

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Katedry i Kliniki
Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
Tel. 81 7244 720
fax. 81 724 45 40

Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin


Lublin, 11.09.2017 r.

Wielce Szanowna Pani
Prof. dr hab. n. med. Ewa Wender-Ożegowska
Dziekan Wydziału Lekarskiego I
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Uprzejmie przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej lek. med. Karoliny Popławskiej-Domaszewicz pt.: „Immunologiczna odpowiedź humoralna przeciw antygenom układu nerwowego a neurologiczne zespoły paranowotworowe u chorych na nowotwory endometrium” pod promotorstwem dr hab. n. med. Sławomira Michalaka.

Dokument został wysłany również drogą elektroniczną.

Z poważaniem,

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Neurologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Katedry i Kliniki
Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
Tel. 81 7244 720
fax. 81 724 45 40

Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin

Lublin, 10 wrzesień 2017 r.

Recenzja

Pracy doktorskiej lek. med. **Karolina Popławska-Domaszewicz** pt.:

„Immunologiczna odpowiedź humoralna przeciw antygenom układu nerwowego a neurologiczne zespoły paranowotworowe u chorych na nowotwory endometrium”

pod promotorstwem dr hab. n. med. Sławomira Michalaka.

Zespoły paranowotworowe stanowią grupę stanów klinicznych związanych z nowotworami, ale niebędących bezpośrednim następstwem miejscowego naciekania nowotworowego lub przerzutów. Występują u około 5–10% chorych na nowotwory, a ich częstość zależy od rodzaju nowotworu i stopnia zaawansowania. Zespoły paranowotworowe są klinicznie istotne, ponieważ mogą stanowić pierwszy objaw choroby, powodują często możliwe do leczenia dolegliwości (prowadząc do poprawy jakości życia), stanowią wskaźnik odpowiedzi na stosowane leczenie przeciwnowotworowe. Poza tym mogą dostarczać znaczących informacji na temat rokowania. Przyczyny zespołów paranowotworowych nie zostały w pełni poznane. Zidentyfikowano dwa główne mechanizmy: pierwszy, zależny od nieprawidłowego wydzielania hormonów lub cytokin, i drugi, związany z wytwarzaniem przeciwciał skierowanych przeciw nowotworowi, oddziałujących dodatkowo na składniki prawidłowych tkanek. Najczęstszymi i klinicznie najważniejszymi zespołami paranowotworowymi są: objawy systemowe (wyniszczenie nowotworowe, zespół wyczerpania, gorączka), liczne zespoły neurologiczne, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu krzepnięcia, zaburzenia reumatologiczne i liczne zespoły skórne.

Ostatnio dokonał się duży postęp w zakresie rozpoznawania zespołów paranowotworowych poprzez opracowanie technik wykrywania przeciwciał jako wskaźników biochemicznych odpowiedzi humoralnej skierowanej do własnych antygenów ustroju. W szczególności, zespoły neurologiczne stanowią bardzo ważną grupę powikłań a wczesne ich wykrycie może zapobiegać nieodwracalnemu uszkodzeniu komórek układu nerwowego.

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Katedry i Kliniki
Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
Tel. 81 7244 720
fax. 81 724 45 40

Dlatego też tematyka niniejszej rozprawy doktorskiej jest bardzo ciekawa i nowatorska, gdyż dotyczy grupy nowotworów endometrium.

Autorka w sposób bardzo logiczny i przemyślany formułuje szczegółowe cele niniejszej dysertacji:

- oznaczenie przeciwciał onkoneuronalnych dokładnie określonych i nie określonych dokładnie, przeciwciał antyneuralnych oraz przeciw antygenom nukleosomu, jak również określenie częstości występowania deficytu neurologicznego / PNS u chorych na nowotwory endometrium
- porównanie profilu klinicznego z odpowiedzią humoralną oraz obrazem klinicznym neurologicznych zespołów paranowotworowych u chorych na raka piersi.

Do realizacji wyżej wymienionych celów autorka zaprojektowała protokół badania, w którym kolejno weryfikuje swoje hipotezy naukowe.

Z uznaniem odnoszę się do dokładnego i logicznego schematu przeprowadzonej analizy z zastosowaniem adekwatnych metod badawczych. Przyjęte metody badawcze zgodne są z międzynarodowymi standardami tego typu badań naukowych. Autorka przeprowadziła szczegółową i dobrze dobraną metodykę statystyczną analizując uzyskiwane wyniki.

