

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna
Wydział Lekarski I

AUTOREFERAT

Iwona Rospond-Kubiak

Poznań 2018

1. Dane osobowe:

Imię i nazwisko: Iwona Rospond-Kubiak

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

- 18/6/2001 – dyplom lekarza, Wydział Lekarski I, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (obecnie Uniwersytet Medyczny)
- 2008 – dyplom doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy: „Ocena wyników leczenia czerniaków błony naczyniowej gałki ocznej w Katedrze i Klinice Okulistyki UM w Poznaniu w latach 1991-2005”. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Promotor: Prof. dr hab. med. Jarosław Kocięcki
Recenzenci: Prof. dr hab.med. Maciej Krawczyński
Prof. dr hab.med. Helena Żygulska-Machowa
- 2008 – dyplom specjalisty w zakresie okulistyki, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- Szpital Kliniczny *Przemienienia Pańskiego*, Oddział Okulistyki
2002-2008 – młodszy asystent
- Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna
2008-2012 – asystent
2012 – starszy wykładowca
- St. Paul's Eye Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Wielka Brytania
2012-2013 – ocular oncology fellow (specialist registrar)
- Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna
2013 – do chwili obecnej – adiunkt

4. Wskazanie tytułu osiągnięcia naukowego i jego omówienie

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Monografia:

Znaczenie prognostyczne wybranych markerów białkowych i chromosomowych w czerniaku naczyniówki

Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2018 (ISBN 978-83-7597-343-3)

Recenzenci wydawniczy:

Prof. dr hab med. Andrzej Marszałek

Prof. dr hab med. Maciej Krawczyński

b) omówienie celu naukowego ww pracy i osiągnietych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wprowadzenie

Czerniak błony naczyniowej jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wewnątrzgałkowym u osób dorosłych, który wywodzi się z melanocytów obecnych w błonie naczyniowej. Częstość występowania tego nowotworu waha się od 4,3 do 10,1 przypadków na milion osób rasy kaukaskiej i według dostępnych źródeł nie uległa zmianie w ciągu ostatnich 50 lat [1,2], inaczej niż w czerniaku skóry, który obecnie występuje znacznie częściej.

Gałka oczna jest najczęstszą nie-skórną lokalizacją czerniaka. Czerniaki narządu wzroku stanowią ok. 5% wszystkich zachorowań na czerniaki, z tego 95% nowotworów zlokalizowanych jest w samej naczyniówce [1].

Szczególne otoczenie, w którym rozwija się guz (tj. 'uprzywilejowanie' tkanek oka ze względu na fizjologicznie wyciszone mechanizmy odpowiedzi immunologicznej) powoduje, że jego patofizjologia jest inna niż w przypadku czerniaków skóry. Uważa się, że komórki czerniaka naczyniówki mogą modyfikować niektóre mechanizmy obecne w gałce ocznej, aby unikać kontroli immunologicznej [2]. W dalszym etapie rozwoju rozsiew guza następuje drogą krwi do wątroby; szacuje się, że u ok. 50% pacjentów dojdzie do rozwoju choroby przerzutowej w ok. 5 lat od rozpoznania.

Czerniaki naczyńiówki powstają z melanocytów obecnych w błonie naczyńiowej. Prekursorami zróżnicowanych melanocytów są melanoblasty pochodzące z cewy nerwowej i migrujące w czasie embriogenezy. Powszechnie uważa się, że melanoblasty różnicują się w kierunku melanocytów w obrębie błony naczyńiowej, dając początek melanocytnym komórkom pnia, które wpływają na zachowanie układu homeostazy melanocytnarnej w obrębie ciała rzęskowego, naczyńiówki i tęczówki. Wiadomo, że w przypadku czerniaka skóry, takie komórki rezydują w mieszkach włosowych [4], gdzie podobne miejsce miałyby znajdować się w oku – do tej pory nie ustalono.

Prawdopodobnie szlak dojrzewania komórek czerniaka naczyńiówki przedstawia się następująco: melanoblast – melanocyt – znamię – czerniak naczyńiówki. W wielu pracach wykazano, że w populacji komórek czerniaka znajdują się tzw. komórki pnia, ale czy wywodzą się one z melanoblastów, czy ze zróżnicowanych już melanocytów dokładnie nie wiadomo. Ostatnie szczegółowe prace wskazują, że różnicowanie to ma miejsce zanim komórki nabędą cech złośliwości, ale nie jest to proces do końca poznany [5]. Nie jest również jasne, czy dla czerniaków naczyńiówki etap znamienia jest konieczny, czy nowotwór ten może powstawać bezpośrednio z melanoblastów/melanocytów.

Typowo stwierdzane mutacje genetyczne w czerniaku naczyńiówki dotyczą genu *GNAQ* i *GNA11*; występują one zazwyczaj w sposób wykluczający się, na wczesnym etapie różnicowania komórek czerniaka (melanocyt-znamię) [5]. W około 50% komórkach czerniaka obserwuje się utratę 1 pary chromosomu 3, co szczególnie pogarsza rokowanie dla pacjenta [5]. Inne opisane mutacje obejmują geny: *E1FAX*, *SF3B1*, które sprzyjają późnemu tworzeniu przerzutów w komórkach guza wykazujących disomię 3 [6]. Mutacje *BRAF* typowe dla czerniaka skóry w komórkach czerniaka naczyńiówki nie występują prawie w ogóle.

Monosomię 3 i jej większy związek z tworzeniem przerzutów po raz pierwszy w 1994 roku opisał Prescher [7]. Często towarzyszą jej inne nieprawidłowości: delecja 1p, amplifikacja 8q (najczęściej obserwowana nieprawidłowość), toteż większość autorów uważa, że utrata jednego chromosomu 3 ma charakter pierwszorzędowy (inne zmiany chromosomalne są jej następstwem) [8].

CKNSR3 (*membrane-associated guanylate kinase interacting protein-like 1*) jest produktem transkrypcji genu *CKNSR3* zlokalizowanego na chromosomie 6 w rejonie 6q25.2. Jest to region, dla którego wykazano większą liczbę amplifikacji i delecji metodą analizy zmienności

alleli przy użyciu mikromacierzy SNP [9] i wykazano jego częstsze występowanie w grupie pacjentów z monosomią 3 i dłuższym czasem przeżycia.

Harbour et al. [10] zaobserwował, że wśród guzów przerzutujących częstsza jest mutacja genu *BAP1* (*BRCA-associated protein 1*) – genu kodującego białko związane z *BRCA1*. Gen ten jest zlokalizowany na chromosomie 3 (3p21.1) i działa jako gen supresorowy, którego utrata sprzyja tworzeniu przerzutów. Białko BAP1 jest jednym z jądrowych enzymów deubikwitynujących, który katalizuje proces uwalniania pojedynczych cząsteczek ubikwityny z łańcuchów lub rozdzielanie łańcucha izopeptydowego pomiędzy ubikwityną a białkiem substratowym [11]. Bierze udział w szeregu procesów biologicznych takich jak naprawa uszkodzeń DNA i regulacja cyklu i wzrostu komórki [12,13]. Uważa się, że efekt supresorowy BAP-1 ma związek z jego jądrową lokalizacją. Skupiska BAP-1 w cytoplazmie wpływają na większą ekspresję białek szoku termicznego, która często występuje w wielu nowotworach [14,15]. Działanie BAP-1 jest wymagane do interakcji pomiędzy HCF1 a czynnikami transkrypcyjnymi typu *forkhead* FOXK1 i FOXK2, które razem tworzą trzeciorzędowe białko kontrolujące proliferację komórek i cykl komórkowy [15]. Utrata białka BAP-1 skutkuje nadekspresją genów docelowych dla FOXK2. W ciągu ostatnich kilku lat zidentyfikowano szereg mutacji inaktywujących BAP1 w odniesieniu do innych typów nowotworów: międzybłoniaka opłucnej, czerniaka skóry, oponiaka, gruczolakoraka płuc i raka nerki. W czerniaku błony naczyniowej mutacje germinalne BAP1 według wielu autorów są rzadkie [5,10], w odróżnieniu od mutacji somatycznych, które występują często [10,16].

