

AUTOREFERAT

dr n. med. Adam Płużański

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

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

Spis treści

1. Imię i nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	4
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy	5
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	5
4.2. Omówienie celu naukowego, osiągniętych wyników oraz ich ewentualnego wykorzystania	6
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej w szczególności zagranicznej	15
5.1. Dorobek naukowy	15
5.2. Omówienie pozostałej aktywności naukowej	16
5.3 Członkostwo w towarzystwach naukowych	26
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę	26
6.1. Recenzje i członkostwo w radach naukowych czasopism	27
6.2. Działalność dydaktyczna	28
6.3. Działalność organizacyjna	29
6.4. Działalność popularyzująca naukę	30

1. Imię i nazwisko

Adam Płużański

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

2002 - **dyplom lekarza**, Akademia Medyczna w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny),
Wydział Lekarski

2008 – stopień naukowy **doktora nauk medycznych** na podstawie rozprawy doktorskiej pod
tytułem: „Wyniki leczenia zaawansowanych nowotworów jądra w materiale
Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi”, Wydział Wojskowo-Lekarski
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

promotor- dr hab. n. med. Marek Sosnowski

recenzenci- prof. dr hab. n. med Tomasz Demkow, dr hab. n. med. Andrzej Prelich

2009 - **specjalista onkologii klinicznej**, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi,
kierownik specjalizacji- dr n. med. Jarosław Dyczka

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

2002-2007 - młodszy asystent w Klinice Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

2003-2008 - studia doktoranckie w Klinice Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

2007-2008 - młodszy asystent w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

2008-2009 - starszy asystent w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

2010-2015 - asystent naukowy w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

od 2015 - adiunkt w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie)

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

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

**Analiza wyników leczenia i czynników warunkujących niepowodzenie terapii
inhibitorami tyrozynowej kinazy EGFR u chorych na niedrobnokomórkowego raka
płuca w codziennej praktyce klinicznej.**

Osiągnięcie zostało udokumentowane monografią naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a, oraz artykułem naukowym opublikowanym w recenzowanym czasopiśmie naukowym.

1. Monografia naukowa:

Tytuł: **Analiza czynników niepowodzenia leczenia inhibitorami tyrozynowej kinazy EGFR u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca**

Autor: Adam Płużański

Miejsce i rok wydania: Gdańsk 2021

Wydawnictwo: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. (grupa Via Medica)

Recenzenci wydawniczy: dr hab. n. med. Ewa Kalinka , prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke

ISBN: 978-83-67091-29-9

2. Publikacja:

Płużański A, Krzakowski M, Kowalski DM, Dziadziuszko R. *Real-world clinical outcomes of first and second generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a large cohort of European non-small-cell lung cancer patients*. ESMO Open, vol. 5, nr 6: e001011, 2020, ss. 1-8. DOI:10.1136/esmoopen-2020-001011.

[IF:5,329 ; MNiSW:40]

(Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań, przeprowadzeniu analiz statystycznych, przygotowaniu manuskryptu, korespondencji z wydawnictwem oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów, byłem głównym autorem i autorem korespondencyjnym pracy).

4.2. Omówienie celu naukowego, osiągniętych wyników oraz ich ewentualnego wykorzystania

Wprowadzenie

Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (IKT EGFR) od około 10 lat jest standardem postępowania w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnymi mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badań molekularnych w celu stwierdzenia obecności mutacji aktywującej genu *EGFR*. Częstość występowania mutacji aktywujących w genie *EGFR* w populacji kaukaskiej wynosi 10-15%. Zastosowanie leków z grupy IKT EGFR w codziennej praktyce klinicznej w Polsce zmieniało się wraz z ich dostępnością i częstością wykonywania badań molekularnych. Od 2012 roku jest możliwość leczenia pierwszej linii z użyciem leków pierwszej generacji (erlotynibu i gefitynibu) a od 2015 roku także inhibitora drugiej generacji afatynibu. Na podstawie danych z badań klinicznych w porównaniu do standardowej chemioterapii zastosowanie IKT EGFR znacząco poprawia przeżycie wolne od progresji choroby, zwiększa szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi radiologicznej i poprawia jakość życia chorych. Obserwowane w badaniach klinicznych z randomizacją czasy przeżycia całkowitego przekraczają 20 miesięcy. Większość badań klinicznych oceniała

skuteczność IKT EGFR wobec standardowej chemioterapii. Brakuje natomiast dostatecznej liczby badań klinicznych z losowym doбором chorych bezpośrednio porównujących wartość poszczególnych grup leków. Obserwuje się, że populacja chorych kwalifikowanych do badań klinicznych różni się od chorych leczonych w codziennej praktyce klinicznej. Liczba badań określających wartość IKT EGFR w codziennej praktyce klinicznej w populacji Europejskiej jest ograniczona.

Pomimo lepszej niż w przypadku chemioterapii skuteczności IKT EGFR, do progresji choroby w trakcie leczenia dochodzi u większości chorych. W indywidualnych przypadkach progresję obserwuje się od kilku do nawet kilkudziesięciu miesięcy po rozpoczęciu terapii. W sytuacji wystąpienia progresji choroby na IKT EGFR pierwszej lub drugiej generacji należy dążyć do oznaczenia molekularnego mechanizmu progresji, którym często jest wtórna mutacja oporności T790M w genie *EGFR*. Badanie należy przeprowadzić po progresji choroby wykonując ponowną biopsję nowotworu w celu pobrania DNA komórek nowotworowych. Alternatywną i często wykorzystywaną w pierwszej kolejności metodą oceny mutacji oporności jest wykonanie tak zwanej biopsji płynnej. Biopsja płynna jest analizą DNA uwolnionego z komórek nowotworowych krążącego w osoczu krwi obwodowej (ctDNA). W przypadku stwierdzenia mutacji oporności T790M należy zastosować inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji-ozymertynib. Brak jest dostatecznej wiedzy praktycznej na temat czynników predysponujących do wystąpienia niepowodzenia po zastosowaniu IKT EGFR pierwszej i drugiej generacji. Dotyczy to zwłaszcza czynników możliwych do zidentyfikowania przed rozpoczęciem leczenia. Od stycznia 2021 roku w Polsce istnieje możliwość stosowania ozymertynibu również w pierwszej linii leczenia chorych z mutacją aktywującą *EGFR*. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność ozymertynibu w grupie kontrolnej stosowano jedynie inhibitory pierwszej generacji. Biorąc pod uwagę nieco większą skuteczność IKT EGFR drugiej generacji dyskutowanym obecnie zagadnieniem jest określenie optymalnej sekwencji dla zastosowania poszczególnych generacji leków tej grupy.

W Polsce brakuje danych dotyczących wyników leczenia IKT EGFR w codziennej praktyce klinicznej z uwzględnieniem metod leczenia po progresji choroby. Dotychczas nie przeprowadzono analiz identyfikujących grupy chorych, którzy w codziennej praktyce mogą otrzymać tylko jedną linię leczenia lub nie mają wykonanych po progresji choroby odpowiednich badań molekularnych. Określenie czynników korelujących z wystąpieniem T790M, które można zidentyfikować przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii oraz

wyodrębnienie czynników ryzyka braku zastosowania kolejnych linii leczenia może wpłynąć na optymalizację doboru terapii anty-EGFR.

