

AUTOREFERAT

Dr n med. Ewa Chmielowska



**UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

**Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy**

Katedra Patomorfologii Klinicznej

Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bydgoszcz 2025

Spis treści

1. Imię i nazwisko	strona 3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej	strona 3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	strona 3-4
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.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.....	strona 4-15
5. Dane Naukometryczne.....	strona 15-16
6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.: Krajowa.....	strona 16-23
Międzynarodowa	strona 22-28
7. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.....	strona 28-32
8. Bibliografia	strona 32-37

I. Dane osobowe

Imię i Nazwisko: Ewa Celina Chmielowska

Urodzona 16 stycznia 1956 roku w Łodzi

Doktor nauk medycznych

Adres służbowy: Katedra Patomorfologii Klinicznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Marii Skłodowskiej – Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

Dyplom lekarza medycyny z wyróżnieniem, tryb indywidualny, kierunek onkologia, po odbyciu studiów na Wydziale Lekarskim w Katedrze Onkologii pod kierunkiem Prof. Dr hab. med. Leszka Woźniaka od 1 X 1974 do 19 VI 1980.

Tytuł lekarza medycyny uzyskany 19 VI 1980 w Akademii Medycznej w Łodzi.

Dyplom Specjalisty Drugiego Stopnia w zakresie chemioterapii nowotworów

z dnia 17 XI 1987 Nr 3337/10/II 1987 CMKP w Warszawie, drugi uzyskany w Polsce dyplom z zakresu tej specjalizacji

Dyplom Specjalisty Onkologa Klinicznego z dnia 19.12.2003. Egzamin państwowy 23 X 2003 CEM w Łodzi.

Stopień naukowy Doktora Nauk Medycznych uzyskany w dniu 24 czerwca 1986 roku na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi.

Tytuł rozprawy: Zależność klinicznego przebiegu czerniaka złośliwego skóry od jego cech populacyjnych, lokalizacji, stopnia zaawansowania oraz cech histopatologicznych.
Promotor Prof. Dr hab. med. Leszek Woźniak.

III. Informacje dotyczące zatrudnienia w jednostkach naukowych

1. Klinika Chemioterapii Katedry Onkologii Akademii Medycznej w Łodzi
od 1 X 1980 do 30 VI 2000 **Adiunkt Katedry w latach 1988-2000**

2. Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii Collegium Medicum Wydział Lekarski Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Adiunkt Katedry w latach 2008 -2018.

3. Katedra Patomorfologii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Adiunkt Katedry od 2024-nadal

IV. 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.).

Tytuł osiągnięcia

Wartość badań obserwacyjnych dla oceny efektywności i bezpieczeństwa wieloletniego leczenia systemowego w chorobach rzadkich na przykładzie ziarniniaka grzybiastego.

Wprowadzenie:

Badania, na podstawie których powstały poniższe publikacje, prowadzone były w latach 2007-2021 i obejmowały chorych z chłoniakami skóry, zwłaszcza chłoniakami T komórkowymi, wśród których najczęstszą postacią jest ziarniniak grzybiasty. Schorzenie to charakteryzuje się powolnym przebiegiem z okresami poprawy i zaostrzeń, degraduje znacząco życie społeczne, rodzinne i zawodowe chorego z uwagi bardzo wyraźne pogorszenie jakości życia, czasem wręcz uniemożliwia wykonanie najprostszych funkcji życiowych.(1) Z powodu częstotści występowania tego nowotworu (zaliczanego do schorzeń rzadkich) liczba badań prospektywnych , randomizowanych jest mała, opisywane grupy chorych są zazwyczaj nieliczne.(1,2) Z podobnych powodów obserwuje się niedobór danych o bezpieczeństwie i efektach wieloletniego leczenia, które najczęściej oparte jest o chemioterapię lub leki biologiczne(1,2,3,4). Dodatkowym utrudnieniem jest fakt, że mimo licznych osiągnięć w dziedzinie leczenia systemowego, w zakresie leczenia chłoniaków T komórkowych osiągnięcia są niewielkie. W ostatnich czasach (rekomendacje American Society of Clinical Oncology- ASCO, European Society of Medical Oncology- ESMO) podnosi się wartość obserwacji klinicznej i badań typu real world data (RWD) dla budowania danych medycyny opartej na faktach (EBM) w grupie schorzeń rzadkich.

Publikacje stanowiące osiągnięcie z omówieniem własnego wkładu pracy.

1. Chmielowska E., Studziński M., Giebel S., Krause A., Olejniczak M., Grzanka A. Follow-up of patients with mycosis fungoides after interferon $\alpha 2b$ treatment failure. *Postępy Dermatol Alergol.* 2015 Apr;32(2):67-72. Udział własny: Koncepcja pracy. Zebranie danych, analiza uzyskanych danych, interpretacja wyników, przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu, autor korespondencyjny. IF 1,342, MNiSW 15

2. Chmielowska E, Grzanka-Gadzińska A, Krause A, Olejniczak M, Marjański M, Wróblewska K, Sokołowska Wojdyło M. Treatment of patients with primary cutaneous lymphoma- real-life data. *Journal of Oncology* 2019;69(3-4): s.77-82. Udział własny: projekt badania, zebranie danych, analiza uzyskanych danych, opracowanie danych, przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu, autor korespondencyjny. IF 2,206, MNiSW 100

3. Chmielowska E., Sokołowska-Wojdyło M., Olszewska B., Grzanka-Gadzińska A., Zabłotna M, Olek-Hrab K., Olejniczak M., Krause A. Efficacy, Quality of Life and Safety of Methotrexate versus Interferon in head -to- head treatment in advanced stages of mycosis fungoides and Sezary syndrome. Prospective trial NCT02323659. *Advances in Dermatology and Allergology* 2021; XXXVIII (2): 295-301. Udział własny: projekt badania, przeprowadzenie badania wg protokołu, analiza uzyskanych danych, współudział w przygotowaniu wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu. IF 1,664, MNiSW 70

4. Chmielowska E. Nivolumab in two cases of refractory mycosis fungoides erythrodermia *Cent Eur J Immunol.* 2021;46(4) 535-538. Udział własny -koncepcja pracy, przeprowadzenie eksperymentu, analiza uzyskanych danych, przygotowanie wersji wstępnej i ostatecznej manuskryptu. IF 1,634. Liczba punktów MNiSW 70

Sumaryczny Impact Factor publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego w JCR, zgodnie z rokiem opublikowania: IF 6,846. Liczba punktów MNiSW 255.

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Rozprawa habilitacyjna p.t Wartość badań obserwacyjnych dla oceny efektywności i bezpieczeństwa wieloletniego leczenia systemowego w chorobach rzadkich na przykładzie ziarniniaka grzybiastego stanowi cykl 4 prac poświęconych wieloletniej obserwacji chorych poddawanych długotrwałemu leczeniu systemowemu.

W leczeniu z intencją paliatywną (poprawa jakości życia, wydłużenie czasu przeżycia) chorób nowotworowych przewlekłych, jednakże nieuleczalnych, celem naszym jest przede wszystkim uzyskanie satysfakcjonującej chorego jakości życia, jak najdłuższego czasu do progresji i całkowitego czasu przeżycia. W toku całego wieloletniego leczenia kumulują się powikłania stosowanego długotrwałe leczenia systemowego, ujawniają się dodatkowo nowe schorzenia, których natura może, ale nie musi wynikać ze stosowanej przewlekłej terapii i to wszystko razem oddziałuje na stan pacjenta, niekiedy nawet na fazę remisji, bądź zaostrzenia choroby.

Chłoniak T komórkowy skóry, zwłaszcza ziarniniak grzybiasty, jest chorobą rzadką (1-2/100 000 osób/rok) o powolnym, lecz postępującym przebiegu, a całkowite wyleczenie chorego rzadko jest możliwe (1,2). Chorzy ci w początkowej fazie objęci są opieką dermatologiczną, a onkologiczną w późniejszym, kiedy metody oddziaływania miejscowego przestają być wydolne. Leczenie chorych ma najczęściej charakter przewlekły, podtrzymujący i trwa nie tylko miesiącami, ale i latami. Niewielka jest też liczba leków potencjalnie efektywnych i powszechnie dostępnych, podobnie jak liczba badań stanowiących podstawę ustalania standardów leczenia. Wartość danych typu „real world” jest w takim przypadku szczególnie cenna, dostarczają one bowiem informacji efektywności, o bezpieczeństwie leczenia, o możliwie najbardziej efektywnych strategiach terapeutycznych. Badań klinicznych w chorobach rzadkich oceniających nowe leki jest niewiele, z podobnych powodów opracowanie strategii terapeutycznych jest problematyczne, a zbieranie danych w takich przypadkach trwa zbyt długo.

Dwie z opublikowanych prac to badania retrospektywne, etapowo opisujące obserwacje z leczenia grupy chorych od roku 2007 do roku 2018. Kolejna jest prospektywnym badaniem randomizowanym zarejestrowanym na stronie Clinical Trials gov. Ostatnia jest doniesieniem o wynikach leczenia ratunkowego z wykorzystaniem immunoterapii z grupy inhibitorów punktu kontrolnego.

Publikacje te poprzedziłam doniesieniem o ocenie korzyści klinicznej i bezpieczeństwa stosowania interferonu alfa 2 b (INF) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego: Onkol. Prak. Klin. 2011: T. 7, nr 6, s. 301-310.

Mimo, że jest to praca przeglądowa, stanowi spójną całość z kolejnymi pracami z tego zagadnienia i jest pierwszą tego typu publikacją w Polsce, zarówno w kontekście liczby zebranych przypadków, ale też z uwagi na zawarte dane o leczeniu interferonem, który w Polsce wcześniej nie był stosowany w tym wskazaniu. Celem tej pracy była potrzeba popularyzacji terapii interferonem w Polsce, który to lek w tym wskazaniu nie był wcześniej

stosowany. W naszych badaniach wykorzystaliśmy schemat podawania interferonu 3 mln jednostek 3 razy w tygodniu (5,6) i potwierdziliśmy efektywność tego leczenia zgodną z ww publikacjami.

Przedstawiłam w niej opis przebiegu leczenia interferonem dużej grupy (33 osoby) z potwierdzonym rozpoznaniem ziarniniaka grzybiastego, u których wyczerpano możliwości miejscowego leczenia. Potwierdziłam fakt występowania u nich licznych schorzeń dermatologicznych przed ostatecznym rozpoznaniem chłoniaka skóry. Średni wiek wynosił 53 lata (38-83), częściej choroba pojawiała się u mężczyzn (22 osoby). Odnotowałam powszechne współwystępowanie zakażeń bakteryjnych. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi łączyłam interferon z cytostatykami -metotreksatem lub dokсорubicyną liposomalną. Leczenie interferonem stosowałam przewlekłe, uznając progresję choroby lub poważne objawy niepożądane jak podstawę do odstawienia leczenia. Ostatecznie do oceny kwalifikowało się 27 chorych. Odsetek odpowiedzi wynosił 81%, w tym 60% częściowych regresji, a 21% całkowitych. Średni czas stosowania interferonu wynosił 378 dni. Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od niepowodzenia osiągnęło 77%. Ponad 12 miesięcy leczono 11 osób - ich średni czas przyjmowania leku wynosił 613 dni. Podstawowym zdarzeniem niepożądanym było osłabienie (33%), leukopenia (66%), niedokrwistość (72%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 chorych: 1 epizod depresji oraz toksyczność wątrobową G3. To pierwsza w Polsce publikacją opisująca przewlekłe leczenie interferonem populacji chorych z tym typem chłoniakiem skóry w Polsce.

Uzyskane wyniki pokazują wartość tego rodzaju leczenia, przy akceptowalnej toksyczności i są zbliżone do publikowanych wcześniej doniesień zagranicznych. (7). Praca ma walor informacyjno-poznawczy, przybliży wiedzę o praktycznym zastosowaniu terapii interferonem, która w Polsce wcześniej nie była stosowana w tym wskazaniu. W polskich doniesieniach podejmowano podobną problematykę, ale w odniesieniu do Metotreksatu, który dotychczas był i jest podstawowym lekiem wykorzystywanym w terapii systemowej zaawansowanego ziarniniaka. Dane dotyczące stosowania Metotreksatu, której to publikacji także jestem współautorem(Methotrexate in the treatment of mycosis fungoides - a multicenter observational study in 79 patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Jun;22(11):3586-3594) powstała kilka lat później, potwierdzając powszechność terapii metotreksatem jako leczenia pierwszej linii w ośrodkach dermatologicznych polskich w grupie wymagającej leczenia systemowego.

