

**Recenzja rozprawy doktorskiej**  
**na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu**  
**w dyscyplinie nauki medyczne**  
**lek. Anny Kossut**

**Tytuł rozprawy:** Neurologiczne zespoły paranowotworowe u kobiet ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia nowotworów jajnika

**Promotor:** Prof. dr hab.n.med. Sławomir Michalak

Przedmiotową rozprawę doktorską stanowi praca pisemna, w formie monografii, z dołączonym streszczeniem w języku angielskim, co jest **zgodne z wymogami** stawianymi rozprawie doktorskiej w art. 187, ust.3 i ust.4 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z 2018 roku.

Układ rozprawy jest typowy dla tego rodzaju pracy.

Na początku jest spis treści i wykaz skrótów, a po nich w kolejności: wstęp, cel, opis pacjentek i metodyki, wyniki, dyskusja i wnioski. Po wnioskach jest streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, ze słowem wstępu, z celem, opisem badanych chorych i metodyki, wyników i z przedstawieniem wniosków. Rozprawę kończą w kolejności: wykaz literatury źródłowej, wykaz tabel, rycin.

Dołączona jest także kopia pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej z 2009r. co do poszerzenia zespołu badawczego, m.in. o lek. Anne Kossut, w temacie badań - „Upośledzenie funkcji poznawczych u chorych z nowotworami jajnika.” W podrozdziale III.1.5 ocenianej dystertacji Doktorantka wyjaśnia, że „*Wniosek do Komisji Bioetycznej dotyczył projektu badawczego o szerszym zakresie tematycznym, z którego realizacji do niniejszej pracy wykorzystano część wyników.*”

**We wstępie**, w podrozdziale pierwszym Doktorantka wyczerpująco definiuje pojęcie neurologicznego zespołu paranowotworowego (NZP). Wyjaśnia pojęcie klasycznego (typowego) i (w domyśle) nietypowego neurologicznego zespołu paranowotworowego, powstałe w 2004 roku. Odnosi się też do pojęcia zespołów o wysokim, średnim lub niskim ryzyku związku z chorobą nowotworową, funkcjonującego od 2021 roku, po aktualizacji kryteriów diagnostycznych dla omawianych zespołów paranowotworowych.

W podrozdziale drugim wstępu opisane są kwestie patofizjologii neurologicznych zespołów paranowotworowych, z zaangażowaniem układu immunologicznego w rozwój choroby. Doktorantka zwraca uwagę na udział w patofizjologii tych zespołów nie tylko odpowiedzi humoralnej, ale również mechanizmów odpowiedzi komórkowej.

W kolejnym podrozdziale wstępu przedstawione są postaci kliniczne neurologicznych zespołów paranowotworowych, podzielone na zespoły z poziomu OUN, obwodowego układu nerwowego, złącza nerwowo-mięśniowego, mięśni szkieletowych oraz z uwzględnieniem podziału na zespoły typowe i nietypowe, oraz podziału na zespoły



neurologiczne związane z wysokim ryzykiem występowania nowotworu i zespoły związane ze średnim/niskim ryzykiem. Przedstawione są nowotwory towarzyszące poszczególnym NZP. Doktorantka opisała też cechy kliniczne poszczególnych neurologicznych zespołów paranowotworowych oraz możliwości ich diagnozowania i leczenia.

W dalszej części wstępu, w podrozdziale poświęconym kryteriom diagnostycznym, Doktorantka przedstawia kryteria rozpoznawania NZP. Przedstawia kryteria z 2004 roku, którymi posługiwała się w okresie realizacji projektu oraz aktualnie obowiązujące kryteria ustalone w roku 2021.

W ramach tego podrozdziału Doktorantka przedstawia metody diagnostyczne wykorzystywane w przypadkach podejrzanych o neurologiczny zespół paranowotworowy. Omawia tu *oznaczanie w surowicy chorych przeciwciał onkoneuralnych* (dokładnie określonych i nie określonych dokładnie) i *anty-neuralnych*. Przedstawia spektrum humoralnej odpowiedzi immunologicznej w neurologicznych zespołach paranowotworowych, z odniesieniem do nowotworów, którym mogą towarzyszyć.

Następnie Doktorantka przechodzi do omówienia epidemiologii nowotworów u kobiet, ze zwróceniem uwagi na narastającą zapadalność na nowotwory wśród kobiet. Zwraca uwagę na nowotwory jajnika; problemy z ich diagnostyką, wyzwaniem w zakresie profilaktyki. Doktorantka zwraca uwagę, że nowotwory jajnika wykrywane są ciągle zbyt późno, z przełożeniem na wskaźnik przeżycia chorych dotkniętych chorobą.

Doktorantka porusza temat występowania neurologicznych zespołów paranowotworowych u kobiet, w tym w przebiegu nowotworów jajnika. Przytacza dostępne dane literaturowe na ten temat, które są głównie opisami przypadków.