Omówienie

Celem pracy pt. ***“Real-world clinical outcomes of first and second generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a large cohort of European non-small-cell lung cancer patients”*** opublikowanej w 2020 roku w ESMO Open, była ocena wartości leczenia IKT EGFR w ramach codziennej praktyki klinicznej w Polsce w latach 2012-2016.

Grupę badaną stanowiło 620 chorych w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego NDRP z mutacjami aktywującymi genu EGFR, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymali erlotynib, gefitynib lub afatynib. Wartość analizy stanowiła między innymi grupa chorych obejmująca wszystkich leczonych IKT EGFR w ramach finansowania ze środków publicznych w tym okresie w Polsce. Analizę przeprowadzono na podstawie danych dostępnych w systemie monitorowania programów terapeutycznych a grupa chorych włączona do badania spełniała kryteria programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. Umożliwiło to zachowanie jednolitej grupy pod względem stopnia sprawności, przebiegu terapii i sposobu monitorowania skuteczności leczenia. Zaobserwowano, że pomimo teoretycznej dostępności leków liczba chorych rozpoczynających leczenie w kolejnych latach stopniowo się zwiększała (od 46 chorych w 2012 roku do 212 chorych w 2016 roku). Skróceniu ulegał też czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia IKT EGFR. Świadczy to pośrednio o poprawie świadomości lekarzy co do zasadności stosowania leków z tej grupy i lepszej dostępności do diagnostyki molekularnej. Z drugiej strony, aż 21% chorych rozpoczęło leczenie IKT EGFR po ponad 3 miesiącach od rozpoznania choroby. Istotną obserwacją wynikającą z analizy było stwierdzenie większej skuteczności inhibitora drugiej generacji-afatynibu w porównaniu z inhibitorami pierwszej generacji. Zaobserwowano znamienne dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wśród chorych otrzymujących afatynib (mediana 6,4 miesiąca) wobec chorych otrzymujących erlotynib (12,1 miesiąca) lub gefitynib (10,3 miesiąca) ($p=0,005$). Redukcja ryzyka zgonu była większa wśród chorych otrzymujących afatynib w porównaniu do erlotynibu (HR 0,69, 95% CI:0,46-1,02) i gefitynibu (HR 0,52, 95% CI:0,35-0,77). Mediana przeżycia całkowitego (mOS) nie została osiągnięta wobec 20,4 miesięcy mOS dla erlotynibu i 17,5 miesiąca dla gefitynibu ($p=0,004$).

Istotna klinicznie obserwacja dotyczyła tolerancji leczenia. Nie stwierdzono różnic w częstości przerwania leczenia z powodu toksyczności pomiędzy poszczególnymi lekami i mniej niż 2% chorych zakończyło leczenie z tego powodu. Wystąpienie działań niepożądanych towarzyszących leczeniu IKT EGFR znamienne korelowało ze skutecznością terapii. W grupie chorych, u których wystąpiła toksyczność w stopniu 3. lub 4. zaobserwowano medianę OS 42,1 miesiąca. Przeżycie w tej grupie chorych było trzykrotnie dłuższe niż w populacji bez działań niepożądanych terapii. Potwierdziło to rolę działań niepożądanych terapii ukierunkowanej molekularnie jako potencjalnego markera korzyści klinicznej. Przedstawiona praca była jedną z największych w Europie opublikowanych analiz populacji chorych otrzymujących w ramach codziennej praktyki klinicznej IKT EGFR w pierwszej linii leczenia NDPR.

Pomimo porównywalnego z badaniami klinicznymi czasu przeżycia bez progresji choroby (11,6 miesiąca) czas całkowitego przeżycia wynoszący 19,4 miesiąca w całej grupie badanej był krótszy niż 20-28 miesięcy obserwowane w badaniach klinicznych z randomizacją. Mogło to wynikać z faktu, że dopiero w listopadzie 2017 roku został w Polsce wprowadzony do leczenia drugiej linii inhibitor trzeciej generacji - ozymertynib stosowany w grupie chorych, u których po progresji choroby stwierdzono mutację oporności T790M. W przeprowadzonej analizie jedynie 55% chorych, u których wystąpiła progresja choroby otrzymało kolejną linię leczenia. Potwierdziło to przypuszczenia, że populacja chorych leczonych w codziennej praktyce klinicznej różni się od chorych kwalifikowanych do badań klinicznych, gdzie nawet do 90% chorych otrzymuje kolejne linie terapii.

Wynikające z powyższego badania obserwacje codziennej praktyki klinicznej: różnice w skuteczności poszczególnych generacji IKT EGFR, duży odsetek chorych nie otrzymujących optymalnej terapii kolejnej linii, brak niektórych istotnych klinicznie informacji dotyczących cech klinicznych i patomorfologicznych chorych poddawanych terapii, trudności w określeniu przebiegu choroby i modelu niepowodzeń leczenia, skłoniły mnie do pogłębienia badań dotyczących zastosowania IKT EGFR w codziennej praktyce klinicznej.

Obecnie istnieje możliwość zastosowania trzech generacji IKT EGFR. Pomimo obecności mutacji aktywujących w *EGFR* część chorych nie odnosi korzyści z terapii. Zasadne było podjęcie próby kompleksowej analizy zastosowania leków z tej grupy w codziennej praktyce klinicznej z uwzględnieniem określenia czynników prowadzących do niepowodzenia terapii. Biorąc pod uwagę stopniową poprawę dostępu do nowoczesnych metod diagnostyki molekularnej, kluczowe dla podejmowania decyzji terapeutycznych może być także

indywidualne określenie szansy wystąpienia mutacji oporności T790M i wyodrębnienie grupy chorych mogących odnieść korzyść z sekwencyjnego zastosowania kilku generacji IKT EGFR.

Powyższe zagadnienia były jednym z elementów monografii naukowej pt. „**Analiza czynników niepowodzenia leczenia inhibitorami tyrozynowej kinazy EGFR u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca**”, stanowiącej główny element omawianego osiągnięcia naukowego.

Opublikowana monografia zawiera 118 stron i 278 pozycji piśmiennictwa.

Część przeglądowa pracy opisuje epidemiologię raka płuca, strategię diagnostyki, rolę poszczególnych metod leczenia chorych na NDRP i zasadność ich zastosowania ze szczegółowym uwzględnieniem roli badań molekularnych w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. W dalszej części opisano szczegółowo rolę zaburzeń receptora EGFR w patogenezie raka płuca i miejsce inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w procesie terapeutycznym. Przeanalizowano mechanizmy oporności na inhibitory EGFR wraz z diagnostyką oraz proponowanym sposobem postępowania w zależności od ich wystąpienia.

Celem części badawczej pracy było określenie czynników klinicznych i molekularnych mających związek z wystąpieniem niepowodzenia leczenia pierwszej linii chorych na NDRP z mutacjami w genie *EGFR* otrzymujących w ramach praktyki klinicznej IKT EGFR pierwszej lub drugiej generacji. W pracy podjęto próbę opracowania modelu – opartego na wybranych parametrach klinicznych, patomorfologicznych i molekularnych – opisującego prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji oporności T790M u chorych po niepowodzeniu leczenia IKT EGFR pierwszej lub drugiej generacji. Dodatkowo przeanalizowano wyniki leczenia tej grupy chorych w codziennej praktyce klinicznej z uwzględnieniem skuteczności leczenia pierwszej i drugiej linii wraz z analizą niepowodzenia leczenia pod postacią przerzutów do OUN.

