

AUROREFERAT

przebieg pracy naukowej, dydaktycznej i zawodowej

Dr n. med. Henryk Marian Koziara

Specjalizacja: Neurochirurgia

Nr prawa wykonywania zawodu: 77113294

Data i miejsce urodzenia: 26 sierpnia 1963, Łódź

Wykształcenie:

1978-1982 – III Liceum Ogólnokształcące im. Tadeusza Kościuszki w Łodzi, klasa matematyczno-fizyczna

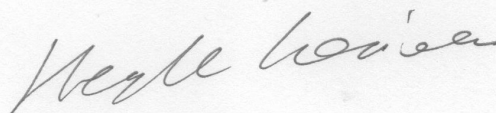
01/1988 – Ukończenie Wydziału Farmacji Akademii Medycznej w Łodzi z tytułem – magister farmacji (Publikacja z pracy magisterskiej w Toxicology Letters)

01/1994 – Ukończenie Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie z tytułem – lekarz medycyny

04/1997- Pierwszy stopień z Neurochirurgii i Neurotraumatologii

04/2000 – Drugi stopień specjalizacji z Neurochirurgii i Neurotraumatologii

11/2008 Tytuł Doktora Nauk Medycznych – Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie – „Wykorzystanie bezramowej biopsji stereotaktycznej guzów mózgu do diagnostyki i dalszego postępowania terapeutycznego”
Promotor Prof. Dr hab. Wiesław Bonicki – Recenzenci – Prof. Dr hab. Tomasz Trojanowski, Prof. Dr hab. Zbigniew Czernicki



Zatrudnienie:

11/2004 - dotychczas – Klinika Nowotworów Układu Nerwowego Centrum Onkologii – Instytut im Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

01/2018 – dotychczas – Klinika Neurochirurgii Uniwersyteckiego Szpitala Pediatricznego w Warszawie

02/2019 – dotychczas -konsultant neurochirurgiczny – Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

11/2008 – 12/2017 – Klinika Neurochirurgii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

07/2009 – współzałożyciel Oddziału Neurochirurgii Szpitala Zachodniego

09/2006 –2008 Oddział Neurochirurgii z Pododdziałem Neurologii – Wojewódzki Szpital Dziecięcy w Warszawie

04/1995 – 04/2008 Klinika Neurochirurgii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego Wojewódzki Szpital Bródnowski w Warszawie

06/2001 – 08/2006 – Oddział Neurotraumatologii, Szpital Dzieciątka Jezus Akademii Medycznej w Warszawie, we współpracy z Kliniką Chirurgii i Transplantologii i I i II Kliniką Chirurgii Szczękowo-Twarzowej - konsultant neurochirurgiczny i neurotraumatologiczny

06/2004-08/2006 – Szpital Praski – konsultant neurochirurgiczny

1996-1995 – Oddział Neurochirurgii dziecięcej „Omega” w Warszawie

1994-1995 – Staż podyplomowy – Wojewódzki Szpital Bródnowski w Warszawie

Wojciech Kowalewski 2

Kursy zawodowe.:

1. Neuroelektrofizjologia (elektroencefalografia, elektromiografia, MEP, SEP) – Zakład Elektrofizjologii Akademii Medycznej w Warszawie - 1996
2. EANS – Southampton – neurochirurgia naczyniowa - 1997
3. EANS – Madeira -neurochirurgia czynnościowa, neurotraumatologia -1998
4. EANS – Barcelona – neuroonkologia -1999
5. EANS – Nicea – neurochirurgia kręgosłupa 2000
6. Weil Cornell University, Presbyterian Hospital, Nowy Jork – Salzburg – Neurochirurgia naczyniowa, neuroonkologia, neurochirurgia czynnościowa 2004
7. Neuronawigacja Medtronic- Praga 2006
8. Stabilizacja kręgosłupa szyjnego 360 stopni – Karlsbad -2007
9. PoleStar – niskopolowy śródoperacyjny rezonans magnetyczny – Frankfurt nad Menem 2008
10. Traktografia – Brain Fibertracking MRI – Universitat Klinik f. Neurochirurgie, Wien – Engelbert Knosp, Tomas Czech 2008
11. Skull Base Surgery – Fukushima course – Palm Beach, U.S. – 2009
12. Cyber Knife training for neuroradiosurgery – Stanford University, U.S. - 2009
13. Endoskopia podstawy czaszki – Santa Monica, U.S. –D. Kelly, D. Prevedello, A.Kassam. 2010
14. Chirurgia kręgosłupa szyjnego – Charite – P. Vaykoczy et al. Berlin 2011

Wojciech Kowalewski

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Wydłużenie okresu przeżycia w wybranych przypadkach chorych z glejakami wielopostaciowymi po zastosowaniu miejscowego leczenia alfa emiterami przy zachowaniu względnego komfortu życia”

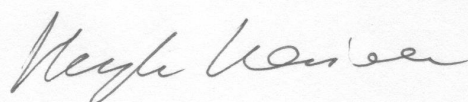
Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. Królicki L, Bruchertseifer F, Kunikowska J, Koziara H, Królicki B, Jakuciński M, Pawlak D, Apostolidis C, Mirzadeh S, Rola R, Merlo A, Morgenstern A. Safety and efficacy of targeted alpha therapy with ²¹³Bi-DOTA-substance P in recurrent glioblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(3):614-622. (IF=7,704, KBN/MNiSW=45)
doi: 10.1007/s00259-018-4225-7
2. Krolicki L, Bruchertseifer F, Kunikowska J, Koziara H, Królicki B, Jakuciński M, Pawlak D, Apostolidis C, Mirzadeh S, Rola R, Merlo A, Morgenstern A. Prolonged survival in secondary glioblastoma following local injection of targeted alpha therapy with ²¹³Bi-substance P analogue. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(9):1636-1644. (IF=7,704, KBN/MNiSW=45)
doi: 10.1007/s00259-018-4015-2
3. Kamińska M, Fersten E, Koziara H, Królicki B. Quality of life in patients with brain tumors in the course of alpha therapy. J Psychosoc Oncol. 2017;35(5):631-644. (IF=1,246, KBN/MNiSW=20)
doi: 10.1080/07347332.2017.1340390

Wojciech Koziara

Omówienie celu naukowego prac, osiągniętych wyników i dalszego wykorzystania

Rozpoznanie Glejak Wielopostaciowy (GBM) dorosłych jest niemal jednoznaczne od ok. 40 lat. Przeciętna życia od momentu rozpoznania to 12-14 miesięcy. Oczekiwane przeżycie poprawiło się jedynie u dzieci, a to za sprawą innej biologii glejaków wielopostaciowych u małych, jak również innego schematu leczenia, który z uwagi na bardzo wysoką toksyczność nietolerowaną przez dorosłych (zbyt słaba możliwość regeneracji układu krwiotwórczego, czynności wątroby i nerek). Średnie całkowite przeżycie 14 miesięcy życia jest jedynie wynikiem statystycznym i nie wiemy czy zgon chorego nastąpi za 3 m-ce, czy za 2 lata. Istnieje jedynie 300 udokumentowanych przypadków przeżycia ponad 5 lat. Wynika to z lokalizacji nowotworu (biegun płata czołowego, płat skroniowy półkuli niedominującej, biegun płata skroniowego półkuli dominującej, czy też płaty potyliczne), dobrej odpowiedzi na chemioterapię i radioterapię, a przede wszystkim jak się wydaje mało agresywnej postaci genetycznej. GBM jest rozpoznaniem neuropatologicznym, nie różnicuje przy tym liczby mutacji. Podobnie postępuje liczba komórek macierzystych glejaka- progenitorów glejaka opornych na leczenie. Wzrost ich liczby następuje skokowo, nielinearnie i w sposób nieprzewidywalny. Z początkowych 10-20%, pod koniec choroby jest ich 80%, stanowiąc masę nie do zatrzymania penetrującą krytyczne dla życia struktury nerwowe. Wprowadzone do nowej klasyfikacji WHO w 2016 roku oznaczenie obligatoryjne oznaczenie białka p53, IDH mają znaczenie rokownicze. Kodelecja 1p19q w formach oligo-, czy metylacja MGMT (genu naprawy DNA) ma znaczenie terapeutyczne- na lepszą odpowiedź na Temozolomid lub PCV.



