

Ocena rozprawy

„Neurologiczne zespoły paranowotworowe u kobiet ze szczególnym uwzględnieniem
znaczenia nowotworów jajnika”

przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki
medyczne przez lek. Annę Kossut

Nowotwory różnych narządów mogą współwystępować z zespołami o podłożu immunologicznym charakteryzującymi się objawami uszkodzenia różnych układów, w tym układu nerwowego, które nazywamy zespołami paranowotworowymi. Neurologiczne zespoły paranowotworowe (NZP) są wywoływane przez mechanizmy immunologiczne związane z ekktopową ekspresją antygenów onkoneuralnych w komórkach nowotworowych, aktywacją humoralnej kaskady immunologicznej oraz odpowiedzi komórkowej z pobudzeniem cytotoksycznych limfocytów T. Historycznie NZP dzielą się na tzw. zespoły klasyczne (typowe) oraz nieklasyczne (nietypowe), a według najnowszej nomenklatury mogą to być zespoły o wysokim, średnim i niskim ryzyku związku z chorobą nowotworową. NZP mogą dotyczyć ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, mięśni oraz złącza nerwowo-mięśniowego. Omawiane zespoły najczęściej średnio o kilka miesięcy wyprzedzają kliniczną manifestację nowotworu. Ich częstość występowania nadal nie jest jednoznacznie oszacowana i waha się, w oparciu o różne opracowania, od 1 do 15% wszystkich chorych z procesem nowotworowym. W omawianym w dysertacji Krajowym Rejestrze Nowotworów w latach 1980-2013 zanotowano wzrost zachorowalności na nowotwory w populacji kobiet z równoczesnym wzrostem liczby ich zgonów, ale także 5-letniej przeżywalności. Kobiety najczęściej zapadały na nowotwory płuc, piersi oraz jelita grubego. Czwartym co do częstości nowotworem u kobiet okazał się rak jajnika, którego rozpoznawalność we wczesnym okresie choroby jest nadal stosunkowo niska. Częstość występowania NZP w raku jajnika Giometto i wsp. (2010) szacowali na aż 10,5%. Chatterjee i wsp. w pracy z 2017 roku wskazywali na fakt, że pacjentki z nowotworami jajnika często prezentują objawy NZP przed rozpoznaniem nowotworu, co może być istotnym impulsem do podjęcia diagnostyki onkologicznej. Podobne zjawisko wczesnego występowania NZP jest też obecne w przypadku nowotworów wywodzących się z innych narządów, co dotyczy zarówno populacji ogólnej, jak i populacji kobiet. Wzrastająca liczba zachorowań na nowotwory z równoczesną poprawą wskaźnika 5-letniego przeżycia, powodują, że podjęcie przez Doktorantkę tematu NZP jest w pełni uzasadnione, zwłaszcza, że niektóre z nich, w tym przede wszystkim nowotwory jajnika, są ciągle stosunkowo późno rozpoznawane.

Kolejny rozdział to cele pracy, które zostały opisane powyżej.

Część dysertacji dotycząca materiału i zastosowanej metodyki badań została opisana na 5 stronach maszynopisu. Przeprowadzony zakres badań klinicznych z uwzględnieniem badań płynu mózgowo-rdzeniowego, obrazowych, neurofizjologicznych, neuropsychologicznych został przedstawiony w punktach. Zastosowane metody oznaczania przeciwciał onkoneuralnych i antyneuralnych zostały opisane nieco szerzej. Analiza statystyczna obejmowała test Fishera oraz analizę metodą Altmanna zastosowaną do oceny ryzyka występowania NZP.

Rozdział Wyniki przedstawia kolejno: charakterystykę demograficzną chorych, charakterystykę zidentyfikowanych nowotworów, zespołów neurologicznych występujących w badanych grupach, autoprzeciwciał występujących u badanych kobiet oraz zależności między zespołami neurologicznymi a autoprzeciwciałami. W badaniu oceniano 236 kobiet w wieku 48 ± 15 lat z nowotworami złośliwymi jajnika stwierdzonymi u 61 pacjentek (rak surowiczy - 36, śluzowy-5, endometrialny-7, jasnokomórkowy - 5 oraz nieokreślony - 8), z nowotworami łagodnymi jajnika (torbiel endometrialna - 22, torbiel ciała żółtego - 4, cystadenoma - 4, fibroadenoma - 2, inne torbiele - 16) u 70 chorych, u 25 kobiet nowotwór wywodził się z innych narządów (piersi - 6, jelita grubego - 4, tarczycy - 4, czerniak - 3, rak płuca - 2, endometrium - 1, trzustki -1, glejak - 1, szpiczak-1, rakowiak-1). U 80 kobiet nie stwierdzono obecności nowotworu, ale wysunięto kliniczne podejrzenie NZP. NZP były obecne u 25 kobiet (41%) ze złośliwymi nowotworami jajnika i najczęściej było to paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku (13 osób) oraz polineuropatia czuciowo-ruchowa (8 osób). U żadnej chorej z łagodnymi nowotworami jajnika objawy kliniczne nie pozwalały na rozpoznanie NZP. Natomiast NZP rozpoznano tylko u 12 osób z nowotworami niewywodzącymi się z jajnika, pomimo że objawy neurologiczne, w tym przede wszystkim polineuropatie, były obecne łącznie u 24 osób. Charakterystyka typów NZP w poszczególnych badanych grupach została przedstawiona w czterech tabelach (IV. 4 do IV.7).

Oceniono, że ryzyko wystąpienia NZP jest najwyższe u pacjentek ze złośliwym nowotworem jajnika, zwłaszcza śluzowym i surowiczym. Ryzyko to było wyższe niż w grupie chorych z nowotworami innych narządów z wyjątkiem polineuropatii, i jeszcze wyższe niż w grupie pacjentek z łagodnymi nowotworami jajnika. W grupie pacjentek bez rozpoznanego nowotworu podejrzenie NZP potwierdzono u 20 z nich (25%). W tej grupie badanej NZP były rzadsze niż w grupie chorych ze złośliwym nowotworem jajnika. W grupie pacjentek bez rozpoznanego nowotworu najczęściej obserwowano neuropatię czuciowo-ruchową, miastenię oraz zespół mózdkowy.

W rozdziale Dyskusja Doktorantka przedstawiła porównanie danych z piśmiennictwa oraz profilu zmian nowotworowych w badanych grupach pacjentek z odniesieniem do wieku. Dane te były do siebie zbliżone. Ponadto Doktorantka przedstawiła krótką charakterystykę poszczególnych typów nowotworów u kobiet. Następnie autorka odniosła się do wyników własnych badań dotyczących częstości występowania NZP i ich typów w poszczególnych grupach chorych. Wskazała, że doniesienia z piśmiennictwa oparte na dużym materiale klinicznym są nieliczne, dominują prace kazuistyczne. Przypadek występowania stwardnienia rozsianego z przeciwciałami onkoneuralnymi autorka poddała szczegółowej dyskusji w kontekście zależności tych jednostek chorobowych lub nakładania się dwóch, niezależnych procesów. Powiązała te zależności z lepiej opisanymi przypadkami NMOSD jako potencjalnymi zespołami paranowotworowymi. Następnie skupiła się na analizie NZP w przebiegu raka jajnika, uwzględniając w dyskusji m.in. dane literaturowe pochodzące z macierzystego ośrodka w Poznaniu. Omówiła także wystąpienie PRES (odwracalnej tylnej encefalopatii) w przebiegu raka jajnika czyli nowego, potencjalnego neurologicznego zespołu paranowotworowego.

W kolejnej części dyskusji Doktorantka scharakteryzowała różnice typów NZP oraz przeciwciał w różnych grupach nowotworów, w tym panel przeciwciał oraz objawy kliniczne w łagodnych nowotworach jajnika. Wskazała na kolejny interesujący przypadek zespołu opsoklonie-mioklonie w przebiegu raka endometrium z przeciwciałami anti-Hu. Obszerna tabela V.1 zawiera zbiorcze dane z literatury dotyczące NZP u kobiet oraz towarzyszące im nowotwory niezwiązane z jajnikiem. Wyniki badań własnych były podobne do przedstawionych w dostępnej literaturze i w zamieszczonej tabeli. Autorka podkreśliła ponadto różnice klinicznych postaci NZP między grupami kobiet z rozpoznanymi już zmianami rozrostowymi (nowotwory jajnika i nowotwory niezwiązane z jajnikiem) a chorymi z podejrzeniem NZP, ale bez zidentyfikowanego nowotworu. W końcowej części dyskusji Doktorantka powróciła do wyników badań eksperymentalnych nad zespołami paranowotworowymi, prowadząc ostatecznie dyskusję w kierunku możliwości wykorzystania przeciwciał onkoneuralnych jako biomarkerów umożliwiających wczesne wykrywanie nowotworów, a zwłaszcza nowotworów jajnika.

Autorka omawianej dysertacji przedstawiła następujące wnioski wpływające z przeprowadzonych badań:

1. profil kliniczny NZP jest odmienny w grupach kobiet chorujących na różne nowotwory
 - a. najczęstszą postacią NZP u chorych na nowotwory złośliwe jajnika jest

zrozumienie tekstu. Dodatkowym utrudnieniem jest przyjęty przez Autorkę następujący schemat opisywania wyników badań, np. na str. 52, Autorka pisze: „Wykazano, że kobiety chore na nowotwory złośliwe jajnika były starsze niż chore na guzy łagodne jajnika... Natomiast kobiety, u których wykryto łagodne guzy jajnika są młodsze niż chore na nowotwór nie wywodzący się z jajnika... Chore z łagodnymi guzami jajnika są młodsze niż chore z podejrzeniem NZP bez rozpoznanego nowotworu”. Moje pytanie brzmi, czy nie lepiej było po prostu napisać, w której grupie badanej chore były najmłodsze, a w której najstarsze? Ten sam problem dotyczy opisów innych osiągniętych rezultatów.

2. W rozdziale Wyniki znajdują się akapity które powinny znaleźć się w Dyskusji, np.: „Obserwacja ta ma znaczenie w praktyce neurologicznej. Wskazuje bowiem na guzy złośliwe jajnika oraz nowotwory niezwiązane z jajnikiem ze spektrum określonego w niniejszej pracy (Tabela IV.3), jako na lokalizacje pierwotnych nowotworów, jakie należy wziąć w pierwszym rzędzie pod uwagę podczas diagnozowania chorych z NZP i nieokreśloną lokalizacją nowotworu”.
3. W rozdziale „Pacjentki i metody” brakuje dokładniejszej charakterystyki grup badanych, np. pod względem chorób współistniejących czy zastosowanego wcześniej leczenia, zarówno onkologicznego, jak i z powodu innych schorzeń.
4. Moje wątpliwości budzi też włączenie do analiz statystycznych pojedynczych pacjentów z rozpoznaniem konkretnego nowotworu, m.in. szpiczaka lub glejaka, które w swoim charakterze wiążą się ze złożonym obrazem klinicznym z zajęciem układu nerwowego. Może to w sposób istotny zaburzać obraz możliwego NZP.
5. W pracy znalazły się dość liczne błędy edytorskie - błędy składniowe, literowe (radykulopatia? czy może jednak radikulopatia?), interpunkcyjne, powtórzenia, itp. Moje pytania dotyczące strony merytorycznej pracy są następujące:

1. Autorka wykazała, że w populacji kobiet chorujących na nowotwory, które nie są związane z jajnikiem, jak również u chorych z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu, najczęściej rozpoznawane są patologie obwodowego układu nerwowego (różne typy neuropatii, głównie neuropatia czuciowo-ruchowa). Czy została przeprowadzona diagnostyka różnicowa, zwłaszcza w grupie bez rozpoznanego nowotworu? Czy były to neuropatie, które stosunkowo często mogą mieć charakter NZP czyli np. CIDP? Czy zostały wykluczone inne przyczyny stwierdzanej neuropatii, np. cukrzyca, patologie tarczycy, uboczne działanie leków, itp.? Wydaje się, że takie dane powinny być

z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 poz. 1668).
Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Doktorantki lek. Anny Kossut do dalszych
etapów przewodu doktorskiego.

21/11/2024

Magdalena Kozewicz

dr hab. med. Magdalena Kozewicz
profesor UMW
SPECJALISTA NEUROLOG
5395758