

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii
i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
Lublin 20-950
tel. (81) 724 44 31, (81) 724 42 93
fax (81) 724 48 23
kierownik:
Prof. dr hab. Janusz Milanowski



Department of Pneumonology, Oncology
and Allergology
Medical University of Lublin
Poland, Lublin 20-950
Jaczewskiego 8
tel. (+48-81) 724 44 31, (+48-81) 724 42 93
fax (+48-81) 724 48 23
Head:
Prof. Janusz Milanowski MD, PhD

e-mail: pulm.dept@umlub.pl

Lublin, 26.09.2022

**Recenzja w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
dr n. med. Adamowami Płuzańskiego z Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki
Piersiowej, Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowego Instytutu Badawczego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Kryteria uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego zostały zawarte w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z późniejszymi aktualizacjami (Dz. U. z 2021., poz. 478). Wynika z nich, że stopień doktora habilitowanego może być nadany osobie, która posiada stopień doktora oraz:

- 1. posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:*
 - a. 1 monografię 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, lub*
 - b. 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, lub*

- c. *1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne;*
2. *wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.*

Podstawowe informacje o dr n. med. Adamie Płużańskim

Podstawą niniejszej oceny były nadesłane dokumenty: wniosek z dnia 03.01.2022 o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne wraz z wyszczególnionymi w nim Załącznikami.

Dr n. med. Adam Płużański odbył studia wyższe na kierunku Wydziału lekarskiego w zakresie medycyny i uzyskał dyplom lekarza w Akademii Medycznej w Łodzi w 2002 roku. W 2008 roku uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej: „Wyniki leczenia zaawansowanych nowotworów jądra w materiale Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi”, pod promotorstwem dr hab. n. med. Marka Sosnowskiego. Dyplom specjalisty onkologii klinicznej Habilitant uzyskał w 2009 roku w centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi.

Dr n. med. Adam Płużański swoją pracę rozpoczął w 2007 roku na stanowisku młodszego asystenta w Klinice Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W roku 2007 Habilitant podjął pracę jako młodszy asystent w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie) i związał się zawodowo i naukowo z tym ośrodkiem, awansując w 2009 roku na starszego asystenta, w 2010 roku na asystenta naukowego, a w 2015 roku na adiunkta.

Ocena osiągnięcia naukowego pt. „Analiza wyników leczenia i czynników warunkujących niepowodzenie terapii inhibitorami tyrozynowej kinazy EGFR u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w codziennej praktyce klinicznej”, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt.2 Ustawy

Habilitant przedstawił osiągnięcie naukowe jako monografię 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. Na osiągnięcie naukowe składa się także artykuł oryginalny opublikowany w recenzowanym czasopiśmie naukowym.

W jego skład wchodzi:

1. Monografia naukowa zatytułowana „Analiza czynników niepowodzenia leczenia inhibitorami tyrozynowej kinazy EGFR u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca” (ISBN: 978-83-67091-29-9) wydana w 2021 roku w Gdańsku przez Wydawnictwo: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. (grupa Via Medica). Recenzentami wydawniczymi byli dr hab. n. med. Ewa Kalinka oraz prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke
2. Publikacja autorstwa: 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; DOI:10.1136/esmoopen-2020-001011. (IF=5,329; MNiSW=40). Habilitant podkreśla, że jest głównym autorem oraz autorem korespondencyjnym pracy. Autor określa swój wkład w przygotowanie publikacji jako opracowanie koncepcji pracy, zgromadzenie materiału, opracowanie wyników badań, przeprowadzenie analiz statystycznych, przygotowanie manuskryptu, korespondencję z biurem edytorskim oraz korektę pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów.