Praca „Follow-up of patients with mycosis fungoides after interferon $\alpha 2b$ treatment failure” (pozycja pierwsza) to retrospektywna analiza losów chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem, powstała w oparciu o rejestr szpitalny Centrum Onkologii w Bydgoszczy. [Należy nadmienić, że od 2007 roku osobiście nadzoruję, prowadzę i zbieram dane tych chorych, pacjenci ci są pod moją opieką od kilkunastu lat. Badania są zatem oparte na rzeczywistej obserwacji bezpośredniej przez lekarza, który zbiera te dane, ale też leczy tych pacjentów.](#)

Badaniem objęto grupę leczoną od 2007 do 2013 roku. 29 chorym podałam interferon w I linii leczenia, w stadium I B-III. Średni wiek wyniósł 51 lat. U 12 chorych doszło do progresji

średnio po 38 miesiącach leczenia. W leczeniu II linii i kolejnych linii stosowałam różne chemioterapeutyki: gemcytabinę, doksorubicynę liposomalną, beksaroten, pralatreksat, romidepsynę, vorinostat, w kolejnych ponownie gemcytabinę czy metotreksat, w połączeniu z interferonem. (poz. 8- 20) Należy podkreślić, że brak jest ścisłych wytycznych dla postępowania w kolejnych liniach leczenia tego nowotworu. W analizowanym okresie leczenia znane obecnie nowe terapie jak Brentuximab vedotin, czy Mogamulizumab nie były dostępne ani zaaprobowane do leczenia ziarniniaka grzybiastego.

W leczeniu tej grupy pacjentów zastosowałam od 1 do 5 linii następowego leczenia. (poz. 21-27). U dwojga młodych pacjentów (poniżej 40 roku życia) w stadium częściowej remisji wykonano transplantację szpiku: allotransplantację u 1 osoby i autotransplantację u drugiej (z uwagi na współistnienie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.(26) Odpowiedź na drugą linię leczenia uzyskałam u 60% pacjentów, a średni czas odpowiedzi na kolejne linie leczenia wynosił 5,3 miesiąca, nie obserwowałam w tej grupie chorych żadnej całkowitej remisji, jedynie częściową regresję lub stabilizację z poprawą jakości życia. Trwały efekt leczenia uzyskano u obu przeszczepionych chorych (26) a najwyższy odsetek poprawy obserwowano przy stosowaniu skojarzenia interferonu z doksorubicyną liposomalną (28).

W pracy tej nie podałam szczegółowych analiz dotyczących tolerancji leczenia, co z wynika z opracowania retrospektywnego, jedynie wykazałam, że możliwe jest stosowanie wielu linii leczenia (2-5) z zachowaniem dobrej jakości życia i z uzyskaniem długiego czasu przeżycia, co potwierdza akceptowalna toksyczność stosowanych terapii. Obserwację prowadziłam długo, w latach 2007-2014, co także wskazuje na bezpieczeństwo leczenia. Omówiłam w tej publikacji także możliwości terapeutyczne z uwzględnieniem refundacji leków w tym wskazaniu w Polsce.

Podobnie jak w przypadku omówionej wcześniej pracy przeglądowej, tak i to doniesienie porusza nowe, wcześniej nie publikowane zagadnienia w odniesieniu do tej rzadkiej choroby i pokazuje możliwości leczenia w niepowodzeniu podstawowych metod terapii systemowej. Wniosek pracy dotyczył głównie niedostatku opcji terapeutycznych oraz wskazywał braki w zakresie refundacji. Obecnie uzyskaliśmy poza nowymi lekami, których moja praca nie mogła obejmować, także zmiany w zapisach refundacyjnych dla starych leków.

Wniosek tej publikacji: Przedstawione wyniki i cytowana literatura wskazują, że zastosowanie kilku linii leczenia skutkuje poprawą jakości życia i regresją choroby, która może utrzymywać się przez wiele miesięcy. Należy zaznaczyć, że w większości przypadków rozpoczęcie kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu poprzedniej było zwykle opóźniane ze względu na formalne postępowanie wymagane do uzyskania leku. Do czasu zatwierdzenia przez Europejską Agencję Leków (EMA) nowych leków, takich jak romidepsyna czy pralatreksat, stosowanie liposomalnej doksorubicyny lub gemcytabiny w skojarzeniu z interferonem wydaje się rozsądną opcją terapeutyczną, zwłaszcza dla pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu allotransplantacji. Proponowane leczenie jest rekomendowane przez PLRG i powinno być refundowane przez krajowego świadczeniodawcę.

Załączam również tabelę(poniżej) obrazującą skalę poruszanego problemu. Obecnie aż 3 z wymienionych w tabeli leków są refundowane (gemcytabina, bexarotene oraz doksorubicyna Liposomalna).

Tabela obrazująca skalę poruszanego problemu (zamieszczona w publikacji w wersji anglojęzycznej)

Nazwa leku	Zasada refundacji
Metotreksat	Refundowany
Doksorybicyna liposomalna lub pegylowana	Nie refundowany/wymaga indywidualnej zgody
Gemcytabina	Nie refundowany/wymaga indywidualnej zgody
Bexaroten	Nie refundowany/wymaga indywidualnej zgody
prednisone	refundowany
Pralatreksat	Nie dostępny w Europie
HDACs: Romidepsyna, Vorinostat	Nie refundowany/wymagana zgoda płatnika/darowizna/import docelowy

Omówione powyżej 2 publikacje stanowiły między innymi dane źródłowe wymagane w procesach refundacyjnych. Prace te miały więc nie tylko wartość naukową, edukacyjną, ale też praktyczną dla tej grupy chorych.

W drugiej tematycznej publikacji (pozycja druga) „Mycosis fungoides and others skin lymphoma. Real world data from cooperating Dermatologic and Oncologic Center” – przedstawiłam dane 5 letniej obserwacji chłoniaków skóry leczonych przeze mnie w Centrum Onkologii w Bydgoszczy we współpracy z Kliniką Dermatologii CM UMK. Przedstawiłam dane liczbowe występowania i leczenia nie tylko ziarniniaka grzybiastego, ale też innych ultraradkich chłoniaków skóry T i B komórkowych. Analiza objęła wszystkie zarejestrowane chłoniaki skóry w obu placówkach w analizowanym czasie. Zebraliśmy grupę 104 chłoniaków skóry w latach 2007-2017-10 lat.

Do oceny wyników leczenia wybrano 44 chorych z diagnozą ziarniniaka grzybiastego (MF) lub zespołu Sezayrego (SS), z minimum 5 letnim okresem obserwacji. Dane dotyczące ultraradkich chłoniaków B, czy innych niż MF czy SS chłoniaków T komórkowych przedstawiłam w tej publikacji w osobnej części.

Zebrałam również dane z kooperującej placówki dermatologicznej wykazując liczbę porad w kolejnych latach grupy chorych z maszynymi, o nieustalonym charakterze, zmianami skórnymi podejrzanymi o tło nowotworowe.

W zebranej grupie 104 chorych chłoniaki B komórkowe rozpoznano jedynie u 7 pacjentów, a inne niż MF i SS chłoniaki T jedynie u 5 chorych, przy czym liczba przypadków CD 30 dodatnich wyniosła jedynie 4 osoby. Podobnie jak w poprzednich publikacjach i tu wykazałam częstsze

występowanie u mężczyzn (63%), i u osób starszych (54%). MF rozpoznawany jest zdecydowanie częściej (93%) niż SS (7%). W naszym materiale dominowało III stadium choroby (81,8%). 44 chorych rozpoczęło leczenie w latach 2007-2013 i dla tej grupy wyliczono – 5-cio letnią obserwację czasu przeżycia. W badanej grupie obserwowaliśmy współistnienie: 44 przypadków nienowotworowych dermatoz, 27 rozpoznanych alergii, parałuszczy w 17 przypadkach, inne choroby skóry podawało aż 40/44 chorych. Współistnienie chorób układu krążenia rozpoznaliśmy u 24 pacjentów, cukrzycę u 23, a 17 osób leczonych było z powodu depresji. 10 było uzależnionych od alkoholu. Interferon w I linii był zastosowany u 36 chorych, stosowany był od 3 do 120 miesięcy, –średnio 14 miesięcy. Całkowita remisja (CR) wystąpiła u 8 osób, a częściowa u 28. Metotreksat w I linii był zastosowany u 8 chorych, w czasie od 4 do 96 miesięcy, średnio 10 miesięcy, CR stwierdzono u 2 chorych, a częściowa poprawę u 6. Odnotowałam po jednym ciężkim zdarzeniu niepożądanym - depresja wymagająca leczenia szpitalnego u pacjenta w trakcie leczenia interferonem i przypadek zawału mięśnia sercowego w trakcie leczenia Metotreksatem, W analizowanym czasie obserwacji potwierdziłam zgon 14 pacjentów w tym 5 bezpośrednio z powodu progresji chłoniaka skóry, pozostali z innych przyczyn. 30 pacjentów jest żyjących, średni czas przeżycia to 76,7 miesiąca. W grupie pacjentów leczonych do progresji bez stosowania przerw w leczeniu czas prowadzenia terapii wynosił od 4-144 miesięcy, mediana 74,3. W grupie leczonych do poprawy, z przerwą do następnej progresji leczenie stosowano od 6-144 miesięcy, mediana 79,1 miesiąca.

Tego typu dane zostały przedstawione w Polsce po raz pierwszy. Średni czas przeżycia mojej grupy chorych odpowiada danym publikowanym na świecie. (5,6,28,29,30,31,32,33,34) Zebrane dane przedstawiają wyniki leczenia tej choroby, wskazują na potrzebę zapewnienia tym chorym ciągłego dostępu do onkologa i dermatologa (35,36). Współpraca Dermatologa i Onkologa jest kluczem do zapewnienia właściwej opieki nad tymi chorymi przez cały okres leczenia wieloletniego. Pozwoliło to na zgromadzenie pod opieką jednego zespołu lekarskiego ponad stuosobowej grupy chorych na chorobę rzadką, a tym samym umożliwiło przeprowadzenie opisanych obserwacji. Pacjenci ci pozostają nadal pod opieką naszej placówki, dalszy follow-up jest więc prowadzony.

Z poziomu sprawowania i dokumentowania opieki nad grupą chorych od 2007 do chwili obecnej wskazałam na istotne problemy związane z potrzebami tej populacji. Pośrednio moje badania mogą przyczynić się do rozszerzenia wiedzy na temat organizacji opieki i bezpieczeństwa leczenia pacjentów obciążonych ziarniniakiem. Wskazuję, jak można wykorzystać dostępne możliwości terapeutyczne, ich kojarzenie. Przede wszystkim podkreślam wagę i wartość opieki skojarzonej w leczeniu chorób nowotworowych, na przykładzie chłoniaków skóry, korespondując tym samym z obecnie podstawowym trendem zmian organizacyjnych w opiece onkologicznej.

Przedstawiam wniosek z tej publikacji obejmujący wszystkie aspekty problemów z jakimi styka się chorujący na tę chorobę pacjent, ale też opiekujący się nimi lekarz: Celem tej analizy było skonfrontowanie możliwości leczenia zalecanych w profesjonalnych wytycznych z codzienną praktyką. Zdaniem autora ograniczony dostęp do nowych leków oraz niewielka liczba badań klinicznych w Polsce powodują, że wiele z proponowanych sposobów leczenia jest niedostępną opcją dla polskiej populacji (37,38,39,40,41,42). Ponadto w Polsce istnieją

formalne ograniczenia dotyczące rodzaju leczenia, jaki może zastosować dany specjalista. Ograniczona jest dostępność metody jaką jest radioterapia całej skóry, a fotofereza pozaustrojowa w dalszym ciągu ze względu na brak refundacji nie jest stosowana (24,25,27,30). Ze względu na rzadkość występowania i zróżnicowany naturalny przebieg MF, od łagodnego do bardzo agresywnego, istotna jest ścisła współpraca dermatologa i onkologa (34).