Materiał objął 140 chorych leczonych w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie w latach 2016-2019, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymali IKT EGFR pierwszej lub drugiej generacji. Opisano szczegółowo charakterystykę kliniczną chorych, metodę leczenia pierwszej linii, przebieg leczenia, jego działania niepożądane, analizę czynników warunkujących uzyskanie odpowiedzi na leczenie, profil niepowodzeń oraz dane o przeżyciu wolnym od progresji choroby.

Do większości badań klinicznych oceniających skuteczność IKT EGFR kwalifikowano chorych jedynie z najczęstszymi mutacjami EGFR (delecją w eksonie 19. lub mutacją punktową L858R w eksonie 21.). W omawianym badaniu u 7,2% chorych stwierdzono mutacje aktywujące *EGFR* inne niż typowe. Zaobserwowano, że pierwotna lokalizacja zmian nowotworowych była predyktorem miejsca wystąpienia progresji. W grupie chorych ze zmianami zlokalizowanymi w klatce piersiowej do rozsiewu poza ten obszar doszło u 27% chorych. Natomiast, pierwotne występowanie przerzutów odległych istotnie predysponowało do występowania dalszego rozsiewu choroby w tym – do progresji w OUN. Wzorzec niepowodzenia leczenia ma istotne znaczenie w doborze metod postępowania po progresji choroby. W grupie chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami w OUN lub w wątrobie częściej pojawiały się przerzuty do OUN. W wymienionych grupach chorych w procesie monitorowania skuteczności leczenia IKT EGFR powinno się uwzględnić obrazowanie mózgowia, nawet jeśli obszar ten nie był zajęty w badaniu wyjściowym. W grupie, w której doszło do niepowodzenia leczenia pierwszej linii u 78,4% chorych wykonano badanie w kierunku wykrycia obecności mutacji oporności T790M. Najczęściej brak skierowania na badanie molekularne dotyczył chorych w wyjściowo 2. stopniu sprawności według skali ECOG. Wśród chorych, u których wykonano badanie w kierunku obecności mutacji T790M w pierwszej kolejności przeprowadzono analizę ctDNA z wykorzystaniem metody PCR o czułości 1% lub wysokoczułej metody wykrywającej T790M o czułości 0,2%. W pierwszej analizie ctDNA wykryto mutację T790M u 51% chorych. W przypadku negatywnego wyniku badania ctDNA podjęto próbę pobrania materiału tkankowego. Przy braku możliwości pobrania materiału tkankowego podjęto kolejne próby oznaczenia mutacji oporności na drodze biopsji płynnej. Przedstawiony algorytm postępowania umożliwił wykrycie T790M u 61,3% chorych badanych, z których 90% miało materiał pobrany na drodze małoinwazyjnej biopsji płynnej. Zastosowanie wysokoczułej metody detekcji i obserwowana częstość mutacji T790M jest wyższa niż w przypadku większości badań codziennej praktyki klinicznej (częstość występowania T790M w badaniach ośrodków europejskich: 45-65%).

Przeprowadzono analizy wieloczynnikowej regresji logistycznej dla wystąpienia mutacji T790M. Największe kliniczne znaczenie w przewidywaniu wystąpienia mutacji T790M ma model oparty na czynnikach, które można określić przed rozpoczęciem terapii. Dla analizowanej grupy istotne znaczenie uzyskał model oparty na trzech niezależnych czynnikach: rodzaju mutacji w genie *EGFR*, rodzaju przyjmowanego leku i lokalizacji przerzutów. Wśród tych czynników leczenie afatynibem zmniejszało szansę wystąpienia

mutacji oporności, natomiast obecność delecji w eksonie 19. *EGFR* i lokalizacja przerzutów w klatce piersiowej lub wątrobie były czynnikami korelującymi z obecnością T790M. Obecność przerzutów w wątrobie była jednym z najistotniejszych niezależnych czynników predykcyjnych wystąpienia mutacji oporności.

Stosowana powszechnie analiza wielowariantowa nie uwzględnia trudnych do określenia dyskretnych, nieliniowych zależności pomiędzy poszczególnymi czynnikami. Dlatego w pracy zaproponowano budowę zaawansowanego modelu umożliwiającego w codziennej praktyce klinicznej z większym prawdopodobieństwem przewidzieć wystąpienie mutacji oporności T790M. W tym celu wykorzystano zaawansowane techniki oparte na sztucznych sieciach neuronowych. Jako wejścia sieci neuronowej wykorzystano parametry możliwe do określenia przed rozpoczęciem terapii pierwszej linii i mogące mieć znaczenie predykcyjne dla wystąpienia mutacji T790M. Parametrami wejściowymi były: płeć, wiek, rodzaj leku zastosowany w pierwszej linii, stopień zaawansowania klinicznego, lokalizacja przerzutów, skala sprawności według ECOG, palenie papierosów oraz rodzaj mutacji *EGFR*. Opracowany model wykazał dużą wartość diagnostyczną dla wykrywania T790M z czułością 77,8% i swoistością na poziomie 83,3%. Poprawności działania algorytmu sieci neuronowej sprawdzono na losowo wybranej grupie 15 chorych stanowiących 19% wszystkich chorych, u których po progresji na IKT *EGFR* pierwszej lub drugiej generacji wykonano badanie w kierunku obecności T790M. Opracowana sieć prawidłowo przewidziała wynik mutacji T790M u 80% badanych. Wysoka zgodność działania opracowanej sieci z faktycznie obserwowanym stanem T790M może mieć istotną wartość w praktyce klinicznej ale wymaga sprawdzenia w większej populacji chorych. Wynik działania opracowanego modelu może mieć wartość doradczą i nie zastępuje molekularnego oznaczenia mutacji oporności T790M w przypadku wystąpienia progresji choroby.

Analizując skuteczność leczenia poszczególnych leków, nie stwierdzono różnic w PFS w pierwszej linii pomiędzy IKT pierwszej i drugiej generacji. Natomiast w grupie leczonych ozymertynibem po progresji na afatynibie zaobserwowano znacząco dłuższy czas przeżycia wolny od kolejnej progresji z 62% redukcją ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu do chorych leczonych w pierwszej linii IKT pierwszej generacji. W przeprowadzonej analizie potwierdzono wcześniejsze obserwacje dotyczące korelacji stopnia nasilenia działań niepożądanych z większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi, dłuższym czasem do progresji choroby i poprawą czasu przeżycia całkowitego.

Analizując czynniki prognostyczne stwierdzono, że zajęcie 3 lub więcej narządów oraz gorszy stopień sprawności ogólnej (ECOG 2) są niezależnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Nie stwierdzono znamiennych różnic pod względem przeżycia pomiędzy grupą z obecnością del19 i L858R, natomiast chorzy z mutacjami rzadkimi mieli istotnie krótszy PFS i OS.