Przedstawienie osiągnięcia jako monografii oraz publikacji jest podejściem niestandardowym. niemniej jednak praca „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” opublikowana w 2020 roku w ESMO Open, jest oceną wartości leczenia IKT (inhibitory kinazy tyrozynowej) EGFR (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*) w ramach codziennej praktyki klinicznej w Polsce w latach 2012-2016, która znakomicie nawiązuje i wpisuje się w temat osiągnięcia naukowego przedłożonego tutaj do oceny. Na uwagę w publikacji włączonej do dzieła zasługuje liczba chorych objętych badaniem. Było to 620 chorych w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymali erlotynib, gefitynib lub afatynib. Autor wskazuje, że grupa chorych była jednolita pod względem stopnia sprawności, przebiegu terapii i sposobu monitorowania skuteczności leczenia, co stanowi dodatkową wartość opracowania. Habilitant wskazuje również, że liczba chorych rozpoczynających leczenie w kolejnych latach stopniowo się zwiększała (od 46 chorych w 2012 roku do 212 chorych w 2016 roku), a czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia IKT EGFR ulegał skróceniu. jest

to oczywiście korzystne dla chorych i wskazuje na zwiększenie świadomości lekarzy dotyczącej aplikacji szybkiej diagnostyki molekularnej w planowaniu spersonalizowanego leczenia chorych onkologicznych. Niemniej jednak Autor wskazuje, że aż 21% chorych rozpoczęło leczenie IKT EGFR po ponad trzech miesiącach od rozpoznania choroby.

Dr n. med. Adam Płużański wykazał w swoich badaniach istotnie wyższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS) wśród chorych leczonych afatynibem (16,4 miesiąca) w porównaniu do chorych otrzymujących erlotynib czy gefitynib (mediany odpowiednio 12,1 miesiąca i 10,3 miesiąca). Autor w Autoreferacie wskazuje, że mediana PFS dla chorych leczonych afatynibem, wyniosła 6,4 miesiąca, jednak jest to pomyłka, która pojawiła się przy opisywaniu publikacji, natomiast w samym manuskrypcie jest wskazana na mediana 16,4 miesiąca. Autor zauważył, że wystąpienie działań niepożądanych (w grupie 522 chorych o znanym statusie toksyczności) towarzyszących leczeniu IKT EGFR było istotnie związane z medianą PFS oraz z medianą czasu przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS). Okazało się bowiem, że w grupie chorych, u których wystąpiła toksyczność w stopniu 3. lub 4. zaobserwowano medianę OS wynoszącą 42,1 miesiąca a w grupie bez objawów toksyczności 15,5 miesiąca (mediana PFS wyniosła odpowiednio 18,7 versus 8,9 miesiąca). Habilitant zaznacza potencjalną rolę wystąpienia toksyczności jako markera korzyści klinicznej z terapii IKT EGFR. Dr n. med. Adam Płużański wskazuje również na różnice w medianie OS w stosunku do randomizowanych badań klinicznych (19,4 miesiąca w całej grupie badanej i 20-28 miesięcy w badaniach z randomizacją), co może wynikać z tego, że dopiero w listopadzie 2017 roku został w Polsce wprowadzony do leczenia drugiej linii inhibitor następnej generacji – ozymertynib, stosowany w grupie chorych, u których po progresji choroby stwierdzono mutację oporności T790M w genie *EGFR*. W opisywanym badaniu Habilitant zauważył, że tylko 55% chorych, z progresją choroby otrzymało kolejną linię leczenia, co jest istotną różnicą w stosunku do badań klinicznych, gdzie około 90% chorych otrzymuje taką terapię.