Zmierzając do podsumowania uzasadniającego podjęcie tematu NZP u kobiet ze szczególnym uwzględnieniem NZP w przebiegu nowotworów jajnika, Doktorantka zaznacza, że objawy NZP wyprzedzają rozpoznanie nowotworu. Poszerzenie wiedzy dotyczącej neurologicznych zespołów paranowotworowych u kobiet (obrazu klinicznego, profilu autoprzeciwciał), z odniesieniem do typu nowotworu, ze szczególnym uwzględnieniem nowotworu jajnika, może poprawić efektywność postępowania zmierzającego do wczesnej diagnostyki tego agresywnego nowotworu i poprawy efektów leczenia oraz rokowania.

Na końcu wstępu, podsumowując całość i nawiązując do celu podjętych badań, Doktorantka zaznacza odrębność swoich badań od dotychczas przeprowadzonych, które odnoszą się do znaczeniu przeciwciał onkoneuralnych dla predykcji choroby nowotworowej, a nie NZP.

W ocenie recenzenta, wstęp jasno wprowadza czytającego do zasadności zajęcia się tematem neurologicznych zespołów paranowotworowych 1) u kobiet 2) ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia nowotworów jajnika.

**Doktorantka wyjaśnia dlaczego akurat nowotwory jajnika stały się przedmiotem jej szczególnej uwagi. Jasno przedstawia luki naukowe, które miała zamiar wypełnić.**

Po przeczytaniu wstępu, jasne jest dlaczego Doktorantka podjęła się w niniejszej pracy tego co podaje za **cel podjętych badań**, tj.:

- 1/ ocena kliniczna neurologicznych zespołów paranowotworowych u kobiet przeprowadzona poprzez:
  - analizę typu zespołu objawów uszkodzenia układu nerwowego,
  - badanie obecności przeciwciał onkoneuralnych w surowicach kobiet z podejrzeniem neurologicznego zespołu paranowotworowego
  - obserwację chorych na nowotwory jajnika w zakresie deficytu neurologicznego i serologicznego odczynu skierowanego przeciw antygenom onkoneuralnym
- 2/ porównanie obrazu klinicznego i profilu serologicznego u kobiet z nowotworami złośliwymi jajnika z kobietami z innymi nowotworami
- 3/ określenie znaczenia autoprzeciwciał jako potencjalnych markerów choroby nowotworowej u kobiet.

Z danych przedstawionych w rozdziale III. *Pacjentki i metodyka* wiadomo, że badaniem objęto 236 kobiet, w tym 131 z guzami jajnika i 105 z podejrzeniem neurologicznego zespołu paranowotworowego.

Przy opisie pacjentek (podrozdział III.1), czytamy, że „*Badanie pierwotnie objęło 526 kobiet z podejrzeniem NZP, z których wyłoniono 236 chorych (...). Pozostałą grupę chorych z podejrzeniem NZP (290 chorych) stanowili mężczyźni.*”

**Zakładam**, że w pierwszym zdaniu słowo *kobiet* powinno zostać zmienione na *chorych/pacjentów*.

Przedstawione są kryteria włączenia i wyłączenia.

Diagnoza NZP ustalana była w oparciu o kryteria Grausa z 2004 roku.

W dysertacji przedstawiona została metodyka oznaczania wymaganego panelu autoprzeciwciał. Badania te zostały wykonane w Zakładzie Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Doktorantka przedstawiła panel badań pracownianych, potrzebnych do postawienia diagnozy NZP, diagnozy nowotworu, z wyodrębnieniem zakresu badań wykonywanych u pacjentek z guzami jajnika i u pozostałych pacjentek z podejrzeniem NZP.

**Zwracam uwagę** (nie umniejszając pracy) na sposób sformułowania ostatniego zdania przed podrozdziałem III.1.2. „*U chorych przeprowadzono badania diagnostyczne wymagane do rozpoznania NZP: ocenę przeciwciał onkoneuralnych, neuroobrazowanie, badanie neurofizjologiczne, a w przypadkach tego wymagających – nakłucie łądźwiowe.*”

Badanie neurofizjologiczne podobnie jak nakłucie łądźwiowe, jest (i tak było u badanych pacjentek) wykonywane w przypadkach tego wymagających.

**W części poświęconej wynikom** Doktorantka przedstawia charakterystykę demograficzną chorych, z analizą ich wieku. U 61 chorych rozpoznano nowotwór złośliwy jajnika, u 70 – guzy łagodne jajnika. U 25 kobiet rozpoznano inne, nie związane z jajnikiem nowotwory (wszystkie złośliwe), a w 80 przypadkach podejrzewano neurologiczny zespół paranowotworowy bez wykrytego nowotworu.” Pacjentki z nowotworem złośliwym jajnika, pacjentki z nowotworem niezwiązanym z jajnikiem i pacjentki z podejrzeniem NZP bez

zidentyfikowanego nowotworu były porównywalne pod względem wieku. Były istotnie starsze względem pacjentek z łagodnymi patologiami jajnika.

Następnie przedstawione są nowotwory zidentyfikowane u badanych kobiet, zespoły objawów neurologicznych występujących w badanych grupach, z przełożeniem na rozpoznanie u nich neurologicznego zespołu paranowotworowego.