W porównaniu do obserwacji chorych leczonych IKT EGFR we wcześniejszych latach (***Real-world clinical outcomes of first and second generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a large cohort of European non-small-cell lung cancer patients***) można stwierdzić poprawę mediany przeżycia całkowitego o około 6 miesięcy. Jest to wynikiem wprowadzenia trzeciej generacji IKT EGFR stosowanych u chorych z mutacją T790M. Zaobserwowano, że wykorzystanie sekwencyjne kilku generacji IKT EGFR znacząco poprawiają czas przeżycia całkowitego. Mediana przeżycia w grupie chorych otrzymujących ozymertynib w drugiej linii wyniosła 33 miesiące i była o 12 miesięcy dłuższa niż u chorych otrzymujących chemioterapię oraz o 22 miesiące dłuższa niż w grupie otrzymującej tylko jedną linię leczenia. Natomiast w grupie leczonej ozymertynibem po progresji choroby zaobserwowano znamienne różnice w zależności od leku podanego w pierwszej linii. Odsetek chorych żyjących co najmniej 2 lata po zastosowaniu afatynibu w pierwszej linii a następnie ozymertynibu wyniósł 68,9% i był o 20% większy niż wśród chorych leczonych IKT EGFR pierwszej generacji przed ozymertynibem. Wśród chorych z mutacją T790M leczonych w pierwszej linii afatynibem ryzyko zgonu było o 62% mniejsze niż w grupie otrzymującej erlotynib lub gefitynib przed ozymertynibem.

Wnioski

1. Dostęp do nowoczesnych metod diagnostyki molekularnej i leczenia ukierunkowanego molekularnie umożliwia poprawę przeżycia chorych na zaawansowanego NDRP a uzyskane wyniki leczenia są porównywalne z uzyskiwanymi w innych ośrodkach zagranicznych.
2. Określenie czynników rokowniczych możliwych do zidentyfikowania przed rozpoczęciem terapii umożliwia wyodrębnienie chorych, którzy pomimo obecności mutacji w genie *EGFR* odnoszą mniejszą korzyść z leczenia ukierunkowanego molekularnie. Do niekorzystnych czynników rokowniczych

- należą: stopień sprawności 2. według skali ECOG , zajęcie przez nowotwór 3 lub więcej okolic, brak mutacji T790M po progresji choroby.
3. Zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej odpowiedniego algorytmu postępowania po progresji na IKT EGFR w połączeniu z czułymi metodami diagnostyki molekularnej umożliwia wykrycie mutacji oporności T790M u ponad 60% badanych.
 4. Określenie prawdopodobieństwa wystąpienia mutacji T790M na podstawie cech klinicznych i molekularnych, które można zidentyfikować przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii umożliwia najbardziej efektywny dobór odpowiedniej sekwencji leczenia anty EGFR.
 5. Opracowany z wykorzystaniem sztucznej sieci neuronowej komputerowy model wykrywania mutacji oporności T790M przed rozpoczęciem terapii pierwszej linii wykazał dużą wartość diagnostyczną i był w 80% zgodny z faktycznym stanem mutacji oporności.
 6. Wśród chorych leczonych sekwencyjnie największa skuteczność terapii jest obserwowana po zastosowaniu IKT EGFR drugiej a następnie trzeciej generacji.

Wykorzystanie uzyskanych wyników w praktyce klinicznej

- Obserwacje z powyższych prac umożliwiają przyjęcie właściwej strategii postępowania u poszczególnych chorych na zaawansowanego NDRP z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* w oparciu o rutynowo zbierane parametry kliniczne.
- Zaproponowany algorytm postępowania i identyfikacja na podstawie cech możliwych do określenia przed rozpoczęciem leczenia grupy chorych, u których najczęściej nie wykonuje się badania mutacji oporności T790M lub nie podaje leczenia kolejnych linii umożliwia podjęcie decyzji co do wyboru pierwszej i często jedynej linii leczenia ukierunkowanego molekularnie.
- Wykorzystując sieci neuronowe i test oparty na czynnikach zdefiniowanych w chwili rozpoznania choroby dysponujemy możliwością zidentyfikowania grupy chorych, w której istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji oporności T790M.

- W grupie z obecną mutacją T790M zastosowanie leczenia sekwencyjnego może znacząco wpłynąć na poprawę wskaźników przeżycia oraz wydłużyć czas do konieczności stosowania chemioterapii.

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

5.1. Dorobek naukowy

Przed uzyskaniem stopnia doktora mój dorobek naukowy stanowiły 2 prace oryginalne, 2 prace poglądowe i 1 streszczenie zjazdowe.

Po uzyskaniu stopnia doktora mój dorobek naukowy obejmuje 17 prac oryginalnych (13 prac z Impact Factor i 4 bez IF), 17 prac poglądowych (1 z IF, 16 bez IF), 8 opisów przypadków (1 z IF, 7 bez IF w tym 4 jako pełnotekstowe publikacje w suplementach czasopism).

Jestem autorem lub współautorem 13 rozdziałów w monografiach i podręcznikach, redaktorem 1 wieloautorskiej monografii oraz autorem 2 monografii (w tym monografii stanowiącej osiągnięcie wymienione w pkt. 4).

Jestem autorem lub współautorem 39 doniesień zjazdowych, w tym 34 ze zjazdów międzynarodowych oraz 5 ze zjazdów krajowych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych łączna punktacja MNiSW wyniosła 27 pkt.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych łączny IF wynosi 355 pkt, natomiast punktacja MNiSW- 1832 pkt.

Mój sumaryczny **IF** wynosi – **355 pkt**, natomiast punktacja **MNiSW** – **1859 pkt**.

Liczba cytowań prac wynosi : **7231** (bez autocytowań 7211) (wg danych bibliometrycznych Web of Science na dzień 21.12.2021, załącznik 5) oraz **8516** (bez autocytowań 8042) (wg danych bibliometrycznych wg bazy Scopus na dzień 21.12.2021, załącznik 5)

Mój **INDEKS HIRSCHA** na dzień 20.12.2021 wynosi: **13** wg Web of Science oraz **9** wg Scopus.

Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna opracowana przez Bibliotekę Naukową NIO-PIB z dnia 21.12.2021 zamieszczona w załączniku 5.

5.2. Omówienie pozostałej aktywności naukowej

Moja początkowa aktywność naukowa rozpoczęła się na ostatnim roku studiów kiedy to obserwowałem w ramach wolontariatu pracę naukową i badawczą pracowników naukowych Kliniki Chemioterapii Akademii Medycznej w Łodzi. Po zakończeniu stażu podyplomowego podjąłem studia doktoranckie, podczas których nawiązałem współpracę z Kliniką Urologii Akademii Medycznej w Łodzi oraz Imperial College of London. W efekcie współpracy odbyłem staż w Imperial College of London, w trakcie którego prowadziłem badania nad ekspresją greliny w komórkach nowotworów zarodkowych jądra. Wyniki zostały zaprezentowane podczas kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego w 2005 roku:

- **Płużański A, Romańska H, Yi J, Sosnowski M, Abel P.D, Lalani N: Ekspresja greliny i jej receptora w komórkach nowotworów zarodkowych jądra u ludzi. Urol Pol 2005; 58/Suplement 1.**

Moja aktywność naukowa w okresie przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych dotyczyła analizy wyników leczenia chorych na nowotwory zarodkowe jądra. Opublikowane prace przedstawiały rolę chemioterapii w leczeniu nienasieniakowatych nowotworów jądra oraz wyniki leczenia skojarzonego chorych w zaawansowanym stadium nowotworów zarodkowych:

- **Płużański A:** *Chemioterapia w przypadkach nienasieniakowatych nowotworów zarodkowych jądra. Urologia Polska. 2007; 60/3, i Płużański A, Jeromin L, Płużańska A, Sosnowski M: Ocena odległych wyników leczenia skojarzonego chorych z zaawansowanymi stadiami nowotworów zarodkowych jądra. Urologia Polska. 2007; 60/3.*

W trakcie studiów doktoranckich rozpocząłem pracę w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii-Państwowy Instytut Badawczy) gdzie do tej pory mam zaszczyt pracować pod kierownictwem Pana Profesora dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego. Podczas pracy w Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie jednocześnie kontynuowałem studia doktoranckie na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi a po zakończeniu i obronie pracy uzyskałem stopień naukowy doktora nauk medycznych. W okresie po uzyskaniu stopnia doktora moja aktywność naukowa jest związana przede wszystkim z wdrażaniem i wykorzystywaniem nowoczesnych metod terapeutycznych w codziennej praktyce klinicznej.

W Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej dominującą grupę chorych stanowią pacjenci z rozpoznaniem niedrobnkomórkowego raka płuca. W trakcie rozwoju mojej drogi zawodowej i naukowej dokonał się znaczący postęp w możliwościach leczenia NDRP. We wczesnym okresie mojej pracy jedyną możliwością leczenia systemowego chorych na NDRP było zastosowanie chemioterapii. Biorąc czynny udział w pracach badawczych prowadzonych w Klinice Chemioterapii UM w Łodzi zwróciłem uwagę na potencjalną możliwość poprawy rokowania u chorych na NDRP po zastosowaniu nowoczesnych metod leczenia systemowego. Zatrudnienie w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie umożliwiło rozwój moich zainteresowań naukowych związanych z leczeniem tej grupy chorych. Od tego czasu główną osią moich osiągnięć naukowych jest zastosowanie nowoczesnych metod leczenia systemowego – immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na niedrobnkomórkowego raka płuca w zaawansowanym stadium choroby. Jednocześnie z wprowadzaniem innowacyjnych metod leczenia zmienił się też profil potencjalnych działań niepożądanych. Stąd trzeci obszar moich zainteresowań naukowych dotyczący leczenia wspomagającego towarzyszącego leczeniu przeciwnowotworowemu.

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Byłem jednym z pierwszych badaczy w Polsce wykorzystujących leczenie ukierunkowane na szlak EGFR i ALK u chorych na zaawansowanego NDRP w praktyce klinicznej. W celu zachęcenia środowiska onkologicznego do prowadzenia diagnostyki molekularnej i kwalifikowania chorych do leczenia ukierunkowanego molekularnie, poza moją działalnością dydaktyczną i wykładową opisaną w dalszej części referatu, publikowałem wyniki doświadczeń własnych i prace stanowiące przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej leczenia ukierunkowanego molekularnie:

- **Pluzański A.** Gefitynib w pierwszej linii leczenia i chemioterapia w leczeniu drugiej linii u 72-letniej chorej na niedrobnokomórkowego raka płuca *Onkol. Prak. Klin.* 2013; 9, supl. C: 89–93

- **Pluzański A.**, Piórek A., Krzakowski M.: Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung carcinoma, w: *Współczesna Onkologia-Contemporary Oncology, Termedia*, vol. 16, nr 6, 2012, ss. 480-484,

- Knetki-Wróblewska M., Kowalski D., Zajda K., **Pluzański A.**, Badurak P., Janowicz-Żebrowska A., Jaśkiewicz P., Krzakowski M.: Gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer, w: *Pneumonologia i Alergologia Polska*, vol. 80, nr 5, 2012, ss. 439-449

- Knetki-Wróblewska M., **Pluzański A.**, Krzakowski M.: Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR w leczeniu pierwszej lub drugiej linii u chorych z mutacją aktywującą w genie EGFR, w: *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, vol. 10, nr 4, 2014, ss. 184-191

Początkowe doświadczenia były związane z udziałem w wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Brałem aktywny udział w prowadzeniu badania na etapie zarówno leczenia chorych, zbierania i analizowania danych, interpretacji otrzymanych wyników oraz współtworzenia manuskryptu. Praca była wynikiem porównania skuteczności inhibitora kinazy tyrozynowej pierwszej generacji-erlotynibu z nowym inhibitorem drugiej generacji - dakomitynibem i ukazała się w renomowanym czasopiśmie międzynarodowym:

- Suresh S Ramalingam, Pasi A Jänne, Tony Mok, Kenneth O'Byrne, Michael J Boyer, Joachim Von Pawel, **Adam Pluzanski**, Mikhail Shtivelband, Lara Iglesias Docampo, Jaafar Bennouna, Hui Zhang, Jane Q Liang, Jim P Doherty, Ian Taylor, Cecile B Mather, Zelanna Goldberg, Joseph O'Connell, Luis Paz-Ares. Dacomitinib versus erlotinib in patients with

advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1369–78).

Kontynuowanie współpracy międzynarodowej w ramach projektu ARCHER zaowocowało zaproszeniem do współuczestniczenia w prowadzeniu badania porównującego skuteczność dacomitynibu z gefitynibem w populacji chorych z obecną mutacją aktywującą genu EGFR. Byłem koordynatorem krajowym tego projektu. Poza prowadzeniem leczenia chorych, uczestniczyłem aktywnie w analizie danych, interpretacji wyników i przygotowaniu manuskryptu. Badanie było pierwszym badaniem fazy trzeciej z losowym doбором chorych, w którym udowodniono poprawę czasu przeżycia do progresji choroby oraz przeżycia całkowitego po zastosowaniu inhibitora tyrozynowej kinazy EGFR drugiej generacji wobec inhibitora pierwszej generacji. Na podstawie wyników przeprowadzonego badania ARCHER1050 dacomitynib uzyskał dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych. Wyniki zostały opublikowane zarówno w formie pełnotekstowej publikacji jak i w streszczeniach w kilku renomowanych czasopismach:

- Wu Y., Cheng Y., Zhou X., Lee K., Nakagawa K., Niho S., Tsuji F., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M., **Płużański A.**, Sbar E., Wang T., White J., Nadanaciva S., Sandin R., Mok T.: *Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial*, w: *Lancet Oncology*, vol. 18, nr 11, 2017, ss. 1454-1466

- Mok T., Cheng Y., Zhou X., Lee K., Nakagawa K., Niho S., Lee M., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M., **Płużański A.**, Sbar E., Wang T., White J., Wu Y.: *Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations*, w: *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, nr 22, 2018, ss. 2244-2250,

- Mok T., Cheng Y., Zhou X., Lee K., Nakagawa K., Niho S., Tsuji F., Rosell R., Jaime J., Migliorino M., **Płużański A.**, Linke R., Sbar E., Wang T., Wu Y.: *Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomized, open-label phase III trial.*, w: *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, nr 18, S, 2017,

- Wu Y., Cheng Y., Zhou X., Lee K., Nakagawa K., Niho S., Tsuji F., Rosell R., Corral J., Migliorino M., **Płużański A.**, Linke R., Sbar E., Wang T., Zhang H., Mok T.: *First-Line Dacomitinib versus Gefitinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Mutation Subgroups*, w: *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 12, nr 11, 2, 2017, S1754.