Bialleliczna utrata funkcji genu *BAP1* skutkuje utratą ekspresji białka mierzalną prostym oznaczeniem immunohistochemicznym [17,18,19], podczas gdy zidentyfikowanie monosomii 3 lub mutacji *BAP1* wymaga kosztownej analizy chromosomowej.

Według obecnego stanu wiedzy, zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka uogólnienia choroby są: wiek chorego, wielkość guza, objęcie ciała rzęskowego i/lub tarczy nerwu wzrokowego, nabłonkowy typ utkania nowotworu oraz cytogenetyczne: utrata jednego chromosomu 3 oraz amplifikacja 8q. Dziś wiadomo, że podział drogi rozwoju komórek pod względem monosomii 3 następuje wcześniej w toku rozwoju nowotworu, natomiast ma znaczenie zasadnicze dla jego agresywności. Obecnie uważa się, że taki dychotomiczny model może być zbyt wielkim uproszczeniem, prawdopodobnie w jednym guzie istnieje kilka grup komórek wykazujących przewagę jednej bądź drugiej drogi, a potem w jakiś sposób jedna z nich zyskuje przewagę.

Cele pracy:

1. Analiza ekspresji wybranych markerów białkowych i chromosomowych w czerniaku naczyniówki i ich korelacja z przeżyciem.
2. Korelacja obserwowanej ekspresji BAP1 w jądrze i cytoplazmie z pozostałymi markerami agresywnego typu nowotworu.
3. Ocena roli mikrośrodowiska jako markera rozwoju choroby przerzutowej (tj. ekspresji makrofagów).
4. Weryfikacja tezy, że utrata ekspresji nBAP1 jest odwracalna (zapropozowanie mechanizmów kompensacyjnych – korelacja ekspresji FOXK1, FOXK2 i CKNSR3).
5. Identyfikacja czynników ryzyka do zastosowania praktycznego wraz ze schematem identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem rozsiewu.

Materiał i metoda:

Analizie poddano materiał archiwalny pochodzący od pacjentów operowanych w Katedrze i Klinice Okulistyki UMP w latach 1991-2009 pozostających w archiwum Zakładu Patologii i Profilaktyki Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Przeprowadzono analizę histopatologiczną, immunohistochemiczną i chromosomową wybranych czynników w oparciu o mikromacierze tkankowe (*tissue microarrays* - TMA).

Kryterium włączenia do badania stanowił udokumentowany przynajmniej ośmioletni okres obserwacji (tj. dostępne dane dotyczące ew. zgonu lub przeżycia) i kompletne dane wejściowe, tj. wielkość guza w momencie kwalifikacji.

Kryterium wyłączenia stanowił brak dostępnego materiału histopatologicznego do jednoznacznej interpretacji badań dodatkowych.

Dane odnośnie do przeżywalności chorych pochodziły z Wielkopolskiego Rejestru Nowotworów. Protokół niniejszego badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (nr 876/15). Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica STATSOFT ver. 11.

Wyniki:

Spośród ogółem 214 pacjentów, od których w latach 1991-2009 pobierano tkankę guza, zidentyfikowano 107 (50%) chorych, dla których dostępne były bloki parafinowe zawierające

tkankę oraz można było udokumentować okres obserwacji. 18 chorych wykluczono z grupy badanej z powodu braku dostatecznej ilości tkanki do analizy.

Ostatecznie analizowano 89 preparatów pochodzących od: 49 (55%) mężczyzn i 40 (45%) kobiet w średnim wieku 59 lat (zakres: 21 do 84 lata). Średni okres potwierdzonej obserwacji klinicznej wynosił od 3 do 131 (średnio 40) miesięcy.

Mediana największego wymiaru podstawy analizowanych guzów wynosiła 13,3 mm (zakres: 5,56-21,00 mm), mediana grubości 10,0 mm (zakres: 2,66-20,00 mm).

Stopień zaawansowania wg TNM 8th ed. (*stage*) wynosił I dla 3 czerniaków (3%), IIA dla 16 (18%), IIB dla 30 (34%), IIIA dla 32 (36%) i IIIB dla 8 guzów (9%). Zajęcie ciała rzęskowego stwierdzono w 16 (18%) przypadkach, penetrację przetwardówkową w 2 (2%) przypadkach. Poniższa tabela zestawia dane wyjściowe pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania guza wg klasyfikacji AJCC TNM 8th ed.

	N= 89	Kobiety	Mężczyźni	Śr. wieku	8-letnie przeżycie (n)	8-letnie przeżycie (%)
I	3	0	3	69,67	2	66,67%
IIA	16	8	8	60	10	62,50%
IIB	30	16	14	57,33	14	46,67%
IIIA	32	13	19	58,50	14	43,75%
IIIB	8	3	5	62	1	12,5%
IV	0	0	0	-	-	-

Tabela.1. Dane wyjściowe pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania guza wg klasyfikacji AJCC TNM 8th ed.

BAP1

Reakcję jądrową BAP1 stwierdzono w 32 (36%) przypadkach. W 57 (64%) preparatach czerniaka nie stwierdzono jądrowej reakcji BAP1. Utrata ekspresji BAP1 w jądrze (nBAP1(-)) występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów, dla których przyczyną zgonu był rozsiew czerniaka naczyniówki. Przeżywalność pacjentów wg modelu Kaplana-Meiera była wyraźnie gorsza dla guzów z brakiem ekspresji BAP1, aczkolwiek nie była to różnica istotna statystycznie względem grupy pacjentów z brakiem przerzutów (log rank $p=0,405$).

Reakcję BAP1 w cytoplazmie komórki (cBAP1) uzyskano w 100% analizowanych skrawków, w 79 (88,8%) przypadkach była ona dodatnia, jedynie 10 guzów (11%) jej nie wykazywało. Dodatnia ekspresja BAP1 w cytoplazmie występowała również częściej u pacjentów, którzy zmarli z powodu przerzutów, co ciekawe, chorzy w podgrupie bez przerzutów w grupie z dodatnią ekspresją cBAP1 byli w sposób istotny starsi (test Kruskala i Wallisa z analizą kontrastów).

Monosomia 3

Reakcję FISH na poziomie odpowiednim do interpretacji uzyskano w 41 (46,1%) przypadkach. 22 guzy (24,7%) wykazywały utratę jednego chromosomu 3. Dla preparatów, w przypadku, których udało się uzyskać poziom odpowiedni do interpretacji, odsetek ten wynosi 53,7%. Monosomia 3 nie była niezależnym predyktorem zgonu z powodu przerzutów.

Mikrośrodowisko guza

U 75 pacjentów (84,3%) stwierdzono w obrębie nowotworu obecność makrofagów CD68+, z tego 45 (60%) na poziomie A, 8 (24%) na poziomie B, 12 (16%) na poziomie C. W całym badanym materiale odsetki wynosiły odpowiednio: 50,6%, 20,2%, 13,5%.

U 76 pacjentów (85,4%) stwierdzono w obrębie nowotworu obecność makrofagów CD163+, z tego 41 (53,9%) na poziomie A, 15 (19,7%) na poziomie B, 10 (13,2%) na poziomie C. 10 (13,2%) nie wykazywało jej w ogóle (D). W całym badanym materiale odsetki wynosiły odpowiednio: 46,1%, 16,9%, 11,2% i 11,2%.

Ujemny nBAP1 korelował istotnie statystycznie z liczebnością makrofagów CD68+ i CD163+. W grupie pacjentów, u których występowała utrata ekspresji BAP1 w jądrze komórkowym, istotnie częściej ekspresję makrofagów CD 68+ i CD 163+ oceniono jako wysoką. Zjawisko to było statystycznie istotne – $p=0,002$ i $p<0,001$ (test dokładny Fishera).

Z kolei dodatnia reakcja BAP1 w jądrze zawsze oznaczała niewielką liczebność makrofagów, zarówno u pacjentów, którzy zmarli z powodu przerzutów, jak i u tych, którzy przeżyli. W podgrupie pacjentów z ujemnym nBAP1, którzy przeżyli 8 lat, mniej było makrofagów CD163+. Okazało się, że ekspresja makrofagów CD68+ oceniona jako liczna lub bardzo liczna w połączeniu ze stopniem zaawansowania guza istotnie skraca czas przeżycia.

CKNSR3/FOXK1/FOXK2

Reakcję CKNSR3 wykazano w 73 przypadkach (82%), dodatnia wystąpiła u 12 (13,5%) pacjentów. Reakcję FOXK1 uzyskano dla 72 (80,9%) przypadków, reakcję FOXK2 – w 69 przypadkach (77,5%). Ponieważ FOXK1 i FOXK2 mogą działać synergistycznie, sprawdzono również zgodność w/w oznaczeń – wynosiła ona ok. 82%. Zauważono, że kompleks FOXK1/K2 ulegał ekspresji (tj. był mierzalny), jeśli BAP-1 było dodatnie w cytoplazmie komórki. W przypadku reakcji jądrowej nie wykazano związku. Ekspresja powyższych białek nie miała związku z przeżyciem pacjentów.

Wnioski:

1. Do analizy możliwości wystąpienia przerzutów u pacjentów z czerniakiem naczyńówki należy stosować zestaw cech obejmujących rodzaj komórek czerniaka, ekspresję białka BAP1, monosomię chromosomu 3, liczebność makrofagów CD 68+ i CD163+. W przypadku utraty ekspresji BAP1, obecności monosomii chromosomu 3, licznych i bardzo licznych makrofagów CD68+ i CD163+ w utkaniu guza oraz obecności komórek nabłonkowatych należy się spodziewać większego ryzyka wystąpienia przerzutów.
2. Obserwuje się odmienną ekspresję BAP1 w jądrze komórek w zależności od typu czerniaka (tj. mniejsza występuje w typie nabłonkowatym). Ponadto, zmiany ekspresji BAP1 mogą mieć wpływ na typ odpowiedzi zapalnej (w tym zwiększenie liczby makrofagów CD68+ i CD163+). Zmiany ekspresji BAP1 w cytoplazmie komórek mają związek z wiekiem.
3. W przypadku czerniaka naczyńówki mikrośrodowisko istotnie wpływa na zdolność tworzenia się przerzutów, a tym samym ma istotne znaczenie prognostyczne. Obecność większej liczby makrofagów CD68+ i CD163+ w utkaniu guza pogarsza rokowanie.
4. Zaproponowane w literaturze komórkowe mechanizmy kompensacyjne w stosunku do utraty ekspresji białka BAP1 (tj. zmiana ekspresji CKNSR3, FOXK1/FOXK2) nie zostały potwierdzone. W związku z powyższym wydaje się, że jeżeli istnieje możliwość odwrócenia kaskady zdarzeń zapoczątkowanej utratą BAP1, to

prawdopodobnie mechanizm taki działa z włączeniem wielu czynników, a ich identyfikacja w świetle obecnej wiedzy nie jest możliwa.

5. Zaproponowany schemat postępowania w oparciu o analizę histopatologiczną i immunohistochemiczną (tj. wiek chorego w momencie kwalifikacji, stopień zaawansowania wg AJCC TNM, obecność komórek nabłonkowych w utkaniu nowotworu, ekspresja BAP1 i/lub monosomia 3, określenie liczby makrofagów CD68+, CD163+) pozwala zakwalifikować chorych do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów i objąć odpowiednio wcześniej dokładniejszym nadzorem pooperacyjnym. Jest to narzędzie w oparciu o dokładną analizę grupy pacjentów z długim czasem obserwacji, które być może będzie przydatne dla wyłonienia grupy chorych, która w przyszłości powinna otrzymać leczenie neoadjuwantowe.

Możliwość wykorzystania wyników i dalsze kierunki badań

Z punktu widzenia fizjopatologii guza, w świetle obecnej wiedzy czerniak naczyńiówki przypomina niektóre z nowotworów u dzieci z dosyć nieskomplikowaną progresją w kierunku typu agresywnego (zmiana właściwości cytogenetycznych komórek: monosomia 3, amplifikacja 8q, delecja 6p), co nie zmienia faktu, że nadal nie wiadomo, kiedy i dlaczego ta przemiana następuje [2].

W analizowanej grupie badanej zauważono, że brak ekspresji nBAP1 częściej oznaczał liczną obecność makrofagów zarówno CD68+, jak CD163+ w całej grupie badanej. Można to wytłumaczyć w ten sposób, że rzeczywiście brak ekspresji nBAP1, jako konsekwencja zaburzeń chromosomalnych w obrębie chromosomu 3, szczególnie źle rokuje w połączeniu z tzw. immunofenotypem zapalnym guza wydającym się mieć związek z amplifikacją w rejonie 8q. Natomiast charakter tych przemian wydaje się potwierdzać spostrzeżenie, że utrata BAP1 wpływa na tworzenie mikrośrodowiska zapalnego, nie odwrotnie.

Wydaje się, że zidentyfikowanie grupy pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów powoli staje się możliwe. Na podstawie dostępnych danych literaturowych racjonalne wydaje się podawanie leczenia adjuwantowego w momencie rozpoczęcia leczenia okulistycznego. Fakt ten budzi wiele nadziei, ale też i wiele kontrowersji.

Obecne możliwości obejmują szczepionki oparte na komórkach dendrytycznych z jednym prospektywnym badaniem klinicznym zarejestrowanym do chwili obecnej [20]. Innymi substancjami badanymi pod tym kątem jest sunitinib, czy inhibitory deacetylazy

histonowej (HDAC) np. kwas walproinowy, w przypadku którego udowodniono, że może odwracać skutki utraty BAP1 na poziomie genetycznym [21].

Warto podkreślić jednak, że na dzień dzisiejszy nie określono typu mutacji, która jako jedyna i w 100% odpowiadałaby za złośliwą przemianę komórek nowotworu. Mutacje genu *BAP1* są stosunkowo trudne do określenia, wiadomo też, że czerniaki pod względem zaburzeń genetycznych są heterogenne [22]. Powyższe badania też potwierdzają tę tezę.

Odrębnym zagadnieniem wydaje się wykrywanie krążących komórek nowotworowych przy użyciu detekcji krążącego DNA lub egzosomalnego RNA. Kilku grupom autorów udało się pozytywnie zidentyfikować krążące komórki nowotworowe, jednak są to tylko dane eksperymentalne. Sporo nadziei budzi egzosomalny RNA i możliwość wykonywania tzw. płynnych biopsji, tj. identyfikacji markerów ryzyka choroby przerzutowej w osoczu krwi bez konieczności pozyskiwania tkanki guza do analizy [21].

