

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Katedra i Zakład Dydaktyki Chirurgicznej

Ocena wybranych parametrów immunologicznych i
stanu odżywienia pacjentów z dysfagią
nowotworową.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Lek. Paweł Zarębski

Promotor: Prof. dr hab. Krzysztof Grabowski

Wrocław 2020

Recenzenci

Prof. dr hab. Wojciech Zegarski

dr hab. Przemysław Pyda, prof. nadzw.

Podziękowanie

Serdecznie dziękuję

Promotorowi, *Panu Profesorowi dr hab. Krzysztofowi Grabowskiemu,*

za wszelką pomoc, życzliwość i zaufanie.

Serdecznie dziękuję

Mojej Rodzinie, szczególnie Żonie i Rodzicom,

za cierpliwość, wsparcie i motywację

Spis treści

1.	Spis treści	4
2.	Alfabetyczny wykaz skrótów używanych w tekście	9
3.	Wstęp	11
3.1.	Dysfagia, niedożywienie, definicje i kryteria rozpoznania.	11
3.1.1.	Dysfagia, definicja, podział, różnicowanie.	11
3.1.1.1.	Postępowanie diagnostyczne u pacjentów z dysfagią.	12
3.1.2.	Niedożywienie, definicja i kryteria rozpoznawania	12
3.1.3.	Epidemiologia, etiologia, patogenezą niedożywienia.	14
3.1.4.	Obraz kliniczny niedożywienia.	14
3.1.5.	Podstawowe zasady leczenia żywieniowego.	14
3.1.6.	Powikłania leczenia żywieniowego.	18
3.1.7.	Ocena stanu odżywienia pacjentów w oparciu o skale: NRS 2002, SGA, NRI, INI.	19
3.2.	Znaczenie limfocytów T i wybranych cytokin w procesach immunologicznych towarzyszących nowotworom.	20
3.2.1.	Udział limfocytów T CD3, CD4, CD8 w patogenezie nowotworów.	20
3.2.1.1.	Różnicowanie i dojrzewanie limfocytów T.	21
3.2.1.2.	Budowa receptora TCR.	22
3.2.1.3.	Aktywność przeciwnowotworowa limfocytów T.	23
3.2.2.	Interleukina 6 (Il-6).	23
3.2.2.1.	Aktywność biologiczna Il-6.	23
3.2.2.2.	Udział interleukiny-6 w patogenezie nowotworów.	25
3.2.3.	TNF alfa (Tumor Necrosis Factor alfa, czynnik martwicy nowotworów alfa).	25
3.2.3.1.	Udział TNF alfa w rozwoju wyniszczenia nowotworowego.	26
3.2.3.2.	Udział TNF alfa w patogenezie nowotworów.	27
3.3.	Wpływ wybranych molekuł adhezyjnych na rozwój i przebieg raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.	27
3.3.1.	ICAM-1, VCAM- : molekuły adhezyjne z nadrodziny immunoglobulin.	27
3.3.1.1.	ICAM-1 jako marker chorób nowotworowych	28
3.3.1.2.	Ekspresja ICAM1 w rakach górnego odcinka przewodu pokarmowego.	29
3.3.1.3.	Udział VCAM1 w rozwoju nowotworu i powstawaniu przerzutów.	30
3.3.1.4.	Ekspresja VCAM1 w rakach przełyku i żołądka.	31
3.4.	Epidemiologia, klasyfikacja, charakterystyka kliniczna i leczenie raka przełyku.	32
3.4.1.	Epidemiologia raka przełyku.	32
3.4.2.	Klasyfikacja, charakterystyka kliniczna raka przełyku.	32
3.4.3.	Strategia postępowania terapeutycznego u chorych na raka przełyku.	34
3.4.3.1.	Zasady postępowania operacyjnego u chorych na raka przełyku.	35
3.5.	Epidemiologia, klasyfikacja, charakterystyka kliniczna i leczenie raka żołądka.	37
3.5.1.	Epidemiologia raka żołądka.	37
3.5.2.	Klasyfikacja, charakterystyka kliniczna raka żołądka.	38
3.5.3.	Zasady leczenia raka żołądka.	39
3.5.3.1.	Chemioterapia okołoperacyjna w raku żołądka.	41
4.	Cel pracy	42
5.	Materiał chorych i metody badania	43
5.1.	Charakterystyka badanych grup.	43

5.2.	Materiał badań.	44
5.3.	Metody badań.	44
5.3.1.	Ocena stanu odżywienia wg skali NRS 2002, skali SGA, wskaźników INI i NRI.	44
5.3.2.	Badania antropometryczne: masa ciała, BMI,	45
5.3.3.	Oznaczanie limfocytów T CD3, CD4, CD8.	46
5.3.3.1.	Izolacja limfocytów krwi obwodowej metodą wirowania w gradiencie gęstości.	46
5.3.3.2.	Znakowanie limfocytów przeciwciałami monoklonalnymi.	46
5.3.3.3.	Analiza cytofluorometryczna.	47
5.3.4.	Oznaczanie stężeń wybranych cytokin w surowicy krwi.	47
5.3.4.1.	Oznaczanie stężenia interleukiny 6 (IL6).	47
5.3.4.2.	Oznaczanie stężenia czynnika martwicy nowotworów α , (TNF α .)	47
5.3.4.3.	Oznaczanie stężenia VCAM1.	48
5.3.4.4.	Oznaczanie stężenia ICAM1.	48
5.3.5.	Badanie stężenia albuminy, immunoglobulin IgG, IgA, IgM.	48
5.3.6.	Dodatkowe badania laboratoryjne..	48
5.4.	Analiza statystyczna	49
6.	Wyniki badań	50
6.1.	Charakterystyka badanej grupy.	50
6.1.1.	Stan odżywienia i najczęstsze objawy dysfagii u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.	52
6.1.2.	Porównanie stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od zastosowanej skali.	53
6.1.3.	Analiza stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji nowotworu.	56
6.1.4.	Badanie stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego.	56
6.1.5.	Badanie stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych.	57
6.1.6.	Badanie stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna).	57
6.2.	Ocena populacji limfocytów T CD3, CD4 i CD8 u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego i dysfagią nowotworową.	59
6.2.1.	Analiza populacji limfocytów T CD3, CD4 i CD8 u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji nowotworu.	60
6.2.2.	Ocena populacji limfocytów T CD3, CD4 i CD8 u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego nowotworu.	60
6.2.3.	Analiza populacji limfocytów T CD3, CD4 i CD8 chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i pacjentów wcześniej leczonych.	62
6.2.4.	Ocena populacji limfocytów T CD3, CD4 i CD8 u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna).	63
6.2.5.	Analiza korelacji pomiędzy populacją limfocytów T CD3, CD4 i CD8 a stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale: NRS 2002, SGA, NRI i INI u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.	65

6.3.	Analiza wybranych cytokin u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego i dysfagią nowotworową.	67
6.3.1.	Analiza stężeń IL6, TNF alfa, VCAM1 i ICAM1 w surowicy krwi u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji nowotworu.	68
6.3.2.	Ocena stężeń IL6, TNF alfa, VCAM1 i ICAM1 w surowicy krwi u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego nowotworu.	69
6.3.3.	Ocena stężeń IL6, TNF alfa, VCAM1 i ICAM1 pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego świeżo rozpoznanych w porównaniu do grupy wcześniej leczonej.	69
6.3.4.	Ocena stężeń IL6, TNF alfa, VCAM1 i ICAM1 u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna).	70
6.3.5.	Analiza korelacji pomiędzy IL6, TNF alfa, VCAM1 i ICAM1 a stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale: NRS 2002, SGA, NRI i INI. u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.	72
6.3.6.	Analiza korelacji pomiędzy wybranymi cytokinami a populacją limfocytów T CD4+, CD8+ i CD3+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.	79
6.4.	Analiza wybranych immunoglobulin u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego i dysfagią nowotworową.	80
6.4.1.	Analiza stężeń IgG, IgA, IgM w surowicy krwi u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji nowotworu.	80
6.4.2.	Ocena stężeń IgG, IgA, IgM w surowicy krwi u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego nowotworu.	81
6.4.3.	Ocena stężeń IgG, IgA, IgM u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych.	82
6.4.4.	Ocena stężeń IgG, IgA, IgM u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna).	82
6.4.5.	Analiza korelacji pomiędzy IgG, IgA, IgM a stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale: NRS 2002, SGA, NRI i INI u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.	83
6.5.	Analiza wybranych parametrów morfologicznych i zaburzeń metabolicznych u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.	85
6.5.1.	Morfologia krwi chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.	85
6.5.1.1.	Ocena morfologii krwi chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od strategii leczenia.	86
6.5.1.2.	Badanie korelacji pomiędzy stężeniem hemoglobiny a stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale: NRS 2002, SGA, NRI i INI u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.	87
6.5.2.	Analiza wybranych parametrów metabolicznych u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.	89
6.5.3.	Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji nowotworu.	89

6.5.4.	Badanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego nowotworu.	91
6.5.5.	Analiza wybranych parametrów metabolicznych u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych.	92
6.5.6.	Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna).	93
6.5.7.	Analiza korelacji pomiędzy wybranymi parametrami metabolicznymi a stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale: NRS 2002, SGA, NRI i INI u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.	93
6.6.	Badanie wybranych elektrolitów u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.	102
6.7.	Wpływ stanu odżywienia ocenianego na podstawie skali NRS 2002, NRI, SGA, INI na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.	104
6.7.1.	Analiza czasu przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od stanu odżywienia wg skali NRS 2002.	104
6.7.2.	Ocena czasu przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od stanu odżywienia wg skali SGA.	105
6.7.3.	Badanie czasu przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od stanu odżywienia wg skali NRI i INI.	106
6.8.	Immunologiczne i kliniczne dyskryminatory przeżycia u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.	108
6.8.1.	Wpływ limfocytów T we krwi obwodowej i ich subpopulacji na czas przeżycia u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.	108
6.8.2.	Wpływ odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego na przeżycie.	111
7.	Omówienie wyników i dyskusja	112
7.1.	Stan odżywienia chorych na raka przełyku i raka żołądka leczonych w Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego w latach 2015-2016.	112
7.2.	Wielkość populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od stopnia niedożywienia w przebiegu dysfagii nowotworowej.	114
7.3.	Zależność pomiędzy stężeniem Il-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy, a stopniem niedożywienia u chorych na raka przełyku i raka żołądka oraz dysfagią nowotworową.	116
7.4.	Związek pomiędzy niedożywieniem a stężeniem immunoglobulin u chorych na raka przełyku i raka żołądka.	118
7.5.	Wpływ dysfagii nowotworowej i niedożywienia na wybrane parametry morfologiczne i biochemiczne: stężenie hemoglobiny, białka całkowitego, albuminy, fibrynogeny, transferyny, cholesterolu i trójglicerydów u chorych na raka żołądka i raka przełyku.	119
7.6.	Immunologiczne i kliniczne dyskryminatory przeżycia u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	121
8.	Podsumowanie	122

9.	Wnioski	123
10.	Streszczenie	124
11.	Summary	128
12.	Piśmiennictwo	134
13.	Wykaz rycin, wykresów i tabel	144
13.1.	Wykaz rycin	144
13.2.	Wykaz wykresów	144
13.3.	Wykaz tabel	147
14.	Zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań.	150

2. Alfabetyczny wykaz skrótów używanych w tekście

BMI	body mass index. wskaźnik masy ciała
BSC	best supportive care, najlepsza terapia wspomagająca
CAM,	cell adhesion molecules, molekuly adhezyjne
CD	cluster of differentiation, kompleks różnicowania
CXCR5	chemokine receptor type 5, receptor chemokiny typu 5
CXCL13	Ligand chemokiny CXCL13
EAC	Esophageal Adenocarcinoma, gruczolakorak
EGJ	Esophagogastric junction, połączenie przełykowo-żołądkowe
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group, skala sprawności
EMR	Endoscopic Mucosal Resection, endoskopowa resekcja śluzówki
ESCC	Esophageal Squamous Cell Carcinoma, rak płaskonabłonkowy przełyku
ESD	Endoscopic Submucosal dissection, endoskopowa dysekcja podśluzówkowa
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu
EUS	Endoscopic ultrasonography, Endoskopowa ultrasonografia
FFMI	Fat Free Mass Index, indeks masy beztłuszczowej
ICAM-1	intracellular adhesion molecule 1, międzykomórkowa molekula adhezyjna 1
IFN	interferon
IgG	Immunoglobulina G
IgA	Immunoglobulina A
IgM	Immunoglobulina M
IL	interleukina
INI	Inflammatory - nutritional index, wskaźnik stanu zapalnego i odżywienia
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, granulocytarno-makrofagowy czynnik wzrostu
LFA-1	Lymphocyte function associated antigen 1, antygen związany z czynnością limfocytów
LPL	Lipaza lipoproteinowa
LPS	lipopolisacharydy
M	Metastasis, przerzut w klasyfikacji TNM
m.c.	masa ciała
MCT	Medium Chain Triglycerides, trójglicerydy o średniej długości łańcucha
MHC	Major Histocompatibility Complex. Główny układ zgodności tkankowej człowieka
MVD	microvessel density, gęstość mikrounaczynienia
N	Nodus Lymphaticus, węzeł chłonny w klasyfikacji TNM
NK	Natural killers cells, komórki NK, limfocyty "naturalni zabójcy"
NRS - 2002	Nutrition Risk Screening – 2002, Kwestionariusz oceny ryzyka związanego z Niedożywieniem
NRI	Nutritional Risk Index, wskaźnik ryzyka żywieniowego
p53	czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego
PD1	Programmed cell death protein 1, przeciwciężło blokujące immunologiczny punkt kontrolny
pTNM	pathological Tumor, Nodiules, Metastases, ocena stopnia zaawansowania nowotworu w oparciu o badanie histopatologiczne
pp	przewód pokarmowy
ROS	Reactive oxygen species, reaktywne formy tlenu
RNS	Reactive nitrogen species, reaktywne formy azotu

RTG	rentgenogram
SGA	Subjective Global Assesment, subiektywna globalna ocena stanu odżywienia
sICAM-1	Soluble intracellular adhesion molecule 1, rozpuszczalna postać międzykomórkowej molekuly adhezyjne 1
STAT3	Czynnik transkrypcyjny aktywowanych komórek T
sVCAM-1	Soluble vascular cell adhesion molecule 1, rozpuszczalna cząsteczka adhezyjna śródbłónka naczyniowego
T	Tumor, guz pierwotny w klasyfikacji TNM
TAMs	Tumor Associated Macrophages, makrofagi obecne w mikrośrodowisku guza
TSAs	Tumor Specific Antiges, przeciwciała specyficzne dla nowotworu
TNM	Tumor, Nodiules, Metatstases, ocena stopnia zaawansowania nowotworu
TCR	T Cell Receptor
TGF- β	transforming growth factor β , transformujący czynnik wzrostu beta
Th1,Th2	T helper lymphocyte 1, T helper lymphocyte 2, limfocyty pomocnicze CD4+
TNFalfa	Tumor Necrosis Factor alfa, czynnik martwicy nowotworów alfa
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1, cząsteczka adhezyjna śródbłónka naczyniowego
VLA-4	Very late antygen-4, bardzo późny antygen-4
WHO	World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia

3. Wstęp

W erze nowych standardów leczenia przeciwnowotworowego i znacznego wydłużenia czasu przeżycia chorych, istnieje rosnąca potrzeba zdobycia większej wiedzy dotyczącej wpływu choroby nowotworowej i jej leczenia na jakość życia tych pacjentów, w tym stanu odżywienia. Zgodnie z zasadami personalizacji terapii, w czasie opracowania strategii leczenia dla indywidualnego pacjenta, winien być brany pod uwagę stan ogólnej sprawności chorego, jego wiek, występowanie chorób współistniejących. Bardzo istotnym elementem oceny stopnia sprawności i jakości życia pacjenta jest jego stan odżywienia. U chorych na raka przełyku i raka żołądka przebijającym objawem są zaburzenia połykania, które nieuchronnie prowadzą do niedożywienia. Wg Lainscaka niedożywienie u chorych na nowotwory, powodujące przed rozpoczęciem chemioterapii utratę masy ciała powyżej 5%, jest niezależnym czynnikiem złej prognozy. (1) Badania Carreia i wsp. wykazały, że niedożywienie istotnie wpływało na liczbę powikłań i śmiertelność okołoperacyjną i wydłużało czas pobytu na oddziale. (2) Jak wykazały badania utrata 40% beztłuszczowej masy ciała nieuchronnie prowadziła do śmierci organizmu. (3)

3.1. Dysfagia, niedożywienie, definicje i kryteria rozpoznania

3.1.1. Dysfagia, definicja, podział, różnicowanie

Dysfagia jest subiektywnym odczuciem trudności lub zaburzenia połykania. Zaburzeniom połykania może towarzyszyć ból, co określa się mianem odynofagii. (4) Wyróżnia się postać ustno-przełykową i przełykową dysfagii. Postać przełykowa charakteryzuje się utrudnieniem przełykania, kilka sekund po jego rozpoczęciu i odczuciu utknięcia pokarmu w przełyku. Zaburzenia połykania są charakteryzowane w zależności od typu pokarmu, który prowokuje objawy (pokarm stały, płynny, stały i płynny), przebiegu dolegliwości (np. nasilające się, czasowe) i towarzyszących objawów (np. utrata wagi, zgaga, niedokrwistość). (5) Nowotwory przełyku i wpustu żołądka powodują szybko postępującą dysfagię, początkowo na pokarmy stałe, później płynne. U chorych tych często występuje odynofagia, bóle w klatce piersiowej, jadłowstręt, niedokrwistość, postępujące niedożywienie i ubytek masy ciała.

W diagnostyce różnicowej dysfagii przełykowej o postępującym przebiegu w pierwszej kolejności powinniśmy uwzględnić dwa stany. U osób, zwłaszcza starszych, z ubytkiem masy

ciała, niedokrwistością, należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku nowotworu przełyku lub wpustu żołądka, Natomiast występowanie przewlekłej zgagi przemawia bardziej za zwężeniem przełyku w przebiegu np. choroby refluksowej.

Zaburzenie przełykania płynów lub pokarmów stałych i płynnych może być spowodowane upośledzeniem motoryki przełyku, takimi jak achalazja przełyku, spazm dalszego odcinka przełyku, czy innymi chorobami uszkadzającymi jego motorykę.

3.1.1.1. Postępowanie diagnostyczne u pacjentów z dysfagią

W postępowaniu diagnostycznym należy uwzględnić informacje o dotychczasowych chorobach i ich leczeniu.

Rtg po doustnym podaniu środka kontrastowego (przed endoskopią górnego odcinka przewodu pokarmowego) zaleca się u chorych z:

- 1) klinicznymi cechami uszkodzenia bliższego odcinka przełyku (np. po operacji laryngologicznej, stwierdzonym wcześniej uchyłku Zenkera, radioterapii tej okolicy)
- 2) znanej przyczynie uszkodzenia (np. po zażyciu środka żrącego, po radioterapii)

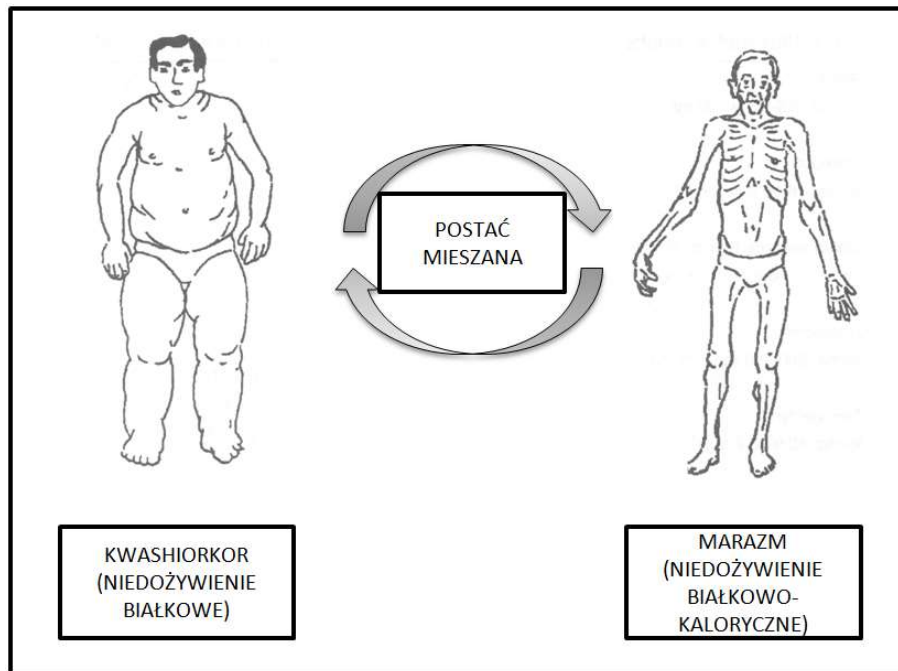
Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego jest niezbędnym badaniem mającym na celu ustalenie podstawowej przyczyny dysfagii, wykluczenie nowotworu, pobranie z miejsc zmienionych makroskopowo wycinków do badania histopatologicznego. W razie potrzeby wykonuje się zabiegi terapeutyczne np. poszerzenie pierścienia przełyku. (6)

3.1.2. Niedożywienie, definicja i kryteria rozpoznania

Zgodnie z definicją European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) niedożywienie to “stan wynikający z braku wchłaniania lub spożywania substancji żywieniowych prowadzący do zmiany składu ciała, do upośledzenia fizycznej i mentalnej funkcji organizmu, oraz wpływający niekorzystnie na wynik leczenia choroby podstawowej”. (7)

Niedożywienie może doprowadzić do kacheksji, nasilenia katabolizmu, utraty masy mięśniowej. Wyróżnia się niedożywienie typu prostego (*marasmus*), do którego dochodzi najczęściej w wyniku głodzenia, bez towarzyszącej reakcji zapalnej i niedożywienie typu *kwashiorkor* które jest stanem rozwijającym się bardzo szybko w następstwie urazu, stanu zapalnego lub ciężkiej choroby, szczególnie u osób otyłych (Ryc. 3.1).