W podsumowaniu omówienia prac retrospektywnych: wyraźnym przesłaniem tych publikacji jest poszerzenie dostępu do leczenia refundowanego, obecne pozytywne zmiany obserwowane w tym zakresie, mam nadzieję, że choć w niewielkim stopniu są także związane z rozpropagowaniem przeze mnie tego problemu, tych potrzeb i tych braków.

Dopełnieniem tej tematyki jest podjęte badanie obserwacyjne "Efficacy, Quality of Life and Safety of Methotrexate versus IFN in Primary Cutaneous T-cell Lymphomas treatment- a multicenter prospective randomized controlled clinical trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02323659)" (pozycja trzecia), którego celem było odpowiedzenie na pytanie który z ze stosowanych w pierwszej linii leków: Interferon czy Methotreksat jest skuteczniejszy i lepiej tolerowany przez chorych.(37,41,42) Badanie było prowadzone przez okres 3 lat zgodnie z pierwotnym założeniem, w latach 2014-2017. Nie udało się nam osiągnąć zamierzonej rekrutacji - grupy 100 chorych, zrandomizowano jedynie 43 osoby w stopniu II A-IV.

Badanie przeprowadziliśmy zgodnie z wszelkimi zasadami prowadzenia projektów badawczych. Badanie zarejestrowano w bazie ClinicalTrials.gov i przeprowadzono zgodnie z zasadami badania obserwacyjnego, akademickiego typu non profit, o charakterze prospektywnym. Chorzy kwalifikowani byli do leczenia po wyczerpaniu możliwości leczenia miejscowego przez ośrodki dermatologiczne. Dobór do ramienia z metotreksatem (MTX)- grupa B lub z interferonem (INT) grupa A był jeden do jednego. Ocena odpowiedzi prowadzona była wg skali mSWAT, a jakość życia oceniana według kwestionariusza DLQI oraz skali VAS.INT podawany był 3 mln 3 razy w tygodniu, MTX w cotygodniowej dawce 20 mg. Leczenie prowadzono do progresji lub wystąpienia poważnych objawów niepożądanych. Charakterystyka chorych: wiek, płeć, zaawansowanie były zrównoważone w obu grupach. Całkowita odpowiedź na leczenie w obu grupach wynosiła 86%, nieco wyższa dla INT (90%) niż MTX (82%). Różnica nie była znamienna statystycznie. Odsetek CR wynosił 23% i 14%, $p=0,48$. PR uzyskano w 62% dla INT i 50% dla MTX $p=0,43$. Nie było różnic w obu grupach $p=0,41$ u nieodpowiadających na leczenie. Grupa chorych w IV stopniu zaawansowania odnosiła większą korzyść z zastosowania interferonu $p=0,03$. Średni czas do odpowiedzi na zastosowane leczenie dla INT wynosił - mediana – 1,0, a dla MTX mediana 2,0 miesiąca $p=0,002$. W ocenie skali mSWAT nie było znamiennej statystycznej różnicy w obu grupach. Podobnie nie było statystycznie istotnych różnic wg skali DLQI w obu grupach ani różnic w odczuwaniu świądu, Wykazałam znacząco lepszą tolerancję leczenia w grupie INT ,45% (INT) vs 81% (MTX) zdarzeń niepożądanych (AE).

Potwierdziłam istotną toksyczność wątrobową MTX. Nie było innych znamiennych różnic w odchyleniach od normy w badaniach laboratoryjnych w obu grupach. Znacząca była różnica w tolerancji leczenia dla MTX -55% z zgłaszało złą tolerancję leczenia, podczas gdy

jedynie 10% w grupie INT. Progresja choroby była częstsza u grupie otrzymującej MTX, choć nie wykazano znamienności statystycznej. Progresja była też najczęstszą przyczyną zaprzestania leczenia.

Praca ta jest pierwszą tego typu publikacją prospektywną (37) na świecie porównującą „head to head” oba leki rekomendowane do pierwszej linii leczenia zaawansowanych stadiów chłoniaka T komórkowego skóry. W pracy wykazałam korzyść ze stosowania interferonu w I linii leczenia. Ponadto wykazałam lepszą tolerancję leczenia interferonem w stosunku do metotreksatu, zarówno obiektywnie, jak i w ocenie chorych, wyższy dla interferonu odsetek odpowiedzi, uzyskiwany w krótszym czasie niż przy zastosowaniu metotreksatu, oraz przewagę interferonu, w rozumieniu wyższej skuteczności w grupie chorych w stopniu zaawansowania IV.

Dodatkową wartością tych prac jest wagi ścisłej kooperacji onkologa i dermatologa. Zapewnia to pacjentom możliwość korzystania jednocześnie z pomocy w zakresie leczenia miejscowego, jak i systemowego.

Sformułowałam w tej pracy następujące wnioski: Według naszej najlepszej wiedzy jest to pierwsze prospektywne, randomizowane badanie porównujące skuteczność MTX i IFN- α w leczeniu MF i SS jako leczenia pierwszego rzutu. Większość naszych obserwacji potwierdza wyniki retrospektywnego badania Waina (37) Podsumowując, pomimo ograniczeń małej liczebności próby, przedstawione dane wskazują, że IFN- α wydaje się być skuteczniejszy w leczeniu MTX pod względem bezpieczeństwa, tolerancji i czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie. Biorąc pod uwagę RR, skuteczność obu leków jest porównywalna we wczesnym stadium MF i znacznie lepsza w przypadku IFN- α w zaawansowanym stadium IV MF/SS. MTX jest lekiem opłacalnym i stosunkowo skutecznym, należy go rozpatrywać jako lek drugiego rzutu lub pierwszego wyboru w przypadku przeciwwskazań do terapii IFN- α . Ze względu na różne skutki uboczne i TTR, oba leki należy rozważyć uwzględniając choroby współistniejące, przyjmowane leki oraz indywidualne potrzeby pacjenta.

Obecnie we wszystkich zaleceniach międzynarodowych i krajowych interferon pozostaje lekiem pierwszej linii w leczeniu ziarniniaka grzybiastego, metotreksat jest także nadal opcją, ale zmieniające się portfolio w terapii chłoniaków skóry w najbliższej przyszłości będzie miało wpływ zwłaszcza na drugą i kolejne linie leczenia.

Wszystkie te omówione powyżej publikacje stanowią zespół danych dotyczących chorych na ziarniniaka grzybiastego w populacji polskiej, nigdy wcześniej tego typu dane nie były publikowane - unikalna jest kompleksowość ujęcia tematu: pierwsza linia leczenia, co zrobić w przypadku niepowodzenia, postępowanie w kolejnych, wreszcie analiza 5- cio letnich przeżyć prowadzonej grupy pacjentów. Praca długofalowa kontynuowana konsekwentnie od roku 2007. Badanie to mają też wartość edukacyjną, zwiększyły świadomość potrzeb tej grupy chorych oraz skutkowały decyzjami refundacyjnymi i zmianą podejścia do tego schorzenia w Polsce.

Zmieniające się portfolio leków badanych i wykorzystywanych w leczeniu ziarniniaka grzybiastego otwiera nowe możliwości nie tylko na wczesnych etapach leczenia, ale może stanowić szanse uratowania życia pacjentom z chorobą zaawansowaną, u których wyczerpano wszystkie dotychczas dostępne metody leczenia (poz. 43-47). W opiece nad chorymi z chorobami rzadkimi podnosi się szczególną wartość nawet kazuistycznych doniesień o terapiach innowacyjnych, oraz terapiach ratunkowych.

W pracy pt. "Nivolumab in two cases of refractory mycosis fungoides erythrodermia" (pozycja 4) zajęłam się chorymi z erythrodermia w przebiegu MF. To bardzo ciężka postać tego schorzenia. Naciek Chłoniakowa dotyczy skóry całego lub prawie całego ciała, czemu towarzyszy limfadenopatia uogólniona i często obecność dużej liczby nieprawidłowych limfocytów T we krwi obwodowej. Stan pacjentów jest ciężki, ryzyko infekcji bakteryjnej skóry, w tym sepsy bardzo wysokie. Jakość życia pacjentów jest szczególnie niska, nie są oni zdolni do samoobsługi. W dwóch opublikowanych badaniach klinicznych oraz opisach pojedynczych przypadków wykazano skuteczność inhibitorów receptora programowanej śmierci (PD-1) lub inhibitorów cytotoksycznego antygenu 4 (CTLA-4). (44,45, 46,47)

Koncepcja pracy zrodziła się z analizy ww doniesień oraz doświadczeń ze stosowania tej grupy leków w innych schorzeniach, w tym w chłoniaku Hodgkina. Istotną motywacją była potrzeba ratowania życia/uzyskania poprawy tych ciężko chorych osób. Przeanalizowałam przebieg ich choroby, dotychczasowe leczenie, aktualne dolegliwości, współchorobowość i ówczesnie dostępne możliwości terapeutyczne. Zapoznałam się też z dostępnymi doniesieniami.

Zgodnie z danymi z ww publikacji o wartości inhibitorów PD-L1 w leczeniu chłoniaków T komórkowych oraz Chłoniaka Hodgkina (43-47) zastosowałam Niwolumab u dwóch pacjentek w stadium choroby odpornej, po wyczerpaniu wszystkich dostępnych metod leczenia, jako leczenie ratunkowe, z uwagi na istotne upośledzenie jakości życia chorych, nowotworowe zapalenie skóry całego ciała i wynikające z tego bezpośrednie zagrożenie życia

Wykazałam korzystny wpływ inhibitora PD-L1 w opanowaniu objawów erythrodermii, oraz wpływ tego leku na istotną poprawę jakości życia, czas do progresji wyniósł u jednej chorej 12 miesięcy, u drugiej 24 miesiące. Zastosowanie inhibitora PD-1 nie wiązało się z nasileniem zakażeń bakteryjnych, które ustępowały samoistnie przy poprawie stanu skóry/regresji zmian chłoniakowych.

Publikacja ta ma charakter wybitnie innowacyjny, pokazuje bowiem możliwości uzyskania poprawy w najbardziej uciążliwej i trudnej do leczenia postaci ziarniniaka. Wnosi istotną wiedzę o możliwościach leczenia ratunkowego w grupie chorych dotkniętych uogólnioną oporną erythrodermią i stanowi jedyną tego typu publikację na świecie.

Wykorzystanie leków z grupy PD-1 czy PD-L1 w leczeniu chłoniaków, w tym T komórkowych jest nadal przedmiotem badań naukowych. W tej pracy potwierdziłam efektywność terapii anty PD-1 w określonej sytuacji klinicznej - postaci erythrodermicznej ziarniniaka po wykorzystaniu wszystkich innych dostępnych metod leczenia. [Drugim elementem innowacyjności tej pracy jest wykazanie efektywności stosowania niższych dawek niwolumabu niż te które są zarejestrowane \(48-51\).](#) Potwierdziłam tym samym doniesienia

Onizuki oraz Seghala (43, 49,50) Zastosowałam dawkę 2 mg/kg, (nie 3 mg/kg lub 240 mg jako dawka niezależna od masy ciała). Ostatnio podnosi się brak danych, brak badań klinicznych, które oceniałyby jaki wachlarz dawek można stosować. Dawki leków immunologicznych stosujemy w oparciu o pojedyncze, duże badania randomizowane, gdzie dawka leku jest określona, stała, niezależna od masy ciała, czy jego powierzchni. Taki autorytatywny sposób ustalenia jednej dawki budzi niepokój lekarzy i nie pozwala na bardziej precyzyjne poznanie zakresu działania tego leku. Niższe dawki okazują się być skuteczne, powodują natomiast znacznie mniej objawów ubocznych, co, gdy stan chorego jest ciężki ma niebagatelne znaczenie. Poprawia to bezpieczeństwo leczenia u chorych w ciężkim stanie ogólnym, który wynika z rozległości zmian skórnych. Wniosek z pracy podkreślał unikalne doniesienie o efektywności działania inhibitora punktu kontrolnego w aspekcie ustąpienia erytrodemii, u chorych z chorobą oporną, nawrotową, zagrażającą życiu. Zastosowanie inhibitora punktu kontrolnego PD-1 umożliwiło ponad 12-miesięczną kontrolę zaawansowanego, opornego na leczenie i intensywnie przeleczonego wcześniej chojniaka skóry. Równie ważny jest fakt, że było bardzo dobrze tolerowane.

