



Białystok, 15.04.2019 roku

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarz Małgorzaty Gajdzis

„Ocena wartości prognostycznej ekspresji receptorów efrynowych EphA1, EphA5 i EphA7 w czerniakach naczyńówki i ciała rzęskowego”

Uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu została mi powierzona ocena rozprawy doktorskiej lekarz Małgorzaty Gajdzis, przeprowadzonej pod kierunkiem dr hab.n. med. Radosława Kaczmarka.

Czerniak naczyńówki i ciała rzęskowego jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym występującym wewnątrz gałki ocznej u dorosłych. Jest nowotworem stosunkowo rzadkim, ale często diagnozowanym w stadium znacznego zaawansowania klinicznego. W niektórych przypadkach jest stwierdzany w oparciu o objawy związane z obecnością przerzutów nowotworowych w innych narządach, a we wstępnej fazie rozwoju wykrywany jest podczas rutynowych badań okulistycznych. Lokalizacja wewnątrzgałkowa guza ma istotny wpływ na okres bezobjawowego rozwoju i charakter pierwszych objawów. Bez względu na stadium klinicznego rozwoju choroby w momencie zdiagnozowania rokowanie co do wyleczenia nie jest pomyślne. Dlatego też każde badanie mające na celu indywidualne określenie cech czerniaka i ich wpływ na prognozę przebiegu choroby ma niezwykle istotne znaczenie dla pacjenta.

Lekarz Małgorzata Gajdzis przeprowadziła ocenę ekspresji receptorów efrynowych EphA1, EphA5 i EphA7 w czerniakach naczyńówki i ciała rzęskowego oraz podjęła próbę określenia ich wartości prognostycznej.

W pierwszej części pracy w bardzo zwartej i przejrzystej formie przedstawiła epidemiologię i czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka błony naczyńowej, jego patogenezę oraz obraz kliniczny. Wskazała na zróżnicowanie objawów w zależności od

lokalizacji guza i stopnia jego zaawansowania. Przedstawiła szczegółowo kryteria stosowane do oceny klinicznej rozwoju tego nowotworu – między innymi skali TNM z uwzględnieniem różnic w zależności od lokalizacji ciała rzęskowego i naczyniówki oraz przy lokalizacji w tęczęwce. Opisała także klasyfikację oceny zróżnicowania histopatologicznego, aktywności mitotycznej oraz kryteria oceny podścieliska guza. Wskazała na istotną rolę badań genetycznych i określenie profilu ekspresji genów. Omówiła algorytm postępowania diagnostycznego u chorych z czerniakiem narządu wzroku i wskazania do zastosowania poszczególnych technik diagnostyki obrazowej. Przedstawiła metody pozyskiwania materiału tkankowego do oceny cytologicznej i histopatologicznej. Wskazała na możliwości terapeutyczne – od leczenia miejscowego oszczędzającego poprzez enukleację, brachyterapię i teleradioterapię. Przedstawiła wskazania do stosowania określonych metod, ich wady i zalety, powikłania, możliwości stosowania terapii adiuwantowej oraz wskazania do leczenia przerzutów szczególnie zlokalizowanych w wątrobie. Ta część pracy jest swoistym kompendium informacji dotyczących czerniaka naczyniówki i ciała rzęskowego – od epidemiologii poprzez metody diagnostyczne do leczenia.

Szczegółowe informacje dotyczące receptorów efrynowych EphA1, EphA5 i EphA7 w czerniakach naczyniówki i ciała rzęskowego doktorantka przedstawiła w kolejnej części pracy. W sposób zaplanowany opisała budowę i rolę tych receptorów od etapu rozwoju embrionalnego poprzez fizjologiczne funkcje w zdrowych tkankach do ich znaczenia w utkaniu nowotworowym. W bardzo czytelnej formie, według określonego schematu, opisała kolejno receptory EphA1, EphA5 i EphA7. Wskazała na możliwość wykorzystania Eph i efryn do celów terapeutycznych poprzez blokowanie aktywności kinazy i domeny wiążącej ligand. Informacje przedstawione w tekście uzupełniła przejrzystymi rycinami.

Lekarz Małgorzata Gajdzis swoje badania wykonała w oparciu o pooperacyjny histopatologiczny materiał 94 pacjentów, którym wykonano enukleację w Instytucie Curie w Paryżu. Informacje dotyczące kryteriów oceny materiału pooperacyjnego, analizy cech kliniczno-patomorfologicznych, badań immunohistochemicznych i cytogenetycznych przedstawiła w części pracy opisującej materiał i metody badawcze.