Rycina 3.1 Rodzaje niedożywienia



Wyróżnia się następujące kryteria diagnostyczne niedożywienia:

1. BMI (body mass index. wskaźnik masy ciała) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
2. Nieplanowany ubytek wagi $> 10\%$ wagi wyjściowej, niezależnie od czasu w jakim wystąpił, lub $> 5\%$ w ciągu ostatnich 3 miesięcy, w połączeniu z:
 - a) $\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$ u chorego < 70 roku życia, lub $\text{BMI} < 22 \text{ kg/m}^2$, u osób starszych, lub
 - b) FFMI (Fat Free Mass Index) < 15 i $< 17 \text{ kg/m}^2$ odpowiednio u kobiet i u mężczyzn

Wskaźnik masy ciała to współczynnik powstały poprzez podzielenie masy ciała w kilogramach przez kwadrat wysokości ciała w metrach. Dotyczy on osób dorosłych, dla dzieci przewidziane są siatki centylowe. Oznaczenie wskaźnika ma znaczenie przy szacowaniu ryzyka związanego z nadwagą i otyłością oraz niedożywieniem. Podzielić go można na:

- $< 16,0$ – wygłodzenie
- $16,0$ – $16,99$ – wychudzenie
- $17,0$ – $18,49$ – niedowagę
- $18,5$ – $24,99$ – wartość prawidłowa
- $25,0$ – $29,99$ – nadwagę
- $30,0$ – $34,99$ – I stopień otyłości
- $35,0$ – $39,99$ – II stopień otyłości (otyłość kliniczna)
- $\geq 40,0$ – III stopień otyłości (otyłość skrajna)

Wskaźnik BMI nie bierze pod uwagę różnic osobniczych w budowie ciała oraz różnicy między masą mięśniową a masą tłuszczu.

3.1.3. Epidemiologia, etiologia, patogeneza niedożywienia

Występowanie nieożywienia na świecie jest prawdopodobnie niedoszacowane, co wynika z braku odpowiednich badań, zwłaszcza w biedniejszych rejonach świata i metod użytych do analizy stanów odżywienia. W Polsce wg badań z 2013 roku niedożywienie stwierdzono u około 35-55% hospitalizowanych chorych (8)

Niedożywienie może być wynikiem trudności w jedzeniu wynikających np. z niedrożności lub zwężenia przełyku, zaburzeń połykania, co prowadzi do naruszenia równowagi pomiędzy ilością przyjętych pokarmów a zapotrzebowaniem organizmu na składniki pokarmowe. Kolejną przyczyną niedożywienia są zaburzenia wchłaniania i trawienia spowodowane np. przewlekłymi biegunkami, zespołem krótkiego jelita. Prawidłowe odżywianie może zostać zakłócone przez różnego rodzaju procesy zapalne i immunologiczne, występujące zwłaszcza w stanach ostrego niedożywienia przebiegających z ogólnoustrojową reakcją zapalną.

3.1.4. Obraz kliniczny niedożywienia

Kluczowymi objawami niedożywienia są: zmniejszenie masy ciała, redukcja siły mięśniowej, osłabienie, zanik tkanki podskórnej, niedobór witamin i pierwiastków śladowych. W ślad za objawami somatycznymi ujawniają się pewne objawy psychogenne: zmniejszenie sprawności intelektualnej, apatia, spowolnienie psychoruchowe. Wyrazem niedoborów żywieniowych może być upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego i zmniejszenie objętości wyrzutowej, pogorszenie wentylacji płucnej i niedodma, dysfunkcja układu odpornościowego.

3.1.5. Podstawowe zasady leczenia żywieniowego

Celem leczenia żywieniowego jest poprawa stanu odżywienia osób niedożywionych poprzez podaż należnych ilości białka, węglowodanów, tłuszczów, elektrolitów, pierwiastków śladowych, witamin i wody w sytuacji, gdy naturalne żywienie nie jest możliwe.

Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia żywieniowego jest stwierdzenie niedożywienia lub zagrożenia tym stanem, brak możliwości przyjmowania przez chorego pokarmu przez co

najmniej 3 dni, lub ograniczenie przyjmowania pokarmów (więcej niż 50% dobowego zapotrzebowania) w czasie dłuższym niż 10 dni.

Planując leczenie żywieniowe należy uwzględnić przede wszystkim dobowe zapotrzebowanie energetyczne chorego, właściwą podaż głównych składników odżywczych, wody, elektrolitów. Przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego należy uzyskać odpowiedź na następujące pytania: czy chory jest niedożywiony, jaki jest jego stan kliniczny, jaki zabieg operacyjny został wykonany. Przyjmuje się, że zapotrzebowanie energetyczne wynosi 25-35 kcal/kg mc. i raczej nie przekracza 2000 kcal/dobę. Zapotrzebowanie na główne składniki odżywcze i elektrolity przedstawiono w tabeli 3.1. Podaż wody u osób ciężko chorych zależy od bilansu płynów. Szczególnie należy zwracać uwagę na zawartość sodu w podawanych preparatach, ponieważ nadmiar sodu, przy współistniejącej hipoalbuminemii może przyczynić się do zatrzymania wody w ustroju i uogólnionych obrzęków. U chorych, u których nie prowadzi się bilansu płynów, ważących do 70 kg, podaż wody powinna wynosić do 30 ml/kg mc. (8a)

Tabela 3.1. Zapotrzebowanie na główne składniki odżywcze i elektrolity.

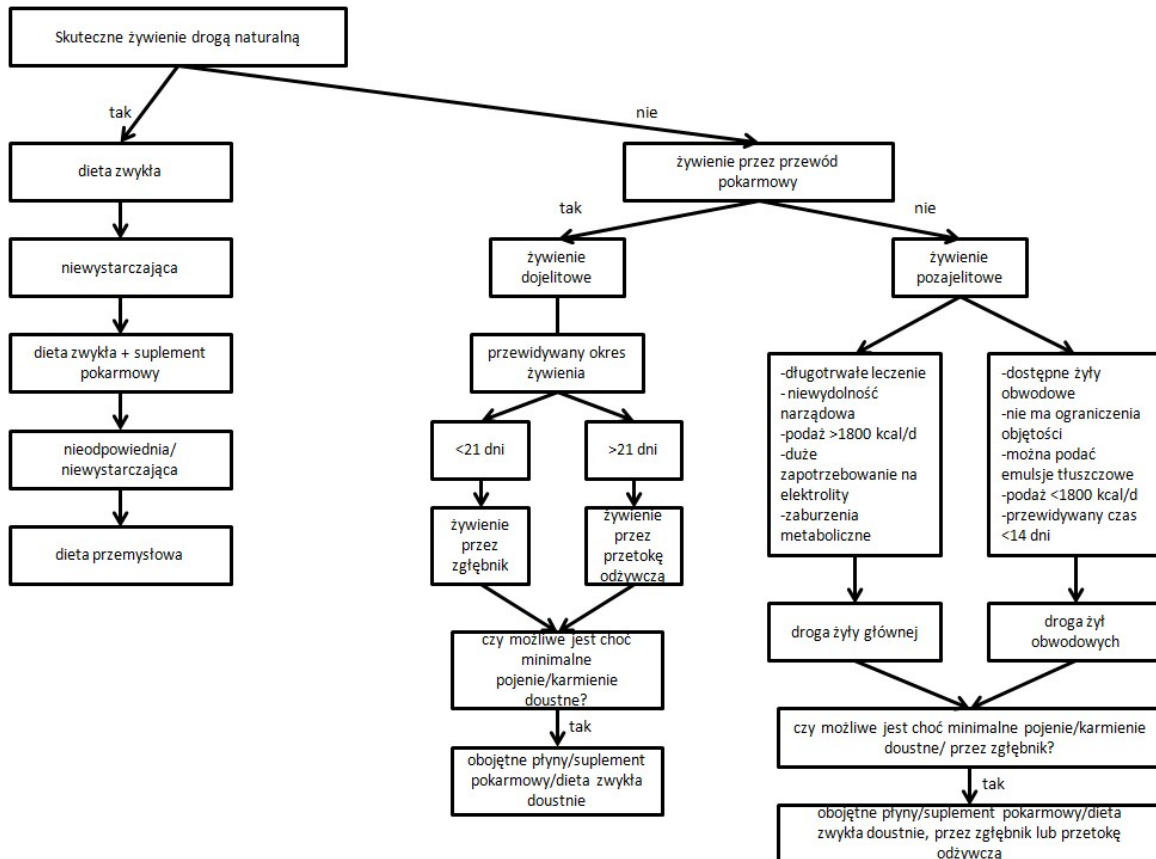
Zapotrzebowanie na główne składniki odżywcze	
Składnik	Podstawowa podaż (g/kg mc./d)
Białko	0,8 – 2,0
Węglowodany	Maks. 5
Tłuszcze	0,8 – 1,5
Podstawowe dobowe zapotrzebowanie na elektrolity	
Składnik	Zapotrzebowanie (mmol/kg/d)
Sód	0,5 – 2
Potas	0,5 – 2
Magnez	0,1
Wapń	0,1
Fosforany	0,1 – 0,5

Wyróżnia się następujące rodzaje leczenia żywieniowego:

1. Żywienie dojelitowe (enteralne), jest postępowaniem z wyboru.
 - a. Doustne
 - b. Przez zgłębnik lub przetokę odżywczą (z dostępu sztucznego)
2. Żywienie pozajelitowe (parenteralne), u chorych, u których z różnych powodów nie można zastosować żywienia enteralnego.

Algorytm wyboru metody leczenia żywieniowego wg Kłęka w modyfikacji własnej przedstawiono na rycinie 3.2. (8a)

Rycina 3.2. Algorytm wyboru metody leczenia żywieniowego wg Kłęka w modyfikacji własnej.



Ad.1. Żywnienie dojelitowe oparte jest na dietach przemysłowych, które zapewniają podaż składników odżywczych zgodnie z zapotrzebowaniem. Wskazaniem do wprowadzenia żywienia dojelitowego jest niewystarczająca ilość pokarmu przyjmowanego doustnie, lub całkowita niemożność naturalnego odżywiania doustnego, przy czym dalsza część przewodu pokarmowego jest sprawna. Niedrożność przewodu pokarmowego, ciężka biegunka, poważne zaburzenia wchłaniania jelitowego stanowią główne przeciwwskazanie do prowadzenia żywienia dojelitowego. Żywnienie dojelitowe drogą doustną najczęściej polega na dodatkowym stosowaniu przemysłowych diet cząstkowych bądź to jako wspomaganie wyżywienia, bądź jako jedyne źródło pokarmowe. Żywnienie dojelitowe z dostępu sztucznego wymaga zastosowania zgłębnika umieszczonego w żołądku, dwunastnicy lub na początku jelita cienkiego. Najczęściej wykonuje się endoskopowo gastrostomię przezskórną (PEG), lub chirurgicznie gastrostomię. W wybranych sytuacjach klinicznych można cewnik żywieniowy wprowadzić do jelita z wykorzystaniem igły w izoperystaltycznym tunelu podsurowicówkowym wykonując tzw mikrojejunostomię. Stosując żywienie do żołądkowe i do jelitowe należy uwzględnić szybkość podawania preparatów żywieniowych, tak by nie doszło do zachłyśnięcia. Nawet niewielkie uniesienie górnej części ciała zmniejsza takie ryzyko. U niektórych chorych konieczne jest zastosowanie pompy perystaltycznej, zwłaszcza przy żywieniu dojelitowym, kiedy dieta powinna być podawana w sposób ciągły.

Najczęściej stosuje się diety o składzie podobnym lub zbliżonym do żywienia naturalnego. Przemysłowe diety płynne zawierają niezbędne składniki pokarmowe zgodnie z zaleceniami WHO. Ich wartość kaloryczna wynosi 1 kcal/ml – 2 kcal/ml, w zależności od ilości płynów wymaganych do bilansu. Należy pamiętać, że u pacjentów z chorobami współistniejącymi np. cukrzycą należy zastosować żywienie oparte na diecie cukrzycowej, u chorych z zaburzeniami wchłaniania tłuszczów – diety z tłuszczami MCT (z kwasami tłuszczowymi o średniej długości łańcucha), a u osób z upośledzeniem wchłaniania białka i nietolerancjach pokarmowych – diety elementarne (zawierające aminokwasy) lub w przypadku przetok przewodu pokarmowego, stanów zapalnych jelit – diety peptydowe (oparte na peptydach).

Żywnienie dojelitowe, u chorych z zaburzeniami połykania, z niedrożnością górnego odcinka przewodu pokarmowego, nie wymagających hospitalizacji, może być prowadzone w domu. Warunkiem powodzenia takiego leczenia jest odpowiednio przeszkolony opiekun.

Ad 2. W żywieniu pozajelitowym wszystkie substraty niezbędne do życia: węglowodany, tłuszcze, białka, elektrolity, witaminy, mikroelementy w ilościach odpowiadających

zapotrzebowaniu pacjenta, podaje się drogą dożylną. Podstawowym wskazaniem do tej drogi żywieniowej jest dysfunkcja anatomiczna lub czynnościowa przewodu pokarmowego, przeciwwskazaniem może być nietolerancja któregoś składnika preparatu odżywczego i niestabilność hemodynamiczna. Preparaty odżywcze podaje się najczęściej przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej. Założenie cewnika do żyły szyjnej lub podobojczykowej wymaga kontroli radiologicznej przebiegu cewnika. Jego koniec powinien znajdować się w żyłę głównej górnej, nad przedsionkiem, co zmniejsza ryzyko zakrzepicy. Wszystkie składniki, przygotowane oddzielnie, winny być skomponowane w jednym worku, lub w pojemnikach 2 lub 3 komorowych, łączonych przed przetoczeniem. W razie konieczności, każdy tak przygotowany zestaw może być wzbogacony, zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta.

3.1.6. Powikłania leczenia żywieniowego

W przebiegu leczenia żywieniowego mogą wystąpić

- a. powikłania mechaniczne
- b. powikłania septyczne
- c. powikłania metaboliczne
- d. powikłania gastryczne (u chorych stosujących leczenie dojelitowe)

Ad a) Najczęściej występujące powikłania mechaniczne to wypadnięcie, przemieszczenie się lub zatkanie cewnika lub zgłębnika. W przypadku żywienia pozajelitowego może wystąpić ponadto przedziurawienie naczyń lub serca oraz zakrzepica żylna.

Ad b) Zakażenia diety przemysłowej występuje rzadko. Częstszym problemem jest utrata jałowości zgłębnika lub cewnika oraz kolonizacja mieszaniny odżywczej.

Ad c) Powikłania metaboliczne są najczęściej wynikiem przeszacowania zapotrzebowania energetycznego organizmu. Obserwuje się hiperglikemie, hiperlipidemię, tłuszczeniowe zapalenie wątroby. Z drugiej strony mogą wystąpić zaburzenia elektrolitowe, niedobory pierwiastków śladowych i witamin.

Ad d) Powikłania gastryczne występują u chorych stosujących dojelitowe leczenie żywieniowe i są związane z szybkością podaży diety przemysłowej przez cewnik, brakiem substancji resztkowych, nieprawidłowym stężeniem substancji odżywczych. Podobnie jak u osób żywionych naturalnie mogą wystąpić zaburzenia trawienia i wchłaniania. Wyrazem

takich zaburzeń mogą być nudności i wymioty, biegunki, zaparcia, wzdęcia, „przelewania” w jamie brzusznej.

3.1.7 Ocena stanu odżywienia pacjentów w oparciu o skale: NRS 2002, SGA, NRI, INI

NRS -2002 (Nutrition Risk Screening – 2002, Kwestionariusz oceny ryzyka związanego z niedożywieniem 2002.

Autorzy NRS 2002 opierali się na koncepcji, że wsparcie żywieniowe jest wskazane u pacjentów ciężko chorych ze zwiększonymi wymaganiami żywieniowym, poważnie niedożywionych lub z pewnym stopniem nasilenia choroby w połączeniu z pewnym stopniem niedożywienia. (9)

Stopnie nasilenia choroby i niedożywienia zostały określone jako nieobecne, łagodne, umiarkowane lub ciężkie na podstawie danych z wybranych randomizowanych badań klinicznych i następnie przeliczone na wynik liczbowy. Łącznie wzięto pod uwagę 128 randomizowanych badań klinicznych. Pacjenci zostali sklasyfikowani pod względem stanu odżywienia i ciężkości choroby. W oparciu o wyniki tych badań ustalono, czy wpływ interwencji żywieniowej na wynik kliniczny był pozytywny lub nieobecny. Obecnie NRS-2002 jest powszechnie stosowanym kwestionariuszem do oceny stanu odżywienia pacjenta.

SGA (Subjective Global Assessment, Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia)

Subiektywna globalna ocena odżywienia jest skalą, która ocenia stan odżywienia na podstawie historii choroby pacjenta i jego badania fizykalnego. Skala została opracowana przez Detskiego i wsp. w 1982 r. w oparciu o badania 202 chorych poddawanych operacji żołądkowo-jelitowej. (10) Głównym celem badania było określenie stopnia, w jakim na ocenę odżywienia przeprowadzaną przez lekarza miały wpływ indywidualne zmienne kliniczne pacjentów, na podstawie których ta ocena miała być przeprowadzona.

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że największy wpływ na taką ocenę miała utrata tkanki podskórnej, zanik mięśni i utrata masy ciała. Dodatkowo wykazano korelację klasyfikacji klinicznej z obiektywnym pomiarem stanu odżywienia i trzema miarami zachorowalności w szpitalu: częstością zakażeń, stosowaniem antybiotyków i długością hospitalizacji chorego. SGA jest również narzędziem wykorzystywanym do przewidywania wyników leczenia.

INI (Inflammatory - nutritional index, wskaźnik stanu zapalnego i odżywienia).

W 2013 r. Pastore i wsp. zaproponowali ocenę stanu odżywienia u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego na podstawie ilorazu albuminy i CRP. W badaniach Pastore i wsp. oceniono stan odżywienia 74 pacjentów z rakiem żołądka i jelit. Wykazano, że stężenie białka C reaktywnego znacznie zwiększa się wraz z pogorszeniem stanu odżywienia, natomiast stężenie albuminy nie zmieniało się w zależności od stanu odżywienia u pacjentów u których stwierdzano stan zapalny. W związku z powyższym zaproponowano ocenę stanu odżywienia na podstawie ilorazu stężenia albuminy i CRP. INI istotnie różnił się w zależności od stanu odżywienia niezależnie od stanu zapalnego i w związku z powyższym może być nową metodą oceny biochemicznej stanu odżywienia u chorych na raka. (11) W kolejnych badaniach stwierdzono ponadto, że INI jest niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia dla pacjentów z rakiem przewodu pokarmowego i płuc oraz, że jest powiązany ze statusem żywieniowym.(12)

NRI (Nutritional Risk Index, wskaźnik ryzyka żywieniowego).

NRI został opracowany celem oceny odżywienia pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym, u których stosowano całkowite żywienie pozajelitowe. W 1988r. Buzby i wsp. stwierdzili, że NRI jest czułym i specyficznym wskaźnikiem służącym do identyfikacji pacjentów z ryzykiem powikłań po operacji. (13) W kolejnych badaniach wykazano przydatność NRI w ocenie stanu odżywienia pacjentów żywionych pozajelitowo. Badano przydatność NRI w ocenie stanu odżywienia pacjentów z niewydolnością serca, niewydolnością nerek poddawanych dializie otrzewnowej.(14, 15)

3.2. Znaczenie limfocytów T i wybranych cytokin w procesach immunologicznych towarzyszących nowotworom

3.2.1. Udział limfocytów T CD3, CD4, CD8 w patogenezie nowotworów

Do głównych zadań układu odpornościowego należy ochrona organizmu człowieka przed rozwojem nowotworów. Cel ten jest realizowany z wykorzystaniem dwóch głównych mechanizmów: 1) poprzez wytwarzanie przeciwciał przeciw komórkom nowotworowym oraz 2) w wyniku cytotoksycznej aktywności pobudzonych makrofagów, neutrofilów, komórek NK i limfocytów. (16)

3.2.1.1. Różnicowanie i dojrzewanie limfocytów T

Różnicowanie, dojrzewanie i selekcja limfocytów T przebiega w grasicy. Wczesne progenitory limfocytów T w życiu pozapłodowym przemieszczają się ze szpiku do grasicy, komórki te określa się jako limfocyty podwójnie ujemne I generacji, ponieważ nie wykazują ekspresji antygeny CD4 ani CD8. W przebiegu dojrzewania limfocyty T nabywają ekspresji antygeny CD25 i stają się komórkami podwójnie ujemnymi II generacji. W procesie dalszego dojrzewania na błonie komórkowej pojawia się ekspresja antygeny CD4 i CD8 i limfocyty stają się komórkami podwójnie pozytywnymi. W końcowej fazie dojrzewania dochodzi do utraty ekspresji CD4 lub CD8 oraz do pozytywnej lub negatywnej selekcji limfocytów posiadających jeden z tych antygenów, które zależne są od antygenów zgodności tkankowej MHC I klasy (dla limfocytów CD4) lub MHC II klasy (dla limfocytów CD8). (17). Powstałe limfocyty tzw dziewicze T (T naive) przechodzą do wtórnych narządów limfatycznych takich jak śledziona, węzły chłonne czy kępkę Peyera, są przygotowane do kontaktu ze specyficznym dla nich antygenem, zaprezentowanym przez komórki dendrytyczne. Po kontakcie z antygenem limfocyty T dziewicze ulegają dalszemu różnicowaniu do limfocytów T pamięci, które odpowiadają za szybką odpowiedź po ponownej ekspozycji na dany antygen. Część z tych limfocytów zasiedla drugorzędowe narządy limfatyczne i ma zdolność odpowiadania na ponowną ekspozycję na antygen i różnicowania się do komórek efektorowych. Komórki te charakteryzuje większa wrażliwość na stymulację nowotworową i większy potencjał aktywujący limfocyty B. (18)

Limfocyty T mają na swojej powierzchni receptor transmembranowy TCR (*T Cell Receptor*), biorący udział w kluczowym momencie inicjacji odpowiedzi immunologicznej, jakim jest rozpoznanie antygeny. Ze względu na jego budowę wyróżnia się dwie populacje limfocytów T: limfocyty T $\alpha\beta$ pomocnicze i supresorowe/cytotoksyczne oraz limfocyty T $\gamma\delta$ supresorowe/cytotoksyczne i pomocnicze. (19)

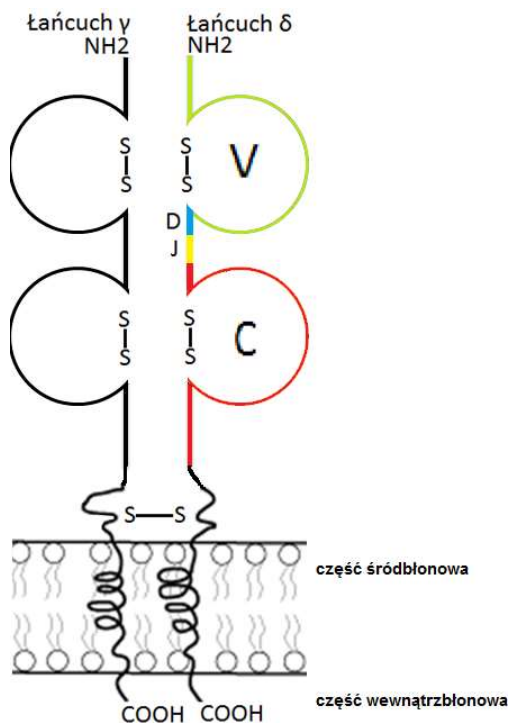
Limfocyty T są obficie obecne w skórze, płucach czy nabłonku jelitowym, co wskazuje na ich udział w mechanizmach obronnych w miejscach kontaktu z obcym antygenem. Stanowią one pierwszą linię obrony w zakażeniach, są odpowiedzialne za obronę przeciwwakaźną i posiadają niezwykłą zdolność do uaktywniania odpowiedzi zarówno Th1, jak i Th2 zależnej.

