stosunkowo nową cząsteczką zarejestrowaną w leczeniu mięsaków tkanek miękkich. Lek był pierwotnie otrzymywany z osłonic morskich (*Ecteinascidia turbinata*), obecnie jest pozyskiwany półsyntetycznie. Do tej pory opisano szereg potencjalnych mechanizmów działania trabektedyny, w tym wiązanie DNA, zaburzenie mechanizmów naprawy DNA i cyklu komórkowego, a także wpływ na czynniki transkrypcyjne i mikrośrodowisko guza³⁰. Lek wykazał szczególną skuteczność w mięśniakomięsakach gładkokomórkowych (leiomyosarcoma) i tłuszczakomięsakach (liposarcoma).

Trabektedyna była też przedmiotem mojej wcześniejszej pracy, w której retrospektywnie przeanalizowałam wyniki leczenia chorych na zaawansowane/przerzutowe liposarcoma i leiomyosarcoma (**Kosela-Paterczyk H.**, Kozak K., Klimczak A., Świtaj T., Rutkowski P.: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trabektedyny w leczeniu pacjentów, u których rozpoznano zaawansowane tłuszczakomięsaki i mięśniakomięsaki

gładkokomórkowe (L-mięsaki), w: *Nowotwory Journal of Oncology*, vol. 65, nr 6, 2015, ss. 451-457).

Od kwietnia 2008 roku do października 2013 roku leczono trabektedyną 50 pacjentów (23 kobiety, 27 mężczyzn) z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych przerzutowych mięsaków tkanek miękkich (20 — LMS, 30 — LPS, w tym 13 myxoid LPS — MLPS). Mediana wieku w momencie leczenia wyniosła 51 lat. Prawie wszyscy chorzy (49/50) otrzymali wcześniejsze leczenie systemowe oparte na doksorubicynie. 14 (28%) pacjentów otrzymywało trabektedynę w 2. linii leczenia, 23 (46%) w 3. linii, 13 (26%) w > 3. linii. Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST oceniano co 3 miesiące za pomocą badania tomografii komputerowej (CT). Wyniki: mediana liczby podanych cykli leczenia wynosiła 5 (zakres 2–40); 18 chorych (36%) otrzymało ≥ 10 cykli. U 4 pacjentów (8%) stwierdzono częściową odpowiedź, u 23 (46%) stabilizację choroby (przez minimum 3 miesiące), u 23 (46%) — progresję choroby. Po pół roku leczenia 47% pacjentów było wolnych od progresji choroby (PFS — progression-free survival), więcej w grupie chorych z rozpoznaniem LPS — 66% w porównaniu z 27% w grupie LMS ($p = 0,023$). PFS był istotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących trabektedynę w 2. lub 3. linii leczenia (mediana 7 miesięcy) niż > 3. linii leczenia (mediana 2 miesiące) $p = 0,038$. Mediana przeżycia całkowitego (OS — overall survival) wynosiła 13 miesięcy. Stężenie hemoglobiny oraz aktywność LDH przy rozpoczęciu leczenia nie miało wpływu na wyniki terapii. 34 pacjentów otrzymało kolejne linie leczenia po niepowodzeniu leczenia trabektedyną. W momencie analizy 37 chorych zmarło. Podtyp histologiczny miał wpływ na OS ($p = 0,008$), prawie 70% pacjentów z rozpoznaniem MLPS żyło dłużej niż rok. Toksyczność terapii była umiarkowana. Nie obserwowano zgonów spowodowanych leczeniem. 30 pacjentów (60%) doznało jakiegokolwiek toksyczności leczenia, w większości w stopniu 1. i 2. Trzech pacjentów wymagało redukcji dawki leku. Analiza potwierdziła skuteczność stosowania trabektedyny w paliatywnym leczeniu u chorych na L-mięsaki. Zastosowanie leku pozwala na uzyskanie długotrwałej kontroli choroby przy dobrej tolerancji leczenia. Najdłuższy czas całkowitego przeżycia stwierdzono w grupie chorych z rozpoznaniem MLPS.

5. Kosela-Paterczyk H., Wągradzki M.: Liposarcoma - spectrum of disease, w: *Oncology in Clinical Practice*, vol. 14, nr 6, 2018, ss. 341-347, DOI:10.5603/OCP.2018.0047

MEiN: 7

W artykule przedstawiam podsumowanie aktualnej wiedzy na temat tłuszczakomięsaków z uwzględnieniem różnic między podtypami i nowych kierunków leczenia.

Tłuszczakomięsaki są najczęstszymi mięsakami tkanek miękkich u osób dorosłych. Diagnostyka i leczenie tłuszczakomięsaka powinny być zawsze planowane i prowadzone w ośrodkach doświadczonych w leczeniu tych niejednorodnych nowotworów o różnym rokowaniu i wrażliwości na stosowane leczenie. Występują zazwyczaj w 5.–7. dekadzie życia, z równą częstością u obojga płci. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) wyróżnia 4 podtypy LPS: — atypowy guz tłuszczowy/wysokozróżnicowany tłuszczakomięsak (ALT/WDLS, atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma); — odróżnicowany tłuszczakomięsak (DDLPS, dedifferentiated liposarcoma); — tłuszczakomięsak śluzowaty (MLS, myxoid liposarcoma); — tłuszczakomięsak pleomorficzny (PLS, pleomorphic liposarcoma)³¹. Wymienione wyżej podtypy mięsaków, których cechą wspólną jest mniej lub bardziej wyrażone różnicowanie tłuszczowe, stanowią w rzeczywistości różne typy nowotworów, wykazujące skrajnie odmienne zmiany molekularne oraz przebieg kliniczny. Stopień złośliwości histologicznej (ma odzwierciedlenie w zakresie różnicowania) pozostaje najważniejszym czynnikiem prognostycznym przebiegu klinicznego choroby i rokowania. U chorych na MLS o niskim stopniu złośliwości i dobrze zróżnicowane tłuszczakomięsaki odsetek 5-letnich przeżyć sięga 90%. Z kolei w przypadku wariantów o wysokiej złośliwości, takich jak MLS o wysokim stopniu złośliwości, PLS i DDLPS, odsetek 5-letnich przeżyć wynosi odpowiednio 60%, 30–50% i 75%. Wśród poszczególnych podtypów LPS różna jest także wrażliwość na radioterapię oraz leczenie systemowe³².

6. Stacchiotti S., Mir O., Le Cesne A., Vincenzi B., Fedenko A., Maki R., Somaiah N., Patel S., Brahmi M., Blay J., Boye K., Hall K., Gelderblom H., Hindi N., Martin Broto J., **Kosela H.**, Rutkowski P., Italiano A., Duffaud F., Kobayashi E., Casali P., Provenzano S., Kawai A.: Activity of Pazopanib and Trabectedin in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma, w: *Oncologist*, vol. 23, nr 1, 2018, ss. 62-70, DOI:10.1634/theoncologist.2017-0161

IF: 5,252 MEiN: 35

W pracy tej przedstawiono wyniki wieloośrodkowej retrospektywnej analizy dotyczącej leczenia chorych na zaawansowane/przerzutowe ASPS trabektedyną lub

pazopanibem. Pazopanib i trabectedyna są zarejestrowane w leczeniu mięsaków tkanek miękkich w drugiej i kolejnych liniach leczenia, ale dane na temat ich aktywności w ASPS są nieliczne i niejednoznaczne. Wobec braku trwających i/lub planowanych badań klinicznych, przeprowadzono badanie z udziałem ośrodków referencyjnych dla mięsaków z Europy, Stanów Zjednoczonych i Japonii. Działano w ramach World Sarcoma Network, aby zbadać skuteczność pazopanibu i trabectedyny w tym rzadkim podtypie nowotworu.

Od maja 2007 r. 14 z 27 ośrodków, które poproszono o retrospektywny przegląd swoich baz danych, zidentyfikowało 44 pacjentów z zaawansowanym ASPS leczonych pazopanibem i/lub trabectedyną. Odpowiedź oceniano według kryteriów RECIST 1.1. Spośród 30 pacjentów, którzy otrzymywali pazopanib, 18 było wcześniej leczonych (13 innymi lekami antyangiogennymi). Odpowiedź była oceniana u 29/30 pacjentów. Najlepsze odpowiedzi to 1 odpowiedź całkowita, 7 odpowiedzi częściowych (PR), 17 stabilizacji choroby (SD) i 4 progresje. Przy medianie czasu obserwacji po 19 miesiącach mediana PFS wyniosła 13,6 miesiąca (zakres: 1,6–32,2+), z 59% pacjentów bez progresji choroby po 1 roku. Mediana OS nie została osiągnięta.

Spośród 23 pacjentów leczonych trabectedyną wszyscy byli wcześniej leczeni systemowo. Najlepsze odpowiedzi to 1 PR, 13 SD i 9 progresji. Przy medianie obserwacji wynoszącej 27 miesięcy, mediana PFS wyniosła 3,7 miesiąca (zakres: 0,7–109), z 13% pacjentów bez progresji choroby po 1 roku. Mediana OS wyniosła 9,1 miesiąca.

Podsumowując, wartość pazopanibu w zaawansowanych ASPS jest potwierdzona, z trwałymi odpowiedziami, natomiast wartość trabectedyny wydaje się ograniczona. Wyniki te są istotne dla określenia najlepszego podejścia do zaawansowanych ASPS.