- Mok T., Cheng Y., Zhou X., Lee K., Nakagawa K., Niho S., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M., **Płużański A.**, Noonan K., Tang Y., Wilner K., Wu Y.: *Updated overall survival (OS) from extended follow up in ARCHER 1050: A randomized phase III study comparing dacomitinib with gefitinib as first-line therapy for patients (pts) with EGFR mutations*, w: *Annals of Oncology*, vol. 30, nr Suppl. 9, 2019

Brałem aktywny udział w przygotowaniu i wykonaniu dodatkowych analiz oceniających skuteczność zastosowania nowoczesnych leków ukierunkowanych molekularnie u chorych na zaawansowanego NDRP z obecną mutacją aktywującą w EGFR. Przeprowadzone analizy dotyczyły zarówno jakości życia chorych, oceny bezpieczeństwa terapii i skuteczności leczenia w dłuższym czasie obserwacji.

Wykazano ,że zarówno dakomitynib jak i gefitinib istotnie poprawiają kontrolę objawów choroby związanych z rakiem płuca:

- Migliorino M., Mok T., Wu Y., Zhou X., Lee K., Nakagawa K., Niho S., Tsuji F., Linke R., Rosell R., Corral J., **Płużański A.**, Sbar E., Sandin R., Reisman A., Wang T., White J., Cheng Y.: *Symptom Impact of First-Line Dacomitinib versus Gefitinib in EGFR-Positive NSCLC: Results from a Randomized Phase 3 Study*, w: *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 12, nr 11, 2, 2017, S2204-S2205, DOI:10.1016/j.jtho.2017.09.1454.

Opublikowana analiza kwestionariuszy oceny jakości życia wskazała, że w przypadku dakomitynibu czas utrzymywania się dobrej kontroli objawów choroby jest dłuższy.

Obserwacja ta była istotna pomimo większej częstości działań niepożądanych związanych z dakomitynibem i konieczności przeprowadzenia redukcji dawki:

- Paty J., Sandin R., Reisman A., Wu Y., Migliorino M., Zhou X., Cheng Y., Lee K., Nakagawa K., Niho S., Corral J., **Płużański A.**, Linke R., Meyers O., Mok T.: *The patient's perspective on treatment with dacomitinib: patient-reported outcomes from the Phase III trial ARCHER 1050*, w: *Future Oncology*, vol. 17, nr 7, 2021, ss. 783-794.

Istotna obserwacja, która ma obecnie znaczenie w codziennej praktyce klinicznej dotyczyła współtworzonej przeze mnie analizy wpływu redukcji dawki na skuteczność terapii IKT EGFR. Stwierdzono, że redukcja dawki inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR spowodowana nasileniem działań niepożądanych nie wpływa w niekorzystny sposób na wyniki leczenia:

- Corral J., Mok T., Nakagawa K., Rosell R., Lee K., Migliorino M., **Płużański A.**, Linke R., Devgan G., Tan W., Quinn S., Wang T., Wu Y.: *Effects of dose modifications on the safety and efficacy of dacomitinib for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer*, w: *Future Oncology*, vol. 17 Jul, 2019, ss. 1-12,

Zainicjowana przeze mnie analiza potwierdziła korzyści z zastosowania dakomitynybu w postaci wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych, u których dokonano redukcji dawki zarówno w grupie z delecją w eksonie 19 jak i mutacją w eksonie 21:

- **Płużański Adam**, Wu Yi-Long, Cheng Y. [i in.] : *Safety and Efficacy of First-Line Dacomitinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer by EGFR Mutation SUBtype in ARCHER 1050*, w: *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 16, nr 3, S, 2021, ss. S617-S618.

Opublikowane w 2021 roku z moim współautorstwem obserwacje kilkuletnie potwierdziły wcześniejsze wyniki:

- Mok T., Cheng Y., Zhou X., Lee K., Nakagawa K., Niho S., Chawla A., Rosell R., Corral J., Migliorino M., **Płużański A.**, Noonan K., Tang Y., Pastel M., Wilner K., Wu Y.: *Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations*, w: *Drugs*, vol. 81, nr 2, 2021, ss. 257-266.

W ramach współpracy z kilkoma ośrodkami europejskimi powstał projekt (REFLECT) mający na celu analizę stosowania poszczególnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w codziennej praktyce klinicznej. Byłem koordynatorem krajowym tego projektu w Polsce. Zaobserwowano, że niemal 30% chorych w ramach codziennej praktyki klinicznej nie otrzymuje kolejnych linii leczenia i nie ma odpowiedniego dostępu do badań molekularnych wykonywanych po progresji choroby:

- **A. Pluzanski**, I. Shterev Donev, B. Gafton, U. Janzic, D. Vidovic, R. Lupu, G. Teodorescu, T-E. 1228P *Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients from Central*

Eastern Europe with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: Results from a large retrospective study (REFLECT). Annals of Oncology, Volume 32, Supplement 5, 2021, Pages S973-S974

- Alfredo Addeo, Maximilian Hochmair, Urska Janzic, Elizabeth Dudnik, Andriani Charpidou, **Adam Płużański**, Tudor Ciuleanu, Ivan Shterev Donev, Judith Elbaz, Jørgen Aarøe, René Ott, Nir Peled. Treatment patterns, testing practices, and outcomes in the pre-FLAURA era for patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC: a retrospective chart review (REFLECT). *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, November 2021.

Jestem autorem prac podglądowych i rozdziałów w monografiach dotyczących wartości leczenia ukierunkowanego molekularnie w badaniach klinicznych i w codziennej praktyce klinicznej:

- **Płużański A.:** Inhibitory kinazy tyrozynowej pierwszej i drugiej generacji - wyniki badań klinicznych i wykorzystanie w praktyce, w: *Leczenie sekwencyjne u pacjentów z mutacjami w genie EGFR z miejscowo zaawansowanym i uogólnionym rakiem niedrobnokomórkowym płuca* / Krzakowski Maciej, Krawczyk Paweł, Płużański Adam, 2018, Primopro, ISBN 978-83-65908-60-5, ss. 19-26;

- **Płużański A.:** Metody postępowania w sytuacji oporności na inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR, w: *Leczenie sekwencyjne u pacjentów z mutacjami w genie EGFR z miejscowo zaawansowanym i uogólnionym rakiem niedrobnokomórkowym płuca* / Krzakowski Maciej (red.), 2018, Primopro, ISBN 978-83-65908-60-5, ss. 27-34;

- **Płużański A.:** Inhibitory nieodwracalne tyrozynowej kinazy EGFR, w: *Inhibitory osi EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca* / Kowalski Dariusz M. (red.), *W gabinecie lekarza specjalisty*

Immunoterapia raka płuca

Nowoczesna immunoterapia jest kolejną innowacyjną metodą dzięki której poprawie uległy wyniki leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Brałem aktywny udział w wprowadzaniu immunoterapii do praktyki klinicznej. Początkowe doświadczenia były związane z udziałem w badaniach klinicznych. Aktywnie brałem udział w analizowaniu i interpretacji wyników prowadzonych przy moim współudziale badań klinicznych oraz w przygotowaniu manuskryptów. Publikacje z moim udziałem stały się podstawą rejestracji

niwolumabu do leczenia chorych na NDRP. Nabyte doświadczenie umożliwiło dalszą współpracę międzynarodową i zaproszenie do kolejnych projektów dotyczących immunoterapii stosowanej zarówno w pierwszej i drugiej linii leczenia, skojarzenia immunoterapii o różnych mechanizmach działania oraz oceny skuteczności immunoterapii w długoletniej obserwacji chorych:

- *Brahmer J., Reckamp K., Baas P., Crinò L., Eberhardt W., Poddubskaya E., Antonia S., **Płużański A.**, Vokes E., Holgado E., Waterhouse D., Ready N., Gainor J., Arén Frontera O., Havel L., Martin S., Garassino M., Aerts J., Domine M., Paz-Ares L., Reck M., Baudalet C., Harbison C., Lestini B., Spigel D.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer, w: New England Journal of Medicine, vol. 373, nr 2, 2015, ss. 123-135*

- *Hellmann M., Ciuleanu T., **Płużański A.**, Lee C., Otterson G., Audigier-Valette C., Minenza E., Linardou H., Burgers S., Salman P., Borghaei H., Ramalingam S., Brahmer J., Reck M., O’Byrne K., Geese W., Green G., Chang H., Szustakowski J., Bhagavatheeswaran P., Healey D., Fu Y., Nathan F., Paz-Ares L.: Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden, w: New England Journal of Medicine, vol. 378, nr 22, 2018, ss. 2093-2104,*

- *Borghaei H., Gettinger S., Vokes E., Chow L., Burgio M., de Castro Carpeno J., **Płużański A.**, Arrieta O., Frontera O., Chiari R., Butts C., Wójcik-Tomaszewska J., Coudert B., Garassino M., Ready N., Felip E., Garcia-Closas M., Waterhouse D., Domine M., Barlesi F., Antonia S., Wohlleber M., Gerber D., Czyżewicz G., Spigel D., Crino L., Eberhardt W., Li A., Marimuthu S., Brahmer J.: Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer, w: Journal of Clinical Oncology, vol. 39, nr 7, 2021, ss. 723-733,*

Leczenie wspomagające

Nowoczesnemu leczeniu przeciwnowotworowemu towarzyszą działania niepożądane. Od początku swojej pracy zawodowej leczenie wspomagające chorych na nowotwory było częścią mojej pracy badawczej. Wraz z grupą europejskich badaczy opracowaliśmy i przeprowadziliśmy badanie analizy codziennej praktyki klinicznej dotyczącej wpływu przestrzegania standardów leczenia przeciwwymiotnego na kontrolę nudności i wymiotów

towarzyszących chemioterapii. W badaniu potwierdzono, że stosowanie profilaktyki przeciwwymiotnej niezgodnie z zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych istotnie zmniejsza stopień kontroli nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii. Praca została opublikowana jako doniesienie zjazdowe a pełnotekstowy artykuł jest obecnie w trakcie recenzji:

- *Aapro M., Chrápavá M., Curca R., Gales L., Grigorescu A., Karlínová B., Kellnerová R., Petru E., **Płużański A.**, Rubach M., Steger G., Tesarova P., Yordanov N., Walaszewska-Czyż A.: Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): Results of the Nausea/Emesis Registry in Oncology (NERO), w: Journal of Clinical Oncology, vol. 38, nr 15_suppl, 2020, ss. 12083-12083.*

Analiza przestrzegania standardów leczenia przeciwwymiotnego u chorych w Polsce i propozycje rozwiązań mogących poprawić jakość profilaktyki przeciwwymiotnej w codziennej praktyce klinicznej zostały przedstawione w poniższej pracy:

- ***Adam Płużański**, Ewa Kalinka-Warzocho, Aleksandra Lacko, Maryna Rubach: Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting — standards versus clinical practice. Oncology in Clinical Practice 2016;12(4):153-157*

- ***Płużański A.**: Nudności i wymioty towarzyszące wysokoemetogenicnej chemioterapii - analiza klinicznej praktyki, w: Nowotwory Journal of Oncology, vol. 65, nr 2, 2015, ss. 122-127*

Jestem autorem kilkunastu opublikowanych prac i rozdziałów w monografiach dotyczących leczenia wspomagającego w tym: zasad postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych leków ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii, oceny odpowiedzi na leczenie onkologiczne, profilaktyki i leczenia zakażeń u chorych na nowotwory, postępowania w przypadku wystąpienia przerzutów do kości i odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego:

- ***Płużański A.**, Piórek A.: Side effects of tyrosine kinase inhibitors — management guidelines, w: Oncology in Clinical Practice, vol. 12, nr 4, 2016, ss. 113-118,*

- ***Płużański A.**: Działania niepożądane leków immunoregulujących, w: Działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego / Krzakowski Maciej, Potemski Piotr, 2020,*

VM Media Sp z o.o. VM Group sp.k. (Grupa Via Medica), ISBN 978-83-66311-87-9, ss. 197-203

- Czyżykowski R., **Płużański A.**: Supportive care. Prophylaxis and treatment of infections [Guidelines / Expert consensus], w: *Oncology in Clinical Practice*, vol. 16, nr 3, 2020, ss. 97-103,

- Kowalski D., **Płużański A.**: Odległe następstwa przeciwnowotworowego leczenia, w: *Onkologia Kliniczna Tom 1 / Krzakowski Maciej [i in.] (red.)*, 2014, Via Medica, ISBN 978-83-7599-797-2, ss. 349-363;

- **Płużański A.**, Sacha T.: Ocena wartości przeciwnowotworowego leczenia, w: *Onkologia Kliniczna Tom 1 / Krzakowski Maciej [i in.] (red.)*, 2014, Via Medica, ISBN 978-83-7599-797-2, ss. 400-411;

- **Płużański A.**: Charakterystyka kliniczna, w: *Przerzuty nowotworowe w kościach / Krzakowski Maciej (red.)*, 2014, PRIMOPRO, ISBN 978-83-63398-22-4, ss. 16-28;

- Stelmachowska-Banaś M., **Płużański A.**: Kortykosteroidy - działanie i zastosowanie, w: *Stosowanie kortykosteroidów podczas przeciwnowotworowej immunoterapii / Płużański Adam, Krzakowski Maciej, Rutkowski Piotr (red.)*, Via Medica, Gdańsk, 2020, ISBN 978-83-66524-13-2, ss. 3-14;

- **Płużański A.**: Evaluation of response to treatment - Criteria RECIST 1.1, w: *Nowotwory Journal of Oncology*, vol. 64, nr 4, 2014, ss. 331-335,

Inne obszary zainteresowań

Część moich zainteresowań naukowych dotyczy leczenia przeciwnowotworowego u osób w wieku podeszłym, występowania nowotworów u chorych po przeszczepieniu narządów i leczenia nowotworów klatki piersiowej o niewielkiej czystości występowania.