3.2.1.2. Budowa receptora TCR

Receptor TCR jest heterodimerem o masie 90 kDa. Jest zbudowany z dwóch łańcuchów polipeptydowych alfa i beta (TCR $\alpha\beta$, TCR 2) lub gamma i delta (TCR $\gamma\delta$, TCR 1). (16)

W błonie komórkowej limfocytów łańcuchy polipeptydowe alfa/beta lub gamma/delta połączone są z kompleksem CD3, niezbędnym do wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału i prawidłowego rozpoznawania antygenów. Ze względu na różnice w budowie receptora TCR wyróżnia się dwie populacje limfocytów T: 1) komórki T alfa-beta (TCR2) pomocnicze i supresorowe/cytotoksyczne oraz 2) limfocyty T gamma-delta (TCR 1) supresorowe/cytotoksyczne. Pewne różnice w budowie łańcuchów wchodzących w skład TCR, różnicują limfocyty T pod względem funkcjonalnym i powinowactwa do poszczególnych tkanek. Dowiedziono, że limfocyty T o fenotypie TCR V gammaX/Vdelta1 (limf. T gamma/delta) wykazują aktywność cytotoxiczną w rakach pochodzenia nabłonkowego np. w raku nerki, sutka, jajnika, wątroby i trzustki. Limfocyty T o fenotypie Vgamma9/Vdelta2 uczestniczą w eliminowaniu wybranych linii chłoniakowych. (20)

Budowę receptora TCR $\alpha\beta$ i receptora TCR $\gamma\delta$. przedstawia rycinie 3.3.



Rycina 3.3. Budowa receptora TCR $\alpha\beta$ i receptora TCR $\gamma\delta$.

3.2.1.3. Aktywność przeciwnowotworowa limfocytów T

Limfocyty T $\gamma\delta$ działają przeciwnowotworowo i przeciwinfekcyjnie poprzez uwalnianie z ziarnistości granzymy i perforyny, które prowadzą do zniszczenia zainfekowanych komórek gospodarza. Inny mechanizm działania limfocytów T polega na wydzielaniu cytokin – mediatorów reakcji zapalnej. Do najważniejszych należą: granulocytarno-makrofagowy czynnik wzrostu (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF), który zwiększa migrację neutrofilów do miejsca infekcji i transformujący czynnik wzrostu beta (*transforming growth factor β* , TGF- β), biorący udział w aktywacji limfocytów B, interleukina 2 (IL-2) wzmagająca aktywność limfocytów T, interferon γ (IFN- γ) pobudzający makrofagi i przyspieszający proces prezentacji antygenów, oraz interleukina 10 (IL-10) przyspieszająca resorpcję zmian zapalnych. (21) Wykazano również wysoką aktywność przeciwnowotworową limfocytów T w różnych postaciach chłoniaków złośliwych i szpiczaku plazmocytowym. (22)

Do eliminacji komórek nowotworowych dochodzi głównie poprzez pobudzenie TCR z udziałem antygenów Qa-1a, bądź na drodze innych mechanizmów, nie angażujących TCR.

W przypadku guza Wilmsa, raka nerki, sutka, jajnika, trzustki, wątroby, jelita grubego, w czerniaku złośliwym i mięsakiach, obserwowana cytotoksyczność jest uzależniona od białek MHC. (20)

Wybrane frakcje limfocytów T charakteryzują się wzmożoną ekspresją czynnika martwicy nowotworów α , co przekłada się na ich funkcję ochronną przeciw infekcjom, chorobom autoimmunologicznym i nowotworom. (23)

3.2.2. Interleukina 6 (IL-6)

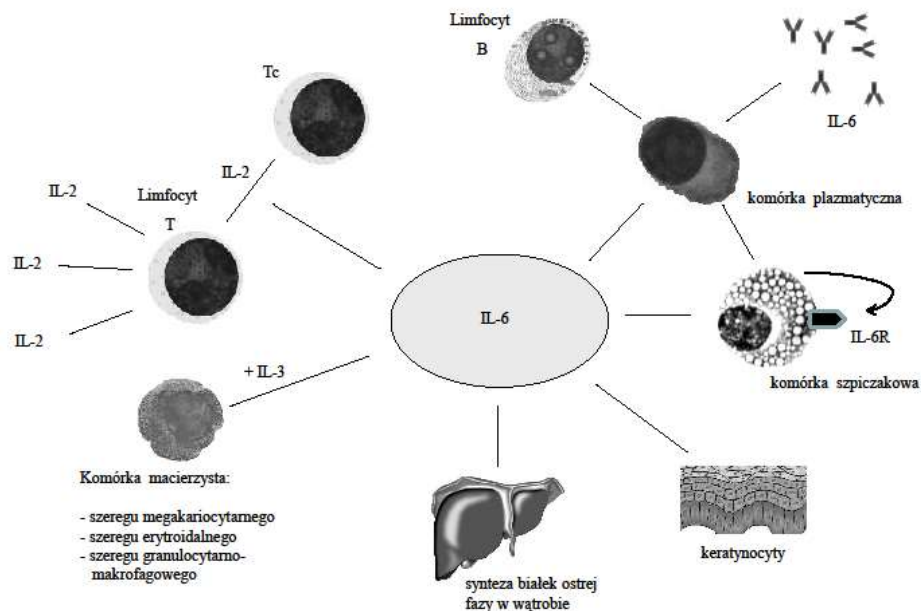
3.2. 2.1. Aktywność biologiczna IL-6.

IL-6 zbudowana jest z 184 aminokwasów, jest kodowana przez gen na chromosomie 7. (24) IL-6 produkują różnorodne komórki w tym limfocyty T i B, monocyty, makrofagi i fibroblasty, ale także osteoblasty, keratynocyty chondrocyty, komórki endotelium i niektóre komórki nowotworowe. IL-6 działa poprzez receptor błonowy, w organizmie występuje również rozpuszczalna forma receptora dla tej cytokiny, która powstaje na skutek proteolitycznego złuszczenia z powierzchni komórki lub na drodze transkrypcji mRNA, prowadzącej do powstania niepełnej cząsteczki receptora

IL-6 jest cytokiną plejotropową. Bierze udział w różnicowaniu limfocytów B w plazmocyty wydzielające immunoglobuliny, przyspiesza dojrzewanie komórek linii B, różnicowanie i

aktywację komórek T i makrofagów, stymuluje limfocyty T do różnicowania się w limfocyty cytotoksyczne i NK. Do istotnych aktywności Il-6 zalicza się także jej działanie stymulujące różnicowanie komórek macierzystych i progenitorowych, oraz pobudzające megakariocyty do produkcji płytek. Il-6 pobudza osteoklasty, zwłaszcza przy niedoborze estrogenów, keratocyty, a hepatocyty stymuluje do zwiększonej produkcji białek ostrej fazy.

Badania wykazały, że stężenie Il-6 i jej rozpuszczalnego receptora sIL-6R w surowicy chorych na szpiczaka plazmocytoowego są istotnie większe w porównaniu do osób zdrowych i korelują ze stopniem zaawansowania klinicznego choroby. (25)



Rycina 3.4 Główne plejotropowe działania Il-6 (IL – interleukina, IL-6R – receptor dla interleukiny)

3.2.2.2. Udział interleukiny-6 w patogenezie nowotworów.

Badania dowiodły, że Il-6 jest głównym aktywatorem STAT3 w komórkach nowotworowych, co istotnie wpływa na ich transformację i rozwój nowotworów narządowych. (26) Aktywacja STAT 3 zwiększa namnażanie komórek nowotworowych, nasila gotowość tych komórek do migracji i tworzenia przerzutów, promuje rozwój nowotworu poprzez pobudzenie angiogenezy i hamowanie apoptozy komórek guza. (27)

Wykazano kluczową rolę Il-6 w rozwoju szpiczaka plazmocytozy a Scholz dowiódł, że aktywacja STAT3 ma istotne znaczenie w rozwoju raka trzustki. (28) Dowiedziono również udziału STAT3 w nasileniu proliferacji komórek rakowych i zahamowaniu apoptozy w raku żołądka, prostaty, piersi, i niedrobnokomórkowym raku płuca. (29, 30, 31, 32)

Il-6 odgrywa istotną rolę w procesie nowotworowej lizy kości. Jest jednym z głównych czynników pobudzających osteoklasty i hamujących osteoblasty, badania wykazały, że stężenie Il-6 i jej rozpuszczalnego receptora sIL-6R w surowicy chorych na szpiczaka plazmocytozy są istotnie większe w porównaniu do osób zdrowych i korelują ze stopniem zaawansowania choroby i destrukcji kości w przebiegu osteolizy.

Stężenie Il-6 ma znaczenie prognostyczne w chorobie nowotworowej. Znalezione dodatkowo korelacje pomiędzy stężeniem tej cytokiny a stopniem zaawansowania nowotworu i czasem przeżycia w raku macicy, płuca, jelita grubego, nerki, piersi i jajnika. (32, 33) Analiza 173 chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku wykazała, że ekspresja Il-6 koreluje z czasem przeżycia i jest czynnikiem złej prognozy co do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej. Autorzy postulowali również, że zastosowanie inhibitorów Il-6 może istotnie poprawić wyniki terapii. (34)

3.2.3. TNF alfa (Tumor Necrosis Factor alfa, czynnik martwicy nowotworów alfa)

Już w końcu ubiegłego wieku badania wykazały, że zaburzenia metaboliczne towarzyszące chorobom nowotworowym i zakażeniom są powiązane z wydzielaniem różnych cytokin, wśród których kluczową rolę odgrywa TNF alfa. Struktura chemiczna TNF alfa jest identyczna z kachektyną. Kachektyną nazwano substancję wydzielaną przez makrofagi, którą wyizolowano w czasie badań nad mechanizmami kacheksji występującej w przebiegu nowotworów i przewlekłych infekcji.

TNF alfa jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 17 kD, zbudowanym ze 157 aminokwasów, jest kodowany przez gen na krótkim ramieniu chromosomu 6. Jest produkowany przez neutrofile, makrofagi, limfocyty B, komórki NK, najczęściej po stymulacji przez endotoksyny. (35) Podobnie jak inne cytokiny TNF alfa oddziałuje na komórki za pośrednictwem receptorów, w wyniku ich pobudzenia aktywowana jest kinaza białkowa lub tyrozynowa. Udowodniono udział TNF alfa w patogenezie wielu chorób, m.in. w stwardnieniu rozsianym, AIDS, malarii, chorobach nerek, reumatoidalnym zapaleniu stawów, wstrząsie septycznym. TNF alfa odgrywa istotną rolę w chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi, oraz w stanach odrzucania przeszczepionej nerki, wątroby i serca.

3.2.3.1. Udział TNF alfa w rozwoju wyniszczenia nowotworowego

TNF alfa odgrywa istotną rolę w rozwoju wyniszczenia nowotworowego. Przeprowadzone badania wykazały, że TNF alfa uczestniczy w dwóch zasadniczych procesach prowadzących do utraty masy ciała tj w procesie zaniku mięśni szkieletowych i utracie tkanki tłuszczowej. (36) Ubytek mięśni szkieletowych jest związany ze zmniejszeniem siły, energii i pogorszeniem jakości życia pacjenta. (37)

Za utratę masy mięśniowej odpowiada nieprawidłowy obrót białka: zmniejszona synteza białek z jednoczesnym nasileniem ich degradacji. TNF alfa aktywuje i uczestniczy w obydwu tych procesach. (38)

TNF alfa wpływa także na metabolizm lipidów. Przeprowadzone badania wykazały, że cytokina ta uczestniczy aktywnie w lipolizie, poprzez zmniejszenie aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL).

W większości guzów litych występuje stan niedotlenienia, co oznacza, że dochodzi do zwiększenia stężenia mleczanów, które są odpowiedzialne za procesy przerzutowania, nawrotów choroby i skrócenia czasu przeżycia pacjenta. Metabolizm glukozy i zwiększane wytwarzanie mleczanów w guzie nowotworowym jest regulowane m.in. przez TNF alfa. Przeprowadzone badania dowiodły, że w przebiegu różnych nowotworów występuje insulinooporność, upośledzona tolerancja glukozy i zmniejszona wrażliwość na insulinę. Badania Noguchi potwierdziły udział TNF alfa w indukcji insulinooporności. Wykazano ponadto, u chorych na raka przewodu pokarmowego że istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem TNF alfa a insulinoopornością. (39) Wszystkie te obserwacje wskazują na istotne zaangażowanie TNF alfa w procesie wyniszczenia nowotworowego.

3.2.3.2. Udział TNF alfa w patogenezie nowotworów

TNF alfa początkowo był uznawany za czynnik powodujący martwicę nowotworów, pełniący istotną rolę w procesach obronnych gospodarza przed chorobami zakaźnymi. Późniejsze badania wykazały, że nadmierna ekspresja tej cytokiny może prowadzić do niewydolności narządów, nadmiernej odpowiedzi zapalnej, która może zwiększać ryzyko raka żołądka. Badacze z Szanghaju w 2017 roku przedstawili metaanalizę związku pomiędzy polimorfizmem genu TNF alfa a podatnością na raka żołądka. (40)

Przeprowadzone badania wykazały, że genotyp TNF 308 wykazuje istotny związek z ryzykiem raka żołądka w populacji osób zdrowych. W analizie stratyfikowanej etnicznie wykazano ponadto, że TNF alfa 238 wykazywał związek z ryzykiem raka żołądka we wschodnich populacjach, ale nie zaobserwowano takiej korelacji w populacjach zachodnich. Genotypy TNF - α 1031 i TNF - α 863 nie były istotnie związane z ryzykiem raka żołądka.

Najnowsze badania kliniczne i eksperymentalne potwierdzają również udział TNF alfa w patogenezie raka jelita grubego, zwłaszcza u osób z otyłością. TNF alfa promuje rozwój raka jelita grubego poprzez bezpośredni wpływ na komórki przedrakowe i poprzez wpływ na mikrośrodowisko nowotworu. Nie jest do końca poznane jak „żyzna gleba” związana z otyłością i przewlekłym stanem zapalnym stymulowanym przez TNF alfa, przekłada się na rozwój nowotworów okrężnicy. (41)

Dowiedziano również, że m.in TNF alfa wydzielany przez komórki guza pierwotnego promuje ekspresję białek zapalnych S100A8 i S100A9, co prowadzi do infiltracji płuc. (42)

3.3. Wpływ wybranych molekuł adhezyjnych na rozwój i przebieg raka górnego odcinka przewodu pokarmowego

3.3.1. ICAM-1, VCAM-1: molekuły adhezyjne z nadrodziny immunoglobulin

Interakcje komórka-komórka i komórka-macierz zewnątrzkomórkowa w obrębie guza nowotworowego zachodzą przy udziale molekuł adhezyjnych (CAM, cell adhesion molecules) i wpływają na wzrost, różnicowanie i migrację komórek raka. Nieprawidłowa ekspresja CAM wpływa na utratę połączeń międzykomórkowych, co prowadzi do oderwania się komórek nowotworowych od masy guza i przerzutowanie. (43)

Molekuły adhezyjne uczestniczą w procesie neovascularyzacji niezbędnej do wzrostu zarówno ogniska pierwotnego jak i przerzutu. (44) Badania wykazały, że w wyniku

pobudzenia niektórych molekuł adhezyjnych, dochodzi do zwiększenia aktywności cytotoksycznych limfocytów T, co nasila ich aktywność cytotoksyczną w stosunku do komórek guza. Tak więc molekuły adhezyjne biorą udział w kolejnych etapach progresji nowotworu i jego ekspansji do odległych narządów.

Międzykomórkowa molekula adhezyjna 1 (ICAM-1, *intracellular adhesion molecule 1*) oraz cząsteczka adhezyjna śródbłonka naczyniowego (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) należą do cząsteczek adhezyjnych z nadrodziny immunoglobulin (IgCAM, *immunoglobulin cell adhesion molecule*, IgSf, *Immunoglobulin Superfamily*), do grupy IgCAM systemowych.

ICAM-1 jest glikoproteiną o masie 80-114 kDa, występuje na powierzchni komórek endotelium, komórek nabłonkowych, m.in. grasicy, fibroblastów, komórek mięśni gładkich, oraz komórek hematopoetycznych, np. na makrofagach tkankowych, limfoblastach, komórkach dendrytycznych migdałków, węzłów chłonnych i kępek Peyera. ICAM-1 uczestniczy w procesie swoistej i nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, jest ligandem dla LFA1 (lymphocyte function antigen 1). (45) Wykazano, m.in. silną ekspresję ICAM-1 na komórkach chłoniaka, w czasie procesu odrzucania przeszczepu i w czasie powstawania zmian aterosklerotycznych. (46, 47)

VCAM-1 jest przezbłonową glikoproteiną o masie 110 kDa, zbudowaną z 739 aminokwasów. Na ekspresję VCAM-1 wpływają m.in. cytokiny prozapalne: IL-1, TNF- α czy IFN- γ i LPS, czynniki mechaniczne – zaburzony przepływ krwi, oraz ROS a obniżają antyoksydanty, kwasy z rodziny ω -3 oraz tlenek azotu. Ligandem dla VCAM-1 jest VLA-4 (very late activation antigen-4), który mediuje adhezję limfocytów B w centrach terminalnych. Wykazano udział VCAM-1 w patogenezie chorób autoimmunologicznych, niektórych chorób serca i infekcjach. (48)

VCAM1 kontroluje przemieszczanie się leukocytów, z wyjątkiem neurofilów, przez barierę śródbłonka. Pod wpływem cytokin prozapalnych komórki endotelialne zwiększają ekspresję VCAM-1, co wspomaga przyleganie monocytów do komórek śródbłonka i stanowi warunek migracji do otoczenia. VCAM-1 jest wykrywalna na komórkach nowotworowych, m.in. w ostrych białaczkach, oraz w niektórych guzach ośrodkowego układu nerwowego. (49)

3.3.1.1. ICAM-1 jako marker chorób nowotworowych

Udział molekuł adhezyjnych w powstawaniu i proliferacji nowotworu stanowił podstawę do ich wykorzystania w diagnostyce i prognozowaniu, m.in. w raku płuc, piersi, narządów

moczowo-płciowych, melanoma, trzustki i przewodu pokarmowego. Połączenie ICAM-1 na komórce nowotworowej z LFA-1 na powierzchni limfocytów T zwiększało aktywność cytotoksyczną limfocytów. Jak wykazały badania, zwiększenie ekspresji ICAM-1 na komórkach rakowych m.in. w raku piersi, żołądka i jelita grubego korelowało z lepszą prognozą. (50)

Z drugiej strony wykazano dodatnią korelację pomiędzy ekspresją ICAM-1 i bardziej agresywnym fenotypem oraz większym potencjałem przerzutowym, m.in w raku piersi. (51)

W opinii badaczy, może to być wynikiem zwiększonej aktywności makrofagów obecnych w mikrośrodowisku guza tzw Tumor Associated Macrophages (TAMs), które wspomagają progresję guza poprzez promowanie angiogenezy, migracji i intrawazacji guza oraz hamują odpowiedź immunologiczną. (52)

W niektórych nowotworach, np. raku nerki, glejaka, raku prostaty ICAM-1 pochodząca z komórek nowotworowych staje się ligandem pomiędzy komórkami guza i TAMs. (53, 54)

W 1991r wykazano, że istnieje rozpuszczalna forma ICAM-1 (sICAM-1), która ma również zdolność wiązania z LFA-1, a wyższe stężenie sICAM-1 w surowicy chorych na nowotwory, wiąże się z większym zaawansowaniem procesu chorobowego i gorszą prognozą. Zwiększone stężenie sICAM-1, które korelowało z progresją guza i odległymi przerzutami stwierdzono w czerniaku, raku płuca, piersi wątroby i raku jelita grubego. (55) Tak więc znaczenie ICAM-1 i sICAM-1 pozostaje nadal niejednoznaczne i wymaga dalszych badań.