WNIOSKI I ZNACZENIE

1. Wykonane badania potwierdzają celowość analiz typu „real world”. Dokumentują specyfikę obserwacji medycznej w chorobach rzadkich o wieloletnim przebiegu, Mają istotny walor informacyjno-edukacyjny nie tylko dla lekarzy, ale i dla instytucji medycznych. Omawiają sposoby postępowania w leczeniu tej choroby na jej różnych etapach. Prace te poruszają zagadnienia mało znane. Liczba doniesień z tej tematyki jest w Polsce bardzo mała. Danych na temat terapii interferonem, zwłaszcza w tak kompleksowym ujęciu w Polsce dotychczas nie było.
2. W omówionych publikacjach przedstawiłam postępowanie w pierwszej linii systemowego leczenia zaawansowanego ziarniniaka grzybiastego po niepowodzeniu terapii miejscowej. Wykazałam jego wartość i bezpieczeństwo, oraz pewną przewagę terapii Interferonem nad Metotreksatem zwłaszcza w postaciach zaawansowanych MF.
3. Określiłam problemy jakie wiążą się z leczeniem tej grupy pacjentów, zarówno w zakresie dostępności do refundowanych leków oraz opieki skoordynowanej.
4. Wskazałam na kierunki postępowania w chorobie opornej oraz w leczeniu ratunkowym. Zespół tych 4 prac, zwłaszcza w kontekście wieloletniej obserwacji medycznej stanowi istotne źródło informacji dla osób zajmujących się tą dziedziną.
5. Pokazałam sprawdzającą się w tym schorzeniu współpracę wielośrodkową z dermatologiem, który zaczyna leczenie tej choroby, ale dalszy ciąg terapii prowadzony przez onkologa klinicznego powinien przebiegać w stałej współpracy z dermatologiem w zakresie leczenia miejscowego. Bez właściwej współpracy nie było by możliwości zgromadzenia tak dużej liczny chorych ani uzyskania tak dobrych wyników leczenia potwierdzonych czasem obserwacji. Co więcej nie jest to współpraca deklaratorywna, ale faktyczna w opisywanym okresie 2007- do chwili obecnej.
6. Nasze badania pokazują wartość prowadzenia rejestrów pacjentów oraz wieloletniej opieki w jednym ośrodku, co pozwala zgromadzić dane o istotnej wartości klinicznej.

7. Powyższe badania mogą być wskazówką praktyczną dla lekarzy zajmujących się tymi przypadkami.

V Informacja o wykazaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej

Mój dorobek naukowy na dzień wykonania dołączonej do autoreferatu analizy

bibliometrycznej (16.12.2024) obejmuje:

6 publikacji przed uzyskaniem tytułu doktora nauk medycznych

110 publikacji po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych w tym:

32 pełnotekstowych prac oryginalnych – wszystkie opublikowano w czasopismach z IF po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, w 7 z nich jestem pierwszym lub różnorzędnym pierwszym autorem, w 3 jestem autorem korespondencyjnym;

13 Pełnotekstowych prac oryginalnych w czasopismach bez IF, z punktacją MNiSW, jestem pierwszym autorem lub równorzędnym z pierwszym w 10 publikacjach, w 5 jestem autorem korespondencyjnym.

7 prac poglądowych w czasopismach bez IF z punktacją KBN/MNiSW, jestem pierwszym autorem w lub równorzędnym z pierwszym w 5 z nich, w 3 autorem korespondencyjnym

Jestem pierwszym autorem 1 listu do redakcji i współautorem 1 listu do redakcji w czasopismach z IF.

Jestem pierwszym autorem 8 prac kazuistycznych w pismach bez IF, Autorem rozdziałów w 7 monografiach i współautorem 3 monografii

Oryginalne publikacje w czasopismach z „Impact Factor ”: 32 (4 z nich stanowią szczególne osiągnięcie naukowe).

Oryginalne publikacje w czasopismach bez „Impact Factor ”: 13

Opisy przypadków w czasopismach bez „Impact Factor ”: 10

Prace poglądowe w czasopismach bez „Impact Factor ”: 7.

Prace poglądowe w czasopismach z Impact Factor-brak.

Prace pełnotekstowe opublikowane w suplementach czasopism: 1

Rozdziały w podręcznikach: Międzynarodowych: brak, Krajowych :6,

Autorstwo monografii: brak

Grupy badawcze: łączna wartość punktacji KBN/MNiSW 95.000 Wartość wskaźnika IF 36,545

Listy do redakcji czasopism: łączna wartość punktacji KBN/MNiSW: 30.000 _Wartość wskaźnika IF 7,767

Wartość wskaźnika Impact Factor publikacji: 205,915

łączna wartość punktacji KBN/MNiSW: 1901,0

Cytowania (Web of Science Core Collection): 2801

Cytowania bez autocytowań (Web of Science Core Collection): 2791

Indeks Hirscha: 17 (Web of Science Core Collection)

Cytowania (Scopus) 2936

Cytowania bez autocytowań (Scopus) 2921

Index H=17 (Scopus)

Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora

łączna wartość punktacji KBN/MNiSW 1896.000

Wartość wskaźnika IF 205.915

Współpraca z innymi ośrodkami naukowymi

1. Jestem członkiem Polskiej Badawczej Grupy Chłoniakowej i jednocześnie Przewodniczącą Sekcji Chłoniaków T. Grupa ta zrzesza lekarzy pracujących Instytucie Hematologii (IHiT), Narodowym Instytucie Onkologii (NIO) oraz jednostkach akademickich w Poznaniu, Gdańsku, Wrocławiu. Efektem tej współpracy są badania akademickie wieloośrodkowe zarówno retrospektywne jak i prospektywne.

W ramach ww współpracy powstały do chwili obecnej następujące publikacje w liczbie 10, których jestem współautorem. Mój udział polega na aktywnym pracy w zespołach, podczas których omawiane są wykonuję zagadnienia badawcze, wykonuję badanie,

zbieram dane z mojego ośrodka, omawiamy uzyskane wyniki. We wspólnej publikacji (praca nr 3) jestem autorem rozdziału. Moje badania własne, które powstały w ramach tej działalności są przedstawione jako osiągnięcie.

1. Giebel S., Kruzel T., Czerw T., Sadus-Wojciechowska M., Najda J., Chmielowska E, Grosicki S., Jurczyszyn A., Pasiarski M., Nowara E., Glowacka-Kosinka M., Chwieduk A., Mitrus I., Smagur A., Holowiecki J. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. Bone Marrow Transpl. 2013: Vol.48, s.915-921 IF 3,466, MNiSW 30
2. Jurczak W., Kalinka-Warzocha E., Chmielowska E, Duchnowska R., Wojciechowska-Lampka E., Wieruszewska K. Multicentre, prospective observational study of pegfilgrastim primary prophylaxis in patients at high risk of febrile neutropenia in Poland: PROFIL study. Wspól. Onkol. 2015: T. 19, nr 3, s.214-219. MNiSW:14.
3. Chmielowska E. Zasady postępowania w chłoniakach T-komórkowych. W: Praktyka hematologiczna : praca zbiorowa. W. W. Jędrzejczak, T. Robak, M. Podolak-Dawidziak. Poznań: Termedia Wydaw. Med., 2015 s.261-269
4. Sokolowska-Wojdyło M, Florek A, Zaucha JM, Chmielowska E, Giza A, Knopinska-Posluszny W, Kulikowski W, Prejzner W, Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Osowiecki M, Walewski J, Rogowski W, Grzanka A, Placek W, Lugowska-Umer H, Kowalczyk A, Nowicki R, Jurczak W. Polish Lymphoma Research Group Experience with Bexarotene in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. American Journal of Therapeutics 2016 May-Jun; 23 (3): e749-56. IF 1,588. MNiSW 20
5. Szmit S., Jurczak W., Zaucha J.M., Dtugosz-Danecka M., Sosnowska-Pasiarska B., Chmielowska E, Joks M., Drozd-sokolowska J., Knopińska-Posluszny W., Spychalowicz W., Kumiega B., Charliński G., Morawska M., Słomian G. Acute decompensated heart failure as a reason of premature chemotherapy discontinuation may be independent of a lifetime doxorubicin dose in lymphoma patients with cardiovascular disorders. Int. J. Cardiol. 2017: Vol. 235, s. 147-153 IF4,044 MNiSW 40
6. Długosz-Danecka M, Jurczak W, L4tka-Cabala E, Morawska M, Gawroński K, Wiśniewska A, Dudziński M, Wąsik-Szczepanek E, Chmielowska E, Labędź A, Wdowiak K, Hus I. Efficacy and safety of obinutuzumab-chlorambucil combination in the frontline treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia and comorbidities. Real-life data from Polish Adult Leukemia Group (PALG) analysis. Pol Arch Intern Med. 2018 Aug 3 1; 128 (7-8): s. 421-426. IF2,882 MNiSW 30
7. Sokolowska-Wojdyło M., Walewski J., Jędrzejczak W., Robak T., Prochorec-Sobieszek M, Zaucha M., Jankowska-Konsur A., Słowińska M., Chmielowska E., Rudnicka L., Giebel S. Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skłery CD30+. Hematologia 2018, tom 9, nr 2, s. 83-89. MNiSW 8
8. Wróbel T, Biecek P, Rybka J, Szulgo A, Sorbotten N, Giza A, Tyczynska A, Nowara E,

Badora-Rybicka A, Adamowicz K, Kulikowski W, Kroll-Balcerzak R, Balcerzak A, Spychalowicz W, Kalinka-Warzocho E, Kumiega B, Drozd-Sokolowska J, Subocz E, Salek A, Machaczka M, Holojda J, Pogrzeba J, Dobrzynska O, Chmielowska E, Jurczak W, 5Knopiriska-Postuszny W, Leśniewski-Kmak K, Maciej Zaucha I. Hodgkin Lymphoma of the elderly patients: a retrospective multicentre analysis from the Polish Lymphoma Research Group Leukemia & Lymphoma 2019: vol. 60 nr 2: s. 341-348. IF 2,969 MNiSW 70

9. Swoboda R, Giebel S, Knopińska-Posluszny W, Chmielowska E, Drozd-Sokolowska J, Paszkiewicz-Kozik E, Kulikowski W, Taszner M, Mendrek W, Najda J, Czerw T, Olszewska-Szopa M, Czyż A, Giza A, Spychalowicz W, Subocz E, Szwedyk P, Krzywon A, Wilk A, Zaucha JM. High efficacy of BGD (bendamustine, gemcitabine, and dexamethasone) in relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma. Ann Hematol. 2021 Mar 24. doi: 10.1007/s00277-021-04503-1. IF 3,673 MNiSW 70

10. Sokolowska-Wojdylo M, Olszewska B, Chmielowska E, Robak E, Prochorec-Sobieszek M, Kamińska-Winciorek G, Maj J, Kowalczyk A, Reich A, Lesiak A, Narbutt J, Szepietowski J, Woźniacka AJ, Owczarczyk-Saczonek AB, Romejko-Jarosińska J, Giza A, Nowicki RJ, Jaworek AK, Zaucha JM. Primary cutaneous lymphomas: diagnostic and therapeutic guidelines of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Lymphoma Research Group (PLRG). Przegląd Dermatologiczny 2023; | 10 (6): 647 -67 IF0,55 MNiSW 40

Współpracuję także z Innymi Placówkami Onkologicznymi, często za pośrednictwem Towarzystw naukowych, których jestem członkiem: **Polskim Towarzystwem Onkologicznym oraz Polskim Towarzystwem Onkologii Klinicznej, czy wreszcie Polskim Towarzystwem Dermatologicznym.** Wynikiem tej współpracy jest 9 publikacji. Współpraca ta również polega na współpublikowaniu wyników obserwacji klinicznych typu real world. W ramach tej współpracy powstały następujące publikacje, których jestem współautorem lub autorem. Udział mój polega na aktywnym udziale w opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu danych z ośrodka oraz współudziale w opracowaniu manuskryptu. W przypadku pracy nr 3 i 4 jestem równorzędnym autorem z pierwszym. Było to prospektywne badanie, przeprowadzone w wielu Ośrodkach Onkologicznych na terenie całego kraju. Byłam współautorem koncepcji, organizatorem, osoba prowadzącą warsztaty i ankietę. Brałam udział w przygotowaniu manuskryptu. Toż sama sytuacja dotyczy publikacji 5 i 6.