7. Vos M., Grünhagen D., **Kosela-Paterczyk H.**, Rutkowski P., Sleijfer S., Verhoef C.: Natural history of well-differentiated liposarcoma of the extremity compared to patients treated with surgery, w: Surgical Oncology-Oxford, vol. 29, 2019, ss. 84-89, DOI:10.1016/j.suronc.2019.04.004

IF: 2,521 MEiN: 100

To druga z prac powstałych w ramach mojej współpracy z ośrodkiem w Rotterdamie. Celem tego badania była ocena naturalnego przebiegu wysokozróżnicowanych tłuszczakomięsaków (WDLPS) o lokalizacji kończynowej przez ocenę wyników u pacjentów

poddanych aktywnemu nadzorowi (AN), przez co pokazano, na czym polega naturalny przebieg WDLPS o lokalizacji kończynowej, oraz pacjentów leczonych chirurgicznie. Pacjenci z rozpoznaniem wysokozróżnicowanych tłuszczakomięsaków (WDLPS) kończyn są w większości leczeni chirurgicznie, co może skutkować poważnymi powikłaniami leczenia. Pomimo doskonałego rokowania w chorobie, naturalna historia choroby jest słabo zbadana.

Oceniliśmy dużą retrospektywną bazę danych pacjentów z WDLPS kończyn, aby ocenić leczenie, odróżnicowanie i przeżycie specyficzne dla choroby. Na koniec przeanalizowano doświadczenia holenderskie z pacjentami pozostającymi w aktywnym nadzorze, bez leczenia. Przerzuty odległe (5/191 pacjentów - 2,6%) były głównie obserwowane po nawrocie miejscowym choroby z odróżnicowaną komponentą guza. Śmierć z powodu choroby nastąpiła u 4/191 pacjentów (2,1%); dwóch pacjentów zmarło z powodu choroby przerzutowej (choć nie potwierdzonej patologicznie), dwóch pacjentów zmarło z powodu powikłań związanych z leczeniem. W ośrodku rotterdamskim (ale nie w warszawskim) w aktywnym nadzorze pozostawało 24 pacjentów. Czas aktywnego nadzoru wahał się od 0,1 do 8,9 lat (mediana 1,8 lat). Czterech pacjentów ostatecznie przeszło operację po okresie aktywnego nadzoru (zakres 14-52 miesięcy) z powodu objawów i/lub wzrostu guza. W preparatach po resekcji nie znaleziono obszarów odróżnicowania. Pozostali pacjenci są nadal pod aktywnym nadzorem.

Podsumowując, ponieważ leczenie chirurgiczne może być związane z powikłaniami nawet śmiertelnymi warto zastanowić się, jak powszechne jest w tej grupie chorych stosowanie niepotrzebnego leczenia. Ocena naturalnego przebiegu WDLPS kończyny wykazała, że aktywny nadzór może być rozsądną opcją dla niektórych pacjentów. Potrzebne są prospektywne badania u pacjentów z WDLPS kończyn, aby ocenić bezpieczeństwo aktywnego nadzoru jako opcji leczenia.

8. Jagodzińska-Mucha P., Ługowska I., Świtaj T., **Kosela-Paterczyk H.**, Wągradzki M., Kozak K., Falkowski S., Morysiński T., Goryń T., Dawidowska A., Rutkowski P.: The clinical prognostic factors and treatment outcomes of adult patients with Ewing sarcoma, w: International Journal of Clinical Oncology, vol. 25, 2020, ss. 2006-2014, DOI:10.1007/s10147-020-01741-7

IF: 3,402 MEiN: 70

Mięsak Ewinga (ES) jest trzecim co do częstości złośliwym nowotworem kości, który w 80% przypadków dotyczy populacji <20 r.ż. Może się też umiejscawiać w obrębie tkanek miękkich³³. Leczenie pacjentów z rozpoznaniem zlokalizowanego mięsaka Ewinga opiera się na wielolekowej chemioterapii indukcyjnej (12–18 tygodni) z następowym leczeniem miejscowym (zabieg chirurgiczny +/- radioterapia lub radioterapia) i chemioterapią konsolidującą łącznie do około 48–52 tygodni. Wprowadzenie leczenia systemowego w latach 60. pozwoliło na znakomitą poprawę 5-letniego czasu całkowitego przeżycia (OS) z 10% do 55-65%³⁴.

Dane dotyczące wyników leczenia mięsaka Ewinga u dorosłych pacjentów są ograniczone. Celem naszego badania była analiza czynników prognostycznych i wyników terapii w tej grupie pacjentów. Przeanalizowaliśmy dane z lat 2000-2018 pochodzące od 180 pacjentów w wieku >18 lat z rozpoznaniem mięsaka Ewinga, leczonych według multimodalnych protokołów w naszym ośrodku referencyjnym. U 50 pacjentów (28%) rozpoczęto leczenie poza naszym ośrodkiem, a 23 z nich rozpoczęło terapię zgodną ze standardami po 3 miesiącach od daty biopsji/ nieplanowanej operacji. Przeanalizowaliśmy kliniczne czynniki prognostyczne i przeżycie całkowite (OS). Mediana wieku wyniosła 28 lat (18-67 lat), guz pierwotny był zlokalizowany osiowo u 114 pacjentów (63%), przerzuty w chwili rozpoznania wykryto u 51 pacjentów (28%). Odsetek 5-letniego OS wyniósł 65% dla pacjentów z chorobą zlokalizowaną, w przypadku choroby przerzutowej 15%; obecność i liczba przerzutów była czynnikiem prognostycznym. W porównaniu z wynikami pacjentów leczonych początkowo poza ośrodkiem referencyjnym 5-letni PFS był istotnie lepszy u pacjentów leczonych w ośrodku referencyjnym (lub przyjmowanych do ośrodka referencyjnego w ciągu 3 miesięcy od daty biopsji, która została wykonana poza ośrodkiem referencyjnym). Wskaźniki 5-letniego PFS w całej populacji wynosiły odpowiednio 13% i 28%. W zakresie OS niekorzystnym czynnikiem prognostycznym wykazującym trend statystyczny ($p<0,098$) była mniejsza intensywność dawkowania chemioterapii neoadjuwantowej, zmniejszana ze względu na toksyczność leczenia. Podsumowując, około dwie trzecie dorosłych pacjentów ze zlokalizowanym mięsakiem Ewinga przeżywa 5 lat. W celu poprawy przeżycia tych pacjentów niezbędne jest leczenie wielospecjalistyczne w ośrodku referencyjnym.

Jest to praca przeglądowa przedstawiająca najnowsze doniesienia dotyczące zastosowania immunoterapii w leczeniu chorych na mięsaki. Wprowadzenie do praktyki klinicznej immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych radykalnie zmieniło leczenie i rokowanie pacjentów z chorobą nowotworową. Leczenie to jest również szeroko badane u pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanych mięsaków, u których ograniczona jest liczba skutecznych terapii. Obecnie dane o skuteczności immunoterapii w mięsakach są bardzo ograniczone, zaś wyniki nieporównywalne w stosunku do innych nowotworów złośliwych, takich jak rak płuca lub czerniaki. W niektórych rzadkich podtypach, takich jak ASPS, immunoterapia wykazała jednak wyjątkową skuteczność i powinna być standardowym elementem terapii. Jest to zagadnienie, które niewątpliwie wymaga dalszych badań w celu optymalizacji leczenia tej bardzo heterogenicznej grupy chorych, jaką są pacjenci z rozpoznaniem mięsaków tkanek miękkich.

- 10. Mariuk-Jarema A., Kosela-Paterczyk H., Rogala P., Klimczak A., Wągradzki M., Maksymiuk B., Rutkowski P.:** A durable complete response to immunotherapy in a patient with metastatic alveolar soft part sarcoma, w: *Tumori*, vol. 106, nr 6, 2020, NP9-NP13, DOI:10.1177/0300891620928133

IF: 2,098 MEiN: 40

Immunoterapia w mięsakach tkanek miękkich ma nadal ograniczoną rolę. Wyjątkiem jest rzadki podtyp, jakim jest ASPS. W publikacji przedstawiamy przypadek młodego mężczyzny leczonego z powodu rozsiewu ASPS do mózgu i płuc. Po progresji w wyniku leczenia pierwszej linii sunitynibem rozpoczął on immunoterapię przeciwciałem anty-PD-1. Kontrolne badania obrazowe pokazywały stabilizację choroby nowotworowej, ale co ciekawe, pacjent przeżył chirurgiczną resekcję zmian przerzutowych, w których nie znaleziono żywego utkania nowotworowego, a jedynie nacieki zapalne/limfocytarne. Pacjent pozostaje w długotrwałej całkowitej remisji choroby. Przypadek tego pacjenta potwierdza skuteczność immunoterapii ASPS i jest jednym z niewielu dotąd opisanych przypadków klinicznych z dostępną oceną histopatologiczną tkanki po leczeniu, wykazującą całkowitą patomorfologiczną odpowiedź na leczenie.

