

Dr. Veria Khosrawipour
Autoreferat

Wrocław, 2018 r.

Treść

1. Dane osobowe	4
2. CV	
2.1 Wykształcenie	4
3. Doświadczenie zawodowe	
3.1 Doświadczenie zawodowe - zajmowane stanowiska	4
3.2 Doświadczenie w zakresie nauczania akademickiego	5
3.3 Międzynarodowe doświadczenia kliniczne	6
3.4 Członkostwa	6
3.5 Świadectwa kwalifikacji	6
4. Osiągnięcia badawcze	
Techniczna, aplikacyjna i biologiczna koncepcja dootrzewnowej chemioterapii podciśnieniowej aerozolem	
4.1. Publikacje naukowe	
4.1.1 Cytotoxic effect of different treatment parameters in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) on the in vitro proliferation of human colonic cancer cells	7
4.1.2 Evaluating the Effect of Micropump® Position, Internal Pressure and Doxorubicin Dosage on Efficacy of Pressurized Intra-peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in an Ex Vivo Model	7
4.1.3 Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model	7
4.1.4 Scintigraphic peritoneography reveals a non-uniform ^{99m} Tc-Per technetate aerosol distribution pattern for Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in a swine model	7
4.1.5 Technical description of the microinjection pump (MIP®) and granulometric characterization of the aerosol applied for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)	8
4.2. Wprowadzenie do badań	
4.2.1 Badanie metody PIPAC pod kątem efektu cytotoksycznego	8
4.2.2 Znaczenie i rola mikropompy w stosowaniu metody PIPAC	8
4.2.3 Wzór dystrybucji PIPAC	9
4.2.4 Scyntygraficzna peritoneografia i nierównomierny rozkład aerozolu	9
4.2.5 Opis techniczny pompy mikroiniekcji (MIP®)	11
4.3. Omówienie wyników	
4.3.1 Omówienie efektu cytotoksycznego metody PIPAC	11
4.3.2 Rolamikropompy[Micropump®]	11

4.3.3 Omówienie dystrybucji	12
4.30.4 Rola scyntygraficznej peritoneografii	12
4.3.5 Własności techniczne pompy mikroinjkcji (MIP®)	13
4.4. Podsumowanie	14
4.5. Literatura	15
5. Dodatkowe osiągnięcia naukowe	
5.1 Nawiązanie międzynarodowej współpracy badawczej w zakresie [leczenia] raka otrzewnej aerozolem pod ciśnieniem	17
5.2 Aktualne prace badawcze	17
5.3 Zorganizowane kongresy i spotkania	17
5.4 Konsultacje naukowe	17
5.5 Recenzje	17
6. Zestawienie publikacji	18

1. Dane osobowe

Imię i nazwisko: drVeriaKhosrawipour
Data i miejsce urodzenia: 23 października 1983 r., Teheran, Iran
Obywatelstwo: niemieckie
e-mail: veriakhosrawipour@yahoo.de
Telefon: +0049(0)1729079094

2. Życiorys (CV)

2.1 Wykształcenie

2003 Ukończenie liceum, Schiller-Schule, Bochum, Bochum, Niemcy

2003-2009 Akademia Medyczna, Ruhr-University Bochum

2007-2009 Praca dyplomowa z dziedziny medycyny: *Rola prognostyczna białka C-reaktywnego (CRP) w śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie (GetAbl-Study).*
Zakład Informatyki Medycznej, Biometrii i Statystyki
dyrektor prof. dr n.med.H. J. Trampisch
Wydział Lekarski Ruhr-University, Bochum, Niemcy

11.2009 Egzamin w Niemieckiej Izbie Lekarskiej
Prawo Wykonywania Zawodu Lekarza

2009-2010 Amerykańskie Prawo Wykonywania Zawodu Lekarza i egzaminy w Amerykańskiej Izbie Lekarskiej:
USMLE [trzystopniowy system egzaminów weryfikujący wiedzę i umiejętności osób pragnących wykonywać zawód lekarza na terenie Stanów Zjednoczonych-przypis Tłumacza] Step 1, Step 2 ClinicalSkills [Stopień 1, Stopień 2 Umiejętności kliniczne] oraz Step 2 Clinical Knowledge [Stopień 2 Wiedza kliniczna]
Lekarz posiadający prawo wykonywania zawodu USMLE(ECFMG)

3. Doświadczenie zawodowe

3.1. Doświadczenie zawodowe - zajmowane stanowiska

2017- do chwili obecnej- chirurg w dziedzinie ortopedii i traumatologii
Oddział Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej
Ortho-Clinic Dortmund, Niemcy

04/2014-12/2016 Rezydentura
Klinika Chirurgii Ogólnej i Specjalistycznej Chirurgii Wisceralnej
Centrum Karcynomatozy Otrzewnej
MarienhospitalHerne, Niemcy

Szpital Uniwersytecki Ruhr-University Bochum
Dyrektor prof. dr J. Zieren

- 10/2013-3/2014 Staż kliniczny - chirurgia urazowa
Klinika Chirurgii Urazowej
Bergmannsheil Bochum
Szpital Uniwersytecki Ruhr-University Bochum, Niemcy
Dyrektor: prof. dr T. Schildhauer
- 08/2012-09/2013 Rezydentura
Katedra Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej
Szpital Św. Józefa Bochum
Szpital Uniwersytecki Ruhr-University Bochum
Dyrektor prof. dr C. von Schulze-Pellengahr
- 09/2011-04/2012 Rezydentura
Klinika Neurochirurgii
Szpital Uniwersytecki w Göttingen, Niemcy
Dyrektor: prof. dr V. Rohde