1. Świtaj T., Wysocki P., Wojtukiewicz M., Potemski P., Rudnicka L., Bartnik W, Zgliczyński W., Zdunowski P., Kalinka-Warzocho E., Chmielowska E, Ziobro M., Poborski W', Filipczyk-Ciszarz E., Zaucha R., Rogowski W., Falkowski S., Drosik S, Słowińska M, Siemiątkowska M., Szkatula M., Ściborski C., Mackiewicz A., Rutkowski P "Ipilimumab postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. Onkol. Prakt. Klin. 2011: T. 7, nr 6, s. 231-245. MNiSW 5
2. Pieńkowski T., Pikiel J., Jagiello-Grusfeld A., Wojtukiewicz M., Nowara E., Załuski J.,

Chmielowska E, Ryniewicz-Zander I., Krzyżanowska J., Goszczyński A. Program rozszerzonego dostępu do leku lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją HER2 w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu w Polsce. Nowotwory 2011: T.61, nr I, s.9-15. MNiSW 6

3. Wojtkiewicz M., Chmielowska E, Filipczyk-Cisarz E., Krzemieniecki K., Leśniewski-Kmak K., Litwiniuk M.M., Wieruszewska-Kowalczyk K., Kośno-Kruszewska E.

Clinical practice in febrile neutropenia risk assessment and granulocyte colony-stimulating factor primary prophylaxis of febrile neutropenia in Poland. Współ. Onkol.2014: T. 18, nr 6, s. 419-424. MNiSW 15

4. Wojtukiewicz M., Chmielowska E, Filipczyk-Cisarz E., Krzemieniecki K., Lesniewski-Kmak K., Litwiniuk M.M., Wieruszewska-Kowalczyk K., Kośno-Kruszewska E. Clinical practice in secondary prophylaxis and management of febrile neutropenia in Poland: results of the febrile neutropenia awareness project. Współ. Onkol. 2014: T. 18, nr 6, s. 425-428 MNiSW 15

5.Duchnowska R., Chmielowska E Streb J., Chudzik M., Czartoryska-Arłukowicz B., Litwiniuk M., Olszewski W.P., Pieńkowski T., Kalinka-Warzocha E., Głogowska I. Rola antracyklin i intensyfikacji chemioterapii w postępowaniu uzupełniającym u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi w praktyce klinicznej. Onkol. Prakt. Klin. - Eduk. 2016: T.2, nr 1, s.9-13.

6.Duchnowska R., Chmielowska E, Streb J., Chudzik M., Czartoryska-Arłukowicz B., Litwiniuk M., Olszewski W.P., Pieńkowski T., Kalinka-Warzocha E., Głogowska L. The role of anthracyclines and dose dense therapy in an adjuvant setting, in HER2-positive early breast cancer, in clinical practice. Onkol. Prakt. Klin.2016: T.12, nr 1, s. 8-I I MNiSW 7

7. Olek-Hrab K, Maj J, Chmielowska E, Jankowska-Konsur A, Olszewska B, Kręcis B, Iwankowski P, Mackiewicz-Wysocka M, Adamski Z, Nowicki R, Sokolowska-Wojdyło M Methotrexate in the treatment of mycosis fungoides - a multicenter observational study in 79 patients. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2018: 1w;22 (11): s. 3586-3594. IF 2,721 MNiSW 20

8.Chmielowska E, Olejniczak M, Kulig-Gołębiowska K, Walkiewicz K, Copija A, Nowakowska-Zajdel E, Kufel-Grabowska J, Kiebało T, Duchnowska R, Szymanowski B. Aktywność rybocyklibu i hormonoterapii u chorych na zaawansowanego, luminalnego HER 2 ujemnego raka piersi w praktyce klinicznej - opisy przypadków Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja 2019 Tom 5, Supl. G. MNiSW 5

9. Szmit S, Grela-Wojewoda A, Talerczyk M, Kufel-Grabowska J, Streb J, Smok-Kalwat J,

Izycki D, Chmielowska E, Wilk M, Sosnowska-Pasiarska B. Predictors of new-onset heart failure and overall survival in metastatic breast cancer patients treated with liposomal doxorubicin. Scientific Reports 2020; Oct 28;10(1):18481. IF 4,380 MNiSW 140

W ramach pracy w swoich macierzystych jednostkach naukowych- Klinika Chemioterapii Katedra Onkologii Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego oraz Klinika Onkologii i Brachyterapii CM UMK powstało również kilka publikacji w ramach współpracy uczelnianej, w których jestem autorem lub współautorem

Uniwersytet Łódzki- to 9 publikacji w 7 jestem pierwszym lub równorzędnym z pierwszym autorem. Udział mój: koncepcja pracy, przeprowadzenie badań, przygotowanie manuskryptu, byłem też autorem korespondencyjnym w pracach, w których jestem pierwszym autorem,

1. Płuzańska A, Dowgier-Witczak I, Chmielowska E, Studencki E, Jędrzejczyk S.

Radiotherapy instead of second-line chemotherapy in patients with Hodgkin's disease in partial remission after treatment with cytostatics. Acta Haematol Pol. 1989 Jul-Dec; 20(2): s. 176-82. MNiSW 4

2. Płuzańska A., Chmielowska E., Alwasiak J., Krykowski E., Zadrożna O., Fajndt St.:

Grasiczaki i guzy przedniego Śródpiersia - problemy lecznicze u obserwowanych chorych. Pol. Tyg. Lek., 1990, 45,51-52, s. 1046-1050 MNiSW 5

3. Płuzańska A., Chmielowska E., Chmielowski M., Pasz S. Berner J., Woźniak L.:

Porównanie wyników tomografii komputerowej i patologicznej oceny zmian w jamie brzusznej po laparotomii ze splenektomii w ziarnicy złośliwej. Acta Haematol. Pol. 1993, 24,1, s.27

4. Płuzańska A., Chmielowska E., Stempczyńska J., Alwasiak J., Wrębel B.: ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) po chemioterapii i radioterapii' Opis powikłań u dwóch chorych leczonych z powodu chłoniaka złośliwego. Acta Haematologica Pol., 1995,26'2, 219-225.MNiSW 4

5. Chmielowska E., Potemski P., Czemek U., Zambrano O., Płuzańska A.: Cisplatyna z Dakarbazyną i Tamoksyfenem w leczeniu zaawansowanego czerniaka złośliwego. Przegl. Dermatol. 1995 (2),2, 178- 183. MNiSW 4

6. Smolewski P, Robak T, Krykowski E, Błasińska-Morawiec M, Niewiadomska H, Płuzańska A, Chmielowska E, Zambrano O. Prognostic factors in Hodgkin's disease: multivariate analysis of 327 patients from a single institution. Clin Cancer Res. 2000; Mar;6(3): 150-60. IF 4,643 MNiSW 16

7. Chmielowska E, Zambrano O, Ułańska M, Stolarski J, Błasińska-Morawiec M: Wyniki leczenia skojarzonego chorych z NSCLC w stopniu zaawansowania III B nie kwalifikujących

się do chemioradioterapii. XXVIII Zjazd TFP IX 2004. Pneumonol. Alergol. Pol. 2004,72, 405-408. MNiSW 4

8. Chmielowska E, Zambrano O, Ułańska M, Stolarski J, Błasińska-Morawiec M: Nowotwory klatki piersiowej ludzi młodych - analiza przypadków 2001-2004 Pneumonol. Alergol. Pol. 2004,72,405 MNiSW 4

9. Potemski P, Płuzańska A, Chmielowska E, Kordek R: Retrospektywna analiza danych dotyczących chorych leczonych operacyjnie z powodu drobnokomórkowego raka płuca. Onkol Pol 2007: 10: 15-18. MNiSW 3

Collegium Medicum UMK - to 10 publikacji, w 5 jestem pierwszym lub równorzędnym z pierwszym autorem. Udział mój: koncepcja pracy, przeprowadzenie badań, przygotowanie manuskryptu, byłem też autorem korespondencyjnym w pracach, w których jestem pierwszym autorem, Ponadto jestem współautorem oraz pierwszym autorem w 10 wystąpieniach na Konferencjach naukowych - prace zamieszczone w suplementach (5 prac jako 1 autor)

1. Józwicki Wojciech, Brożyna A.A., Skok Z, Chmielowska E, Windorbska W.,

Koper An., Andrusewicz H., Laskowski R. Diagnostic value of expression assessment of estrogen and progesterone receptors labelled using kit for semiquantitative analysis.

W: The chosen aspects of woman and family's health. T. 2. Ed. Mariola Banaszkiewicz, B. Kielbratowska M Gierszewska. Bydgoszcz: Studio Reklamy i Poligrafii. FOTOMAN, Anna Borowicz, 2010 s.57-66. MNiSW:7.000

2. Józwicki W, Brożyna A A, Rytłewska J., Golda R., Kwiatkowski M., Chmielowska E, Grabiec M. Different prognostic potential of the assessment of expression of select molecular markers in primary ovarian cancer recurrent tumors and regional metastases. W: Selected civilization and social illnesses. Ed. B. Sokolowska. Biała Podlaska: PSW, 2011 s.279-293. MNiSW:5.000

3. Chmielowska E, Kwiatkowski M.

Powikłania kardiologiczne związane z podaniem doksorubicyny lipozomalnej - opis przypadku. Onkol. Prakt. Klin. 2011: T. 7, nr 3, s. 152-156. MNiSW:5.000

4. Siekiera J., Malkowski B, Józwicki Wojciech, Jasiński M., Wronczewski A., Pietrzak T., Chmielowska E Petrus A., Kamecki K., Mikolajczak W., Kraśnicki K., Chłosta P. Drewa T. Can we rely on PET in the follow-up of advanced seminoma patients? Urol. Inten. 2012: Vol.88, nr 4, s. 405-409. IF1.065 MNiSW:15.000

5. Jochymowski C., Brożyna AA., Windorbska W., Chmielowska E, Golda R', Józwicki W. The expression of epidermal growth factor receptor type 2 (HER-2) after neoadjuvant therapy in patients with breast cancer. Oncology as a challenge for modern medicine. Ed. D. Piaszczyk. Biała Podlaska: PSW, 2012 s. 111-120. MNiSW:5.000

6. Chmielowska E. Leczenie systemowe raka piersi. Rak piersi: postępy diagnostyki i leczenia. Pod red. Wojciecha Zegarskiego, T. Jastrzębskiego, T. Nowikiewicza. Bydgoszcz: Medipage, 2013 s. 50-64.

7. Marek L Grzanka A., Chmielowska E, Jankowski M, Schwartz R.A., Czajkowski R. Merkel cell carcinoma: an illustrative case and review. Postępy Dermatol. Alergol. 2014: T.31, nr 5, s.325-328. IF 0.845 MNiSW:10.000 (List do redakcji czasopisma)
8. Chmielowska E. Liposomal doxorubicin in first line metastatic HER -2 positive breast cancer for prevention the cardiotoxicity. Oncoreview 2015 Mar; vol 5, s. 813-17 MNiSW:8.000.
9. Nowikiewicz T, Chmielowska E, Andrusiewicz H., Lysik-Misurka J', Glowacka I, Sowa M, Zegarski W' Prevalence of biological types of breast cancer and their influence on disease staging and therapeutic management - a single-centre study. Pol. J. Pathol. 2017: Vol.68, nr I, s. 16-25. IF 0.865 MNiSW:15.000
10. Rybka J., Małkowski B, Olejniczak M., Chmielowska E., Sokolowska E., Kuliczkowski K., Wróbel T. Comparing radioactive tracers -FDG and -FLT in the staging of diffuse large B-cell lymphoma by PET/CT examination: a single-centre prospective study Adv. Clin. Exp. Med. 2019: Vo [. 28, nr 8, s. 1095-1099. IF 1.514 MNiSW:70.000

WSPÓŁPRACA MIĘDZYNARODOWA

Uczestniczyłam w wielu projektach międzynarodowych w formule badań akademickich typu non profit oraz badaniach klinicznych. Badania te dotyczyły leczenia systemowego stosowanego zarówno w intencji radykalnej jak i w leczeniu przedłużającym życie w chorobie zaawansowanej. Kilka z nich dotyczyło bezpieczeństwa leczenia.

W badaniach tych byłam Głównym Badaczem w kierowanym przeze mnie ośrodku, Koordynatorem Krajowym (5 badań), w 2 badaniach byłam jednym z dwóch głównych wykonawców projektu. Badania te dotyczyły głównie raka piersi, raka jajnika, raka płuca. Badania non profit dotyczyły przede wszystkim chłoniaków.