11. Kozak K., Teterycz P., Świtaj T., **Kosela-Paterczyk H.**, Falkowski S., Morysiński T., Bartnik E., Czarnecka A., Wągorzki M., Ługowska I., Rutkowski P.: The Long Term Outcomes of Intensive Combined Therapy of Adult Patients with Localised Synovial Sarcoma, w: *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, nr 10, 2020, ss. 1-12, DOI:10.3390/jcm9103129

IF: 4,242 **MEiN:** 140

Mięsak maziówkowy jest złośliwym nowotworem mezenchymalnym o wysokim stopniu złośliwości. Stanowi on 5–9% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. Mięsak maziówkowy jest zazwyczaj diagnozowany u nastolatków i młodych dorosłych³⁵. Mięsak maziówkowy jest uważany za podtyp mięsaka stosunkowo wrażliwego na chemioterapię. W przeglądzie piętnastu przeprowadzonych przez EORTC badań pierwszej linii leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich stwierdzono, że pacjenci z rozpoznaniem mięsaka maziówkowego (n = 313) mieli dłuższy czas przeżycia bez progresji (mediana 6,3 vs. 3,7 miesiąca), lepszy OS (mediana 15 vs. 11,7 miesiąca) i wyższy wskaźnik odpowiedzi (27,8% vs. 18,8%) w porównaniu do chorych z innymi podtypami mięsaków tkanek miękkich³⁶.

Celem pracy była analiza wyników leczenia pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych mięsaków maziówkowych leczonych zgodnie z jednolitym protokołem terapii skojarzonej neo- i adjuwantowej. Do badania włączono 171 pacjentów w II/III stopniu zaawansowania choroby, leczonych w latach 1997-2014. Chemioterapia składała się z 6 cykli chemioterapii. Z wyjątkiem pacjentów, którzy przeszli amputację, wszyscy pacjenci otrzymali neoadjuwantową radioterapię. Mediana wieku wyniosła 33 lata (zakres 17–69). U 70% pacjentów stwierdzono guzy o wielkości powyżej 5 cm. 5-letnie przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez nawrotów miejscowych (LRFS) i przeżycie bez przerzutów (MFS) stwierdzono odpowiednio u 75%, 80% i 60% pacjentów. Z gorszym OS wiązały się w wieloczynnikowej regresji Coxa: wiek > 35 lat, płeć męska, większy rozmiar guza i histologia inna niż jednofazowa. Podsumowując, u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zlokalizowanych mięsaków maziówkowych długotrwałe przeżycie w znacznej części przypadków można osiągnąć stosując intensywną terapię skojarzoną. Analiza wieloczynnikowa zidentyfikowała wiek, płeć, stadium choroby i podtyp histologiczny jako niezależne czynniki prognostyczne OS.

12. Rutkowski P., Ziętek M., Cybulska-Stopa B., Streb J., Głuszek S., Jankowski M., Łopacka-Szatan K., Las-Jankowska M., Hudziec P., Klimczak A., Olesiński T., Świtaj 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, w: *EJSO European Journal of Surgical Oncology*, Elsevier, vol. 47, nr 5, 2021, ss. 1191- 1195, DOI:10.1016/j.ejso.2020.08.004
IF: 4,424 MEiN: 100

Ponieważ pooperacyjny nawrót nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) umiarkowanego i wysokiego ryzyka jest powszechną sytuacją kliniczną, dlatego pojawił się pomysł leczenia uzupełniającego imatynibem po pierwotnej operacji, aby zapobiec lub opóźnić nawrót choroby i wydłużyć przeżycie pacjentów. W 2008 roku imatynib został zarejestrowany do stosowania w leczeniu uzupełniającym u pacjentów po resekcji pierwotnego GIST ze znacznym ryzykiem nawrotu. Podstawą decyzji były opublikowane wyniki badań klinicznych wykazujących istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu z poprawą przeżycia roku bez nawrotów (RFS) u osób leczonych adjuwantowym imatynibem w porównaniu z placebo (98% vs 83%)³⁷. W 2011 r. przedstawiono dane z badania SSGXVIII/AIO, porównujące skutki 12 i 36 miesięcy leczenia adjuwantowego imatynibem po resekcji GIST z wysokim ryzykiem nawrotu, dowodzące istotnej poprawy w ramieniu 36 miesięcy w porównaniu z ramieniem 12 miesięcy, zarówno w przeżyciach bez nawrotów, jak i w przeżyciach całkowitych³⁸. Najnowsze dane z 2020 r. potwierdzają trwały efekt adjuwantowego imatynibu (10-letni RFS wynosił 52,5% w grupie 36-miesięcznej w porównaniu do 41,8% w grupie 12-miesięcznej, a 10-letnie przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 79,0% i 65,3%)³⁹.

Skąpe są dane pochodzące z codziennej praktyki poza badaniami klinicznymi, dotyczące uzupełniającej terapii imatynibem w pierwotnym GIST wysokiego ryzyka. W naszej pracy przeanalizowaliśmy dane 107 pacjentów chorych na GIST po resekcji, leczonych uzupełniającym imatynibem (przez planowane 3 lata z początkową dawką 400 mg na dobę, rozpoczętą nie później niż 4 miesiące po operacji) w 6 ośrodkach onkologicznych w latach 2013 - 2018. Wszyscy pacjenci musieli mieć wysokie ryzyko nawrotu (co najmniej 50% zgodnie z kryteriami NCCN/AFIP), oraz znany status mutacyjny, aby wykluczyć z leczenia mutacje PDGFRA D842V i przypadki typu dzikiego KIT/PDGFRA. Mediana czasu obserwacji wyniosła 27 miesięcy. Najczęstszą lokalizacją pierwotną GIST był jelito cienkie

(63 pacjentów; 59%), a następnie żołądek (40 pacjentów; 37%). Większość przypadków GIST zawierała mutacje KIT w eksonie 11 (88 przypadków, 82%), 11 przypadków miało mutacje KIT w eksonie 9 (10%), 8 miało inne mutacje KIT/PDGFRα potencjalnie wrażliwe na imatynib. Czterdziestu pacjentów (37%) zakończyło 3-letnią terapię uzupełniającą imatynibem zgodnie z planem, 48 (45%) nadal kontynuuje terapię, 5 (4,5%) pacjentów zakończyło terapię uzupełniającą przedwcześnie z powodu toksyczności, 6 (6%) z powodu progresji choroby leczenia i 8 (7,5%) z innych powodów. Nawrót choroby wykryto u 19 pacjentów, z czego w 5 przypadkach u mutantów KIT w eksonie 9 (45%) i 14 przypadków u pacjentów z mutacjami w eksonie 11 KIT (11%) [$p < 0,01$]. Szacowany 4-letni wskaźnik przeżycia bez nawrotu (RFS) wynosi 78%. Podsumowując, wczesne wyniki leczenia adjuwantowego imatynibem w rutynowej praktyce poza badaniami klinicznymi u pacjentów z GIST z powodu mutacji wysokiego ryzyka potwierdzają wysoką skuteczność tej terapii z lepszą tolerancją niż w badaniach klinicznych. W grupie pacjentów z nawrotem choroby stwierdziliśmy nadreprezentację mutantów KIT eksonu 9 i pękniętych w trakcie zabiegu operacyjnego guzów.

13. Sobczuk P., Agnieszczak I., Grycuk W., Czarnecka A., Świtaj T., Kosela-Paterczyk H., Morysiński T., Zdzienicki M., Rutkowski P.: What is the best front-line approach in patients with desmoid fibromatosis? – A retrospective analysis from a reference center, w: *EJSO European Journal of Surgical Oncology*, Elsevier, vol. 47, nr 10, 2021, ss. 2602-2608, DOI:10.1016/j.ejso.2021.05.002

IF: 4,424 MEiN: 100

Nasze badanie miało na celu ocenę rzeczywistych wyników leczenia fibromatozy. Fibromatoza jest rzadkim, łagodnym nowotworem, który dotyka rocznie 5 do 6 przypadków na milion osób; jednak częstość występowania choroby może być niedoszacowana ze względu na jej powolny rozwój⁴⁰. Ze względu na miejscową agresywność i brak ryzyka przerzutów, przez wiele lat standardem postępowania było radykalne wycięcie zmiany⁴¹. Jednakże, mimo radykalnego leczenia miejscowego u wielu pacjentów dochodzi do wznowy miejscowej lub do rozsięgu lokoregionalnego. Radykalny zabieg chirurgiczny lub radioterapia może również powodować znaczne upośledzenie czynnościowe i objawy kliniczne, takie jak ból lub ograniczenia ruchomości stawów, głównie w przypadku trudnej anatomicznie lokalizacji fibromatozy⁴⁰. Wraz z lepszym zrozumieniem naturalnego przebiegu choroby i wraz z pierwszymi doniesieniami klinicznymi opisującymi spontaniczne

regresje guza, paradygmat leczenia zmienił się na korzyść podejścia bardziej zachowawczego. W 2008 r. ukazała się praca⁴¹ pokazująca, że nawet u dwóch trzecich pacjentów wzrost guza może zatrzymać się mimo polityki „obserwuj i czekaj”, która stała się obecnie standardowym postępowaniem w większości nowo rozpoznanych przypadków⁴².

