

Warszawa, 24 marca 2022 roku

Zbigniew I. Nowecki, prof. dr hab. med.

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Państwowy Instytut Badawczy.

w Warszawie

**Ocena dorobku naukowego i pracy habilitacyjnej
doktora nauk medycznych Piotra Bogusława Pluty**

1. Podstawowe informacje o kandydacie

Doktor nauk medycznych **Piotr Bogusław Pluta** dyplom lekarza uzyskał w 2001 roku na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytetu Medycznego) w Łodzi.

W 2005 r. otrzymał tytuł doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie pracy „*Biopsja węzła chłonного wartowniczego u chorych na raka piersi*”. Promotorem pracy był prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski, a recenzentami: prof. dr hab. n. med. Radziław Kordek i doc. dr. hab. n. med. Andrzej Stelmach.

Dr n. med. P. Pluta od 2010 roku jest specjalistą w dziedzinie chirurgii ogólnej (kierownik specjalizacji dr n. med. L. Kutwin), a od 2013 roku specjalistą w dziedzinie chirurgii onkologicznej (kierownik specjalizacji prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski).

2. Ocena cyklu publikacji składającego się na osiągnięcie naukowe

Cykl publikacji: „**Znaczenie czynników pro- i antyapoptotycznych u chorych na raka piersi**” będący osiągnięciem naukowym Habilitanta stanowi 5 oryginalnych prac powiązanych tematycznie i opublikowanych w latach 2011-2019. **Sumaryczny indeks oddziaływania (Impact Factor) cyklu wynosi 7,709 a punktacja MNiSW 119.**

W skład tego cyklu wchodzi następujące publikacje:

1. ***Correlation of Smac/DIABLO protein expression with the clinico-pathological features of breast cancer patients.*** Pluta P, Cebula-Obrzut B, Ehemann V, Pluta A, Wierzbowska A, Piekarski J, Bilski A, Nejc D, Kordek R, Robak T, Smolewski P, Jeziorski A. *Neoplasma*. 2011; 58:430-435. doi:10.4149/neo_2011_05_430.
Impact Factor: 1,44 Punktacja Ministerstwa Nauki: 15
2. ***Significance of Bax expression in breast cancer patients.*** Pluta P, Smolewski P, Pluta A, Cebula-Obrzut B, Wierzbowska A, Nejc D, Robak T, Kordek R, Gottwald L, Piekarski J, Jeziorski A. *Pol Przegl Chir.* 2011; 83: 549-53. doi:10.2478/v10035-011-0087-4.
Impact Factor: 0,0 Punktacja Ministerstwa Nauki: 4
3. ***Expression of IAP family proteins and its clinical importance in breast cancer patients.*** Pluta P, Jeziorski A, Pluta A, Cebula-Obrzut B, Wierzbowska A, Piekarski J, Smolewski P. *Neoplasma*. 2015; 62: 666-73. doi:10.4149/neo_2015_080
Impact Factor: 1,961 Punktacja Ministerstwa Nauki: 15
4. ***SMAC protein expression as a potent favorable prognostic factor in locally advanced breast cancer.*** Pluta P, Jesionek-Kupnicka D, Kubicka-Wołkowska J, Pluta A, Brzozowski K,

Potemski P, Piekarski P, Kordek R, Jeziorski A. *Pol J Pathol* 2018;69(1):33-41
doi:10.5114/pjp.2018.75334

Impact Factor: 0,99 Punktacja Ministerstwa Nauki: 15

5. ***Prognostic value of XIAP and survivin expression in locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy.*** Pluta P, Jesionek-Kupnicka D, Pluta A, Brzozowski K, Braun M, Kubicka-Wołkowska J, Piekarski J.. *Arch Med Sci*. Online publish date: 2019/10/07. doi:10.5114/aoms.2019.88509.