3.2 Doświadczenie w zakresie nauczania akademickiego

- 2012-2013 Szkolenie medyczne
Kliniczna chirurgia urazowo-ortopedyczna dla studentów medycyny
Szpital Uniwersytecki Św Józefa, Ruhr-University Bochum
pod kierunkiem prof. dr. C. von Schulze-Pellengahr
(2 godz. tygodniowo / 16 tygodni w semestrze/ łącznie 2 semestry)
- W latach 2012-2015 Wykładowca
Wykłady z dziedziny anatomii klinicznej dla studentów fizyki medycznej
Wydział Fizyki Medycznej
Uniwersytet Techniczny w Dortmundzie, Niemcy
(2 godz. tygodniowo / 16 tygodni w semestrze/ łącznie 6 semestrów)
- 2012-2017 Wykładowca z dziedziny anatomii i specjalista
w zakresie przygotowania preparatów anatomicznych
Anatomia ogólna i wisceralna dla studentów medycyny
Instytut Anatomii, Szpital Uniwersytecki
Ruhr-University Bochum, Niemcy
pod kierunkiem prof. dr. Eckarta Förstera / Prof. dr. R. Dermitzel
(2 godz. tygodniowo / 16 tygodni w semestrze/ łącznie 10 semestrów)
- 04.2014-12.2016 Wykładowca i specjalista w dziedzinie szkoleń
Szkolenie z zakresu chirurgii klinicznej dla studentów medycyny
Klinika Chirurgii Ogólnej i Specjalistycznej Chirurgii Wisceralnej
Centrum Karcynomatozy Otrzewnej
Marienhospital Herne, Szpital Uniwersytecki Ruhr-University Bochum
pod kierunkiem prof. dr. J. Zieren
(3 godz. tygodniowo / 16 tygodni w semestrze/ łącznie 5 semestrów)

- 2016 Szkolenie naukowe dla studentów medycyny
Możliwości i perspektywy leczenia raka otrzewnej
MarienhospitalHerne, Szpital Uniwersytecki Ruhr-University Bochum
pod kierunkiem prof. dr. J.Zieren
(2 godz. tygodniowo / 16 tygodni w semestrze/ łącznie 2 semestry)
- 2016 Szkolenie naukowe dla studentów medycyny
Modele zwierzęce, modele komórek i alternatywy dla badań
eksperymentalnych
MarienhospitalHerne, Szpital Uniwersytecki Ruhr-University Bochum
pod kierunkiem prof. dr. J.Zieren
(2 godz. tygodniowo / 16 tygodni w semestrze/ łącznie 2 semestry)
- 2016 Szkolenie naukowe dla studentów medycyny
Przerzuty do jamy otrzewnej, badania i postępy naukowe
MarienhospitalHerne, Szpital Uniwersytecki Ruhr-University Bochum
pod kierunkiem prof. dr. J.Zieren
(2 godz. tygodniowo / 16 tygodni w semestrze/ łącznie 2 semestry)

3.3 Międzynarodowe doświadczenie kliniczne

- 07.2007 Division of Pulmonary and Critical CareMedicine
Oddział Chorób Płuc i Intensywnej Terapii,
University of Southern California (USC)
Los Angeles County Hospital
[SzpitalPowiatowy Los Angeles], Kalifornia, USA
Dyrektor profesor Ohm Sharma, M.D. [drn.med]
- 08.2007 Oddział Chirurgii Plastycznej i Rekonstrukcyjnej
University of Southern California (USC)
CountyHospital [Szpital Powiatowy], Kalifornia, USA
Dyrektor: Profesor Randolph Sherman, M.D.
- 08.2010-09.2010 NeurosciencesInstitute [Instytut Neurobiologii Medycznej]
Klinika Neurochirurgii i Neuroradiologii Interwencyjnej,
Szpital:CottageHospital Santa Barbara, Kalifornia, USA
DyrektorAssis. Profesor [Adiunkt] Alois Zauner, M.D.

3.4 Członkostwa

- Niemieckie Towarzystwo Chirurgiczne (DGS)
- Niemieckie Towarzystwo Chirurgii Ortopedyczno-Urazowej (DGOU)
- Niemieckie Stowarzyszenie do Walki z Rakiem (DKG): Aktywny członek grupy onkologii wisceralnej
- Izba Lekarska, Nadrenia Północna-Westfalia, Niemcy

- Amerykańskie Stowarzyszenie Nowotworów Złośliwych Powierzchni Otrzewnowej (ASPSD)

3.5 Świadectwa kwalifikacji

- Certyfikowany lekarz medycyny ratunkowej
- Certyfikowany lekarz diagnostycznej radiologii ratunkowej
- Certyfikowany lekarz diagnostycznej radiologii układu szkieletowego
- Certyfikowany lekarz ds. badań klinicznych
- Lekarz certyfikowany przez Komisję Edukacyjną dla Absolwentów Uczelni Zagranicznych (ECFMG/USA)

4. Osiągnięcia naukowo-badawcze

Techniczna, aplikacyjna i biologiczna koncepcja dootrzewnowej chemioterapii podciśnieniowej aerozolem

4.1 Publikacje naukowe

- 4.1.1 Khosrawipour V, Diaz-Carballo D, Ali-Haydar A, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Wu D, Zieren J, Giger-Pabst U. Cytotoxic effect of different treatment parameters in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) on the in vitro proliferation of human colonic cancer cells. World J Surg Oncol. 2017 10;15(1):43**

IF:1.792 MniSW: 20,0

Mój wkład związany był z projektem badań, analizą laboratoryjną, pozyskaniem i klasyfikacją danych oraz sporządzaniem szkicu i koncepcji pracy. Mój wkład stanowi 60% niniejszej pracy naukowej.

- 4.1.2 Khosrawipour V, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Diaz-Carballo D, Förster E, Osma A, Adamietz IA, Zieren J, Fakhrian K. Evaluating the Effect of Micropump® Position, Internal Pressure and Doxorubicin Dosage on Efficacy of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in an Ex Vivo Model. Anticancer Res. 2016 36(9):4595-4600**

IF:1.937 MniSW: 20,0

Mój wkład związany był z projektem badań, analizą laboratoryjną, pozyskaniem i klasyfikacją danych, sporządzaniem szkicu i koncepcji pracy. Mój wkład to 80% niniejszej pracy naukowej.