Dr n. med. Adam Płużański wskazuje, że obecnie chorych można kwalifikować do leczenia IKT EGFR wszystkich trzech generacji już w pierwszej linii terapii, jednak pomimo obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR*, część chorych nie odnosi korzyści z terapii. Podjął zatem trud kompleksowej analizy rezultatów zastosowania leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w codziennej praktyce klinicznej w celu określenia czynników prowadzących do niepowodzenia terapii. Widoczne jest w tym podejściu doświadczenie kliniczne w połączeniu z niezmiernie dużą świadomością, jaką rolę w procesie kwalifikacji do terapii ukierunkowanych odgrywa szybka diagnostyka molekularna,

umożliwiająca identyfikację mutacji w genie *EGFR*, jak również genetycznych wariantów oporności na leczenie IKT *EGFR*. Ponadto Autor wskazuje, że kluczowe dla podejmowania decyzji leczniczych może być określenie wystąpienia mutacji oporności T790M u każdego chorego i wyłonienie grupy chorych, u których leczenie sekwencyjne dwoma generacjami IKT *EGFR* byłoby skuteczne. Zagadnienia te Habilitant zgłębia w monografii zatytułowanej „Analiza czynników niepowodzenia leczenia inhibitorami tyrozynowej kinazy *EGFR* u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.” będącej główną częścią recenzowanego tutaj osiągnięcia naukowego.

Monografia zawiera 118 stron i 278 pozycji literaturowych, z czego znaczną część stanowią publikacje dotyczące badań klinicznych. Zawiera 33 przejrzyste tabele i 21 rycin. Habilitant we wstępie zawarł informacje dotyczące epidemiologii raka płuca w Polsce i na Świecie, diagnostyki raka płuca ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki molekularnej. Ostatnia z wymienionych jest niezwykle istotna w planowaniu leczenia personalizowanego, w tym za pomocą IKT *EGFR*. Autor wymienia czynniki predykcyjne w kwalifikacji do terapii takie jak mutacje w genach *EGFR*, *KRAS* i *BRAF*, rearanżacje genów *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK1-3* czy mutacje omijające ekson 14 w genie *MET*. Habilitant wspomina w tym rozdziale o ekspresji cząsteczki PD-L1 na komórkach nowotworowych jako o biomarkerze kwalifikującym chorych na NDRP do immunoterapii. Należy pamiętać jednak, że ekspresja PD-L1 jest oceniana na poziomie białka metodami immunohistochemicznymi, a nie metodami molekularnymi, jak sugerują tytuł podrozdziału. Jest zrozumiałym jednak, że Habilitant chciał zaznaczyć najważniejsze obecnie czynniki predykcyjne, kwalifikujące chorych do leczenia spersonalizowanego, jakim prócz leczenia ukierunkowanego molekularnie jest immunoterapia. Autor nie ustrzegł się również nazwania techniki real-time PCR jako RT-PCR. Jest to częsty błąd wynikający z zapisu literowego zarezerwowanej dla metody *Reverse Transcription PCR*, która służy przepisaniu sekwencji RNA na cDNA (ang. *complementary DNA*), mającej również zastosowanie w onkologicznej diagnostyce molekularnej. Ważnym aspektem, który został poruszony w rozdziale Diagnostyka molekularna jest metoda płynnej biopsji, bazująca na izolacji wolnokrążącego, nowotworowego DNA (ang. *circulating-free DNA*, *circulating tumor DNA*). pomimo, że ta nieinwazyjna technika umożliwia identyfikację mutacji w materiale genetycznym krążącym we krwi obwodowej, Autor bardzo słusznie wskazuje na problem jakim jest liczba wyników fałszywie ujemnych, które mogą powstawać z powodu niewystarczającej czułości stosowanej metody molekularnej oraz niewielkiej ilości krążącego, nowotworowego materiału genetycznego. Jest to bardzo ważne przy monitorowaniu chorych leczonych inhibitorami *EGFR*, w związku z możliwością pojawienia się opisywanej w recenzowanym tu Osiągnięciu mutacji oporności T790M w eksonie 20 genu *EGFR*.