Rozpoznanie NZP postawiono u 41% (25/61) chorych z nowotworem złośliwym jajnika, bez różnicy w odniesieniu do typu histologicznego.

Nie rozpoznano NZP u żadnej z chorych z łagodnymi patologiami jajnika.

U pacjentek z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem rozpoznanie NZP zostało postawione w 12/25 tych chorych - tj. (wg moich obliczeń) u 48%.

Co do grupy 80 pacjentek z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu, rozpoznano NZP u 25% z nich.

**W dysertacji czytamy, że** „*U kobiet chorujących na złośliwe nowotwory jajnika NZP (...) Występowały (...) częściej (...) niż u kobiet z rozpoznanymi łagodnymi patologiami jajnika, u których nie rozpoznano NZP (...).*”

Dalej czytamy, że: „*Przeanalizowano ryzyko wystąpienia NZP w przebiegu złośliwych nowotworów jajnika w porównaniu z nowotworami nie związanymi z jajnikiem. Jest ono wyższe w guzach złośliwych jajnika (RR=2,7322; P = 0,0011) niż w tej grupie porównawczej.*”

**Rodzi się pytanie** jak to jest możliwe, skoro odsetek rozpoznań NZP w grupie z nowotworami złośliwymi jajnika wynosił 41%, a w grupie z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem 48%?

Wg przedstawionych wyników najczęstszą manifestacją kliniczną NZP w grupie kobiet z nowotworem złośliwym jajnika było podostre zwyrodnienie mózdzku (PCD), w drugiej kolejności polineuropatia czuciowo ruchowa. W grupie kobiet z nowotworem niezwiązanym z jajnikiem dominowały objawy ze strony obwodowego układu nerwowego (polineuropatia czuciowo-ruchowa, po niej podostra neuropatia czuciowa). PCD było częste u chorych z rakiem piersi. W grupie kobiet z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu najczęstszą manifestacją rozpoznanych NZP były: neuropatia czuciowo-ruchowa, radikulopatia i miastenia. Z wyliczeń Doktorantki wynika, że objawy ze strony obwodowego układu nerwowego (konkretnie neuropatia czuciowo-ruchowa) jako symptomatologia NZP są istotnie częściej stwierdzane u chorych z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem aniżeli u chorych z nowotworem złośliwym jajnika. PCD występuje w tej grupie ogólnie rzadziej. Jednakże przy analizie punktu wyjścia nowotworu, rak piersi wiązał się z istotnie częstszym występowaniem PCD niż w grupie pacjentek z nowotworami złośliwymi jajnika. Symptomatologia NZP pod postacią polineuropatii czuciowo-ruchowej była też istotnie częstsza w grupie bez zidentyfikowanego nowotworu w porównaniu do kobiet z nowotworem złośliwym jajnika, ale istotnie rzadziej w porównaniu do kobiet z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem.

W podrozdziale *Charakterystyka autooprzeciwciał występujących u badanych kobiet*, przedstawione są dane odnośnie wykrywalności przeciwciał onkoneuralnych i antyneuralnych w grupie pacjentek z nowotworami złośliwymi jajnika, z łagodnymi patologiami jajnika, z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem i u pacjentek z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu, z przełożeniem na rozpoznanie NZP w każdej z tych grup.

Z przedstawionych danych wynika, że spektrum wykrywanych przeciwciał onko-, antyneuralnych nie wiązało się jednoznacznie z typem histologicznym nowotworu złośliwego jajnika. Podobnie było w przypadku nowotworów niezwiązanych z jajnikiem. Doktorantka zwróciła uwagę na szerokie spektrum przeciwciał onkoneuralnych w raku surowiczym jajnika i powtarzające się występowanie przeciwciał anty-amfifizyna w nowotworach złośliwych jajnika. Z tabeli IV.10 wynika, że w przypadku nowotworów niezwiązanych z jajnikiem najczęściej powtarzającym się przeciwciałem onkoneuralnym było anty-Hu.

Przeciwciała onkoneuralne stwierdzone zostały łącznie u 32% kobiet z nowotworem złośliwym jajnika. Przeciwciała antyneuralne u 23% tych kobiet. Ryzyko wystąpienia jednych i drugich typów przeciwciał było podobne. Ryzyko ich wykrycia istotnie mniejsze niż ryzyko niewykrycia.

U kobiet z łagodnymi patologiami jajnika autoprzeciwciała stwierdzono w połowie przypadków - przeciwciała onkoneuralne u 4%; dominowały przeciwciała antyneuralne. U 27% pacjentek z potworniakiem stwierdzono obecność przeciwciał anty-NMDA.

W grupie pacjentek z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem przeciwciała onkoneuralne stwierdzono u 44%; w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności przeciwciał antyneuralnych.

Ryzyko wystąpienia przeciwciał onkoneuralnych u kobiet z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem okazało się podobne do ryzyka ich wystąpienia w przebiegu nowotworu złośliwego jajnika. W obu grupach istotnie większe niż w u kobiet z łagodnymi patologiami jajnika.