Otrzymane wyniki wskazują na możliwość identyfikacji agresywnego typu nowotworu na podstawie badań immunohistochemicznych, aczkolwiek wskazują na konieczność kompleksowego podejścia do interpretacji poszczególnych barwień. Wdrożenie wcześniejszej i odpowiednio dokładnej diagnostyki w oparciu o zaproponowany schemat, tj. MR (lub inne dokładne badanie obrazowe) j.brzuszej w około 3 lata po zabiegu, jeśli obecne są co najmniej trzy z poniższych czynników:

- stopień zaawansowania wg TNM 8th ed. (stage) IIA i więcej,
- wiek w momencie diagnozy powyżej 50 lat,
- obecność komórek nabłonkowatych tak/nie,
- liczebność makrofagów CD 68+/ CD 163+ (z próbą określenia liczby komórek barwiących się podwójnie: CD 68+/CD-163+),
- nBAP1 (-) (określany ilościowo w 40 HPF) i/lub monosomia 3,

być może pozwoli na wcześniejsze wykrycie ognisk przerzutowych u chorych z grup ryzyka, a tym samym wydłuży przeżycie. Jest to również sposób wyłonienia grupy pacjentów, która powinna otrzymać leczenie neoadjuwantowe.

W przypadku czerniaka naczyniówki duże znaczenie wydaje się mieć mikrośrodowisko guza. W związku z uprzywilejowaniem immunologicznym tkanek oka duże znaczenie dla rozwoju przerzutów ma zachowanie właściwości komórek pnia przez komórki czerniaka oraz utrata funkcji komórek NK, które w pewnym momencie przestają kontrolować krążące komórki nowotworowe. Próba bliższego przyjrzenia się temu zjawisku wraz

z oznaczeniem specyficznych miRNA w tkance guza i/lub osoczu krwi pacjentów (146a,181a, 20a, 223, 155 [38] będzie jednym z następnych celów badawczych.

Najważniejsze pozycje piśmiennictwa:

1. Singh N, Bergman L, Seregard S, Singh AD. Uveal Melanoma: Epidemiologic Aspects. W: Damato B, Singh AD. *Clinical Ophthalmic Oncology*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 s. 75–87.
2. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, i in. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(1):109–40.
3. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1881–5.
4. Yu H, Fang D, Kumar SM, Li L, Nguyen TK, Acs G, i in. Isolation of a novel population of multipotent adult stem cells from human hair follicles. *Am J Pathol.* 2006;168(6):1879–88.
5. Coupland SE, Lake SL, Damato B. Molecular Pathology of Uveal Melanoma. W: Damato B, Singh AD. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 s. 125–36.
6. Yavuziyigitoglu S, Koopmans AE, Verdijk RM, Vaarwater J, Eussen B, van Bodegom A, i in. Uveal Melanomas with SF3B1 Mutations: A Distinct Subclass Associated with Late-Onset Metastases. *Ophthalmology.* 2016;123(5):1118–28.
7. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet Lond Engl.* 1996;347(9010):1222–5.
8. Prescher G, Bornfeld N, Becher R. Two subclones in a case of uveal melanoma. Relevance of monosomy 3 and multiplication of chromosome 8q. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994;77(2):144–6.
9. Lake SL, Damato BE, Kalirai H, Dodson AR, Taktak AFG, Lloyd BH, i in. Single nucleotide polymorphism array analysis of uveal melanomas reveals that amplification of CNKSR3 is correlated with improved patient survival. *Am J Pathol.* 2013;182(3):678–87.
10. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, Duan S, Cao L, Worley LA, i in. Frequent Mutation of BAP1 in Metastasizing Uveal Melanomas. *Science.* 2010;330(6009):1410–3.
11. Nishikawa H, Wu W, Koike A, Kojima R, Gomi H, Fukuda M, i in. BRCA1-Associated Protein 1 Interferes with BRCA1/BARD1 RING Heterodimer Activity. *Cancer Res.* 2009;69(1):111–9.
12. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, i in. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434(7035):917–21.
13. Ventii KH, Devi NS, Friedrich KL, Chernova TA, Tighiouart M, Van Meir EG, i in. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating activity and nuclear localization. *Cancer Res.* 2008;68(17):6953–62.
14. Bhattacharya S, Hanpude P, Maiti TK. Cancer associated missense mutations in BAP1 catalytic domain induce amyloidogenic aggregation: A new insight in enzymatic inactivation. *Sci Rep.* 2015;5:18462.
15. Wang A, Papneja A, Hyrcza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. *J Clin Pathol.* 2016;69(9):750–3.
16. Koopmans A., Vingerling J., Paridaens D. Prognostic implications of acquired genetic changes in uveal melanoma = Prognostische implicaties van verworven genetische veranderingen in uveamelanomen. [Rotterdam]: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2015.
17. Kalirai H, Dodson A, Faqir S, Damato BE, Coupland SE. Lack of BAP1 protein expression in uveal melanoma is associated with increased metastatic risk and has utility in routine prognostic testing. *Br J Cancer.* 2014;111(7):1373–80.
18. Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RWW, van den Bosch TPP, van den Berg MMP, Vaarwater J, i in. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod Pathol.* 2014;27(10):1321–30.
19. Herwig-Carl MC, Sharma A, Moulin A, Strack C, Loeffler KU. BAP1 Immunostaining in Uveal Melanoma: Potentials and Pitfalls. *Ocul Oncol Pathol.* 2018;297–297.
20. Bol KF, van den Bosch T, Schreibelt G, Mensink HW, Keunen JEE, Kiliç E, i in. Adjuvant Dendritic Cell Vaccination in High-Risk Uveal Melanoma. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2265–7.
21. Damato B. Ocular treatment of choroidal melanoma in relation to the prevention of metastatic death – A personal view. *Prog Retin Eye Res* 2018, epub ahead of print

22. Dopierala J, Damato BE, Lake SL, Taktak AFG, Coupland SE. Genetic heterogeneity in uveal melanoma assessed by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(10):4898–905.
23. Mallet JD, Gendron SP, Drigeard Desgarnier M-C, Rochette PJ. Implication of ultraviolet light in the etiology of uveal melanoma: A review. *Photochem Photobiol*. 2014;90(1):15–21.
24. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102(9):1351–61.
25. Singh AD. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(7):962–7.
26. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Lawson BM, Landy JE, i in. Cytogenetic Abnormalities in Uveal Melanoma Based on Tumor Features and Size in 1059 Patients. *Ophthalmology*. 2017;124(5):609–18.
27. Coupland SE, Taktak A, Eleuteri A, Kalirai H, Damato B. Prognostication in Choroidal Melanoma. W: Damato B, Singh AD,. *Clinical Ophthalmic Oncology* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014, s. 249–61.
28. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Malignant melanoma of the uvea. W: AJCC Cancer Staging Manual 7th ed. Springer NY; 2010. s. 547–59.
29. Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, Wong H, McKay M, Chopra M, i in. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):159–63.
30. Kujala E, Damato B, Coupland SE, Desjardins L, Bechrakis NE, Grange J-D, i in. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(22):2825–31.
31. Farquhar N, Thornton S, Coupland SE, Coulson JM, Sacco JJ, Krishna Y, i in. Patterns of BAP1 protein expression provide insights into prognostic significance and the biology of uveal melanoma: The prognostic and biological significance of BAP1 in uveal melanoma. *J Pathol Clin Res*. 2018;4(1):26–38.
32. Repp AC, Mayhew ES, Apte S, Niederkorn JY. Human uveal melanoma cells produce macrophage migration-inhibitory factor to prevent lysis by NK cells. *J Immunol Baltim* 2000;165(2):710–5.
33. Bronkhorst IHG, Jager MJ. Inflammation in uveal melanoma. *Eye*. 2013;27(2):217–23.
34. White AE, Harper JW. Cancer. Emerging anatomy of the BAP1 tumor suppressor system. *Science*. 2012;337(6101):1463–4.
35. Vaquero-Garcia J, Lalonde E, Ewens KG, Ebrahimzadeh J, Richard-Yutz J, Shields CL, i in. PRiMeUM: A Model for Predicting Risk of Metastasis in Uveal Melanoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2017;58(10):4096.
36. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivelä T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1443–9.
37. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, Survival Predictors, and Metastatic Death in Patients With Choroidal Melanoma: Tentative Evidence of a Therapeutic Effect on Survival. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(5):605.
38. Joshi P, Kooshki M, Aldrich W, Varghai D, Zborowski M, Singh AD, Triozzi PL. Expression of natural killer regulatory microRNA by uveal melanoma stem cells. *Clin Exp Metastasis* 2016, 33(8):829–838.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Jestem autorem i współautorem 34 prac pełnotekstowych, w tym 5 prac poglądowych i 12 kazuistycznych.

