

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko:

Marcin Kos

2. Wykaz posiadanych dyplomów i stopni naukowych:

- 2.1 Dyplom lekarza; Wydział Lekarski Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; 1991.
- 2.2 Dyplom lekarza stomatologa; Oddział Stomatologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; 1993.
- 2.3 Dyplom specjalisty I stopnia w zakresie chirurgii dziecięcej; Urząd Wojewódzki we Wrocławiu; 1995.
- 2.4 Dyplom specjalisty II stopnia w zakresie chirurgii szczękowo-twarzowej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; 1999.
- 2.5 Stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy **„Białko morfotyczne kości – izolacja i badanie aktywności osteogennej”**; Rada Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; 2000.
Promotor: Prof. dr hab. n. med. Teresa Banaś.
Recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Lech Torliński; Dr hab. n. med. Feliks Ćwiro.
- 2.6 Prawo do wykonywania zawodu lekarza na terenie Niemieckiej Republiki Federalnej (Approbation als Arzt); Bezirksregierung Detmold; 2005.
- 2.7 Prawo do wykonywania zawodu lekarza dentystry na terenie Niemieckiej Republiki Federalnej (Approbation als Zahnarzt); Bezirksregierung Detmold; 2005.
- 2.8 Dyplom specjalisty w zakresie chirurgii szczękowo-twarzowej na terenie Niemieckiej Republiki Federalnej (Facharzt für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie); Ärztekammer Westfalen-Lippe, Münster; 2007.
- 2.9 Dyplom specjalizacji dodatkowej w zakresie zabiegów plastycznych i rekonstrukcyjnych (Zusatzbezeichnung Plastische Operationen); Ärztekammer Westfalen-Lippe, Münster, 2009.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu i przebiegu pracy zawodowej.

- 1991-1992 Lekarz stażysta; Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu.
- 1992-1995 Młodszy asystent; Oddział Chirurgii Dziecięcej; Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu.
- 1995-1999 Asystent; Oddział Chirurgii Dziecięcej; Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu. Jednocześnie staż specjalizacyjny z chirurgii szczękowo-twarzowej w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.
- 1999-2002 Starszy asystent- lekarz prowadzący przypadki z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej; Oddział Chirurgii Dziecięcej; Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu.
- 2002-2003 Staż kliniczny i naukowy. Klinika Chirurgii Dziecięcej Wyższej Szkoły Medycznej w Hannoverze (Klinik für Kinderchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover), Niemiecka Republika Federalna.
- 2003-2010 Asystent, a następnie Specjalista Chirurg Szczękowo-Twarzowy (Facharzt für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie); Oddział Chirurgii Szczękowo-Twarzowej (Abteilung für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie) Klinikum Minden, Niemiecka Republika Federalna.
- od 2010 Lekarz naczelny (Oberarzt); Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Operacji Plastycznych Uniwersytetu w Oldenburgu (Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und Plastische Operationen Medizinischer Campus Universität Oldenburg), Niemiecka Reublika Federalna.

Moje zainteresowanie chirurgią sięga IV roku studiów medycznych kiedy to zostałem członkiem koła naukowego przy Klinice Chirurgii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu funkcjonującego wtedy pod opieką znakomitego specjalisty i dydaktyka Pani Prof. Krystyny Sawicz-Birkowskiej. Oprócz pogłębiania wiedzy i umiejętności praktycznych młodzi adepci chirurgii mieli okazję zdobycia pierwszych doświadczeń w pracy naukowej. Z inspiracji Pani Profesor powstała praca pt. „Rozwój psychosomatyczny dzieci po skojarzonym leczeniu nowotworowym” wygłoszona

przeze mnie i wyróżniona na Konferencji Studenckich Kół Naukowych we Wrocławiu w 1990 roku. Po odbyciu stażu podyplomowego, rozpocząłem pracę na Oddziale Chirurgii Dziecięcej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu pod kierunkiem doskonałego chirurga dziecięcego i nieocenionego szefa Pana Dr Jana Klempousa. Nasz oddział liczył wtedy 120 łóżek rozmieszczonych na 3 piętrach budynku szpitala, z własnym 7-stanowiskowym oddziałem intensywnego nadzoru medycznego i zapewniał kompleksową opiekę dzieciom od 0 do 18 lat wymagającym leczenia zabiegowego, a młodym lekarzom umożliwiał zdobywanie doświadczenia i nabywania biegłości podczas uczestnictwa w szerokim spektrum operacji pod opieką starszych kolegów, z których każdy, oprócz chirurgii dziecięcej, był specjalistą w innej dyscyplinie: neurochirurgii, ortopedii, chirurgii plastycznej, urologii, torakochirurgii, chirurgii onkologicznej i innych. W 1995 r. na zaproszenie szwedzkiego oddziału organizacji „Odd Fellows” odbyłem 6 tygodniowy staż w Klinice Chirurgii Plastycznej i Centrum Leczenia Rozszczepów w Goeteborgu zapoznając się z tamtejszymi algorytmami leczenia wad rozszczepowych (Prof. Jan Lilja) i kraniosynostoz (Prof. Claus Lauritzen). Po uzyskaniu pierwszego stopnia specjalizacji z chirurgii dziecięcej, mając już ukończone studia stomatologiczne, zostałem oddelegowany do odbywania specjalizacji z chirurgii szczękowo - twarzowej w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Akademii Medycznej we Wrocławiu kierowanej przez Pana Prof. Feliksa Ćwiorę. Moim bezpośrednim nauczycielem i kierownikiem specjalizacji został znany w całym kraju chirurg Pan Dr Klaudiusz Łuczak. Specjalizacja pod jego kierownictwem zagwarantowała dogłębne poznanie tajników leczenia chirurgicznego schorzeń w obrębie twarzoczaszki. W miarę upływu czasu początkowa relacja mistrz-uczeń nabrała przyjacielskiego charakteru. Wspólnie z dr Łuczakiem nie tylko operowaliśmy pacjentów, ale także przeprowadziliśmy kilka projektów naukowych, które zaowocowały publikacjami w uznanych krajowych i zagranicznych czasopismach naukowych. Na bazie jednego z grantów powstała moja praca doktorska obroniona przed Radą Wydziału Lekarskiego AM we Wrocławiu w 2000 r. Jako specjalista chirurg szczękowo-twarzowy powróciłem do macierzystego oddziału, gdzie oprócz typowych dla chirurgii dziecięcej przypadków, zajmowałem się leczeniem schorzeń chirurgicznych w obrębie twarzoczaszki u dzieci utrzymując jednocześnie ścisły kontakt z Kliniką Chirurgii Szczękowej. W międzyczasie następcą

dr Klempousa na stanowisku ordynatora został Pan Dr hab. Jan Godziński, który doprowadził do dalszego rozwoju klinicznego i naukowego Oddziału Chirurgii Dziecięcej. W latach 2002-2003 uzyskałem stypendium z Niemiec i odbyłem staż naukowo-szkoleniowy w Klinice Chirurgii Dziecięcej Wyższej Szkoły Medycznej w Hannowerze kierowanej przez Prof. dr med. Benno Ure, ośrodka wiodącym w Europie pod względem stosowania technik małoinwazyjnych, endoskopowych i chirurgii robotowej u dzieci. Oprócz zdobywania doświadczenia klinicznego pobyt w Hannowerze był okresem intensywnej pracy naukowej nad modulacją odpowiedzi immunologicznej i zmianami w funkcjonowaniu komórek układu odpornościowego w warunkach insuflacji jamy otrzewnowej, bądź jamy opłucnowej, dwutlenkiem węgla pod zwiększonym ciśnieniem. Efektem tych działań były 3 publikacje naukowe w uznanych czasopismach specjalistycznych. Nawiązane podczas pobytu w Hannowerze znajomości miały poważny wpływ na przebieg mojej dalszej kariery zawodowej ponieważ przyjąłem propozycję pracy na Oddziale Chirurgii Szcękowo-Twarzowej Szpitala Klinicznego Wyższej Szkoły Medycznej w Hannowerze mieszczącego się w pobliskim mieście Minden. Oddziałem tym kierował Privatdozent dr med. Werner Engelke, jednocześnie pracownik naukowy i wykładowca Kliniki Chirurgii Szcękowo-Twarzowej Uniwersytetu w ZÜRICHU. W oddziale wykonywany był pełen zakres zabiegów z zakresu chirurgii szcękowo-twarzowej i plastycznej twarzy. Dr Engelke był znakomitym operatorem, w przeszłości najmłodszym asystentem i uczniem profesora Hugo Obwegesera, nie dziwi więc szczególnie wysoki poziom chirurgii ortognatycznej jaki prezentował ten oddział. Dr Engelke był również jednym z najlepszych specjalistów w Niemczech wykonujących zabiegi artroskopowe stawów skroniowo-żuchwowych. W Minden udało mi się znacznie poszerzyć katalog zabiegów z zakresu chirurgii onkologicznej, urazowej, ortognatycznej, stawów skroniowo-żuchwowych i implantologii. Jednocześnie publikowałem artykuły w prasie specjalistycznej oparte na materiale klinicznym. Powstały wtedy między innymi opracowania na temat: czynników rokowniczych w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej (współpraca międzynarodowa między Zakładem Patologii (kierownik: Privatdozent Udo Kellner) i Oddziałem Chirurgii Szcękowo-Twarzowej Klinikum Minden, a Zakładem Immunologii Nowotworów AM we Wrocławiu - Prof. Julia Bar), oceny wartości limfangiektomii nadgnykowej w leczeniu nowotworów w obrębie