Przeprowadziłem między innymi ocenę częstości występowania raka płuca jako wtórnego nowotworu oraz analizę skuteczności poszczególnych metod leczenia systemowego u chorych w wieku podeszłym. Jestem współautorem rozdziałów w podręcznikach poświęconych nowotworom występującym po przeszczepieniu narządu i kwalifikowania chorych na nowotwory do przeszczepienia serca i wspomaganie oraz konsekwencji leczenia immunosupresyjnego (oba podręczniki są na końcowym etapie prac redakcyjnych):

- **Płużański A.**, Badurak P., Kowalski D., Głogowski M., Zajda K., Krzakowski M.: *Characteristic and management of lung cancer as a secondary malignancy*, 48th Annual Meeting of the American-Society-of-Clinical-Oncology (ASCO), 1-06-2012 - 06-06-2012, Chicago, Stany Zjednoczone w: *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, nr 15, supl., 2012
- **Płużański A.**, Piórek A.: *Platinum-based chemotherapy versus monotherapy in first-line treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer*, 14th Annual Conference of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG), 23-10-2014 - 25-10-2014, Lisbona, Portugalia, w: *Journal of Geriatric Oncology*, vol. 5, Suppl. 2, 2014, S37-S37
- Knetki-Wróblewska M., **Płużański A.**, Krzakowski M.: *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u osób starszych*, w: *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, tom 7, nr 1, 2011, ss. 1-8
- **Płużański A.**, Badurak P., Krzakowski M.: *Nowotwory po przeszczepieniu narządów*, w: *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, tom 6, nr 2, 2010, ss. 53-61
- Piórek A., **Płużański A.**, Krzakowski M.: *Advanced solitary fibrous tumour of the pleura — a case report and literature review*, w: *Oncology in Clinical Practice*, vol. 15, nr 3, 2019, ss. 185-189

5.3 Członkostwo w towarzystwach naukowych

- Polska Grupa Raka Płuca
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej- członek sądu koleżeńkiego
- European Society for Medical Oncology
- International Association for the Study of Lung Cancer

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

6.1. Recenzje i członkostwo w radach naukowych czasopism

Jestem recenzentem publikacji w międzynarodowych czasopismach, w tym z listy filadelfijskiej:

- Cancer Management and Research (**IF: 3,989**)
- Drugs (**IF: 9,546**)
- Lung Cancer (**IF: 5,705**)
- Expert Opinion On Pharmacotherapy (**IF:3,889**)
- BioDrugs (**IF:5,807**)
- Future Oncology (**IF:3,404**)
- Oncology Letters (**IF:2,967**)
- Advances in Clinical and Experimental Medicine (**IF:1,727**)
- Drugs Real World Outcomes (**MNiSW:20**)
- Nowotwory.Journal of Oncology (**MNiSW:100**)
- Oncology in Clinical Practice (**MNiSW:100**)

Jestem członkiem rady naukowej czasopism:

- Oncology in Clinical Practice
- Oncology Letters

6.2. Działalność dydaktyczna

- **Promotor pomocniczy** obronionej pracy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Aleksandry Piórek pt:” Pierwotne nowotwory tchawicy – ocena prognostycznej wartości wybranych czynników demograficznych, patomorfologicznych i klinicznych.”
- **Recenzent** pracy magisterskiej piel. Małgorzaty Falgowskiej pt:” Leczenie raka płuca chemioterapią wielolekową– miejsce pielęgniarstwa w tym procesie”.
- Od 2010 roku byłem **kierownikiem specjalizacji** z onkologii klinicznej łącznie pięciu specjalizantów.
- Jestem **współautorem zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego** w nowotworach złośliwych oraz autorem rozdziałów w podręcznikach onkologii dla studentów medycyny i lekarzy specjalizujących się w onkologii.
- Od początku mojej pracy zawodowej prowadzę zajęcia z onkologii klinicznej ze studentami medycyny.
- We współpracy z Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego prowadzę **wykłady** na kursach specjalizacyjnych dla lekarzy specjalizujących się w onkologii, hematologii, patomorfologii i chorobach wewnętrznych.
- Jestem autorem ponad 100 **wykładów** wygłaszanych cyklicznie i na zaproszenie na polskich i międzynarodowych konferencjach szkoleniowych i kongresach naukowych organizowanych przez:
 - Polską Grupę Raka Płuca,
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej,
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne,
 - Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)
- Corocznie wygłaszam kilkadziesiąt wykładów z zakresu diagnostyki i leczenia raka płuca podczas lokalnych i krajowych spotkań dla lekarzy.

- Jestem członkiem **komitetów doradczych** i rad eksperckich opiniujących zagadnienia z zakresu diagnostyki raka płuca, programów lekowych i poprawy dostępności do nowoczesnych metod terapeutycznych:

Płużański A., Kowalski D.M.: Rak płuca jako przykład rozwoju onkologii precyzyjnej, w: Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca: [raport] / Adamek Mariusz [i in.], 2020, INNOWO, ISBN 978-83959737-0-3, ss. 92-96;

6.3. Działalność organizacyjna

- Od 2017 roku jestem powoływany do udziału w pracach Komisji Egzaminacyjnej **Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego** z zakresu onkologii klinicznej.

- W Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie pełnię funkcję **Naczelnego Specjalisty Onkologii Klinicznej** oraz **Przewodniczącego Komitetu Terapeutycznego**. Do moich zadań należy współpraca z Dyrekcją Instytutu oraz Kierownikami Klinik i Zakładów w celu zapewnienia wielospecjalistycznej diagnostyki, leczenia, koordynowanie i opiniowanie wniosków dotyczących świadczeń z zakresu leczenia systemowego nowotworów oraz aktywny udział w przygotowywaniu, wdrażaniu i monitorowaniu procedur związanych z gospodarką lekiem.

- Od 2002 roku biorę udział w około 70 badaniach klinicznych I, II i III fazy dotyczących leczenia chorych na raka płuca, raka gruczołu krokowego, raka nerki, raka piersi oraz leczenia wspomagającego. W tym w 7 badaniach pełniłem funkcję głównego badacza.

- Jestem przedstawicielem Naczelnej Izby Lekarskiej w sekcji Onkologii Klinicznej **Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów**.

- Byłem członkiem komitetu organizacyjnego konferencji:

III Kongres Onkologii Polskiej-2012,

Dorocznego Kongresu Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Geriatrycznej (SIOG) 2017.

6.4. Działalność popularyzująca naukę

- Jestem autorem i współautorem poradników dla pacjentów dotyczących leczenia przeciwnowotworowego i leczenia wspomagającego.
- Wygłaszam wykłady na zaproszenie organizacji i stowarzyszeń pacjentów dotyczące postępów w leczeniu chorych na raka płuca i zasad profilaktyki pierwotnej i wtórnej.
- Na zaproszenie redakcji radiowych, telewizyjnych, gazet branżowych oraz popularno-naukowych prowadzę działania zwiększające świadomość odbiorców w zakresie profilaktyki pierwotnej i wtórnej, diagnostyki oraz sposobów nowoczesnego leczenia chorych na raka płuca.
- Aktywnie uczestniczę w kampanii Ministerstwa Zdrowia: "Planuję Długie Życie"

Adam Płużański