Impact Factor: 3,318 Punktacja Ministerstwa Nauki: 70

Jednym z podstawowych mechanizmów komórkowych zapobiegających rozwojowi nowotworu jest apoptoza. Aktywacja apoptozy może przebiegać szlakiem zewnątrz- i wewnątrzkomórkowym, komórki nowotworowe nabywając zdolności unikania apoptozy stają się praktycznie „nieśmiertelne”. Wytwarzają one mechanizmy ograniczające zarówno aktywację szlaku zewnętrznego jak i wewnętrznego, na przykład poprzez zwiększoną syntezę inhibitorów apoptozy lub ograniczając syntezę białek proapoptotycznych. W poniżej przedstawionym cyklu publikacji Habilitant ocenił znaczenie prognostyczne wybranych białek apoptozy w grupach chorych na wczesnego i miejscowo-zaawansowanego raka piersi. W Publikacjach Nr 1, 2, 4 analizuje funkcję białek proapoptycznych, a w Publikacjach Nr 3 i 5 antyapoptycznych.

Celem pracy: ***„Correlation of Smac/DIABLO protein expression with the clinicopathological features of breast cancer patients.”*** było porównanie ekspresji białka Smac/DIABLO w komórkach raka piersi i w łagodnych guzach piersi, wpływu Smac/DIABLO na apoptozę w raku piersi oraz koreluje ze standardowymi czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi.

W przypadku nowotworów złośliwych obecność białka Smac/DIABLO stwierdzono w komórkach raka piersi, żołądka, jelita grubego i w nowotworach hematologicznych. W innych nowotworach takich jak rak prostaty, płuc i w mięsakach synteza białka Smac/DIABLO jest zaburzona, co stanowi jeden z mechanizmów unikania śmierci komórkowej patologicznych komórek. Grupę badawczą stanowiły 62 kobiety z rozpoznanym rakiem piersi w stopniu

zaawansowania pT1-3, pN0-2, M0, a grupę kontrolną 11 kobiet z rozpoznany histopatologicznie gruczolakowłóknakiem piersi. Badanie miało charakter prospektywny.

Stwierdzono, że białko Smac/DIABLO było obecne w materiale pobranym od wszystkich chorych na rakach piersi. Mediana ekspresji Smac/DIABLO była istotnie niższa w komórkach raka w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,005$), natomiast ekspresja Smac/DIABLO korelowała z ekspresją kaspazy-3 ($p=0,000008$), co potwierdziło skuteczność proapoptotyczną tego białka w komórkach raka piersi. Analiza wykazała większą ekspresję Smac/DIABLO w guzach pT1 w porównaniu z guzami pT2-3 oraz w guzach, w których nie stwierdzono zatorów w naczyniach krwionośnych i limfatycznych ($p=0,02$).

Według Habilitanta było to nowatorskie badanie, gdyż po raz pierwszy ekspresję białka Smac/DIABLO oceniono u chorych na wczesnego raka piersi, a nie na liniach komórkowych. Ponadto po raz pierwszy ekspresja białka Smac/DIABLO została analizowana w guzach litych metodą cytofluorometrii przepływowej.


Celem drugiej pracy cyklu publikacji „*Significance of Bax expression in breast cancer patients*” była ocena ekspresji proapoptotycznego białka Bax z rodziny białek Bcl-2, kaspazy-3 (białko efektorowe apoptozy) oraz białka p53. W tej pracy potwierdzono aktywność szlaku wewnętrznego apoptozy w komórkach wczesnego raka piersi, wykazując dodatnią korelację pomiędzy białkiem Bax, kaspazą-3 oraz białkiem p53. Podobnie jak w poprzedniej pracy materiał tkankowy pobrano prospektywnie od 62 chorych na wczesnego raka piersi, a wyizolowane komórki poddano ocenie metodą cytofluorometrii przepływowej.

Tematem trzeciej pracy „*Expression of IAP family proteins and its clinical importance in breast cancer patients*” była ocena ekspresji 4 białek z rodziny IAP: XIAP, cIAP-1, cIAP-2 i surwiwiny w rakach piersi. Nadekspresja białek rodziny IAP należy do mechanizmów unikania apoptozy przez nowotwory. W nowotworach złośliwych nadekspresję tych 4 białek rodziny IAP opisano w przewlekłej białaczkę szpikowej, raku prostaty, piersi, trzustki, żołądka i w czerniakach skóry. Białka te były identyfikowane także w niezmiennych nowotworowo komórkach. We wcześniejszych badaniach wykazano, że surwiwina jest czynnikiem złego rokowania w przypadku licznych nowotworów złośliwych, jednak w raku piersi wyniki tych analiz były niejednoznaczne. Pozostałe białka były oceniane

w ograniczonym stopniu w korelacji z cechami klinicznymi i patologicznymi u chorych na raka piersi.