3.3.1.2. Ekspresja ICAM-1 w rakach górnego odcinka przewodu pokarmowego

Analiza Hoscha wykazała, że ekspresja antygenów HLA klasy I i ICAM-1 na komórkach raka przełyku, była istotnym czynnikiem obniżającym ryzyko nawrotu choroby, podczas gdy ekspresja ICAM-1 na komórkach nowotworowych pozbawionych HLA klasy I wiązała się z wysokim ryzykiem nawrotu. (56) Nair znalazł korelację pomiędzy przerzutami do węzłów chłonnych a zmniejszeniem ekspresji antygenów HLA klasy I, co może wskazywać, że rozsiew komórek guza może być ułatwiony przez obniżoną zdolność układu immunologicznego do rozpoznawania tych komórek. (57)

W 2013 roku Liu i wsp. dowiedli, że ICAM-1 może być markerem komórek macierzystych raka wątrobowo-komórkowego, a w 2015 roku Sheng Ta Tsai wykazał, że ICAM-1 może być potencjalnym markerem komórek macierzystych ESCC, a tym samym służyć jako cel terapeutyczny w leczeniu cytostatycznym. (58, 59)

Badania te dowiodły ponadto, że ICAM-1 zwiększa potencjał przerzutowy komórek raka przełyku, zwiększa oporność na leki cytostatyczne np. cisplatynę, oraz promuje tumorigenezę u myszy z defektem immunologicznym. Wykazano również ujemną korelację pomiędzy ekspresją ICAM-1 i p53, sugerując, że wysoka ekspresja ICAM-1 może prowadzić do zezłośliwienia nowotworu. W oparciu o metaanalizę ekspresji p53 na komórkach raka przełyku wykazano bowiem, że jest to korzystny czynnik rokowniczy i koreluje z całkowitym czasem przeżycia. (60) Badania ekspresji ICAM-1 i sICAM-1 w rakach żołądka są niejednoznaczne. Fujihara et al. wykazali ujemną korelację pomiędzy ekspresją ICAM-1 na komórkach raka żołądka a potencjałem przerzutowym nowotworu. Zauważyli ponadto, że mniejsza ekspresja tej adhezyny oznacza lepszą prognozę i zmniejszenie przerzutów do węzłów chłonnych, co wg autorów wynika z odpowiedzi immunologicznej gospodarza. (61) Wg innych badaczy istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem sICAM-1, ekspresją ICAM-1 na komórkach raka żołądka oraz progresją nowotworu, potencjałem przerzutowym, zwłaszcza do wątroby i złym rokowaniem. (62)

Badania Maruo wykazały nadekspresję ICAM-1 na komórkach raka żołądka w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Wg autorów sICAM-1 złuszczonej z powierzchni komórek rakowych działa jak substancja immunosupresyjna, która zaburza funkcje układu immunologicznego u chorych na raka żołądka. (63) Wg autorów w nowotworach o wysokiej złośliwości występuje silna ekspresja ICAM-1 i nasilone złuszczenia sICAM-1, co może powodować miejscową supresję i zwiększać gotowość do przerzutów. Autorzy uważają, że stężenie sICAM-1 może służyć do monitorowania przerzutów drogą krwionośną u chorych na raka żołądka po zabiegu operacyjnym.

3.3.1.3. Udział VCAM-1 w rozwoju nowotworu i powstawaniu przerzutów.

Udział VCAM-1 w rozwoju i przebiegu nowotworu jest nadal przedmiotem zainteresowań badaczy. Wykazano ekspresję VCAM-1 w raku piersi, żołądka, nerki, wątroby i na komórkach melanoma. (64) VCAM-1 odgrywa istotną rolę w adhezji komórek guza do komórek endotelialnych naczyń, promując aktywnie powstawanie przerzutów nowotworowych. Silna ekspresja VCAM-1 w tkance guza w raku piersi, istotnie koreluje z wystąpieniem przerzutów do płuc i kości, krótszym czasem przeżycia i może być niezależnym czynnikiem złej prognozy w raku piersi. (65)

Rozpuszczalna forma VCAM-1, sVCAM-1 jest wynikiem złuszczenia VCAM-1 z komórek endotelialnych, leukocytów i komórek guza. Wysokie stężenie sVCAM-1, zależnie od

stadium choroby i jej progresji stwierdzono w raku żołądka, jelita grubego, piersi, prostaty i pęcherza moczowego. (66, 67, 68, 69, 70)

VCAM-1 odgrywa kluczową rolę w procesie angiogenezy umożliwiając wzrost guza, a gęstość mikronaczyń (MVD) guza koreluje z progresją nowotworu, przerzutowaniem drogą krwiopochodną i nawrotami m.in. w raku żołądka. (71)

3.3.1.4. Ekspresja VCAM-1 w rakach przełyku i żołądka

Ekspresję VCAM-1 stwierdzono na komórkach raka żołądka i przełyku, w tkance otaczającej, a jej nasilenie było zależne od stopnia zaawansowania nowotworu. (64, 64a) Badania wykazały, że ekspresja VCAM-1 w tkance raka żołądka była istotnie większa w porównaniu do ekspresji w tkankach otaczających i we wrzodzie żołądka oraz w prawidłowej śluzówce, co wg autorów sugeruje kluczową rolę VCAM-1 w rozwoju raka żołądka. Autorzy japońscy dowiedli również, że gęstość mikronaczyń, miarodajny wskaźnik neoangiogenezy, w tkance raka żołądka z ekspresją VCAM-1, była istotnie większa w porównaniu z tkanką, w której VCAM-1 było negatywne, co jednoznacznie wskazuje na udział VCAM-1 w angiogenezie nowotworowej. Dowiedziono, że komórki raka żołądka aktywują komórki śródbłonna naczyń, co skutkuje zwiększeniem ekspresji VCAM-1 i neovaskularyzacją guza, prowadzi do rozsiewu komórek nowotworowych i naciekania sąsiadujących tkanek,

Liczne badania wykazały, że przerzuty raka żołądka do węzłów chłonnych stanowią czynnik złego rokowania. W badaniach grupy japońskiej obserwowano ekspresję VCAM-1 u 26/28 chorych na raka żołądka z zajęciem węzłów chłonnych i u 5/13 pacjentów bez przerzutów ($p < 0.05$), co wskazuje, że ekspresja VCAM-1 może wiązać się z przerzutami do węzłów chłonnych. (64) Badania te dowiodły również, że stężenie sVCAM-1 w surowicy było wysokie u chorych na raka żołądka przed leczeniem, w porównaniu z grupą kontrolną, istotnie zmniejszało się po leczeniu operacyjnym w porównaniu do wartości przed zabiegiem ($p < 0,05$). Spostrzeżenie to może sugerować, że stężenie sVCAM-1 ma istotne znaczenie prognostyczne i wskazuje, że zmniejszenie sVCAM-1 wiąże się z redukcją masy guza po zabiegu. Udowodniono również dodatnią korelację pomiędzy tkankową ekspresją VCAM-1 a stężeniem sVCAM-1 surowicy u chorych na raka żołądka.

3.4. Epidemiologia, klasyfikacja, charakterystyka kliniczna i leczenie raka przełyku.

3.4.1 Epidemiologia raka przełyku

Rak przełyku jest ósmym co do częstości występowania nowotworów na świecie. Niestety, ze względu na małą przeżywalność stanowi szóstą przyczynę zgonu zależną od nowotworu. W 2012 r. stwierdzono około 45 900 nowych zachorowań na raka przełyku w Unii Europejskiej, co stanowiło 1% wszystkich nowotworów. (72) Zanotowano natomiast około 400 000 zgonów, co stanowiło blisko 5% zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie. (73) W Polsce rak przełyku stanowi ok 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Zapadalność na niego wynosiła w ostatnim dziesięcioleciu rocznie około 1200 osób. Rak przełyku odpowiadał natomiast za blisko 1400 zgonów.(74)

5-letnie przeżycie na świecie waha się od 15 do 25%. (75) W Polsce natomiast w 2005 roku wynosiło 7,1 % u mężczyzn i 12,8% u kobiet.

3.4.2. Klasyfikacja, charakterystyka kliniczna raka przełyku

Wśród nowotworów złośliwych przełyku najczęściej, bo u około 90% chorych rozpoznaje się raka płaskonabłonkowego (ESCC - oesophageal squamous-cell carcinoma). Na drugim miejscu, pod względem częstości występowania znajduje się gruczolakorak (EAC – oesophageal adenocarcinoma). Bardzo rzadko rozpoznaje się mięsakoraki, nowotwory neuroendokrynne, raka drobnokomórkowego i czerniaka (75)

ESCC stanowi większość nowotworów przełyku i wywodzi się z komórek nabłonka wyściełającego narząd. W tak zwanym pasie azjatyckim (ang. Asian Esophageal Cancer Belt), tj. rejony Turcji, Iranu, Kazachstanu oraz północnej i środkowej części Chin i południowowschodniej części Afryki stanowi ponad 100/100000 przypadków. (76) W ostatnich latach obserwuje się zmniejszenie zachorowalności ESCC na rzecz gruczolakoraka przełyku.

Raki przełyku są chorobą ludzi starszych, najwięcej zachorowań odnotowuje się w wieku 70-80 lat, 3-4 razy częściej występuje u mężczyzn.

Najczęstszym objawem choroby jest dysfagia, początkowo ograniczona do pokarmów stałych, w miarę progresji choroby występują również zaburzenia połykania płynów. U części chorych, u których guz penetruje do śródpiersia, objawy dysfagii pojawiają się późno, najczęściej w nieoperacyjnych stadiach choroby. Nacieki otaczających tkanek śródpiersia

powoduje wystąpienie dolegliwości bólowych w klatce piersiowej, szczególnie silnie wyrażonych w przypadku zajęcia nerwów. Nacieczenie nerwu krtaniowego wstecznego może powodować chrypkę. W wyniku aspiracji pokarmu zalegającego w zwężonym przełyku, bądź wytworzenia przetoki przełykowo-oskrzelowej, u części chorych dochodzi do stanów zapalnych w drogach oddechowych. U większości chorych obserwuje się niedokrwistość, która jest wynikiem zaburzeń wchłaniania i możliwością powolnego podkrwawiania z guza, z występowaniem krwistych wymiotów.

Cechą charakterystyczną w badaniu fizykalnym jest, w różnym stopniu widoczne niedożywienie, nasilona utrata masy ciała, a u chorych w stadiach zaawansowanych obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, zespół żyły czczej górnej, powiększenie wątroby i wodobrzusze.

Około 75% wszystkich gruczolakoraków jest zlokalizowanych w dystalnej części przełyku, podczas gdy raki płaskonabłonkowe częściej występują w proksymalnej lub środkowej części przełyku. (77) Podstawą diagnozy jest badanie histologiczne wszystkich podejrzanych miejsc, materiał jest pobierany w czasie badania endoskopowego. Badanie histologiczne winno być zgodne z kryteriami histologicznym zaleconymi przez WHO. (78)

Ocena stopnia zaawansowania raka przełyku

W celu określenia stadium klinicznego zaleca się obok dokładnego badania fizykalnego, wykonanie TK szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej. Zamiast TK jamy brzusznej można w pierwszej kolejności wykonać USG, celem szybkiego wykluczenia przerzutów do wątroby. U chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego zaleca się wykonanie ultrasonografii endoskopowej (EUS) celem określenia cechy T i N. (79) Badanie PET może być pomocne w zobrazowaniu odległych przerzutów i jest rozważane u kandydatów do zabiegu operacyjnego. Ocena stopnia zaawansowania raka przełyku przeprowadza się w oparciu o klasyfikację TNM/pTNM Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej. (80)

Bierze ona pod uwagę trzy cechy:

- 1) T- guz pierwotny . oceniany w skali 1-4 stopniowej uwzględniającej możliwość oceny guza pierwotnego i rozległość nacieku
- 2) N – zajęcie węzłów chłonnych regionalnych
- 3) M- obecność przerzutów odległych

W oparciu o ocenę TNM ustala się stopnie zaawansowania raka przełyku w skali 0-IV, wg której w stopniu 0 występuje *carcinoma in situ*/ dysplazja dużego stopnia, nie stwierdza się nacieku węzłów chłonnych regionalnych i przerzutów odległych (Tis, N0 M0), a stopień IV determinuje obecność przerzutów odległych, niezależnie od stopnia T i N.

3.4.3. Strategia postępowania terapeutycznego u chorych na raka przełyku

Podział na stadia kliniczne implikuje postępowanie terapeutyczne w szczególności umożliwia zakwalifikowanie chorego do terapii radykalnej lub nieradykalnej. Przy wyborze właściwego leczenia należy uwzględnić ponadto typ histologiczny nowotworu, stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące i preferencje pacjenta. (81) 5-letnie przeżycie osiąga 70-92% pacjentów, poddanych resekcji chirurgicznej, bez zajęcia węzłów chłonnych i tylko 18-47% chorych, u których w momencie rozpoznania stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych. (82) Leczenie chirurgiczne jest terapią z wyboru u pacjentów z chorobą ograniczoną T1-T2 N0 M0, preferuje się zabieg endoskopowy jako efektywny i dobrze tolerowany. Badania przedstawione przez Pecha wykazały, że – EMR (Endoscopic mucosal resection) lub ESD (endoscopic submucosal dissection) wykazują taką samą skuteczność jak resekcja endoskopowa.(83) Ponadto u pacjentów z powierzchowną infiltracją podśluzówkową, ale bez innych cech ryzyka (pT1sm1; <500 µm inwazja, L0, V0, G1 / 2, średnica <20 mm, bez owrzodzenia), można rozważyć resekcję endoskopową jako alternatywę dla esofagektomii. ESD jest bardziej preferowany niż EMR, jeśli średnica zmiany przekracza 15 mm. (84)

Radykalne, przezklatkowe usunięcie przełyku (procedura Ivora-Lewisa) jest leczeniem z wyboru w przypadku raka przełyku w stadium (T1a N0). W fazie badań i dyskusji pozostaje zastosowanie torako i laparoskopii, jako leczenia małoinwazyjnego.

Badania chorych na raka przełyku wykazały, że zastosowanie leczenia przedoperacyjnego (chemioterapia cisplatyna+5 fluorouracyl./radioterapia) nie zwiększa częstości resekcji i zwiększa śmiertelność pooperacyjną (85, 86)

Autorzy rekomendują również zastosowanie leczenia chirurgicznego w przypadku cT2N0.

U chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem (T3-4 lub N1-3M0) zaleca się leczenie przedoperacyjne (chemio lub chemio radioterapię) w celu zwiększenia możliwości zastosowania totalnej resekcji i w konsekwencji wydłużenia czasu przeżycia. (87,88) U chorych, u których stwierdza się przerzuty odległe (cecha M1) rekomenduje się leczenie paliatywne. Należy rozważyć zastosowanie pojedynczej dawki brachyterapii, co może zmniejszyć dysfagię i poprawić jakość życia. (89) Chemioterapia paliatywna może być

zastosowana u wybranych pacjentów z adenocarcinoma, w raku płaskonabłonkowym rekomenduje się BSC (best supportive care). (90)

W 2015 roku grupa angielska przedstawiła wyniki badania w którym wzięło udział 842 pacjentów z nieoperacyjnym rakiem przełyku. Chory otrzymywali 2 cykle cisplatyny z 5 fluorouracylem (CF- jedno ramię) lub 4 cykle epirubicyna/cisplatyny/kapecytabiny (ECX, drugie ramię). Czas całkowitego przeżycia w obu ramionach był krótki i nie różnił się, chociaż w grupie ECX odsetek odpowiedzi był istotnie większy w porównaniu z CF . (91) W badaniu KEY-NOTE 012 u 39 chorych na raka przełyku, którzy wcześniej otrzymali średnio 2 linie leczenia, zastosowano przeciwciała anty PD1- pembrolizumab. U około 53% uzyskano znacząca redukcję masy nowotworu, ale PFS wyniósł 1,9 mies. a OS 11,4 mies. (92)

Przedstawione wyniki badań wskazują, że zastosowanie chemio lub chemio/immunoterapii nie prowadzi do uzyskania satysfakcjonujących wyników leczenia.

3.4.3.1. Zasady postępowania operacyjnego u chorych na raka przełyku.

Zabiegowe leczenie raka przełyku można podzielić na endoskopowe i operacyjne. Zabieg endoskopowy jest możliwy we wczesnym stadium nowotworu kiedy naciek raka ograniczony jest do błony śluzowej przełyku. Przy kwalifikacji chorego do leczenia endoskopowego należy wykonać badania obrazowe celem uwidocznienia ewentualnych przerzutów odległych i do regionalnych węzłów chłonnych. Wyróżnia się dwa typy leczenia endoskopowego: ESD (endoscopic submucosal dissection) i mukozektomię, EMR (endoscopic mucosal resection) Podczas ESD zmianę odpreparowuje się stopniowo od podłoża w płaszczyźnie błony podśluzowej. W przypadku EMR ognisko usuwa się za pomocą pętli diatermicznej po wcześniejszym podstrzyknięciu płynem, zassaniu do specjalnej nasadki lub założeniu gumowej opaski. Technika EMR jest trudniejsza, a także za jej pomocą można usunąć zmiany do 10 mm, przy ESD maksymalna średnica zmiany może wynosić 30 mm. (92a)

Zabieg usunięcia przełyku w przebiegu choroby nowotworowej przeprowadza się jako leczenie pierwotne lub po przedoperacyjnej chemioterapii i/lub radioterapii. Operację przeprowadzana jest w znieczuleniu ogólnym z wentylacją mechaniczną poprzez rurkę intubacyjną dwuświatłową. W zależności od lokalizacji zmiany uzyskuje się dostęp przez szyję, klatkę piersiową i jamę brzuszną, klatkę piersiową i jamę brzuszną lub tylko jamę brzuszną (zabieg trzy, dwu lub jednopolowy). W każdym przypadku zabieg może być przeprowadzony techniką laparoskopową lub otwartą. Zabieg może być jedno lub dwu

etapowy. Zabieg jednoetapowy polega na usunięciu przełyku i odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego w trakcie jednej operacji. Za zabieg dwuetapowy uznaje się usunięcie przełyku z wytworzeniem przetoki ślinowej i gastrostomii lub jejunostomii odżywczej podczas pierwszej operacji a odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego odracza się o około 3-4 miesiące. Zakres limfadenektomii zależny jest od typu histopatologicznego nowotworu i jego położenia. W przypadku raka płaskonabłonkowego szyjnego i górnego odcinka przełyku usuwa się węzły chłonne szyjne i górnego śródpiersia. W przypadku raka płaskonabłonkowego środkowego i dolnego odcinka przełyku preferowana jest limfadenektomia dwupolowa. W obrębie klatki piersiowej usuwa się węzły chłonne okołoprzełykowe i śródpiersiowe od rozdwojenia tchawicy do przepony oraz z jamy brzusznej węzły wpustowe, pnia trzewnego i krzywizny mniejszej żołądka. Podczas operacji gruczolakoraka występującego częściej w dolnym odcinku przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego głównym celem jest usunięcie okołożołądkowych i okołowpustowych węzłów chłonnych jako głównego miejsca przerzutowania w układzie chłonnym a także węzłów chłonnych tylnego dolnego śródpiersia (limfadenektomia D2, D2+ i D3). (92a)

W przypadku lokalizacji szyjnej raka przełyku początkowo wykonywano resekcję która obejmowała krtaniową część gardła, krtani i przełyk (Pharyngo-laryngo-esophagectomy - PLE). Jest to zabieg okaleczający w znacznym stopniu chorego. Obecnie po wdrożeniu chemio i radio terapii biorąc pod uwagę jakość życia i czas przeżycia po operacji leczenie chirurgiczne schodzi na drugi plan. W przypadku zmiany zlokalizowanej w górnym lub środkowym odcinku przełyku operacja jest dwupolowa, tzn. obejmująca klatkę piersiową i jamę brzuszną (TTE-TransThoracic Esophagectomy). Niezależnie od wybranego typu operacji (jedno, dwu czy trzyetapowej) etap usunięcia przełyku jest taki sam. Wykonuje się go poprzez torakotomię prawostronną tylną pomiędzy VI i VII lub VII i VIII żebrami w zależności od wysokości zmiany. Po zmniejszeniu powietrzności prawego płuca nacinając opłucną śródpiersiową uzyskuje się dostęp do tylnego śródpiersia. Przełyk preparuje się od wysokości górnego otworu klatki piersiowej aż do rozworu przełykowego przepony. Czasami niezbędne jest podwiązanie i przecięcie żyły nieparzystej (vena azygos). W przypadku zabiegu jednoetapowego przed torakotomią wykonuje się laparotomię z mobilizacją żołądka z którego wytwarza się tubę na tętnicy żołądkowo-sięciowej lewej, którą po przemieszczeniu w miejsce usuniętego przełyku zespała się wewnątrzklatkowo lub na szyi z kikutem przełyku. W trakcie zabiegu dwuetapowego po usunięciu przełyku na szyi po lewej stronie wzdłuż mięśnia mostkowo-obojęzyczkowo-sutkowego wytwarza się przetokę ślinową oraz wykonuje się

gastrostomię odżywczą z pyloroplastyką lub jejunostomię odżywczą. Drugi etap zabiegu wykonuje się po ok 3-4 miesiącach, w trakcie którego mobilizuje się fragment jelita czczego lub prawą/lewą połowę okrężnicy, przeprowadza go przez kanał wytworzony pod mostkiem i zespała na szyi z kikutem przełyku, a w jamie brzusznej z przednią ścianą żołądka. Wybór użytego odcinka jelita celem wytworzenia zastępczego przełyku zależy od warunków naczyniowych umożliwiających mobilizację odpowiednio długiego fragmentu jelita.

W przypadku guza dolnego odcinka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego przeprowadza się zabieg jednoetapowy jednopolowy. W zależności od zaawansowania nowotworu operacja może być jednopolowa (THE – TransHiatal Esophagectomy) lub dwupolowa. Zakres zabiegu zależy także od położenia zmiany względem wpustu (klasyfikacja Siewert'a). U chorych na raka połączenia przełykowo-żołądkowego Ist. wykonywana jest esophagektomia przezroczorowa lub z dostępu przez klatkę piersiową. Ciągłość przewodu pokarmowego odtwarzana jest poprzez mobilizację żołądka. W przypadku gruczolaka EGJ II i III st. niezbędna jest gastrektomia z usunięciem chorobowo zmienionego przełyku w marginesie zdrowych tkanek. W takiej sytuacji odtworzenie ciągłości następuje sposobem Roux-en-Y lub na pętli Omega z zespoleniem jelitowym typu Braun. Częściowe resekcje żołądka nie są zalecane. (92a)

3.5. Epidemiologia, klasyfikacja, charakterystyka kliniczna i leczenie raka żołądka.

3.5.1. Epidemiologia raka żołądka

W 2012 roku na świecie zdiagnozowano blisko milion nowych zachorowań na raka żołądka, najwięcej odnotowano w Azji Wschodniej, Europie Wschodniej i Ameryce Południowej, najmniej w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej. (93, 94) Rak żołądka należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych, chociaż w ostatnim półwieczu zaobserwowano malejący trend zapadalności na tę chorobę, zwłaszcza w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej.

Aktualnie szacuje się, że w Polsce pod względem częstości występowania wśród mężczyzn i kobiet zajmuje odpowiednio trzecie i siódme miejsce. Z powodu raka żołądka w ciągu roku w Polsce umiera około 4 tys. mężczyzn i 2 tysiące kobiet. (95) Chorzy zgłaszający się z tym rozpoznaniem są w większości w zaawansowanym stadium nowotworu, tylko 6-10% rozpoznanych przypadków prezentuje stadium wczesne (T1,N0,M0). Z tego powodu, tylko u

około 50% chorych można rozważyć radykalną terapię. W Polsce nie wykonuje się badań przesiewowych raka żołądka .

Do powszechnie uznawanych czynników ryzyka zalicza się: płeć męską (M : K 2 : 1), infekcje *Helicobacter pylori* , palenie tytoniu, zanikowe zapalenie żołądka, częściową resekcję żołądka i chorobę Ménétriera. (96)

3.5.2. Klasyfikacja, charakterystyka kliniczna raka żołądka

W przeciwieństwie do raka przełyku, 95% nowotworów złośliwych żołądka stanowią nowotwory wywodzące się z nabłonka gruczołowego (gruczołakoraki - adenocarcinoma), które histologicznie dzielą się wg klasyfikacji Laurena na dwa podtypy: rozlany (niezróżnicowany) i jelitowy (dobrze zróżnicowany). W oparciu o badania genomów zaproponowano wyróżnienie 4 podtypów raka żołądka, ale skala ta nie ma aktualnie zastosowania terapeutycznego.

Pozostałe 5% stanowią mięsaki (sarcoma), nowotwory wywodzące się z tkanki mezenchymalnej. W tej grupie rozrostów dominują chłoniaki złośliwe (70%), mięsaki wywodzące się z tkanki mięśniowej (25%) i 5% guzy stromalne (GIST, gastrointestinal stromal tumormalignus) oraz rakowiaki (carcinoid). (97)

Rak żołądka we wczesnym stadium może przebiegać bezobjawowo, lub występujące objawy są niecharakterystyczne, np. dyskomfort w jamie brzusznej, uczucie pełności po posiłkach, dolegliwości bólowe w obrębie nadbrzusza i śródbrzusza. W guzach wpustu pierwszym objawem jest dysfagia, natomiast w nowotworach zlokalizowanych w części odźwiernikowej żołądka i w zmianach dużych rozmiarów, niezależnie od lokalizacji, występują nudności i wymioty. U części chorych występuje krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w postaci ciemnych stolców i objawów niedokrwistości. Cechą charakterystyczną jest utrata masy ciała

Wystąpienie odchyleń w badaniu fizykalnym takich jak macalny guz w nadbrzuszu, żółtaczka, powiększenie wątroby, wodobrzusze, świadczy o znacznym zaawansowaniu choroby, obecności przerzutów i złym rokowaniu.

W przypadku podejrzenia raka żołądka rekomenduje się wykonanie gastroskopii lub pobranie wycinków w czasie zabiegu chirurgicznego oraz ocenę histologiczną zgodnie z kryteriami WHO.

Podobnie jak w przypadku raka przełyku ocena stanu klinicznego i stopnia zaawansowania choroby oparta jest na klasyfikacji TNM, w której cecha T dotyczy guza pierwotnego, N powiększenia węzłów chłonnych regionalnych i M – przerzutów odległych. Każdej z cech klinicznej klasyfikacji wg TNM, odpowiadają cechy patologicznej klasyfikacji pTNM, ustalonej na podstawie badania histopatologicznego materiału operacyjnego.

W oparciu o klasyfikację TNM/pTNM ustala się dziewięć stadiów klinicznych. Stadium pierwsze oznacza obecność zmiany *in situ*, brak odległych przerzutów i nieobecność nacieczonych węzłów chłonnych (stadium 0). Stwierdzenie odległych przerzutów oznacza stadium IV.

3.5.3. Zasady leczenia raka żołądka

Leczenie endoskopowe

Leczenie endoskopowe ograniczone jest do wczesnych zmian w obrębie żołądka (T1a) nieprzekraczających śluzówki, o niskim stopniu zaawansowania, wysokim zróżnicowaniu, bez owrzodzenia lub blizny po owrzodzeniu, poniżej 2 cm średnicy przy zmianie uniesionej powyżej błony śluzowej, poniżej 1 cm średnicy przy zmianie w poziomie lub poniżej błony śluzowej, bez stwierdzonej angio i limfowazji. Dzięki zastosowaniu się do powyższych zasad znacznie spada ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych. Wyróżnia się dwa typy leczenia endoskopowego: dyssekcję podśluzówkową (*endoscopic submucosal dissection – ESD*) i mukozektomię (*endoscopic mucosal resection – EMR*). Podczas ESD zmianę odpreparowuje się stopniowo od podłoża w płaszczyźnie błony podśluzowej. Po wcześniejszym oznaczeniu jej w trakcie barwienia indygo-karminem. Technika ESD możliwa jest przy zmianach do 30 mm średnicy. W przypadku EMR ognisko usuwa się za pomocą pętli diatermicznej po wcześniejszym podstryknięciu płynem, zassaniu do specjalnej nasadki lub założeniu gumowej opaski. Technika ta dotyczy zmian do 20 mm średnicy. (96, 98)

Leczenia operacyjne

Zabieg usunięcia żołądka z powodu choroby nowotworowej może być przeprowadzony klasycznie (na otwarcie) lub laparoskopowo. Zabieg usunięcia żołądka w przebiegu choroby nowotworowej przeprowadza się jako leczenie pierwotne lub po przedoperacyjnej chemioterapii i/lub radioterapii. Subtotalna gastrektomia może być przeprowadzona w wybranych przypadkach: makroskopowy margines pomiędzy guzem a połączeniem

przełykowo-żołądkowym wynosi min. 5 cm, a w typie rozlanym 8 cm. W innych przypadkach należy wykonać totalną gastrektomię. (96, 98)

Limfadenektomia w resekcji subtotalnej żołądka

- limfadenektomia D0 – nieusunięcie lub niecałkowite usunięcie węzłów ze stacji 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6 and 7 wg JGCA (Japanese Gastric Cancer Association)
- limfadenektomia D1 - usunięcie węzłów chłonnych według klasyfikacji JGCA stacje węzłów nr 1 – 7
- limfadenektomia D1+ - usunięcie węzłów chłonnych w zakresie D1 oraz dodatkowo 8a i 9.
- limfadenektomia D2 - usunięcie węzłów chłonnych w zakresie D1 oraz dodatkowo węzłów chłonnych wg klasyfikacji JGCA stacje węzłów nr 8a, 9, 11p, 12a.

Limfadenektomia w resekcji totalnej żołądka

- limfadenektomia D0 – nieusunięcie lub niecałkowite usunięcie węzłów ze stacji 1 – 7 wg JGCA
- limfadenektomia D1 - usunięcie węzłów chłonnych według klasyfikacji JGCA stacje węzłów nr 1 – 7
- limfadenektomia D1+ - usunięcie węzłów chłonnych w zakresie D1 oraz dodatkowo 8a, 9 i 11p. W przypadku guza naciekającego dolną część przełyku dodatkowo stacje węzłowe 110
- limfadenektomia D2 - usunięcie węzłów chłonnych w zakresie D1 oraz dodatkowo węzłów chłonnych wg klasyfikacji JGCA stacje węzłów nr 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a. W przypadku guza naciekającego dolną część przełyku stacje węzłowe 19, 20 i 111 wg JGCA
- limfadenektomia D2+ - usunięcie węzłów chłonnych w zakresie D2 oraz dodatkowo węzłów chłonnych okołoaortalnych
- limfadenektomia D3 - całkowite usunięcie węzłów chłonnych w zakresie D2 oraz wycięcie węzłów chłonnych okołoaortalnych, zatrzustkowych, więzadła wątrobowo–dwunastniczego oraz okołowpustowych

Obecnie uważa się za prawidłowe wykonanie co najmniej limfadenektomii D2. (99, 100, 101, 102)

a) Resekcja subtotalna

Resekcję subtotalną dzielimy na proksymalną i dystalną. Resekcję subtotalną można przeprowadzić, gdy wczesna zmiana zlokalizowana jest w 1/3 bliższej żołądka – części podwpustowej lub w okolicy dna żołądka. W trakcie zabiegu może być konieczne usunięcie części nadwpustowej przełyku aby zachować margines onkologiczny. Odtworzenie ciągłości

może być z użyciem wstawki jelitowej (sp. Longmire'a) lub DTR (double tract reconstruction). Resekcja dystalnej części żołądka możliwa jest przy wczesnej zmianie zlokalizowanej w okolicy odźwiernikowej żołądka. Odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego przeprowadza się metodą Billroth I polegającej na zespoleniu kikuta żołądka z dwunastnicą (niezalecana), Billroth II (zespolenie kikuta żołądka z pierwszą pętlą jelita czczego – gastrojejunostomia i pozostawieniem kikuta dwunastnicy zeszytym na głucho) i Roux – En – Y (mobilizacji pętli jelita czczego i zespoleniu żołądkowo czczym, pętla oddwunastnicza zespalana jest poniżej zespolenia żołądkowo-czczego).

b) Resekcja całkowita

W przypadku zmiany zaawansowanej konieczna jest całkowita resekcja żołądka. Czasami konieczne jest poszerzenie zakresu zabiegu o poprzecznicę, trzustkę lub wątrobę w przypadku ich naciekania. W sytuacji nacieczenia naczyń śledzionowych niezbędne jest usunięcie śledziony. Ciągłość przewodu pokarmowego odtwarzana jest poprzez zespolenie jelita czczego z dalszą częścią przełyku. Można to osiągnąć za pomocą pętli Omega (niezalecane) lub sp. Roux – En – Y z ewentualnym wytworzeniem zbiornika jelitowego.

3.5.3.1. Chemioterapia okołoperacyjna u chorych na raka żołądka

Jest rekomendowana u chorych z operacyjnym guzem żołądka w stadium > 1B. Jeśli chemioterapia przedoperacyjna nie została przeprowadzona, zaleca się pooperacyjną chemio radioterapię lub chemioterapię uzupełniającą. U pacjentów, u których zastosowano chemioterapię przedoperacyjną, radioterapia po zabiegu chirurgicznym nie jest rekomendowana.

U pacjentów z nieresekcyjnym guzem żołądka lub odległymi przerzutami zaleca się chemioterapię paliatywną. Nie rekomenduje się resekcji paliatywnej. (103, 104)

4. Cel pracy

Głównym celem mojej pracy była ocena wybranych parametrów immunologicznych i stanu odżywienia pacjentów z dysfagią w przebiegu raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.

W niniejszej pracy postawiłem następujące pytania.

1. Jaki był stan odżywienia chorych na raka przełyku i raka żołądka leczonych w Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego w latach 2015-2016, oceniany w oparciu o najczęściej stosowane skale i wskaźniki: NRS 2002, SGA, NRI, INI?
2. Jaka jest wielkość populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od stopnia niedożywienia w przebiegu dysfagii nowotworowej?
3. Czy istnieje zależność pomiędzy stężeniem Il-6, TNF alfa, VCAM=1 i ICAM-1 w surowicy, a stopniem niedożywienia u chorych na raka przełyku i raka żołądka oraz dysfagią nowotworową?
4. Jaki jest związek pomiędzy niedożywieniem a stężeniem immunoglobulin u chorych na raka przełyku i raka żołądka?
5. Jak dysfagia nowotworowa i niedożywienie wpływają na wybrane parametry morfologiczne i biochemiczne: stężenie hemoglobiny, białka całkowitego, albuminy, fibrynogenu, transferyny, cholesterolu i trójglicerydów u chorych na raka żołądka i raka przełyku?
6. Jakie zaburzenia elektrolitowe dominują u chorych z niedożywieniem w przebiegu dysfagii nowotworowej?
7. Czy istnieje zależność pomiędzy stopniem niedożywienia a czasem przeżycia chorych na raka przełyku i raka żołądka w badanej grupie?
8. Jakie są immunologiczne i kliniczne dyskryminatory przeżycia u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego?

5. Materiał chorych i metody badania

5. 1. Charakterystyka badanych grup

Do badania zostało włączonych 60 chorych na nowotwory złośliwe górnego odcinka przewodu pokarmowego (przełyku i żołądka) leczonych od sierpnia 2015 roku do października 2016 roku w Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Obserwację czasu przeżycia chorych zakończono w dniu 31 grudnia 2017 roku.

Badania przeprowadzono w ramach Grantu dla Młodych Naukowców, Nr PBMn 195. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Wrocławiu (KB - 399/2015). Każdy pacjent został szczegółowo poinformowany o celu i zasadach prowadzonego badania i podpisał dobrowolnie formularz świadomej zgody.

Pacjenci uczestniczący w badaniu mieli założone indywidualne karty obserwacji, które zawierały dane osobowe chorych, rozpoznanie histopatologiczne, rozpoznanie kliniczne, informacje dotyczące stanu odżywienia, przebiegu choroby i jej leczenia, oraz wyniki przeprowadzonych analiz.

Badania zostały przeprowadzone w Laboratorium Naukowym, Pracowni Badań Molekularnych Katedry Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, (kierownik katedry: prof. dr hab. Brygida Knysz) oraz w Laboratorium Centralnym Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu.

Rozpoznanie raka przełyku lub raka żołądka postawiono na podstawie badania histopatologicznego wycinka pobranego ze zmiany nowotworowej. Badania wykonano w laboratoriach patomorfologicznych głównie województwa dolnośląskiego i opolskiego. Wszystkie jednostki miały certyfikat Polskiego Towarzystwa Patomorfologów.

U wszystkich chorych przeprowadzono badania diagnostyczne zgodnie z obowiązującym standardem, w tym: badanie endoskopowe połączone z biopsją zmiany nowotworowej, tomografię komputerową klatki piersiowej i jamy brzusznej. Na podstawie tych badań chorzy byli kwalifikowani do odpowiedniego sposobu leczenia.

W oparciu o obowiązujące wytyczne chorych zakwalifikowano do endoskopowego leczenia objawowej dysfagii (poszerzenie mechaniczne i koagulacja argonowa). Pacjenci ci byli

następnie kierowani na chemioterapię lub radiochemio terapię. Część chorych zakwalifikowano do radykalnego leczenia operacyjnego.

5. 2. Materiał badań

W dniu przyjęcia do Kliniki u wszystkich chorych analizowanej grupy pobierano krew obwodową z żyły ramieniowej, w trakcie wykonywania innych badań diagnostycznych i kontrolnych. Materiał był pobierany do dwóch próbek:

- Probówka 1 – 5 ml krwi na heparynę w celu wyizolowania limfocytów. Czas pomiędzy pobraniem krwi a oznaczaniem limfocytów był krótszy niż 4 godziny.
- Probówka 2 – 5 ml krwi na skrzep w celu uzyskania surowicy. Krew po uzyskaniu skrzepu (po około 30min) była odwirowywana z przyspieszeniem 1000g w czasie 10 min w temperaturze +4st. Uzyskaną surowicę umieszczano w oznakowanej próbówce i zamrażano w temperaturze -70st. Tak przygotowane surowice gromadzono do momentu zebrania całego materiału, który jednocześnie wykorzystano do badania IL-4, IL-6, IFN gamma, TNF alfa, VCAM 1 i ICAM 1.

Do analizy wykorzystano również wyniki rutynowych badań, wykonywanych u wszystkich chorych m.in. morfologię krwi, stężenie albumin, białka całkowitego, fibrynogenu, bilirubiny, cholesterolu, trójglicerydów, aktywności enzymów wątrobowych, LDH, GGTP, stężenie elektrolitów.

5. 3. Metody badań

5.3.1. Ocena stanu odżywienia wg skali NRS 2002, skali SGA, wskaźników INI i NRI

W NRS - 2002, ocenia się pogorszenie stanu odżywienia pacjenta, w tym utratę masy ciała w czasie do trzech miesięcy, BMI (body mass index), procent przyjmowanego pożywienia w stosunku do zapotrzebowania w ciągu ostatniego tygodnia, jak również nasilenie ciężkości choroby, co wiąże się ze zwiększeniem zapotrzebowania na składniki odżywcze. Dodatkowym czynnikiem ryzyka niedożywienia jest wiek pacjenta powyżej 70 lat. Przy możliwych do uzyskania od 0 do 7 punktów suma punktów ≥ 3 stanowi wskazanie do wdrożenia leczenia żywieniowego.

SGA składa się z dwóch części: wywiadu i badania przedmiotowego.

W badaniu podmiotowym ocenia się:

– utratę masy ciała w ciągu ostatniego półrocza i w ciągu ostatnich 2 tygodni;

- zmianę w sposobie odżywiania się: stosowanie diet niskokalorycznych, półpłynnych, głódówek;
- dolegliwości gastroenterologiczne, trwających dłużej niż 2 tygodnie: nudności, wymioty, biegunki, jadłowstręt, dodatkowo samodzielność w przyrządzaniu pożywienia i codziennym funkcjonowaniu.

Natomiast badanie fizykalne polega na ocenie:

- zaniku tkanki mięśniowej: okolicy skroniowej, obojczyka, barku, łopatki, między żebrami, kłębu kciuka, mięśnia czworogłowego uda, łydki;
- zaniku tkanki podskórnej: w okolicy oczodołów, nad mięśniem dwugłowym i trójgłowym;
- występowania obrzęków i wodobrzusza.

Na podstawie przeprowadzonego badania i wywiadu subiektywnie oceniłem nasilenie objawów i zaklasyfikowałem chorego do jednej z trzech grup: dobrego odżywienia (grupa A), umiarkowanego nieożywienia (grupa B) lub nasilonego niedożywienia (grupa C).

INI (Inflammatory Nutritional Index) Wskaźnik stanu zapalnego i odżywienia

INI jest obliczany na podstawie wzoru: $INI = \text{albumina} / \text{CRP}$.

NRI (Nutritional Risk Index, wskaźnik ryzyka żywieniowego)

NRI oblicza się na podstawie wzoru: $NRI = (1.519 \times \text{albumina (g/L)} + 41.7 \times (\text{obecna masa ciała} / \text{wcześniejsza masa ciała}))$ *Wcześniejsza masa ciała* odpowiada ostatniej stabilnej masie ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

5.3.2. Badania antropometryczne: masa ciała, BMI.

U wszystkich badanych wykonano pomiary antropometryczne: masy ciała za pomocą wagi elektronicznej (w warunkach standardowych - bez obuwia i tylko w białym, z dokładnością do 0,1 kg), wysokości ciała z wykorzystaniem stadiometru Harpendena (z dokładnością do 0,1cm). Wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI, body mass index), korzystając ze wzoru: $\text{masa ciała} / (\text{wysokość ciała})^2$, (kg/m^2).

5. 3. 3. Oznaczanie limfocytów T CD3+, CD4+, CD8+.

5. 3. 3. 1. Izolacja limfocytów krwi obwodowej metodą wirowania w gradiencie gęstości

Limfocyty krwi obwodowej izolowano na gradiencie Ficol-Uropolina przy użyciu wirówki High Speed Brushless Centrifuge MPW 350R, wirując krew przez 20 min z szybkością 3000 obrotów/min. Po odwirowaniu zbierano limfocyty z granicy faz do oddzielnej probówki i poddawano dwukrotnemu płukaniu w soli buforowanej fosforanami bez wapnia i magnezu (PBS) wirując przez 3 min z szybkością 2500 obrotów na min. Po usunięciu nadsącza lizowano pozostałe erytrocyty przy użyciu odczynnika Uti-Lyse- Erythrocyte Lysing Reagent (DAKO, USA, Capintaria, postępowano zgodnie z instrukcją producenta).

Wyizolowane limfocyty, po usunięciu nadsącza, zawieszano w 0,5ml PBS z 1% białkiem i 0,1% azydkiem sodu

5. 3. 3. 2. Znakowanie limfocytów przeciwciałami monoklonalnymi

Jakościową i ilościową analizę limfocytów wyizolowanych z krwi obwodowej wykonano przy użyciu trykolorowej cytometrii przepływowej i panelu przeciwciał monoklonalnych (Ab) sprzężonych z fikoerytryną (RPE) i izotiocyanem fluoresceiny (FITC) i R-fikoerytrocyjanem 5.5 (PerCP-CY5.5).

Zastosowane przeciwciała monoklonalne i ich charakterystykę przedstawiono w tabeli 5.2

Limfocyty z dodanymi przeciwciałami monoklonalnymi inkubowano przez 20min w temperaturze pokojowej, kilkakrotnie potrząsając probówką. Następnie komórki płukano w PBS wirując przez 3 min z prędkością 2500 obrotów/min. Powstały nasącz usuwano , ponownie dodawano 0,5 ml PBS z 1% białkiem i 0,5% azydkiem sodu i poddawano analizie cytofluorometrycznej

Tabela 5.2. Charakterystyka zastosowanych przeciwciał monoklonalnych

Ab	fluorochrom	klon	występowanie antygeny	producent	ilość wykorzystana w jednym teście (µl)
Anty CD 45	FITC	T 29/33	leukocyty	Becton Dickinson	10
Anty CD 14	RPE	TUK 4	monocyty, kom. Langerhansa i makrofagi	DAKO	10
Anty CD 3	PerCP-Cy5.5	SK 7	Limfocyty T	Becton Dickinson	5

Anty CD 4	RPE	MT 310	Limfocyty T pomocnicze	DAKO	10
Anty CD 8	RPE	DK 25	Limfocyty T supresorowe/cytotoksyczne	DAKO	10
Anty IgG1 κ	FITC	MOPC 21	IgG	Becton Dickinson	10
Anty IgG1	RPE	DAK G01	IgG	DAKO	10

5. 3. 3. 3. Analiza cytofluorometryczna

Do analizy użyto cytofluorometru przepływowego, wyposażonego w laser argonowy: PAS (Partec, Niemcy), postępując zgodnie z instrukcją zastosowano liniowe wzmocnienie parametrów morfologicznych komórek tj wielkości (forward scatter, FSC) i granularności (90° side scatter, SSC).

Wyniki były analizowane przy pomocy programu Flow Max 2.4b.. Do badania wczytywano 50 tys. komórek, zakładano bramkę limfocytarną (CD45+, CD14-) w której analizowano badane populacje komórek.

5. 3. 4. Oznaczanie stężeń wybranych cytokin w surowicy krwi

Oznaczenia cytokin wykonano przy użyciu czytnika 2010 Anthos, Płuczki aw, Anthos, oraz inkubatora z wytrząsarką Thermostar Anthos (Anthos Labtec Instruments, Salzburg, Austria)

5. 3.4.1 Oznaczanie stężenia interleukiny 6 (IL-6)

Stężenie IL-6 w surowicy oznaczano metodą immunoenzymatyczną używając gotowych zestawów Human IL-6, Quantikine, Elisa, produkcji R&D Systems, (USA, MN, Minneapolis). Postępowano zgodnie z instrukcją producenta. Wyniki oczekiwane: producent wykonał badania w grupie 40 zdrowych osób, u 33 osób wyniki < 3,13 pg/ml, u 7 osób w zakresie od 3,12 do 12,5 pg/ml.

5. 3.4.2 Oznaczanie stężenia czynnika martwicy nowotworów α , (TNF- α)

Stężenie TNF- α w surowicy oznaczano metodą immunoenzymatyczną używając gotowych zestawów TNF- α , Quantikine, Elisa, produkcji R&D Systems, (USA, MN, Minneapolis). Postępowano zgodnie z instrukcją producenta. Wyniki oczekiwane: producent wykonał badania w grupie 40 zdrowych osób, wszystkie wyniki < 15,6 pg/ml, czyli poniżej najniższego standardu ilościowego krzywej.

5. 3.4.3 Oznaczenie stężenia VCAM-1

Stężenie VCAM 1 w surowicy oznaczano metodą immunoenzymatyczną używając gotowych zestawów VCAM-1, Quantikine, Elisa, produkcji R&D Systems, (USA, MN, Minneapolis). Postępowano zgodnie z instrukcją producenta. Wyniki oczekiwane: producent wykonał badania w grupie 36 zdrowych osób, średnia wartość stężenia VCAM-1 wynosiła 557ng/ml (349- 991 ng/ml).

5. 3.4.4. Oznaczenie stężenia ICAM-1

Stężenie ICAM-1 w surowicy oznaczano metodą immunoenzymatyczną używając gotowych zestawów VCAM-1, Quantikine, Elisa, produkcji R&D Systems, (USA, MN, Minneapolis). Postępowano zgodnie z instrukcją producenta. Wyniki oczekiwane: producent wykonał badania w grupie 54 zdrowych osób, średnia wartość stężenia ICAM-1 wynosiła 208 ng/ml (99 -320 ng/ml).

5. 3. 5. Badanie stężenia albuminy, immunoglobulin IgG, IgA, IgM

Stężenie albuminy oceniano w oparciu o elektroforezę białek. Elektroforeza polega na rozdzieleniu białek surowicy w polu elektrycznym na różnego rodzaju podłożach w buforze o zasadowym pH. W laboratorium klinicznym w którym przeprowadzono badanie, jako podłoże został zastosowany octan celulozy. Stężenie albuminy określono przy pomocy densytometru.

Stężenie IgG, IgA, IgM oceniano na podstawie immunoelektroforezy. Badanie jest oparte na elektroforezie białek surowicy na podłożu agarowym lub agarozowym z jednoczesnym nałożeniem wzdłuż ścieżki rozdziału przeciwciał przeciw wszystkim białkom surowicy. W wyniku takiej procedury powstają łuki precipitacyjne, których położenie i kształt odpowiada określonemu białku, w tym określonym immunoglobulinom

5. 3. 6. Dodatkowe badania laboratoryjne

Dodatkowe badania laboratoryjne w czasie pierwszego badania pacjenta wykonywano przy pomocy ogólnie przyjętych metod w Laboratorium Centralnym Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 i Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

5.4. Analiza statystyczna

Celem analizy było zbadanie wartości prognostycznej wskaźników odżywienia pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego pod kątem przeżycia.

Analizę statystyczną wykonano przy pomocy programu Statistica v.13 (TIBCO Software Inc. (2017). Statistica (data analysis software system), version 13. <http://statistica.io>), który jest dostępny na mocy licencji uniwersyteckiej dla Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Wykorzystano następujące miary statystyczne: średnia arytmetyczna (\bar{x}), mediana (Me), odchylenie standardowe (standard deviation, SD). Ponadto przedstawiono wartości minimalne (Min) i maksymalne (Max), a także wartości górnego (75%) i dolnego kwartyła (25%) oraz rozstęp kwartyłowy (QR) analizowanych parametrów.

Zgodność rozkładu zmiennych ilościowych analizowanej próby z rozkładem normalnym sprawdzono testem W Shapiro-Wilka. Do oceny różnic wykorzystywano test t -Studenta, jeśli rozkład porównywanych prób nie różnił się istotnie od rozkładu normalnego o statystycznie jednakowej wariancji, lub test U Manna-Whitney'a, jeśli nie były spełnione założenia wymagane do przeprowadzenia testu t -Studenta.

Zależność poszczególnych parametrów badano wykorzystując współczynnik korelacji prostoliniowej Pearsona (test parametryczny) lub współczynnik korelacji rang Spearmana (test nieparametryczny). W ocenie zależności między zmiennymi przyjęto następującą skalę:

- $r = 0$ – brak korelacji
- $0 < r < |0,1|$ – korelacja nikła
- $|0,1| \leq r < |0,3|$ – korelacja słaba
- $|0,3| \leq r < |0,5|$ – korelacja przeciętna
- $|0,5| \leq r < |0,7|$ – korelacja wysoka
- $|0,7| \leq r < |0,9|$ – korelacja bardzo wysoka
- $|0,9| \leq r < |1,0|$ – korelacja prawie pełna
- $r = |1|$ – korelacja pełna (zależność funkcyjna liniowa)

Wyniki przeżycia (przeżycie całkowite, overall survival, OS) oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera i analizy wielowymiarowej.

We wszystkich w/w testach statystycznych przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Różnicę na granicy istotności statystycznej uznawano w przedziale $0,05 \leq p < 0,1$.

6. Wyniki badań

6.1. Charakterystyka badanej grupy

Do badania włączono 60 chorych w wieku $x=66,8$ lat $\pm 10,6$. Było to 14 kobiet w wieku $x=68,2$ lat $\pm 11,3$ i 46 mężczyzn, w wieku $x = 66,3$ lat $\pm 10,4$. U 44 chorych rozpoznano raka przełyku, u 16 raka żołądka. U 23 chorych, w tym 19 z rakiem przełyku i 4 z rakiem żołądka było to świeże zachorowanie, pozostałych 37 osób: 25 z rakiem przełyku i 12 z rakiem żołądka było wcześniej leczonych. U chorych z już trwającą chorobą w leczeniu stosowano: poszerzenie mechaniczne uzupełnione koagulacją argonową (APC) u 30 pacjentów (22 z rakiem przełyku i 8 z rakiem żołądka), zabieg paliatywny (przetoka odżywcza) wykonano u 5 chorych (3-rak przełyku i 2-rak żołądka), chemioterapia dotyczyła 22 osób (14 i 8 odpowiednio rak przełyku i żołądka), radioterapię przebyło 15 chorych (13 rak przełyku i 2 rak żołądka). Radykalne leczenie operacyjne, po uprzedniej chemio i radio terapii w przypadku raka przełyku i chemioterapii w przypadku raka żołądka, wykonano u 14 chorych (12-rak przełyku, 2-rak żołądka).

U chorych na raka przełyku rozpoznawano raka płaskonabłonkowego (33 osoby) oraz raka gruczołowego (11 osób). U wszystkich 16 pacjentów z rakiem żołądka histopatologicznie rozpoznawano raka gruczołowego.

Grupę kontrolną stanowiło 19 osób nie obciążonych chorobą nowotworową, bądź inną chorobą powodującą niedożywienie. Było to 6 kobiet i 13 mężczyzn, w wieku $x= 64,5$ lat (od 38 do 81 lat). BMI osób grupy kontrolnej wynosiło $x=25,9$ (od 19,26 do 37,55).

Wybrane dane kliniczne chorych włączonych do badania przedstawiono w tabeli 6.3.

Tabela 6.3. Wybrane dane kliniczne chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego włączonych do badania

Liczba pacjentów	N=60
Wiek (x, SD, zakres)	X=66,8 ± 10,6, Me=65,5; QR= 13,5; 43,0-91,0
Płeć (K/M)	K=14; M=46
Świeże zachorowanie/ progresja choroby)	23 / 37
Lokalizacja nowotworu Przełyk Żołądek	44 16
Typ hist-pat Płaskonabłonkowy Gruzołakorak	33 27
Stadium kliniczne II III IV	23 23 14
Obecność przerzutów w czasie badania Węzły chłonne około przełykowe i/lub śródpiersia Węzły chłonne okołożołądkowe Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych Przerzuty do płuc Przerzuty do wątroby	15 14 5 4 11
Leczenie Radykalne Nieradykalne	14 46
Świeże zachorowanie Wcześniej leczeni	23 37
Chorzy żyjący (do 31.12.2017) Chorzy na raka przełyku Chorzy na raka żołądka	8 2
Całkowity czas przeżycia (31.12.2027) M-ST,	MST* 13.5 mies.
Czas trwania dolegliwości do wyniku hist-pat [tygodnie]	x = 12,65 ± 9,9; Me = 10,0; QR = 8,0; 3,0-100,0

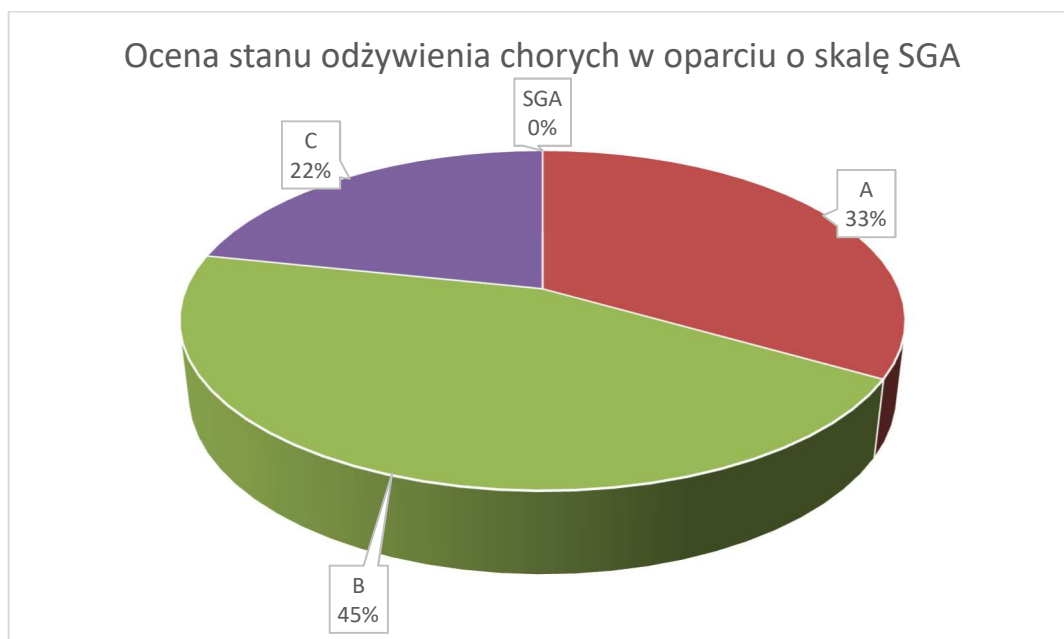
* Mediana czasu przeżycia

6. 1.1. Stan odżywienia i najczęstsze objawy dysfagii u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Średnia masa ciała w grupie analizowanych chorych wynosiła $63,85\text{kg} \pm 15,27$ i była istotnie mniejsza ($p=0,012$) w porównaniu do średniej masy ciała osób zdrowych ($73,94\text{kg} \pm 13,9$). Również średnia wartość BMI była istotnie mniejsza w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,0043$) i wynosiła odpowiednio $22,28 [\text{kg}/\text{m}^2] \pm 4,54$ i $25,97 [\text{kg}/\text{m}^2] \pm 5,0$.

Średnia masa ciała u chorych ze świeżym rozpoznaniem nowotworu wynosiła $67,609 \text{ kg} \pm 15,491$ i nie różniła się istotnie w porównaniu do masy ciała chorych już leczonych : $61,514 \text{ kg} \pm 14,87$, $p=0,134128$. Podobnie znalezione wartości BMI w grupie chorych świeżo rozpoznanych i chorych wcześniej leczonych były podobne i wynosiły odpowiednio: $23,403[\text{kg}/\text{m}^2] \pm 4,336$ vs $21,750 [\text{kg}/\text{m}^2] \pm 4,618$, $p= 0,172916$

Ocena stanu odżywienia w oparciu o skalę SGA (Subjective Global Assessment) wykazała, że u wszystkich chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego występowało niedożywienie, w tym u 20/60 chorych (33,3%) było to niedożywienie małego stopnia (grupa A), a odpowiednio u 27/60 (45,0%) i 13/60 (21,7%) średniego i dużego stopnia (odpowiednio grupa B i C). (Wykres 6.1)



Wykres 6.1. Ocena stanu odżywienia chorych w oparciu o skalę SGA.

Najczęściej występujące objawy dysfagii zestawiono w tabeli 6.4

Tabela 6.4 Najczęściej występujące objawy dysfagii.

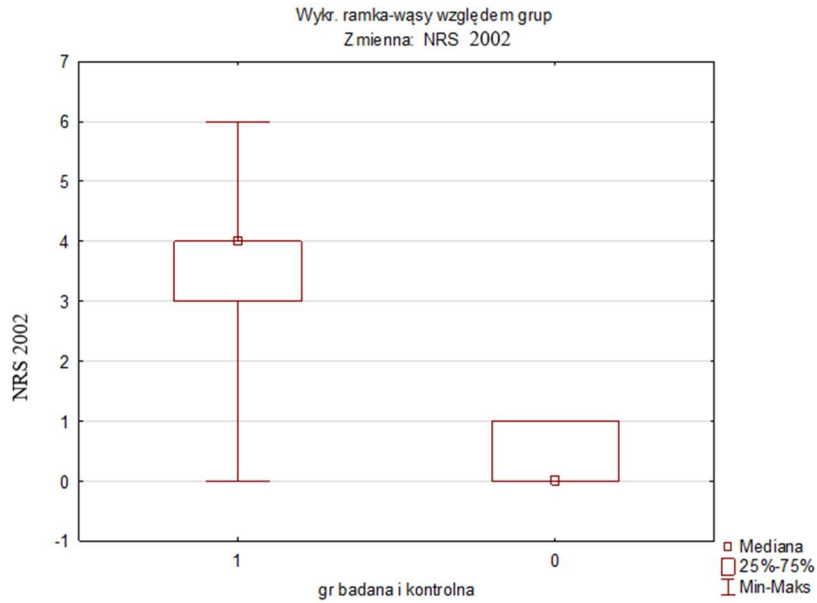
Objaw	N (%)
Ból przy przełykaniu	8 (13,3%)
Trudności w przełykaniu pokarmów stałych	40 (66,7%)
Trudności w przełykaniu pokarmów stałych i mix	8 (13,3%)
Całkowita dysfagia	4 (6,7%)

6.1.2. Porównanie stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od zastosowanej skali i wskaźnika

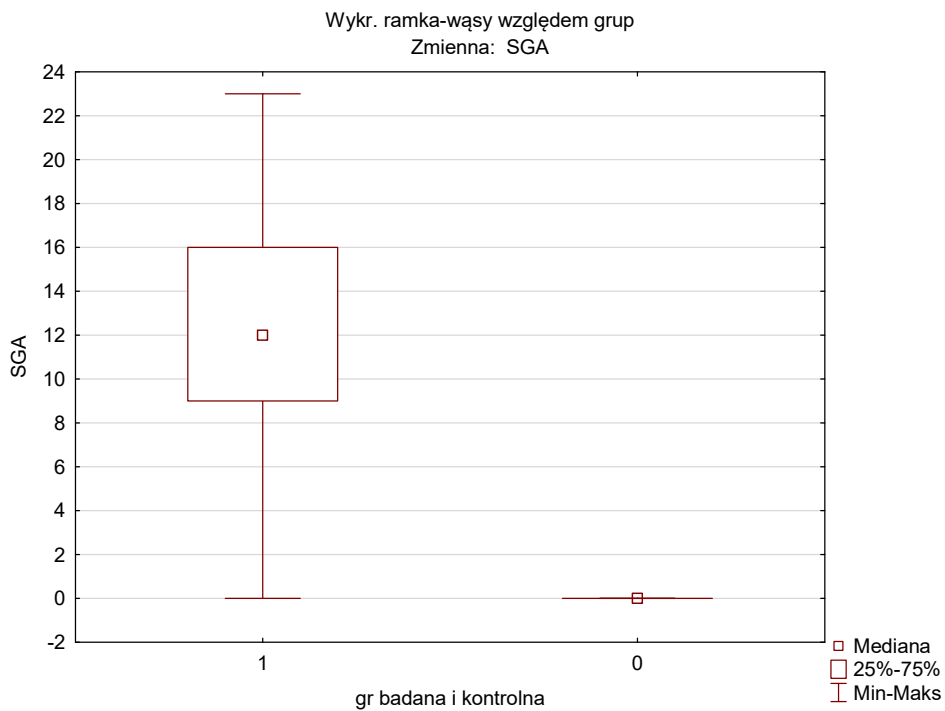
Analizę stanu odżywienia w badanej grupie chorych przeprowadzono w oparciu o najczęściej stosowane skale i wskaźniki: NRS 2002, SGA, NRI, INI i wykazano istotne różnice w stanie odżywienia w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 6.5.

Tabela 6.5. Ocena stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w oparciu o skale i wskaźniki: NRS 2002, SGA, NRI i INI.

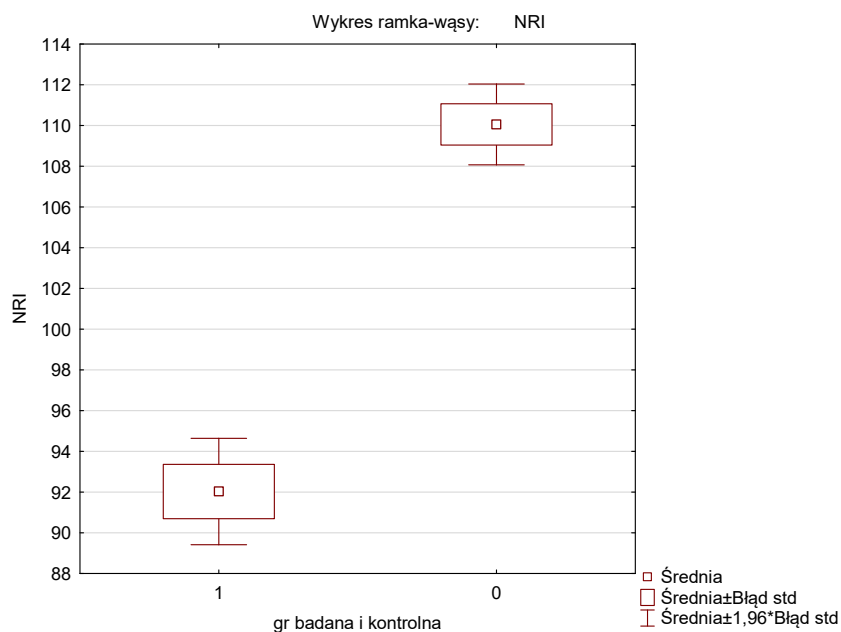
		NRS 2002	SGA	NRI	INI
Grupa badana n=60	Średnia	3,58333	12,13333	92,02500	0,73301
	Mediana	4,00000	12,00000	93,26121	0,27983
	Minimum	0,00000	0,00000	64,78214	0,01799
	Maksimum	6,0000	23,0000	113,0930	3,8333
	Kwartyl. Rozstęp	1,00000	7,00000	16,95911	0,93423
	Odch.std	1,27946	5,04040	10,32387	0,91801
Grupa kontrolna n=19	Średnia			110,0550	5,5205
	Mediana	0,0000	0,0000	110,0550	4,8889
	Minimum	0,0000	0,0000	100,9410	1,0455
	Maksimum	1,0000	0,0000	117,6500	15,6667
	Kwartyl. Rozstęp			6,076000	6,247126
	Odch.std			4,414112	4,132036
p		0,000000	0,000000	0,000000	0,000000



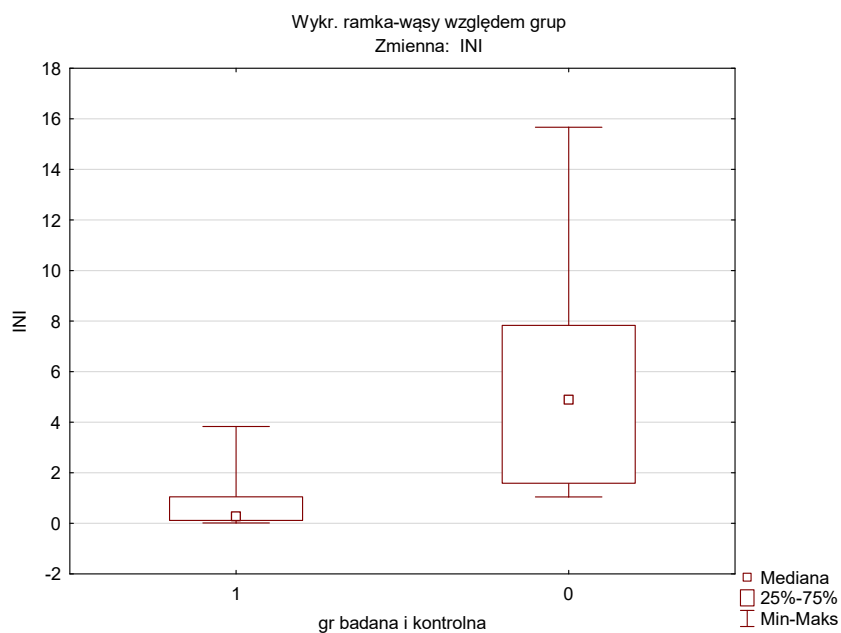
Wykres 6.2. Stan odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego (1) i w grupie kontrolnej (0) wg skali NRS 2002 $p=0,000000$



Wykres 6.3. Stan odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego (1) i w grupie kontrolnej (0) wg skali SGA $p=0,0000$



Wykres 6.4. Stan odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego (1) i w grupie kontrolnej (0) wg NRI $p=0,000000$



Wykres. 6.5. Stan odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego (1) i w grupie kontrolnej (0) wg INI $p=0,000000$

6.1.3. Analiza stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji nowotworu.

Ocena stanu odżywienia badanych chorych, przeprowadzona w oparciu o wybrane wskaźniki, nie wykazała istotnych różnic stanu odżywienia w zależności od lokalizacji nowotworu (tabela 6.6).