W kolejnych rozdziałach Autor zawarł informacje dotyczące leczenia chorych na NDRP we wszystkich stadiach zaawansowania. Szczególną uwagę poświęcił leczeniu inhibitorami anty-EGFR, ze wstępnym opisem roli szlaku przekazywania sygnałów w ścieżce EGFR-zależnej oraz czynnikom predykcyjnym odpowiedzi na inhibitory EGFR. Zamieścił również informacje dotyczące mechanizmów molekularnych niepowodzenia terapii IKT EGFR, w tym mutacji T790 oraz związanych z mutacjami w genach *MET*, *HER2*, czy *BRAF*. Autor zwrócił również uwagę na to, że u 10% chorych występuje koegzystencja więcej niż jednej zmiany molekularnej przyczyniającej się do niepowodzeń leczenia IKT EGFR. Autor opisał również postępowanie po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR. Habilitant uzasadnia wybór tematu tym, że w Polsce brakuje danych dotyczących wyników leczenia po progresji choroby.

Celem pracy było określenie czynników klinicznych i molekularnych związanych z niepowodzeniem leczenia pierwszej linii u chorych na NDRP z mutacjami *EGFR* otrzymujących IKT EGFR pierwszej lub drugiej generacji. Autor podjął próbę opracowania modelu opartego o parametry kliniczne, patomorfologiczne i molekularne, mającego na celu oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia wariantu T790M w genie *EGFR* u chorych po niepowodzeniu leczenia IKT EGFR pierwszej lub drugiej generacji. Dodatkowo przeanalizował wyniki leczenia tej grupy chorych w codziennej praktyce klinicznej, porównując skuteczność leczenia pierwszej i drugiej linii z uwzględnieniem nieskuteczności leczenia związanej z wystąpieniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Do badania włączono 140 chorych leczonych w pierwszej lub drugiej linii inhibitorami EGFR. Testy na obecność mutacji *EGFR* wykonywano zwalidowanymi metodami qPCR oraz NGS według światowych standardów, zarówno w przypadku w identyfikacji wariantów *EGFR* w pierwszym podejściu diagnostycznym, jaki w identyfikacji mutacji oporności T790M w przypadku wystąpienia oporności na terapię. Widocznym jest, że diagnostyka genetyczna była przeprowadzana w porozumieniu pomiędzy klinicystą, patomorfologiem, diagnostą oraz personelem zajmującym się badaniami molekularnymi, co jest niezmiernie ważne. Obecnie kładziony jest szczególny nacisk na tworzenie wielodyscyplinarnych zespołów w procesie diagnostyki i terapii u chorych kwalifikowanych do personalizowanych metod leczenia. Habilitant znakomicie wpisał się w ten trend. Odpowiedź na leczenie określano według kategorii RECIST 1.1. Baza danych została skonstruowana bardzo rzetelnie z uwzględnieniem szeregu parametrów klinicznych oraz wyników badań molekularnych. Zastosowane metody statystyczne wskazują na doskonały warsztat analityczny Habilitanta w ocenie czynników niepowodzenia leczenia u chorych ze znanym statusem mutacyjnym *EGFR*. Autor szczegółowo przedstawił zbiorczą charakterystykę kliniczną chorych w Tabeli 11 oraz z wyszczególnieniem grup chorych leczonych IKT EGFR pierwszej lub drugiej generacji.