Na uwagę zasługuje obserwacja, że wśród nowotworów niezwiązanych z jajnikiem przeciwciała onkoneuralne występowały u kobiet z rakiem piersi, rakiem jelita grubego, tarczycy, rakiem płuca i w szpiczaku. Nie stwierdzono ich obecności u kobiet z czerniakiem, rakiem pęcherza moczowego, z rakiem trzustki, z glejakiem i rakowiakiem. U żadnej z tych pacjentek nie rozpoznano też NZP.

W grupie pacjentek z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu ryzyko występowania przeciwciał onkoneuralnych okazało się nie wyższe niż u chorych z nowotworem złośliwym jajnika, na granicy istotności mniejsze niż u kobiet z nowotworem niezwiązanym z jajnikiem, ale istotnie większe niż u kobiet z łagodną patologią jajnika.

Ryzyko rozpoznania NZP uwzględniające obecność przeciwciał onkoneuralnych, było podobne gdy porównano ze sobą kobiety z nowotworami złośliwymi jajnika, z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem i kobiety z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu. W każdej z tych grup było istotnie większe niż u kobiet z łagodną patologią tego narządu.

Na końcu rozdziału IV. (podrozdział IV.5) przedstawione są wyniki oceny zależności między zespołami neurologicznymi w każdej z grup i autoprzeciwciałami.

Doktorantka zwraca uwagę, że w zespołach mózdkowych towarzyszących nowotworom złośliwym jajnika wykrywano przeciwciała anty-Yo i anty-amfifizyna. W zespołach mózdkowych towarzyszących nowotworom niezwiązanym z jajnikiem – przeciwciała anty-Ri, a u kobiet bez zidentyfikowanego nowotworu – przeciwciała anty-Yo.

Dalej czytamy, że „W przypadkach podostrej neuropatii czuciowej u kobiet chorujących na złośliwe nowotwory jajnika wykrywano tylko przeciwciała anty mielina, a w przypadku pozostałych NZP, które miały postać nietypową (nieklasyczną) przeciwciała anty-Ri, anty-Hu - 1, anty-amfifizyna -1; anty-Ma/Ta -1 oraz anty-mielina i anty neuroendothelium (Tabela IV.12.)

*W przypadkach podostrej neuropatii czuciowej u kobiet z rozpoznaniem łagodnych patologii jajnika wykryto przeciwciała anty-mielina i anty neuroendothelium (Tabela IV.13), u kobiet chorujących na nowotwory nie związane z jajnikiem zidentyfikowano przeciwciała anty-Ri anty-Hu.i anty-Yo (Tabela IV.14). Natomiast u chorych z podostrą neuropatią czuciową i bez zidentyfikowanego nowotworu wykryto przeciwciała anty-Yo i anty-MAG (Tabela IV.15).”*

Mając na uwadze, że w żadnym przypadku z łagodną patologią jajnika nie rozpoznano NZP **nie mam pewności**, czy Doktorantka odnosi się w tym fragmencie do występowania wymienianych autoprzeciwciał do symptomatologii NZP, czy ogólnie do obserwowanych zespołów neurologicznych, niezależnie czy były to NZP, czy też nie.

Pragnę **zwrócić też uwagę** w tym miejscu, że wg tabeli IV.14, w żadnym przypadku podostrej neuropatii czuciowej z nowotworem niezwiązanym z jajnikiem nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-Yo.

**Wątpliwość** moją co do tego, czy Doktorantka przedstawia występowanie autoprzeciwciał względem symptomatologii NZP, czy ogólnie do obserwowanych zespołów neurologicznych potęguje kolejne zdanie: „*W przypadkach nietypowych (nieklasycznych) NZP u kobiet z łagodnymi patologiami jajnika nie wykryto autoprzeciwciał (Tabela IV.13), a u kobiet chorujących na nowotwory nie związane z jajnikiem w jednym przypadku raka płuca – przeciwciała anty-Yo a w jednym przypadku szpiczaka – anty-Ri (Tabela IV.12.). U chorych bez zidentyfikowanego nowotworu i z nietypowymi NZP wykryto przeciwciała anty-Hu, anty-Ri, anty-Yo, anty-MAG i anty mielina (Tabela IV.12.).”*

Zwracam uwagę na błędne odniesienie w powyższym fragmencie dysertacji do tabeli IV.12. Tabela IV.12 nie przedstawia występowania autoprzeciwciał w zespołach neurologicznych w przebiegu nowotworów niezwiązanym z jajnikiem, czy też w zespołach neurologicznych u pacjentek bez zidentyfikowanego nowotworu.

Część dysertacji poświęconą wynikom kończy przedstawienie wyników analizy ROC znaczenia obecności przeciwciał onkoneuralnych u chorych na raka jajnika oraz chorych z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem. W odniesieniu do raka jajnika wykazano AUC rzędu 0,746, przy dość niskiej czułości równej 52% i dość znacznej specyficzności równej 96%, z istotnością statystyczna  $p < 0,001$ . Analiza ROC dla obecności przeciwciał onkoneuralnych u chorych na nowotwory nie związane z jajnikiem nie wykazała istotności statystycznej ( $P=0,115$ ).

