

STANISŁAW POTOCZEK¹, DARIUSZ WOŁOWIEC¹, BOŻENA JAŻWIEC¹, EWA WASZCZUK²,
KATARZYNA KAPELKO-SŁOWIK¹, IRENA FRYDECKA^{1,3}, GRZEGORZ MAZUR¹,
KAZIMIERZ KULICZKOWSKI¹, LESZEK PARADOWSKI²

Czynność absorpcyjna błony śluzowej przewodu pokarmowego chorych na ostrą białaczkę szpikową

Gastrointestinal System's Mucosa Absorption in Patients with Acute Myeloblastic Leukemia

¹ Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM we Wrocławiu

³ Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Jednym z najsłabiej zbadanych aspektów kliniki ostrej białaczki szpikowej (AML) jest wpływ tej choroby i stosowanego leczenia cytostatycznego na funkcję absorpcyjną przewodu pokarmowego. Na proces ten może wpływać obecność nacieków białaczkowych, leki cytostatyczne uszkadzające śluzówkę jelit, powikłania infekcyjne po chemioterapii lub dekontaminacja przewodu pokarmowego stosowana w czasie chemioterapii.

Cel badań. Ocena zdolności wchłaniania w jelicie czczym za pomocą powszechnie do tego celu używanego testu z D-ksylozą u chorych na AML przed i po pierwszym kursie leczenia cytostatycznego oraz ocena następstw klinicznych tych zaburzeń: wskaźnika masy ciała (BMI).

Material i metody. Badaniem objęto 23 pacjentów (12 mężczyzn, 11 kobiet) w wieku 25–77 lat chorych na AML. Typ morfologiczny choroby określono według klasyfikacji FAB: M0 – 1 chory, M1 – 4 chorych, M2 – 8 chorych, M4 – 9 chorych, M6 – 1 chory. Wszyscy chorzy otrzymali leczenie indukujące remisję według schematu zawierającego farmorubicynę i arabinozyd cytozyny. Bezpośrednio przed leczeniem oraz 4–18 dni po zakończeniu pierwszego kursu indukującego wykonano test z D-ksylozą oraz oznaczono BMI, a w surowicy krwi stężenie TNF- α i IL-6.

Wyniki. Nie stwierdzono istotnej różnicy BMI przed rozpoczęciem leczenia i po pierwszym cyklu chemioterapii ($24,3 \pm 4,6$ versus $25,1 \pm 4,7$). Wydalanie D-ksylozy z moczem w chwili rozpoznania choroby wahało się $0,520\text{--}2,220$ g ($1,242 \pm 0,458$ g – średnia \pm SD); po ukończeniu pierwszego cyklu chemioterapii indukującej remisję oscylowało w zakresie $0,680\text{--}2,6$ g ($1,461 \pm 0,461$ g; średnia \pm SD). Stężenie TNF- α w chwili rozpoznania wynosiło $1,1\text{--}26,9$ pg/ml ($6,0 \pm 7,7$ pg/ml; średnia \pm SD) oraz $1,1\text{--}33,5$ pg/ml ($3,7 \pm 6,9$ pg/ml; średnia \pm SD) po zakończeniu pierwszego kursu leczenia. Stężenie IL-6 w surowicy w chwili rozpoznania zawierało się w granicach $1,9\text{--}214,2$ pg/ml ($22,3 \pm 44,1$ pg/ml; średnia \pm SD), a po zakończeniu pierwszego kursu indukcji $1,0\text{--}41,9$ pg/ml ($6,8 \pm 9,3$ pg/ml; średnia \pm SD). Nie wykazano związku między wydalaniem D-ksylozy z moczem przed lub po leczeniu a wskaźnikiem masy ciała lub jego zmianą. Nie stwierdzono również związku między stężeniami badanych cytokin w surowicy, podstawowymi parametrami hematologicznymi pacjentów, BMI ani wynikami testu wchłaniania D-ksylozy.

Wnioski. U części chorych na AML występują zaburzenia wchłaniania w obrębie jelita cienkiego, które mogą ustąpić po leczeniu cytostatycznym (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 2, 273–279).

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, zaburzenia wchłaniania, chemioterapia.

Abstract

Background. The role of leukemic cells in acute myeloblastic leukemia (AML) and the chemotherapy impact on the gastrointestinal system's mucosa is not entirely clear. The presence of leukemic infiltrations, zantileukemic therapy, infectious complications and gastrointestinal system's decontamination can influence this process.

Objectives. The aim of the study was to assess the ability of absorption in small intestine by widely used D-xylose test in patients with acute myeloblastic leukemia (AML) before and after first course of induction chemotherapy and impact of these disturbances on body mass index – BMI.

Material and Methods. Twenty-three patients with AML were enrolled in the study: 11 females and 12 males aged 25–77.

According to the FAB classification: 1 patient represented AML – M0, 4 patients – M1, 8 patients – M2, 9 patients – M4 and 1 patient – M6. All patients received standard chemotherapy including farmorubicine and cytosine arabinoside. Before and 14–18 days after first course of chemotherapy D-xylose test, BMI, serum concentration of TNF- α , IL-6 using ELISA was studied.

Results. The D-xylose elimination measured at presentation was between 0.52–2.22 g (1.242 ± 0.458 g; mean \pm SD), after the first course of chemotherapy was between 0.68–2.60 g (1.461 ± 0.461 g; mean \pm SD). Serum concentration of TNF- α ranged between 1.1 pg/ml and 26.9 pg/ml (6.0 ± 7.7 pg/ml; mean \pm SD) before 1 cycle and between 1.1 and 33.5 pg/ml (3.7 ± 6.9 pg/ml; mean \pm SD) after chemotherapy. Serum concentration of IL-6 measured at presentation was between 1.9 and 214.2 pg/ml (22.3 ± 44.1 pg/ml; mean \pm SD) and 1.0–41.9 pg/ml (6.8 ± 9.3 pg/ml; mean \pm SD) after therapy. No relationship between the results of D-xylose absorption tests, serum concentrations of TNF- α , IL-6 before and after chemotherapy and BMI changes was found.

Conclusions. In some patients with AML disturbances of the absorption in small intestine are noted and which may ameliorate after cytostatic treatment (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 2, 273–279).

Key words: acute myeloblastic leukemia, malabsorption, chemotherapy.

Do istotnych, a jednocześnie najslabiej zbadanych aspektów biologii i kliniki ostrej białaczki szpikowej (AML – *acute myeloblastic leukemia*) należy wpływ choroby i stosowanej w jej leczeniu programów cytostatycznych na czynność absorpcyjną nabłonka przewodu pokarmowego. Proces ten może być zaburzony przez uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego lekami cytostatycznymi wchodzącymi w skład programów leczniczych lub przez nacieki z komórek białaczkowych śluzówki jelita. Substancje czynne stosowanych leków, uszkadzając komórki o dużej aktywności podziałowej, w tym komórki błony śluzowej przewodu pokarmowego, mogą wpływać w nieustalony dotychczas sposób na wchłanianie składników pokarmowych. W przebiegu leczenia obserwuje się często nudności, wymioty i obniżenie łaknienia, co dodatkowo sprzyja ujemnemu bilansowi energetycznemu. Na zaburzenia wchłaniania u chorych na ostre białaczki może mieć wreszcie wpływ stosowana w profilaktyce posocznicy bakteriami Gram-ujemnymi dekontaminacja przewodu pokarmowego zaburzająca fizjologiczny skład flory jelitowej. Antybiotyki, zaburzając biosyntezę białek bakteryjnych, mogą upośledzać wchłanianie jelitowe wskutek tworzenia miceli zależnych od zmian w wydzielaniu i krążeniu kwasów żółciowych. Procesy te mogą przyczyniać się do rozwoju kacheksji nowotworowej, do której usposabia też obserwowane w ostrych białaczkach zwiększone stężenie niektórych cytokin, zwłaszcza czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α – *tumor necrosis factor α*) oraz interleukiny 6 (IL-6) upośledzających tkankową utylizację substancji odżywczych, szczególnie węglowodanów oraz pobudzających procesy katabolizmu.

Mimo danych wskazujących na wpływ samej białaczki i jej leczenia na czynność absorpcyjną błony śluzowej przewodu pokarmowego, istota

i mechanizm postulowanego wpływu choroby oraz stosowanych w niej leków na funkcję śluzówki jelitowej pozostaje niejasny. Nie wiadomo, czy u tych chorych obserwuje się zaburzenia wchłaniania w jelicie cienkim, czy te zaburzenia zmieniają się pod wpływem stosowanych leków przeciwbiałaczkowych oraz czy mają istotny wpływ na stan odżywienia pacjentów. Dlatego też celem niniejszych badań była ocena zdolności wchłaniania w jelicie czczym z zastosowaniem testu z D-ksylozą u chorych na obserwowaną przed i po pierwszym kursie leczenia indukującego remisję oraz następstw klinicznych ewentualnych zaburzeń w tym zakresie pod postacią zmniejszenia wskaźnika masy ciała (BMI – *body mass index*). W interpretacji uzyskanych wyników zostały też uwzględnione wyniki oznaczeń stężeń niektórych cytokin w surowicy wpływających na procesy katabolizmu, a tym samym mogących wpływać na BMI: TNF- α i IL-6.

Material i metody

Badaniem objęto 23 pacjentów (12 mężczyzn, 11 kobiet) w wieku 25–77 lat, chorych na AML. Typ cytologiczny choroby określono według klasyfikacji FAB i był on następujący: M0 – 1 chory, M1 – 4 chorych, M2 – 8 chorych, M4 – 9 chorych, M6 – 1 chory. Poziom Hb przed leczeniem wynosił średnio 9,3 g%, liczba leukocytów 9,6 G/l, liczba granulocytów 2,0 G/l, liczba płytek 87,6 G/l, liczba blastów we krwi obwodowej wynosiła średnio 64,9 G/l, a średni odsetek blastów w szpiku 64,0%. Wszyscy chorzy otrzymali leczenie indukujące remisję według schematu zawierającego farmorubicynę i arabinozyd cytozyny zgodnie z zaleceniami PALG-99 dla ostrych białaczek szpikowych. W leczeniu wspomagającym zastosowano dekontaminację

przewodu pokarmowego za pomocą pochodnej chinolonu (pefloksacyna) i leku przeciwwgrzybiczego (ketokonazolu). U wszystkich chorych zastosowano profilaktykę przeciwwymiotną: ondasetron w dawce 8 mg co 8 godz. aż do ustąpienia nudności i wymiotów pocytostatycznych. Profilaktyka ta była skuteczna u 17 z 23 chorych, u 3 zaobserwowano nudności i wymioty I° według WHO, u pozostałych 6 nudności i wymioty II°. U żadnego pacjenta nie stwierdzono niepożądanych objawów jelitowych leczenia. Po podaniu pierwszego kursu wykonano kontrolny mielogram, który u wszystkich chorych wykazał hipoplastyczny szpik kostny z odsetkiem blastów wahającym się 1–36%.

Bezpośrednio przed leczeniem oraz 14–18 dni po ukończeniu pierwszego kursu indukującego remisję u pacjentów obliczano wskaźnik masy ciała – BMI, wykonano test z D-ksylozą oraz oznaczono w surowicy stężenie TNF- α i IL-6. Wskaźnik BMI był obliczany jako iloraz masy ciała wyrażonej w kilogramach i kwadratu wzrostu chorego wyrażonego w metrach. Test z D-ksylozą wykonano u chorych z prawidłową funkcją nerek mierzoną klirensiem kreatyniny. W przeddzień badania wprowadzono chorym dietę bezowocową. W dniu wykonania testu pacjenci pozostawali na czczo. Po wypróżnieniu pęcherza chorzy wypijali 5 g D-ksylozy rozpuszczonej w 250 ml wody. Po 15 minutach od wypicia D-ksylozy chorzy wypijali dodatkowo 250 ml płynu (wody) w celu zwiększenia diurezy. W moczu z 5-godzinnej zbiórki oznaczano ilość wydalanej D-ksylozy.

Surowice, otrzymane przez wirowanie krwi obwodowej po 30 minutach wykrzepiania w temperaturze pokojowej, rozdzielano do kilku probówek i przechowywano do czasu oznaczenia cytokin w temperaturze -70°C . Stężenie cytokin w surowicach oznaczono metodą ELISA z użyciem komercyjnych zestawów: *High sensitivity human IL-6 ELISA kit* (Diaclone Research, Besançon, Francja) i *Quantikine™ human TNF- α* (R&D Systems, Minneapolis, USA), zgodnie z instrukcjami producentów. Podawane przez producentów czułości testów to $< 0,8$ pg/ml dla IL-6 i $< 4,4$ pg/ml dla TNF- α .

Wyniki

Charakterystyka kliniczna i laboratoryjna grupy chorych została umieszczona w tabeli 1.