W formie tabelarycznej szczegółowo zaprezentowała dane pacjentów, uwzględniając między innymi wiek chorych, płeć, rozmiar guza i jego lokalizację, obecność nacieków nowotworowych i przerzutów odległych, odwarstwienie siatkówki, krwotok do komory ciała szklonego, utratę chromosomu 3 i aktywność mitotyczną komórek nowotworowych. Doskonałej jakości fotografie dokumentują stopnie reakcji

immunohistochemicznych wykorzystywane do oceny immunoreaktywności komórek guza – ich odsetek, intensywność reakcji oraz całkowitej ekspresji. Na prowadzenie swoich badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Wyniki uzyskanych badań lekarz Małgorzata Gajdzis przedstawiła w formie tabel i rycin oraz uzupełniła zwięzłymi opisami wskazującymi na wartości istotne statystycznie, które uzyskała w oparciu o zastosowanie programu Statistica 13 (StatSoft Polska) i właściwie dobrane testy statystyczne.

Taka forma prezentacji wyników jest bardzo przejrzysta i przekonująca do przedstawionych w dalszej części pracy wniosków. Uzyskane wyniki wskazują na bardzo dobrą znajomość przez Doktorantkę badanego zagadnienia. Potwierdza to także przedstawiona w pracy dyskusja. Została ona przedstawiona w bardzo interesującej formie, nawiązującej do pierwszej części pracy z wykorzystaniem właściwie dobranego piśmiennictwa. Obejmuje zarówno publikacje z ostatnich lat jak i zasadnicze pozycje z lat wcześniejszych. Lekarz Małgorzata Gajdzis poddała analizie rolę receptorów Eph jako czynników prognostycznych w przebiegu chorób nowotworowych. Wskazała na istotne rozbieżności w ocenie zależności pomiędzy ekspresją Eph i parametrami klinicznymi i histopatologicznymi w różnych typach nowotworów złośliwych. Wskazała na możliwość udziału ścieżki sygnałowej MAPK i zmiany statusu receptorów w odmiennej aktywności immunohistochemicznej komórek guza w tych nowotworach. Podkreśliła możliwość aktywności receptorów Eph w procesie angiogenezy, szczególnie w połączeniu szlaków sygnałowych Eph i VEGF. Być może ten mechanizm będzie w przyszłości wykorzystany jako punkt uchwytu dla terapii czerniaka.

Mogą na to wskazywać przedstawione przez Doktorantkę wnioski – szczególnie wniosek pierwszy. Bardzo istotny jest wniosek trzeci wskazujący na możliwość wykorzystania oceny ekspresji receptorów EphA5 do prognozowania dłuższego czasu całkowitego przeżycia. Z wniosku drugiego, który wskazuje na wysoką ekspresją EphA1 i EphA5 jako korzystny czynnik prognostyczny, proponuję wydzielić obserwacje związane z występowaniem krwawienia. Sądzę, że stwierdzenie częstszego krwotoku do komory ciała szklanego przy wysokiej ekspresji EphA1 i EphA5 może być samodzielnym wnioskiem. Dotyczy to także wykazania częstszej lokalizacji guza pierwotnego w biegunie tylnym przy wysokiej ekspresji EphA7.

Mam nadzieję, że dalsza działalność naukowa Doktorantki potwierdzi wartości prognostyczną ekspresji receptorów efrynowych EphA1, EphA5 i EphA7 w czerniakach

naczyniówki i ciała rzęskowego, szczególnie uwzględniając fakt, że swoje badania przeprowadziła przy współpracy z doskonałym ośrodkiem diagnostyki i leczenia tego nowotworu.

Każde nowe kryterium, zastosowane w procesie diagnostycznym, umożliwiające poszerzenie oceny prognostycznej i predykcyjnej u chorych z czerniakiem narządu wzroku zasługuje na szczególną uwagę. Podjęty przez Doktorantkę temat badawczy jest więc bardzo aktualny.

Rozprawę doktorską lekarz Małgorzaty Gajdzis czytałem z ogromnym zainteresowaniem. Praca napisana jest bardzo jasnym, zwięzłym językiem. Pojedyncze błędy literowe nie mają wpływu na wartość pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

Realizacja zaplanowanych badań wymagała dużego wkładu pracy i wiedzy medycznej. Doktorantka wykazała się gruntowną znajomością tematu i umiejętnością rozwiązywania zadania badawczego, co jest szczególnie istotne przy prowadzeniu badań w oparciu o materiał kliniczny z wykorzystaniem badań morfologicznych.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Małgorzaty Gajdzis spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami).

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarz Małgorzaty Gajdzis do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi swoistą pozycję edukacyjną i w związku z tym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o wyróżnienie pracy.

prof. dr hab. n. med. Janusz Dzięcioł