[Rak piersi był przedmiotem wielu publikacji z moim udziałem - 7 prac oryginalnych oraz 3 prace poglądowe. Najważniejsza dotyczy oceny bezpieczeństwa i odwracalności spadku frakcji wyrzutowej w leczeniu Herceptyną:](#)

Lidbrink E, Chmielowska E, Otremba B, Bouhlef A, Lauer S, Liste Hermoso M, Nietsch E, Shing M, Misra V. A real-world study of cardiac events in > 3700 patients with HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab: final analysis of the OHERA study. Breast Cancer Research and Treatment 2019: volume 174, s. 1&7-196. IF 3.831 MNiSW:140 (Koordynator Krajowy, jedyny ośrodek w Polsce współprowadzący Badanie)

[Badanie to uważam także szczególne osiągnięcie z uwagi na czas prowadzenia projektu badawczego przez okres 10 lat w wymaganym reżimie badawczym, liczbę chorych objętych projektem, mój udział w całej realizacji przedsięwzięcia. Przyniósł istotne dane niezbędne do praktyki klinicznej, wymagał dużej koordynacji w zakresie 10 letniego monitoringu dużej liczby kobiet, w określonym reżimie badań monitorujących](#)

Nasz projekt (A real-world study of cardiac events in > 3700 patients with HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab: final analysis of the OHERA study) obejmował obserwację wszystkich chorych, poddanych uzupełniającemu leczeniu trastuzumabem zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Wartość trastuzumabu została potwierdzona w badaniach klinicznych III fazy takich jak HERA (HERceptin adjuvant trial), NSABP-

B31(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), BCIRG - 006 (Breast Cancer International Research Group) we wskazaniu terapii radykalnej, uzupełniającej po zabiegu operacyjnym. (52, 53,54) Liczbę leczonych chorych na świecie Trastuzumabem (dane real world) określano w 2018 roku na ponad 2,7 mln (55,56)

Leczenie stosowane było przez okres 1 roku, po zakończonym pełnym leczeniu radykalnym: operacji, chemioterapii, zawierającej 3 cykle z zastosowaniem doksorubicyny, leku o potencjalnej kardi toksyczności, w drugim etapie Paklitakselu oraz radioterapii oraz Trastuzumabu. Na bezpieczeństwo terapii ma więc wpływ cały zespół czynników, ulegających wzajemnym interakcjom. Jest wypadkową zarówno wzajemnych oddziaływań jak i toksyczności pojedynczych substancji. Zainteresowanie wpływem trastuzumabu nie tylko na wyniki leczenia, ale i na odległe bezpieczeństwo grupy chorych z rakiem piersi HER 2 dodatnim było podyktowane tym, że dołączenie trastuzumabu zmieniło rokowanie w tym podtypie raka piersi-czas przeżycia tej grupy chorych uległ znacznemu wydłużeniu. Odległe losy chorych, zwłaszcza wobec raportowanej już w pierwszych badaniach kardi toksyczności preparatu ciągle nie były wystarczająco ocenione. **Nasza praca jest najszerszym na świecie badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena kardiologicznego bezpieczeństwa trastuzumabu podawanego dożylnie w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi w oparciu o dane tzw „real world” i miała na celu oszacowanie faktycznego ryzyka zdarzeń sercowych.** Ryzyko nabytej niewydolności krążenia we wcześniejszych badaniach oszacowano na 7,1% powikłań w ciągu pierwszego roku, po 3,6 latach na poziomie 9,8%. W dalszych analizach obserwowano odwracalność tego objawu. (57,58,59,60) W badaniu zaplanowano ocenę wpływu trastuzumabu na układ krążenia pacjentek, u których podjęto leczenie zgodnie z charakterystyką produktu, w rutynowej praktyce klinicznej bez ograniczających kryteriów wyłączenia stosowanych w badaniach klinicznych. Celem badania pierwszorzędowym była ocena występowania objawowej niewydolności krążenia i śmierci sercowej. Celem drugorzędowym było określenie potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia CHF oraz śmierci sercowej. (61,62,63,64) Obserwowano też czas rezolucji powikłań i częstość wystąpienia bezobjawowej niewydolności krążenia. W naszej obserwacji uwzględniono chore w stopniu zaawansowania I-III b. Trastuzumab był podawany w tej części leczenia, gdy nie była już stosowana doksorubicyna z uwagi na potwierdzone sumowanie kardi toksyczności obu leków. Ocenialiśmy po pierwsze wystąpienie objawowej niewydolności krążenia CHF wg NYHA i zgon sercowy. Drugim celem była ocena naprawy objawowej CHF i innych objawów kardiologicznych w tym skali normalizacji frakcji wyrzutowej oraz skala występowania bezobjawowej niewydolności krążenia (określanej jako spadek LVEF> 10% w stosunku do wyjściowego -<50%). Wszystkie dane zbieraliśmy przez okres 5 lat od pierwszego podania trastuzumabu. Następnie obserwację przedłużono do 10 lat. podanie trastuzumabu. Pomiędzy 2007 a 2010 włączono do obserwacji 3938 kobiet leczonych Trastuzumabem w 199 ośrodkach w całej Europie (mój udział własny stanowiło 25 pacjentek) LVEF wynosiło średnio 64% (36-90), a u 9,5% potwierdzono rodzinne obciążenie CHF. W naszym materiale 42,2% chorych miało 1 lub więcej czynnik ryzyka wystąpienia CHF (nadciśnienie, choroby tarczycy, dyslipidemia, cukrzyca). 30,6% chorych paliło papierosy. Wcześniejsze wycofanie z badania dotyczyło 799 chorych (21%) z różnych przyczyn, w tym śmierć, wycofanie zgody czy utrata kontaktu. Pozostałe chore były obserwowane średnio 5 lat=- 1892 dni (1793-1867 dni). Nasze

chore miały być leczone 11,8 miesiąca i aż 88,9% pobierało trastuzumab >300 dni. Uzysaliśmy więc satysfakcjonującą wykonalność projektu. Wystąpienie objawów CHF powodowało skrócenie procesu leczenia, kumulacyjna dawka leku ma rozpiętość 4117-7080 mg. Objawowe CHF stwierdziliśmy u 106 chorych, co stanowi 2,8% chorych. Ustąpienie objawów CHF obserwowaliśmy u 72,6% (77/106) badanych. Leczenie objawów stosowane było wg lokalnych standardów, jednak najczęściej wykorzystywaliśmy beta blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny i leki diuretyczne. Średni czas do wystąpienia objawowej niewydolności wynosił 5,7 miesiąca, czas rezolucji objawów około 9,9 miesiąca. Niewydolność III i IV stopnia zdarzyła się w 38 przypadkach (1,0%) a śmierć sercowa zdarzyła się w 6 przypadkach, co stanowi 0,2%. Co istotne 5 na 6 zmarłych kobiet miało poprzedzający wywiad choroby wieńcowej. Średni czas do wystąpienia tego zdarzenia wynosił 4,3 lat (0,2-4,8). Z powodu nawrotu raka piersi zmarło w tym czasie 205 osób, 14 z powodu wystąpienia drugiego nowotworu. W zakresie oceny zachowania frakcji wyrzutowej znaczące jej spadek obserwowano u 7,6% chorych, a powrót późniejszy do normy u 67,3%. Czas trwania objawów wynosił 6,6 miesiąca. W populacji badanej podobnie do innych doniesień LVEF wynosił około 60%. Obserwowaliśmy u większości łagodny spadek LVEF w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, najniższe wartości w 4-9 miesiącu ze stabilizacją aż do miesiąca 13-18, kiedy stwierdzaliśmy wzrost frakcji do wyjściowych wartości. Różnego rodzaju objawy kardiologiczne obserwowane były u 17,5% kobiet. Zdarzeń nie kardiologicznych było mało 2,4 % (90), w stopniu III/IV -17 chorych. W naszym badaniu wcześniejsze obciążenie chorobami serca było istotnym czynnikiem ryzyka dla zdarzeń sercowych w badaniu. Niekorzystna jest: czynność skurczowa poniżej 55%, BMI powyżej 25, wiek >65. Natomiast wcześniejsze stosowanie antracyklin ani radioterapia na teren lewej piersi nie miała wpływu na występowanie CHF. Nie obserwowaliśmy wyższej częstości ciężkich niewydolności krążenia u osób z frakcją poniżej 55, co jest bardzo istotną obserwacją dla tej grupy chorych, albowiem w badaniu rejestracyjnym graniczną wartością było EF większe od 55, czyli wykluczono sporą grupę kobiet z leczenia trastuzumabem. Ta obserwacja jest jednym z kluczowych znalezisk tego projektu. Otworzyła bowiem drogę dużej grupie chorych do leczenia trastuzumabem, przy świadomości, że jest to leczenie bezpieczne. Powyższy wniosek co należy uznać za główne osiągnięcie tej pracy, ma on bowiem praktyczne zastosowanie dla dużej grupy chorych i dowodzi wartości wieloletnich badań obserwacyjnych.

Badanie OHERA przeprowadzono na największej do tej pory grupie chorych, nie poddanej żadnemu doborowi w rozumieniu kryteriów włączenia i wyłączenia, w grupie leczonych trastuzumabem, co sprawia, że opisane dane należy uznać za wiarygodne. Wyniki uzyskane pokrywają się z wynikami z badań randomizowanych co do efektywności i rodzaju powikłań, ale wykazaliśmy bezpieczeństwo leczenia trastuzumabem niezależnie od stosowania antracykliny, radioterapii lewostronnej, a przede wszystkim w grupie z frakcją wyrzutową < 55%, co potencjalnie zwiększa dostęp chorych do leczenia. Pozyskane dane poszerzają wiedzę o tym stosunkowo nowym sposobie leczenia w kontekście bezpieczeństwa i skuteczności. Wykorzystanie praktyczne polega na rozszerzeniu wskazań do zastosowania leku - poprzez rozszerzenie zakresu akceptowanego poziomu frakcji wyrzutowej w kwalifikacji do leczenia oraz wykazaniu bezpieczeństwa leczenia w grupie lewostronnego raka piersi ze wskazaniami do radioterapii. Praktycznie ważne jest też potwierdzenie na dużej grupie pacjentek zjawiska

odwracalności cech uszkodzenia mięśnia sercowego w zakresie spadku frakcji wyrzutowej w czasie dalszej obserwacji

Pozostałe badania międzynarodowe dotyczące raka piersi: Inną klinicznie bardzo istotną jest ocena bezpieczeństwa leczenia w podgrupie chorych starszych (>70 roku życia) też w skojarzeniu z mono chemioterapią. Badania nad tolerancją leczenia, w tym badania nad bezpieczeństwem wprowadzenia u ludzi starszych nowych leków są rzadko publikowane. (65,66) W grupie chorych zrekrutowanych do projektu Athena 46% miało 70 lub więcej lat. Wykazaliśmy, że proteinuria i białkomocz były w tej grupie częstsze 4,5% vs 1,2%, podobnie nadciśnienie 6,9% vs 4,2%. Wykazaliśmy również, że ryzyko wystąpienia w tej grupie powikłań naczyniowych było związane z wyjściowym stanem układu sercowo-naczyniowego u pacjentki. Udokumentowaliśmy tezę, że chore w wieku powyżej 70 lat nie powinny być wykluczane z terapii bewacyzumabem. Dwukrotnie przedmiotem mojej pracy było trudne zagadnienie przerzutów do mózgu w przebiegu raka piersi. W doniesieniu przedstawiającym wyniki analizy CEREBELL wykazaliśmy równoważność dwóch metod leczenia: trastuzumab z kapecytabiną/lapatinib z kapecytabiną. Znaczenie tego projektu polega na podważeniu tezy jakoby lapatinib miał by mieć szczególną wartość w leczeniu chorych, u których doszło do przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego i prowadzić do lepszej kontroli choroby ze względu na opisywaną lepszą penetrację leku przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. Zagadnienie skutecznego leczenia raka piersi podniesione zostało w kilku publikacjach, pracy o wartości bosutinibu, inhibitora Src/Abl kinazy tyrozynowej. W badaniu na grupie 73 chorych z rakiem piersi, przeleczonym chemioterapią wykazano istotną korzyść z zastosowania bosutinibu, którego profil bezpieczeństwa jest korzystny nawet w przeleczonej populacji. Efektywność tego leczenia dotyczy chorych z zachowaną ekspresją receptorów hormonalnych. Prowadziłam również badania w grupie chorych z mutacją BRCA z zastosowaniem weliparibu (Koordynator krajowy Projektu) Udowodniliśmy brak istotnej toksyczności połączenia weliparibu z albo temozolomidem albo paklitakselem i karboplatiną, wyższy odsetek odpowiedzi niż w grupie placebo oraz dłuższy czas do progresji. Badanie to było podstawą do zainicjowania kolejnego etapu badawczego nad tym preparatem.

Publikacje omawiane powyżej:

- 1.First-line bevacizumab-containing therapy for breast cancer: results in patients aged >70 years treated in the ATHENA study. Ann. Oncol.2012: 23, nr 1, s. 1 I 1-18. IF 7.384 MNiSW:40.00 (poz 54) współautor, Główny Badacz, Koordynator Krajowy
- 2.Phase II study of single-agent bosutinib, a Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer pretreated with chemotherapy. Ann. Oncol.2012: 23, w 3, s. 610-617. IF 7.384 MNiSW:40.00 (poz 58) współautor, Główny Badacz w Ośrodku
- 3.CEREBEL (8GF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015 May 10 33 (14):1564-73 IF 20.982 MNiSW:45.000 (poz 80) współautor, Główny Badacz w Ośrodku

4. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA 2 in locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. Ann Oncol. 2018 Jan 1;29(1):154-161 11 IF 14.196 MNiSW:45.000. (poz 92) Współautor, Główny badacz w Ośrodku, Koordynator Krajowy.

Projekty międzynarodowe dotyczące leczenia raka płuca - to cztery publikacje, które określały wartość nowych cząstek lub nowych połączeń w leczeniu nie drobnokomórkowego raka płuc zarówno w I linii leczenia, jaki i drugiej. Badane połączenia to kombinacje leków antyangiogennych z chemioterapią (axitinib vs bewacyzumab z paklitakselem i karboplatyną-, połączenie chemioterapii z przeciwciałem monoklonalnym indukującym apoptozę tigatuzumabem, czy wreszcie zastosowanie w drugiej linii erlotinibu (inhibitor naskórkowego receptora wzrostu) w monoterapii lub w skojarzeniu z sunitinibem - inhibitorem kinazy tyrozynowej mającym także działanie antyangiogenne. (65). W żadnym z przeprowadzonych badań nie wykazano przewagi nowej opcji terapeutycznej nad komparatorem. W badaniu z wykorzystaniem axitinibu stwierdziliśmy wyższą toksyczność ramienia badanego. Badanie przeprowadzone w ramach grupy badawczej dotyczyło bardzo istotnego aspektu immunoterapii po leczeniu skojarzonym chemioradioterapii z wykorzystaniem szczepionki Tecemotide.

Publikacje omawiane powyżej

1. A randomized, double-blind, phase II study of erlotinib with or without sunitinib for the second line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (I{SCLC). Ann. Oncol.2013: Vol. 24, nr 9, s. 2382-2389. IF6.578 MNiSW:40.00(poz 62) Główny Badacz w Ośrodku
2. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of tigatuzumab (CS- 1008) in combination with carboplatin/paclitaxel in patients with chemotherapy-naïve metastatic/unresectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2013: Vol. 82, s.441-448. IF 3.737 MNiSW:35.00(poz 63) Główny Badacz w Ośrodku
3. Randomised phase II study of axitinib or bevacizumab combined with paclitaxel/carboplatin as first-line therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann. Oncol.2014: Vol. 25, t I, s. 132-138. IF7.040 MNiSW:40.000(poz 73) Główny Badacz w Ośrodku, Koordynator Krajowy.
4. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol.2014: Vol. 15, nr I, s.59-68. IF24.690 MNiSW:50.000 Grupa Badawcza, udział w przygotowaniu draftu i ostatecznej wersji manuskryptu,

Projekty badawcze -tematyka leczenie Chłoniaków

Kilka z tych projektów wiąże się z nowym lekiem jakim jest inhibitor kinazy Brutona - z ibrutinibem. Badaliśmy go w leczeniu chłoniaka płaszczka (MCL) pierwotnie celem udokumentowania skuteczności leku w nawrotowym i opornym MCL gdzie wykazaliśmy skuteczność tego leku w monoterapii w chorobie odpornej na wcześniejsze leczenie. Odsetek odpowiedzi był 68%, a szacowana mediana czasu do progresji 13,9 miesięcy. Lek uzyskał status terapii przełomowej. Kontynuacją tej pracy była analiza długotrwałej

obserwacji pacjentów leczonych ibrutinibem. Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupie 111 chorych wynosił 17, 5 miesiąca. Najczęstszym objawem ubocznym była biegunka, osłabienie, nudności. W grupie objawów ciężkich - zapalenie płuc, dróg moczowych i krwawienia. Praca ta jest pierwszą na świecie opisującą długoterminową obserwację chorych leczonych ibrutinibem we wskazaniu chłoniaka płaszczka. W następnej pracy zajęliśmy się losami chorych, u których doszło do progresji w trakcie przyjmowania ibrutinibu. Zebrane zostały dane z 15 ośrodków na całym świecie i oceniliśmy 114 chorych. W wykonanej analizie Coxa wykazaliśmy, że szczególnie złe rokowanie mają chorzy pierwotnie oporni na ibrutinib, po ibrutinibie nie ma już wpływu ani wyjściowy poziom MIPI, ani rodzaj zastosowanego leczenia ratunkowego. Pierwsza opublikowana praca była badaniem klinicznym sponsorowanym, ale pozostałe dotyczące różnych aspektów leczenia ibrutinibem były już projektami akademickimi, gdzie byłam zaangażowana w opracowanie materiału i manuskryptu.

Prace omawiane powyżej:

- 1.Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. New Engl. J. Med. 2013: Vol. 369, nr 6, s. 507-516. IF 54.420 MNiSW:50.00. (poz 68) Główny Badacz w Ośrodku
- 2.Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib : updated safety and efficacy results. Blood 2015: Vol. 126, nr 6, s.739-745.(poz 77) IF 11.841 MNiSW:50.000. opracowanie danych z ośrodka, udział w tworzeniu manuskryptu wersji draftu i ostatecznej
- 3.Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. Blood 2016: Vol. 127, nr 12, s. 1559-1563. (poz 84) IF13.164 MNiSW:50.000. opracowanie danych z ośrodka, udział w tworzeniu manuskryptu wersji draftu i ostatecznej

Podsumowanie najważniejszych dokonań w obszarze: Udział w międzynarodowych i narodowych projektach badawczych

- 1.Efficacy, Quality of Life and Safety of Methotrexate versus IFN in Primary Cutaneous T-cell Lymphomas treatment- a multicenter prospective randomized controlled clinical trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02323659) - autor projektu, kierownik projektu, wykonawca projektu, współautor publikacji.-Udokumentowanie przewagi Interferonu nad Metotreksatem w I linii leczenia ziarniniaka grzybiastego(większa skuteczność w stadiach zaawansowanych, niższa toksyczność, szybszy efekt leczenia, poprawa jakości życia)
- 2.O'HERA NCT01152606 A real-world study of cardiac events in > 3700 patients with HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab: final analysis of the OHERA study – koordynator krajowy, wykonawca projektu, drugi autor publikacji. - Potwierdzenie bezpieczeństwa leczenia Herceptyna na dużej populacji chorych, która nie była ograniczana czynnikami selekcyjnymi. Udokumentowanie odwracalności obniżania frakcji wyrzutowej
- 3.Badanie BROCADE NCT01506609 - Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast

cancer: randomized phase II study. -koordynator krajowy, wykonawca projektu, współautor publikacji.

4.Efficacy and Safety of Bevacizumab-Containing Therapy in Newly Diagnosed Ovarian Cancer: ROSiA Single-Arm Phase 3B Study. Koordynator krajowy projektu, wykonawca projektu, współautor publikacji. Postępowanie to jest obecnie złotym standardem w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika

5.Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Polish Colorectal Study Group Wykonawca projektu, współautor publikacji. Postępowanie to jest obecnie tzw złotym standardem w leczeniu raka odbytnicy w tych wskazaniach.

6.Polish Lymphoma Research Group. Experience With Bexarotene in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. Przygotowanie danych, współudział w pierwotnej i finalnej wersji manuskryptu. Udział w grupie eksperckiej

7.Polish Brain Metastasis Consortium. Brain Metastasis Prediction by Transcriptomic Profiling in Triple-Negative Breast Cancer. Udział własny - przeprowadzenie części badań, opracowanie danych, współudział w opracowaniu wersji ostatecznej manuskryptu.

8.Polish Lymphoma Research Group. Hodgkin lymphoma of the elderly patients: a retrospective multicentre analysis from the Polish Lymphoma Research Group. Zebranie i analiza części danych, interpretacja wyników.

9.Polish Adult Leukemia Group (PALG) Efficacy and safety of the Obinutuzumab-chlorambucil combination in the frontline treatment of elderly CLL patients with comorbidities - Polish Adult Leukemia Group (PALG) real-life analysis. Zebranie i analiza części danych, interpretacja wyników.

10.Study NIVEAU: Improvement of Outcome in Elderly Patients or Patients not eligible for high dose chemotherapy with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma in first relapse or progression by adding Nivolumab to Gemcitabine, Oxaliplatin and Rituximab in case of CD

20+ Disease. DSHNHL 2015-1. Protocol V06.0-F. (ASH Congress SAN DIEGO USA XII 2023) - udział w badaniu akademickim non-profit, zebranie i opracowanie danych z ośrodka

Doświadczenie zawodowe zdobyte w kraju i za granicą

Z uwagi na sytuację rodzinną nie odbywałam staży i praktyk zagranicznych.

Coroczny udział w Konferencjach Naukowych o najwyższej randze w przedmiocie onkologii klinicznej: ASCO, ESMO, WCLC, IMCL

Szkolenie w kraju:

Bieżąca współpraca z Kliniką Transplantacji Szpiku IO w Gliwicach w zakresie kwalifikacji chorych do leczenia skojarzonego oraz postępowania po przeszczepowego

Bieżąca współpraca z Kliniką Dermatologii Szpitala Jurasza w Bydgoszczy w zakresie leczenia chorych z chłoniakami skóry.

Udział w pilotażu nowych leków-otwarty rozszerzony dostęp do nowych leków-Herceptyna w leczeniu indukcyjnym 2013, Enzalutamid 2014, Nivolumab 2016, Kabozantinib 2016, Rybocyklib 2018, Durvalumab 2018 i 2022, Rybocyklib 2019, Trastuzumab Deruxtecan 2021, Olaparib 2020 i 2021, Fruquitinib 2023

Działalność dydaktyczna.

Ćwiczenia i seminaria z zakresu onkologii klinicznej dla studentów III i VI roku.

Wykłady tematyczne dla studentów roku z zakresu leczenia systemowego oraz leczenia chłoniaków oraz korelacji histo-klinicznych

Doroczny wykład o nowościach w dziedzinie onkologii klinicznej

Zajęcia ze studentami odbywającymi praktyki studenckie w ramach programu Erasmus oraz ze studentami kierunku z nauczaniem w języku angielskim.

Działalność organizacyjna oraz zawodowa związana z posiadaną specjalizacją

1. Udział i prowadzenie sesji w ramach warsztatów o leczeniu antyangiogennym (wykład na temat bezpieczeństwa leczenia) Warszawa 2009, 2011

2. Dwukrotna organizacja warsztatów o leczeniu immunologicznym Toruń 2015, 2016

3. Organizowanie i prowadzenie wykładów w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w ramach działalności polskiego Towarzystwa Onkologicznego: Zebrania organizowane cyklicznie co 3 miesiące od IX 2015 roku dotyczyły zaleceń i nowych możliwości leczenia: raka prostaty, raka płuc z mutacją aktywującą EGFR, raka piersi wrażliwego na leczenie hormonalne,, nowości leczenia raka płuca bez mutacji kierujących, leczenia czerniaka, algorytmu postępowania w raku jelita grubego, stosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika oraz stosowania preparatów krwi.