MNiSW: 396,00 , IF= 30,979 ilość cytowań - 24, Indeks Hirscha 3

	Liczba prac	Punktacja IF	Punktacja KBN/MNiSW
Prace oryginalne:			
Publikacje z IF	10	30,979	300
Publikacje bez IF	19	-	77
Prace poglądowe	5	-	3
Podręczniki akademickie /monografie/	-	-	-
Rozdziały	4	-	16
Razem	38	30,979	396

W trakcie studiów brałam czynny udział w pracach Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze Okulistyki i Klinice Okulistycznej. We współpracy z Kliniką Alergologii i Pneumonologii Dziecięcej prowadziłam badania nad rozwojem zaćmy posterooidowej u dzieci leczonych przewlekłą steroidoterapią wziewną z powodu astmy oskrzelowej. Badania te były nagradzane na konferencjach studenckich (III nagroda w sesji internistycznej na Kongresie Studentów Medycyny w 2000r. oraz nagroda Towarzystwa Internistów Polskich w Warszawie w 2001r.) oraz prezentowane na VII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i XX Zjeździe Europejskiego Towarzystwa Okulistycznego (SOE).

Od 2005 roku moje zainteresowania zwróciły się stronę onkologii okulistycznej. Od 2008 roku, po uzyskaniu dyplomu specjalisty, prowadzę przykliniczną Poradnię Onkologii Okulistycznej, która od 2013 roku ma status samodzielnej jednostki w statucie Szpitala Klinicznego *Przemienienia Pańskiego*. Jest jedyną w tej części Polski Poradnią dla pacjentów z nowotworami narządu wzroku oraz jedną z dwóch w Polsce prowadzących leczenie nowotwów wewnątrzgałkowych.

W 2012 i 2013 roku odbyłam staż (clinical fellowship) w zakresie onkologii okulistycznej dorosłych w Liverpool Ocular Oncology Centre (LOOC) w Wielkiej Brytanii pod kierunkiem Prof. Bertila Damato. W tym okresie pracowałam jako lekarz w ambulatorium, jak też i w bloku operacyjnym samodzielnie przeprowadzając niektóre zabiegi operacyjne.

Brałam także udział w opracowywaniu wyników naukowych grupy obejmujących zebranie materiału, analizę statystyczną oraz przygotowanie i rewizję manuskryptów, które zostały opublikowane w uznanych czasopismach okulistycznych (Eye, British Journal of Ophthalmology, Clinical and Experimental Ophthalmology) oraz współautorstwem rozdziałów w podręcznikach anglojęzycznych. Pracę nad niektórymi z zagadnień podjętymi w trakcie tego szkolenia kontynuowałam po powrocie do Polski rozszerzając doświadczenie o polską grupę pacjentów. Za swoją działalność naukową zostałam uhonorowana nagrodą zespołową Rektora UMP w 2016 roku.

Tematy moich zainteresowań badawczych można pogrupować w następujące obszary zagadnień:

A) Biopsja zmian wewnątrzgałkowych i endoresekcje

Pobranie materiału do analizy histopatologicznej jest z gałki ocznej jest trudne i wiąże się zasadniczo z 2 problemami. Pierwszym z nich jest oczywiście dostęp operacyjny (zmiany położone przed równikiem gałki można biopsjować przez twardówkę, zmiany położone poza – aspirując tkankę guza np. witrektomem 25G). Drugą trudnością jest mała objętość materiału pozyskanego w ten sposób i trudności w dokładnej analizie histopatologicznej. Rutynowo w związku z tym biopsji w okulistyce nie wykonuje się, ponieważ ze względu na rozwój technik obrazowania do celów diagnostycznych nie jest ona konieczna. Pozyskanie tkanki guza jest natomiast konieczne do prognozowania i opracowanie takiego systemu prognozowania jest jednym z celów mojej pracy naukowo-badawczej. Obecnie prowadzę badania nad optymalizacją techniki biopsji w celu zapewnienia większej ilości materiału do analizy pobierając materiał po usunięciu gałki ocznej (zgoda Komisji Bioetycznej UMP nr 414/2018).

W przypadku guzów przerzutowych, gdzie nieznane jest ognisko pierwotne, w celu szybkiego ustalenia diagnozy można albo wykonać szereg badań obrazowych albo pobrać tkankę guza do badania histopatologicznego. Audyt wewnętrzny w LOOC, który pomagałam przeprowadzić, wskazuje, że jest to technika bezpieczna i skuteczna [1].

Endoresekcja guzów wewnątrzgałkowych jest techniką kontrowersyjną – wycięcie guza witrektomem nie zapewnia czystości onkologicznej, aczkolwiek wydaje się, że ryzyko wznowy w portach po witrektomii w obserwacji wieloletniej jest niewielkie, co potwierdzają

również nasze doświadczenia [2]. Technika ta może być z powodzeniem być zastosowana do resekowania guzów napromienionych (prewencja tzw. zespołu toksycznej lizy guza) oraz w celu np. zmniejszenia masy guza przed napromienianiem [3], choć jest to strategia, która wymaga szerszych badań.

1. Lazaros Konstantinidis, **Iwona Rospond-Kubiak**, Ignacio Zeolite, Heinrich Heimann, Carl Groenewald, Sarah E. Coupland, Bertil Damato. Management of patients with uveal metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. Br. J. Ophthalmol. 2014 : Vol. 98, nr 1, s. 92-98, IF= 2,976

2. Marcin Stopa, Jarosław Kocięcki, **Iwona Rospond-Kubiak**, Piotr Rakowicz. Leczenie czerniaka naczyniówki metodą endoresekcji. Klin. Oczna 2011 : R. 113, nr 10-12, s. 367-372,

3. **Iwona Rospond-Kubiak**, Carl Groenewald, Sarah E. Coupland, Bertil Damato. Core endoresection as neoadjuvant treatment of uveal melanoma. Ocul. Oncol. Pathol. 2016 : Vol. 2, nr 2, s. 91-93.

B) Modyfikacje technik chirurgicznych w celu optymalizacji wyników leczenia chorych z czerniakiem naczyniówki

a. Irydocyklectomia

Czerniaki tęczówki cechują się zazwyczaj lepszym rokowaniem niż guzy położone bardziej ku tyłowi w naczyniówce. Rokowanie jednak zdecydowanie pogarsza się, jeśli objęte jest ciało rzęskowe. Teoretycznie nowotwory tak położone można wycinać, jeśli nie zajmują więcej niż 3 godziny zegarowe obwodu ciała rzęskowego. Napromienianie czerniaków w tej lokalizacji również jest możliwe, ale wiąże się ono z ryzykiem uszkodzenia rogówki, zaćmą; poza tym nie pozwala pozyskać tkanki do analizy histopatologicznej. Tradycyjnie technika irydocyklectomii obejmowała przedoperacyjne rozszerzenie źrenicy i szerokie usunięcie zmiany razem ze zwieraczem tęczówki. To z kolei powoduje wiele problemów pooperacyjnych związanych z ubytkiem tęczówki: ośnienie etc.