W wynikach Autor dowiódł, że pierwotna lokalizacja guza jest predyktorem miejsca wystąpienia progresji. Autor dalej wskazuje, że u 78,4% chorych, u których leczenie pierwszej linii okazało się nieskuteczne wykonano badanie w kierunku wykrycia obecności mutacji oporności T790M. W pierwszej kolejności przeprowadzono testowanie z zastosowaniem metody płynnej biopsji i wykryto mutację T790M u 51% chorych. W przypadku wyniku negatywnego, podejmowano próbę pozyskania materiału tkankowego, a jeśli ta okazała się nieskuteczna wykonywano badanie cfDNA powtórnie. Strategia ta umożliwiła identyfikację mutacji oporności u 61,3% badanych chorych. Autor wskazuje, że 90% wyników pozytywnych pod względem T790M uzyskano z zastosowaniem metody płynnej biopsji. Podane wartości procentowe zasługują na uwagę, ponieważ jak sam Habilitant wspomina, częstość identyfikacji T790M w badaniach ośrodków europejskich to około 50%. W monografii została wykonana analiza mająca na celu identyfikację czynników pojawienia się mutacji oporności i okazało się, że jej wystąpienie zależy od rodzaju mutacji pierwotnej w genie *EGFR*, rodzaju przyjmowanego leku i lokalizacji przerzutów. Dr n. med. Adam Płużański zauważył, że wystąpienie przerzutów w wątrobie jest jednym z najistotniejszych niezależnych czynników predysponujących do pojawienia się mutacji T790M. Wykonanie przez Habilitanta analiz z zastosowaniem sztucznych sieci neuronowych wskazało wartość diagnostyczną dla wykrywania T790M z czułością 77,8% i swoistością na poziomie 83,3% przy parametrach wejściowych takich jak płeć, wiek, rodzaj leku zastosowany w pierwszej linii, stopień zaawansowania klinicznego, lokalizacja przerzutów, skala sprawności według ECOG, palenie papierosów oraz rodzaj pierwotnej mutacji w genie *EGFR*. Autor jednak wskazuje, że wynik działania opracowanego modelu może mieć wartość doradczą i nie może zastąpić molekularnego oznaczenia mutacji oporności T790M w przypadku wystąpienia progresji choroby. Niemniej jednak są to cenne obserwacje, ze względu na możliwość otrzymania fałszywie negatywnych wyników badając cfDNA, oraz brak możliwości poboru materiału tkankowego u niektórych chorych, u których testowanie dało wynik negatywny. Na podstawie badań Autor stwierdził, że nie ma istotnych różnic pod względem przeżycia pomiędzy grupą ze zidentyfikowaną delecją w eksonie 19 lub substytucją w eksonie 21 L858R w genie *EGFR*, natomiast chorzy z mutacjami rzadkimi w genie *EGFR* mieli istotnie niższą medianę PFS i OS.

Na podstawie wyników prowadzonych badań dr n. med. Adam Płużański wyciągnął szereg wniosków podkreślających znaczenie diagnostyki molekularnej dla skutecznego leczenia inhibitorami EGFR. Ponadto wskazuje na to, że na efektywny dobór odpowiedniej sekwencji leczenia IKT EGFR wpływa określenie prawdopodobieństwa wystąpienia mutacji T790M na podstawie cech klinicznych i molekularnych, a komputerowy model uprawdopodobnienia obecności mutacji oporności T790M przed rozpoczęciem terapii pierwszej linii ma potencjał doradczy w jeszcze bardziej personalizowanym

postępowaniu terapeutycznym u chorych z progresją w trakcie leczenia IKT EGFR 1. i 2. generacji. Przeprowadzone badania mają charakter aplikacyjny, a ich rezultaty mogą przyczynić się do opracowania narzędzia diagnostycznego, które ułatwi przewidywanie wystąpienia oporności na terapię IKT EGFR, co może doprowadzić do poprawy wskaźników przeżycia oraz wydłużyć czas do konieczności stosowania chemioterapii. Z drugiej jednak strony ich znaczenie zmalało odkąd ozymertynib jest coraz częściej stosowany w 1. linii leczenia u chorych na NDRP z mutacjami w genie *EGFR*. Wynik badania FLAURA, które zostały przez Habilitanta omówione w rozdziale Dyskusja, wyraźnie wskazują, że ozymertynib w porównaniu do starszych inhibitorów EGFR wydłuża zarówno czas wolny od progresji jak i czas życia (i to pomimo możliwości zastosowania ozymertynibu w ramieniu kontrolnym w przypadku wystąpienia mutacji T790M). W związku z tym, po objęciu ozymertynibu refundacją, erlotynib, gefitynib i afatinib są coraz rzadziej używane. Przestanką do takiego postępowania jest także brak występowania mutacji T790M u 40% chorych leczonych IKT EGFR starszych generacji. Oznacza to, że ci chorzy nie będą mogli liczyć na leczenie ozymertynibem, a w przypadku progresji po IKT EGFR 1. lub 2. generacji otrzymają tylko chemioterapię.