4. Wykłady w ramach: Warmińsko-Mazurskich Dni Onkologicznych corocznie od 2014 roku, Lubelskich Dni Onkologicznych, Konferencji Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

E. Działalność ekspercka

1. Udział w badaniach klinicznych - od 1995 - współbadacz, od 2000 - Główny badacz, od 2009 - koordynator krajowy projektów międzynarodowych.

2. Udział w ekspertyzach Polskiej Badawczej Grupy Chłoniakowej w zakresie chłoniaków skóry (Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry Cd30+. Hematologia 2018, 9,2 83-89).

3. Udział w zespołach doradczych z zakresu praktyki klinicznej nowych terapii: Obinutuzumab (Gdynia 2012), Kabozantinib (Warszawa 2019), Panitumumab (Poznań 2009), Rituksymab podskórny (Warszawa 2013).

4. Udział w Koalicji Diagnostyczno-Klinicznej na rzecz diagnostyki i optymalizacji leczenia nowotworów kobiecych (2023/2024) Autor Projektu: Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej. Kierownik merytoryczny Prof. Dr hab. med. Mariusz Bidziński

5. Przewodniczenie Sekcji Chłoniaków T komórkowych Polskiej Badawczej Grupy Chłoniakowej -aktywny udział w pracach grupy potwierdzony liczbą publikacji afiliowanych.

6. Udział w pracach nad stworzeniem zaleceń o leczeniu chłoniaków skóry:

Primary cutaneous lymphomas: diagnostic and therapeutic guidelines of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Lymphoma Research Group (PLRG).

Przegląd Dermatologiczny 2023; | 10 (6): 647 -67 4.

Nagrody i wyróżnienia

Lekarz przyjazny pacjentom – 2018

Osiągnięcia organizacyjne

1.Organizacja de novo Oddziału Onkologii Klinicznej w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w 2006. Kierowałam tym Oddziałem przez 11 lat, wykształciłam kadrę młodych lekarzy, kadrę pielęgniarek onkologicznych. Oddział ten stał się jedną z bardziej nowoczesnych i prężnie działających placówek tego typu w kraju.

2.Organizacja i modernizacja istniejącego działu Onkologii Klinicznej w Specjalistycznym Szpitalu Onkologicznym w Tomaszowie Mazowieckim. 2017-2024. Kierowałam tym Oddziałem przez 7 lat, wykształciłam kadrę pielęgniarską oraz stworzyłam dział asystentek medycznych. Wspólnie z zespołem lekarskim stworzyliśmy jedna z najlepszych placówek onkologii klinicznej w makroregionie, wyróżniającą się na terenie kraju.

Placówki te cechowały się innowacyjnością terapeutyczną, dużą liczbą prowadzonych projektów naukowych, dobrą oceną w rankingach pacjenckich. W Centrum Onkologii w Bydgoszczy wyszkolono duży zespół (8) młodych onkologów klinicznych. Dział Onkologii Klinicznej w Szpitalu Nu-Med uzyskał najwyższą notę (4,6) w rankingu portalu Aliwii w województwie łódzkim w roku 2023

Osiągnięcia Dydaktyczne

Pełniąc funkcję Adiunkta w Katedrze Onkologii i Brachyterapii CM UMK zachęcałam do deficytowej specjalizacji z dziedziny onkologii klinicznej w Oddziale Onkologii Klinicznej 8 osób. Wszystkie ukończyły ww specjalizację i pracują w tej dyscyplinie, a wykłady fakultatywne miały zawsze bardzo wysoką frekwencję

Ewa Chmielowska

11 stycznia 2025

Bibliografia

1. Willemze R, Dreyling M, Dummer R. Primary cutaneous Lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*;2008;19(suppl 2):72-76.
2. Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5): v177-80.
3. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Gniadecki R, Klemke CD, Ortiz-Romero PL, Papadavid E, Pimpinelli N, Quaglino P, Ranki A, Scarisbrick J, Stadler R, Väkevä L, Vermeer MH,
4. Whittaker S, Willemze R, Knobler R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017 May;77:57-74
5. Olsen E. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy* 2003;16:311-321
6. Bunn P.A., Ihde D.C., Foon K.A. The role of recombinant interferon alfa 2 in the therapy of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1986;57: 1689-1695
7. Wilcox R.A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk stratification, management. *Am J Hematol*. 2011;86:928-948
8. Rupoli S, Barelli S, Guiducci B. Low dose interferon alfa 2b combined with PUVA is an effective treatment of early-stage mycosis fungoides: results of a multicentre study. *Cutaneous T-cell Lymphoma Multicenter Study Group. Hematologica* 1999, 84:808-913.
9. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer N.H., Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 993-1001
10. Zinzani PL, Baliva G, Maagnoli M. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma. Experience in 44 patients. *J of Clin Oncol* 2000; 18: 2603-2606.
11. Pellegrini C, Stefoni V, Casadei B, et al. Long-term outcome of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma treated with gemcitabine. *Ann Hematol* 2014; 93:1853-7.

12. Aviles A, Nambo M.J., Neri N. Interferon and low dose of methotrexate improve outcome in refractory mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2007; 22:836-840.
13. Prince H.M., Whittaker S, Hoppe R.T. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome . *Blood* 2009; 114: 4337-433
14. Ross C, Tingsgaard P, Jorgensen H, Vejlsgaard G.L., Interferon treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J. Hematol.* 1993; 51:63-72.
15. Dummer R. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma : who, when and what. *Eur J Cancer* 2007, 43: 2321-2329
16. Querfeld C, Rosen S.T., Kuzel T.M. Long term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell Lymphoma who achieved complete remission with psolaren plus UV-A monotherapy, *Arch Dermatol* 2005; 141, 305-311
17. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, et al. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:672–84.
18. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* 2001; 19:2456–71.
19. Sokołowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H, Maciejewska-Radomska A. Oral retinoids and rexinoids in cutaneous T-cell lymphomas. *Postep Derm Alergol.* 2013; 30:19–29.
20. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trials of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 2001; 137:581–93.
21. Berger E, Altiner A, Chu J, et al. Mycosis fungoides stage IB progressing to cutaneous tumors. *Dermatol Online J.* 2011; 17:5.
22. Sokołowska-Wojdyło M, Lech-Marańda E, Placek W, et al. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG) *Onkologia w Praktyce Klinicznej.* 2010; 6:29–47.
23. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4485–91.

24. Piekarz RL, Frye R, Turner M, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:5410–7.
25. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol.* 2011.;29:1182–9.
26. Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4492–9.
27. Welsh JS, Patel RR, Ritter MA, et al. Helical tomotherapy: an innovative technology and approach to radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2002; 1:311–6.
28. Quaglino P, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sézary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol.* 2018 Jun 26.
29. Olek-Hrab K, Maj J, Chmielowska E, Jankowska-Konsur A, Olszewska B, Kręcisz B, Iwankowski P, Mackiewicz-Wysocka M, Adamski Z, Nowicki R, Sokolowska-Wojdylo M. Methotrexate in the treatment of mycosis fungoides - a multicenter observational study in 79 patients..*Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Jun;22(11):3586-3594
30. Adamska K, Olek-Hrab K, Misterska M, Teresiak-Mikołajczak E, Silny W, Żaba RW, Adamski Z, Pawlaczyk M. Mycosis fungoides: therapeutic difficulties... *Onkol. Prak. Klin* 2011;7(6):301-310.
31. Whittaker SJ, Foss FM Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sézary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma.. *Cancer Treat Rev.* 2007 Apr;33(2):146-6026.
32. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld c Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2): 223.e1-17
33. Foss FM, Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome.. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017 Apr;31(2):297-31
34. Berg S, Villasenor-Park J, Haun P, Kim EJ. Multidisciplinary Management of Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome *Curr Hematol Malig Rep.* 2017 Jun;12(3):234-243

35. Version Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-.2017 Sep 7.
36. Jumbou, O., N'Guyen, J.M., Tessier, M.H. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. *The British Journal of Dermatology*, 1999; 140: 427–431.
37. Wain, T., Pavli, A., Wells, J., Fernandez-Peñas, P. The efficacy and safety of methotrexate versus interferon in cutaneous T-cell lymphomas. *Journal of Dermatological Treatment*, 2018; 1-5.
38. McGinnis, K.S., Junkins-Hopkins, J.M., Crawford, G., Shapiro, M., Rook, A.H. & Vittorio, C.C. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2004, 50, 375–379.
39. Khader A, Manakkad SP, Shaan M, Pillai SS, Riyaz N, Manikoth PB, Kunnummel M, Balakrishnan S. A Clinicopathological Analysis of Primary Cutaneous Lymphomas: A 6-year Observational Study at a Tertiary Care Center of South India. *Indian J Dermatol*. 2016 Nov-Dec;61(6):608-617.
40. Cervini AB, Torres-Huamani AN, Sanchez-La-Rosa C, Galluzzo L, Solernou V, Digiorge J, Rubio Mycosis Actas Dermosifiliogr. 2017 Jul - Aug;108(6):564-570
41. Quaglino P, Maule M, Prince HM, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol* 2017; 28:2517-25.
42. Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012; 18:5051-60
43. Oka T, Miyagaki T (2019): Novel and future therapeutic drugs for advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Front Med* 2019; 6: 116.
44. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. (2016): Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study. *J Clin Oncol* 34: 2698-2704.
45. Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, et al. (2020): Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and sézary syndrome: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 38: 20-28.

46. Walker CJ, Donnelly ED, Moreira J, et al. (2020): Pembrolizumab and palliative radiotherapy in 2 cases of refractory mycosis fungoides. *JAAD Case Rep* 7: 87-90.
47. Bar-Sela G, Bergman R (2015): Complete regression of mycosis fungoides after ipilimumab therapy for advanced melanoma. *JAAD Case Rep* 1: 99-100.
48. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. Lepik KV et al *Hemasphere*. 2020 Sep 23;4(5):e480.
49. Low dose PD-1 inhibition in relapsed refractory Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplant with concomitant active GVHD. Minson A, Douglas G, Bilmon I, Grigg A. *Br J Haematol*. 2019 Mar;184(5):840-844.
50. Low-dose nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma. Chen YH, Wang CC, Chen YY, Wang JH, Hung CH, Kuo YH. *BMC Cancer*. 2022 Nov 8;22(1):1153.
51. Low-dose nivolumab can be effective in non-small cell lung cancer: alternative option for financial toxicity. Yoo SH, Keam B, Kim M, Kim SH, Kim YJ, Kim TM, Kim DW, Lee JS, Heo DS. *ESMO Open*. 2018 Jul 25;3(5):
52. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659–1672.
53. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659–1672.
54. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673–1684.
55. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al (2011) Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 365:1273–1283.
56. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD et al (2017) 11 Years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 389:1195–1205
57. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al (2011) Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 29:3366–3373.

58. Procter M, Suter TM, de Azambuja E et al (2010) Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 28:3422–3428.
59. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ et al (2014) Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 32:2159–2165.
60. Tarantini L, Cioffi G, Gori S et al (2012) Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail* 18:113–119.
61. Xue J, Jiang Z, Qi F et al (2014) Risk of trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer patients: a prospective observational study. *J Breast Cancer* 17:363–369.
62. McArthur HL, Chia S (2007) Cardiotoxicity of trastuzumab in clinical practice. *N Engl J Med* 357:94–95.
63. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA et al (2013). Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 31:4222–4228.
64. Chen J, Long JB, Hurria A et al (2012)) Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 60:2504–2512.
65. Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD et al (2016) Breast cancer therapy-related cardiac dysfunction in adult women treated in routine clinical practice: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 34:2239–2246.
66. Petri H, Urquhart J (1991) Channeling bias in the interpretation of drug effects. *Stat Med* 10:577–581
67. Deschaseaux C, McSharry M, Hudson E, Agrawal R, Turner SJ. Treatment Initiation Patterns, Modifications, and Medication Adherence Among Newly Diagnosed Heart Failure Patients: A Retrospective Claims Database Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016 May;22(5):561-71
68. Zargar H, Shah JB, van de Putte EEF, Potvin KR, Zargar-Shoshtari K, van Rhijn BW, Daneshmand S, Holzbeierlein JM, Spiess PE, Winkvist E, Horenblas S, Dinney C, Black PC, Kassouf W. Dose dense MVAC prior to radical cystectomy: a real-world experience. *World J Urol.* 2017 Nov;35(11):1729-1736
69. Zhang L, Hall M, Bastola D. Utilizing Twitter data for analysis of chemotherapy. *Int J Med Inform.* 2018 Dec;120:92-100.