**Podsumowując ocenę przedstawienia wyników**, poza częścią dotyczącą zależności między zespołami neurologicznymi i autoprzeciwciałami, wyniki zostały przedstawione dość klarownie. Prosiła bym też o zwrócenie uwagi na kwestię oceny ryzyka występowania NZP w grupie kobiet z nowotworem złośliwym jajnika względem kobiet z nowotworem niezwiązanym z jajnikiem. Poza tym sugerowała bym Doktorantce, aby przy przygotowaniu publikacji, przedstawiając wyniki swoich analiz, unikała określić *jest* na rzecz określić *stwierdzono, że/ okazało się, że* – np. w zdaniu „*Ryzyko wystąpienia przeciwciał onkoneuralnych u kobiet z podejrzeniem NZP, ale bez zidentyfikowanego nowotworu nie jest wyższe ( $P = 0,7008$ ) niż u chorych na nowotwory złośliwe jajnika.*”, Mam na myśli unikanie przedstawiania uzyskanych wyników jako ogólnej prawdy.

**W rozdziale V. dysertacji Doktorantka podejmuje dyskusję** nad wynikami swojej pracy w odniesieniu do danych literaturowych. Zaznaczam w tym miejscu, że lista pozycji piśmienniczych wykorzystanych do opracowania omawianej dysertacji jest imponująca i są one adekwatnie wykorzystane w rozprawie.

Jak czytamy na wstępie dyskusji, w ocenianej pracy Doktorantka podjęła się analizy profilu klinicznego i immunologicznego neurologicznych zespołów paranowotworowych u kobiet z rozpoznanymi patologiami jajnika (nowotwór złośliwy, patologia łagodna nowotworowa i nienowotworowa), z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem oraz w grupie kobiet z podejrzeniem NZP, ale bez zidentyfikowanego nowotworu.

W pierwszym akapicie dyskusji Doktorantka napisała „*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. Ryzyko wystąpienia NZP w nowotworach wywodzących się z układów / narządów innych niż jajnik jest znacznie wyższe niż u chorych z łagodnymi patologiami jajnika*”.

**Czy nie lepiej** było by zaznaczyć, że również jest wyższe? A ponadto czy nie warto było też dodać informacji o głównej symptomatologii NZP w tej grupie kobiet? Pytam o to ponieważ treść tego akapitu wydaje się zbiorczym ujęciem tego co dokładniej omawia Doktorantka w dalszej części dyskusji.

Dalej czytamy w tym akapicie „*Natomiast ryzyko występowania neuropatii czuciowo-ruchowej u chorych z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu jest wyższe niż u chorych na nowotwory złośliwe jajnika.*”

**Pozwalam sobie zaznaczyć**, że u chorych z nowotworem niezwiązanym z jajnikiem też było wyższe.

W drugim akapicie dyskusji czytamy: „*Ryzyko rozwoju humoralnej odpowiedzi immunologicznej łącznie przeciw antygenom onkoneuralnym i anty-neuralnym u chorych na złośliwe nowotwory jajnika jest mniejsze niż ryzyko stanu 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.*”

Treść tego fragmentu nie pozwala **zrozumieć intencji** piszącego. Jeżeli miało to być wstępne podsumowanie wyników analizy seropozytywności/seronegatywności wspomnianych nowotworów, to brakuje odniesienia do nowotworów niezwiązanymi z jajnikiem. U kobiet z tymi nowotworami też ryzyko występowania przeciwciał onkoneuralnych okazało się niższe niż ich niewystępowania. I podobnie jak w przypadku nowotworów złośliwych jajnika, było istotnie większe niż u kobiet z łagodnymi patologiami jajnika. Ponadto **warte zaznaczenia** w mojej ocenie jest, że ryzyko seropozytywności w nowotworach złośliwych jajnika i nowotworach niezwiązanymi z jajnikiem nie różniło się.

Dalej, w tym akapicie, czytamy: *Przeciwciała anty-NMDA występują w patologiach jajnika bez towarzyszących zespołów neurologicznych. Ta obserwacja nie wybrzmiała* w opisie wyników. Jeżeli w ocenie Doktorantki zasługuje to na uwagę (czytając wnioski widzę, że tak jest), to warto było by aby tak się stało. Nie znajduję w dalszej części dyskusji rozwinięcia tego wątku.

 7

Doktorantka odniosła się w dyskusji do epidemiologii nowotworów u kobiet, i tego, że w badanych przez nią grupach kobiet reprezentowane są nowotwory odpowiadające profilowi chorób rozrostowych występujących w populacji ogólnej. Zaznaczyła również, że wiek kobiet w obrębie badanych grup odpowiada charakterystyce wiekowej chorych na poszczególne rodzaje nowotworów. Podobnie jest w przypadku analizy częstości występowania złośliwych nowotworów jajnika i łagodnych patologii jajnika. Doktorantka zwraca uwagę na praktyczny aspekt tej obserwacji, ze zwróceniem uwagi na to jakiej patologii można spodziewać się w przypadkach jeszcze nie zdiagnozowanych i jak ukierunkować diagnostykę.

U kobiet z nowotworami złośliwymi jajnika NZP zostało rozpoznane istotnie częściej niż u kobiet z łagodną patologią tego narządu. Obserwacja ta w ocenie Doktorantki zwraca uwagę na większą immunogenność złośliwych nowotworów jajnika w porównaniu do jego łagodnych patologii. Przytacza tu dane literaturowe na poparcie swoich obserwacji.

Doktorantka odnosi się w dyskusji do symptomatologii NZP u chorych z nowotworami złośliwymi jajnika, zwracając uwagę że najczęstszą manifestacją kliniczną NZP w tej grupie było podostre zwyrodnienie mózdzku i polineuropatia czuciowo ruchowa. Tak też było u kobiet z rakiem piersi. Doktorantka zwraca uwagę na praktyczny aspekt tej obserwacji w sytuacji gdy poszukujemy nowotworu u kobiety z podejrzeniem NZP, z taką symptomatologią, w wieku 50-60 lat.

Doktorantka nadaje znaczenie swojej pracy (jak najbardziej mając do tego prawo) jako wyróżniającej się na tle dotychczasowych opracowań na temat manifestacji klinicznej NZP w przebiegu nowotworów złośliwych jajnika. Praca Doktorantki stanowi zbiorczą analizę grupy pacjentek pochodzących z jednego ośrodka. Dotychczasowe opracowania literaturowe w tym temacie to opisy przypadków głównie, przeglądy literatury przypadków.

Wyniki uzyskane przez Doktorantkę wzmacniają dotychczasową wiedzę w temacie. Podostre zwyrodnienie mózdzku powtarzalnie pojawia się w literaturze przypadków NZP u pacjentek z rakiem jajnika. Podobnie jest z polineuropatią czuciowo-ruchową, które w odróżnieniu od pracy Doktorantki nie uwzględniały oceny przeciwciał onkoneuralnych. Należy docenić wkład Doktorantki w udokumentowanie występowania tego zespołu objawowego jako nietypowego NZP u kobiet z nowotworem złośliwym jajnika.

Doktorantka przedstawia również dane literaturowe na temat innych możliwych symptomatologii NZP u kobiet z rakiem jajnika, takich jak PRES. Wskazuje to na potrzebę szerszego spojrzenia na możliwe symptomatologie NZP i nowotwory z którymi mogą się wiązać.

Wyniki badań ocenianej pracy wzmacniają pozycję nowotworów złośliwych jajnika przy planowaniu u pacjentek z podejrzeniem NZP badań przesiewowych zmierzających do ustalenia lokalizacji pierwotnego nowotworu, szczególnie jeżeli mamy pacjentkę z podostрым zwyrodnieniem mózdzku, polineuropatią czuciowo-ruchową, podejrzaną o NZP, ale nie tylko. Doktorantka zwraca uwagę też na podostrą neuropatię czuciową (klasyczny zespół objawowy dla NZP) gdzie rak jajnika powinien znaleźć się w szerokim spektrum nowotworów, które powinny być wzięte pod uwagę.





**Nie do końca rozumiem** dlaczego w części dyskusji nad symptomatologią kliniczną NZP w nowotworach złośliwych jajnika wpleciona jest dyskusja nad występowaniem autoprzeciwciał, w tym przeciwciał onkoneuralnych w chorobach demielinizacyjnych, włączając w to stwardnienie rozsiane.

Aczkolwiek stanowi to bardzo ciekawy wątek pracy. W ocenianej pracy, w grupie pacjentek z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu była pacjentka, u której ostatecznie rozpoznano SM, ale miała stwierdzone we krwi dokładnie określone przeciwciała anti-Yo i anti Ri. Potęguje to (w mojej ocenie) potrzebę zachowania ostrożności w oznaczaniu przeciwciał onkoneuralnych w pewnych grupach pacjentów, szczególnie jeżeli decydujemy się w codziennej praktyce na oznaczenie ich „na wszelki wypadek”.

Nawiązując do faktu, że w ocenianej pracy NZP u kobiet z nowotworem złośliwym jajnika było istotnie częściej rozpoznawane niż w grupie kobiet z łagodną patologią jajnika. W grupie pacjentek z łagodną patologią jajnika nie rozpoznano NZP w żadnych z przypadków. Pacjentki nie były jednak wolne od objawów neurologicznych. Były pacjentki z neuropatią czuciową, ruchową, z dystonią. Doktorantka przytacza dane literaturowe na temat powiązań łagodnych nowotworów jajnika (potworniaków) z neurologicznymi zespołami objawowymi. PCD w tych doniesieniach nie opisywano.