Tabela 6.6: Porównanie wskaźników odżywienia u chorych na raka przełyku i raka żołądka.

		NRS 2002	SGA	NRI	INI
Rak przełyku n=44	Średnia	3,54545	11,95455	93,22652	0,81588
	Mediana	4,00000	11,50000	94,58164	0,26983
	Minimum	0,00000	0,00000	75,81567	0,01799
	Maksimum	6,0000	23,0000	113,0930	3,8333
	Kwartyl. Rozstęp	1,00000	7,00000	16,22645	1,24999
	Odch.std	1,284153	4,964781	9,966679	1,029873
Rak żołądka n= 16	Średnia	3,68750	12,62500	88,72081	0,50509
	Mediana	3,00000	12,00000	87,05837	0,33712
	Minimum	2,00000	5,00000	64,78214	0,06375
	Maksimum	6,0000	23,0000	106,4319	1,5000
	Kwartyl. Rozstęp	2,00000	8,50000	13,87725	0,66575
	Odch.std	1,30224	5,37742	10,88961	0,44577
p		0,913476	0,652560*	0,136182*	0,979996

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.1.4. Badanie stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka pp w zależności od typu histopatologicznego.

Wyniki analizy stanu odżywienia badanych chorych, przeprowadzonej w oparciu o wybrane wskaźniki, nie wykazały istotnych różnic stanu odżywienia w zależności od typu histopatologicznego nowotworu (tabela 6.7).

Tabela 6.7: Porównanie wskaźników odżywienia w zależności od typu histopatologicznego.

		NRS 2002	SGA	NRI	INI
Gruczolakorak N = 27	Średnia	3,66667	12,62500	89,95916	0,69200
	Mediana	3,50000	12,00000	90,15955	0,33712
	Minimum	1,00000	5,00000	64,78214	0,05546
	Maksimum	6,0000	23,0000	111,5740	3,8333
	Kwartyl. Rozstęp	2,00000	8,50000	15,67248	0,85528
	Odch.std	1,37261	5,40380	11,17795	0,86981
Rak płaskonabłonkowy N=33	Średnia	3,57576	12,09091	93,29423	0,77797
	Mediana	4,00000	12,00000	94,12000	0,26000
	Minimum	0,00000	0,00000	76,78025	0,01799
	Maksimum	6,0000	23,0000	113,0930	3,2308
	Kwartyl. Rozstęp	1,00000	7,00000	14,27065	1,19690
	Odch.std	1,250757	4,875728	9,684853	0,994930
p		0,929166**	0,697956*	0,234202*	0,692115**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.1.5. Badanie stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i pacjentów wcześniej leczonych.

Wyniki analizy stanu odżywienia badanych chorych, przeprowadzonej w oparciu o skale NRS 2002 i SGA, wykazały, że w skali NRS 2002 stan odżywienia pacjentów ze świeżym rozpoznaniem w porównaniu do chorych wcześniej leczonych był istotnie lepszy $p=0,017700$ (tabela 6.8).

Tabela 6.8. Porównanie wskaźników odżywienia u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i chorych wcześniej leczonych

		NRS 2002	SGA	NRI	INI
Świeże rozpoznanie N = 23	Średnia	3,043	11,087	93,196	0,824
	Mediana	3,000	11,000	94,120	0,260
	Minimum	0,0000	0,0000	76,7802	0,0420
	Maksimum	6,000	19,000	113,093	3,231
	Kwartyl. Rozstęp	2,0000	7,0000	16,0055	1,3983
	Odch.std	1,331	4,999	10,322	1,009
Wcześniej leczeni N = 37	Średnia	3,919	12,784	91,297	0,677
	Mediana	4,000	12,000	91,299	0,280
	Minimum	2,0000	5,0000	64,7821	0,0180
	Maksimum	6,00	23,00	111,57	3,83
	Kwartyl. Rozstęp	2,0000	7,0000	15,7144	0,8068
	Odch.std	1,140	5,023	10,399	0,866
p	0,017700	0,207561	0,493252	0,825513	

* - test t-Studenta; ** - test UMW

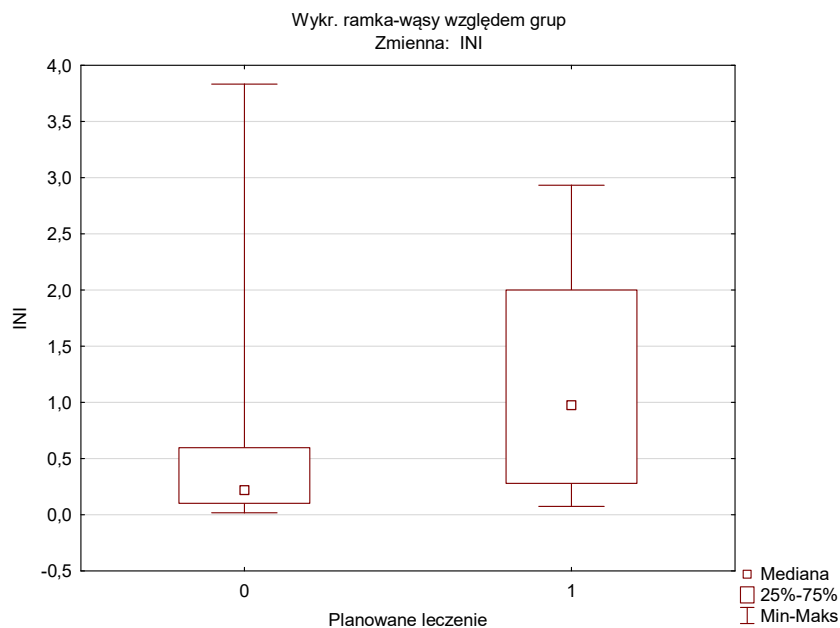
6.1.6. Badanie stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna).

Wyniki analizy stanu odżywienia badanych chorych, przeprowadzonej w oparciu o skale NRS 2002 i SGA oraz NRI i INI wykazały, że stan odżywienia pacjentów wg INI zakwalifikowanych do leczenia radykalnego jest istotnie lepszy od stanu odżywienia pozostałych chorych (tabela 6.9, wykres 6.6).

Tabela 6.9: Porównanie wskaźników odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od wskazań do terapii radykalnej vs nieradykalnej

		NRS 2002	SGA	NRI	INI
Leczenie radykalne n=14	Średnia	3,14286	10,00000	95,53741	1,26651
	Mediana	3,00000	9,00000	94,58164	0,97404
	Minimum	1,00000	3,00000	82,26063	0,07425
	Maksimum	4,00000	23,00000	107,5883	2,9333
	Kwartyl. Rozstęp	1,00000	4,00000	14,60993	1,72034
	Odch.std	0,864438	4,851645	8,212424	1,016282
Leczenie nieradykalne n=46	Średnia	3,71739	12,78261	90,95601	0,57064
	Mediana	4,00000	12,00000	91,23506	0,21753
	Minimum	0,00000	0,00000	64,78214	0,01799
	Maksimum	6,00000	23,00000	113,0930	3,8333
	Kwartyl. Rozstęp	2,00000	8,00000	16,67982	0,49508
	Odch.std	1,36077	4,96617	10,73550	0,83129
p		0,128373	0,070125*	0,147500*	0,005910**

* - test t-Studenta; ** - test UMW



Wykres 6.6. Wartość wskaźnika INI u chorych na raka przewodu pokarmowego, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia nieradykalnego (0) w porównaniu do chorych leczonych radykalnie (1)

6. 2. Ocena populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego i dysfagią nowotworową

Populacja limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ we krwi obwodowej pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu nie różniła się istotnie w porównaniu do populacji tych komórek stwierdzonych u zdrowych ochotników. Na uwagę zasługuje fakt, że w grupie badanej populacja CD4+ była mniejsza, a CD8+ większa w porównaniu z grupą kontrolną, co sprawiło, że stosunek CD4/CD8 był zaburzony i był istotnie mniejszy w grupie badanej, odpowiednio $1,644 \pm 0,8476$ vs $2,130 \pm 0,7619$ ($p=0,022114$)

Wyniki przedstawiono w tabeli 6.10 .

Tabela 6.10. Porównanie populacji limfocytów T CD3+, CD4+, CD8+ we krwi obwodowej u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego i zdrowych ochotników.

		CD4+[kom/ul]	CD8+ [kom/ul]	CD3+ [kom/ul]	CD4/CD8
Grupa badana N = 60	Średnia	603,150	437,533	1081,800	1,644
	Mediana	553,0000	377,5000	979,0000	1,5442
	Minimum	145,0000	86,0000	248,0000	0,3814
	Maksimum	1442,000	978,000	2368,000	4,035
	Kwartyl. Rozstęp	431,0000	343,5000	637,0000	1,1452
	Odch.std	307,8680	241,4710	497,3542	0,8476
Kontrola N =19	Średnia	715,737	360,158	1110,053	2,130
	Mediana	694,000	367,000	1136,000	2,003
	Minimum	325,0000	141,0000	518,0000	1,0043
	Maksimum	1341,000	702,000	1821,000	3,759
	Kwartyl. Rozstęp	354,0000	193,0000	466,0000	1,4212
	Odch.std	260,6084	137,2768	339,9702	0,7619
p		0,079255	0,367878	0,459382	0,022114**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6. 2.1. Analiza populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji nowotworu.

Analiza populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ we krwi badanych chorych, nie wykazała istotnych różnic w zależności od lokalizacji nowotworu (tabela 6.11).

Tabela 6.11: Porównanie populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji zmian nowotworowych

		CD4 [kom/ul]	CD8 [kom/ul]	CD3 [kom/ul]	CD4/CD8
Rak przełyku N =44	Średnia	635,636	457,591	1134,909	1,655
	Mediana	640,000	379,500	1100,000	1,490
	Minimum	145,0000	86,0000	248,0000	0,3814
	Maksimum	1442,000	978,000	2368,000	4,035
	Kwartyl. Rozstęp	546,5000	329,0000	700,5000	1,1431
	Odch.std	328,2075	249,9376	527,4222	0,8917
Rak żołądka N =16	Średnia	513,8125	382,3750	935,7500	1,6117
	Mediana	482,0000	325,0000	924,0000	1,6656
	Minimum	164,0000	134,0000	494,0000	0,4327
	Maksimum	1177,000	879,000	1886,000	2,936
	Kwartyl. Rozstęp	285,5000	305,0000	428,0000	1,1609
	Odch.std	228,9219	214,1102	380,1253	0,7381
p		0,273554**	0,296132**	0,186641**	0,847557

* - test t-Studenta; ** - test UMW

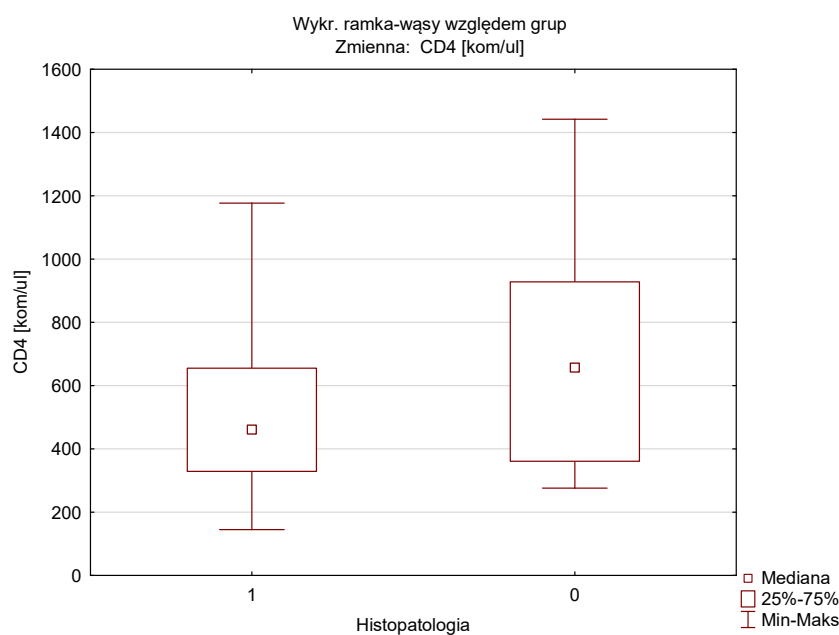
6.2.2. Ocena populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego nowotworu

Analiza populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ we krwi badanych chorych wykazała, że populacja limfocytów T CD4+ u chorych na gruczolakoraka była istotnie mniejsza w porównaniu z chorymi na raka płaskonabłonkowego, odpowiednio $486,6250 \pm 237,4665$ vs $678,788 \pm 328,9853$ ($p=0,033554$), podobnie, populacja limfocytów T CD3+ była istotnie mniejsza u chorych na gruczolakoraka, w porównaniu z chorymi na raka płaskonabłonkowego, odpowiednio $909,6667 \pm 405,4967$ vs $1186,212 \pm 512,1657$, $p = 0,038563$ (tabela 6.12, wykresy 6.7, 6.8).

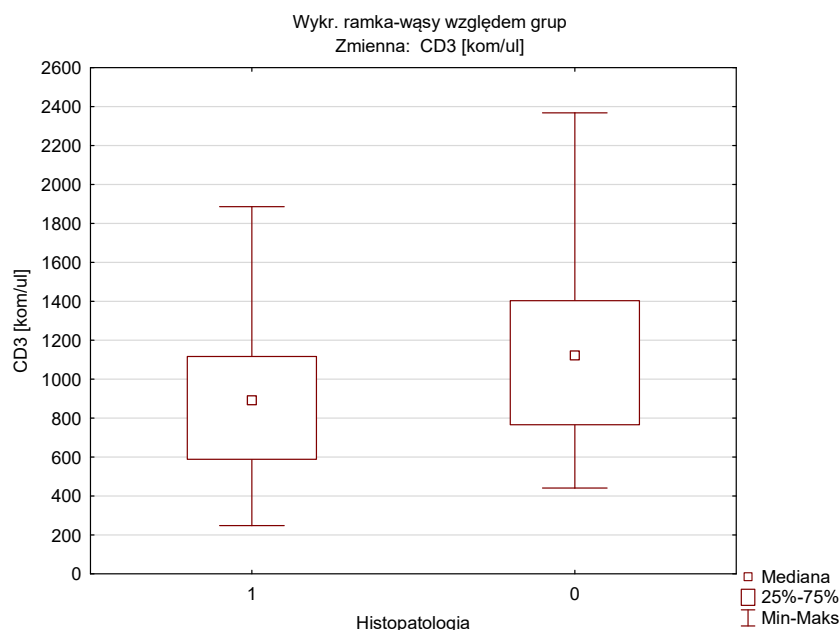
Tabela 6.12: Porównanie populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego nowotworu.

		CD4+ [kom/ul]	CD8+ [kom/ul]	CD3+ [kom/ul]	CD4/CD8
Gruczolakorak	Średnia	486,6250	373,2500	909,6667	1,5269
	Mediana	461,0000	332,5000	891,500	1,5540
	Minimum	145,0000	332,5000	248,0000	0,4327
	Maksimum	1177,000	879,000	1886,000	2,936
	Kwartyl. Rozstęp	326,0000	219,0000	528,0000	1,2455
	Odch.std	237,4665	210,4187	405,4967	0,6951
Rak płasko-nabłonkowy	Średnia	678,788	472,061	1186,212	1,751
	Mediana	657,000	380,000	1122,000	1,558
	Minimum	276,0000	86,0000	441,0000	0,3814
	Maksimum	1442,000	978,000	2368,000	4,035
	Kwartyl. Rozstęp	567,0000	320,0000	637,000	1,2159
	Odch.std	328,9853	244,7774	512,1657	0,9698
p	0,033554**	0,122701**	0,038563**	0,588197**	

* - test t-Studenta; ** - test UMW



Wykres 6.7: Populacja limfocytów T CD4+ u chorych z gruczolakorakiem (1) i rakiem płaskonabłonkowym (0) w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego. ($p=0,033554$)



Wykres 6.8: Populacja limfocytów T CD3+ u chorych z gruczolakorakiem (1) i rakiem płaskonabłonkowym (0) w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego ($p=0,038563$)

6.2.3. Analiza populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i pacjentów wcześniej leczonych.

Badanie populacji limfocytów T CD3+ u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w grupie pacjentów ze świeżym rozpoznaniem i grupie wcześniej leczonej nie wykazała istotnych różnic wielkości tych populacji pomiędzy analizowanymi podgrupami. Dokładne dane zestawiono w tabeli 6.14.

Tabela 6.13. Porównanie populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u chorych na raka górnego odcinka pp ze świeżym rozpoznaniem i chorych wcześniej leczonych

		CD4+[kom/ul]	CD8+ [kom/ul]	CD3+ [kom/ul]	CD4/CD8
Świeże rozpoznanie N =23	Średnia	674,174	424,348	1140,261	1,858
	Mediana	646,000	379,000	1078,000	1,846
	Minimum	276,0000	795,000	490,0000	0,5036
	Maksimum	1442,000	220,0000	2276,000	3,716
	Kwartyl. Rozstęp	567,0000	411,0000	665,0000	
	Odch.std	319,344	219,153	508,158	0,844
Wcześniej leczeni N=37	Średnia	559,000	445,730	1045,459	1,510
	Mediana	501,000	376,000	961,000	1,361
	Minimum	145,0000	86,0000	248,0000	0,3814
	Maksimum	1302,00	978,00	2368,00	4,03
	Kwartyl. Rozstęp	362,0000	318,0000	617,0000	0,9257
	Odch.std	296,295	256,964	494,017	0,834
p	0,117344	0,957561	0,498671	0,091478	

* - test t-Studenta; ** - test UMW

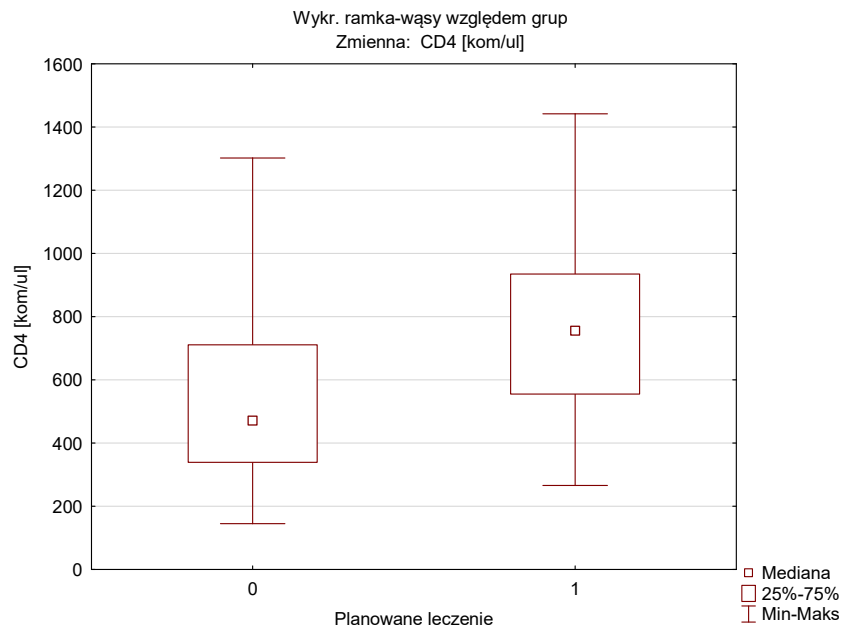
6.2.4. Ocena populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna)

Populacja limfocytów T CD4+ we krwi obwodowej pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu była istotnie większa w grupie zakwalifikowanej do leczenia radykalnego w porównaniu do populacji tych komórek znalezionych w grupie chorych zakwalifikowanych do terapii nieradykalnej. odpowiednio: $782,857 \pm 344,1169$ vs $548,4565 \pm 277,4101$ $p = 0,028276$. Analogiczne relacje odnotowano w populacji limf. T CD 3+: $1359,286 \pm 538,5203$ vs $997,3478 \pm 457,4860$, $p = 0,018737$. Dokładne dane przedstawiono w tabeli 6.14 i na wykresach 6.9 i 6.10

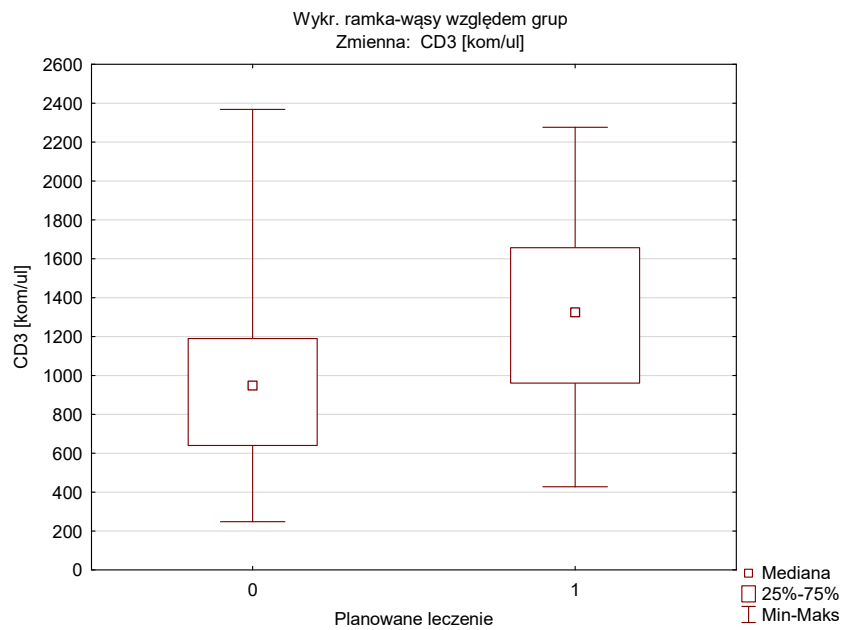
Tabela 6.14. Porównanie populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu zastosowanego leczenia

		CD4+ [kom/ul]	CD8+[kom/ul]	CD3+ [kom/ul]	CD4/CD8
Leczenie radykalne N=14	Średnia	782,857	520,643	1359,286	1,850
	Mediana	755,500	498,500	1325,000	1,695
	Minimum	266,0000	151,0000	428,0000	0,5757
	Maksimum	1442,000	964,000	2276,000	3,716
	Kwartyl. Rozstęp	380,0000	470,0000	696,0000	1,5659
	Odch.std	344,1169	272,0542	538,5203	1,0332
Leczenie nieradykalne N=46	Średnia	548,4565	412,2391	997,3478	1,5808
	Mediana	471,0000	369,5000	947,5000	1,4911
	Minimum	145,0000	86,0000	248,0000	0,3814
	Maksimum	145,0000	978,000	2368,000	4,035
	Kwartyl. Rozstęp	372,0000	313,0000	550,0000	1,1662
	Odch.std	277,4101	228,6132	457,4860	0,7850
p	0,028276**	0,224483**	0,018737**	0,479042**	

* - test t-Studenta; ** - test UMW



Wykres 6.9: Populacja limfocytów CD4+ we krwi obwodowej chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego planowanych do zabiegu radykalnego (1) i pozostałych (0). ($p=0,028276$)



Wykres 6.10: Populacja limfocytów CD3+ we krwi obwodowej chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego planowanych do zabiegu radykalnego (1) i pozostałych (0). ($p=0,018737$)

6.2.5. Analiza korelacji pomiędzy populacją limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ a stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale i wskaźniki: NRS 2002, SGA, NRI i INI u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.