Modyfikacja techniki irydocyklectomii w postaci przedoperacyjnego zwężenia źrenicy oraz zmiany kierunku wycięcia zmiany tj. nie od przodu ku tyłowi, a w drugą stronę (od strony ciała rzęskowego) lub okrężnie (tzw. cyklo-iridektomia) wpływa na poprawę wyników pooperacyjnych i w niektórych przypadkach może być rozsądną alternatywą dla napromieniania. W trakcie pracy w Liverpool Ocular Oncology Centre audytowałam wyniki odległe irydo-cyklectomii i cyklo-iridektomii przeprowadzone w tamtejszym ośrodku w ciągu 20 lat ze szczególnym uwzględnieniem końcowej ostrości wzroku [1]. Jestem również autorem rozdziału w podręczniku chirurgii okulistycznej dotyczącego tej techniki [2].

1. **Iwona Rospond-Kubiak**, Bertil Damato. The surgical approach to the management of anterior uveal melanomas. Eye 2014 : Vol. 28, nr 6, s. 741-747, IF= 2.082.
2. **Iwona Rospond-Kubiak**, Bertil Damato. Iridocyclectomy. W: Expert techniques in ophthalmic surgery. Eds.: Parul Ichhpujani, George L. Spaeth, Myron Yanoff. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2015, s. 783-788

b. Ocena wyników leczenia czerniaka naczyniówki brachyterapią Ru-106

Od 2008 roku zajmuję się brachyterapią czerniaków i innych guzów wewnątrzgałkowych. W formie audytu zebrałam wyniki odległe chorych leczonych w Katedrze i Klinice Okulistyki UMP w latach 1994-2014 [1], chcąc dobrze ocenić powikłania popromienne oraz przeżywalność.

Analiza statystyczna wykazała, że w obserwacji odległej istotnym statystycznie czynnikiem prognozującym przeżycie była jedynie wyjściowa wielkość guza i jego rozległość (tj. zajęcie ciała rzęskowego), co zdaje się potwierdzać hipotezę, że śmiertelność guza jest związana głównie z utkaniem chromosomalnym i prawdopodobnie pewne zmiany zachodzą w miarę wzrastania nowotworu, patrząc na całość grupy badanej.

Brachyterapią Ru-106 można leczyć zmiany do 6 mm grubości, a więc w klasie T1, T2, bardzo rzadko T3 dla których przeżywalność 5-letnia wynosi odpowiednio: 96%, 89% i 81%. Przeżywalność 5-letnia w naszej grupie badanej wynosiła podobnie dla T1 100% , dla T2 90%, dla T3 mieliśmy jedynie jedną obserwację. Rokowanie zdecydowanie pogarszało wznowa, co również pozostaje w zgodzie z danymi pojawiającymi się w literaturze.

Jednym z powodów podjęcia ww. analizy była próba oceny, jakie umiejscowienie płytki/guza jest istotnym statystycznie czynnikiem pojawienia się zmian popromiennych. Dla naszej grupy badanej było to jedynie położenie guza w odległości 3 mm od plamki. Ciekawy jest fakt, że na wystąpienie retinopatii popromiennej w obserwacji odległej nie miały wpływu zastosowane dawki promieniowania na twardówkę, ani na szczyt guza, ani tzw. aktywność płytki (czas napromieniania związany z aktywnością źródła) [2].

Inne opisywane w literaturze czynniki ryzyka obejmują dużą podstawę guza, położenie guza w pobliżu n.II. W naszej grupie badanej niniejsze obserwacje nie potwierdziły się. Również poważne powikłania popromienne obserwowaliśmy później niż inni autorzy.

Dokładne umiejscowienie płytki w trakcie zabiegu ma znaczenie przede wszystkim dla doszczętności zabiegu, wznowa brzeżna (*geographical loss*) związana z wadliwym położeniem płytki pojawia się zazwyczaj po ok. roku od napromieniania.

1. **Iwona Rospond-Kubiak**, Marta Wróblewska-Zierhoffer, Hanna Twardosz-Pawlik, Jarosław Kocięcki. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma - single institution experience. J. Contemp. Brachyther. 2017 : Vol. 9, nr 6, s. 548-552. IF= 2,146.
2. **Iwona Rospond-Kubiak**, Marta Wróblewska-Zierhoffer, Hanna Twardosz-Pawlik, Jarosław Kocięcki. The assessment of scleral and apex dose and the ocular outcome following ruthenium brachytherapy of uveal melanoma. ISOO 2015. International Society of Ocular Oncology. Paris, France, June 16-19, 2015.

c. System planowania położenia aplikatora rutenowego

Zabieg naszycia aplikatora rutenowego (tzw. płytki) rozpoczyna dokładne umiejscowienie brzegu przedniego guza na twardówce w trakcie transiluminacji. Jeśli ten etap wykonany jest błędnie, cały proces ustawiania aplikatora będzie nieprawidłowy. W przypadku naszywania płytek do przodu od równika gałki, transiluminacja jest stosunkowo prosta (całość podstawy guza widać przy odpowiednim zrotowaniu gałki), natomiast w przypadku guzów położonych w biegunie tylnym lub nieubarwionych może być szczególnie trudna. Trudno też wykonać transiluminację w przypadku melanocytozy twardówki, czy też jeśli wtórne odwarstwienie siatkówki jest szczególnie duże.

Według literatury, średnia ilość zabiegów potrzebna, by chirurg osiągnął wymaganą biegłość (tzw. krzywa uczenia się) wynosi około 1000 procedur (w Polsce rocznie mamy ok. 220 nowych zachorowań, z czego nie wszystkie czerniaki będą się kwalifikowały do leczenia płytką). Jedną z możliwych pomocy do oceny odległości śródoperacyjnych jest program komputerowy, który pozwala zaplanować położenie płytki w obrazie trójwymiarowym, jednak nie zawsze jest on dostępny ze względu na znaczny koszt.

Autorski schemat dna oka, który pomagałam współtworzyć [1,2], zakłada, że średnia odległość pomiędzy plamką a rąbkiem rogówki w oku emmetropijnym reprezentowana na dwuwymiarowej płaszczyźnie wynosi 30 mm, jeśli połowę obwodu gałki ocznej zaprezentować w formie graficznej (tj. wyliczona matematycznie średnica gałki ocznej jest krótsza niż faktyczny obwód twardówki). Wartość ta została wzięta z serii obliczeń matematycznych [1]. Wychodząc z tego założenia, można wyliczyć, ile będzie wynosić mm odległości widoczny śródoperacyjnie na twardówce przedstawiony w formie graficznej; dla jasności koło zostało podzielone na 12 południków, według których orientuje się brzegi

boczne guza. Pewną trudnością jest transponowanie południków schematu względem zdjęcia dna oka w kamerze szerokokątnej i dokładne wyliczenie odległości pomiędzy tylnym brzegiem guza a tarczą n.II, jako punktem orientacyjnym. Dokładniejsze pomiary uzyskuje się w ultrasonografii niż przeliczając piksele na mm (dane niepublikowane).

Celem moich badań było sprawdzenie dokładności opracowanego schematu dla dokładnego umiejscowienia odległości między przednim brzegiem guza a rąbkiem rogówki, dla dokładnego planowania położenia płytki Ru-106 względem brzegu guza. Dla grupy 40 pacjentów otrzymaliśmy zgodność pomiarów ponad 97%. Wykreślenie schematu położenia płytki w opracowanym systemie planowania zajmuje kilka minut i jest niezwykle pomocne w trakcie śródoperacyjnego umiejscowienia aplikatora rutenowego na twardówce w sytuacji, jeśli nie jest dostępny model planowania komputerowego [3].

