Streszczenie

Struktury kostne kręgosłupa są częstszym miejscem przerzutów nowotworowych do szkieletu kostnego. Przerzuty nowotworowe do kręgosłupa są diagnozowane najczęściej w przebiegu raka

piersi, gruczołu krokowego, nerki, płuc i tarczycy. Stwierdzenie przerzutów, w kręgosłupie pogarsza rokowanie. Z uwagi na niezadowalające wyniki leczenia chorych z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupazostałpodjęty temat analizy zjawisk molekularnych związanych z kaskadą przerzutu nowotworowego i osteoklastogenezy nowotworowej.

Do celów rozprawy należą:

1. Ustalenie profilu wskaźników biochemicznych kaskady i osteoklastogenezy nowotworowej charakterystycznych dla przerzutów nowotworowych do kręgosłupa z poszczególnych narządów.

2. Korelacja aktywności markerów biochemicznych z wynikami badań klinicznych i skalami klinimetrycznymi.

3. Poszukiwanie implikacji klinicznych. Badania zostały wykonane u chorych leczonych z powodu przerzutów nowotworowych do kręgosłupa w latach od 2014 do 2016. Badaniami objęto 75 chorych,

38 kobiet i 37 mężczyzn, w wieku od 35 lat do 83 lat. Średnia wieku wynosiła 64lata. Pierwsza grupa badawcza obejmowała 60 osób, z przerzutem do kręgosłupa i ustalonym ogniskiem pierwotnym (nerka, pierś, prostata, ognisko pierwotne w innym narządzie). Druga grupę stanowił

o 15 chorych ze zdiagnozowanym ogniskiem pierwotnym (nerka, pierś, prostata), przed jego operacją, bez obecności przerzutów do kręgosłupa. U wszystkich osób włączanych do badania przeprowadzono badanie neurologiczne, dokonano oceny nasilenia bólu w skali (VAS) i oceny klinimetrycznej (skala De Wald, skala Tomita, skala Frankla). Ocena stanu chorego została uściślona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi. Zostały zbadane we krwi wskaźniki biochemiczne kaskady nowotworowej, odzwierciedlające aktywność proteolityczną, degradację macierzy zewnątrzkomórkowej, migracji, proliferacyji i zdolności do angiogenezy (osteopontyna –OPN, śródbłonkowy–naczyniowy czynnik wzrostu -VEGF 165b, receptor –glikoproteina transbłonowa

–CD44, urokinazowy aktywator plazminogenu -uPA, tkankowy aktywator plazminogenu –tPA, metaloproteinaza 2 i 9 -MMP2 i -9). Przeprowadzono też badania układu RANK/RANKL/OPG regulującego osteoklastogenezę nowotworową. Wynik leczenia został ustalony po 12 miesiącach od przeprowadzonych badań.1041.Kaskada nowotworowa u chorych z przerzutami do kręgosłupa, niezależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego, charakteryzuje się podwyższoną aktywnością

MMP2, tPA,CD44 i OPN i obniżonąaktywnościąMMP9 oraz uPA. Podobną zależność stwierdzono

w zakresie aktywności MMP9, MMP2 i tPA w odniesieniu do przerzutów z nerki, piersii prostaty.

Kaskadę osteoklastogenezy nowotworowej u pacjentów z przerzutami do kręgosłupa, niezależnie od ogniska pierwotnego, cechuje podwyższony poziom stężenia RANK RANKLi OPG. Nie stwierdzono takiej zależności w przerzutach nowotworowych z piersiw zakresie aktywności RANK, która była obniżona i z prostaty w zakresie RANKL, która teżbyła obniżona.

2.Badania wykazały zależność aktywności wskaźników kaskady i osteoklastogenezy

nowotworowej w odniesieniu do skali de Walda. Stwierdzona korelacja wykazuje wpływ stanu immunologicznego chorego na stężenie badanych wskaźników. Aktywności wszystkich wskaźników kaskady nowotworowej była podwyższona u chorych z immunosupresją. W badaniach przeprowadzonych w zakresie osteoklastogenezy nowotworowej zależności była podobna. Podwyższone wartości stwierdzono w zakresie RANK, RANKL i OPG u pacjentów z immunosupresją

(tylko w przerzutach nowotworowych z nerki wartości OPG była obniżona). Podwyższone wartości OPN stwierdzono w przypadkach rozległych przerzutów w kręgosłupie i ich obecności w szkielecie kostnym. Spadek aktywności RANKL odnotowano wraz z rozległością przerzutów w kręgosłupie, a spadek stężenia OPG u chorych z obecnością przerzutów w szkielecie kostnym. Wraz z zawansowaniem choroby nowotworowej ocenianej w skali Tokuhaschi obserwowano podwyższone poziomy MMP9 i obniżone MMP2 i RANK. Korelacja pomiędzy aktywnością wskaźników kaskady

nowotworowej a zastosowanym leczeniem onkologicznym też wykazała zależności.

Obserwowano po leczeniu onkologicznym spadek stężenia MPP9 i tPA w przerzutach z nerki do kręgosłupa, a spadek stężenia tPA i OPN w przerzutach nowotworowych z piersi.

3.Wykazany związek pomiędzy analizowanymi biomarkerami kaskady nowotworowej i osteoklastogenezy nowotworowej, a stopniem immunosupresji wskazuje na konieczność

oceny stanu immunologicznego chorych z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa.

Oznaczenia markerów molekularnych we krwi może być przydatne w ocenie stanu chorego,

ustaleniu planu i monitorowaniu leczenia. Z przeprowadzonych analiz najbardziej przydatnymi markerami kaskady nowotworowej są markery MMP2, MMP9, tPA, OPN, a kaskady osteoklastogenezy nowotworowej RANK i RANKL.