Wszystkie wymienione prace dotyczą tylko chorych z nawrotem GBM pierwotnym lub wtórnym po transformacji ze stopnia WHO GII lub III do GBM GIV, po wyczerpaniu możliwości leczenia standardowego.

Pierwsza z wymienionych prac omawia 20 chorych relatywnie jednorodnej grupy z procesem jednoogniskowym w badaniach obrazowych, ewentualnie z nieodległymi zmianami satelitarnymi. Mediana przeżycia od chwili stwierdzenia nawrotu choroby wyniosła 10,9 miesięcy, przy przeżyciu od pierwszej diagnozy GBM 23,6 miesięcy. Tolerancja terapii w sensie neurologicznym była w pełni akceptowalna, nie nasilając istotnie czynności napadowej i nie doprowadzała przez czas trwania terapii do krytycznej ciasnoty śródczaszkowej.

Druga z prac koncentruje się na alfa terapii 213 Bi-DOTA – SP u 9 chorych z wtórnym GBM po zmianie stopnia zróżnicowania z WHO GII i GIII, gdzie średnia przeżycia do progresji wyniosła 5,8 miesiąca, natomiast przeżycie od pierwszej sesji leczenia alfa emiterem 16,4 miesiąca. Dwóch chorych przeżyło odpowiednio 39 i 51 miesięcy od początku alfaterapii. Chory ci żyją dotychczas. Nie odnotowano ciężkich powikłań lub przedłużonej hospitalizacji. Przeciwwstronna pareza do ogniska, czy nasilenie dysfazji miało charakter przejściowy.

Trzecia praca opisuje komfort życia chorych z GBM leczonych omawianą metodą. Stwierdzono, że jakość życia nie jest gorsza niż porównawcza grupa ludzi zdrowych. Jakość krótkiego już życia pacjenta z GBM wydaje być jedną z kluczowych.

Prezentowany cykl publikacji był przygotowany przez wielospecjalistyczny zespół. Każdy w swoim zakresie realizował pewien element projektu, który wykonywał w pełni. Piszący te słowa odpowiedzialny był za przygotowanie merytoryczne i realizację kliniczną projektu ze strony neurochirurgicznej w 100%. Wszyscy pacjenci wybrani do grupy z pewną aproksymacją jednorodnej, byli chorymi kwalifikowanymi przeze mnie, operowanymi przeze mnie oraz prowadzonymi. Zabieg operacyjny polegał na kraniotomii, resekcji masy

odrostu guza oraz implantacji portu do terapii miejscowej (System Drager lub Medtronic). Kolejno weryfikowano histopatologicznie preparat. Wszczepienie portu było zatem typową operacją guza mózgu, a tylko w wyjątkowych przypadkach stereotaktycznym ramowym lub bezramowym wprowadzeniem cewnika w obręb nowotworu. Część chorych wymagała ponownej operacji usunięcia nekrozy popromiennej, celem obnażenia żywej tkanki i wymiany portu oraz stworzenia lepszego dostępu dla działania bądź, co bądź krótkofalowego promieniowania alfa. Warunkiem kwalifikacji do leczenia miejscowego alfa-emiterami był brak przecieku dokomorowego, zbiorników na sklepiści i podstawy czaszki, możliwe jednolite ognisko nowotworowe, stan ogólny i neurologiczny chorego prognozujący przejście kilku sesji alfa-terapii (planowo 4 sesje co 2 m-ce)- Karnofsky Scale > 40. Wiek dopuszczający do terapii musiał przekraczać 18 lat, oczywiście czynnikiem wykluczającym była ciąża. Wczesna i odległa obserwacja polegała na monitorowaniu i leczeniu ewentualnej ciasnoty popromiennej ciasnoty śródczaszkowej, a także napadów padaczkowych, od poronnych napadów, poprzez napady częściowe, aż do padaczki uogólnionej z napadami Grand Mal. Przedstawiona grupa jest wyselekcjonowana wśród ponad 50 pacjentów leczonych ^{213}Bi -DOTA-SP. Do grupy badanych nie włączono pacjentów z rozlanym procesem, odległymi ogniskami satelitarnymi i masywnie zajęтыми strukturami głębokimi.