- 4.1.3 Khosrawipour V, Khosrawipour T, Kern AJ, Osma A, Kabakci B, Diaz-Carballo D, Förster E, Zieren J, Fakhrian K. Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model. J Cancer Res Clin Oncol. 2016 142(11):2275-2280.**

IF:3.503 MniSW: 25,0

Mój wkład związany był z projektem badań, analizą laboratoryjną, pozyskaniem i klasyfikacją danych, sporządzeniem szkicu i koncepcji pracy. Mój wkład to 70% niniejszej pracy naukowej.

- 4.1.4** Bellendorf A*, **Khosrawipour V***, Khosrawipour T, Siebigteroth S, Cohnen J, Diaz-Carballo D, Bockisch A, Zieren J, Giger-Pabst U. Scintigraphic peritoneography reveals a non-uniform 99mTc-Per technetate aerosol distribution pattern for Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in a swine model. Surg Endosc. 2018 32(1): 166-174

IF: 3.117 MniSW: 40,0

Mój wkład związany był z projektem badań, analizą laboratoryjną, pozyskaniem i klasyfikacją danych, sporządzeniem szkicu i korektą istotnych treści intelektualnych pracy. Mój wkład to 40% niniejszej pracy naukowej.

- 4.1.5** Göhler D*, **Khosrawipour V***, Khosrawipour T, Diaz-Carballo D, Falkenstein TA, Zieren J, Stintz M, Giger-Pabst U. Technical description of the microinjection pump (MIP®) and granulometric characterization of the aerosol applied for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). Surg Endosc. 2017 31(4):1778-1784.

IF: 3.117 MniSW: 40,0

Mój wkład związany był z projektem badań, analizą laboratoryjną, pozyskaniem i klasyfikacją danych oraz koncepcją pracy. Mój wkład stanowi 40% niniejszej pracy naukowej.

4.2 Wprowadzenie do badań

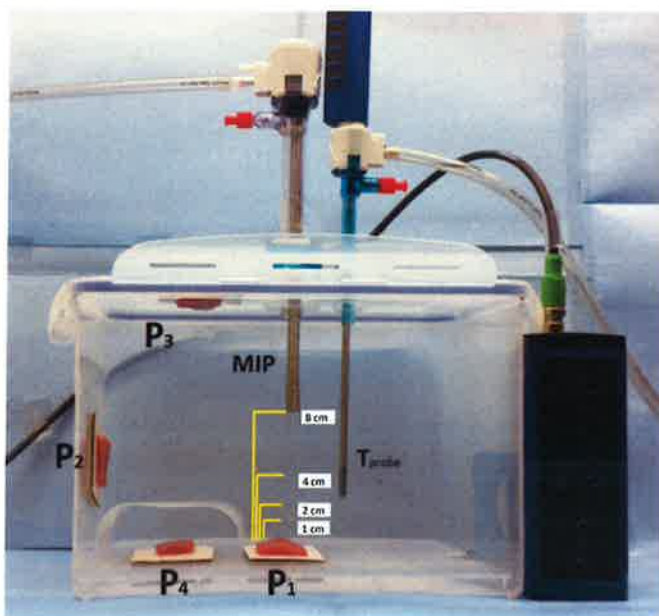
Dootrzewnowa chemioterapia podciśnieniowa aerozolem (PIPAC) jest nową metodą, która rozpowszechniła się na świecie jako alternatywa leczenia w przypadkach zaawansowanych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego i karcynomatozy otrzewnej. Obecnie metoda PIPAC jest coraz częściej stosowana w wielu szpitalach w Europie, jak i na świecie. We współczesnych badaniach naukowych uznano, iż PIPAC pokonuje ograniczenia chemioterapii dootrzewnowej (IPC) związane z płynnymi roztworami. Roztwór zawierający lek w kształcie mikro kropelek dostarczany jest za pomocą mikropompy do jamy brzusznej po wytworzeniu odmy otrzewnowej o ciśnieniu 12 mmHg. Pół-ilościowe eksperymenty na zwierzętach in vivo wskazują najednolitą dystrybucję leku w jamie brzusznej przy założeniu, iż kropelki aerozolu zachowują się „podobnie do gazu” [1]. Co więcej, zwiększone ciśnienie w obrębie jamy brzusznej w formie odmy otrzewnowej o ciśnieniu 12 mmHg gazem CO₂ przeciwdziała podwyższonemu ciśnieniu wewnątrz guza nowotworu, co wzmaga napływ leków do tkanki guza.

4.2.1 Badanie metody PIPAC pod kątem efektu cytotoksycznego

Biorąc pod uwagę coraz szersze zastosowanie metody PIPAC w środowisku klinicznym i jej rosnące znaczenie jako alternatywnego sposobu leczenia, celem niniejszego badania jest ustalenie podstawowej wiedzy na temat tej nowatorskiej terapii. Chociaż metoda PIPAC stosowana jest wśród tysięcy pacjentów na całym świecie, podstawowe aspekty techniczne, biologiczne oraz zastosowaniowe zabiegu PIPAC pozostają nieznane. Dlatego istotne jest zbadanie i zrozumienie czynników, które mogą stanowić wyjaśnienie i które mają wpływ na skuteczność tej terapii. Pierwszym eksperymentalnym krokiem w kierunku analizy PIPAC była ocena wpływu różnych parametrów leczenia na efekt cytotoksyczny w metodzie PIPAC. Był on badany przy użyciu modelu ex-vivo na ludzkich liniach komórkowych raka jelita grubego. Dokonano analizy najbardziej istotnych parametrów, które mogą być modyfikowane w tej terapii. Obejmują one ciśnienie wewnątrzbrzuszne, ilość zastosowanego leku, temperaturę leku i czas trwania zabiegu [zob. Publikacja 4.1.1, [2]].

4.2.2 Znaczenie i rola mikropompy w stosowaniu metody PIPAC

Innym ważnym podstawowym aspektem metody PIPAC była rola pozycji mikropompy w obrębie brzucha. Tworzenie wejścia za pomocą trokaru w brzuchu z karcynomatozą otrzewnej bywa bardzo trudne. W niektórych przypadkach utworzona odma otrzewnowa jest mniejsza niż oczekiwano z powodu zrostów w obrębie jamy brzusznej. Zalecenia dotyczące umiejscowienia i odległości mikropompy i jej dyszy od otrzewnej trzewnej ustalono na około 8 cm. Zalecenie to wydano bez potwierdzenia w postaci jakichkolwiek danych lub badań dotyczących takiego rozmieszczenia. W codziennej praktyce, te 8 cm często nie są osiągalne ze względu na wspomniane trudności, takie jak zrosty w obrębie jamy brzusznej, które zmniejszają objętość



wewnątrzbrzusznej odmy. Dlatego zastosowaliśmy podobny model ex-vivo w celu zbadania wpływu położenia mikropompy, jak również roli ciśnienia wewnętrznego i stężenia doksorubicyny. Wpływ tych czynników przeanalizowano mierząc głębokość penetracji w tkance. Wewnętrzne ciśnienie i ilość leku zostały określone jako główne czynniki, ponieważ zakładano, iż pełnią ważne role w skuteczności metody PIPAC [zob. Publikacja 4.1.2, [3]].

Rysunek 1: Eksperyment podobny do

- 2 laparoskopii ex vivo z wykorzystaniem świeżej otrzewnej świni, w celu zbadania dystrybucji
- 3 przestrzennej doksorubicyny w postaci aerozolu podczas sondy wilgotności MIP: Mikropompa;
- 4 Pozycja dyszy skierowana ku dnu podciśnieniowej dootrzewnowej chemioterapii w aerozolu
- 5 [tak w oryginalnej]. Sonda T: Temperatura i w punkcie A (1cm), B (2cm), C (4cm), D (8cm).
- 6 Otrzewna świni w różnych położeniach P1-P4

4.2.3 Dystrybucja metodą PIPAC

Na podstawie wcześniejszych badań, zaistniała pilna potrzeba analizy różnic w zakresie dystrybucji na rzeczywistym modelu jamy brzusznej. Było to niezwykle istotne, ponieważ inne prace wskazywały na jednorodność w zakresie dystrybucji [1, 4]. Wpływ tej niejednorodności uznano za bardziej istotny niż niektóre inne parametry kluczowe dla tej terapii. W praktyce klinicznej zaobserwowano także, iż histologiczne próbki tkanek pobrane z guzków nowotworowych jamy otrzewnej po jednej lub więcej aplikacjach PIPAC wskazują różne wskaźniki remisji. Dlatego zaistniała pilna potrzeba analizy tych różnic w zakresie dystrybucji na rzeczywistym modelu jamy brzusznej. W tym celu, wykorzystaliśmy świnie post mortem, na której zastosowano metodę PIPAC. Po zastosowaniu PIPAC, zebrano próbki z jamy otrzewnej z różnych obszarów i zmierzono wskaźniki penetracji doksorubicyny (zob. Publikację 4.1.3, [5]).

4.2.4 Scyntygraficzne peritoneografia i niejednorodny rozkład aerozolu

Po analizie krytycznej zebranych danych dotyczących dystrybucji stało się jasne, że pomiary penetracji doksorubicyny w różnych pozycjach i obejmujących różne narządy mogą wykazywać różne wartości współczynnika penetracji dla doksorubicyny. Tak więc, dane dotyczące dystrybucji zebrane w związku z modelami użytymi wcześniej mogą być mylące i wymagają nowych badań w celu określenia zakresu niejednorodności dystrybucji. Teoretycznie, głębokość penetracji może fizjologicznie różnić się w różnych miejscach jamy otrzewnej, w takim stopniu, że może to być przyczyną błędnej interpretacji danych. Ponadto, wcześniej nie zebrano faktycznego wizualnego opisu ukazującego niejednorodność. Dlatego też, zastosowano nową metodę w celu potwierdzenia tych hipotez i zbadania, czy tę niejednorodność można jeszcze wykazać w większym stopniu. W tym celu, wykonano



peritoneografię scyntygraficzną za pomocą radioaktywnego izotopu technetu ^{99m}Tc w postaci nadtechnecjanu podanego do jamy otrzewnej podczas stosowania metody PIPAC [6]. Te eksperymenty, przeprowadzono w obiektach Katedry Medycyny Nuklearnej Szpitala Uniwersyteckiego w Essen, Essen, Niemcy (zob. publikacja 4.1.4, [6]).

Rysunek 2: Zabieg PIPAC wykonany na świnie post mortem za pomocą wtryskiwacza wysokiego ciśnienia.

4.2.5. Opis techniczny pompy mikroinjkcji MIP®

Aby dokładniej zbadać dlaczego dystrybucja aerozolu wykazała taką niejednorodność, należało dokonać analizy technologii stosowanych w metodzie PIPAC, a szczególnie aerozolu wytwarzanego przez mikropompę. W tym celu, konieczne było pełne badanie granulometryczne aerozolu wytworzonego przez mikropompę [7]. Badanie to wykonano w Laboratoriach Instytutu Inżynierii Procesów i Technologii Ochrony Środowiska, Uniwersytetu Technicznego w Dreźnie, Niemcy (zob. Publikacja 4.1.5, [7]).

4.3 Dyskusja i kliniczne zastosowanie danych

4.3.1 Dyskusja nt. efektu cytotoksycznego metody PIPAC

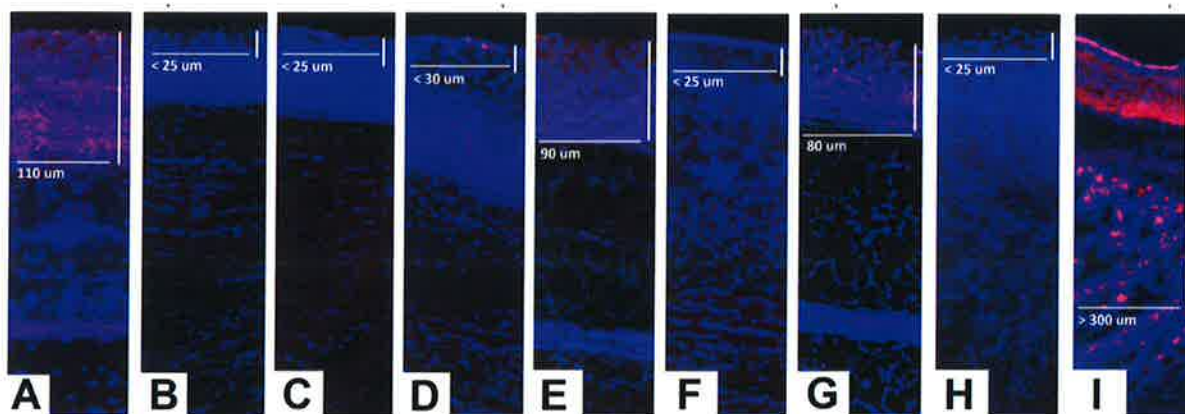
Badanie to wykazało, że parametry a) ilość podawanego leku oraz b) ciśnienie nie wpływają na cytotoksyczność. Najistotniejszym wnioskiem z tego badania jest fakt, że czas ekspozycji na lek w ogóle nie wpływa na [jego] cytotoksyczność. Efekt ten był szczególnie istotny w warunkach klinicznych. Początkowo, przy wykonywaniu zabiegu PIPAC, ustalano czas ekspozycji na lek na 30 minut, co oznacza, że po dyspersji roztworu chemioterapeutycznego, anestezjolog i zespół chirurgiczny opuszczali salę operacyjną i czekali aż pozostały aerozol uderzy w powierzchnię jamy otrzewnej. Ponieważ faza wtrysku PIPAC jest bardzo krótka, trwa około 3-5 minut, dodatkowy czas ekspozycji o długości 30 minut jest dość istotny i znacząco wydłuża całkowity czas zabiegu. Po przeprowadzeniu tego badania i odrzuceniu czasu ekspozycji jako parametru mającego wpływ na cytotoksyczność, czas ekspozycji całkowicie wyeliminowano ze środowiska klinicznego, co doprowadziło do znacznego skrócenia ogólnego czasu operacji z około 60 minut do mniej niż 30 minut (zob. Publikacja 4.1.1, [2]). Takie znaczne skrócenie czasu zabiegu skutkuje zmniejszeniem śmiertelności okołooperacyjnej i zachorowalności, co odzwierciedla szczególne znaczenie kliniczne badań nad metodą PIPAC.

4.3.2 Rola mikropompy [Micropump®]

Dokonano analizy wpływu pozycji elementów, wewnętrznego ciśnienia i dawki leku poprzez pomiar dogłębnej penetracji tkanki. Zbadano parametry ciśnienia wewnętrznego i ilości leku ponieważ uznano, iż odgrywają one istotną rolę w skuteczności metody PIPAC. Eksperymenty wykazały, że pozycja mikropompy ma wpływ na ogólny poziom penetracji, szczególnie w obszarach, po przeciwnej stronie dyszy. Oddziaływanie to było niewielkie w bardziej odległych obszarach. W modelu tym, ciśnienie nie wpływało na głębokość penetracji. Jednak stężenie leku istotnie zmieniło współczynniki penetracji. Tak więc, wyniki tych eksperymentów były bardzo ważne. Choć nie jest to główny cel niniejszego badania, stało się oczywiste, że po zastosowaniu metody PIPAC dystrybucja jest niejednorodna. U podstaw tej obserwacji leży niniejszy eksperyment oraz inne eksperymenty na modelach ex-vivo. Spostrzeżenie to było niezwykle istotne, ponieważ wcześniejsze badania zawierały opis jednorodności dystrybucji [1, 4]. Skutki tej niejednorodności zdawały się być bardziej istotne niż niektóre inne parametry mające wpływ w tej terapii. Stąd, zaistniała pilna potrzeba dalszej analizy tych różnic w zakresie dystrybucji na rzeczywistym modelu jamy brzusznej. (Zob. Publikację 4.1.2, [3]).

4.3.3 Omówienie dystrybucji

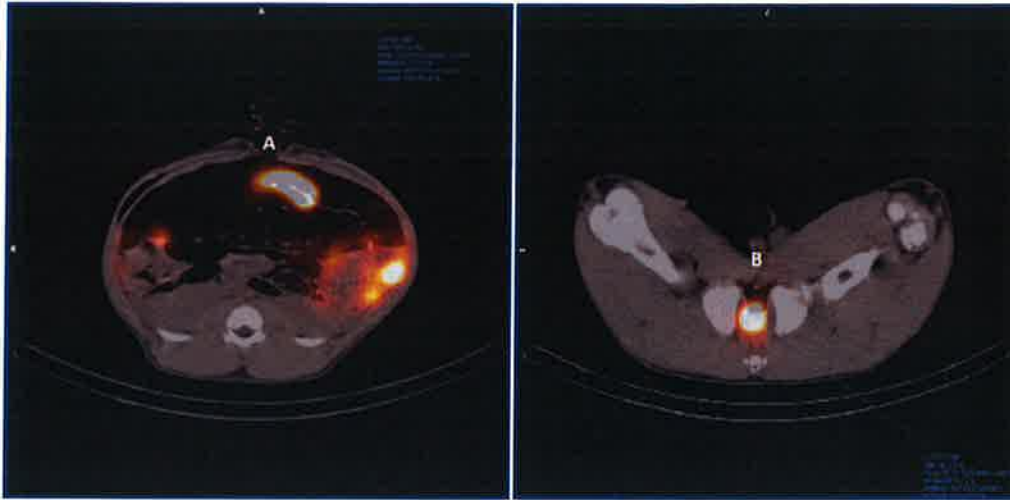
Wyniki badań penetracji dokсорubicyny wykazały, że chociaż wszystkie obszary miały kontakt z zastosowanym lekiem, głęboka penetracja tkanki w różnych rejonach wykazała znaczną niejednorodność. Punktem krytycznym badań był fakt, że teoretycznie, głębokość penetracji może fizjologicznie różnić się w różnych miejscach jamy otrzewnej. Największą penetrację oznaczono w jelicie cienkim. Jest to pierwsze wskazanie zagrożenia związanego ze zwiększeniem stężenia lub dawki mogącym doprowadzić do perforacji jelit. Jednakże nie zebrano żadnego rzeczywistego opisu wizualnego ukazującego niejednorodność (zob. Publikacja 4.1.3, [5]).



Rysunek 3: Analiza mikroskopowa (20-krotne powiększenie) głębokość penetracji dokсорubicyny w miejscowych otrzewnowych próbkach tkanki świń rasy German Landrace. Jądra (kolor niebieski) zostały zabarwione przy użyciu 4',6-diamidyno-2-fenylindolu (DAPI). A) Prawa górna część brzucha; B) obszar nadbrzusza; c) prawy obszar podprzeponowy, D) lewy obszar podprzeponowy; E) lewa górna część brzucha; F) lewa dolna część brzucha; G) prawa dolna część brzucha; H) żołądek; oraz I) jelito cienkie mierzone w bliskiej odległości jelita cienkiego bezpośrednio naprzeciwko i wokół pompy mikroinjekcji MIP.

4.3.4 Rola scyntygraficznej peritoneografii

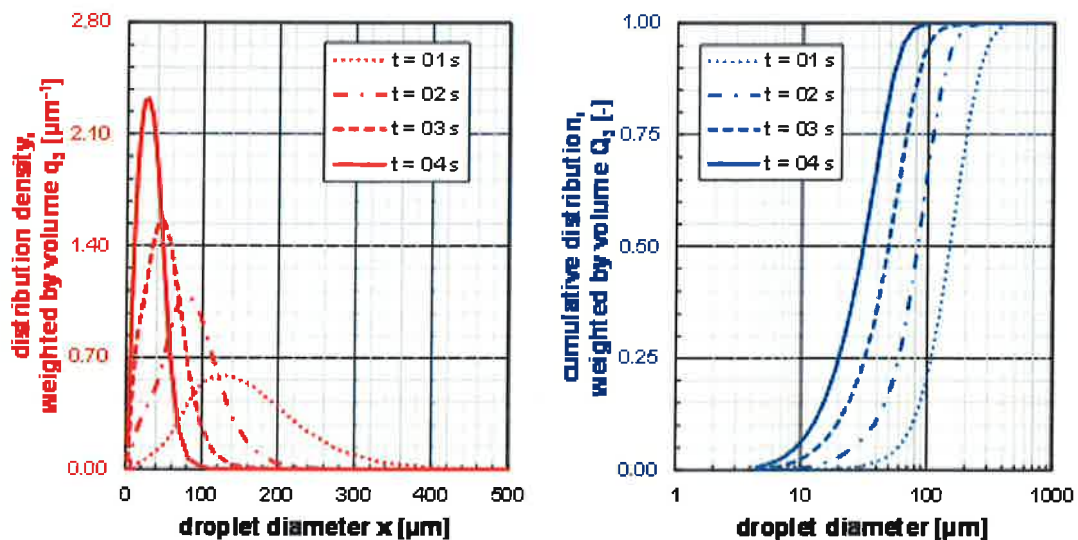
Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu potwierdziły wcześniejsze dane zebrane w modelu zwierzęcym z zastosowaniem dokсорubicyny. Potwierdziły ważność tego modelu i wreszcie pokazały, że oprócz rzeczywistej powierzchni kontaktowej leku z powierzchnią otrzewnej, istnieje zbiornik wypełniony lekiem w okolicy cul de sac. (zob. Publikacja 4.1.4, [6])



Rysunek 4: Badanie SPECT/Tomografia komputerowa po zaaplikowaniu płynu ^{99m}Tc za pomocą cewnika założonego na stałe zwierzęciu N3. Lewy panel A "gorący punkt" przy końcówce cewnika; prawy panel B "gorący punkt" w cul-de-sac.

4.3.5 Własności techniczne pompy mikroinjekcji (MIP®)

Badania techniczne wykazały, że pompa mikroinjekcji wytwarza szeroką gamę cząstek w różnych rozmiarach o różnych właściwościach fizycznych, które - zgodnie ze swoimi rozmiarami i właściwościami - zachowują się inaczej. Jest to jedna z głównych przyczyn niejednorodności dystrybucji. Ponadto ujawniają one, że pojęcie "gazopodobnej" chemioterapii „ nie jest najprawdopodobniej aktualnym pojęciem i jest to bardziej strumień cząstek aerozolu oddziałujących z powierzchnią otrzewnej (zob. Publikacja 4.1.5, [7]).



Rysunek 5: Dystrybucja wielkości cząstek w pierwszych 4 sekundach za pomocą MIP® przy użyciu wody destylowanej 30 ml/min, zakres pomiarowy 4,5-875 μm .

4.4 Streszczenie

Wiele aktualnie prowadzonych badań nad metodą PIPAC bazuje na prezentowanych wynikach i zdobytej wiedzy. Badania dotyczące rozwiązań technicznych dla przedstawionych ograniczeń zostały zaprezentowane przez różne grupy [8, 9]. Aktualnie prowadzone są badania kliniczne ukierunkowane na zwiększenie stosowanego dawkowania dla metody PIPAC w celu poprawy ogólnej skuteczności przy jednoczesnej analizie jej toksyczności [10]. Jednakże wiele klinik uniwersyteckich i lokalnych jest nadal w trakcie zdobywania podstawowego praktycznego doświadczenia w zakresie klinicznych zastosowań PIPAC. Wśród nich znajdują się szpitale uniwersyteckie w Lipsku (Niemcy) w Tybindze (Niemcy), Lionie (Francja), Clermont-Ferrand (Francja), Grenoble (Francja), Lozannie (Szwajcaria), Odense (Dania), Gandawie (Belgia), Toruniu (Polska), Moskwa (Rosja) i Buenos Aires (Argentyna) [11-15]. To tylko kilka z nowych ośrodków stosujących metodę PIPAC. Choć zdobyto już trochę wiedzy na temat technicznych, biologicznych i zastosowaniowych aspektów PIPAC, pozostaje nadal wiele pytań bez odpowiedzi w kontekście eksperymentalnym i klinicznym, które wymagają rozstrzygnięcia. Przedstawiono możliwe udoskonalenia w codziennym stosowaniu metody PIPAC, takie jak regulowanie odległości pomiędzy mikropompą a tkanką, jak również możliwość skrócenia czasu zabiegu.

4.5Literatura

- [1] Solaß W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *SurgEndosc*. 2012 26(7):1849-1855.
- [2] Khosrawipour V, Diaz-Carballo D, Ali-Haydar A, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Wu D, Zieren J, Giger-Pabst U. Cytotoxic effect of different treatment parameters in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) on the in vitro proliferation of human colonic cancer cells. *World J SurgOncol*. 2017 10;15(1):43.
- [3] Khosrawipour V, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Diaz-Carballo D, Förster E, Osma A, Adamietz IA, Zieren J, Fakhrian K. Evaluating the Effect of Micropump® Position, Internal Pressure and Doxorubicin Dosage on Efficacy of Pressurized Intra-peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in an Ex Vivo Model. *Anticancer Res*. 2016 36(9):4595-4600.
- [4] Kakchekeeva T, Demtröder C, Herath NI, Griffiths D, Torkington J, Solaß W, Dutreix M, ReymondMA. In Vivo Feasibility of Electrostatic Precipitation as an Adjunct to Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (ePIPAC). *Ann SurgOncol*. 2016 23;7(5):592-598.
- [5] Khosrawipour V, Khosrawipour T, Kern AJ, Osma A, Kabakci B, Diaz-Carballo D, Förster E, Zieren J, Fakhrian K. Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model. *J Cancer Res ClinOncol*. 2016 142(11):2275-2280.
- [6] Bellendorf A*, Khosrawipour V*, Khosrawipour T, Siebigteroth S, Cohnen J, Diaz-Carballo D, Bockisch A, Zieren J, Giger-Pabst U. Scintigraphicperitoneography reveals a non-uniform 99mTc-Pertechnetat aerosol distribution pattern for Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in a swine model. *SurgEndosc*. 2018 32(1): 166-174.
- [7] Göhler D*, Khosrawipour V*, Khosrawipour T, Diaz-Carballo D, Falkenstein TA, Zieren J, Stintz M, Giger-Pabst U. Technical description of the microinjection pump (MIP®) and granulometric characterization of the aerosol applied for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *SurgEndosc*. 2017 31(4):1778-1784.
- [8] Göhler D, Große S, Bellendorf A, Falkenstein TA, Ouaisi M, Zieren J, Stintz M, Giger-Pabst U. Hyperthermicintracavitarynanoaerosol therapy (HINAT) as an improved approach for pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): Technical description, experimental validation and first proof of concept. *Beilstein J Nanotechnol*. 2017 Dec 18;8:2729-2740.
- [9] Seitenfus R, Ferreira PRW, Santos GOD, Alves RJV, Kalil AN, Barros ED, Glehen O, Casagrande TAC, Bonin EA, Silva Junior EMD. A prototype single-port device for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. Technical feasibility and local drug distribution. *Acta Cir Bras*. 2017 Dec;32(12):1056-1063.
- [10] Tempfer CB, Giger-Pabst U, Seebacher V, Petersen M, Dogan A, Rezniczek GA. A phase I, single-arm, open-label, dose escalation study of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin in patients with recurrent ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis. *GynecolOncol*. 2018 150(1):23-30.
- [11] Nowacki M, Zegarski W. The scientific report from the first pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) procedures performed in the eastern part of Central Europe. *J IntMed Res*. 2018 Jan [Opublikowano w formie elektronicznej przed wydrukiem]

[12]Jansen-Winkel B, Thieme R, Haase L, Niebisch S, Pommer C, Lyros O, Zimmer J, Lordick F, Remane Y, Frontini R, Gockel I. [Perioperative safety of intraperitoneal aerosol chemotherapy : Analysis of our first 111 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) procedures].Chirurg. 2018 Jun 14. [Opublikowano w formie elektronicznej przed wydrukiem] język niemiecki.

[14]Graversen M, Detlefsen S, Pfeiffer P, Lundell L, Mortensen MB Severe peritoneal sclerosis after repeated pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC OX): report of two cases and literature survey.ClinExpMetastasis.28 kwietnia 2018 [Opublikowano w formie elektronicznej przed wydrukiem]

[15]Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, Mercier F, Hubner M, Willaert W, Ceelen W, Reymond M, Pezet D, Arvieux C, Khomyakov V, Lay L, Gianni S, Zegarski W, Bakrin N, Glehen O. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: An international survey study. Eur J SurgOncol. 2018 44(7):991-996.

5. Dodatkowe osiągnięcia naukowe

5.1 Ustanowienie międzynarodowej współpracy badawczej w zakresie raka jamy otrzewnej pod kątem [leczenia] podciśnieniowym aerozolem

- Oddziały Chirurgii Ogólnej, Szpital Uniwersytecki w Düsseldorfie, Niemcy
Prof. Dr. W T. Knoefel
- Katedra Chirurgii /Department of Surgery, University of California, Irvine, USA
Prof. Dr. A. Pigazzi
- Katedra Biochemii i Biologii Molekularnej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, Wrocław, Polska
- Oddział Chirurgii Urazowej i Ortopedycznej Ortho-Klinik, Dortmund, Dortmund, Niemcy

5.2 Aktualne prace naukowe

- Wdrażanie nowego urządzenia do chemioterapii dootrzewnowej we współpracy z Katedrą Chirurgii Szpitala Uniwersyteckiego Düsseldorf, Niemcy (Prof. W.T. Knoefel) i University of California, Irvine, USA (prof. H. Dr. A. Pigazzi)
- Wdrożenie standardowego modelu zwierzęcego do oceny dootrzewnowej chemioterapii aerozolem
Granty: 240.000 zł dotacji na badania naukowe przyznane przez Niemieckie Towarzystwo Badawcze (DFG).
- Granice i potencjał metody PIPAC we współpracy z Katedrą Biochemii i Biologii Molekularnej na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, Wrocław, Polska

5.3 Zorganizowane kongresy i spotkania

04.2012 Gospodarz i organizator imprezy "przyszłość administracji zdrowia" z niemieckim Sekretarzem ds. Zdrowia, Danielem Bahr w Szpitalu Uniwersyteckim Bergmannsheil Bochum

5.4 Konsultant naukowy

- Olympus, Life Sciences, Hamburg, Niemcy 2018 r.

5.5 Recenzje

Recenzent magazynów:

- World Journal of Surgical Oncology
- Journal of Medicine and Therapeutics

Członek Kolegium Redakcyjnego

- International Journal of Experimental Medical Sciences
- Annals of Pharmacology and Pharmaceutics

6. Zestawienie publikacji

- [1] Mikolajczyk A, **Khosrawipour V**, Schubert J, Chaudhry H, Pigazzi A, Khosrawipour T. Particle stability during Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Anticancer Res.* 2018 Aug;38(8):4645-4649
- [2] **Khosrawipour V**, Mikolajczyk A, Schubert J, Khosrawipour T. Pressurized Intra-peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) via Endoscopic Microcatheter System. *Anticancer Res* 2018 38(6) 3447-3452.
- [3] Díaz-Carballo D, Klein J, Acikelli AH, Wilk C, Saka S, Jastrow H, Wennemuth G, Dammann P, Giger-Pabst U, **Khosrawipour V**, Rassow J, Nienen M, Strumberg D. Cytotoxic stress induces transfer of mitochondria-associated human endogenous retroviral RNA and proteins between cancer cells. *Oncotarget.* 2017 7;8(56):95945-95964.
- [4] Khosrawipour T, **Khosrawipour V**, Giger-Pabst U. Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of pancreatic adenocarcinoma. *PLoS One.* 2017 19;12(10).
- [5] Khosrawipour T, Wu D, Bellendorf A, Mohanaraja N, Karabay E, Diaz-Carballo D, **Khosrawipour V**. Feasibility of Single Tumor Spot Treatment in Peritoneal Carcinomatosis via Close Range Doxorubicin Impaction in Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *J Clin Exp Oncol* 2017 6; (3).
- [6] Bellendorf A*, **Khosrawipour V***, Khosrawipour T, Siebigteroth S, Cohnen J, Diaz-Carballo D, Bockisch A, Zieren J, Giger-Pabst U. Scintigraphic peritoneography reveals a non-uniform ^{99m}Tc-Pertechnetat aerosol distribution pattern for Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in a swine model. *Surg Endosc.* 2017 32(1): 166-174.
- [7] **Khosrawipour V**, Khosrawipour T, Hedayat-Pour Y, Diaz-Carballo D, Bellendorf A, Böse-Ribeiro H, Mücke R, Mohanarajra N, Adamietz IA, Fakhrian K. Effect of Whole abdominal radiation on Penetration Depth of Doxorubicin in Normal Tissue After Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in a Post mortem Swine model. *Anticancer Res.* 2017 37(4):1677-1680.
- [8] Göhler D*, **Khosrawipour V***, Khosrawipour T, Diaz-Carballo D, Falkenstein TA, Zieren J, Stintz M, Giger-Pabst U. Technical description of the microinjection pump (MIP®) and granulometric characterization of the aerosol applied for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Surg Endosc.* 2017 31(4):1778-1784.
- [9] **Khosrawipour V**, Diaz-Carballo D, Ali-Haydar A, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Wu D, Zieren J, Giger-Pabst U. Cytotoxic effect of different treatment parameters in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) on the in vitro proliferation of human colonic cancer cells. *World J Surg Oncol.* 2017 10;15(1):43.
- [10] **Khosrawipour V**, Khosrawipour T, Kern AJ, Osma A, Kabakci B, Diaz-Carballo D, Förster E, Zieren J, Fakhrian K. Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016 142(11):2275-2280.
- [11] **Khosrawipour V**, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Diaz-Carballo D, Förster E, Osma A, Adamietz IA, Zieren J, Fakhrian K. Evaluating the Effect of Micropump® Position, Internal Pressure and Doxorubicin Dosage on Efficacy of Pressurized Intra-peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in an Ex Vivo Model. *Anticancer Res.* 2016 36(9):4595-4600.
- [12] **Khosrawipour V**, Bellendorf A, Khosrawipour C, Hedayat-Pour Y, Diaz-Carballo D, Förster E, Mücke R, Kabakci B, Adamietz IA, Fakhrian K. Irradiation Does Not Increase the

Penetration Depth of Doxorubicin in Normal Tissue After Pressurized Intra-peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in an Ex Vivo Model. *In Vivo*. 2016 30(5):593-597.

[13] **Khosrawipour V**, Giger-Pabst U, Khosrawipour T, Pour YH, Diaz-Carballo D, Förster E, Böse-Ribeiro H, Adamietz IA, Zieren J, Fakhrian K. Effect of Irradiation on Tissue Penetration Depth of Doxorubicin after Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in a Novel Ex-Vivo Model. *J Cancer*. 2016 7;7(8):910-914.

[14] **Khosrawipour V**, Khosrawipour T, Diaz-Carballo D, Förster E, Zieren J, Giger-Pabst U. Exploring the Spatial Drug Distribution Pattern of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Ann SurgOncol*. 2016 23(4):1220-1224.

[15] Welsch J, Kup PG, Nieder C, **Khosrawipour V**, Bühler H, Adamietz IA, Fakhrian K. Survival and Symptom Relief after Palliative Radiotherapy for Esophageal Cancer. *J Cancer*. 2016 1;7(2):125-130.

[16] Díaz-Carballo D, Acikelli AH, Klein J, Jastrow H, Dammann P, Wyganowski T, Guemues C, Gustmann S, Bardenheuer W, Malak S, Tefett NS, **Khosrawipour V**, Giger-Pabst U, Tannapfel A, Strumberg D. Therapeutic potential of antiviral drugs targeting chemorefractory colorectal adenocarcinoma cells overexpressing endogenous retroviral elements. *J ExpClinCancer Res*. 2015 12;34:81

Repertorium nr /2018

Ja, Katarzyna Szymańska-Ladra, tłumacz przysięgły wpisany na listę tłumaczy przysięgłych Ministra Sprawiedliwości pod numerem TP/1711/05, stwierdzam zgodność powyższego tłumaczenia z przedłożonym mi dokumentem (pdf.) sporządzonym w języku angielskim.
Wrocław, dnia 13.09.2018 r.

