

dr hab. n.med. Dariusz Szczepanek

Lublin, 20.10.2019r.

Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Ocena dorobku naukowego, pracy dydaktycznej, szkoleniowej i organizacyjnej oraz cyklu opublikowanych artykułów stanowiących odrębne osiągnięcie naukowe dr n. med. Henryka Koziary przygotowana zgodnie z decyzją Centralnej Komisji do spraw Stopni i Tytułów z dnia 9.09.2019r.

Oceny dokonano w oparciu o przesłane dokumenty: autoreferat, analizę bibliometryczną i 3 opublikowane artykuły stanowiące odrębne osiągnięcie naukowe: „Wydłużenie okresu przeżycia w wybranych przypadkach chorych z glejakami wielopostaciowymi po zastosowaniu miejscowego leczenia alfa emiterami przy zachowaniu względnego komfortu życia” współautorstwa dr n. med. Henryka Mariana Koziary.

I. Działalność zawodowa, dydaktyczna, szkoleniowa i organizacyjna kandydata do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Dr n. med. Henryk Marian Koziara jest absolwentem Wydziału Farmacji Akademii Medycznej w Łodzi, którą ukończył w 1988 roku. Następnie w roku 1994 na Akademii Medycznej w Warszawie uzyskał dyplom lekarza medycyny. W latach 1994-1995 odbył staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu Bródnowskim w Warszawie. Następnie pracował w Oddziale Neurochirurgii Dziecięcej „Omega” w Warszawie (1995-1996r.) W latach 1995-2008 był asystentem w Klinice Neurochirurgii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego Wojewódzkiego Szpitala Bródnowskiego w Warszawie. W latach 2006–2008 w Oddziale Neurochirurgii z Pododdziałem Neurologii

w Wojewódzkim Szpitalu Dziecięcym w Warszawie. W latach 2008-2017 pracował w Klinice Neurochirurgii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Od 2004r. zatrudniony w Klinice Nowotworów Układu Nerwowego Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, a od 2018r. w Klinice Neurochirurgii Uniwersyteckiego Szpitala Pediatrycznego w Warszawie. W roku 1997 został specjalistą I stopnia w zakresie neurochirurgii i neurotraumatologii, a w roku 2000 - II stopnia w zakresie neurochirurgii. W 2008 roku uzyskał stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. „Wykorzystanie bezramowej biopsji stereotaktycznej guzów mózgu do diagnostyki i dalszego postępowania terapeutycznego” pod kierunkiem prof. dr hab. Wiesława Bonickiego w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

1. Działalność dydaktyczna i popularyzatorska.

Dr n. med. Henryk Koziara prowadził w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego wykłady dla lekarzy specjalizujących się w neurochirurgii i neurotraumatologii, chirurgii ogólnej, anestezjologii i intensywnej terapii oraz radiologii.

Dr Henryk Koziara był pomocniczym promotorem trzech prac magisterskich:

1. „Ocena jakości życia pacjentów z guzami mózgu leczonych metodą alfa terapii” Marta Kamińska –praca zakończona artykułem w Journal of PsychosocialOncology, 2017 Sept-Oct.
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).
3. „Hipoksja czynnikiem środowiskowym stymulującym odróżnicowanie komórek nowotworowych w komórki macierzyste” Aleksandra Justyna – Warszawski Uniwersytet Medyczny.

2. Przynależność do towarzystw naukowych i innych organizacji.

Dr n.med. Henryk Koziara jest członkiem Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów (PTNCh) i Europejskiego Towarzystwa Neurochirurgii Stereotaktycznej i Czynnościowej (ESSFN).

II. Ocena działalności naukowo-badawczej.

1. Analiza bibliometryczna prac naukowych.

Dr n. med. Henryk Koziara jest współautorem 44 opublikowanych artykułów naukowych. 24 publikacje to prace oryginalne, pełnotekstowe, w tym 17 w czasopismach z „Impact Factor” (IF) (27,143) wg MNISW: 326 pkt. Ponadto opublikował 9 opisów przypadków, w tym 3 prace w czasopismach z łącznym IF (4,941), wg MNISW: 51 pkt. Dr Koziara napisał 9 prac poglądowych, w tym 1 artykuł w czasopiśmie z IF (1.067), wg MNISW: 25 pkt. Ponadto jest autorem 2 rozdziałów w podręcznikach krajowych, 2 prac popularno-naukowych, 2 publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism. Dodatkowo dr n. med. Henryk Koziara jest autorem i współautorem 74 referatów na zjazdach międzynarodowych, 45 na zjazdach krajowych.

Łączny dorobek naukowy dr Henryka Koziary IF = **33,151** (poza cyklem publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe: 16,497); KBN/MNISW = 462,5 (352,5). Liczba cytowań (bez autocytowań): 144 wg Web of Science, 176 wg Scopus, Indeks Hirscha = 7 wg Web of Science, 8 wg Scopus.

2. Szczegółowa ocena dorobku naukowego.

Główne kierunki zainteresowań naukowych związane są z tematami programów badawczych w jakich brał udział dr Koziara:

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. Suwalski, K. Majstrak – II Klinika Kardiochirurgii Instytutu Kardiologii
3. „Głęboka stymulacja mózgu w chorobie Parkinsona” 1999- 2004 – kontynuacja
- I-sze DBSy 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” od 2007 i nadal
5. „Wpływ identyfikacji obszarów strategicznych dla funkcji poznawczych, wykonawczych i ruchowych podczas śródoperacyjnej stymulacji dla wyznaczenia obszaru maksymalnie ograniczającego ryzyko wystąpienia deficytów”– KNUN COI, od 2008 i nadal
6. „Terapia alfa emiterami pierwotnych guzów mózgu z nośnikiem Substancją P”
Klinika Nowotworów Układu Nerwowego Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie, Zakład Medycyny Nuklearnej WUM, EuropeanCommissionfor Transuraniumelements – Karlsruhe, Klinika Neurologii Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej od 2012 i dotychczas
7. „Oncografen w leczeniu glejaka wielopostaciowego in vitro” Zakład Biotechnologii SGGW, KNUN COI. od 2016 i nadal.
8. „Nowe cele terapeutyczne glioblastoma multiforme” – kierownik projektu Prof. 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 Szyi Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie oraz Laboratorium Bionanostruktur Centrum Nauk Bilogicznochemicznych Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego - zgoda Komisji Bioetycznej WUM KB/40/2019

Staże i kursy naukowe oraz zawodowe jakie odbył dr Henryk Koziara:

1. Neuroelektrofizjologia – Zakład Elektrofizjologii AM 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 – niskopoloowy śródoperacyjny rezonans magnetyczny – Frankfurt 2008
10. Traktografia – Brain Fibertracking MRI – Uni Klinik f. Neurochirurgie, Wien 2008
11. Skull Base Surgery – Fukushima course – Palm Beach, USA 2009
12. Cyber Knife training for neuroradiosurgery – Stanford University, USA 2009
13. Endoskopia podstawy czaszki – Santa Monica, USA 2010
14. Chirurgia kręgosłupa szyjnego – Charite – P. Vaykoczy Berlin 2011
15. Terapia laserowa w padaczce i guzach mózgu – Lisboa, 2019

3. Ocena odrębnego osiągnięcia naukowego

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

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 alphatherapy 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)
2. Królicki 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 alphatherapy with ²¹³Bi-substance P analogue. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(9):1636-1644. (IF=7,704, KBN/MNiSW=45)
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)

Dr n.med Henryk Koziara podjął się wieloletniej współpracy z naukowcami z kręgów medycyny nuklearnej. Efektem ich działań było opublikowanie dwóch artykułów w ważnym europejskim czasopiśmie naukowym. Wspólnie z psychologami klinicznymi powstała praca oceniająca losy pacjentów neuroonkologicznych poddanych nowatorskiemu leczeniu przeciwnowotworowemu.

Trzy zaprezentowane publikacje dotyczą chorych z nawrotowym glejakiem wielopostaciowym pierwotnym lub wtórnym po transformacji ze stopnia G2 lub G3 wg WHO do G4, 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 G2 i G3 wg WHO, gdzie średnia przeżycia do progresji wyniosła 5,8 miesiąca, natomiast przeżycie od pierwszej sesji leczenia alfa emitorem 16,4 miesiąca. Dwóch chorych przeżyło odpowiednio 39 i 51 miesięcy od początku alfaterapii. Nie odnotowano ciężkich powikłań lub przedłużonej hospitalizacji. Niedowład kończyn lub zaburzenia mowy stwierdzano jedynie przejściowo.

Trzecia praca opisuje komfort życia chorych z GBM leczonych omawianą powyżej metodą. Stwierdzono, że jakość życia nie jest gorsza niż porównawcza grupa ludzi zdrowych. Zgodnie z oczekiwaniami neurochirurgów i onkologów jakość krótkiego życia pacjenta leczonego z powodu glejaka wielopostaciowego jest ważną i podstawową wartością.

Prezentowany cykl publikacji był przygotowany przez wielospecjalistyczny zespół. Każdy w swoim zakresie realizował pewien element projektu, który wykonywał w pełni. Dr Henryk Koziara odpowiedzialny był za przygotowanie merytoryczne i realizację kliniczną projektu ze strony neurochirurgicznej w 100%. Był jedynym operatorem w/w pacjentów i w związku z tym głównym wykonawcą dużych projektów badawczych prowadzonych pod kierownictwem naukowców związanych z medycyną nuklearną i onkologią.

Wszyscy chorzy z w/w grupy byli operowani przez dr Koziarę. Zabieg operacyjny polegał na ponownym płatowym otwarciu czaszki, usunięciu tkanki nowotworowej glejaka wielopostaciowego i implantacji portu do terapii miejscowej. 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 wymagało 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 łączności guza (łoży pooperacyjnej) z przestrzeniami płynowymi układu komorowego lub zbiorników podpajęczynówkowych podstawy czaszki. Terapii był poddawani pacjenci z jednym guzem wewnątrzczaszkowym. Stan ogólny i neurologiczny chorych musiał prognozować przejście kilku sesji alfa-terapii (planowo 4 sesje co 2 m-ce), a stan wg skali Karnofsky-ego > 40. Wiek dopuszczający do terapii musiał przekraczać 18 lat, 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. Przedstawiona grupa była wyselekcjonowana wśród ponad 50 pacjentów leczonych ^{213}Bi -DOTA-SP. Do grupy badanych nie włączono pacjentów z rozlanym procesem, odległymi ogniskami satelitarnymi i masywnie zajętymi 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.

Plany naukowe dr H.Koziary i jego zespołu:

Dotychczasowe leczenie w agresywnych procesach glejopochodnych czyli radio-chemioterapia nie odnosi oczekiwanego 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 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)").

Należy zwrócić uwagę, że dr Henryk Koziara jest jedynie współautorem powyższym artykułów, ale odegrał zasadniczą rolę w ich tworzeniu.

III. Podsumowanie i ocena końcowa.

Przedstawiony dorobek jest efektem wieloletnich zainteresowań naukowych i zawodowych habilitanta. Mimo wrażenia, że dr Henryk Koziara jest jedynie współautorem głównych publikacji, bez jego ważnego podstawowego udziału żadna z w/w prac nie powstałaby. Zarówno cykl 3 publikacji jak i pozostałe artykuły wnoszą wkład w rozwój współczesnego leczenia glejaka wielopostaciowego. Wskazują na umiejętność pracy dr Henryka Koziary w multidyscyplinarnych zespołach badawczych. Ogólne dane naukowo-metryczne: współczynnik oddziaływania IF – 16,654 KBN/ MSNiSW = 110 pkt. (za cykl prac) i dodatkowo za pozostałe publikacje naukowe IF 16,497 KBN/ MSNiSW = 352,5 pkt. , liczba cytowań (bez autocytowań): 144 wg Web of Science, 176 wg Scopus, Indeks Hirscha: 7 wg Web of Science, 8 wg Scopus uzasadniają wysoką ocenę dorobku.

Pozostałe parametry takie jak aktywność dydaktyczna, a zwłaszcza zawodowa i upowszechnianie nauki wypadają pozytywnie.

W podsumowaniu stwierdzam, że dr n. med. Henryk Koziara jest znanym i cenionym neurochirurgiem w środowisku onkologów. Jest jednym z pionierów polskiej neurochirurgii czynnościowej.

Dr Henryk Marian Koziara wypełnia wymogi określone w Ustawie o Stopniach i Tytule Naukowym i niniejszym przedstawiam Komisji Habilitacyjnej i Wysockiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wniosek o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie: nauki medyczne.

KATEDRA I KLINIKA NEUROCHIRURGII
I NEUROCHIRURGII DZIECIĘCEJ
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-954 Lublin, ul. Dr K. Jaczewskiego 8
tel. 81 72 44 175, tel./fax 81 72 44 528