Program alfa terapii ma swój dalszy ciąg tym razem z ^{225}Ac , również na innych nośnikach (PSMA - Prostate Specific Membrane Antigen). Aktyn 225 w przeciwieństwie do Bizmutu 213 , którego okres półtrwania wynosił jedynie 46 minut uzyskuje $T_{1/2}$ 9-11 dni, zatem okres jego działania wydłuża się do ok. 3 tygodni.

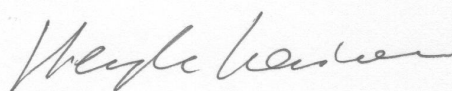
Jak wiemy jednomodalne leczenie w agresywnych procesach glejopochodnych nie odnosi porządanego skutku. Samo rozerwanie nici DNA komórki nowotworowej, która z pomocą MGMT wkrótce ulegnie ponownemu zespoleniu, niestety w sposób przypadkowy, bardziej zmutowany, a przez to jeszcze bardziej oporny na leczenie, nie jest wystarczające. Niezbędne wydaje się zniszczenie komórki

*Wanda Krawiec*⁷

nowotworowej, doprowadzając kolonie komórek GBM do sukcesywnej apoptozy. Takim sposobem uzupełnienia leczenia wydaje się miejscowa chemioterapia, która jest naszym dalszym celem ("Miejscowa chemioterapia guzów mózgu z zastosowaniem doksorubicyny inkapsulowanej w nanocząstce Beta – cyclodekstryny, sprzężonej z kwasem foliowym (B-CDFA-DOX)").

Projekty i programy:

1. „rTPA (Actyliza) w profilaktyce skurczu naczyniowego po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka mózgu” 1996-1998
2. „Głęboka hipotermia z zatrzymaniem krążenia w krążeniu pozaustrojowym w operacjach olbrzymich tętniaków mózgu” M Ząbek, H Koziara, A. Rzewuski – Klinika Neurochirurgii CMKP, K. Suwański, K. Majstrak – II Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii – Nagroda Ministra Zdrowia
3. „Głęboka stymulacja mózgu w chorobie Parkinsona” 1999- 2004 – kontynuacja nadal
- I-sze DBS-y w kraju – M Ząbek, R Bacay (Atlanta), H. Koziara, K Bankiewicz (UCSF)
- „Głęboka stymulacja mózgu w dystonii” – I -szy DBS w Polsce w dystonii DYT-1 , M Ząbek, H Koziara, Prof. Coube (CHU Mountpellier), K.B.Kądziołka
4. „Operacje pierwotnych guzów mózgu z bezpośrednim mapowaniem mózgu z wybudzeniem śródoperacyjnym” 2007-dotychczas
5. „Wpływ identyfikacji obszarów strategicznych dla funkcji poznawczych, wykonawczych i ruchowych podczas śródoperacyjnej stymulacji dla wyznaczenia obszaru maksymalnie ograniczającego ryzyko wystąpienia deficytów” – KNUN COI, 2008-dotychczas
6. „Terapia alfa emiterami pierwotnych guzów mózgu z nośnikiem Substancją P”



Klinika Nowotworów Układu Nerwowego Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie, Zakład Medycyny Nuklearnej WUM, European Commission for Transuranium elements – Karlsruhe, Klinika Neurologii Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej 2012-dotychczas

7. "Oncografen w leczeniu glejaka wielopostaciowego in vitro" Zakład Biotechnologii SGGW, KNUN COI. 2016-dotychczas

8. „Nowe cele terapeutyczne glioblastoma multiforme” – kierownik projektu Prof. Dr Leszek Królicki, Zakład Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ze współpracą z Kliniką Nowotworów Układu Nerwowego Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie (Komisja Bioetyczna WUM AKBE/153/2018

9. "Miejscowa chemioterapia guzów mózgu z zastosowaniem doksorubicyny inkapsulowanej w nanocząstce Beta – cyclodekstryny, sprzężonej z kwasem foliowym (B-CDFA-DOX)" – kierownik projektu Prof. Dr Leszek Królicki Zakład Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ze współpracą z Kliniką Nowotworów Układu Nerwowego i Kliniką Nowotworów Głowy i Szyji Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie oraz Laboratorium Bionanostruktur Centrum Nauk Bilogicznochemicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego - zgoda Komisji Bioetycznej WUM KB/40/2019

Dorobek naukowy:

Sumaryczny impact factor wg listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: **33,151**

Liczba cytowań publikacji wg Web of Science (WoS): **150**

Indeks Hirsha wg Web of Science (WoS): **7**

Konferencje międzynarodowe: 74

Konferencje krajowe: 45

Łączna punktacja KBN/MNiSW: **462,5**

Publikacje i wystąpienia:

Załącznik

*Wegle Kowalczyk*⁹

Nagrody

Maria Curie Award for outstanding scientific team work – European Association of Nuclear Medicine – Barcelona 2016

Dydaktyka

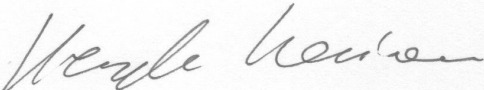
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego – wykłady dla specjalizantów z neurochirurgii i neurotraumatologii, chirurgii ogólnej, anestezjologii i intensywnej terapii, a także radiologii

Działalność kliniczna

Ponad 4000 samodzielnych operacji w tym: ok. 2000 operacji neuroonkologicznych, ponad 80 guzów glejopochodnych z wybudzeniem śródoperacyjnym i bezpośrednim mapowaniem mózgu, ok. 500 operacji w neurochirurgii czynnościowej (Pallidotomia, Talamotomia, Głęboka Stymulacja Mózgu w Chorobie Parkinsona, Dystonii, Ch. Tourette'a, resekcyjne w Padaczce lekoopornej). Wszystkie operacje prowadzące w w/w projekcie do zastosowania alfa emiterów w leczeniu miejscowym GBM.

Udział w promowaniu prac magisterskich

1. „Ocena jakości życia pacjentów z guzami mózgu leczonych metodą alfa terapii” Marta Kamińska – praca zakończona artykułem w Journal of Psychosocial Oncology, 2017 Sept-Oct. – promotor pomocniczy

 10

2. „Obraz procesów pamięciowych u pacjentów z patologią w okolicy przyśrodkowej płata skroniowego leczonych operacyjnie” Katarzyna Bentkowska (praca nagrodzona jako najlepsza praca dyplomowa w roku akademickim 2014/2015 Akademii Pedagogiki Specjalnej – promotor pomocniczy
3. „Hipoksja czynnikiem środowiskowym stymulującym odróżnicowanie komórek nowotworowych w komórki macierzyste” Aleksandra Justyna – Warszawski Uniwersytet Medyczny – promotor pomocniczy

Przynależność do organizacji

Polskie Towarzystwo Neurochirurgiczne

ESSFN – Europejskie Towarzystwo Neurochirurgii Stereotaktycznej i Czynnościowej

Zainteresowania i profil zawodowy

Neuroonkologia

Chirurgia podstawy czaszki

Neurochirurgia stereotaktyczna i czynnościowa

Neurochirurgia padaczki

Neurochirurgia naczyniowa