twarzoczaszki, korzyści z zastosowania noża harmonicznego w czasie zabiegów onkologicznych, pourazowych rekonstrukcji oczodołów z zastosowaniem materiałów alloplastycznych, jak również pierwsze opracowania dotyczące patogenezy martwicy kości szczęk związanej z leczeniem bifosfonianami. Właściwie jedynym minusem w tym okresie był fakt, że polska specjalizacja z zakresu chirurgii szczękowej, do dziś zresztą, nie jest uznawana w Niemczech na zasadach ogólnych zawartych w dyrektywie Unii Europejskiej. Koniecznością było więc ponowne zdanie egzaminu specjalizacyjnego. Dwa lata później po przedstawieniu odpowiednio rozszerzonego katalogu zabiegów operacyjnych i ponownym egzaminie przed komisją Izby Lekarskiej Westfalen-Lippe w Münster uzyskałem nadspecjalizację z zakresu operacji plastycznych i rekonstrukcyjnych. Od kwietnia 2010 r. pracuję na stanowisku lekarza naczelnego (Oberarzt) w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Operacji Plastycznych Uniwersytetu w Oldenburgu kierowanej przez Privatdozenta dr med. dr med. stom. Lei Li. Moja praca, oprócz przeprowadzania zabiegów operacyjnych i wizyt lekarskich, polega na organizacji i kierowaniu pracą zespołu, planowaniu operacji, wyznaczaniu zadań asystentom i nadzorze nad ich wykonywaniem, prowadzeniu zajęć dla studentów, czuwaniu nad prawidłowym prowadzeniem dokumentacji medycznej, kontroli jakości świadczeń medycznych, itp. Klinika posiada 5 stanowiskowe ambulatorium i 27 łóżkowy oddział. Do tego należy dodać łóżka do dyspozycji na oddziale intensywnej terapii (zazwyczaj zajęte 2) i łóżka w klinice pediatrycznej (zazwyczaj zajęte 3-5). Działalność Kliniki obejmuje pełne spektrum zabiegów z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej i stomatologicznej, między innymi leczenie wad rozszczepowych i innych wad twarzoczaszki, operacje ablacyjne i rekonstrukcyjne z powodu nowotworów, traumatologię szczękowo-twarzową, operacje stawów skroniowo-żuchwowych łącznie z artroskopią, leczenie chorób gruczołów ślinowych, chirurgię plastyczną, implantologię, etc. Rocznie w 3 salach operacyjnych wykonuje się około 2000 zabiegów. Specjalnością Kliniki są operacje rekonstrukcyjne z użyciem płatów opartych na zespoleniach mikronaczyniowych. Takich operacji wykonywanych jest około 90 rocznie, z czego 20 % z nich to zabiegi rekonstrukcyjne na rzecz innych oddziałów: chirurgii, ortopedii, ginekologii, urologii, chirurgii dziecięcej, itd. Klinika prowadzi również intensywną działalność naukową i

zajęcia dydaktyczne dla studentów Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Oldenburgu, oraz studentów V roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Getyndze.

4. Osiągnięcie naukowe i jego omówienie.

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Czynniki ryzyka martwicy kości szczęk związanej ze stosowaniem bifosfonianów, ze szczególnym uwzględnieniem zwiększonej adhezji bakterii i tworzenia biofilmu na powierzchni hydroksyapatytu”.

4.2 Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 6 prac:

1. **Kos M, Kuebler JF, Łuczak K, Engelke W.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg* 2010; 38: 255-259. **IF 1,54; KBN/MNiSW 27,0**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy i metodyki badań, rekrutacji pacjentów, analizie i opracowaniu statystycznym wyników, napisaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 79%.

2. **Kos M, Brusco D, Kuebler JF, Engelke W.** Clinical comparison of patients with osteonecrosis of the jaws, with and without a history of bisphosphonates administration. *Int J Oral & Maxillofac Surg* 2010; 39: 1097–1102.

IF 1,302; KBN/MNiSW 27,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy i metodyki badań, rekrutacji pacjentów, analizie i opracowaniu statystycznym wyników, napisaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 79%.

3. **Kos M.** Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. *Arch Med Sci* 2014; 10: 117-123. **IF 1,89; KBN/MNiSW 25,0**

4. **Kos M.** Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. Arch Med Sci 2015; 11: 319-324. **IF 1,89; KBN/MNiSW 27,0**

5. **Kos M, Junka A, Smutnicka D, Bartoszewicz M, Kurzynowski T, Gluza K.** Pamidronate enhances bacterial adhesion to bone hydroxyapatite. Another puzzle in the pathology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? J Oral Maxillofac Surg 2013; 71:1010-16.* **IF 1,28; KBN/MNiSW 30,0**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, analizie i opracowaniu statystycznym wyników, napisaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

*Artykuł nominowany przez Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Szcękowo-Twarzowych (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) do Nagrody Laskina za jakość publikacji prac naukowych, jako jeden z 10 najlepszych artykułów opublikowanych w Journal of Oral and Maxillofacial Surgery w 2013 r.

6. **Kos M, Junka A, Smutnicka D, Szymczyk P, Gluza K, Bartoszewicz M.** Bisphosphonates enhance bacterial adhesion and biofilm formation on bone hydroxyapatite. J Craniomaxillofac Surg 2015 doi: 10.1016/j.jcms.2015.04.018 **IF 2,597; KBN/MNiSW 35,0**

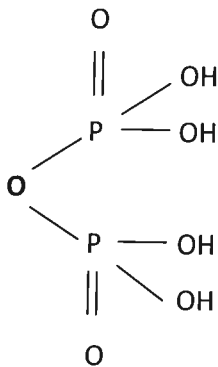
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, analizie i opracowaniu statystycznym wyników, napisaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

4.3 Omówienie prac będących podstawą osiągnięcia naukowego:

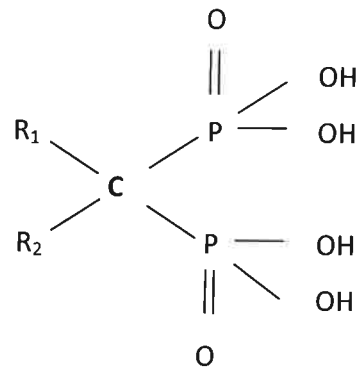
Bifosfoniany są analogami występujących w naturze pirofosforanów, w których strukturze chemicznej, w łańcuchu podstawowym, dokonano wymiany atomu tlenu na atom węgla, oraz dodano 2 łańcuchy boczne (R_1 , R_2) do centralnie położonego atomu węgla. Od budowy łańcucha R_1 zależna jest zdolność bifosfonianu do wiązania się z atomami wapnia w strukturze hydroksyapatytu kości, podczas gdy ze wzrostem złożoności grupy R_2 wzrasta zdolność leku do hamowania

resorpcji kostnej. Dlatego generacje bifosfonianów z rozbudowanym łańcuchem bocznym R_2 i posiadające dodatkowo atomy azotu (np. pamidronat, ibandronat, zoledronat) są zaliczane do najsilniejszych znanych leków antyresorpcyjnych.

struktura chemiczna
nieorganicznych pirofosforanów



struktura chemiczna
bifosfonianów



Bifosfoniany hamują resorpcję kości w wyniku kilku następujących po sobie procesów. Po podaniu leku następuje jego selektywne wiązanie się z hydroksyapatytem kości. Następnie w procesie fagocytozy fragmenty kości zawierające bifosfonian są wchłaniane przez komórki kościogubne. Bifosfoniany hamują aktywność osteoklastów poprzez zaburzanie niektórych szlaków metabolicznych, co w rezultacie prowadzi do degradacji struktury wewnętrznej komórek, oraz do ich śmierci lub biologicznej inaktywacji. Budowa chemiczna gwarantuje również oporność bifosfonianów na enzymy hydrolityczne, co zapewnia wydłużony, liczony w latach, czas pozostawania tych substancji w tkance kostnej.

Dzięki unikalnej zdolności do hamowania resorpcji kostnej bifosfoniany znalazły zastosowanie w leczeniu choroby Pageta, dysplazji włóknistej, osteoporozy i innych chorób metabolicznych kości. Stały się również częścią składową protokołów terapeutycznych w leczeniu nowotworów rozwijających się w kościach (szpiczak mnogi) lub przerzutujących do kości (raki piersi, prostaty, nerek, j. grubego, płuc). U pacjentów leczonych bifosfonianami stwierdzono: spowolnienie rozwoju przerzutów, spadek liczby patologicznych złamań, zmniejszenie się bólów kostnych i incydentów hyperkalcemii. W ortopedii bifosfoniany znajdują zastosowanie między innymi w poprawie stabilności protez stawowych.

Leczenie bifosfonianami, aczkolwiek efektywne, może być komplikowane poprzez wystąpienie efektów ubocznych. Niektóre z nich, stosunkowo niegroźne, znane były od początku ich stosowania. Do tej kategorii zalicza się: wzrost temperatury ciała po podaniu, wystąpienie objawów grypopodobnych, migotanie przedsionków, efekt nefrotoksyczny, czy podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego po podaniu doustnym.

Dopiero niedawno odkryto, że bifosfoniany mogą powodować również ciężkie i trudne do leczenia powikłanie w postaci martwicy kości szczęk, która zyskała w piśmiennictwie miano „bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws” (BRONJ). Liczba przypadków BRONJ leczonych w oddziałach chirurgii szczękowo-twarzowej w Europie wzrasta dramatycznie, jednakże epidemiologia, patogenezą i patofizjologia tego schorzenia nie są ciągle dostatecznie poznane i stanowią przedmiot badań szeregu naukowców na całym świecie, a efektywne metody leczenia, po części również ze względu na brak dokładnego zrozumienia istoty choroby, nie zostały do tej pory opracowane.

Powyższym zagadnieniom poświęcony jest cykl publikacji przedstawionych jako osiągnięcie naukowe. W wyniku przeprowadzonych badań udało się uściślić aspekty epidemiologiczne BRONJ i zidentyfikować czynniki ryzyka wystąpienia choroby, zarówno ze strony pacjenta, jak i te będące konsekwencją stosowanej terapii. Jednakże, najważniejszym, oryginalnym i unikatowym w skali światowej osiągnięciem było postawienie i udowodnienie hipotezy na modelu doświadczalnym *in vitro*, że obecność bifosfonianów w strukturze hydroksyapatytu, głównego materiału budulcowego kości, sprzyja zwiększeniu adhezji bakteryjnej i tworzeniu się biofilmu na jego powierzchni. Jednocześnie przy użyciu metod komputerowego molekularnego modelowania udało się odwzorować interakcje między jonami hydroksyapatytu, a cząsteczkami bifosfonianów i wyjaśnić mechanizmy odpowiedzialne za zwiększoną adhezję bakterii. Udowodnienie zwiększonego, spowodowanego obecnością bifosfonianów, powinowactwa bakterii do powierzchni hydroksyapatytu pozwala na zrozumienie kilku dotychczas niewyjaśnionych zjawisk patofizjologicznych w przebiegu BRONJ. Powszechnie akceptowana teoria powstawania tej choroby zakłada, że upośledzeniu funkcji osteoklastów towarzyszy zmniejszenie rekrutacji i aktywności osteoblastów na skutek zaburzenia sprzężenia

zwrotnego pomiędzy tymi dwoma typami komórek i utraty bodźców stymulujących odbudowę struktury kości, którymi w normalnych warunkach są cytokiny i produkty degradacji kolagenu. Tak więc zahamowanie funkcji komórek kościogubnych odzwierciedla się nie tylko w zmniejszonej resorpcji, ale także w spowolnieniu regeneracji tkanki kostnej, co prowadzi do zahamowania obrotu kostnego, zaburzenia struktury oraz „zestarczenia” się kości, zmniejszenia jej odporności na infekcje, a w konsekwencji do martwicy. Jednakże, pomimo że bifosfoniany deponowane są w całym szkielecie, nie wiadomo dlaczego do powstania BRONJ dochodzi wyłącznie w obrębie kości szczęk. Stan ten może pojawić się samoistnie, najczęściej jednak jest poprzedzony incydem powodującym odsłonięcie powierzchni kości lub zapaleniem przyzębia. Tę predylekcję można wyjaśnić zwiększoną zdolnością bakterii do adhezji i tworzenia biofilmu na odsłoniętej powierzchni kości otwierającej wrota infekcji bakteryjnej. Kości szczęk, w porównaniu z innymi częściami szkieletu, są szczególnie narażone na zakażenie z racji obecności penetrujących głęboko w strukturę kości korzeni zębów oraz ochrony tylko przez ciekłą warstwę błony śluzowej. Krucha fizjologiczna równowaga wystarczająca w normalnych warunkach do zabezpieczenia kości przed infekcją, może ulegać wychyleniu w kierunku promocji tego zjawiska przy zwiększonej zdolności adhezji bakterii do powierzchni kości w wyniku obecności bifosfonianów.

Ponadto bazując na wynikach przeprowadzonych badań można spodziewać się zwiększonej podatności na infekcje u pacjentów z implantami kostnymi, u których używano bifosfonianów jako środków polepszających stabilizację protez, lub u pacjentów z otwartymi złamaniami przyjmujących te leki. Pierwsze obserwacje ilustrujące tę tezę zostały już opublikowane w fachowych periodykach ortopedycznych (1. Howe TS, Ehrlich GD, Koh JS, Ng AC, Costerton W: A case of an atypical femoral fracture associated with bacterial biofilm--pathogen or bystander? *Osteoporos Int* 24:1765-6, 2013 Erratum in: *Osteoporos Int* Nov 24: 2897, 2013

2. Nelson CL, McLaren AC, McLaren SG, Johnson JW, Smeltzer MS: Is aseptic loosening truly aseptic? *Clin Orthop Relat Res* 437: 25-30, 2005). Nie bez znaczenia jest również wartość wyników pracy w trwającej dyskusji nad bezpieczeństwem stosowania implantów dentystycznych u pacjentów przyjmujących bifosfoniany, bowiem ilość osób zażywających te leki z powodów onkologicznych lub osteoporozy

jest na świecie coraz większa. Przedstawione rezultaty stanowią także naukowe uzasadnienie dla wcześniejszych empirycznych obserwacji stwierdzających, że poprawa wyników leczenia BRONJ może być osiągnięta przez zastosowanie przedłużonej antybiotykoterapii okołoperacyjnej. Dają również podstawę do zastosowania alternatywnej dla stosowanej obecnie mechanicznej, np. enzymatycznej, metody niszczenia biofilmu bakteryjnego w leczeniu BRONJ.

Ad 1. **Kos M**, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg* 2010; 38: 255-259.

Z powodu początkowo bardzo skąpych danych kliniczno-patologicznych dotyczących martwicy kości szczęk związanej ze stosowaniem bifosfonianów w pierwszym rzędzie zajęto się charakterystyką pacjentów z BRONJ. Celem pracy było wyodrębnienie cech, które mogłyby charakteryzować tę jednostkę chorobową w aspekcie epidemiologicznym, patofizjologicznym i klinicznym. Materiał do tej analizy stanowiły dane 34 osób przyjmujących dożylnie bifosfoniany (pamidronat, ibandronat, zoledronat) z powodu szpiczka mnogiego (18 pts), raka piersi (7 pts), raka prostaty (5 pts), oraz leczonych doustnie preparatami bifosfonianów z powodu osteoporozy (4 pts), hospitalizowanych w Oddziale Chirurgii Szczękowo-Twarzowej kliniki w Minden w latach 2004-2008, u których wystąpiły objawy martwicy kości szczęk. W owym czasie była to dość duża grupa pacjentów leczonych w jednym ośrodku, porównywalna z liczbą przypadków analizowanych przez innych badaczy w piśmiennictwie światowym. Określono średni wiek pacjentów, oraz stosunek ilości osób płci męskiej i żeńskiej. Zwrócono uwagę, że oba te parametry nie mogą samodzielnie charakteryzować BRONJ, ze względu na wyraźną preferencję wieku i płci w odniesieniu do choroby podstawowej. Zaobserwowano jedynie częstsze występowanie BRONJ u kobiet wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Potwierdzenie tego zjawiska w obszerniejszych badaniach populacyjnych mogłoby być interesujące dla dalszych badań nad patofizjologią BRONJ, bowiem szpiczak mnogi występuje statystycznie częściej u mężczyzn. Stwierdzono, że wystąpienie objawów BRONJ najczęściej poprzedzały ekstrakcje zębów lub inne interwencje chirurgiczne z czasową ekspozycją powierzchni kości, urazy twarzowo-szczękowe,

ewentualnie zranienia śluzówki spowodowane źle dopasowanymi uzupełnieniami protetycznymi. Tylko u 3/34 pacjentów nie udało się zidentyfikować czynnika sprawczego. Czas pomiędzy rozpoczęciem terapii bifosfonianami, a wystąpieniem objawów osteonekrozy wahał się między 40,4 miesiącami dla pamidronatu, a 36,5 miesiącami dla silniej działających ibandronatu i zoledronatu. W obrazie klinicznym dominowały szare obszary pozbawionej pokrycia śluzówkowego, zdewitalizowanej kości o nieregularnych, postrzępionych brzegach, ostrych krawędziach i szorstkiej powierzchni. Zmiany najczęściej lokalizowały się w okolicy trzonowców żuchwy (22pts), następnie trzonowców szczęki (11pts), przedtrzonowców i siekaczy żuchwy (4pts), oraz zębów przednich szczęki (1 pt). U 4 pacjentów występowały mnogie ogniska martwicy. Nie zaobserwowano patognomonicznych cech w obrazie radiologicznym. W badaniach histologicznych również stwierdzano obraz typowy dla martwicy i zapalenia kości.

Najciekawsze było jednak to, że aż u 18 pacjentów (53%) w obrazie mikroskopowym zidentyfikowano obecność licznych kolonii promieniowców. Tak bogata kolonizacja powierzchni kości bakteriami nieposiadającymi własnych enzymów proteolitycznych wzbudziła podejrzenie, że powinny im towarzyszyć bardziej inwazyjne szczepy patogenów. W istocie, po dokładniejszym przyjrzeniu się preparatom stwierdzano obecność licznych towarzyszących kolonii ziarniaków Gram-dodatnich. Pojawiło się więc przypuszczenie, że wysycenie tkanki kostnej bifosfonianami może sprzyjać kolonizacji szczepami bakteryjnymi, nasilać zapalenie kości i w rezultacie negatywnie wpływać na przebieg BRONJ. Hipoteza ta stała się przyczynkiem do prowadzenia dalszych badań nad tym problemem.

Ad 2. **Kos M**, Brusco D, Kuebler JF, Engelke W. Clinical comparison of patients with osteonecrosis of the jaws, with and without a history of bisphosphonates administration. *Int J Oral & Maxillofac Surg* 2010; 39: 1097–1102.

W pracy tej porównano 2 grupy pacjentów z objawami przewlekłego zapalenia kości szczęk i występowaniem obszarów rozległej martwicy, z których tylko jedna poddana była wcześniej leczeniu bifosfonianami, operowanych w Oddziale Chirurgii Szczękowej Klinikum Minden w latach 2003-2006. W dalszym ciągu celem badań

było wyodrębnienie ewentualnych cech charakterystycznych dla BRONJ. Obydwie grupy były jednorodne, co potwierdzono testami statystycznymi, pod względem wieku, płci, przeszłości chorobowej, lokalizacji zmian i zastosowanej metody leczenia. Podobne były również efekty leczenia. Potwierdzono natomiast statystycznie istotną różnicę (negatywny test Fischera, $p=0,021$) w kolonizacji kości przez szczepy *Actinomyces*, między pacjentami przyjmującymi bifosfoniany (61%), a grupą kontrolną (18%).

Stale rosnąca liczba przypadków BRONJ, potrzeba lepszej opieki nad pacjentami i konieczność uzyskania większej liczby danych dla wyjaśnienia patofizjologii BRONJ były impulsem do nawiązania ścisłej współpracy między Oddziałem Chirurgii Szczękowej, a Oddziałem Hematologii i Chorób Rozrostowych Klinikum Minden. Dzięki mojej inicjatywie, popartej działaniami obu kierowników klinik, wszyscy pacjenci onkologiczni mający w perspektywie leczenie bifosfonianami byli na wstępie, oraz później w regularnych odstępach czasu, kontrolowani przeze mnie w ambulatorium chirurgii szczękowej. Zebrane dane stały się podstawą do 2 dalszych publikacji na temat BRONJ.

Ad 3. **Kos M.** Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. Arch Med Sci 2014; 10: 117-123.

