



Ocena

Rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego

dra med. Adama Płużańskiego

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

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

Uwagi ogólne

Adam Płużański studia medyczne ukończył w 2002 roku w Łodzi. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskał w 2008 r. 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. Promotorem pracy doktorskiej był dr hab. Marek Sosnowski. Kandydat jest lekarzem. W latach 2002-2007 był doktorantem w Klinice Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od 2007 do teraz pracuje w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Obecnie na stanowisku adiunkta.

Ocena dorobku naukowego

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

**Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej**

Kierownik Kliniki: **Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak**

ul. Żeromskiego 113, 90 -549 Łódź

Tel. 42 6393 606

www.umed.pl |

Po uzyskaniu stopnia doktora dorobek naukowy dra Płuzańskiego 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).

Jest 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).

Summary 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)

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 do Autoreferatu dra Płuzańskiego.

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

Ocena pracy habilitacyjnej

Osiągnięcie zostało udokumentowane monografią naukową pt. „**Analiza czynników niepowodzenia leczenia inhibitorami tyrozynowej kinazy EGFR u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca**” wydaną przez wydawnictwo VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. (grupa Via Medica) ISBN: 978-83-67091-29-9, które w roku opublikowania

Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej

Kierownik Kliniki: **Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak**

ul. Żeromskiego 113, 90 -549 Łódź

Tel. 42 6393 606

www.umed.pl |

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. Recenzentami wydawniczymi byli: dr hab. n. med. Ewa Kalinka, prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke.

Osiągnięcie dotyczy zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych EGFR (IKT EGFR) i niepowodzeń z ich stosowaniem u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Obecnie chorzy mogą być leczeni trzema generacjami IKT EGFR. Ważne jest to, że pomimo obecności mutacji aktywujących w *EGFR* część chorych nie odnosi korzyści z terapii. Wskazana jest zatem podjęcie próby analizy zastosowania leków z tej grupy w codziennej praktyce klinicznej z uwzględnieniem określenia czynników prowadzących do niepowodzenia terapii. Indywidualne określenie szansy wystąpienia mutacji oporności T790M i wyodrębnienie grupy chorych mogących odnieść korzyść z sekwencyjnego zastosowania kilku generacji IKT EGFR jest również ważnym przedmiotem refleksji.

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

Celem badawczym 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 dr Płuzański podjął 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 przeanalizował wyniki leczenia tej grupy chorych w codziennej praktyce klinicznej z uwzględnieniem skuteczności

Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak

ul. Żeromskiego 113, 90 -549 Łódź

Tel. 42 6393 606

www.umed.pl |

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.

Do większości badań klinicznych oceniających skuteczność IKT EGFR kwalifikowano chorych z 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 grupie, w której doszło do niepowodzenia leczenia pierwszej linii u 78,4% chorych wykonano badanie w kierunku wykrycia obecności mutacji oporności T790M, u których 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. 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%).

Kandydat wykrył, że najistotniejsze znaczenie kliniczne w przewidywaniu wystąpienia mutacji T790M ma model oparty na czynnikach, które można określić przed rozpoczęciem

**Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej**

Kierownik Kliniki: **Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak**

ul. Żeromskiego 113, 90 -549 Łódź

Tel. 42 6393 606

www.umed.pl |

terapii. Trzy niezależne czynniki wydają się być najważniejsze: 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.

Najważniejsze wnioski osiągnięcia według mojej opinii:

1. Określenie czynników rokowniczych możliwych do zidentyfikowania przed rozpoczęciem terapii umożliwia wyodrębnienie chorych, którzy pomimo obecności mutacji w genie *EGFR* odnoszą mniejszą korzyści 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.

2. 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.

Pracę oceniam pozytywnie, jest poprawna, ma znaczenie przede wszystkim praktyczne, ale również poznawcze.

Badania dra Adama Płużańskiego stanowią twórczy wkład do medycyny. Posiadają wartość praktyczną i poznawczą.

**Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej**

Kierownik Kliniki: **Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak**

ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

Tel. 42 6393 606

www.umed.pl

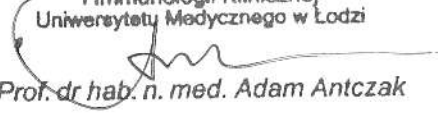
Kandydat prowadzi aktywna działalność usługową.

Opublikowany przez dra med. Adama Płuzańskiego dorobek naukowy oraz rozprawa habilitacyjna spełniają kryteria ustawowe przewidziane dla stopnia doktora habilitowanego w zakresie medycyny.

W związku z powyższym mam zaszczyt składać do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie doktora Adama Płuzańskiego dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Łódź, 29 lipca 2022 r.

KIEROWNIK
Kliniki Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedry Pulmonologii, Reumatologii
i Immunologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi


Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak

**Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej**

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak

ul. Żeromskiego 113, 90 -549 Łódź

Tel. 42 6393 606

www.umed.pl |