

Streszczenie

Pomimo systematycznego postępu w rozwoju metod diagnostycznych wczesne wykrywanie i leczenie nowotworów złośliwych nadal stanowi jedno z najtrudniejszych wyzwań onkologii klinicznej. Dlatego istotne jest poszukiwanie nowych narzędzi diagnostycznych cechujących się wysoką czułością, specyficznością i dodatnią wartością predykcijną, które umożliwiłyby wykrycie nowotworu na wczesnym etapie rozwoju.

Choroba nowotworowa wyzwała w organizmie gospodarza szereg reakcji, do których należą zaburzenia immunologiczne, hormonalne i metaboliczne. Układ immunologiczny stanowi ważny element obrony przeciwnowotworowej poprzez rozpoznawanie i eliminację komórek nowotworowych, a do jego dysfunkcji w zakresie odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej prowadzą różnorodne mechanizmy.

Przeciwciała onkoneuronalne, ze względu na to, że ich obecność może wyprzedzać rozpoznanie nowotworu złośliwego o kilka miesięcy lub lat wydają się być wartościowym elementem uzupełniającym wczesną diagnostykę nowotworową. Dotychczasowe obserwacje wykazują, że pojawienie się przeciwciał onkoneuronalnych, jak również objawów paranowotworowych zespołów neurologicznych (ang. paraneoplastic neurological syndrome, PNS) w 70-80% przypadków wyprzedza rozpoznanie nowotworu złośliwego o kilka miesięcy lub lat. PNS u kobiet najczęściej współwystępują z rakiem jajnika, piersi, płuc i chorobami mieloproliferacyjnymi. Aktualnie nie są dostępne usystematyzowane badania częstości występowania PNS u chorych na nowotwory endometrium, niemniej jednak pojawiły się już pojedyncze opisy przypadków klinicznych dotyczących zaburzeń układu immunologicznego w tej grupie pacjentek.

W oparciu o powyższą wiedzę za cel niniejszej pracy postawiono 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 oraz porównanie profilu klinicznego z odpowiedzią humoralną oraz obrazem klinicznym neurologicznych zespołów paranowotworowych u chorych na raka piersi.

Realizację założonych celów oparto na analizie 72 chorych hospitalizowanych w Klinice Ginekologii Operacyjnej Uniwersytetu Medycznego im.

Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu raka błony śluzowej macicy, 3 chorych na raka endometrium hospitalizowanych w Klinice Neurologii UM w Poznaniu oraz 22 chorych na raka piersi wyodrębnionych z populacji 1563 hospitalizowanych lub konsultowanych w Klinice Neurologii UM w Poznaniu. Diagnostyka przedoperacyjna chorych obejmowała szczegółowy wywiad lekarski, badanie neurologiczne, badanie ginekologiczne z oceną ultrasonograficzną oraz biopsją endometrium. Surowicę krwi każdej pacjentki przebadano pod kątem obecności analizowanych przeciwciał w oparciu o test immunofluorescencji pośredniej (test przesiewowy) i technikę Western blotting (test potwierdzenia)

Analiza grupy chorych na nowotwory endometrium pozwoliła stwierdzić, iż w grupie tej dominowały przeciwciała antyneuralne - głównie (u 8 chorych, 10,7%) przeciw mielinie oraz anti-MAG (u 4 chorych, 5,4%) oraz przeciwciała przeciw antygenom nukleoplazmy (u 14 chorych, 18,7%). W 2 przypadkach (2,6%) wykryto obecność przeciwciał onkoneuralnych, u jednej chorej - współistniejących dwóch rodzajów przeciwciał dokładnie określonych, a u drugiej - przeciwciał częściowo określonych.

Najczęściej u chorych na raka endometrium występował deficyt neurologiczny związany z obwodowym układem nerwowym (neuropatia/ polineuropatia).

U 16 (72,7%) chorych na raka piersi z objawami ze strony układu nerwowego wykryto obecność autoprzeciwciał. U 5 chorych stwierdzono obecność p-ciał onkoneuralnych (anty Ri, anti-Ri oraz anti-Yo), przeciwciała antyneuralne wykryto u 4 pacjentek, a przeciw antygenom nukleosomu u 6. Najczęstszym deficytem neurologicznym w tej grupie chorych była neuropatia czuciowa oraz podostre zwyrodnienie mózdzku. Obecność przeciwciał onkoneuralnych wiązała się również z bardziej nasilonymi objawami neurologicznymi w porównaniu z występowaniem pozostałych klas przeciwciał u chorych na raka piersi.

Stwierdzenie obecności autoprzeciwciał, przeciwciał antyneuralnych lub onkoneuralnych nie było uzależnione od stopnia zaawansowania ani stopnia złośliwości nowotworu endometrium, a najczęściej występowały u chorych z niskim stopniem zaawansowania raka endometrium (przede wszystkim w przebiegu gruczolakoraka endometrialnego). Deficyt neurologiczny związany był z niskim stopniem zaawansowania klinicznego, ale wysokim stopniem złośliwości raka endometrium.

Podsumowując, rozpoznanie neurologicznych zespołów paraneoplastycznych może przyczynić się do wczesnego wykrycia pierwotnego nowotworu narządów płciowych żeńskich. Wykrycie obecności przeciwciał antyneuralnych oraz przeciw antygenom nukleosomu u kobiety z objawami ze strony obwodowego układu nerwowego powinno stanowić wskazanie do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku obecności nowotworu narządów płciowych. Z drugiej strony, w przypadku rozpoznanego nowotworu endometrium i występowania objawów neuropatii lub polineuropatii analiza obecności autoprzeciwciał może być pomocna w podjęciu decyzji o leczeniu immunomodulującym.