Celem pracy było ustalenie związku pomiędzy stanem higieny jamy ustnej, zaawansowaniem próchnicy i chorób przyzębia, a występowaniem BRONJ. Badanie obejmowało 81 osób, którym podawano bifosfoniany w przebiegu leczenia onkologicznego. Dwudziestu dziewięciu pacjentów z objawami martwicy kości szczęk porównano z 52 osobami nie wykazującymi symptomów choroby za pomocą następujących parametrów: uproszczonego wskaźnika higieny jamy ustnej - Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S), wskaźnika PUW - Decay, Missing, Filled Teeth (DMFT), wskaźnika periodontologicznego potrzeb leczniczych - Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN), wskaźnika rezydualnej kości przyzębia - Residual Periodontal Bone (RPB). Hipoteza zerowa zakładała brak różnic między badanymi grupami w zakresie wyżej wymienionych parametrów.

Udowodniono jednak statystycznie gorszy stan higieny jamy ustnej, wyższą frekwencję próchnicy i bardziej zaawansowaną chorobę przyzębia u pacjentów z BRONJ. Posiadali oni również statystycznie większe zaniki w obrębie kości przyzębia. W konkluzji stwierdzono, że zły stan higieny jamy ustnej, wysoka frekwencja próchnicy i choroby przyzębia stanowią czynniki ryzyka wystąpienia BRONJ u pacjentów poddanych terapii bifosfonianami. Wskazano na konieczność poprawy wyżej wymienionych wskaźników przed przystąpieniem do leczenia bifosfonianami. W wyniku przeprowadzonych badań wzrosła znacznie świadomość internistów i hemato-onkologów w zakresie zwracania uwagi na stan zdrowia jamy ustnej u pacjentów przyjmowanych do leczenia.

Ad 4. **Kos M.** Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. Arch Med Sci 2015; 11: 319-324.

Dane dotyczące częstości występowania i czynników ryzyka BRONJ są bardzo skąpe i nieprecyzyjne. Wynika to z faktu, iż opublikowano tylko kilka doniesień w oparciu o własne badania na dużych grupach pacjentów. Większość sprawozdań opiera się na metaanalizie publikowanych przypadków, ewentualnie badaniach korespondencyjnych. Taka metodyka z natury obarczona jest dużym błędem ze względu na niejednorodność analizowanych grup pacjentów, często brak kompletnych danych do porównań, oraz brak możliwości weryfikacji uzyskanych informacji. Dużą zaletą omawianej tutaj pracy jest analiza oparta na dokładnie zdefiniowanej populacji pacjentów onkologicznych leczonych w jednym ośrodku, w określonym czasie, monitorowanych przez jednego badacza, co znacznie zmniejszyło prawdopodobieństwo zebrania wprowadzających w błąd danych. Celem pracy było ustalenie częstości występowania BRONJ i określenie czynników ryzyka pojawienia się tej choroby. Badanie oparto na 197 pacjentach onkologicznych leczonych w Klinice w Minden w latach 2005-2010, u których podawanie bifosfonianów było częścią protokołu terapeutycznego. Analizie poddano: wiek i płeć pacjentów, rodzaj i czas trwania choroby podstawowej, dawkę i rodzaj podawanych bifosfonianów, oraz liczbę wykrytych przypadków BRONJ. Na tej podstawie wyliczono chorobowość i prawdopodobieństwo pojawienia się tej choroby. Czynniki ryzyka wystąpienia BRONJ szacowano za pomocą jedno- i wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej

z wyliczeniem 95% przedziałów ufności i ryzyka względnego. Całkowita chorobowość martwicy kości szczek związanej ze stosowaniem bifosfonianów u pacjentów onkologicznych wyniosła 9,64% i dotyczyła pacjentów cierpiących na szpiczaka mnogiego w 10,71%, raka piersi w 9,68%, innych nowotworów w 6,67%. Ryzyko wystąpienia BRONJ wynosiło w badanej populacji 1 na 28 chorych otrzymujących bifosfoniany w ciągu roku leczenia. Modelowanie za pomocą wieloczynnikowej analizy regresji wykazało, że wiek pacjenta, rodzaj bifosfonianu i ilość podanych dawek są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia osteonekrozy. Ryzyko to zwiększało się o 1,0427 raza z każdym rokiem życia pacjenta i o 1,0172 raza z każdą podaną dawką bifosfonianu. Jeśli chodzi o rodzaj bifosfonianu, to ryzyko względne wystąpienia BRONJ podczas leczenia zoledronatem było 5 razy wyższe niż przy terapii pamidronatem bądź inbandronatem. Co ważne dla chirurgów szczękowo-twarzowych, ryzyko względne wystąpienia BRONJ zwiększało się aż 40 - krotnie w obliczu stwierdzenia interwencji chirurgicznej w obrębie jamy ustnej.

Ad 5. **Kos M**, Junka A, Smutnicka D, Bartoszewicz M, Kurzynowski T, Gluza K. Pamidronate enhances bacterial adhesion to bone hydroxyapatite. Another puzzle in the pathology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71:1010-16.

Powyższy artykuł powstał w wyniku międzynarodowej kooperacji pomiędzy Kliniką Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Operacji Plastycznych Uniwersytetu w Oldenburgu, a Zakładem Mikrobiologii AM we Wrocławiu, oraz jednostkami naukowymi Politechniki Wrocławskiej. Impuls do napisania tej pracy stanowiły wyżej opisane rezultaty obserwacji klinicznych dotyczących zwiększonej kolonizacji powierzchni kości przez szczepy bakteryjne w obecności bifosfonianów. Celem badania było porównanie adhezji i tworzenia kolonii przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne na dyskach hydroksyapatytowych wysyconych jednym z częściej stosowanych klinicznie bifosfonianów - pamidronatem, w stosunku do hodowli na czystym hydroksyapatycie. Dla celów eksperymentu użyto 24 szczepów *Staphylococcus aureus* i 24 szczepów *Pseudomonas aeruginosa* wyizolowanych z zakażeń ortopedycznych, będących częścią kolekcji Zakładu Mikrobiologii AM we Wrocławiu, oraz po jednym szczepie wzorcowym obydwu gatunków. Naniesione na

standardowe dyski bakterie były hodowane przez określony czas, a następnie nieadherujące komórki usuwano poprzez płukanie i odwirowywanie. Tworzenie się biofilmu potwierdzano badaniami w 3D mikroskopie konfokalnym i skanningowym mikroskopie elektronowym. Średnie liczby wytworzonych kolonii bakteryjnych w obydwu badanych grupach były porównywane przy użyciu testu sum rang Mann'a-Whitney'a. Dodatkowo dla zobrazowania interakcji elektrostatycznych między atomami hydroksyapatytu, a cząsteczkami pamidronatu zastosowano komputerowe modelowanie molekularne metodą Hartree-Fock'a. W wyniku eksperymentu wykazano że szczepy *Staphylococcus aureus* tworzyły około 7-krotnie więcej kolonii na powierzchni hydroksyapatytu wysyconego pamidronatem, w porównaniu z hodowlą na czystym dysku hydroksyapatytowym. Dla *Pseudomonas aeruginosa* wartości te były ok. 3 razy wyższe w odniesieniu do dysków kontrolnych. Mechanizmy odpowiedzialne za zwiększoną adhezję bakterii do hydroksyapatytu wysyconego bifosfonianem nie były dotąd znane. Szerokie spektrum drobnoustrojów wykazujących tę cechę sugerowało raczej niespecyficzny, niż ograniczony do jednego gatunku lub rodziny mechanizm działania. Modelowanie molekularne wykazało, że atomy tlenu grup fosforowych pamidronatu są w stanie tworzyć silne wiązania elektrostatyczne z jonami wapnia na powierzchni hydroksyapatytu. Średnią odległość między tak oddziałującą parą atomów wyliczono na ~ 2,38 Å. Natomiast łańcuch boczny pamidronatu zawierający reaktywne grupy aminowe NH₃⁺, jest w stanie tworzyć 2 dodatkowe wiązania elektrostatyczne między atomami tlenu hydroksyapatytu, a jonami wodoru z grupy aminowej. Długości tych wiązań wynosiły ~ 1,85 Å, a ich kąty nachylenia do grup fosfonianowych ~142.4° i ~137.7°. Dodatkowo reaktywne grupy aminowe pamidronatu są w stanie przyciągać bakterie w wyniku bezpośrednich oddziaływań elektrostatycznych. Obydwa opisane efekty prawdopodobnie faworyzują przybliżanie się komórek drobnoustrojów do powierzchni hydroksyapatytu i w konsekwencji ułatwiają im wiązanie się z nią za pomocą typowych adhezyn bakteryjnych.

Ad. 6 Kos M, Junka A, Smutnicka D, Szymczyk P, Gluza K, Bartoszewicz M. Bisphosphonates enhance bacterial adhesion and biofilm formation on bone hydroxyapatite. J Craniomaxillofac Surg 10.1016/j.jcms.2015.04.018

Praca ta jest rozwinięciem poprzedniego artykułu i miała na celu wykazanie, że promocja adhezji bakteryjnej i tworzenia biofilmu na powierzchni hydroksyapatytu dotyczy nie tylko pamidronatu ale jest charakterystyczna również dla innych generacji bifosfonianów, zarówno tych posiadających jak i tych bez atomów azotu w strukturze łańcuchów bocznych. Hodowle bakterii, oprócz jak poprzednio w warunkach statycznych, prowadzono dodatkowo w warunkach przepływowych, które jeszcze bardziej uwypuklają rolę adhezji bakteryjnej w procesie tworzenia się biofilmu. Poza tym w pracy tej zastosowano zmodyfikowaną technikę analizy molekularnej z wykorzystaniem teorii analizy gęstości funkcjonalnej (Density Functional Theory Method). Do badania wybrano clodronate - bifosfonian nie posiadający azotu w grupie bocznej R₂, testowany uprzednio pamidronat, oraz jeden z najsilniej działających bifosfonianów – zoledronat. Dla celów eksperymentu użyto szczepów wzorcowych: *Streptococcus mutans* 25175, *Staphylococcus aureus* 6538 i *Pseudomonas aeruginosa* 14454. Zastosowana metodyka badania była podobna jak w poprzedniej pracy. W efekcie, na wszystkich krążkach wysyconych bifosfonianami tworzyło się więcej kolonii bakteryjnych, niezależnie od gatunku drobnoustroju. Ponadto w większości przypadków stwierdzano silniejszą adhezję bakterii w obecności pamidronatu w porównaniu z dwoma pozostałymi bifosfonianami. Wyjaśnienie powyższych fenomenów umożliwiła znowu komputerowa analiza molekularna. Wykazano, że clodronat i zoledronat, podobnie jak opisywany poprzednio pamidronat, są w stanie tworzyć silne wiązania elektrostatyczne z powierzchnią hydroksyapatytu. Dystans pomiędzy atomami tlenu ich grup fosfonianowych, a jonami wapnia na powierzchni hydroksyapatytu był porównywalny jak w przypadku pamidronatu i wynosił ~ 2,4 Å. Tłumaczy to dlaczego wzrasta adhezja bakterii w obecności bisfosfonianu. Natomiast atomy chloru w bocznym łańcuchu R₂ clodronatu i pierścień imidazolowy zoledronatu były usytuowane w strukturze przestrzennej zbyt daleko aby wywołać jakiegokolwiek znaczące dodatkowe interakcje z powierzchnią hydroksyapatytu. Ponadto grupa imidazolowa zoledronatu posiadająca w swej strukturze atom azotu z wolną parą elektronów była w stanie wręcz odpychać ujemnie naładowane jony tlenu na powierzchni hydroksyapatytu. Tłumaczy to dlaczego to pamidronat w największym stopniu promował adhezję bakterii w przebiegu eksperymentu.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

5.1 Analiza bibliometryczna dorobku naukowego sporządzona przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w dniu 2.06.2015.

Autor 15 oryginalnych artykułów opublikowanych w czasopismach z listy JCR, z czego w 13 pracach jako pierwszy lub drugi autor.

Autor 13 publikacji w czasopismach recenzowanych nieposiadających IF, z czego w 11 jako pierwszy lub drugi autor, włączając w to 4 prace pogładowe, 2 opisy przypadków, 1 rozdział w podręczniku międzynarodowym.

Sumaryczny IF: **21,925**; Liczba punktów KBN/ MNiSW: **362**

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science, bez autocytowań: **145**

Indeks Hirscha według bazy Web of Science: **8**

5.2 Omówienie głównych kierunków badawczych

5.2.1 Modulacja odpowiedzi immunologicznej w warunkach operacji laparoskopowych.

Chirurgia małoinwazyjna stała się standardem w wielu przypadkach leczenia zabiegowego dzieci i dorosłych. Niesie ona za sobą wiele korzyści jak np. zmniejszenie traumatyzacji tkanek, dolegliwości bólowych, zrostów poperacyjnych i umożliwia wcześniejszy powrót do normalnej aktywności. Powoduje jednak też, że stajemy w obliczu nowych, niespotykanych w chirurgii tradycyjnej zjawisk jak wpływ zwiększonego ciśnienia, czy powszechnie używanego do insuflacji dwutlenku węgla (CO₂) na fizjologię organizmu w czasie i po operacji. Odma otrzewnowa z użyciem CO₂ może spowodować wiele zaburzeń w środowisku wewnętrznym, jak niedotlenienie i kwasica, może też skutkować daleko idącymi zmianami w funkcjonowaniu szeregu komórek, w szczególności komórek odpornościowych: makrofagów i granulocytów wielojądrzastych, które są odpowiedzialne za kształtowanie się odpowiedzi immunologicznej w okresie okołoperacyjnym. Podczas pierwszych kilku godzin po wnikięciu bakterii do organizmu obserwuje się masyną aktywację komórek odpowiedzi immunologicznej w zakresie fagocytozy, opsonizacji, produkcji wolnych rodników, enzymów proteolitycznych, stymulacji produkcji przeciwciał, itd. Zaburzenie którejkolwiek z tych funkcji może spowodować

zwiększoną podatność na infekcję, rozsiew komórek nowotworowych, niekontrolowane reakcje autoimmunologiczne, etc. Dlatego sposób zachowania się komórek odpornościowych w warunkach laparoskopowych może mieć decydujący wpływ na wynik leczenia chirurgicznego pacjentów. Zjawiska te były przedmiotem moich badań, których wyniki przedstawione zostały w 3 publikacjach:

Kos M, Kuebler J F, Jesch NK, Vieten G, Bax NM, van der Zee DC, Busche R, Ure BM. Carbon dioxide differentially affects the cytokine release of macrophage subpopulations exclusively via alteration of extracellular pH. *Surg Endosc* 2006, 4, 570-6.

Kuebler JF, **Kos M**, Jesch NK, Metzelder ML, van der Zee DC, Bax KM, Vieten G, Ure BM. Carbon dioxide suppresses macrophage superoxide anion production independent of extracellular pH and mitochondrial activity. *J Pediatr Surg* 2007, 42, 244-8.

Shimotakahara A, Kuebler JF, Vieten G, **Kos M**, Metzelder ML, Ure BM. Carbon dioxide directly suppresses spontaneous migration, chemotaxis, and free radical production of human neutrophils. *Surg Endosc* 2008, 22, 1813-7.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że:

1. Spadek zewnątrzkomórkowego pH w przebiegu inkubacji subpopulacji makrofagów w środowisku bogatym w CO₂ *in vitro* ma wpływ na ilość uwalnianej Interleukiny- 6, jednego z głównych mediatorów stanu zapalnego. W powyższych warunkach zarówno zapewnienie dopływu tlenu, jak i utrzymywanie stałej wartości wewnątrzkomórkowego pH nie zmieniało poziomu produkcji tej cytokiny. W związku z tym zewnątrzkomórkowy spadek pH może być uważany za główną przyczynę opisywanych zmian.
2. Hodowla subpopulacji makrofagów w środowisku bogatym w CO₂ powoduje krótkotrwały i w pełni odwracalny spadek produkcji wolnych rodników tlenowych.
3. Inkubacja w środowisku bogatym w CO₂ bezpośrednio, także przy dostępie tlenu, i odwracalnie hamuje migrację, chemotaksję i produkcję wolnych rodników tlenowych w warunkach hodowli ludzkich granulocytów *in vitro*.

Przedstawione powyżej informacje są elementami teorii wyjaśniającej korzystne efekty stosowania metod małoinwazyjnych w chirurgii, ale wskazują też na zwiększone ryzyko infekcji lub rozsiewu komórek nowotworowych u pacjentów poddanych zabiegom laparoskopowym. Wyjaśnienie tych kwestii wymaga dalszych kompleksowych badań.

5.2.2 Ocena czynników ryzyka i wyników leczenia u pacjentów z nowotworami zlokalizowanymi w obrębie twarzoczaszki.

Zagadnienia onkologiczne tradycyjnie znajdują się w obszarze zainteresowań chirurgów szczękowo-twarzowych i pozostają ważną częścią ich działalności. Szczególnie interesujące jest określenie czynników, które należałoby mieć na uwadze podczas planowania i prowadzenia leczenia nowotworów. W pracy „Kos M, Łuczak K, Brusco D, Engelke W. Impact of tumour characteristic and treatment modality on the local recurrence and the survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Pol (Polish Journal of Otolaryngology)* 2008, 62, 6, 722-726” podkreślono szczególną istotność radykalnego wycięcia zmiany nowotworowej, który to parametr okazał się być jedynym niezależnym czynnikiem rokowniczym przeżycia i wyleczalności w przeprowadzonej analizie. Cecha ta uzyskała istotność statystyczną nawet w relatywnie niewielkiej grupie pacjentów z rakami jamy ustnej, w przeciwieństwie do innych potencjalnych czynników ryzyka, jak stopień zaawansowania TNM, lokalizacja guza, czy stopień jego zróżnicowania histologicznego. W pracy tej podkreślono też znaczenie leczenia skojarzonego w terapii onkologicznej. Pacjenci poddani pooperacyjnej radioterapii, potencjalnie bardziej zagrożeni nawrotem, uzyskali dłuższe okresy remisji i przeżycia, niż ci u których tej terapii z różnych względów zaniechano.

Nadzieję na dokładniejsze oszacowanie ryzyka i zaproponowanie indywidualnie dopasowanego leczenia budzi diagnostyka guzów na poziomie molekularnym. W pracy „Bar J, Kos M, Jeleń M, Noga L, Engelke W, Kellner U. Comparison of MMP-2, MMP-9, KAI1 expression in oral squamous cell carcinomas and in adjacent marginal tissue. *Virchows Arch* 2010, 457, 281” analizowano rolę metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9, oraz białka KI1 jako markerów agresywności raków płaskonabłonkowych jamy ustnej. Zaobserwowano odwrotną korelację między ekspresją MMP-2, a ekspresją proteiny KI1 w tkance guza. Niska ekspresja KI1 i wysoka ekspresja MMP-2 pojawiały się w zaawansowanych guzach o wysokim stopniu złośliwości histologicznej. Natomiast

akumulacja MMP-2 i MMP-9 w tkance otaczającej nowotwór może świadczyć o zagrożeniu lokalną inwazją guza.

W dążeniu do uzyskania radykalności chirurgicznej nie należy zapominać o maksymalnym łagodzeniu skutków ubocznych prowadzonej terapii. Obecność przerzutów raka jamy ustnej do węzłów chłonnych szyi jest ważnym czynnikiem prognostycznym. Dlatego kontrola rozprzestrzeniania się choroby drogą limfatyczną jest jednym ze strategicznych punktów leczenia. Zakres resekcji w obrębie układu chłonnego, oraz konieczność stosowania uzupełniającej radioterapii podlegają wciąż dyskusji w świetle potrzeby pogodzenia optymalnej radykalności onkologicznej z minimalizacją skutków ubocznych. Problem ten został podjęty w pracy „Kos M, Łuczak K. Efficacy of the supraomohyoid neck dissection in the control of the lymphatic metastases of oral squamous cell carcinoma. Dent Med Probl 2008, 45, 13-20”, w wyniku której wykazano, że limfangiektomia nadgnykowa, wsparta w uzasadnionych przypadkach radioterapią, stanowi bezpieczną, efektywną i nie okaleczającą opcję terapeutyczną dla pacjentów z rakiem jamy ustnej. Dalsze ograniczenie skutków ubocznych może przynieść zastosowanie nowoczesnej techniki operacyjnej. Zagadnieniu temu poświęcona jest publikacja „Kos M, Engelke W. Advantages of a new technique of the neck dissection using an ultrasonic scalpel. J Craniomaxillofac Surg 2007, 35, 10-14”. Użycie noża harmonicznego podczas przeprowadzania limfangiektomii szyjnej pozwoliło na skrócenie czasu operacji, zmniejszenie utraty krwi podczas zabiegu, oraz poprawę gojenia się ran pooperacyjnych w porównaniu z techniką tradycyjną.

Poprawę radykalności leczenia chirurgicznego i zmniejszenie jego niepożądanych następstw umożliwia zastosowanie technik rekonstrukcyjnych z użyciem wolnych płatów tkankowych opartych na zespoleniach mikronaczyniowych. Tym zagadnieniom poświęcone było klikanaście prezentacji przedstawionych w trakcie zjazdów i kongresów naukowych wyliczonych poniżej.

5.2.3 Zastosowanie bifosfonianów w leczeniu dysplazji włóknistej kości.

Dysplazja włóknista jest rzadką, przewlekłą chorobą układu kostnego charakteryzującą się obecnością jednego lub wielu obszarów, gdzie zdrowa kość jest zastąpiona przez tkankę włóknistą lub niedojrzałą tkankę kostną, co może powodować

zaburzony wzrost, łamliwość lub zniekształcenie zajętych organów. Barięą dla rozprzestrzeniania się dysplazji włóknistej sę stawy, jednakże kości czaszki nie sę nimi rozdzielone, co sprawia że choroba ta może zajmować rozległe obszary w obrębie twarzoczaszki i w krytycznych warunkach stanowić zagrożenie dla funkcjonowania CUN bądź organów zmysłów, powodować utratę wzroku, słuchu, porażenia nerwów czaszkowych, niedrożność dróg oddechowych, czy zaburzenia rozwierania szczęk. Zmieniona tkanka łatwo ulega infekcjom, jej obecność jest też powodem występowania silnych dolegliwości bólowych. Przyczynę choroby jest somatyczna mutacja genu stymulującego wiązanie nukleotydów guanininowych w podjednostce α w strukturze tzw. białka Gs-alfa. Jeśli mutacja genu produkującego białko Gs-alfa wystąpi na wczesnym etapie rozwoju chorobie mogą ulegać również inne rodzaje tkanek. Głównie dotyczy to gruczołów wydzielania wewnętrznego i komórek barwnikowych skóry prowadząc do wystąpienia zespołu McCune`a-Albrighta. Dysplazja włóknista postępuje od urodzenia do czasu zakończenia wzrostu, jednak w części przypadków nigdy nie ulega zahamowaniu. Dominuje leczenie chirurgiczne, które niestety, zwłaszcza w lokalizacji czaszkowo-twarzowej, często jest leczeniem okaleczającym, związanym z utratą zębów, fragmentów szczęk i kości twarzy, ubytkami kości czaszki, etc. Trudno jest zaakceptować traumę jaką przeżywają osoby bardzo młode lub wręcz dzieci zmuszone poddać się podobnym zabiegom. Wyżej wymienione powody były inspiracją do poszukiwania alternatywnych metod postępowania. Jaki jedyni w Polsce i jako jedni z pierwszych w Europie przeprowadziliśmy prospektywną analizę wyników leczenia dysplazji włóknistej kości przy użyciu bifosfonianów – konkretnie poprzez 3 krotne, dożylnie, w odstępach 6 mc. podawanie pamidronatu w dawce 1 mg/kg masy ciała. Wyniki badań pilotażowych zostały obublikowane w artykule „Kos M, Łuczak K, Godziński J, Klempous J. Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. J Craniomaxillofac Surgery 2004, 1, 10-15”. Podany schemat leczenia był proponowany pacjentom cierpiącym z powodu bólów, guzowatych deformacji twarzy, progresji utraty słuchu i zagrożenia uciskiem nerwu wzrokowego przez gwałtownie postępującą chorobę. Ustąpienie uciążliwych dolegliwości bólowych następowało w krótkim czasie po podaniu pierwszej dawki leku. Inwolucję zmian uzyskano w połowie przypadków, u reszty pacjentów zaobserwowano zahamowanie postępu choroby. Nie zanotowano powikłań w postaci martwicy kości szczęk, prawdopodobnie na skutek relatywnie niskiej dawki sumarycznej pamidronianu.

Mała liczba leczonych pacjentów nie pozwoliła na wyciągnięcie statystycznie istotnych wniosków, jednak wydaje się że leczenie preparatami bifosfonianów może stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów z dysplazją włóknistą kości twarzoczaszki, również w perspektywie blokady metabolicznej choroby połączonej z ograniczonymi, nieokaleczającymi zabiegami chirurgicznymi.

5.2.4 Traumatologia szczękowo-twarzowa.

W zakresie traumatologii subiektywnie dużą wartość posiadają publikacje na temat złamań środkowego piętra twarzoczaszki i oczodołów. W artykule „**Kos M**, Łuczak K, Godziński J, Rąpała M, Klempous J. Midfacial fractures in children. *European Journal of Paediatric Surgery* 2002; 12, 4, 262-267” zaprezentowano na dużym materiale klinicznym wyniki leczenia tego typu złamań u dzieci. Zaproponowano europejskim chirurgom dziecięcym algorytm postępowania w przypadkach złamań środkowego piętra czaszki twarzowej u dzieci, oraz przedstawiono polską klasyfikację tych złamań opartą na podziale prof. Wanyury.

Złamania oczodołów są jednymi z najczęstszych następstw urazów w obrębie środkowego i górnego piętra twarzoczaszki. Nie leczone mogą spowodować ciężkie uszkodzenie układu wzrokowego, objawiające się podwójnym widzeniem, zapadnięciem gałki ocznej lub ograniczeniem ruchów gałek ocznych. Autogenne przeszczepy kostne, aczkolwiek z powodzeniem i szeroko stosowane w rekonstrukcji ścian oczodołów, odznaczają się kilkoma niekorzystnymi cechami. Są to: uszkodzenie miejsca pobrania, nieprzewidywalny stopień resorpcji, wydłużenie czasu zabiegu i rekonwalescencji po operacji. Z tego powodu pożądane jest wprowadzenie nowych materiałów do rekonstrukcji oczodołów po złamaniach. W oparciu o własne doświadczenia w pracy „**Kos M**, Brusco D, Engelke W. Results of treatment of orbital fractures with polydioxanone sheet. *Polim Med.* 2006, 36, 31-6” przeprowadzono ocenę przydatności folii polidoksanowej (PDS) w leczeniu złamań ścian oczodołu. Udowodniono, że alloplastyczne, resorbowalne wszczepy z folii PDS są użytecznym materiałem rekonstrukcyjnym w większości przypadków złamań ściany dolnej i przyśrodkowej oczodołu. W ekstremalnie dużych ubytkach dna oczodołu właściwości mechaniczne folii PDS mogą być niewystarczające. W tych przypadkach wskazane jest rozważenie użycia autogennych wszczepów kostnych lub siatki tytanowej.

5.2.5 Leczenie stanów zapalnych kości i stawów u noworodków za pomocą lokalnych wszczepów gentamycyny.

W połowie lat dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku w polskich oddziałach położniczych panowała istna epidemia krwiopochodnych zapaleń kości i stawów u noworodków, które kierowane były do leczenia w oddziałach chirurgii dziecięcej. W tej trudnej do opanowania chorobie doskonale sprawdziło się miejscowe wprowadzanie gentamycyny na nośniku polimetakrylanowym lub kolagenowym, co w wielu przypadkach pozwoliło na uniknięcie ciężkich powikłań w postaci sepsy, oraz zniszczenia centrów wzrostu kości, czy powierzchni chrząstki stawowej, które to komplikacje mogłyby negatywnie wpłynąć na całe dalsze życie małych pacjentów. Uzasadnieniem dla takiej aplikacji leku była nieskuteczność standardowej antybiotykoterapii dożylniej z powodu powstawania hypowaskularnych martwaków kostnych, oraz to że gentamycyna podana lokalnie osiąga w ognisku zapalnym, przez okres 2-3 tygodni, stężenie ponad 100-krotnie przewyższające minimalne stężenie hamujące (minimal inhibitory concentration - MIC) tego leku we krwi, co powoduje iż może on działać przez długi okres czasu na szczepy nawet niewrażliwe na gentamycynę przy podaniu standardowym. Jednakże zupełnie nieznanym był wpływ w/w postępowania na czynność słuchu i nerek noworodków w obliczu potencjalnego ototoksycznego i nefrotoksycznego działania aminoglikozydów. Dlatego w kooperacji między Oddziałem Chirurgii Dziecięcej Szpitala im. Marciniaka we Wrocławiu, a Zakładem Farmakologii Klinicznej oraz Zakładem Patofizjologii AM we Wrocławiu przez ponad 2 lata prowadzono prospektywne badania w tym zakresie. Wyniki opublikowane w artykule „**Kos M, Hurkacz M, Orzechowska-Juzwenko K, Jaźwinska-Tarnawska E, Pilecki W, Klempous J. The influence of locally implanted high doses of gentamicin on hearing and renal function of newborns treated for acute hematogenous osteomyelitis. Int J Clin Pharmacol Ther 2003, 7, 281-6**” potwierdziły, że gentamycyna implantowana lokalnie w postaci kulek Minisptopalu lub gąbki wchłania się do krwioobiegu osiągając tam stężenia bliskie MIC i powoduje subkliniczne (wykrywane tylko w badaniach laboratoryjnych swoistych markerów) uszkodzenie kanalików nerkowych. Nie obserwowano objawów uszkodzenia słuchu w badanej grupie pacjentów. Wskazano na konieczność monitorowania stężenia gentamycyny u noworodków podczas leczenia chirurgicznego z miejscową implantacją preparatów gentamycyny z racji osiągnięcia przez ten lek co prawda niskich, ale za to działających

nefrotoksycznie w takcie długiego czasu, stężeń we krwi. Ubocznym, lecz także ważnym dla rozwoju naszej wiedzy, efektem prowadzonych badań było opracowanie wartości referencyjnych stosunku N- acetyl-D-glukozaminidazy /g kreatyniny, będącego markerem niewydolności kanalików nerkowych, dla zdrowych noworodków z grupy kontrolnej, bowiem wartości te nie były znane do tej pory.

5.3 Autorstwo i współautorstwo referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych.

- 1) E. Gudewer, M. Kos, Ch. Dinu, L. Li. Komplexe Oberkieferrekonstruktion mit computerassistierter Planung und individuellen Schablonen bei LKG-Patienten. 65 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Stuttgart 10-13 Juni 2015. [Kompleksowa rekonstrukcja szczęki z użyciem planowania komputerowego i indywidualnych szablonów u pacjentów z rozszczepem wargi i podniebienia. 65 Kongres Niemieckiego Towarzystwa Chirurgów Szczękowo-Twarzowych. Stuttgart, 10-13 czerwca 2015].
- 2) Ch. Dinu, M. Kos, E. Gudewer, L. Li. Mundöffnungseinschränkung durch Gefäßstielverknöcherung nach Rekonstruktion des Kiefers mittels mikrochirurgischer freier Fibulatransplantate. 65 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Stuttgart 10-13 Juni 2015. [Ograniczenie otwarcia jamy ustnej po rekonstrukcji szczęki za pomocą wolnego mikrochirurgicznego płata strzałkowego. 65 Kongres Niemieckiego Towarzystwa Chirurgów Szczękowo-Twarzowych. Stuttgart, 10-13 czerwca 2015].
- 3) E. Gudewer, M. Kos, G. Popken, Ch. Dinu, L. Li. Mikrochirurgische Rekonstruktionen bei Erwachsenen LKG-Patienten. Österreichische Gesellschaft für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Kraniofaziale Anomalien. Salzburg 15-18 April 2015. [Rekonstrukcje mikrochirurgiczne u dorosłych pacjentów z rozszczepem wargi i podniebienia. Austriackie Towarzystwo Rozszczepów Wargi, Podniebienia i Anomalii Czaszkowo-Twarzowych. Salzburg, 15-18 kwietnia 2015].
- 4) Ch. Dinu, E. Gudewer, M. Kos, L. Li. Ossifikation von Gefäßstielen nach Rekonstruktion des Kiefers mittels mikrochirurgischer Fibulatransplantate. 19 Jahreskongress der Österreichischen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Mayrhofen-Zillertal 27-30 Jänner 2015. [Ossyfikacja szypuły naczyniowej po rekonstrukcjach szczęki za pomocą płatów mikrochirurgicznych strzałki. 19 Kongres Austriackiego Towarzystwa Chirurgów Szczękowo-Twarzowych. Mayrhofen-Zillertal, 27- 30 stycznia 2015].
- 5) A. Junka, P. Szymczyk, D. Smutnicka, M. Kos, I. Smolina, M. Bartoszewicz, E. Chlebus, M. Turniak, P. Sedghizadeh. Wpływ biofilmu bakteryjnego na powierzchnię hydroksyapatytu, mineralnego składnika kości. III Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Wektory i patogeny w przeszłości i przyszłości". Instytut Genetyki i Mikrobiologii, Uniwersytet Wrocławski. Wrocław, 20-21 listopada 2014.
- 6) A. Junka, P. Szymczyk, D. Smutnicka, M. Kos, I. Smolina, B. Mączyńska, E. Chlebus, M. Turniak, M. Bartoszewicz. Zapalenia kości i wpływ bakterii na ich strukturę budulcową –

hydroksyapatyt. Sympozjum "Nowe aspekty użycia aminoglikozydów w leczeniu zakażeń". Wrocław, 17 grudnia 2014.

- 7) L. Li, M. Kos, A. Atac, E. Gudewer. Freier Gewebettransfer in der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie. 64 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Mainz 11-14 Juni 2014. [Wolne przeszczepy tkankowe w chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej. 64 Kongres Niemieckiego Towarzystwa Chirurgów Szczękowo-Twarzowych. Moguncja, 11-14 czerwca 2014].
- 8) M. Kos, E. Gudewer, L. Li. Korzyści z zastosowania płatów opartych na naczyniach podłopatkowych w chirurgii rekonstrukcyjnej. II Kongres Polskiego Towarzystwa Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Chirurgii Stomatologicznej i Implantologii. Kraków, 20-23 marca 2014.
- 9) E. Gudewer, M. Kos, G. Popken, A. Atac. Gesichtsrekonstruktion bei Haemiatrophia faciei (M. Romberg) mit mikrochirurgischen Transplantaten. 131 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Berlin 25-28 März 2014. [Rekonstrukcja twarzy przy zaniku połowiczym (Ch.Romberga) z wykorzystaniem płatów mikrochirurgicznych. 131 Kongres Niemieckiego Towarzystwa Chirurgów. Berlin, 25-28 marca 2014].
- 10) E. Gudewer, M. Kos, A. Atac, L. Li. Ästhetische mikrochirurgische Rekonstruktion der Kopfhaut nach Tumorsektion – ein Fallbericht mit Darstellung einer speziellen mikrochirurgischen plastisch-rekonstruktiven Operationstechnik bei einem Schläfendefekt. 44 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen. Münster 12-14 September 2013. [Estetyczna mikrochirurgiczna rekonstrukcja owłosionej skóry głowy po resekcji nowotworowej - opis przypadku z prezentacją specjalnej techniki operacyjnej z lokalizacją ubytku w obrębie skroni. 44 Zjazd Niemieckiego Towarzystwa Chirurgii Plastycznej i Rekonstrukcyjnej. Münster, 12-14 września 2013].
- 11) A. Junka, D. Smutnicka, M. Kos, B. Mączyńska, M. Bartoszewicz, J. Nowicka, A. Secewicz, T. Kurzynowski, P. Szymczyk, K. Gluza. Pamidronat, lek przeciwko osteoporozie, ułatwia szczepom *P.aeruginosa* adhezję do hydroksyapatytu. II Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Wektory i patogeny w przeszłości i przyszłości". Instytut Genetyki i Mikrobiologii, Uniwersytet Wrocławski. Wrocław 23 listopada 2012.
- 12) E. Gudewer, M. Kos, A. Atac, G. Popken, L. Li. Sekundäre Rekonstruktionen mit mikrochirurgischen Transplantaten bei Tumorpatienten. 62 Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie. Bad Homburg 17-18 Mai 2012. [Wtórne rekonstrukcje z użyciem płatów przenoszonych mikrochirurgicznie u pacjentów onkologicznych. 62 Zjazd Grupy Roboczej Chirurgii Szczękowo-Twarzowej. Bad Homburg, 17-18 maja 2012].
- 13) A Atac, E. Gudewer, M. Kos, G. Popken, L. Li. Kieferrekonstruktionen mit revaskularisiertem Knochentransplantat und Dentalimplantaten. 62 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Freiburg 31 Mai-2 Juni 2012. [Rekonstrukcje szczęk rewaskularyzowanymi przeszczepami kostnymi z użyciem implantów zębowych. 62 Kongres Niemieckiego Towarzystwa Chirurgów Szczękowo-Twarzowych. Freiburg, 31 maja – 2 czerwca 2012].
- 14) E. Gudewer, A. Atac, M. Kos, G. Popken, L. Li. Mikrochirurgischer Gewebettransfer mit Gefäßinterponaten. 62 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Freiburg 31 Mai-2 Juni 2012. [Mikrochirurgiczne przenoszenie tkanek z

- użyciem pomostowania naczyniowego. 62 Kongres Niemieckiego Towarzystwa Chirurgów Szczękowo-Twarzowych. Freiburg, 31 maja – 2 czerwca 2012].
- 15) E. Gudewer, M. Kos, G. Popken, A. Atac. L. Li. Mikrochirurgische Rekonstruktion des Gesichtes nach schwerem Schrotschusstrauma. Ein Fallbericht mit Darstellung spezieller mikrochirurgischer Operationstechniken. 62 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Freiburg 31 Mai-2 Juni 2012. [Mikrochirurgiczna rekonstrukcja twarzy po ciężkim urazie postrzałowym. Opis przypadku z przedstawieniem specjalnej techniki operacyjnej. 62 Kongres Niemieckiego Towarzystwa Chirurgów Szczękowo-Twarzowych. Freiburg, 31 maja – 2 czerwca 2012].
 - 16) E. Gudewer, M. Kos, G. Popken, L. Li. Mikrochirurgische Unterkieferrekonstruktion nach Fasiitis necroticans bei HIV-Immundefizit. 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie. Ulm 6-10 Oktober 2011. [Mikrochirurgiczna rekonstrukcja żuchwy w przypadku martwiczego zapalenia powięzi szyi w przebiegu zakażenia HIV. 49 Zjazd Niemieckiego Towarzystwa Chirurgii Plastycznej i Odtwórczej. Ulm, 6-10 października 2011].
 - 17) J. Bar, M. Kos, M. Jeleń, L. Noga, W. Engelke, U. Kellner. Comparison of MMP-2, MMP-9, KAI1 expression in oral squamous cell carcinomas and in adjacent marginal tissue. Intercongress Meeting of the European Society of Pathology "Promoting excellence in cellular pathology". Kraków 31 August - 3 September 2010. [Porównanie ekspresji metaloproteinaz MMP-2, MMP-9 i białka KAI1 w rakach płaskokomórkowych jamy ustnej i tkance brzeżnej guza. Międzykongresowe Spotkanie Europejskiego Towarzystwa Patologii „Promocja perfekcji w patologii komórki”. Kraków, 31 sierpnia-3 września 2010].
 - 18) K. Łuczak, W. Pawlak, M. Kos, R. Nowak. Benign symmetric lipomatosis – case reports. 19th Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery. Bologna, Italy, 9-12 September 2008. [Łagodna obustronna lipomatoza – opis przypadków. 19 Kongres Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej. Bolonia, 9-12 września 2008].
 - 19) M. Kos, W. Engelke. Efficacy of the supraomohyoid neck dissection in the control of the lymphatic metastases of oral squamous cell carcinoma. 57 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Rostock, Mai 29 – Juni 2 2007. [Efektywność limfangiektomii nadgnykowej w kontroli przerzutów raków płaskonabłonkowych jamy ustnej. 57 Zjazd Niemieckiego Towarzystwa Chirurgów Szczękowo-Twarzowych. Rostok, 29 maja - 2 czerwca 2007].
 - 20) M. Kos, W. Engelke. Advantages of a new technique of neck dissection using an ultrasonic scalpel. 56 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Dresden, Juni 7-10 2006. [Korzyści z zastosowania nowoczesnej techniki podczas usuwania węzłów chłonnych szyi przy użyciu noża harmonicznego. 56 Zjazd Niemieckiego Towarzystwa Chirurgów Szczękowo-Twarzowych. Drezno, 7-10 czerwca 2006].
 - 21) K. Łuczak, M. Kos. Leczenie operacyjne pierwotnych guzów oczodołu u dzieci. [The surgical treatment of the primary orbital tumours at children]. IV Kongres Polskiego Towarzystwa Chirurgii Jamy Ustnej i Chirurgii Szczękowo-Twarzowej. Białystok, 22-24 maja 2003.
 - 22) M. Kos, K. Łuczak, J. Godziński, M. Rapała, J. Klempous. Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. XVIth Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery. Münster, Germany, 3-7 September 2002. [Leczenie monostotycznej dysplazji włóknistej kości pamidronatem. 16 Kongres Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej. Münster, 3-7 września 2002].