Opis wyników jest bardzo staranny i klarowny stanowiąc logiczną konsekwencję podjętych metod badawczych.

W podobnym układzie, doktorantka przeprowadziła dyskusję uzyskanych wyników odnosząc się do dostępnej literatury w piśmiennictwie światowym.

Autorka sformułowała wnioski bezpośrednio podsumowujące uzyskane wyniki.

1. Rak endometrium jest związany z humoralną odpowiedzią skierowaną przede wszystkim przeciwko antygenom antyneuralnym oraz przeciwko antygenom nukleoplazmy, a rzadko przeciw antygenom onkoneuronalnym.
2. Najczęściej u chorych na raka endometrium występuje deficyt neurologiczny związany z obwodową układem nerwowym (neuropatia/ polineuropatia).
3. Autoprzeciwciała występują najczęściej u chorych z niskim stopniem zaawansowania raka endometrium i występują przede wszystkim w przebiegu gruczolakoraka endometrialnego, natomiast deficyt neurologiczny związany jest z niskim stopniem zaawansowania klinicznego, ale wysokim stopniem złośliwości raka endometrium.
4. Z rakiem piersi jest związany z humoralna odpowiedź przeciwko antygenom

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Katedry i Kliniki
Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
Tel. 81 7244 720
fax. 81 724 45 40

onkoneuronalnym, a najczęściej stwierdzanym zespołem neurologicznym jest paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku.

W tym miejscu z obowiązku recenzenta pragnę wyrazić uwagi dotyczące niniejszej pracy:

- W tego typu badaniach zawsze dużym wyzwaniem jest liczebność grup badanych oraz długość obserwacji z możliwością regularnych badań kontrolnych, stąd konieczna jest ostrożność w formułowaniu wniosków, co wykazała Doktorantka pisząc swoją dysertację. Świadczy to o Jej dojrzałości naukowej. Zaletą pracy jest 2,5-letni okres obserwacji po leczeniu operacyjnym w oparciu o rozmowę telefoniczną co wzmacnia siłę dowodów naukowych, pomimo że nie udało się nawiązać kontaktu z około 30% pacjentek.

Czy możliwość ponownego oznaczenia wymienionych biopskaźników po okresie obserwacji miałyby wartość rokowniczą oraz pomogłyby w ustaleniu zależności pomiędzy odpowiedzią humoralną w przebiegu nowotworu a wystąpieniem zespołu neurologicznego (związek przyczynowo-skutkowy)?

Czy stosowano jakieś metody terapii immunoaktywnych, ukierunkowane na leczenie konkretnych zespołów neurologicznych czy też postępowanie ograniczało się do leczenia zasadniczej choroby nowotworowej?

Czy dostępne są wyniki oznaczania obecności opisanych biopskaźników w grupie pacjentek, z innymi chorobami ginekologicznymi (nienowotworowymi), jako grupie kontrolnej.

- Ponadto, wobec dużego nakładu pracy oraz przestudiowania znaczącej literatury czego wyrazem są 90 stron tekstu i 296 pozycji piśmiennictwa, Doktorantka nie uniknęła drobnych błędów stylistycznych oraz interpunkcyjnych.

Z całą stanowczością stwierdzam jednak, że powyższe uwagi i pytania wynikają z czysto naukowego, własnego zainteresowania wywołanego tak dogłębną i dojrzałą pracą badawczą Doktorantki i w niczym nie umniejszają jej nowatorskiego i odkrywczego charakteru, szczególnie w wymiarze klinicznym.

Praca stanowi kontynuację badań w Katedrze i Klinice Neurologii w Poznaniu, w ramach prac zespołu kierowanego przez Pana dr hab. n. med Sławomira Michalaka. Jest to znany i ceniony

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Katedry i Kliniki
Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
Tel. 81 7244 720
fax. 81 724 45 40

w kraju i za granicą ośrodek naukowy i niniejsza dysertacja stanowi kolejny przykład wysokiego poziomu naukowego tej instytucji.

Dlatego też mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. med. Karoliny Popławskiej-Domaszewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadanie wyróżnienia.

Z poważaniem,

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Neurologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Konrad Rejdak
Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak