

OCENA

całokształtu dorobku naukowego

**Dr n. med. Veria Khosrawipour, ze szczególnym uwzględnieniem
osiągnięcia naukowego: cykl publikacji pod tytułem:**

***Techniczna, aplikacyjna i biologiczna koncepcja dootrzewnowej chemioterapii
podciśnieniowej aerozolem***

**w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina –
medycyna.**

Przebieg pracy zawodowej i podstawowe dane o Kandydacie

Veria Khosrawipour po ukończeniu studiów w 2009 roku, zdobył dyplom lekarza w Akademii Medycznej w Ruhr-University Bochum. W 2009 roku obronił pracę dyplomową na temat: *Rola prognostyczna białka C-reaktywnego (CRP) w śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie (GetAbl-Study)* w Zakładzie Informatyki Medycznej, Biometrii i Statystyki na Wydziale Lekarskim Ruhr-University, Bochum w Niemczech. W 2009 roku uzyskał Prawo Wykonywania Zawodu Lekarza na podstawie egzaminu w Niemieckiej Izbie Lekarskiej. Dodatkowo zdobył w 2010 roku Amerykańskie Prawo Wykonywania Zawodu Lekarza na podstawie egzaminu w Amerykańskiej Izbie Lekarskiej. Od 2017 roku do chwili obecnej pracuje jako chirurg w dziedzinie ortopedii i traumatologii, a w latach 2014-2016 odbył rezydenturę w Klinice Chirurgii Ogólnej i Specjalistycznej Chirurgii Wisceralnej Centrum Karcynomatozy Otrzewnej MarienhospitalHerne, w Niemczech. W 2010 roku uzyskał Amerykańskie Prawo Wykonywania Zawodu Lekarza i egzaminy w Amerykańskiej Izbie Lekarskiej oraz posiada prawo wykonywania zawodu USMLE.

Ocena osiągnięcia naukowego w postaci cyklu prac

Osiągnięcie naukowe dr med. Veria Khosrawipour stanowi cykl 5 tematycznie powiązanych ze sobą publikacji pt.: „Techniczna, aplikacyjna i biologiczna koncepcja dootrzewnowej chemioterapii podciśnieniowej aerozolem w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina –medycyna.” W przedłożonym opracowaniu Kandydat zawarł istotne informacje dotyczące dootrzewnowej chemioterapii podciśnieniowej aerozolem (PIPAC), która jest nową metodą w Polsce. Technika ta rozpowszechniła się na świecie jako alternatywa metoda leczenia w przypadkach zaawansowanych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego i karcynomatozy otrzewnej. Obecnie metoda PIPAC jest coraz częściej stosowana w wielu szpitalach w Europie i świata. 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, a zwiększone ciśnienie w obrębie jamy brzusznej w formie odmy otrzewnowej gazem CO₂ przeciwdziała podwyższonemu ciśnieniu wewnątrz guza nowotworu, co wzmaga napływ leków do tkanki guza. W tych 5 zbiorowych publikacjach zgłoszonych do cyklu dr Veria Khosrawipour jest pierwszym autorem w 3 artykułach, a w dwóch przypadkach jest drugim autorem. W tych pracach podjęto próbę odpowiedzi na istotne pytania dotyczące szeroko pojmowanego problemu chirurgicznego leczenia w chorych na zaawansowane nowotwory przewodu pokarmowego.

W publikacji: 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, dokonano analizy metody PIPAC pod kątem efektu cytotoksycznego. Celem niniejszego badania było ustalenie podstawowej wiedzy na temat tej nowatorskiej terapii. Metoda PIPAC stosowana jest wśród tysięcy pacjentów na całym świecie, podstawowe aspekty techniczne, biologiczne oraz zastosowaniowe zabiegu PIPAC pozostają nieznane. 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 wewnętrzne, ilość zastosowanego leku, temperaturę leku i czas trwania zabiegu.

Innym ważnym podstawowym aspektem metody PIPAC była ocena przez kandydata rola pozycji mikropompy w obrębie brzucha analizowane w publikacji: Khosrawipour V, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Diaz-Carballo D, Forster 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. Autorzy podkreślili, że: tworzenie wejścia za pomocą trokaru w brzuchu z karcynomatozą otrzewnej bywa bardzo trudne. U niektórych chorych 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. Dlatego autorzy zastosowali podobny model ex-vivo w celu zbadania wpływu położenia mikropompy, jak również roli ciśnienia wewnętrznego i stężenia doxorubicyny. Wpływ tych czynników przeanalizowano mierząc głębokość penetracji w tkance. Wewnętrzne ciśnienie i ilość leku zostały określone jako główne czynniki, ponieważ zakładano, iż pełnią ważną rolę w skuteczności metody PIPAC.

W trzeciej publikacji z cyklu: Khosrawipour V, Khosrawipour T, Kern AJ, Osma A, Kabakci B, Diaz-Carballo D, Forster 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, została oceniona dystrybucja metody PIPAC. Autorzy dokonali analizy różnic w zakresie dystrybucji na rzeczywistym modelu jamy brzusznej. Pomimo, że inne prace wskazywały na jednorodność w zakresie dystrybucji, autorzy odnotowali różnice w zakresie dystrybucji na rzeczywistym modelu jamy brzusznej. Ponadto autorzy zaobserwowali, iż histologiczne próbki tkanek pobrane z guzków nowotworowych jamy otrzewnej po jednej lub więcej aplikacji PIPAC wskazują różne wskaźniki remisji. W zaplanowanym badaniu wykorzystano model świński post mortem, na którym zastosowano metodę PIPAC. Po zastosowaniu PIPAC, zebrano próbki z jamy otrzewnej z różnych obszarów i zmierzono wskaźniki penetracji doxorubicyny, stwierdzając różnice w dystrybucji.

Analiza scyntygrafii peritoneografii i niejednorodności rozkładu aerosolu, została poczyniona w publikacji: 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.* 2018 32(1): 166-174. Autorzy stwierdzili, że pomiary penetracji dokсорubicyny w różnych pozycjach i obejmujących różne narządy mogą wykazywać różne wartości współczynnika penetracji dla dokсорubicyny, a dane dotyczące dystrybucji zebrane w związku z modelami użytymi wcześniej mogą być mylące i wymagają nowych badań w celu określenia zakresu niejednorodności dystrybucji. W celu wykluczenia niejednorodności dystrybucji, wykonano peritoneografię scytygraficzną za pomocą radioaktywnego izotopu technetu ^{99m}Tc w postaci nadtechnecjanu podanego do jamy otrzewnowej podczas stosowania metody PIPAC. Badanie to wykonano w Laboratoriach Instytutu Inżynierii Procesów i Technologii Ochrony Środowiska, Uniwersytetu Technicznego w Dreźnie, Niemcy.

W podsumowaniu uważam, że przedłożone mi do oceny osiągnięcie naukowe w postaci cyklu publikacji autorstwa Veria Khosrawipour pt.: *Techniczna, aplikacyjna i biologiczna koncepcja dootrzewnowej chemioterapii podciśnieniowej aerozolem*, jest syntetycznym i spójnym omówieniem ważnego aktualnie i w przyszłości problemu naukowego i praktycznego, dowodzi talentu organizacyjnego, umiejętności harmonijnej współpracy w szeroko pojmowanym zespółach badawczych, znacznych umiejętności chirurgicznych oraz szerokiej wiedzy i znajomości tematu Autora. W publikacjach Kandydatowi udało się pokazać rozwój i praktyczne wdrożenie metody leczenia chorych na zaawansowane nowotwory przewodu pokarmowego. Osiągnięcie naukowe oparte jest na relatywnie bogatym materiale doświadczalnym, posiada istotne walory poznawcze, a publikacje w renomowanych czasopismach świadczą o ich wysokim poziomie oraz znaczącym wkładzie Autora w dorobku chirurgii onkologicznej w skali naszego kraju. Wartość wskaźnika oddziaływania za cykl publikacji uwzględnionych w osiągnięciu naukowym to $IF= 13,466$.

Ocena pozostałego dorobku naukowego oraz aktywności naukowej

Dr n. med. Veria Khosrawipour jest autorem i współautorem 11 artykułów w czasopismach naukowych. Tematyka tych prac jest bardzo zróżnicowana, aczkolwiek dotyczy zasadniczo tematyki chemioterapii dootrzewnowej. Główne zainteresowania naukowe Habilitanta dotyczą onkologicznych aspektów stosowania rodzaju chemioterapii dootrzewnowej, jak zostało opisane w publikacji: **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 AerosolChemotherapy (PIPAC) in a Post mortem Swine model. *Anticancer Res.* 2017 37(4): 1677-1680. Ciekawym zagadnieniem jest również analiza głębokości penetracji stosowanej chemioterapii: **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. Zamieszczone publikacje z pozostałego dorobku naukowego wskazują, że Habilitant posiada dużą wiedzę na temat metod chemioterapii dootrzewnowych.

Ocena działalności dydaktycznej oraz organizacyjnej

Działalność dydaktyczna Habilitanta jest typowa dla nauczyciela akademickiego. Posiada duże doświadczenie w zakresie współpracy międzynarodowej, gdyż poznał pracę w: Division of Pulmonary and Critical CareMedicine /Oddział Chorób Płuc i Intensywnej Terapii oraz University of Southern California (USC) Los Angeles County Hospital oraz NeurosciencesInstitute [*Instytut Neurobiologii Medycznej*] Klinika Neurochirurgii i Neuroradiologii Interwencyjnej, Szpital: CottageHospital Santa Barbara w Kalifornii. Kandydat jest członkiem kilku towarzystw, takich jak: Niemieckie Towarzystwo Chirurgiczne (DGS), Niemieckie Towarzystwo Chirurgii Ortopedyczno-Urazowej (DGOU), Niemieckie Stowarzyszenie do Walki z Rakiem (DKG), gdzie jest aktywnym członkiem grupy onkologii wisceralnej oraz jest członkiem Amerykańskiego Stowarzyszenia Nowotworów Złośliwych Powierzchni Otrzewnowej (ASPSD). Posiada również doświadczenie w zakresie nauczania akademickiego. W początkowym okresie w latach 2010-2013 prowadził wykłady w dziedzinie

chirurgii urazowej w ramach pracy w Klinice chirurgii urazowo-ortopedycznej dla studentów medycyny w ramach Szpitala Uniwersyteckiego w Ruhr-University Bochum. W latach 2014-2016 pracował jako wykładowca w zakresie szkolenia z chirurgii klinicznej dla studentów medycyny w Klinice Chirurgii Ogólnej i Specjalistycznej Chirurgii Wisceralnej Centrum Karcynomatozy Otrzewnej Marienhospital Herne, Szpital Uniwersytecki Ruhr-University Bochum. Od 2016 roku prowadzi wykłady dla studentów z dziedziny modeli zwierzęcych do badań eksperymentalnych oraz z zakresu przerzutów dootrzewnej.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Na podstawie oceny osiągnięcia naukowego w postaci cyklu publikacji Dr n. med. Veria Khosrawipour, pt.: „*Techniczna, aplikacyjna i biologiczna koncepcja dootrzewnowej chemioterapii podciśnieniowej aerozolem*” z uwzględnieniem całokształtu dorobku w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina – medycyna uznają osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne za znaczące i w pełni spełniające wszystkie zarówno formalne [Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1.09.2011r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz.U.Nr 196.poz.1165)], jak i zwyczajowe wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

Biorąc powyższe pod uwagę, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie Dr n. med. Veria Khosrawipour do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

dr hab. Jacek Zieliński, prof. nadzw. GUMed
specjalista chirurgii ogólnej
specjalista chirurgii onkologicznej
Nr ZUS 3476169

Jacek Zieliński

Dr hab. Jacek Zieliński