

Streszczenie

Znaczny wzrost zachorowań na choroby nowotworowe, bardziej skuteczne leczenie onkologiczne oraz wydłużanie czasu przeżycia powodują częstsze pojawianie się problemów klinicznych związanych z opieką nad tą szczególną grupą chorych. Większość cytostatyków szeroko używanych w onkologii wykazuje wpływ neurotoksyczny. W zakresie uszkodzenia obwodowego układu nerwowego do najczęstszych powikłań należą: polineuropatia czuciowa, czuciowo-ruchowa, ruchowa oraz autonomiczna. W obrębie ośrodkowego układu nerwowego na skutek podawania chemioterapeutyków dochodzi do zespołu polekowego uszkodzenia mózgu, zespołu PRES, encefalopatii i zespołu mózdkowego. Do najbardziej neurotoksycznych cytostatyków należą: arabinozyd cytozyny, alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna), związki platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna), a także taksany (paklitaksel i docetaksel), ifosfamid i metotreksat.

Czynniki neurotroficzne są małymi polipeptydami należące do czynników wzrostu. Spełniają one funkcje regulatorowe procesów różnicowania, wzrostu oraz przeżycia neuronów. Należą do nich: czynnik wzrostu nerwów (NGF, ang. nerve growth factor), neurotrofina 3 (NT3, ang. neurotrophin 3), neurotrofina 4 (NT4, ang. neurotrophin 4) i mózgowopochodny czynnik neurotroficzny (BDNF, ang. brain derived neurotrophic factor). Pełnią one funkcje neuroprotekcyjne zarówno w przebiegu chorób demielinizacyjnych, jak i neurodegeneracyjnych. Natomiast w przebiegu chorób nowotworowych, a szczególnie w kontekście neurotoksycznego wpływu chemioterapii ich działanie nie zostało dokładnie poznane. Mogą one być zaangażowane w powstawanie przerzutów, wzrost komórek guza i angiogenezę wpływając na przebieg choroby nowotworowej i rokowanie.

Celem pracy była ocena znaczenia czynników neurotroficznych w rozwoju powikłań chemioterapii w obrębie układu nerwowego.

Do badania włączono osoby z rozpoznaną chorobą nowotworową hospitalizowane w Oddziałach Onkologii w Wielkopolskim Centrum Onkologii (WCO) oraz w Wielkopolskim Centrum Pulmunologii i Torakochirurgii w Poznaniu. Badanie objęło 133 chorych, wśród których znalazło się 110 chorych na nowotwory płuc hospitalizowanych w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii, 12 chorych na raka piersi oraz 11 chorych na raka jelita grubego hospitalizowanych w WCO. Chorych badano neurologicznie przed włączeniem chemioterapii i po 6 miesiącach leczenia. Ponadto przeprowadzono ocenę sprawności chorych

za pomocą zobiektywizowanych testów neuropsychologicznych opartych o platformę PEBL, Testy Łączenia Punktów A i B (TMT A i B), MMSE (ang. mini-mental state examination) oraz skalę depresji Hamiltona. Po włączeniu do badania pobierano krew pełną w celu uzyskania surowicy i oznaczano obecność przeciwciał onkoneuralnych i antyneuralnych oraz krew heparynizowaną w celu izolacji jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC, ang. peripheral blood mononuclear cells). Ekspresję neurotrofin NGF, BDNF, NT3 i NT4 oznaczano metodą ELISA.

Przy włączaniu do badania odchylenia w badaniu neurologicznym stwierdzano u 77% i dotyczyły one obwodowego układu nerwowego u 69% chorych, a u 8% – ośrodkowego układu nerwowego. Wśród objawów dominowała neuropatia czuciowa i czuciowo-ruchowa. Po 6 miesiącach u 50% badanych chorych stwierdzono nowe objawy w badaniu neurologicznym, wśród których dominowała neuropatia czuciowo-ruchowa i zespół mózdkowy. Stwierdzono wyższą punktację w skali MMSE oraz lepsze wyniki TMT-A u chorych na nowotwory w porównaniu z wartościami referencyjnymi. Natomiast wyniki TMT-B u badanych chorych na nowotwory były gorsze niż wartości referencyjne.

W badaniu czasu reakcji prostej u chorych na nowotwory stwierdzano jego wydłużenie w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast po 6 miesiącach obserwacji – wydłużenie dotyczyło tylko przy krótszych i dłuższych czasów stymulacji. Wyniki oceny czasu reakcji z wyborem zarówno przy włączaniu do badania, jak i po 6 miesiącach obserwacji u chorych na nowotwory były gorsze niż w grupie kontrolnej. Wykazano dodatnią korelację ekspresji NGF w PBMC z wynikiem oceny w TMT-A wykonanym przy pierwszej wizycie oraz wynikiem w skali depresji Hamiltona przy pierwszej wizycie, jak i po zakończeniu leczenia. Ekspresja NT4 w PBMC korelowała dodatnio z wynikami oceny czasu reakcji prostej po stymulacji 1250M, korelowała również dodatnio z wynikami w oceny czasu reakcji z wyborem przy pierwszej wizycie i po zakończeniu leczenia, ze średnim czasem reakcji z wyborem badanym po 6 miesiącach obserwacji oraz ujemnie z wynikami testu powtarzanie cyfr przy włączaniu do badania, a dodatnio po 6 miesiącach obserwacji. Ponadto ekspresja NT3 w PBMC korelowała dodatnio z wynikami w skali depresji Hamiltona po zakończeniu leczenia.

Autoprzeciwciała wykryto u 36% chorych, a u 23% były to przeciwciała antyneuralne. Przeciwciała onkoneuralne (anty-Hu, anty-Ma/Ta) wykryto u 3% chorych. U 12 % chorych wykryto przeciwciała przeciw antygenom nukleosomu, a w 5% przypadków obserwowano

współistnienie przeciwciał (anty-nukleosom + anty-GFAP, anty-nukleosom + anty-mielina; anty-GFAP + anty-neuroendothelium). U chorych z autoprzeciwciałami niezależnie od ich rodzaju częściej występowały objawy ze strony układu nerwowego przy włączaniu do badania.

Zahamowanie ekspresji NT4 w PBMC związane jest z wystąpieniem nowych objawów ze strony układu nerwowego po 6 miesiącach obserwacji. Natomiast obecność przeciwciał antyneuralnych związana jest z całkowitym zahamowaniem ekspresji NT3 w PBMC. Oceniając czynniki wpływające na obecność autoprzeciwciał u chorych na nowotwory w modelu regresji wielorakiej obejmującym wiek, ekspresję BDNF, NGF, NT3 i NT4 wykazano, że obniżenie ekspresji NT4 i NGF wiąże się z odpowiedzią humoralną.

W modelu regresji wielorakiej obejmującym wpływ wieku, obecności autoprzeciwciał, oceny w teście MMSE, TMT-A i B, ekspresję BDNF, NGF, NT3 i NT4 na występowanie deficytu neurologicznego przy włączaniu chorych do badania wiek był niezależnym czynnikiem. Natomiast w modelu regresji wielorakiej obejmującym wpływ wieku, obecności autoprzeciwciał, oceny w teście MMSE, TMT-A i B, ekspresji BDNF, NGF, NT3 i NT4 na wystąpienie nowych objawów ze strony układu nerwowego po 6 miesiącach obserwacji – NT4 okazała się być niezależnym czynnikiem, którego niedobór w PBMC wpływał na wystąpienie nowych objawów w przebiegu chemioterapii.

Powyższe wyniki pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków z przeprowadzonego badania. Nowotwory płuc, piersi i jelita grubego u przeważającej liczby chorych, jeszcze przed włączeniem chemioterapii, powodują występowanie deficytu neurologicznego w postaci neuropatii czuciowej, czuciowo-ruchowej oraz zespołu mózdkowego. Natomiast nowe objawy występujące po 6 miesiącach obserwacji chorych poddawanych chemioterapii obejmują przede wszystkim neuropatię czuciowo-ruchową i zespół mózdkowy. Przed rozpoczęciem chemioterapii u badanych chorych stwierdzano zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, a po chemioterapii pogarszały się jedynie funkcje wykonawcze. Ekspresja wszystkich badanych neurotrofin w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej może być wykorzystana do oceny ryzyka rozwoju powikłań choroby nowotworowej w obrębie układu nerwowego, jednakże NT3 i NT4 mogą być przydatne jako czynniki prognostyczne powikłań chemioterapii. Rozwój antyneuralnej humoralnej odpowiedzi immunologicznej wiąże się z zahamowaniem ekspresji NT3 i NGF w

jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej zwiększając ryzyko rozwoju neurologicznych powikłań chemioterapii.