Mimo tej jednej uwagi, osiągnięcie naukowe dr n. med. Adama Płużańskiego jest oryginalne, oparte na wiarygodnych metodach badawczych i poparte znakomitymi danymi klinicznymi. Dzieło na które składa się oryginalna praca o zasięgu międzynarodowym oraz monografia jest rzetelnym przedstawieniem problemu związanego z pojawieniem się oporności na leczenie inhibitorami EGFR starszych generacji, a wyniki uzyskane mają charakter aplikacyjny w praktyce klinicznej.

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

Analizując dorobek naukowy habilitanta widoczny jest znakomity postęp w pracy naukowej po uzyskaniu stopnia doktora. Przed uzyskaniem stopnia doktora dr Płużański był autorem 2 prac oryginalnych, 2 prac poglądowych i 1 streszczenia zjazdowego. Po uzyskaniu stopnia doktora 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 pełnotekstowe publikacje w suplementach czasopism). Ten postęp widoczny jest również w punktacji MNiSW: przed uzyskaniem stopnia doktora 27 punktów, natomiast po uzyskaniu stopnia doktora 1832 punkty.

Na uwagę zasługuje imponujący, sumaryczny IF wynoszący 355 pkt, oraz Indeks Hirscha wynoszący 13 wg bazy Web of Science. Habilitant przedstawił pełną analizę bibliometryczną wykonaną przez Bibliotekę Naukową NIO-PIB z dnia 21.12.2021, która zawiera wartości punktowe oraz wskaźnik IF publikacji.

Habilitant rozpoczął swoją pracę naukową na stażu podyplomowym w Klinice Chemioterapii Akademii Medycznej w Łodzi, po którym rozpoczął studia doktoranckie i nawiązał współpracę z Kliniką Urologii Akademii Medycznej w Łodzi oraz Imperial College of London, w którym odbył zagraniczny staż naukowy. Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych dr n. med. Adam Płużański prowadził badania nad ekspresją greliny w komórkach nowotworów zarodkowych jądra oraz analizował wyniki leczenia chorych z tym typem nowotworu. W trakcie studiów doktoranckich podjął pracę w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii-Państwowy Instytut Badawczy). Jednocześnie kontynuował studia doktoranckie na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Po uzyskaniu stopnia doktora, Habilitant kontynuował pracę w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie, gdzie swoje zainteresowania cały czas rozwijał, skupiając się na nowoczesnych metodach leczenia w tym immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowanym stadium choroby, jak również na leczeniu wspomagającym terapię przeciwnowotworowe. Brał udział jako badacz w licznych badaniach klinicznych. Efektem tych prac są publikacje w recenzowanych czasopismach naukowych. Na uwagę zasługują publikacje w prestiżowych czasopismach, między innymi *Journal of Clinical Oncology* czy *Annals of Oncology* powstałe przy udziale dr n. med. Adama Płużańskiego, a będące wynikiem badań klinicznych. W pracach badawczych dr n. med. Adam Płużański porusza także temat skutecznej diagnostyki molekularnej oraz dostępności terapii ukierunkowanych molekularnie. Ponadto jest autorem prac podglądowych i rozdziałów w monografiach traktujących o wartości leczenia ukierunkowanego molekularnie w badaniach klinicznych i w codziennej praktyce klinicznej. Nie może pozostać niezauważonym wkład Habilitanta we wprowadzanie immunoterapii do praktyki klinicznej. Publikacje z jego udziałem, które były wynikiem przeprowadzonych badań klinicznych stały się podstawą rejestracji niwolumabu w leczeniu chorych na NDRP. Należy zauważyć także dodatkowe obszary zainteresowań dr n. med. Adama Płużańskiego dotyczące nowotworów występujących po przeszczepieniu narządu czy leczenia nowotworów klatki piersiowej o niewielkiej czystości występowania.