W opinii Doktorantki (uzasadnionej w mojej ocenie) *„znaczenie tej obserwacji poczynionej w grupie chorych z patologiami jajnika dla praktyki neurologicznej polega na wskazaniu jakich typów nowotworów można spodziewać się u chorych z PCD.”*

Jak wynika z obserwacji poczynionych przez Doktorantkę nie chodzi tylko o narządową przynależność nowotworu. Zwróciło to moją uwagę w części dyskusji, gdzie Doktorantka wraca do kwestii występowania PCD u pacjentek z nowotworem złośliwym jajnika, ze zwróceniem uwagi, że *„ryzyko wystąpienia PCD w przebiegu surowiczego raka jajnika było znacznie wyższe niż w przypadkach łagodnych patologii jajnika. W przebiegu raka śluzowego jajnika było ono najwyższe. Natomiast nie stwierdzono jego podwyższenia u chorych na raka endometrialnego i jasnokomórkowego raka jajnika.”*

Przechodząc do omawiania NZP u pacjentek z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem Doktorantka podaje, że *„U chorych na nowotwory nie związane z jajnikiem w niniejszym badaniu NZP nie występowały częściej niż u chorych na złośliwe nowotwory jajnika, (...)”* **Trudno mi się z tym zgodzić.** NZP w grupie pacjentek z nowotworem złośliwym jajnika rozpoznano u 41%, w grupie pacjentek z nowotworem niezwiązanym z jajnikiem u 48%. Chyba, że chodzi o istotność tej różnicy? W temacie ryzyka rozpoznania NZP w poszczególnych grupach pacjentek, ponownie czytamy w dyskusji, że ryzyko rozpoznania NZP w przebiegu złośliwych nowotworów jajnika było wyższe niż w przebiegu nowotworów niezwiązanym z jajnikiem. **Ponawiam moje pytanie** stawiane przy części dotyczącej wyników, jak to jest możliwe, skoro różnica procentowa rozpoznań NZP w obu grupach była jak wyżej?

Doktorantka zwraca uwagę w dyskusji na dominujące zajęcie obwodowego układu nerwowego wśród kobiet chorujących na nowotwory niezwiązane z jajnikiem, z wyróżnieniem raka piersi, który cechuje się też częstym powiązaniem z podostrym zwyrodnieniem mózdzku (częstszym niż rak jajnika). Wybrzmiewa ponownie kwestia zwrócenia uwagi na zespół

objawów klinicznych podejrzanego NZP w kontekście planowanych badań przesiewowych dla zlokalizowania patogenego nowotworu.

Na uwagę zasługuje omówiony przez Doktorantkę zespół opsoklonie-mioklonie u chorej z rakiem endometrium, czego do tej pory w literaturze przedmiotu nie opisano. Zgadzam się z Doktorantką, że wzbogaca to horyzonty myślowe w diagnozowaniu chorych z takim zespołem.

Na stronie 100 Doktorantka **niepotrzebnie** (w mojej ocenie) wraca w dyskusji do profilu rozpoznanych nowotworów niezwiązanych z jajnikiem. Czy nie należało by ewentualnie poszerzyć komentarz dotyczący tej kwestii na stronie 92?

W dalszej części dyskusji Doktorantka skupia się na obserwacjach poczynionych u pacjentek z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu. Rozpoznanie neurologicznego zespołu paranowotworowego postawiono u 25% tych chorych. Przez pryzmat tej grupy, Doktorantka zwraca w dyskusji uwagę na symptomatologie, które niekoniecznie kojarzą się (przynajmniej nie w pierwszej linii) z NZP: miastenia, radikulopatia, dystonia, choroba neuronu ruchowego, mielopatia. A dane literaturowe wskazują, że nietypowe NZP nie są wcale rzadkością.

Oznaczenie autoprzeciwciał, z naciskiem na przeciwciała onkoneuralne staje się drogą do postawienia diagnozy w takich przypadkach.

Dlatego słusznie w mojej ocenie, Doktorantka przechodzi dalej w dyskusji do tematu roli autoprzeciwciał w diagnozowaniu neurologicznych zespołów objawowych pod kątem NZP. Poświęca temu zagadnieniu dużo uwagi, wskazując zmieniające się podejście do znaczenia patofizjologicznego przeciwciał. **Brakuje** mi trochę większego skupienia się w dyskusji na profilu przeciwciał onkoneuralnych w grupie pacjentek z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem. Brakuje zwrócenia uwagi na to, że przeciwciała ta są bardziej markerem występowania nowotworu, jego histogenezy, aniżeli markerem lokalizacji nowotworu, bądź spodziewanego zespołu objawowego. Tym bardziej, że nawiązuje do tego Doktorantka we wnioskach płynących z pracy.

Obserwacje poczynione w omawianej pracy zwracają uwagę, że szansa na wykrycie autoprzeciwciał u chorych na nowotwory złośliwe jajnika oraz nowotwory niezwiązane z jajnikiem okazała się mniejsza niż szansa na ich nie stwierdzenie.

Przypuszczam, że **w ostatnim akapicie na stronie 108, i w kolejnych po nim**, pisząc o ryzyku rozpoznania NZP, Doktorantka miała na myśli ryzyko rozpoznania NZP z uwzględnieniem wykrycia obecności przeciwciał onkoneuralnych?

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, ryzyko rozpoznania NZP z uwzględnieniem wykrycia obecności przeciwciał onkoneuralnych było porównywalne w grupie kobiet z nowotworami złośliwymi jajnika, w grupie z nowotworami niezwiązanymi z jajnikiem oraz w grupie pacjentek z podejrzeniem NZP bez zidentyfikowanego nowotworu.