Wskaźnik masy ciała

Wskaźnik masy ciała u osób chorych przed leczeniem wynosił $24,3 \pm 4,6$ (średnia \pm SD). U 10 pacjentów był prawidłowy i zawierał się

w przedziale 21–25, u 4 osób był obniżony, a u 9 – podwyższony. Oznaczony ponownie po pierwszym kursie leczenia wynosił $25,1 \pm 4,7$ (średnia \pm SD) (tab. 2).

Wyniki testu z D-ksylozą przed leczeniem i po ukończeniu pierwszego kursu indukcji remisji

Wydalanie D-ksylozy z moczem w chwili rozpoznania wynosiło $0,520\text{--}2,220$ g ($1,242 \pm 0,458$ g; średnia \pm SD). U 12 pacjentów było prawidłowe, tzn. $\geq 1,2$ g, u pozostałych 11 chorych było obniżone. Wydalenie D-ksylozy z moczem, oznaczone po ukończeniu pierwszego kursu indukującego remisję, wynosiło $0,680\text{--}2,600$ g ($1,461 \pm 0,461$ g; średnia \pm SD). Zwiększenie wydalania D-ksylozy w stosunku do wyjściowego jego oznaczenia zaobserwowano u 14 pacjentów, u 9 spośród nich było przed leczeniem niższe niż dolna granica normy dla zdrowych osób. Wydalenie unormowało się u 5 pacjentów, u których przed leczeniem było obniżone. U 6 pacjentów wydalenie D-ksylozy po zakończeniu leczenia zostało obniżone w stosunku do wartości wyjściowej; u trzech pozostałych natomiast nie zmieniło się istotnie (tab. 2).

Nie wykazano związku między wydalaniem D-ksylozy z moczem przed lub po leczeniu a wskaźnikiem masy ciała lub jego zmianą. Nie stwierdzono też związku między wynikiem testu z D-ksylozą, jego zmianą po leczeniu ani BMI między grupą chorych bez objawów niepożądanych leczenia pochodzących z przewodu pokarmowego a tymi, u których w czasie cytostatykoterapii wystąpiły nudności i wymioty (tab. 2).

Stężenie TNF- α i IL-6 w surowicy chorych przed leczeniem i po ukończeniu pierwszego leczenia

Surowicze stężenie TNF- α u 12 zdrowych dawców było niewykrywalne, stężenie IL-6 nie przekraczało 6 pg/ml. TNF- α w chwili rozpoznania choroby był niewykrywalny w surowicy krwi trzech chorych na AML, u pozostałych natomiast jego stężenie wynosiło $1,1\text{--}26,9$ pg/ml ($6,0 \pm 7,7$ pg/ml; średnia \pm SD). Po zakończeniu pierwszego kursu indukcji remisji był niewykrywalny u 5 chorych, u pozostałych natomiast jego stężenie wahało się $1,1\text{--}33,5$ pg/ml ($3,7 \pm 6,9$ pg/ml; średnia \pm SD).

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna i uzyskane wyniki badań grupy 23 chorych na AML**Table 1.** Clinical characteristic and results of study of 23 AML patients

| Płeć (Sex) | Wiek – lata (Age – years) | Odsetek blastów w szpiku (Percentage of blasts in bone marrow) | BMI | | Zmiana BMI (BMI change) | Toksyczność pokarmowa (Gastro- intestinal toxicity) | D-ksyloza (D-xylose) g | IL-6 pg/ml | TNF- α pg/ml | D-ksyloza (D-xylose) g | IL-6 pg/ml | TNF- α pg/ml | IL-6 pg/ml | TNF- α pg/ml |
|---------------|------------------------------------|---|-------|-------|----------------------------------|---|------------------------------|---------------|------------------------|------------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|
| | | | 1* | 2 | | | | | | | | | | |
| M | 43 | 19 | 27,30 | 27,30 | 0 | nie | 0,750 | 12,3 | 5,2 | 1,370 | 6,0 | 5,2 | 2,4 | 2,4 |
| M | 44 | 85,5 | 24,66 | 24,66 | 0 | nie | 0,650 | 22,3 | 17,5 | 1,740 | 14,4 | 17,5 | 5,6 | 5,6 |
| M | 36 | 87 | 23,86 | 24,77 | 0,91 | tak | 1,170 | 6,3 | 7,0 | 0,840 | 2,1 | 7,0 | 3,8 | 3,8 |
| K | 25 | 88 | 18,52 | 20,16 | 1,64 | tak | 1,175 | 7,3 | 2,9 | 1,580 | 5,4 | 2,9 | 1,5 | 1,5 |
| M | 65 | 91 | 25,17 | 25,52 | 0,35 | tak | 1,330 | 4,8 | 0,0 | 1,710 | 1,5 | 0,0 | 0,6 | 0,6 |
| K | 52 | 44,5 | 27,51 | 29,74 | 2,23 | nie | 1,880 | 2,9 | 1,5 | 1,280 | 2,1 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| K | 72 | 54 | 39,28 | 39,28 | 0 | tak | 0,600 | 43,4 | 3,3 | 0,950 | 4,2 | 3,3 | 2,9 | 2,9 |
| K | 43 | 89 | 21,56 | 23,05 | 1,49 | nie | 1,400 | 11,1 | 0,0 | 1,370 | 9,4 | 0,0 | 3,3 | 3,3 |
| M | 32 | 36 | 21,75 | 20,85 | -0,9 | tak | 0,750 | 2,7 | 1,1 | 1,160 | 5,4 | 1,1 | 5,2 | 5,2 |
| K | 25 | 97 | 18,24 | 18,61 | 0,37 | nie | 0,900 | 12,1 | 26,9 | 1,440 | 2,9 | 26,9 | 1,5 | 1,5 |
| K | 54 | 33,5 | 20,88 | 21,69 | 0,81 | nie | 1,520 | 8,3 | 2,9 | 2,360 | 5,2 | 2,9 | 0,0 | 0,0 |
| M | 30 | 98 | 22,05 | 22,66 | 0,61 | nie | 1,300 | 0,0 | 4,2 | 1,620 | 4,2 | 4,2 | 0,0 | 0,0 |
| M | 65 | 66 | 23,31 | 24,66 | 1,35 | tak | 2,220 | 12,5 | 0,0 | 2,600 | 1,7 | 0,0 | 1,1 | 1,1 |
| K | 60 | 39 | 21,48 | 22,65 | 1,17 | nie | 1,620 | 58,0 | 3,8 | 0,900 | 1,9 | 3,8 | 1,1 | 1,1 |
| K | 26 | 98 | 18,44 | 18,44 | 0 | nie | 1,540 | 4,4 | 2,0 | 1,580 | 1,0 | 2,0 | 0,0 | 0,0 |
| M | 56 | 41 | 23,08 | 24,26 | 1,18 | nie | 1,520 | 31,1 | 0,0 | 0,680 | 41,9 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| M | 71 | 86 | 26,23 | 26,54 | 0,31 | nie | 1,250 | 2,5 | 8,3 | 1,400 | 1,3 | 8,3 | 4,7 | 4,7 |
| M | 50 | 58 | 21,93 | 22,51 | 0,58 | nie | 1,600 | 1,9 | 4,7 | 1,500 | 3,3 | 4,7 | 4,7 | 4,7 |
| K | 70 | 49 | 22,94 | 24,37 | 1,43 | nie | 1,050 | 12,7 | 25,0 | 0,920 | 25,7 | 25,0 | 33,5 | 33,5 |
| M | 62 | 95 | 30,11 | 32,71 | 2,6 | nie | 0,595 | 214,2 | 14,8 | 1,100 | 2,9 | 14,8 | 9,3 | 9,3 |
| K | 77 | 19 | 28,25 | 30,11 | 1,86 | nie | 1,800 | 18,1 | 2,4 | 1,540 | 5,2 | 2,4 | 0,0 | 0,0 |
| M | 53 | 75 | 25,88 | 25,88 | 0 | nie | 1,420 | 18,8 | 2,9 | 1,950 | 2,9 | 2,9 | 1,1 | 1,1 |
| K | 48 | 25,5 | 26,87 | 27,46 | 0,59 | nie | 0,520 | 6,1 | 1,5 | 1,420 | 5,4 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |

* 1 – wynik uzyskany przed rozpoczęciem leczenia cytotatycznego; 2 – wynik uzyskany po leczeniu.

* 1 – result obtained before cytostatic treatment; 2 – result obtained after treatment.