Informacje o dorobku dydaktycznym i organizacyjnym oraz popularyzujących naukę

dr n. med. Adama Płuzańskiego

Habilitant wykazuje się osiągnięciami dydaktycznymi, organizacyjnymi oraz popularyzujących naukę. Wskazuje na to członkostwo w towarzystwach naukowych: Polska Grupa Raka Płuca, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, *European Society for Medical Oncology* czy *International Association for the Study of Lung Cancer*. Jest recenzentem w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz członkiem rady naukowej czasopism *Oncology in Clinical Practice* i *Oncology Letters*.

Działalność dydaktyczna dr n. med. Adama Płuzańskiego przejawia się między innymi w promotorstwie pomocniczym obronionej dysertacji na stopień doktora nauk medycznych, recenzowaniem pracy magisterskiej, czy kierownictwem specjalizacji z onkologii klinicznej. Ponadto jest współautorem zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Brał również udział w przygotowywaniu podręczników onkologii dla studentów medycyny i lekarzy specjalizujących się w onkologii, w których jest autorem rozdziałów. Prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami medycyny oraz wykłady na kursach specjalizacyjnych dla lekarzy specjalizujących się w onkologii, hematologii, patomorfologii i chorobach wewnętrznych. Wygłasza cyklicznie wykłady na polskich i międzynarodowych konferencjach szkoleniowych i kongresach naukowych. Jest członkiem komitetów doradczych oraz rad eksperckich, które opiniują programy lekowe oraz mają na celu poprawę dostępności do nowoczesnych metod leczniczych.

Jako działalność organizacyjną Habilitant wskazuje prace w komisji Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego z zakresu onkologii klinicznej, pełnienie funkcji Naczelnego Specjalisty Onkologii Klinicznej oraz Przewodniczącego Komitetu Terapeutycznego, czy aktywny udział w licznych badaniach klinicznych I, II i III fazy, przy czym w 7 z nich był głównym badaczem. Z zakresu działalności organizacyjnej dr n. med. Adam Płuzański wskazuje również członkostwo Naczelnej Izby Lekarskiej w sekcji Onkologii Klinicznej Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów, oraz członkostwo w komitetach organizacyjnych licznych konferencji naukowych. Przez autorstwo i współautorstwo poradników dla pacjentów dotyczących leczenia przeciwnowotworowego i leczenia wspomagającego, czy głoszenie wykładów dla organizacji pacjenckich popularyzuje naukę, która jest użyteczna dla chorych i ich rodzin. Rozpowszechnia wiedzę naukową również na zaproszenie redakcji radiowych, telewizyjnych, gazet branżowych oraz popularno-naukowych, zwiększając świadomość odbiorców w zakresie profilaktyki,

diagnostyki oraz najnowocześniejszych sposobów leczenia chorych na raka płuca. Aktywnie uczestniczy również w kampanii Ministerstwa Zdrowia: "Planuję Długie Życie".

Podsumowując, po zapoznaniu się z treścią artykułu i monografii składających się na osiągnięcie naukowe, które jest znaczącym wkładem w obszar naukowy dotyczący próby poznania czynników warunkujących oporność na IKT EGFR z wyraźnym aspektem aplikacyjnym, jak również biorąc pod uwagę ogólny dorobek naukowy, osiągnięcia dydaktyczne, organizatorskie i wkład w popularyzację nauki, stwierdzam, że dr n. med. Adam Płużański zasługuje na dopuszczenie do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Stwierdzam, że dr n. med. Adam Płużański spełnia warunki określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Na tej podstawie uznaję przedstawienie Kandydata do stopnia doktora habilitowanego za uzasadnione i wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie dr n. med. Adama Płużańskiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.

Z wyrazami szacunku,

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski
Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski