

# Streszczenie

lek. Anna Kossut

Rozprawa doktorska nt. „Neurologiczne zespoły paranowotworowe u kobiet ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia nowotworów jajnika:

Zapadalność oraz umieralność kobiet z powodu nowotworów złośliwych wzrasta w ostatnich dekadach. Jednocześnie zwiększa się odsetek 5-letnich przeżyć w populacji kobiet. Po raku płuca, piersi i jelita grubego złośliwe nowotwory jajnika są na czwartym miejscu wśród przyczyn zgonów z powodu nowotworów. Nowotwory jajnika rozpoznawane są ciągle zbyt późno i stanowią znaczne wyzwanie w zakresie profilaktyki. Uwzględniając poprawiającą się skuteczność leczenia onkologicznego, wydłużanie czasu życia chorych na nowotwory oraz zwiększającą się liczbę kobiet chorujących na nowotwory podjęto w niniejszej pracy analizę obrazu klinicznego oraz analizy autoprzeciwciał u kobiet z rozpoznanymi guzami jajnika, nowotworami wywodzącymi się z innych narządów oraz z podejrzeniem neurologicznych zespołów paranowotworowych (NZP) i bez zidentyfikowanego nowotworu. Wystąpienie objawów NZP najczęściej wyprzedza rozpoznanie pierwotnego nowotworu, a coraz więcej danych wskazuje na znaczenie autoprzeciwciał we wczesnej diagnostyce nowotworów.

Celem pracy była ocena kliniczna NZP u kobiet przeprowadzona poprzez analizę typu zespołu objawów uszkodzenia układu nerwowego, badanie obecności przeciwciał onkoneuralnych w surowicach kobiet z podejrzeniem NZP oraz obserwację chorych na nowotwory jajnika w zakresie deficytu neurologicznego i serologicznego odczynu skierowanego przeciw antygenom onkoneuralnym. Ponadto planowano porównanie obrazu klinicznego i profilu serologicznego u kobiet z nowotworami złośliwymi jajnika z kobietami z innymi nowotworami oraz określenie znaczenia autoprzeciwciał jako potencjalnych markerów choroby nowotworowej u kobiet.

Do badania włączono 236 chorych: 131 pacjentek z nowotworami jajnika hospitalizowanych w Klinice Ginekologii Operacyjnej lub w Klinice Neurologii, poza tym wyłoniono 105 kobiet spośród 395 chorych z podejrzeniem NZP hospitalizowanych lub konsultowanych w Klinice Neurologii w latach 2002 – 2006. Neurologiczne zespoły paranowotworowe rozpoznawano według kryteriów Grausa (2004). U chorych przeprowadzono badania diagnostyczne wymagane do rozpoznania NZP : ocenę przeciwciał onkoneuralnych, neuroobrazowanie, badanie neurofizjologiczne, a w przypadkach tego wymagających – nakłucie łądźwiowe. Przeciwciała onkoneuralne i anty-neuralne oznaczano metodą immunofluorescencji pośredniej, a obecność przeciwciał onkoneuralnych potwierdzano testem Line blot.

Wykazano, że najczęstszą postacią NZP u chorych na nowotwory złośliwe jajnika jest paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku (PCD), a ryzyko jego wystąpienia, zwłaszcza w przypadkach surowiczego i śluzowego raka jajnika było znacznie wyższe niż w przypadkach łagodnych patologii jajnika. Z kolei ryzyko występowania neuropatii czuciowo-ruchowej u chorych z

podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu jest wyższe niż u chorych na nowotwory złośliwe jajnika. Humoralna odpowiedź łącznie przeciw antygenom onkoneuralnym i anti-neuralnym u chorych na złośliwe nowotwory jajnika rozwija się z mniejszym ryzykiem niż stan seronegatywności. Natomiast ryzyko wystąpienia przeciwciał onkoneuralnych u chorych na nowotwory nie związane z jajnikiem jest znacznie wyższe niż u kobiet, u których rozpoznano łagodne patologie jajnika. Przeciwciała anti-NMDA występują w patologiach jajnika bez towarzyszących zespołów neurologicznych. Analizy ROC dla obecności przeciwciał onkoneuralnych w badanych grupach kobiet wskazały na potencjał diagnostyczny ich analiz w diagnostyce nowotworów, zwłaszcza raka jajnika. Czulość dla obecności przeciwciał onkoneuralnych u chorych na raka jajnika w niniejszym badaniu wynosiła 52% a specyficzność- 96%. Dla porównania najczęściej stosowany obecnie klinicznie marker charakteryzuje się czulością 67% specyficznością 87%. Analizy ROC dla obecności przeciwciał onkoneuralnych u wszystkich kobiet, u których rozpoznano nowotwory wykazała niską czulość (44%) i dość dobrą specyficzność (82%).

Przeprowadzone w badanej kohorcie kobiet badania neurologicznych zespołów paranowotworowych oraz obecności przeciwciał onkoneuralnych i anti-neuralnych pozwoliły na wyciągnięcie wniosków wskazujących na odmienną profilu klinicznego NZP w grupach kobiet chorujących na różne nowotwory. Najczęstszą postacią NZP u chorych na nowotwory złośliwe jajnika jest paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku z wysokim ryzykiem jego wystąpienia w przypadkach surowiczego i śluzowego raka jajnika. W populacji kobiet chorujących na nowotwory nie wywodzące się z jajnika najczęściej rozpoznawane są patologie obwodowego układu nerwowego, choć w przypadkach chorych na raka piersi ryzyko rozpoznania paranowotworowego zwyrodnienia mózdzku jest wyższe niż u chorych na raka jajnika. Ryzyko występowania neuropatii czuciowo-ruchowej u chorych z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu jest wyższe niż u chorych na nowotwory złośliwe jajnika. Humoralna odpowiedź skierowana przeciw antygenom onkoneuralnym oraz anti-neuralnym u chorych na złośliwe nowotwory jajnika rozwija się z mniejszym ryzykiem niż stan seronegatywności. Ryzyko wystąpienia przeciwciał onkoneuralnych u chorych na złośliwe nowotwory jajnika i nowotwory nie związane z jajnikiem jest znacznie wyższe niż u kobiet, u których rozpoznano łagodne patologie jajnika. Przeciwciała anti-NMDA występują w patologiach jajnika bez towarzyszących zespołów neurologicznych. W przypadkach raka jajnika i nowotworów nie związanych z jajnikiem przeciwciała onkoneuralne przyczynić się mogą do uzupełnienia dostępnych obecnie i wykorzystywanych klinicznie biomarkerów. Obecność przeciwciał jest czynnikiem predykcyjnym przede wszystkim nowotworu i jego histogenezy, w drugiej kolejności – lokalizacji pierwotnego guza, a dopiero w dalszej kolejności – zespołu paranowotworowego.