Tabela 2. Średnie wartości ($x \pm SD$) wskaźnika masy ciała, wyniku testu wchłaniania D-ksylozy i stężeń IL-6 i TNF- α w surowicy u chorych na AML przed i po leczeniu

Table 2. Mean values ($x \pm SD$) of BMI, D-xylose absorption test and serum IL-6 and TNF- α concentrations in AML patients before and after treatment

| Wskaźnik (Parameter) | Przed leczeniem (Before treatment) n = 23 | Po leczeniu (After treatment) n = 23 | p |
|------------------------------|---|---|-------|
| BMI kg/m ² | 24,32 \pm 4,57* | 25,02 \pm 4,77 | ns. |
| D-ksyloza (D-xylose) g | 1,24 \pm 0,46 | 1,43 \pm 0,46 | 0,072 |
| IL-6 pg/ml | 22,3 \pm 44,1 | 6,8 \pm 9,3 | 0,016 |
| TNF- α pg/ml | 6,0 \pm 7,7 | 3,7 \pm 6,9 | 0,059 |

* Średnia \pm odchylenie standardowe.

* Mean \pm standard deviation.

Stężenie IL-6 w surowicy w chwili rozpoznania było nieoznaczalne u jednego chorego, u pozostałych natomiast wynosiło 1,9–214,2 pg/ml (22,3 \pm 44,1 pg/ml; średnia \pm SD), a po zakończeniu pierwszego kursu indukcji o 1,0–41,9 pg/ml (6,8 \pm 9,3 pg/ml; średnia \pm SD) (tab. 2). Nie stwierdzono związku między surowiczymi stężeniami badanych cytokin i ich zachowaniem się pod wpływem leczenia a podstawowymi wskaźnikami hematologicznymi pacjentów, odpowiedzią na leczenie, BMI, wynikami testu wchłaniania D-ksylozy.

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono nieparametrycznym testem Manna-Whitneya i testem Spearmana.

Omówienie

Jak wskazują liczne dane piśmiennictwa oraz codzienne obserwacje kliniczne, u chorych na ostre białaczki występują, szczególnie w czasie leczenia cytostatycznego, liczne objawy pochodzące z przewodu pokarmowego, zwłaszcza brak łaknienia, nudności, wymioty, biegunki i objawy zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego [1]. Są spowodowane zarówno powikłaniami w przebiegu leczenia cytostatycznego (zakażenia bakteryjne i grzybicze błon śluzowych) jak i prawdopodobnie, choć jest to trudne do przyżyciowego udokumentowania, nacieczeniem śluzówki jelita blastami białaczkowymi. Ponadto należy brać pod uwagę silnie emetogenne oraz toksyczne, także w stosunku do zdrowych, szybko odnawiających

się tkanek, działanie cytostatyków, jak też skutki uboczne antybiotyków i leków odkażających przewód pokarmowy. Zaburzenia te mogą doprowadzić do niedoborów pokarmowych i wodno-elektrolitowych oraz do wyniszczenia pacjenta. Mimo dużej wagi problemu klinicznego, istota tych zagadnień i mechanizm zaburzeń czynności błony śluzowej przewodu pokarmowego w przebiegu ostrych białaczek i ich leczenia nie zostały w pełni poznane. Nie wiadomo, jaki jest wpływ samej choroby i jej leczenia na wydolność absorpcyjną błony śluzowej jelita cienkiego.

W celu zbadania tego zagadnienia u 23 chorych na AML wykonano oznaczenie zdolności absorpcyjnej nabłonka jelita czczego za pomocą powszechnie do tego celu używanego testu z D-ksylozą. Badanie wykonano w chwili rozpoznania oraz po zakończeniu pierwszego kursu indukcji remisji z użyciem schematu zawierającego cytarabinę i antybiotyk antracyklinowy – leki o silnym działaniu emetogennym. W chwili rozpoznania wynik testu z D-ksylozą był nieprawidłowy, tzn. wydalanie cukru z moczem proporcjonalne do jego przyswojenia z przewodu pokarmowego było niższe niż norma laboratoryjna dla osób zdrowych u 11 spośród 23 (47,8%) pacjentów. Świadczy to o częstym, bo dotyczącym prawie połowę badanych pacjentów, upośledzeniu funkcji absorpcyjnej nabłonka jelitowego, niezwiązanym z leczeniem cytostatycznym. Mechanizm tego upośledzenia jest trudny do wyjaśnienia, być może jest on związany z hamującą aktywność enterocytów infiltracją błony śluzowej jelita przez blasty białaczkowe lub zmiany obliteracyjne w układzie naczyń chłonnych i krwionośnych.

Po zakończeniu pierwszego kursu leczenia u większości, bo u 14 spośród 23 badanych pacjentów, stwierdzono poprawę lub niekiedy nawet normalizację wchłaniania D-ksylozy. Rzadziej natomiast stwierdzono pogorszenie, a jedynie u trzech pacjentów nie zmieniło się istotnie. Może świadczyć to o korzystnym wpływie leczenia na czynność absorpcyjną nabłonka jelita cienkiego, być może wskutek zmniejszenia liczby komórek białaczkowych naciekających błonę śluzową, równoległej do udokumentowanego obniżenia odsetka blastów w szpiku kostnym i we krwi obwodowej. Hipoteza ta jednak wymaga potwierdzenia za pomocą histopatologicznej oceny śluzówki, co jest trudne do przyżyciowego wykonania rutynowymi metodami. Nie można także wykluczyć, że poprawa przyswajania D-ksylozy jest następstwem subklinicznego (gdyż pacjenci nie wykazywali jelitowych objawów polekowego uszkodzenia przewodu pokarmowego) uszkodzenia błony śluzowej lekami cytostatycznymi sprzyjającym biernej dyfuzji cukru do krwiobiegu. Nie wykazano nato-

miał istotnych zmian BMI u pacjentów przed leczeniem i po zakończeniu pierwszego kursu (być może z powodu zbyt krótkiego, bo 14–18-dniowego okresu dzielącego oba te oznaczenia), ani też związku między wynikiem testu z D-ksylozą a wartością BMI przy rozpoznaniu. Sugeruje to, że zaburzenia wchłaniania stwierdzone przy rozpoznaniu nie mają istotnych doraźnych następstw klinicznych w postaci utraty masy ciała lub wyniszczenia.

Aby ocenić możliwy wpływ zaburzeń humoralnych na badane następstwa zaburzeń wchłaniania, oznaczono u pacjentów stężenie dwóch cytokin, które przypuszczalnie odgrywają rolę w rozwoju kacheksji nowotworowej: TNF- α i IL-6. TNF- α jest cytokiną strukturalnie taką samą jak kachektyna – substancja wydzielana przez makrofagi, o postulowanej roli w rozwoju kacheksji w przewlekłych chorobach infekcyjnych i nowotworowych [2–5]. Cytokina ta, będąca endogenym pirogenem [6], ma aktywność immunomodulacyjną [7, 8], bierze udział w patogenezie licznych chorób zapalnych, zakaźnych i we wstrząsie septycznym [9] oraz wywiera działanie przeciwnowotworowe [10, 11].

IL-6 natomiast moduluje odpowiedź immunologiczną zarówno humoralną, jak i komórkową [12–14] oraz odgrywa istotną rolę w reakcjach ostrej fazy [15, 16], a jej stężenie w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na urazy i zakażenia [16]. Wpływa też na podział i różnicowanie komórek nowotworowych, w tym rozrostów mielo- i limfoproliferacyjnych. Najlepiej poznane jest jej znaczenie jako czynnika wzrostu komórek plazmatycznych prawidłowych i szpiczakowych [17, 18], sugerowano też jej hamujący wpływ na proliferację blastów AML [19]. Zgodnie z oczekiwaniami, u większości pacjentów stężenie obu tych substancji w surowicy okazało się wyższe niż

w grupie kontrolnej, w której było niewykrywalne. Nie wykazywało związku ani z BMI przed leczeniem, ani z jego zachowaniem się pod wpływem kursu indukującego remisję. Należy jednak wziąć pod uwagę wielokierunkowość działania fizjologicznego i dużą zmienność w zależności od różnych stanów patologicznych toczących się w organizmie badanych osób, jak np. zakażenia, stany zapalne. Brak stwierdzonego związku między stężeniem oznaczanych cytokin a wskaźnikiem BMI może też wynikać, podobnie jak w przypadku zaburzeń wchłaniania D-ksylozy, z krótkiego odstępu czasu między oznaczeniami oraz ze stosunkowo małej liczebności analizowanej populacji chorych.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że u dużej części pacjentów chorych na AML występują zaburzenia czynności nabłonka jelitowego, a ocena ich następstw klinicznych wymaga dłuższej obserwacji pacjentów kontynuowanej po uzyskaniu przez nich remisji choroby. Należy rozważyć również, czy wykonując test z D-ksylozą można przewidzieć, w której grupie chorych na AML może rozwinąć się niewydolność wielonarządowa jako skutek synergicznego działania choroby podstawowej i dodatkowego uszkodzenia nabłonka jelitowego (wzrost przepuszczalności naczyń jelitowych) na skutek rozsiewu bakterii i działania endotoksyn. Wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wydaje się celowe stosowanie probiotyków lub laktulozy, które działają „uszczelniająco” na śluzówkę jelita. Leczenie cytostatyczne przez swoje działanie przeciwbiałaczkowe, mimo toksyczności w stosunku do komórek błony śluzowej przewodu pokarmowego, może dopomóc w odzyskaniu wydolności absorpcyjnej enterocytów, a tym samym prowadzić do poprawy wskaźników laboratoryjnych i jakości życia tych chorych.