W tej pracy wykazano, że jedynie ekspresja XIAP była zwiększona w porównaniu z kontrolą. W korelacji z czynnikami klinicznymi i patologicznymi ekspresja XIAP i surwiwiny rosła wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu (cechy pT). Ekspresja XIAP związana była z obecnością receptorów estrogenowych. Mediana ekspresji XIAP-2 była wyższa u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych. Ekspresja żadnego z badanych białek nie wpływała istotnie na czas wolny do progresji i przeżycia całkowite chorych na wczesnego raka piersi. Przedstawione badanie potwierdziło kluczowe znaczenie białka XIAP i surwiwiny w procesie apoptozy w raku piersi, jednak nie wykazało znaczenia prognostycznego badanych białek. Grupą badaną stanowiły 92 chore na wczesnego raka piersi, a kontrolę 10 chorych z łagodnymi guzami piersi. Materiał gromadzono prospektywnie. Ocenę ekspresji białek wykonano techniką cytofluorometrii przepływowej.

Celem czwartej pracy: **„SMAC protein expression as a potent favorable prognostic factor in locally advanced breast cancer”**, którą należy traktować jako kontynuację badania opisanego w pierwszej pracy cyklu, jest ocena znaczenia białka Smac/DIABLO w zaawansowanym raku piersi. Ze względu na znaczne ryzyko nawrotu terapię miejscowo-zaawansowanego raka piersi rozpoczyna się od neoadjuwantowego leczenia systemowego. Na poziomie komórkowym chemioterapia aktywuje szlak wewnętrzny apoptozy, poprzez oligomeryzację proapoptotycznych białek Bax i Bak. Przeprowadzone badanie wykazało potencjalne znaczenie ekspresji Smac/DIABLO jako czynnika dobrego rokowania u chorych na miejscowo-zaawansowanego raka piersi leczonych systemowo przedoperacyjnie antracyklinami. Wykazano: (i) wyższą ekspresję białka Smac/DIABLO po zakończeniu chemioterapii niż przed leczeniem, (ii) zależności pomiędzy ekspresją Smac/DIABLO, a uzyskaniem całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie oraz (iii) dodatnią korelację pomiędzy ekspresją Smac/DIABLO w materiale pooperacyjnym, a przeżyciami wolnymi od choroby. Grupę badaną stanowiły 56 chore w stopniu zaawansowania IIB i III. Wszystkie chore otrzymały chemioterapię przedoperacyjną zawierającą antracykliny oraz należne leczenie celowane zgodne z ekspresją receptorów (hormonoterapia, trastuzumab). Ekspresja Smac/DIABLO została oceniona metodą immunohistochemiczną w preparatach pobranych



przed chemioterapią (biopsja gruboigłowa) i w materiale pooperacyjnym po zakończeniu chemioterapii.

Piąta praca: „*Prognostic value of XIAP and survivin expression in locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy*” stanowi kontynuację (pracy nr 3 cyklu) oceny znaczenia białka XIAP i surwiwiny w procesie apoptozy, w tej pracy, w zaawansowanym raku piersi. Grupę badaną stanowiło 60 chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi, leczonych pierwotnie systemowo, a ocenę białek przeprowadzono metodą immunohistochemiczną w materiale pobranym przed i po zakończeniu chemioterapii. Stwierdzono, że niska i pośrednia ekspresja XIAP i surwiwiny była istotnie częstsza w przypadku całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie systemowe i wiązała się z lepszymi wynikami przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego. Ponadto wykazano, że surwiwina stanowi niekorzystny czynnik predykcyjny dla chemioterapii opartej o antracykliny, zwiększając ryzyko progresji choroby i zgonu u chorych na zaawansowanego raka piersi.

Należy podkreślić, że we wszystkich pracach cyklu dr med. Piotr Pluta jest zarówno głównym autorem, jak i autorem korespondencyjnym. Według załączonej przez Habilitanta deklaracji, jest On odpowiedzialny za 80% wkładu pracy w przygotowywane publikacje. W materiałach przesłanych do oceny nie znaleziono oświadczeń współautorów artykułów składających się na cykl stanowiący osiągnięcie naukowe Habilitanta.