Doktorantka zwraca uwagę na to, że poza uznanymi w diagnostyce NZP do tej pory autoprzeciwciałami, być może inne okażą się istotne w diagnostyce tego typu schorzeń.

Przydatność kliniczną przeciwciał analizowanych w tej pracy Doktorantka oceniła w oparciu o analizy ROC. Wyniki wskazują na potencjał diagnostyczny analizy przeciwciał onkoneuralnych w diagnostyce nowotworów, zwłaszcza raka jajnika. Przedstawia dane

literaturowe przemawiające za zasadnością traktowania przeciwciał onkoneuralnych jako markerów nowotworowych.

Analiza uzyskanych wyników (może miejscami chaotyczna), analiza szeroka literatury fachowej doprowadziła Doktorantkę do podsumowania swoich rozważań, w którym pisze, że *ocena autoprzeciwciał oraz stanu neurologicznego u kobiet może przyczynić się do wczesnego rozpoznawania nowotworów. W przypadkach raka jajnika przeciwciała onkoneuralne przyczyniają się do uzupełnienia dostępnych obecnie i wykorzystywanych klinicznie biomarkerów.*

**Wnioski** wysunięte z pracy Doktorantka przedstawia następującą:

- 1/ profil kliniczny NZP jest odmienny w grupach kobiet chorujących na różne nowotwory
  - a/ 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,
  - b/ 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,
- 2/ profil przeciwciał onkoneuralnych u chorych na nowotwory złośliwe jajnika zdominowany był przez przeciwciała anty-amfifizyna oraz anty-Yo, podczas gdy w przypadku nowotworów nie związanych z jajnikiem najczęściej wykrywano przeciwciała anty-Hu i anty-Ri. Ponadto u chorych na nowotwory złośliwe jajnika częściej stwierdzano współwystępowanie kilku autoprzeciwciał niż u chorych na nowotwory nie związane z jajnikiem,
- 3/ ryzyko wystąpienia przeciwciał onkoneuralnych u chorych na złośliwe nowotwory jajnika oraz nowotwory nie związane z jajnikiem jest znacznie wyższe niż u kobiet, u których rozpoznano łagodne patologie jajnika. Przeciwciała anty-NMDA mogą występować w patologiach jajnika bez towarzyszących zespołów neurologicznych,
- 4/ w przypadkach raka jajnika oraz 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.

Mało istotną kwestią jest błąd w numeracji kolejnych wniosków.

To co istotne, **wnioski odpowiadają na cele pracy.**

**Ocena ogólnej wiedzy teoretycznej osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w określonej dyscyplinie albo dyscyplinach**

W oparciu o ocenę przedstawionych danych na temat neurologicznych zespołów paranowotworowych stwierdzam, że lek. Anna Kossut ma wiedzę w tym temacie.

 11

### **Ocena umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej lub artystycznej przez osobę ubiegającą się o nadanie stopnia doktora**

Sposób przedstawienia założeń pracy, wyników, prowadzenia dyskusji (może miejscami nieco chaotycznej), jak też sformułowania wniosków pozwalają mi na pozytywną ocenę w tym zakresie.

### **Ocena oryginalności rozwiązania problemu naukowego, oryginalności rozwiązania w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej lub społecznej albo oryginalności dokonania artystycznego.**

Uwzględniając potrzebę wczesnej diagnostyki nowotworów, narastającą zapadalność na nowotwory wśród kobiet, trudności w diagnozowaniu wczesnym nowotworów złośliwych jajnika, podjęcie analizy występowania, obrazu klinicznego neurologicznych zespołów paranowotworowych oraz autoprzeciwiała u kobiet z rozpoznanymi guzami jajnika, nowotworami wywodzącymi się z innych narządów oraz z podejrzeniem NZP i bez zidentyfikowanego nowotworu, jest jak najbardziej pożądanym krokiem. Badań tego rodzaju, w oparciu o stosunkowo dużą grupę chorych, do tej pory nie opublikowano.

Wyniki badań ocenianej pracy wzmocniają pozycję nowotworów złośliwych jajnika przy planowaniu u pacjentek z podejrzeniem NZP badań przesiewowych zmierzających do ustalenia lokalizacji pierwotnego nowotworu, szczególnie jeżeli mamy pacjentkę z podostrym zwyrodnieniem mózdzku, polineuropatią czuciowo-ruchową, podejrzaną o NZP, ale nie tylko. Zwrócono też uwagę na podostrą neuropatię czuciową (klasyczny zespół objawowy dla NZP) gdzie rak jajnika powinien znaleźć się w szerokim spektrum nowotworów, które powinny być wzięte pod uwagę.

### **Podsumowując**

Rozprawa doktorska lek. med. Anny Kossut pt.: „Neurologiczne zespoły paranowotworowe u kobiet ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia nowotworów jajnika”, spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 (Dz.U.2023.742 t.j.).

Przedkładam Szanownej Kapitulie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioski o skierowanie przedmiotowej rozprawy lek. Anny Kossut do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Menteloria Mente*

*Mente*