Piśmiennictwo

- [1] Greenberg DB, Kornblith AB, Herndon JE, Zuckerman E, Schiffer CA, Wiess RB, Mayer RJ, Wolchok SM, Holland JC: Quality of life for adult leukemia survivors treated on clinical trials of Cancer and Leukemia Group B during the period 1971–1988: predictors for later psychological distress. *Cancer* 1997, 80, 1936–1944.
- [2] Beutler B, Cerami A: Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1986, 320, 584–588.
- [3] Hsu HC, Lee YM, Tsai WH, Jiang ML, Ho CH, Ho CK, Wang SY: Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Oncology* 2002, 63, 64–69.
- [4] Kiersnowska-Rogowska B, Rogowski F, Petelski T, Sawicka-Powierza J, Parfienicz A, Bodzenta-Lukaszyk A, Ciotko A, Jaroszewicz E: Cytokiny w ostrej białaczce szpikowej. *Pol Merk Lek* 1998, 23, 259–261.
- [5] Ruddle NH: Tumor necrosis factor (TNF-alpha) and lymphotoxin (TNF-beta). *Curr Opin Immunol* 1992, 3, 327–332.
- [6] Dinarello CA, Cannon JG, Wolf SM, Bernheim MA, Beutler B, Cerami A, Figra IS, Palladino MA Jr, O'Connor JV: Tumor necrosis factor is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1. *J Exp Med* 1986, 163, 1433–1450.
- [7] Tchórzewski H: TNF- α (kachektyna) jako limfokina regulacyjna. *Acta Haematol Pol* 1994, 25, 56–59.
- [8] Beutler B, Cerami A: Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987, 313, 379–385.

- [9] **Hernandez-Caselles T, Stuman O:** Immune functions of tumor necrosis factor: 1. Tumor necrosis factor induces apoptosis of mouse thymocytes and can also stimulate or inhibit IL-6 induced proliferation depending on the concentration of mitogenic costimulation. *J Immunol* 1993, 151, 3999–4012.
- [10] **Robak T:** Właściwości biologiczne kachektyny (TNF) i jej potencjalna rola w terapii. *Post Hig Med Dośw* 1991, 45, 281–297.
- [11] **Soma GJ, Mizuno DJ:** Exogenous and endogenous tumor necrosis factor therapy. *Cancer Surv* 1989, 8, 837–852.
- [12] **Kishimoto T, Akira S, Taga T:** Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992, 258, 593–597.
- [13] **Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F:** Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003, 374, 1–20.
- [14] **Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T:** Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 1990, 11, 443–449.
- [15] **Gauldie J, Richards C, Baumann H:** IL-6 and the acute phase reaction. *Res Immunol* 1992, 143, 755–759.
- [16] **Gauldie J, Richards C, Harnish D, Landsdorp P, Baumann H:** Interferon β 2/B-cells stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84, 7251–7255.
- [17] **Taga T, Kishimoto T:** Role of a two-chain IL-6 receptor system in immune system and hematopoietic cell regulation. *Crit Rev Immunol* 1992, 11, 265–280.
- [18] **Peters M, Müller AM, Rose-John S:** Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor: direct stimulation of gp130 and hematopoiesis. *Blood* 1998, 92, 3495–3504.
- [19] **Revel M:** Growth regulatory functions of IL-6 and antitumor effects. *Res Immunol* 1992, 143, 769–773.

Adres do korespondencji:

Stanisław Potoczek
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław
e-mail: potoczek@hemat.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 7.05.2004 r.

Po recenzji: 15.06.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 15.06.2004 r.

Received: 7.05.2004

Revised: 15.06.2004

Accepted: 15.06.2004