3. Dorobek i działalność naukowa

Dr n. med. Piotr Pluta jest pierwszym autorem 18 i współautorem 32 publikacji naukowych. Łączny wskaźnik oddziaływania (IF) wynosi 50,180 punktów, z czego 48,646 punkty Habilitant uzyskał po obronie pracy doktorskiej. Natomiast według Polskiego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego publikacje, których autorem/współautorem jest Habilitant wynoszą 778 punktów, a po obronie pracy doktorskiej 732 punkty.



Liczba cytowań według Web of Science Core Collection wynosi - 200 (bez autocytowań - 187) a Indeks Hirscha – 9. Natomiast liczba cytowań według bazy Scopus - 248 (bez autocytowań – 221), a Indeks Hirscha – 10. Należy zwrócić uwagę, że 29 prac autorstwa/współautorstwa dr Pluty prezentowano na zjazdach naukowych organizowanych przez towarzystwa naukowe, w tym 3 prace na zjazdach międzynarodowych. Dr Pluta jest współautorem 3 rozdziałów w podręcznikach.

Habilitant był pomysłodawcą i współrealizatorem grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (NN 403182234): „Wykorzystanie cystometrii przepływowej w ocenie ekspresji białek apoptozy w raku piersi”.

Zainteresowania naukowe dr n. med. doktora nauk medycznych Piotra Bogusława Pluty dotyczą głównie leczenia chirurgicznego nowotworów piersi, wykonywania rekonstrukcji po operacjach onkologicznych i powstawaniu nowotworów wtórnych (chłoniak zależny od implantów – BIA-ALCL), u kobiet po rekonstrukcji i augmentacji implantami. Znaczną część działalności naukowej habilitanta zajmowała tematyka biopsji węzłów wartowniczych w czerniakach skóry i rakach piersi, aspekty leczenia kobiet na nowotwory szyjki i trzonu macicy oraz badania nad procesem apoptozy w ostrej białaczce szpikowej.

Rozwijając swoją wiedzę i praktyczne umiejętności chirurgiczne dr Pluta brał udział w 5 szkoleniach zagranicznych z zakresu mikrochirurgii i chirurgii rekonstrukcyjnej oraz 1 szkoleniu w cytometrii przepływowej, które zdecydowanie przyczyniło się do powstania cyklu publikacji będącej ocenianym osiągnięciem naukowym.

Jak podaje sam Habilitant kluczowym dla jego rozwoju w zakresie rekonstrukcji piersi był staż w Europejskim Centrum Onkologii w Mediolanie u profesora Jean-Yves Petit oraz u doktora Marka Budnera i profesora Christopha Andree w Niemczech. Dzięki możliwości współpracy z profesorem Volkerem Ehemannem z Uniwersytetu w Heidelbergu dr Pluta mógł wykonać nowatorskie badania z zakresu apoptozy w raku piersi z zastosowaniem cytometrii przepływowej.

Poza wymienionym powyżej dorobkiem należy zwrócić uwagę, że Habilitant był tłumaczem anglojęzycznych publikacji medycznych dla: *Lancet Oncology*, *Urology*, *Annals of Surgical Oncology*, *Medipage (JL Cameron, C. Sandone. Atlas of Gastrointestinal Surgery)* oraz recenzentem prac z zakresu chirurgii piersi w: *Menopause Review*, *Advances in Dermatology and Allergology*, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.

4. Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

Dr Piotr Bogusław Pluta po uzyskaniu dyplomu lekarza w 2001 r. rozpoczęła studia doktoranckie w Klinice Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, które ukończył w 2005 r. W latach 2005-2010 pracował jako asystent, a w latach 2010-2016 jako adiunkt w Klinice Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (kierownik kliniki: prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski). Dr P. Pluta od 2002 r do 2016 r prowadził zajęcia ze studentami Uniwersytetu Łódzkiego, a w latach 2005-2008 pełnił funkcję opiekuna naukowego Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi.

W 2014 roku Dyrekcja Wojewódzkiego Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi (Szpital im. M. Kopernika w Łodzi z Ośrodkiem Onkologicznym) powierzyła dr Plucie zadanie utworzenia zespołu rekonstrukcyjnego, mającego za cel doskonalenie technik rekonstrukcji piersi oraz rekonstrukcji ubytków w nowotworach głowy i szyi. W wyniku działań organizacyjnych Habilitanta w tym Ośrodku Onkologicznym rozpoczęto wykonywanie rekonstrukcyjnych zabiegów mikrochirurgicznych. W latach 2016-2019 dr Pluta był koordynatorem *Breast Cancer Unit* i starszym asystentem Oddziału Chirurgii Onkologicznej, Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi (kierownik oddziału: dr hab. n. med. Zbigniew Morawiec).

Od 2019 r. dr n. med. Piotr Pluta jest zastępcą Kierownika Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi, Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi (kierownik kliniki: dr hab. n. med. prof. ICZMP Marek Zdrożny) i Pełnomocnikiem Dyrektora ds. *Breast Cancer Unit*, Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi. Od 2019 roku w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi Habilitant zajmuje się kształceniem i opieką merytoryczną zespołu rekonstrukcyjnego oraz organizacją pracy zespołu BCU. W tym Ośrodku zaczęto wykonywać zabiegi mikrochirurgiczne z zakresu rekonstrukcji piersi. Ponadto w ramach działań zespołu rekonstrukcyjnego dr Pluta współpracuje z chirurgami i ortopedami dziecięcymi w pourazowych rekonstrukcjach narządu ruchu.

Od 2020 r. dr Pluta jest kierownikiem specjalizacji w dziedzinie chirurgii onkologicznej w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi. Habilitant organizował dla chirurgów warsztaty doskonalące z chirurgii piersi.



W celu propagowania wśród pacjentek idei rekonstrukcji piersi dr n. med. P. Pluta założył w 2014 roku Fundację „Pełną Piersią na Rzecz Rozwoju Rekonstrukcji Piersi” (KRS 0000544154). Fundacja wspiera aktywność sportową i artystyczną pacjentek, organizuje sesje merytoryczne i wydaje informatory dotyczące rekonstrukcji piersi. Fundacja współfinansuje również szkolenia i staże z zakresu nowoczesnej chirurgii rekonstrukcyjnej dla lekarzy i instrumentariuszek.

Od 2014 roku dr Pluta organizuje Dzień Informacji o Rekonstrukcjach Piersi. Inspiracją była międzynarodowa inicjatywa *Breast Reconstruction Awareness Day* – „BRA-Day”, której celem była zmiana odbioru rekonstrukcji piersi z zabiegu fakultatywnego, do podstawowej i dostępnej metody dla chorych na raka piersi.

W 2018 roku w Łodzi Habilitant był przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego „*Breast Design Days*” - międzynarodowej konferencji dotyczącej chirurgii piersi. Ważnym osiągnięciem tej konferencji była pierwsza w Polsce sesja zorganizowana i w całości poświęcona pacjentkom. Efektem spotkania było stworzenie manifestu skierowanego do lekarzy, informującego o najważniejszych problemach z jakimi spotykają się chore na raka piersi. Manifest ten stanowi punkt odniesienia w rozwiązywaniu kluczowych problemów organizacyjnych i komunikacyjnych w leczeniu chorych na raka piersi.

Habilitant od 2003 roku jestem aktywnym członkiem towarzystw chirurgicznych i onkologicznych:

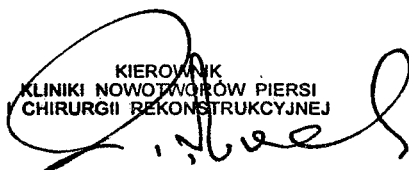
- Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej
- Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej
- Towarzystwa Chirurgów Polskich
- Polskiego Towarzystwa Onkologii, gdzie w latach 2014-2018 pełnił funkcję skarbnika Łódzkiego Oddziału PTO.

5. Wniosek końcowy



Po szczegółowym zapoznaniu się z dorobkiem naukowym, dydaktycznym, organizacyjnym stwierdzam, że **doktor nauk medycznych Piotr Bogusław Pluta** spełnia kryteria ustawowe niezbędne do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego (Art.219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*) i wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi o prowadzenie dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KIEROWNIK
KLINIKI NOWOTWORÓW PIERSI
CHIRURGII REKONSTRUKCYJNEJ


Prof. dr hab. n. med. Zbigniew I. Nowecki