- 23) M. Kos, K. Łuczak, J. Godziński. The surgical treatment of primary orbital tumours in children. International Society of Paediatric Oncology SIOP XXXIV Meeting. Porto, Portugal, September 18–21 2002. [Leczenie chirurgiczne pierwotnych guzów oczodołu u dzieci. Międzynarodowe Towarzystwo Pediatrii Onkologów SIOP 34 Spotkanie. Porto, 18-22 września 2002].
- 24) K. Łuczak, M. Kos. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne w rzadkich przypadkach mięśniaków zębopochodnych u dzieci. IV Sympozjum Kliniki Chirurgii Onkologicznej Dzieci Instytutu Matki i Dziecka Nowe kierunki rozwoju w onkologii dziecięcej. Jachranka 5-7 grudnia 2001.
- 25) M. Kos, W. Sulka, M. Rapała, J. Godziński. Treatment of advanced sarcomas in children. 2nd European Congress on Pediatric Surgical Oncology. Thessaloniki, Greece, 20-23 September 2001. [Leczenie zaawansowanych mięśniaków u dzieci. 2 Europejski Kongres Dziecięcej Chirurgii Onkologicznej. Saloniki, 20-23 września 2001].
- 26) M. Kos, K. Łuczak, J. Godziński, M. Rapała, J. Klempous. Midfacial fractures in children. 4th European Congress of Paediatric Surgery. Budapest, Hungary, 3-5 May 2001. [Złamania środkowego piętra twarzoczaszki u dzieci. 4 Europejski Kongres Chirurgii Dziecięcej. Budapeszt, 3-5 maja 2001].
- 27) M. Kos, K. Łuczak, M. Matusiewicz, M. Krzystek-Korpacz, M. Rapała, M. Perspectives of clinical application of Bone Morphogenetic Proteins in children. 4th European Congress of Paediatric Surgery. Budapest, Hungary, 3-5 May 2001. [Perspektywy zastosowania klinicznego białek morfogenetycznych kości u dzieci. 4 Europejski Kongres Chirurgii Dziecięcej. Budapeszt, 3-5 maja 2001].
- 28) K. Łuczak, M. Kos, H. Gerber-Leszczyn. Leczenie operacyjne guzów przestrzeni przygardłowej w Klinice Wrocławskiej [The surgical treatment of parapharyngeal tumours]. III Kongres Polskiego Towarzystwa Chirurgii Jamy Ustnej i Chirurgii Szczękowo-Twarzowej. Szczecin, 17-19 maja 2001.
- 29) K. Łuczak, M. Kos, J. Rabczyński. Nienabłonkowe złośliwe nowotwory zębopochodne (n.z.n.z) [Nonepithelial malignant dentigenous tumours]. III Kongres Polskiego Towarzystwa Chirurgii Jamy Ustnej i Chirurgii Szczękowo-Twarzowej. Szczecin, 17-19 maja 2001.
- 30) K. Łuczak, M. Kos, J. Godziński, J. Klempous. Leczenie operacyjne pierwotnych guzów oczodołu u dzieci. IV Sympozjum Kliniki Chirurgii Onkologicznej Dzieci Instytutu Matki i Dziecka "Nowe kierunki rozwoju w onkologii dziecięcej". Jachranka, 5-7 grudnia 2001.
- 31) M. Kos, K. Łuczak, J. Klempous. Ocena skuteczności leczenia dysplazji włóknistej kości u dzieci w lokalizacji czaszkowo-twarzowej z zastosowaniem Pamidronate - doniesienie wstępne. IV Sympozjum Kliniki Chirurgii Onkologicznej Dzieci Instytutu Matki i Dziecka "Nowe kierunki rozwoju w onkologii dziecięcej". Jachranka, 5-7 grudnia 2001.
- 32) E. Jaźwińska-Tarnawska, M. Hurkacz, K. Orzechowska-Juzwenko, J. Unolt, M. Kos, P. Borecki, I. Wikiera-Magott, J. Klempous. Znaczenie monitorowania aktywności N-acetylo-D-glukozaminidazy w moczu zdrowych dzieci i młodzieży. IV Sympozjum Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej. Cieplice Zdrój, 3-5 maja 2001.
- 33) M. Matusiewicz, M. Krzystek-Korpacz, M. Kos, K. Łuczak. Osteoinductive activity of partially purified osteogenin in comparison to bone fragments. 3rd Parnas Conference "Mechanisms of Cellular Signal Transduction and Communication". Lviv, October 14-18, 2000. [Osteoindukcyjna aktywność częściowo oczyszczonej osteogeniny w porównaniu z fragmentami kości. 3 Konferencja im. Jakuba Karola Parnasa "Mechanizmy przewodzenia i komunikacji międzykomórkowej,,. Lwów, 14-18 października 2000].

- 34) J. Klempous, R. Rutowski, P. Miśkiewicz, M. Kos, J. Gosk, L Cegielski. Comprehensive therapy of the perinatal injury of the brachial plexus. [Kompleksowa terapia okołoporodowego uszkodzenia splotu ramiennego]. X Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Gdańsk, 20-23 września 2000. [Xth Jubilee Congress of the Polish Association of Paediatric Surgeons. Gdańsk, 20-23 September 2000].
- 35) M. Kos, K. Łuczak, M. Matusiewicz, M. Korpacka, M. Rąpała, J. Klempous. Bone morphogenic protein purification and its osteoinductive activity detection. [Izolowanie białek morfogenetycznych kości i badanie ich aktywności osteogennej]. X Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Gdańsk, 20-23 września 2000. [Xth Jubilee Congress of the Polish Association of Paediatric Surgeons. Gdańsk, 20-23 September 2000].
- 36) M. Kos, K. Łuczak, J. Klempous, M. Rąpała. Surgical treatment of orbital fractures in children. [Chirurgiczne leczenie złamań oczodołu u dzieci]. X Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Gdańsk, 20-23 września 2000. [Xth Jubilee Congress of the Polish Association of Paediatric Surgeons. Gdańsk, 20-23 September 2000].
- 37) M. Kos, K. Łuczak, J. Godziński, J. Klempous, M. Rąpała. Tumours of the orbit in children. [Guzy oczodołu u dzieci]. X Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Gdańsk, 20-23 września 2000. [Xth Jubilee Congress of the Polish Association of Paediatric Surgeons. Gdańsk, 20-23 September 2000].
- 38) K. Łuczak, J. Rabczyński, M. Kos. Pierwotny śródkostny rak płaskonabłonkowy szczęk. [The primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws, 2nd Congress of the Polish Association for Oral and Maxillofacial Surgery]. II Kongres Polskiego Towarzystwa Chirurgii Jamy Ustnej i Szczękowo-Twarzowej; Kraków, 20-22 maja 1999.

5.4 Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach.

1. „Bezpieczeństwo leczenia stanów zapalnych kości i stawów u noworodków za pomocą lokalnych wszczepów gentamycyny”. Projekt Zakładu Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu, Zakładu Patofizjologii Akademii Medycznej we Wrocławiu i Oddziału Chirurgii Dziecięcej Szpitala im. T Marciniaka we Wrocławiu. 1995-1998. Organizator i wykonawca.
2. „Izolacja i rola białek morfogenetycznych kości w ektopowej indukcji osteogenezy. Grant statutowy AM we Wrocławiu. 1997-1999. Wykonawca.
3. „Wartość kliniczna wybranych onkogenów w procesie neoplazji w obrębie języka i dna jamy ustnej”. Grant statutowy AM we Wrocławiu. 1998-2000. Wykonawca.

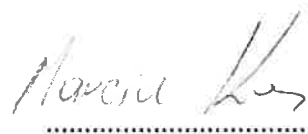
4. „Modulacja odpowiedzi immunologicznej w warunkach operacji laparoskopowych”. 2.09.2002-31.08.2003. Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V. Medizinische Hochschule Hannover. Carl-Neuberg-Str. 2-D 305 30 625 Hannover. Wykonawca.
5. „Analiza ekspresji metaloproteinaz MMP-2, MMP-9 i białka KAI1 w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej i tkankach otaczających”. Johannes Wesling Klinikum. Hans-Nolte-Str 1 32429 Minden. 2008-2010. Organizator, współkierujący, wykonawca.
6. „Czynniki ryzyka martwicy kości szczęk związanej ze stosowaniem bifosfonianów”. Klinikum Oldenburg Medizinischer Campus Universität Oldenburg Rahel-Straus Str.10 26 133 Oldenburg, oraz Polskie Towarzystwo Zakażeń Szpitalnych. 2012-2015. Organizator, kierownik.

6. Działalność dydaktyczna.

Prowadzę ćwiczenia i seminaria dla studentów Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Oldenburgu, oraz studentów V roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Getyndze (praktisches Jahr).

Sprawuję opiekę nad studentami wybierającymi chirurgię szczękowo-twarzową jako przedmiot do egzaminu państwowego.

Oldenburg, 5.08.2015



.....