Do naszego retrospektywnego badania włączono pacjentów leczonych w latach od 1999 do 2018. Analizie poddano 363 pacjentów (254 kobiety, 109 mężczyzn). Resekcję chirurgiczną przeszło 195 pacjentów (53,7%) , zaś 139 osób (38,3%) poddano obserwacji z lub bez jednoczesnego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) w pierwszej linii. Nawrót/progresja choroby wystąpiła u 43,2% pacjentów leczonych operacyjnie i 42,6% w grupie obserwacji i oczekiwania, co skutkuje 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) wynoszącym odpowiednio 60% i 55%. Nie było różnicy w czasie przeżycia wolnego od nawrotu między obiema grupami (HR1,28, 95%CI 0,91-1,79). Gorsze rokowanie zaobserwowano u pacjentów, u których przeprowadzono operacje bez uprzedniej biopsji i z lokalizacją guza poza powłokami jamy brzusznej. Podsumowując, wyniki leczenia fibromatozy w naszym ośrodku wykazały, że podejście „obserwuj i czekaj” ± NLPZ ma podobną skuteczność, jak pierwotna operacja i pozwala uniknąć niepotrzebnych zabiegów chirurgicznych u około połowy pacjentów, głównie w przypadku guzów umiejscowionych w niekorzystnych lokalizacjach, takich jak kończyny.

14. Spalek M., Kosela-Paterczyk H., Borkowska A., Wągorzki M., Szumera-Ciećkiewicz A., Czarnecka A., Castaneda-Wysocka P., Kalinowska I., Poleszczuk J., Dąbrowska-Szewczyk E., Cieszanowski A., Rutkowski P.: Combined preoperative hypofractionated radiotherapy with doxorubicin-ifosfamide chemotherapy in marginally resectable soft tissue sarcomas: results of a phase II clinical trial, w: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 110, nr 4, 2021, ss. 1053-1063, DOI:10.1016/j.ijrobp.2021.02.019

IF: 7,038 MEiN: 140

Praca opisuje wyniki badania klinicznego fazy II, które miało miejsce w naszej Klinice i w którego projekcie i przeprowadzeniu brałam istotny udział.

Leczenie miejscowo zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich o wysokim stopniu zaawansowania pozostaje wyzwaniem. W tej grupie pacjentów standardem postępowania jest

chirurgia oszczędzająca kończynę w połączeniu z radioterapią okołoperacyjną (RT)¹. Szczególnie problematyczne jest leczenie podgrupy pacjentów z miejscowo zaawansowanymi guzami marginalnie resekcyjnymi lub nieoperacyjnymi. U tych pacjentów często stwierdza się agresywne podtypy mięsaków i słaby stan sprawności, spowodowany takimi objawami związanymi z masywnym guzem, jak owrzodzenie, krwawienie, ból, zmęczenie i kacheksja nowotworowa. Jednak natychmiastowy zabieg chirurgiczny jest ograniczony przez wysokie ryzyko resekcji z mikroskopowo lub makroskopowo dodatnimi marginesami lub przewidywalnymi niekorzystnymi wynikami czynnościowymi. Resekcja z mikroskopijnie ujemnymi marginesami (R0) w MTM jest skorelowana z lepszą kontrolą miejscową i przeżyciem specyficznym dla choroby, niezależnie od szerokości marginesu.

Oczekuje się, że chemioterapia przedoperacyjna wyeliminuje mikroprzerzuty i poprawi przeżycie u pacjentów z rozpoznaniem mięsaków o wysokim ryzyku nawrotu odległego. Wytyczne międzynarodowe i krajowe zalecają rozważenie chemioterapii przedoperacyjnej u pacjentów wysokiego ryzyka; zwłaszcza u osób z guzami potencjalnie resekcyjnymi, u których z racji wymaganej rozległości zabiegu operacyjnego przewidywane jest pogorszenie czynności kończyny lub w przypadkach guzów nieresekcyjnych^{1,43}. Podgrupa pacjentów z guzami marginalnie resekcyjnymi charakteryzuje się najwyższym ryzykiem nawrotu odległego i najprawdopodobniej czerpie maksymalne korzyści z leczenia systemowego.⁴⁴ Badanie eksperckie przeprowadzone przez EORTC wykazało, że w 11 z 12 badanych ośrodków leczenia mięsaków rozważa się chemioterapię przedoperacyjną w przypadku marginalnie resekcyjnych guzów⁴⁵. Ponadto wykazano, że chemioterapia przedoperacyjna sprzyja rozwojowi pseudotorebki guza i zmniejsza liczbę komórek mięsaka wewnątrz i poza pseudotorebką, co może bezpośrednio przekładać się na marginesy resekcji

46

Przeprowadziliśmy jednoramienne prospektywne badanie kliniczne. Leczenie łączyło 1 cykl chemioterapii doksorubicyną plus ifosfamid (AI) z następną radioterapią 5 × 5 Gy w ciągu 1 tygodnia, a następnie 2 cykle AI i zabiegiem chirurgicznym. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena liczby pacjentów, u których wykonano resekcję en bloc R0.

Czterdziestu sześciu pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania. U trzech pacjentów w momencie włączenia do protokołu stwierdzono resekcyjne przerzuty do płuc. Czterdzieści dwie osoby otrzymały leczenie zaplanowane według protokołu. U dwóch pacjentów leczenie zostało przedwcześnie przerwane z powodu toksyczności chemioterapii. Jeden pacjent zmarł z powodu wstrząsu septycznego z powodu silnej supresji szpiku kostnego

po drugim cyklu AI; drugi zgon nie był związany z leczeniem. Trzech pacjentów zostało poddanych amputacji. U 72% pacjentów uzyskaliśmy resekcje en bloc R0. Toksyczność chemioterapii wymagająca zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia wystąpiła u 15 pacjentów. Powikłania rany wystąpiły u 18 pacjentów, ale były ciężkie tylko u 6 pacjentów. Podsumowując, przedoperacyjna chemioterapia w połączeniu z radioterapią 5×5 Gy jest obiecującą metodą leczenia marginalnie resekcyjnych mięsaków tkanek miękkich. Protokół ten umożliwia wysoki współczynnik operacji R0 oszczędzających kończynę. Konieczna jest dalsza ocena tej strategii.

15. Jagodzińska-Mucha P., Raciborska A., **Kosela-Paterczyk H.**, Kozak K., Bilśka K., Świtaj T., Falkowski S., Dawidowska A., Rutkowski P., Ługowska I.: Age as a Prognostic Factor in Patients with Ewing Sarcoma—The Polish Sarcoma Group Experience, w: Journal of Clinical Medicine, vol. 10, nr 16, 2021, ss. 1-12, DOI:10.3390/jcm10163627

IF: 4,242 MEiN: 140

W leczeniu osób dorosłych chorych na mięsaka Ewinga warto wziąć pod uwagę, że mniej niż 5 procent przypadków mięsaka Ewinga występuje u osób dorosłych w wieku powyżej 40 lat. Brak jest wyników badań klinicznych dedykowanych leczeniu osób dorosłych; zaś zdecydowana większość opublikowanych badań wykluczyła osoby starsze. Jednakże retrospektywne analizy pochodzące z renomowanych ośrodków zajmujących się leczeniem chorych na mięsaki wskazują, że jeśli u pacjentów dorosłych stosowane są współczesne schematy intensywnej wielolekowej chemioterapii to wyniki wydają się być podobne do tych uzyskiwanych w populacji pediatrycznej^{47,48}.

Nasze retrospektywne badanie miało na celu analizę czynników prognostycznych i wyników leczenia w różnych grupach wiekowych pacjentów. Przeanalizowano wyniki leczenia 569 pacjentów z rozpoznaniem mięsaka Ewinga leczonych w latach 1998-2018 w dwóch ośrodkach referencyjnych. Pacjentów podzielono na cztery grupy wiekowe (≤ 10 lat; 11-18 lat; 19-25 i > 25). W każdej grupie oceniano wyniki leczenia i czynniki prognostyczne. Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 56%. W podgrupach wiekowych: ≤ 10 lat, 11-18 lat, 19-25 lat i > 25 lat wskaźniki 5-letniego OS wynosiły odpowiednio 75%, 58%, 41% i 52%. W grupie ≤ 10 lat dominowały korzystne czynniki rokownicze: płeć żeńska ($p < 0,024$), lokalizacja nieosiowa ($p < 0,005$), schemat VIDE ($p < 0,001$) oraz zabieg

chirurgiczny jako leczenie miejscowe ($p < 0,001$). W analizie wieloczynnikowej mężczyźni ($HR = 1,53$), lokalizacja osiowa ($HR = 1,46$), stan M1 w chwili zgłoszenia ($HR = 2,64$) i wiek > 10 lat ($HR = 2,29$) wiązały się z krótszym OS. Podsumowując, w naszej grupie wyniki leczenia są znacznie lepsze u dzieci w wieku ≤ 10 lat; wyzwaniem jest zapewnienie terapii dla nastolatków i młodych dorosłych. Diagnostyka i leczenie pacjentów z rozpoznaniem mięsaka Ewinga musi odbywać się w ośrodkach referencyjnych.

b) Oprócz prac badawczych związanych chorymi na mięsaki tkanek miękkich i kości prowadzi również badania związane z leczeniem chorych na nowotwory złośliwe skóry, czego wynikiem są między innymi następujące publikacje.

Podręczniki i rozdziały w książkach

1. **Kosela-Paterczyk H.**, Rutkowski P.: Kobimetynib, Biblioteka Czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej, vol. 14, 2016, VM Media VM Group, ISBN 9788375999662, 20 s.
2. **Kosela-Paterczyk H.**, Rutkowski P.: Kobimetynib, w: Biblioteka Chirurga Onkologa. Tom 7 Nowe terapie w czerniakach / Rutkowski Piotr (red.), 2017, VIA MEDICA, ISBN 9788365672155, ss. 165- 182
3. **Kosela-Paterczyk H.**, Rutkowski P.: Czerniak, w: Hipertensjoonkologia. Naciśnienie tętnicze w chorobie nowotworowej / Filipiak Krzysztof, Szymański Filip, Szmidt S. (red.), 2018, Via medica, ISBN 9788366145214, ss. 362-368
4. Rutkowski P., **Kosela-Paterczyk H.**: Czerniak w ciąży, w: Zarys ginekologii onkologicznej / Markowska Janina, Mądry Radosław (red.), vol. II, 2018, Termedia, ISBN 978-83-7988-253-3, ss. 719-726
5. Świtaj T., **Kosela-Paterczyk H.**, Rutkowski P.: Leczenie systemowe zaawansowanych czerniaków, w: Biblioteka Chirurga Onkologa, Tom 12 Dermatochirurgia / Rutkowski Piotr, Owczarek Witold (red.), 2018, VIA MEDICA, ISBN 978-83-66145-32-0, ss. 83-93
6. **Kosela-Paterczyk H.**: Immunoterapia - działania niepożądane, w: Stosowanie kortykosteroidów podczas przeciwnowotworowej immunoterapii / Płuzański Adam, Krzakowski Maciej, Rutkowski Piotr (red.), 2020, Via Medica, ISBN 9788366524132, ss. 15-31

7. Spalek M., Borkowska A., **Kosela-Paterczyk H.**: Wielospecjalistyczne leczenie przerzutów czerniaka do mózgowia, w: Czerniak. Współczesne podejście 2 / Rutkowski Piotr (red.), W gabinecie lekarza specjalisty. Onkologia, nr 2(10), 2021, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, ISBN 9788320062922, ss. 57-75
8. **Kosela-Paterczyk H.**, Rutkowski P.: Vemurafenib and Cobimetinib, w: New Therapies in Advanced Cutaneous Malignancies / Rutkowski Piotr, Mandalà Mario (red.), 2021, Springer International Publishing, ISBN 978-3-030-64008-8, ss. 149-165, DOI:10.1007/978-3-030-64009-5_6
9. Rutkowski P., **Kosela-Paterczyk H.**: Czerniak w ciąży, w: Zarys ginekologii onkologicznej. Tom 2. / Markowska Janina, Mądry Radosław (red.), 2021, Termedia, ISBN 978-83-7988-358-1, ss. 731-738

Publikacje naukowe

1. Gos A., Jurkowska M., Akkooi A., Robert C., **Kosela-Paterczyk H.**, Koljenović S., Kamsukom N., Michej W., Jeziorski A., Pluta P., Verhoef C., Siedlecki J., Eggermont A., Rutkowski P.: Molecular characterization and patient outcome of melanoma nodal metastases and an unknown primary site, w: Annals of Surgical Oncology, vol. 21, nr 13, 2014, ss. 4317-4323, DOI:10.1245/s10434-014-3799

IF: 3,930 MEiN: 40

Celem tego wieloośrodkowego badania była ocena częstości i rodzaju onkogennych mutacji *BRAF/NRAS/KIT* w czerniaku o nieznanym ognisku pierwotnym z klinicznie wykrytymi przerzutami do węzłów chłonnych w odniesieniu do cech kliniczno-patologicznych i rokowania. Czerniak o nieznanym ognisku pierwotnym nie jest do końca poznaną jednostką chorobową. Najczęstszą pierwszą manifestacją kliniczną są przerzuty do węzłów chłonnych⁴⁹.

Przeanalizowaliśmy serię 103 pacjentów z rozpoznaniem czerniaka o nieznanym ognisku pierwotnym (okres: 1992–2010) po terapeutycznej limfadenektomii (LND): 40 pachowych, 47 pachwinowych, 16 szyjnych. Żaden nie był leczony inhibitorami BRAF. Przeprowadziliśmy molekularną charakterystykę statusu mutacji *BRAF/NRAS/KIT* w przerzutach do węzłów chłonnych za pomocą bezpośredniego sekwencjonowania odpowiednich sekwencji kodujących. Mediana czasu obserwacji wyniosła 53 miesiące. Mutacje *BRAF* wykryto w 55 przypadkach (53%) (51 V600E, 93%; 4 inne, 7%), a wzajemnie

wykluczające się mutacje NRAS stwierdzono w 14 przypadkach (14%) (7 p.Q61R, 4 p.Q61K, 2 p.Q61H, 1 p.Q13R). Nie wykryliśmy żadnych mutacji w KIT. 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wyniosło 34%; mediana wyniosła 24 miesiące. Nie znaleźliśmy istotnej korelacji między statusem mutacji (*BRAF/NRAS*) i OS; jednak dla czerniaków z mutacją *BRAF* lub *NRAS* obserwowaliśmy istotnie krótsze przeżycie wolne od choroby (DFS) w porównaniu z pacjentami z czerniakiem typu dzikiego ($p = .04$; 5-letni DFS, odpowiednio 18 vs 19 vs 31%). Najważniejszym czynnikiem wpływającym na OS była liczba przerzutowych węzłów chłonnych >1 ($p = 0,03$). Podsumowując, nasze duże badanie dotyczące charakterystyki molekularnej czerniaków o nieznanym ognisku pierwotnym z przerzutami do węzłów chłonnych wykazało, że mają one cechy molekularne podobne do sporadycznych czerniaków powstałych w skórze nie przewlekłe uszkodzonej przez słońce. Status mutacji *BRAF/NRAS* miał negatywny wpływ na DFS w tej grupie pacjentów. Obserwacje te mogą mieć potencjalny wpływ na terapię celowaną molekularnie w tej grupie chorych.

2. **Kosela-Paterczyk H.**, Rutkowski P.: Nivolumab - perspectives in cancer treatment, w: *Oncology in Clinical Practice*, vol. 12, nr 2, 2016, ss. 52-62

MEiN: 7

Artykuł jest pracą przeglądową przedstawiającą rezultaty ważniejszych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem niwolumabu w rozpoznaniu raka nerki, raka płuca i przede wszystkim czerniaka. Celem było także wskazanie kierunku przyszłych badań nad tym lekiem.

Ostatnie lata okazały się przełomowe dla rozwoju immunoterapii nowotworów, co doprowadziło do rejestracji szeregu cząstek do leczenia onkologicznego. Jedną z nich jest niwolumab (nazwa handlowa Opdivo), w pełni humanizowane przeciwciało monoklonalne, swoiście wiążące się z receptorem programowanej śmierci komórki (*programmed cell death protein-1* PD-1), blokujące jego funkcje.

3. Teterycz P., Jagodzińska-Mucha P., Cybulska-Stopa B., Mariuk-Jarema A., Kozak K., **Kosela-Paterczyk H.**, Czarnecka A., 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, w: *Melanoma Research*, vol. 28, nr 5, 2018, ss. 435-441, DOI:10.1097/CMR.0000000000000461

IF: 2,381 MEiN: 25

Celem pracy była ocena praktycznej wartości wskaźnika stosunku neutrofili do limfocytów (NLR) u chorych na czerniaka z mutacją *BRAF*, leczonych skojarzeniem inhibitorów BRAF i MEK (BRAFi/MEKi). Wykazano, że NLR ma znaczenie rokownicze w przypadku kilku litych nowotworów złośliwych. Istnieją ograniczone dane dotyczące jego wartości w przypadku nowatorskich terapii u pacjentów z rozpoznaniem czerniaka.

Do badania włączono 215 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, którzy przeszli leczenie BRAFi/MEKi od października 2015 r. do czerwca 2017 r. Wyjściowe NLR i inne markery stanu zapalnego pochodzące z morfologii krwi zbadano pod kątem związku z całkowitym i wolnym od progresji przeżyciem w analizach jednoczynnikowych i wieloczynnikowych. NLR w trakcie leczenia oceniano również pod kątem związku z tymi wynikami przy użyciu 'zależnego od czasu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa'. Opracowano również model prognostyczny oparty na poziomach NLR i dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Pacjenci z wartościami NLR większymi niż cztery mieli gorsze przeżycie wolne od progresji ($P < 0,001$, 1-roczone wskaźniki 51,6 vs 26,7%) i przeżycie całkowite ($P < 0,001$ 1-roczone wskaźniki 77,3 vs 53,1%). W analizie wieloczynnikowej, skorygowanej o poziom LDH, za statystycznie istotne uznano: miejsca przerzutów i wiek, początkowy wskaźnik NLR oraz opóźnienie rozpoczęcia MEKi (współczynnik ryzyka: 1,81; 95% przedział ufności: 1,16-2,85; $p = 0,009$ i współczynnik ryzyka: 2,06; 95 % przedział ufności: odpowiednio 1,24-3,44, $p < 0,005$). W modelu opartym na NLR i LDH, roczne wskaźniki przeżycia wynosiły odpowiednio 57, 40 i 23%, jeśli żaden, jeden lub oba czynniki były podwyższone. Podsumowując, nasze wyniki pokazują przydatność NLR i modelu predykcyjnego opartego na kombinacji NLR i LDH jako markerów prognostycznych podczas leczenia BRAFi/MEKi. Nasze dane z codziennej praktyki klinicznej potwierdzają wykazaną w badaniach klinicznych skuteczność terapii BRAFi/MEKi.

4. Dudzisz-Śledź M., Kosela-Paterczyk H., Kozak K., Rogala P., Świtaj T., Falkowski S., Rutkowski P.: The use of vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma based on case reports, w: *Oncology in Clinical Practice*, vol. 14, nr 2, 2018, ss. 104-109, DOI:10.5603/OCP.2018.0009

W pracy przedstawiamy i omawiamy przypadek raka podstawnocomórkowego z przerzutami oraz przypadek pacjentki leczonej z powodu miejscowo zaawansowanej choroby niekwalifikującej się do operacji i radioterapii. Przedstawione tu przypadki potwierdzają, że leczenie wismodegibem, dostępne obecnie w ramach programu lekowego NFZ, zapewnia obiektywną odpowiedź, poprawę jakości życia i prawdopodobnie wydłużenie przeżycia. Rak podstawnocomórkowy jest najczęstszym rakiem skóry, zwykle zlokalizowanym na skórze twarzy i szyi. Miejscowo zaawansowany rak rozpoznawany jest u około 5–10% pacjentów, a przerzuty w 0,0028 do 0,55% przypadków. Podstawowym leczeniem choroby miejscowo zaawansowanej jest radykalny zabieg operacyjny, a w przypadkach nieoperacyjnych — radioterapia⁵⁰. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia miejscowego oraz z chorobą przerzutową stosuje się terapie systemowe, w tym właśnie inhibitor szlaku hedgehog — wismodegib⁵¹.

5. Teterycz P., Ługowska I., **Kosela-Paterczyk H.**, Rutkowski P.: Comparison of seventh and eighth edition of AJCC staging system in melanomas at locoregional stage, w: *World Journal of Surgical Oncology*, vol. 17, nr 1, 2019, ss. 1-7, DOI:10.1186/s12957-019-1669-6

IF: 1,963 MEiN: 70

Ósma edycja systemu stopniowania American Joint Committee on Cancer (AJCC) obowiązuje od stycznia 2018 r.⁵². W stosunku do poprzedniej edycji wprowadzono kilka istotnych zmian w klasyfikacji czerniaka, szczególnie o miejscowym zaawansowaniu, lub zaawansowaniu lokoregionalnym. Celem naszej pracy była weryfikacja nowej klasyfikacji na niezależnej grupie pacjentów. W tym retrospektywnym badaniu uwzględniliśmy 2474 pacjentów z rozpoznaniem czerniaka skóry o zaawansowaniu miejscowym lub lokoregionalnym. Pacjenci byli leczeni chirurgicznie w latach 1998-2014. Przeżycie specyficzne dla czerniaka i przeżycie całkowite obliczono dla każdego stadium według TNM7 i TNM8 przy użyciu estymatora Kaplana-Meiera. Wskaźniki przeżycia swoistego dla czerniaka u naszych pacjentów były podobne do tych z oryginalnej kohorty użytej do stworzenia klasyfikacji TNM8, z wyjątkiem stadium IIIC (5-letnie przeżycie swoiste dla czerniaka 44,6% vs 51,8%, odpowiednio dla TNM7 vs TNM8). Podsumowując, nasze badanie zatwierdziło w niezależnej kohorcie ósmą edycję systemu oceny stopnia

zaawansowania czerniaka TNM jako realnego narzędzia w prognozowaniu długoterminowego przeżycia pacjentów. Nowy system TNM 8 przyniósł istotne ulepszenia w ocenie rokowniczej pacjentów chorych na czerniaka. Ewentualnych modyfikacji może wymagać ocena chorych ze zmianami satelitarnymi/rozszewem in-transit.

6. Rutkowski P., Wysocki P., Nasierowska-Guttmejer A., Jeziorski A., Wysocki W., Kalinka-Warzocho E., Świtaj T., Kozak K., Kamińska-Winciorek G., Czarnecka A., **Kosela-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 melanoma, w: *Oncology in Clinical Practice*, vol. 16, nr 4, 2020, ss. 163-182, DOI:10.5603/OCP.2020.0021

MEiN: 100

Praca jest artykułem pogładowym, przedstawiającym w sposób całościowy aktualne wytyczne dotyczące leczenia chorych na czerniaki. W publikacji przedstawiono najnowsze schematy dotyczące diagnostyki chorych na czerniaki, leczenia chirurgicznego, radioterapeutycznego oraz systemowego. Przedstawiony jest schemat obserwacji chorych po leczeniu. Uwzględniono również najnowsze klasyfikacje histopatologiczne oraz TNM.

7. Rutkowski P., Owczarek W., Nejc D., Jeziorski A., Wysocki W., Słowińska M., Dudzisz-Śledź M., Wiśniewski P., **Kosela-Paterczyk H.**, Kiprian D., Świtaj T., Zdzenicki M., Maciejczyk A., Rudnicka L.: Skin carcinomas, w: *Oncology in Clinical Practice*, vol. 16, nr 4, 2020, ss. 143-162, DOI:10.5603/OCP.2020.0018

MEiN: 100

Praca jest artykułem pogładowym, przedstawiającym w sposób całościowy aktualne wytyczne dotyczące leczenia chorych na nowotwory złośliwe skóry inne niż czerniaki. W publikacji przedstawiono najnowsze schematy dotyczące diagnostyki chorych, leczenia chirurgicznego, radioterapeutycznego oraz systemowego, gdzie w ostatnich latach doszło do wielu przełomowych rejestracji nowych terapii.

8. Kowalik A., Jurkowska M., Mierzejewska E., Ługowska I., Gos A., Szumera-Ciećkiewicz A., Zięba S., **Kosela-Paterczyk H.**, van der Oord J., Dębiec-Rychter M., Szamotulska K., Siedlecki J., Rutkowski P.: The prognostic role of BRAF and WNT

pathways activation in kinase inhibitors-naïve clinical stage III cutaneous melanoma, w: *Melanoma Research*, vol. 30, nr 4, 2020, ss. 348-357, DOI:10.1097/CMR.0000000000000658

IF: 3,599 MEiN: 100

Celem pracy było lepsze poznanie genomu czerniaka w stopniu zaawansowania III, czyli w rozsiewie do regionalnych węzłów chłonnych, gdzie wyniki leczenia w tej grupie chorych nadal nie są zadowalające. W szczególności brak jest spersonalizowanego leczenia u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania ze względu na niewystarczające klasyczne markery patologiczne do prognozowania powolnego lub agresywnego przebiegu choroby. Przeprowadzono profilowanie mutacyjne 50 genów wpływających na szlaki karcynogenezy u losowo wybranych 93 pacjentów w III stopniu zaawansowania nieleczonych inhibitorami kinaz. Zmiany genomowe stwierdzono w 27 z 50 badanych genów, a co najmniej jeden wariant patogenny wykryto w 77 z 93 przypadków (82,7%). Negatywny wpływ na przeżywalność miała obecność mutacji somatycznych w *AKT1*, *ATM*, *CDH1* i *SMARCB1*, podczas gdy status *BRAF*⁺ w populacji w III stopniu zaawansowania korelował z dłuższą medianą przeżycia całkowitego. Zmiany genomowe w szlaku WNT korelowały z zajęciem pozawęzłowej tkanki tłuszczowej ($P = 0,027$) i większą liczbą przerzutowych węzłów chłonnych ($P = 0,045$). W zakresie przeżycia analityczny model Coxa potwierdził gorsze rokowanie u pacjentów z mutacją w szlaku WNT [współczynnik ryzyka (HR) = 2,9, $P = 0,017$] i lepsze rokowanie u pacjentów z mutacjami w szlaku BRAF (HR = 0,5, $p \leq 0,004$). Zmiana szlaku WNT/ β -katenina była związana z bardziej zaawansowaną/agresywną chorobą. Z tej perspektywy koncepcja blokowania aktywności szlaku WNT w wybranych przypadkach wydaje się obiecująca i komplementarna do opcji terapeutycznej hamowania BRAF na przyszłość.

9. Kozak K., Kowalik A., Gos A., Wasag B., Ługowska I., Jurkowska M., Krawczynska N., **Kosela-Paterczyk H.**, Świtaj T., Teterycz P., Klimczak A., Siedlecki J., Chłopek M., Kalisz J., Limon J., Rutkowski P.: Cell-free DNA BRAF V600E measurements during BRAF inhibitor therapy of metastatic melanoma: long-term analysis, w: *Tumori*, vol. 106, nr 3, 2020, ss. 241-248, DOI:10.1177/0300891619900928

IF: 2.098 MEiN: 40

W badaniu tym oceniliśmy status mutacji *BRAF V600E* w krążącym DNA guza (cfDNA) wyizolowanym z osocza pacjentów z rozpoznaniem czerniaka w stadium rozsiewu z leczonych inhibitorem BRAF wemurafenibem, zebranych w różnych punktach czasowych podczas terapii. Celem była ocena czułości i swoistości ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy i kropłowej reakcji łańcuchowej polimerazy cyfrowej (ddPCR- droplet digital polymerase chain reaction) oraz korelacja między poziomem cfDNA p.V600E w osoczu a odległym wynikiem klinicznym. cfDNA u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF (n = 62) analizowano na początku leczenia oraz po 4-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia wemurafenibem. Mutacje *BRAF* oceniano przy użyciu DNA pochodzącego z tkanki nowotworowej i krążącego cfDNA z próbek osocza. Oznaczenie ilościowe *BRAF V600E* przeprowadzono w cfDNA przy użyciu ddPCR. cfDNA V600E wykryto w osoczu 48/62 (77%) pacjentów na początku leczenia oraz u 18/62 (29%) pacjentów po 4-8 tygodniach leczenia. Pacjenci z dodatnią mutacją BRAF w cfDNA na początku badania mieli krótsze przeżycie wolne od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS) w porównaniu z pacjentami z niewykrywalną mutacją cfDNA BRAF. Niewykrywalny cfDNA p.V600E na początku badania i po 4-8 tygodniach terapii wiązał się z najlepszym rokowaniem. Gdy traktowano jako zmienną ciągłą, przekształcone logarytmicznie stężenie wyjściowego cfDNA p.V600E było istotnie związane zarówno z PFS, jak i OS. Efekt ten utrzymał się w wieloczynnikowym modelu OS Coxa dostosowanym do stanu sprawności Eastern Cooperative Oncology Group, obecności przerzutów do mózgu, wieku pacjenta i wcześniejszego leczenia systemowego. Podsumowując, monitorowanie stężenia *BRAF p.V600E* cfDNA w osoczu u pacjentów z rozpoznaniem czerniaka w stadium rozsiewu podczas terapii celowanej może mieć wartość prognostyczną. Poziom cfDNA p.V600E niewykrywalny przed leczeniem i w jego trakcie wiązał się z korzystnym rokowaniem.

10. Czarnecka, A.M.; Ostaszewski, K.; Borkowska, A.; Szumera-Ciećkiewicz, A.; Kozak, K.; Świtaj, T.; Rogala, P.; Kalinowska, I.; **Kosela-Paterczyk, H.**; Zaborowski, K.; Teterycz, P.; Tysarowski, A.; Makula, D.; Rutkowski, P. Efficacy of Neoadjuvant Targeted Therapy for Borderline Resectable III B-D or IV Stage BRAF^{V600} Mutation-Positive Melanoma. *Cancers* **2022**, *14*, 110. <https://doi.org/10.3390/cancers14010110>

IF: 6,639 MEiN: 140

W tej pracy przeanalizowaliśmy wyniki leczenia przedoperacyjnego chorych na czerniaka w stadium znacznego miejscowego zaawansowania z obecnością mutacji *BRAF*. Do badania włączono pacjentów z resekcyjnymi, masywnymi zmianami przerzutowymi w stopniu III lub IV stadium. Pacjenci otrzymywali leczenie BRAFi/MEKi przez co najmniej 12 tygodni przed resekcją, a następnie kontynuowali terapię co najmniej przez kolejne 40 tygodni jako leczenie uzupełniające. Spośród tych pacjentów 37 było leczonych dabrafenibem i trametynibem, trzech wemurafenibem i kobimetynibem, pięciu wemurafenibem i jeden samym dabrafenibem. Wszyscy pacjenci przeszli operację z 78% resekcją mikroskopowo-ujemną (R0). Dziesięciu pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź patologiczną. U pacjentów z dużą odpowiedzią patologiczną, czyli brakiem lub mniej niż 10% żywych komórek w guzie, mediana czasu przeżycia wolnego od choroby i czasu przeżycia bez progresji choroby była znacznie dłuższa niż u pacjentów z niewielką odpowiedzią patologiczną. Żaden pacjent nie przerwał z powodu toksyczności terapii neoadjuwantowej BRAFi/MEKi. Przedoperacyjne leczenie BRAFi/MEKi nie spowodowało żadnych nowych specyficznych powikłań zabiegu operacyjnego. U czternastu pacjentów stwierdzono nawrót lub progresję choroby podczas leczenia pooperacyjnego. Podsumowując, potwierdziliśmy, że połączenie BRAFi/MEKi jest skutecznym i bezpiecznym schematem w okołooperacyjnym leczeniu czerniaka. Odpowiedź patologiczną na leczenie neoadjuwantowe można uznać za zastępczy biomarker nawrotu choroby, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami na temat wartości odpowiedzi patomorfologicznej jako wskaźnika prognostycznego⁵³.

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

- Prowadzę zajęcia dydaktyczne na kursach do specjalizacji (onkologia kliniczna i chirurgia onkologiczna) prowadzonych przez CMKP;
- Jestem kierownikiem specjalizacji lekarzy odbywających specjalizację w ramach rezydentury z onkologii klinicznej;
- Prowadziłam zajęcia dla studentów Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;
- Współpracowałam z Onkologicznym Studenckim Kołem Naukowym;
- Pełnię rolę promotora pomocniczego w trzech przewodach doktorskich. Jeden doktorat (Dr Paweł Teterycz) został już obroniony z wyróżnieniem.

- Prowadzę również wykłady na konferencjach i szkoleniach z zakresu leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich i kości, czerniaki i inne złośliwe nowotwory skóry:

1) Nowości w leczeniu mięsaków 03.12.2016 Warszawa;

- Wykład: Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe mięsaków tkanek miękkich.
- Wykład: Wyniki leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich trabectedyną i pazopanibem.
- Wielodyscyplinarne postępowanie w mięsakach tkanek miękkich i kości — przypadki

2) IV edycja cyklu konferencji naukowych Akademia Czerniaka 2017, 11.04.2017, Rzeszów

- Wykład: Postępy w leczeniu systemowym zaawansowanych czerniaków, powikłania terapii, znaczenie edukacji chorych. Inhibitory BRAF i przeciwciała anti-PD-1 w leczeniu 1 linii czerniaka.
- Debata: problemy terapii nowotworów skóry.

3) III konferencja „Immunoterapia nowotworów”, 21–22.04.2017, Łódź; Wykład: Wyniki własne leczenia pembrolizumabem/niwolumabem w ramach programu lekowego w leczeniu zaawansowanego czerniaka.

4) IX Warmińsko-Mazurskie Warsztaty Onkologiczne 29-30.09.2017, Olsztyn; Wykład: Czerniaki

5) Warsaw Skin Cancer, 07.10.2017, Warszawa; Wykład: Polskie wyniki programów lekowych z przeciwciałami anti-PD-1 oraz inhibitorami BRAF+MEK.

6) Warsaw Sarcoma Meeting, 01.12.2018 Warszawa; Wykład: Jak indywidualizować leczenie tłuszczakomięsaków?

7) XIV Konferencja Edukacyjna „Onkologia w Praktyce Klinicznej”, 08–09.03 2019, Warszawa; Wykład: Leczenie systemowe chorych na mięsaki tkanek miękkich w zależności od typu histologicznego

8) VI edycja cyklu konferencji naukowych Akademia Czerniaka, 23.03.2019, Lublin

- Wykład: Postępy w leczeniu systemowym zaawansowanych czerniaków, powikłania terapii. Inhibitory BRAF w leczeniu 1 linii czerniaka, rola przeciwciał anti-PD-1, leczenie przerzutów do mózgu.

- PANEL EKSPERCKI: Postępowanie wielospecjalistyczne w leczeniu zaawansowanych nowotworów skóry.
- 9) XXII Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 29–31.08.2019 Gdańsk
- Wykład: Leczenie wielospecjalistyczne u chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania jakie dylematy ma obecnie onkolog?
 - Wykład: Obserwacja chorych po leczeniu-czerniak
- 10) Warsaw Skin Cancer, 19.10.2019, Warszawa
- Sesja III Trudne sytuacje kliniczne – Przewodniczący
 - Wykład: Nowe badania kliniczne u chorych na czerniaki.
- 11) VII edycja cyklu konferencji naukowych- Akademia Czerniaka 2020: Rzeszów 11.01.2020; Wrocław 25.01.2020; Bydgoszcz 15.02.2020; Elbląg 20.06.2020
- Wykład: Postępy w leczeniu systemowym zaawansowanych czerniaków, znaczenie edukacji chorych. Inhibitory BRAF/MERK, rola przeciwciał anti-PD-1 , leczenie przerzutów do mózgu.
 - Wykład: Powikłania – postępowanie w toksyczności terapii czerniaka.
- 12) Akademia Młodego Onkologa. 23.09.2020, webinar ; Wykład: Czerniaki i mięsaki.
- 13) Inhibitory BRAF i MEK w leczeniu czerniaka, 26.11.2020, webinar; Wykład: Skojarzenie czy sekwencja leczenia ukierunkowanego z immunoterapią w leczeniu chorych na czerniaka.
- 14) Warsaw Sarcoma Meeting. 05.12.2020 Warszawa;
- Wykład: Immunoterapia w mięsakach.
 - Wykład: Miejsce trabectedyny w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanych MTM.
- 15) Cykl webinarów "Nowotwory Skóry 2021. Update dla chirurgów", 12.02.2021, 03.07.2021, 24.09.2021, 19.11.2021; Wykład: Wskazania do leczenia systemowego u chorych na czerniaki — resume dla chirurga.
- 16) IX Ogólnopolska Konferencja Onkologiczna "Kontrowersje w onkologii", 26-27.02.2021, on-line; Wykład: Leczenie sekwencyjne chorych na czerniaka – od terapii uzupełniającej do 2. linii terapii paliatywnej.
- 17) Czerniak i inne nowotwory złośliwe skóry - postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w zespole wielospecjalistycznym. 11-12.03.2021, Warszawa
- Wykład: Leczenie ukierunkowane molekularnie w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej u chorych na czerniaka. Perspektywy leczenia inhibitorami BRAF i MEK. Działania niepożądane. Przypadki kliniczne.

- Wykład: Nowe leki u chorych na czerniaki, protokoły badań klinicznych.
Podsumowanie kursu.
- 18) Virtual meeting ONKOnwersacje "Po 10th World Congress of Melanoma". 04.05.2021;
Wykład: Najnowsze doniesienia z konferencji 10th World Congress of Melanoma w zakresie zastosowania BRAFi/MEKi w terapii nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka.
- 19) VIII edycja cyklu konferencji naukowych_Akademia Czerniaka 2021, 20.03.2021, 30.10.2021, 4.12.2021 on-line
 - Wykład: Postępy w leczeniu systemowym zaawansowanych czerniaków, znaczenie edukacji chorych. Inhibitory BRAF/MEK, rola przeciwciał anti-PD-1 , leczenie przerzutów do mózgu.
 - DEBATA: Postępowanie wielospecjalistyczne w leczeniu zaawansowanych nowotworów skóry, podsumowanie.
- 20) XXIV Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 9 – 11.09. 2021 Kraków;
 - Wykład: „Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie w wczesnym stadium wybranych nowotworów- czerniak”
 - Przewodniczenie sesji edukacyjnej pt. "Leczenie skojarzone chorych na miejscowo zaawansowane mięsaki tkanek miękkich"- Wykład : „Leczenie systemowe okołoperacyjne u chorych na mięsaki tkanek miękkich”
- 21) II Międzynarodowa Konferencja Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran Przewodnicząca sesji: Poszukiwanie czynnika etiologicznego rany – owrzodzenia nowotworowe., 21-24.09.2021, Temat wykładu „Jak nie przeoczyć czerniaka w ranie?”
- 22). Jeden lek - wiele wskazań i rozwiązań. Inhibitory szlaku BRAF i MEK, 29.09.2021, webinar
 - Wykład: Inhibitory szlaku BRAF i MEK (wemurafenib i kobimetynib) we wskazaniu CZERNIAKI.
 - Prezentacja przypadku
- 23). Warsaw Skin Cancer, 09.10.2021, Warszawa Wykład: Mięsaki skóry.
- 24) Spotkanie Onkologiczne Zaborek, 01-02.10.2021, Lublin; Wykład: BRAFi/MEKi w leczeniu zaawansowanego czerniaka.
- 25) IV Lubelskie Spotkania Onkologiczne. 26.11.2021, Toksyczności związane z leczeniem IPI + NIVO
 - Wzięłam udział w Konferencji „Nowoczesne technologie medyczne i ich wpływ na profilaktykę oraz codzienną praktykę kliniczną w polskiej służbie zdrowia”

zorganizowano z inicjatywy marszałka Stanisława Karczewskiego i przewodniczącego Komitetu Nauk Klinicznych PAN prof. Henryka Skarżyńskiego.- 8.05.2017;. Temat wykładu „Polskie badania nad hipofrakcjonowaniem radioterapii w mięsakach tkanek miękkich”

- Wzięłam udział w Konferencji Jubileuszowej podsumowującej 9-letnią działalność Fundacji Watch Health Care- 15 lutego 2019 . Temat wykładu „ Sytuacja chorych na zaawansowanego czerniaka skóry -zaspokojone i niezaspokojone potrzeby zdrowotne w Polsce”

3. 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:
 - Zwycięzca nagrody dla młodego badacza na Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting w Pradze, Republika Czeska Listopad 2012 za pracę: *Preoperative hypofractionated radiotherapy in localized extremity/ trunk wall soft tissue sarcomas: early study results;*
- Odbyłam również staże zagraniczne w ośrodkach onkologicznych
 - Stypendium European Society of Medical Oncology (ESMO) na Oddziale Onkologii klinicznej w Szpitalu Uniwersyteckim w Leuven w Belgii pod kierownictwem Dr Patricka Schöffskiego; Wizyta kliniczna- 14 styczeń-22 luty 2013
 - Warsztaty nauki pisania protokołów badań klinicznych organizowane przez ESMO/ERTC/ECCO Flims Szwajcaria- 22-28 czerwiec 2013
 - Stypendium pod kierownictwem dr Paolo Casali w mediolańskim Istituto Nazionale dei Tumori; Wizyta kliniczna- 10-14 listopad 2014
 - Stypendium w Sarcoma Unit w Royal Marsden Hospital w Londynie pod kierownictwem Dr Robina Jonesa. Wizyta kliniczna - Listopad 2017-Czerwiec 2018
- W ostatnich latach prowadziłam również recenzje zgłoszonych prac naukowych w wielu czasopismach:

- European Journal of Surgical Oncology (IF 4,424; MEiN 100)
 - Journal of Clinical Medicine (IF 4,242; MEiN 140)
 - Cancers (IF 6,639; MEiN 140)
 - Oncology in Clinical Practice (MEiN: 100)
- Jestem również członkiem organizacji naukowych i zawodowych:
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO)
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
 - ESMO (European Society for Medical Oncology)
 - CTOS (*Connective Tissue Oncology Society*)


 (podpis wnioskodawcy)

Piśmiennictwo

1. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv51-iv67.
2. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica.* 2021;113(2):70-84.
3. Fisher SB, Chiang YJ, Feig BW, et al. Comparative Performance of the 7th and 8th Editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Systems for Soft Tissue Sarcoma of the Trunk and Extremities. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(5):1126-1132.
4. Jacobs AJ, Michels R, Stein J, Levin AS. Improvement in Overall Survival from Extremity Soft Tissue Sarcoma over Twenty Years. *Sarcoma.* 2015;2015:279601.
5. Rutkowski P Ł, Fijuth J, et al. Soft tissue sarcoma in adults. *Oncology in Clinical Practice.* 2017;13(5):181-201. doi:10.5603/OCP.2017.0025.
6. Vos M, Blaauwgeers HGT, Ho VKY, et al. Increased survival of non low-grade and deep-seated soft tissue sarcoma after surgical management in high-volume hospitals: a nationwide study from the Netherlands. *Eur J Cancer.* 2019;110:98-106.
7. Group ESESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii102-112.
8. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9325):2235-2241.
9. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2005;75(1):48-53.

10. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(22):4472-4477.
11. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *The New England journal of medicine.* 2005;353(7):701-711.
12. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2019;109:51-60.
13. Dei Tos AP. Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights. *Histopathology.* 2014;64(1):38-52.
14. Pitson G, Robinson P, Wilke D, et al. Radiation response: an additional unique signature of myxoid liposarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(2):522-526.
15. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):620-625.
16. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(3):244-250.
17. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1772-1779.
18. Zen K, Zhang CY. Circulating microRNAs: a novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. *Med Res Rev.* 2012;32(2):326-348.
19. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(). *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348-1365.
20. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1215-1223.
21. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-520.
22. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10196):385-395.
23. Kosela-Paterczyk H, Szacht M, Morysinski T, et al. Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(12):1641-1647.
24. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347(7):472-480.
25. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer.* 2015;121(9):1405-1413.
26. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):295-302.
27. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64(19):7099-7109.
28. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG, et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial

- of the University of Chicago Phase II Consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(15_suppl):10502-10502.
29. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):415-423.
 30. D'Incalci M, Erba E, Damia G, et al. Unique features of the mode of action of ET-743. *Oncologist*. 2002;7(3):210-216.
 31. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014;64(1):2-11.
 32. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*. 2006;244(3):381-391.
 33. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3036-3046.
 34. Kridis WB, Toumi N, Chaari H, et al. A Review of Ewing Sarcoma Treatment: Is it Still a Subject of Debate? *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(1):19-23.
 35. Palmerini E, Staals EL, Alberghini M, et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2009;115(13):2988-2998.
 36. Vlenterie M, Litiere S, Rizzo E, et al. Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: Review of 15 clinical trials from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity. *Eur J Cancer*. 2016;58:62-72.
 37. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097-1104.
 38. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265-1272.
 39. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Survival Outcomes Associated With 3 Years vs 1 Year of Adjuvant Imatinib for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of a Randomized Clinical Trial After 10-Year Follow-up. *JAMA Oncol*. 2020;6(8):1241-1246.
 40. Garcia-Ortega DY, Martín-Tellez KS, Cuellar-Hubbe M, et al. Desmoid-Type Fibromatosis. *Cancers*. 2020;12(7):1851.
 41. Bonvalot S, Eldweny H, Haddad V, et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(4):462-468.
 42. Desmoid Tumor Working G. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020;127:96-107.
 43. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):812-822.
 44. Stefanovski PD, Bidoli E, De Paoli A, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(2):153-164.
 45. Rothermundt C, Fischer GF, Bauer S, et al. Pre- and Postoperative Chemotherapy in Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Expert Survey. *The Oncologist*. 2017;23(4):461-467.
 46. O'Donnell PW, Manivel CJ, Cheng EY, Clohisy DR. Chemotherapy Influences the Pseudocapsule Composition in Soft Tissue Sarcomas. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2014;472(3):849-855.

47. Pretz JL, Barysaukas CM, George S, et al. Localized Adult Ewing Sarcoma: Favorable Outcomes with Alternating Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide, and Ifosfamide, Etoposide (VDC/IE)-Based Multimodality Therapy. *Oncologist*. 2017;22(10):1265-1270.
48. Ahmed SK, Robinson SI, Okuno SH, Rose PS, Issa Laack NN. Adult Ewing sarcoma: survival and local control outcomes in 36 patients with metastatic disease. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(5):423-429.
49. Katz KA, Jonasch E, Hodi FS, et al. Melanoma of unknown primary: experience at Massachusetts General Hospital and Dana-Farber Cancer Institute. *Melanoma Res*. 2005;15(1):77-82.
50. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2262-2269.
51. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2171-2179.
52. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-492.
53. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med*. 2021;27(2):301-309.