Opracowany schemat dna oka może być również stosowany do dokładnego archiwizowania danych w formie elektronicznej oraz monitorowania leczenia (np. dokumentacja regresji zmian mnogich np. siatkówczaków).

1. Bertil Damato, **Iwona Rospond-Kubiak**. Examination techniques. Clinical ophthalmic oncology. Uveal tumors. Bertil E. Damato, Arun D. Singh. Berlin; Heidelberg : Springer, 2014, s. 1-10.
2. Bertil Damato, **Iwona Rospond-Kubiak**. Electronic fundus drawings. Club Jules Gonin XXVIII Meeting, Zurich, 2014.
3. **Iwona Rospond-Kubiak**, Jarosław Kocięcki, Bertil Damato. Clinical evaluation of a paper chart for predicting ruthenium plaque placement in relation to choroidal melanoma. Eye 2018 : Vol. 32, nr 2, s. 421-425. IF= 2.476,

d. Protezowanie pustego oczodołu

Wprowadziłam procedurę wszczepiania akrylowego implantu oczodołowego po usunięciu gałki ocznej, co znacznie poprawiło wyniki odległe w zakresie protezowania pustego oczodołu po usunięciu gałki ocznej (manusrypt w recenzji). Wyniki odległe (obserwacja 4-letnia) były prezentowane w formie doniesień zjazdowych.

Iwona Rospond-Kubiak, Marta Wróblewska-Zierhoffer, Jarosław Kocięcki. Akrylowe implanty oczodołowe - ocena wyników odległych techniki implantacji z użyciem pętli ze szwu nylonowego. XLVII Zjazd Okulistów Polskich. Wrocław, 16-18 VI 2016.

e. Epidemiologia czerniaka naczyńiówki

Czerniak naczyńiówki jest schorzeniem rzadkim, w Polsce notuje się ok. 200-250 nowych zachorowań rocznie. W Katedrze i Klinice Okulistyki UMP leczenie brachyterapią rozpoczęto w 1994, rejestr zachorowań istnieje od 1991. W trakcie swojej pracy doktorskiej rozpoczęłam prace nad usystematyzowaniem bazy danych, badając wpływ czynników wyjściowych na prognozowanie w kierunku przerzutów. W porozumieniu z Wielkopolskim Rejestrem Nowotworów udało się określić przeżywalność w obserwacji odległej [1-2] i dane te były prezentowane na konferencjach międzynarodowych.

1. **Iwona Rospond-Kubiak**, Marta Wróblewska-Zierhoffer, Wojciech Adamski, Anna Kubiak, Maciej Trojanowski, Jarosław Kocięcki. Survival from large uveal melanoma in Polish population: analysis of 214 cases. 51st OOG Spring Meeting. The Netherlands, Rotterdam, 16-18 February 2017.
2. **Iwona Rospond-Kubiak**, Marta Wróblewska-Zierhoffer, Wojciech Adamski, Anna Kubiak, Maciej Trojanowski, Andrzej Marszałek, Jarosław Kocięcki. Uveal melanoma in Poland - single centre experience. Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE). 10-13 June, 2017, Barcelona, Spain.

Czerniak naczyńiówki typowo występuje w 5-6tej dekadzie życia, szczyt zachorowań notuje się ok. 70 r.ż. (24,5 przypadków na milion mężczyzn rasy białej i 17,8 u kobiet), w wielu opracowaniach wiek jest istotnym czynnikiem pogarszającym rokowanie. Nowotwór ten rzadko występuje u dzieci przed 11 r.ż., rzadziej u pacjentów przed 25 r.ż., ale co ciekawe, w grupie pacjentów najmłodszych zazwyczaj lokalizuje się w tęczęwce. W badaniu wieloośrodkowym przeprowadzonym przez OOG (*Ocular Oncology Group*) na podstawie danych dostarczonych przez 24 ośrodki onkologii okulistycznej w Europie, w tym Klinikę Okulistyki UMP, po wyłączeniu pacjentów z czerniakiem tęczęwki okazało się, że u pacjentów młodszych występują dwa szczyty zachorowalności: przed 10 r.ż. i później powyżej 17 r.ż. Według literatury następny szczyt zachorowalności pojawia się ok. 40 r.ż., co sugerowałoby, że przynajmniej w młodszej grupie pacjentów może istnieć związek między onkogenezą melanoblastów a pokwitaniem. Co ciekawe, czerniak naczyńiówki i/lub ciała rzęskowego rokował przeważnie lepiej u młodszych pacjentów.

3. Rana'a T. Al-Jamal, Nathalie Cassoux Laurence Desjardins, Bertil Damato, Lazaros Konstantinidis, Sarah E. Coupland, Heinrich Heimann, Aleksandra Petrovic, Leonidas Zografos, Ann Schalenbourg, Juan P. Velazquez-Martin, Hatem Krema, Anna Bogdali, Anna Markiewicz, Bożena Romanowska-Dixon, Claudia H.D. Metz, Eva Biewald, Norbert Bornfeld, Hayyam Kiratli, Inge H.G. Bronkhorst, Martine J. Jager, Marina Marinkovic, Maria Fili, Stefan Seregard, Shahar Frenkel, Jacob Pe'er, Sachin M. Salvi, Ian G. Rennie, **Iwona Rospond-Kubiak**, Jarosław Kocięcki, Jens Folke Kiilgaard Steffen Heegaard, Victoria M.L. Cohen, Mandeep S. Sago, Anush Amiryan, Svetlana Saakyan, Nils Eide, Jørgen Krohn, Edoardo

Miden, Raffaele Parrozzani, Jean-Daniel Grange, Emine Kilic, Maria Antonietta Blasi, Maria Antonia Saornil, Tero T. Kivelä. The pediatric choroidal and ciliary body melanoma study: a survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Ophthalmology* 2016 : Vol. 123, nr 4, s. 898-907. IF= 8.204

Jestem również autorem i współautorem prac kazuistycznych opisujących rzadkie manifestacje nowotworów narządu wzroku i/lub nowatorskie metody leczenia. Najwyżej punktowane z nich to:

4. **Iwona Rospond-Kubiak**, Wojciech Adamski, Kinga Sosnowska, Jarosław Kocięcki, Andrzej Marszałek. Ruthenium brachytherapy for intraocular growth of a conjunctival squamous cell carcinoma: a case report. *J. Contemp. Brachyther.* 2018 : Vol. 10, nr 2. IF = 2,146
5. **Iwona Rospond-Kubiak**, Grzegorz Oszkinis, Jarosław Kocięcki. Retinal intra-arterial thrombotic material revealing essential thrombocythemia. *JAMA Ophthalmol.* 2016 : Vol. 134, nr 8, IF: 5.625
6. **Iwona Rospond-Kubiak**, Agata Brązert, Jarosław Kocięcki, Jan Bręborowicz. Poststreptococcal syndrome mimicking conjunctival lymphoma. *BMC Infect. Dis.* 2013 : Vol. 13: 149, s. [1-3] IF: 2.561

C) Udział w międzynarodowych oraz krajowych projektach badawczych

1. Wielośrodkowe badania OOG:

- a) Pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej poniżej 25 r.ż. (*Pediatric Uveal Melanoma Study*) - faza I - dane epidemiologiczne, 2014-2016, University of Helsinki

publikacja e-3

- b) Pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej poniżej 25 r.ż. (*Pediatric Uveal Melanoma Study*) – faza II, 2017 i trwa, (rekrutację tkanek zakończono 30/6/2018), Erasmus Rotterdam University

W fazie II badania identyfikowane są specyficzne mutacje genu *BAP1* w zachowanej tkance guza i osoczu krwi pacjentów żyjących. Materiał pochodzący od chorych operowanych w Katedrze i Klinice Okulistyki UMP został włączony do fazy II, również pobrano i zabezpieczono krew od pacjentów, którzy przeżyli (zgoda Komisji Bioetycznej UMP nr 413/2018). Wstępne wyniki są spodziewane pod koniec 2018 roku.

