

1. STRESZCZENIE

WSTĘP: Czerniaki błony naczyniowej są najczęstszymi pierwotnymi nowotworami złośliwymi wewnątrzgałkowymi u dorosłych. U około połowy pacjentów dochodzi do powstania przerzutów odległych, co wiąże się z dramatycznie złym rokowaniem. Nie istnieje skuteczne leczenie choroby uogólnionej. Receptory efrynowe stanowią największą subpopulację receptorów kinazy tyrozynowej. Pełnią istotną rolę w licznych procesach związanych z powstawaniem i progresją nowotworów. Są przedmiotem licznych badań, w których ocenia się ich przydatność jako czynników prognostycznych oraz związane z nimi możliwości terapeutyczne.

CEL: Celem badania była ocena ekspresji receptorów efrynowych EphA1, EphA5 i EphA7 w czerniakach ciała rzęskowego i naczyniówki oraz analiza zależności ekspresji z podstawowymi parametrami klinicznymi i histopatologicznymi. Ponadto oceniano zależność ekspresji receptorów i całkowitego czasu przeżycia oraz czasu przeżycia bez objawów choroby.

MATERIAŁ I METODY: Badaniem objęto 94 uprzednio nieleczonych pacjentów, poddanych enukleacji z powodu czerniaka ciała rzęskowego i naczyniówki. Ekspresję EphA1, EphA5 i EphA7 oceniano metodą immunohistochemiczną na skrawkach parafinowych.

WYNIKI: Całkowita wysoka ekspresja EphA1 istotnie statystycznie wiązała się z mniejszym rozmiarem guza ($p=0,048$), rzadziej występującym naciekiem pozatwardówkowym ($p=0,030$), niższą aktywnością mitotyczną ($p=0,042$) oraz częstszą obecnością krwotoku w komorze ciała szklanego ($p=0,014$).

Całkowita wysoka ekspresja EphA5 wiązała się z rzadszą utratą chromosomu 3 ($p<0,001$), brakiem przerzutów odległych ($p=0,010$) oraz częstszym występowaniem krwotoku w komorze ciała szklanego ($p=0,013$).

Całkowita ekspresja EphA7 wiązała się z częstszą lokalizacją guza pierwotnego w biegunie tylnym ($p=0,043$).

Wysoka ekspresja EphA5 wiązała się z istotnym statystycznie większym prawdopodobieństwem przeżycia ($p=0,031$). Nie wykazano związku ekspresji EphA1 i EphA7 z czasem przeżycia.

WNIOSKI: Wysoka ekspresja EphA1 i EphA5 może być uznana za korzystny czynnik rokowniczy w czerniaku błony naczyniowej. Nie wykazano istotnego związku ekspresji EphA7 z dotychczas stosowanymi parametrami klinicznymi i histopatologicznymi. Wysoka ekspresja EphA5 wiąże się z dłuższym czasem przeżycia. Wykazanie ekspresji EphA1, EphA5 i EphA7 w badanych tkankach wskazuje na potencjalny punkt uchwytu dla terapii. Ponadto wykazanie związku ekspresji EphA1 i EphA5 z krwotokami do komory ciała szklanego wskazuje na potencjalny związek Eph ze szlakiem sygnałowym VEGF.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: Uveal melanomas are the most common primary intraocular malignancies in adults. About half of the patients develop distant metastases, which is associated with a dramatically poor prognosis. There is no effective treatment for metastatic disease. Ephrine receptors are the largest subpopulation of tyrosine kinase receptors. They play an important role in numerous processes related to the formation and progression of cancer. They are the subject of numerous studies in which their usefulness as prognostic factors and related therapeutic options are assessed.

PURPOSE: The aim of the study was to evaluate the expression of ephrin receptors EphA1, EphA5 and EphA7 in melanoma of the ciliary body and choroid and analysis of the expression relationship with the basic clinical and histopathological parameters. In addition, the dependence of receptor expression with overall survival and disease-free survival time were evaluated.

MATERIAL AND METHODS: 94 previously untreated patients who underwent enucleation due to ciliary body and choroidal melanoma were enrolled in the study. EphA1, EphA5 and EphA7 expression was assessed by immunohistochemistry in paraffin-embedded sections.

RESULTS: Total high expression of EphA1 was positively correlated with a smaller tumor size ($p = 0.048$), less frequent extrascleral extension ($p = 0.030$), lower mitotic activity ($p = 0.042$) and more frequent vitreous haemorrhage ($p = 0.014$).

Total high expression of EphA5 was associated with less frequent chromosome 3 loss ($p < 0.001$), absence of distant metastases ($p = 0.010$) and more frequent vitreous haemorrhage ($p = 0.013$).

Total expression of EphA7 was associated with a more frequent primary tumor location in the posterior pole ($p = 0.043$).

High EphA5 expression was associated with statistically significant longer overall survival time ($p = 0.031$). EphA1 and EphA7 expression was not related to survival time.

CONCLUSIONS: High expression of EphA1 and EphA5 can be considered as a beneficial prognostic factor in vascular uveal melanoma. There was no significant correlation between the expression of EphA7 and the clinical and histopathological parameters used so far. High EphA5 expression is associated with a longer survival time. Demonstration of EphA1, EphA5 and EphA7 expression in the examined tissues indicates a potential target for therapy. In addition, demonstration of the relationship of EphA1 and EphA5 expression with hemorrhage to the vitreous humor chamber indicates a potential Eph relationship to the VEGF signaling pathway.