- c) Określenie najmniejszej wielkości przerzutującego czerniaka (*Small Fatal Uveal Melanoma Study*) , University of Helsinki

W badaniach teoretycznych wyliczono, że czerniak naczyniówki zaczyna tworzyć przerzuty ok. 2,9 roku przed tym zanim zostanie zdiagnozowany w oku i kolejne 2,2 lata zanim przerzuty staną się widoczne w wątrobie.

Model ten zakłada, że aby guz zaczął rosnąć w sposób eksponencjalny musi mieć objętość ok. 10 mm^3 , czyli zawierać ok 1 biliona komórek. Czas podwojenia masy guza w wątrobie wynosi teoretycznie od 30 do 350 dni (w praktyce ok 63 dni). Diagnozując chorobę przerzutową można teoretycznie spekulować, że do jej rozwoju doszło ok. 5 lat wcześniej. Oczywiście jest to tylko teoria, bo dziś wiadomo też, że komórki guza nie zawsze przestrzegają zasad tej konkretnej matematycznej formuły wzrostu, część z nich w trakcie namnażania obumiera, wykazano też, że mikroprzerzuty w wątrobie mogą przez długi czas pozostawać w uśpieniu, a na wzrost guza ma wpływ również dużo czynników zewnętrznych i być może bardziej trafnie jego wzrost opisuje model wg krzywej Gompertza.

Celem projektu jest próba określenia przy jakiej najmniejszej objętości może dochodzić do tworzenia przerzutów czerniaka. Ze wstępnych analiz [1] wynika, że guzy nawet bardzo niewielkich rozmiarów mogą się rozsiewać, ale rzadko następuje to przy guzie o podstawie 3 mm i grubości poniżej 1 mm.

S. Jouhi, M. Jager, L. Desjardins, N. Eide, Iwona Rospond-Kubiak, J. P. Caujolle, J.D. Grange, J.F. Kiilgaard, L. Scheen, E. Mídena, P. Raffaele, T. Kivela. Small fatal choroidal melanomas: a survey by the European Ophthalmic Oncology Group. Acta Ophthalmol. 2017 : Vol. 95, suppl. S259, 1 s. nb. European Association for Vision and Eye Research Conference. Nice, 27-30 September 2017.

2 Badanie wpływu mutacji *BAP1* na przemiany chromatyny w komórkach czerniaka naczyńówki,

W powyższym badaniu testowana jest hipoteza, że utrata *BAP1* nasila proonkogenne działanie genu *GNA11* wpływając na zmianę cyklu przemian chromatyny w komórkach czerniaka. Obecnie trwa rekrutacja pacjentów. Badanie jest prowadzone i finansowane przez University of California, San Francisco, USA (CC#14852, UCSF IRB approval 13-12801, zgoda Komisji Bioetycznej UMP nr 414/2018).

6. Aktywny udział w konferencjach naukowych

Począwszy od 2003 roku uczestniczyłam i uczestniczę aktywnie w licznych konferencjach naukowych prezentując prace na zjazdach PTO, SFO, EVER, OOG, ISOO. Mój dorobek w tym zakresie obejmuje 37 doniesień zjazdowych krajowych i 17 zagranicznych, z czego odpowiednio 19 i 7 to wystąpienia ustne. Szczegółową listę zawiera załącznik 5 II-K i III-B.

7. Staże zagraniczne:

1. Clinique Universitaire de Créteil, Université Paris XII- Val de Marne, Francja, 07/2010 - 08/2010, staż podoktorski, grant EBO (European Board of Ophthalmology), prof. Gisèle Soubrane
2. St.Paul's Eye Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Wielka Brytania 08/2012 – 02/2013, praca na stanowisku - ocular oncology fellow (specialist registrar)

8. Członkostwo w organizacjach i towarzystwach naukowych

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne
- EURETINA
- Société Française d'Ophthalmologie
- European Association for Vision and Eye Research
- Ophthalmic Oncology Group (OOG)
- International Society of Ocular Oncology (ISOO)

9. Recenzowanie prac do czasopism:

1. Clinical Ophthalmology, ISSN: 1177-5483, 2014 (1)
2. Journal of Contemporary Brachytherapy, IF=2,146, ISSN: 1689-832X- 2017, (1)
3. BMC Ophthalmology, IF= 1,586, ISSN: 1471-2415, 2017, (1)

10. Działalność dydaktyczna

- od 2008 – nauczyciel akademicki (studenci polsko- i anglojęzyczni WLI i WLII, wykłady i seminaria w ramach obowiązującego pensum dydaktycznego)
- od 2009 – kierownik kursu specjalizacyjnego z onkologii okulistycznej dla lekarzy specjalizujących się w okulistyce
- 2013-2014 – koordynator zajęć z okulistyki dla V roku Oddziału Stomatologii
- Opiekun specjalizacji 4 lekarzy (2 zakończyło już szkolenie specjalizacyjne z powodzeniem), Szpital Kliniczny *Przemienienia Pańskiego*

- od 2017 – członek Wydziałowego Zespołu Doskonalenia i Zapewnienia Jakości Kształcenia Wydziału Lekarskiego I UMP
- wykładowca szkoleń dla lekarzy okulistów (Wrocławskie Warsztaty Okulistyczne „Praktycy Praktykom” 2014-2018, Akademia USG w okulistyce (Szpital Św. Wojciecha, Poznań), konferencje naukowo-szkoleniowe Okulistyka w Praktyce, Oculomedica, Bydgoszcz 2015-2018)

11. Udział w komitetach organizacyjnych konferencji naukowych

Od 2010 roku jestem członkiem Ophthalmic Oncology Group (OOG) i biorę aktywny udział w corocznych spotkaniach towarzystwa. Brałam udział w tworzeniu Young Investigators Network, platformy zrzeszającej młodych badaczy i w latach 2014-2018 byłam jej reprezentantem w zakresie nauk klinicznych. Do moich obowiązków należało organizowanie i współprowadzenie sesji tematycznych w trakcie corocznych zjazdów OOG (Moskwa 2015: Liquid biopses, Ateny 2016: Biopsy techniques, Rotterdam 2017: Statistics for large data sets, Siena 2018 – Epigenetic changes in various ocular tumours).

W 2018 roku zostałam wybrana członkiem International Review Committee przed zjazdem International Society Ocular Oncology (ISOO) w Los Angeles, 2019.

12. Nagrody

1. III Nagroda w sesji internistycznej, Kongres Studenckiego Towarzystwa Naukowego, Poznań 2000.
2. Nagroda Towarzystwa Internistów Polskich, Kongres Studenckiego Towarzystwa Naukowego i Młodych Lekarzy, Warszawa 2001.
3. Nagroda za najlepszy poster w sesji onkologicznej, 2015, European Association for Vision and Eye Research (EVER) – Nicea 2015.

Iwona Rospond-Kubiak, Marta Wróblewska-Zierhoffer, Hanna Twardosz-Pawlik, Jarosław Kocięcki. The Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online (LUMPO) for prognosing metastasis free survival in the absence of cytogenetic data after ruthenium brachytherapy for uveal melanoma. Acta Ophthalmol. 2015 : Vol. 93, suppl. 255, abstr. 4244. European Association for Vision and Eye Research Conference. Nice, October 7-10, 2015.

4. Okulista Roku 2016 – III miejsce – plebiscyt *Głosu Wielkopolskiego* .
5. Nagroda naukowa zespołowa Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu za działalność naukową w 2016 roku.

27/7/2018 /wzrost Ryszard - Kielbaso