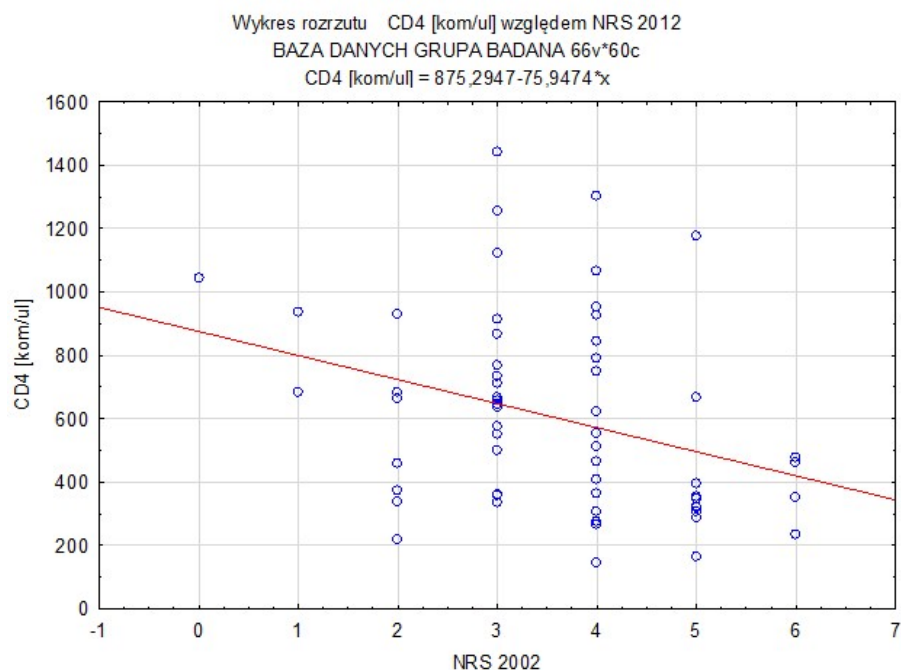
W badanej przez mnie grupie znaleziono istotne korelacje pomiędzy populacją limfocytów T CD4+ a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002 ($p=0,007450$) i NRI ($p=0,013977$), oraz populacją limfocytów T CD3+, a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002($p=0,014627$)

Na uwagę zasługuje również fakt, że korelacje pomiędzy populacją limfocytów T CD4+ a wskaźnikami odżywienia INI, oraz limfocytów CD3+ stopniem odżywienia wg NRI i INI były bliskie istotności.

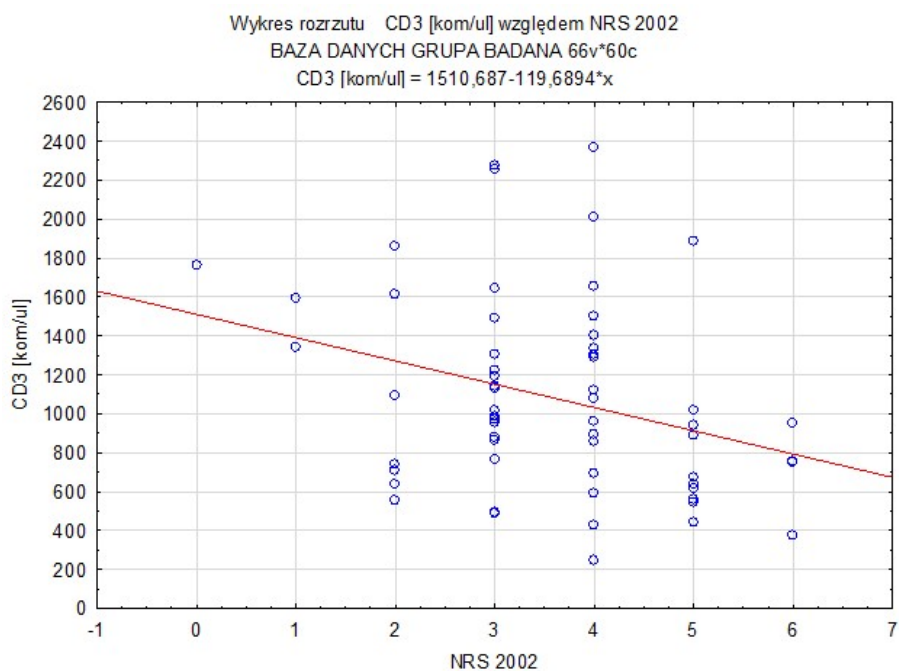
Korelacje populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ ze stanem odżywienia u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego przedstawiono w tabeli 6.15 i na wykresach 6.11, 6.12, 6.13.

Tabela 6.15. Korelacje populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8 + ze stanem odżywienia u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego

Zmienna	CD4+ [kom/ul]	CD8+ [kom/ul]	CD3+ [kom/ul]	CD4/CD8
NRS 2012	$R=-0,342175$ $p=0,007450$	$R=-0,160804$ $p=0,219678$	$R=-0,313791$ $p=0,014627$	$R=-0,114769$ $p=0,382563$
SGA	$R=-0,178612$ $p=0,172118$	$R=-0,049554$ $p=0,706917$	$R=-0,157742$ $p=0,228700$	$R=-0,095283$ $p=0,468954$
NRI	$R=0,315787$ $p=0,013977$	$R=0,062130$ $p=0,637219$	$R=0,224649$ $p=0,084410$	$R=0,161100$ $p=0,218818$
INI	$R=0,249965$ $p=0,054080$	$R=0,117204$ $p=0,372478$	$R=0,219011$ $p=0,092715$	$R=0,079773$ $p=0,544588$



Wykres 6.11: Ujemna korelacja pomiędzy stopniem ożywienia wg NRS 2012 a populacją limfocytów T CD4+ ($R=-0,342175$, $p=0,007450$)



Wykres 6.12: Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia wg NRS 2002 a populacją limfocytów T CD3+ ($R=-0,313791$, $p=0,014627$)



Wykres 6.13: Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia wg NRI a populacją limfocytów T CD4+ ($R=0,315787$, $p=0,013977$)

6.3. Analiza wybranych cytokin u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego i dysfagią nowotworową.

Średnie stężenie analizowanych cytokin w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego było istotnie większe w porównaniu do średnich wartości dla tych cytokin znalezionych w surowicy zdrowych ochotników. Średnie stężenie IL-6 wynosiło $18,753 \text{ pg/ml} \pm 22,2933$ i było istotnie większe ($p=0,000000$) w porównaniu z grupą kontrolną ($x = 0,316 \text{ pg/ml} \pm 0,9512$). Średnie stężenie TNF alfa było blisko dwukrotnie większe w grupie badanej w porównaniu z kontrolną (odpowiednio $9,157 \text{ pg/ml} \pm 12,4316$ i $5,232 \text{ pg/ml} \pm 10,9594$, $p=0,000510$) Średnie stężenia VCAM-1 i ICAM-1 były również istotnie większe w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej: odpowiednio VCAM-1: $1102,433 \text{ ng/ml} \pm 767,263$ vs $767,263 \text{ ng/ml} \pm 182,0430$, $p=0,000777$ i ICAM-1: $293,067 \text{ ng/ml} \pm 115,1759$ vs $228,211 \text{ ng/ml} \pm 53,6776$, $p=0,040606$.

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 6.16

Tabela 6.16. Zestawienie stężeń IL-6, TNF alfa, VCAM -1 i ICAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego i u osób zdrowych.

		IL-6 pg/ml	TNF-alfa pg/ml	VCAM-1 ng/ml	ICAM-1 ng/ml
Grupa badana N=60	Średnia	18,753	9,157	1102,433	293,067
	Mediana	12,350	7,100	1004,000	271,500
	Minimum	0,0000	0,0000	582,0000	120,0000
	Maksimum	140,600	95,200	3280,000	677,000
	Kwartyl. Rozstęp	19,3500	8,4000	470,5000	147,5000
	Odch.std	22,2933	12,4316	479,7654	115,1759
Kontrola N=19	Średnia	0,316	5,232	767,263	228,211
	Mediana	0,000	2,400	700,000	228,000
	Minimum	0,0000	0,0000	436,0000	91,0000
	Maksimum	3,300	49,000	1120,000	315,000
	Kwartyl. Rozstęp	0,0000	3,3000	260,0000	56,0000
	Odch.std	0,9512	10,9594	182,0430	53,6776
p	0,000000**	0,000510**	0,000777**	0,040606**	

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.3.1. Analiza stężeń IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy krwi chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji nowotworu.

Przeprowadzone badania nie wykazały różnic stężeń IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy chorych na raka przełyku w porównaniu z rakiem żołądka. Wartości znalezionych stężeń zestawiono w tabeli 6.17

Tabela 6.17: IL-6, TNF alfa VCAM1, ICAM 1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego, zależnie od lokalizacji nowotworu.

Lokalizacja		IL-6 pg/ml	TNF-alfa pg/ml	VCAM-1 ng/ml	ICAM-1 ng/ml
Przełyk N=44	Średnia	19,505	9,745	1063,682	295,591
	Mediana	12,3500	7,1000	987,0000	285,5000
	Minimum	0,0000	0,0000	600,0000	120,0000
	Maksimum	140,600	95,200	3280,000	677,000
	Kwartyl. Rozstęp	17,9000	8,4500	325,5000	140,0000
	Odch.std	24,1939	14,2271	468,7226	109,2557
Żołądek N=16	Średnia	16,688	7,538	1209,000	286,125
	Mediana	11,050	5,950	1089,000	231,000
	Minimum	1,2000	2,4000	582,0000	137,0000
	Maksimum	50,400	18,100	1940,000	571,000
	Kwartyl. Rozstęp	27,800	7,050	1076,000	148,000
	Odch.std	16,4509	4,8811	508,9466	133,7485
p		0,547317**	0,808481**	0,389300**	0,467130**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.3.2. Ocena stężeń IL-6, TNF alfa, VCAM1-i ICAM-1 w surowicy pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego nowotworu .

Przeprowadzone badania nie wykazały różnic stężeń Il-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy chorych na gruczolakoraka w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym. Wartości znalezionych stężeń zestawiono w tabeli 6.18.

Tabela 6.18. IL-6, TNF alfa VCAM-1, ICAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego zależnie od typu histopatologicznego nowotworu

Rozpoznanie histopatologiczne		IL-6 pg/ml	TNF-alfa pg/ml	VCAM-1 ng/ml	ICAM-1 ng/ml
Gruczolakorak N=27	Średnia	14,796	8,358	1166,667	281,417
	Mediana	9,900	6,650	1070,000	243,500
	Minimum	0,0000	2,4000	582,0000	120,0000
	Maksimum	50,400	18,100	1940,000	571,000
	Kwartyl. Rozstęp	18,4500	8,5500	739,0000	178,0000
	Odch.std	14,1698	5,1202	450,8094	125,9706
Rak płaskonabłonkowy N=33	Średnia	21,464	10,194	1071,758	303,061
	Mediana	14,5000	7,1000	974,0000	290,0000
	Minimum	0,9000	0,0000	600,0000	147,0000
	Maksimum	140,600	95,200	3280,000	677,000
	Kwartyl. Rozstęp	19,7000	8,4000	315,0000	124,0000
	Odch.std	26,5450	16,1304	520,1577	112,9026
p		0,348535**	0,752631**	0,324171**	0,356908**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.3.3. Ocena stężeń IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego świeżo rozpoznanych w porównaniu do grupy wcześniej leczonej.

Przeprowadzona analiza stężeń Il-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych nie wykazała istotnych różnic stężeń analizowanych cytokin. Wartości znalezionych stężeń zestawiono w tabeli 6.19.

Tabela 6.19. Porównanie stężeń IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych

		IL-6 pg/ml	TNF-alfa pg/ml	VCAM-1 ng/ml	ICAM-1 ng/ml
Świeże rozpoznanie N=23	Średnia	16,283	10,096	1044,696	287,130
	Mediana	7,800	7,000	974,000	229,000
	Minimum	0,9000	0,0000	600,0000	147,0000
	Maksimum	54,600	95,200	1924,000	571,000
	Kwartyl. Rozstęp	20,9000	7,1000	564,0000	145,0000
	Odch.std	17,881	19,304	399,541	120,600
Wcześniej leczeni N=37	Średnia	20,289	8,573	1138,324	296,757
	Mediana	14,500	7,100	1010,000	281,000
	Minimum	0,0000	1,9000	582,0000	120,0000
	Maksimum	140,60	19,50	3280,00	677,00
	Kwartyl. Rozstęp	17,6000	6,7000	400,0000	145,0000
	Odch.std	24,755	4,964	525,570	113,208
p		0,407318**	0,102167**	0,503508**	0,528060**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

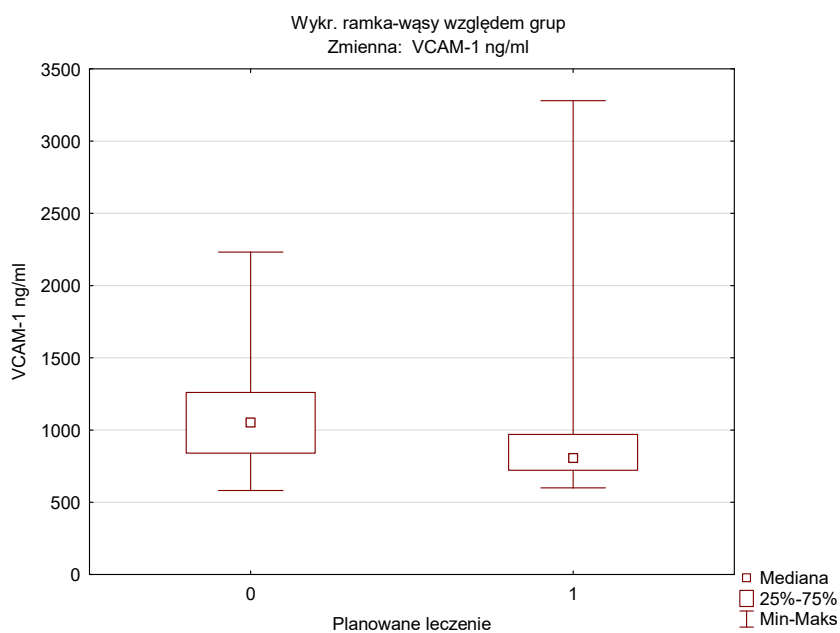
6.3.4. Ocena stężeń IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna)

Stężenie IL-6, TNF alfa i ICAM-1 w surowicy chorych zakwalifikowanych do radykalnej operacji i pacjentów nie kwalifikujących się do takiego zabiegu było podobne. Natomiast stężenie VCAM-1 w grupie chorych poddanych radykalnej resekcji było istotnie mniejsze w porównaniu do pozostałych pacjentów i wynosiło odpowiednio 1042,000 ng/ml \pm 705,2669 vs 1120,826 ng/ml \pm 395,7385, $p = 0,042622$. Dokładne dane pokazano w tabeli 6.20 i na wykresie 6.14

Tabela 6.20. Stężenie Il-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od kwalifikacji do typu terapii

Rodzaj leczenia		IL-6 pg/ml	TNF-alfa pg/ml	VCAM-1 ng/ml	ICAM-1 ng/ml
Nieradykalne N=46	Średnia	19,893	9,928	1120,826	286,696
	Mediana	14,100	7,100	1052,000	273,000
	Minimum	0,0000	0,0000	582,0000	120,0000
	Maksimum	140,600	95,200	2232,000	571,000
	Kwartyl. Rozstęp	19,9000	6,6000	420,0000	139,0000
	Odch.std	23,8747	13,6896	395,7385	104,5857
Radykalne N=14	Średnia	15,007	6,621	1042,000	314,000
	Mediana	7,5000	3,0000	806,0000	271,5000
	Minimum	0,9000	0,0000	600,0000	147,0000
	Maksimum	52,500	19,500	3280,000	677,000
	Kwartyl. Rozstęp	20,0000	9,6000	248,0000	223,0000
	Odch.std	16,2102	6,6076	705,2669	147,3990
p		0,421414**	0,113713**	0,042622**	0,713597**

* - test t-Studenta; ** - test UMW



Wykres 6.14: Średnie stężenie VCAM-1 w surowicy chorych zakwalifikowanych do radykalnej terapii (1) i pozostałych (0). $p = 0,04262$

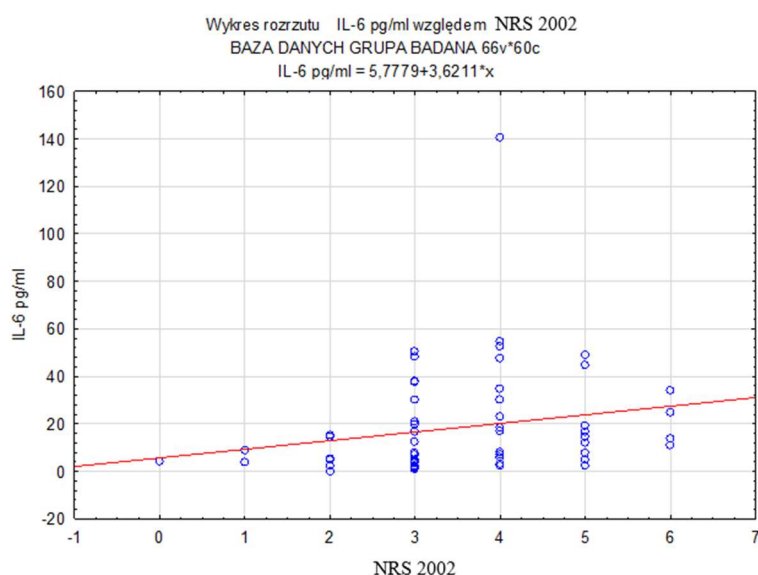
6.3.5. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 a stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale i wskaźniki: NRS-2002, SGA, NRI i INI u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.

W badanej przez mnie grupie znaleziono istotne korelacje pomiędzy stężeniem IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002, SGA oraz NRI i INI. Na uwagę zasługuje fakt, że badane cytokiny wykazywały największą korelację ze wskaźnikami niedożywienia NRI i INI.

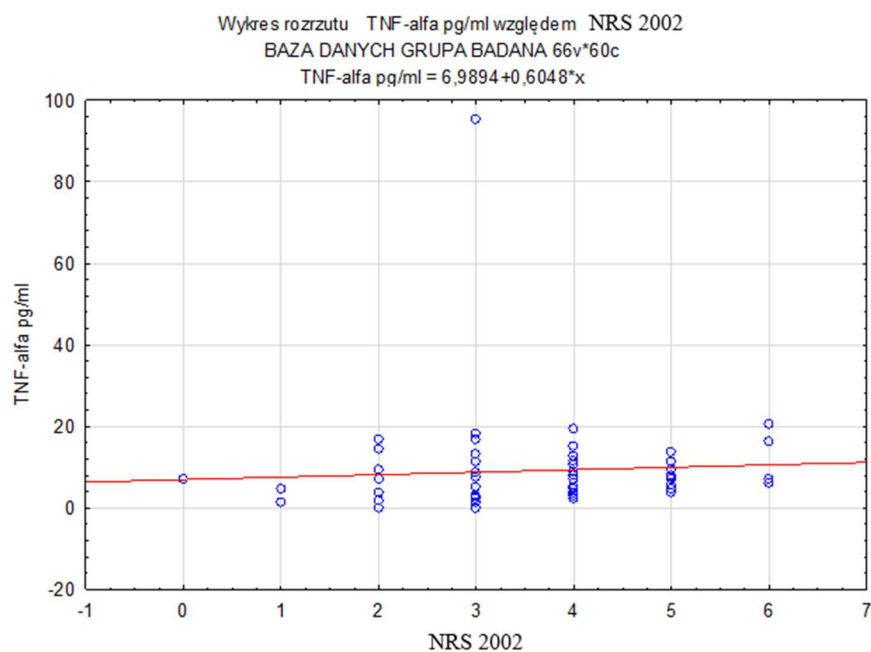
Korelacje wybranych cytokin ze stanem odżywienia u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego przedstawiono w tabeli 6.21 i na wykresach 6.15 – 6.26.

Tabela 6.21. Korelacje IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 ze stanem odżywienia u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego

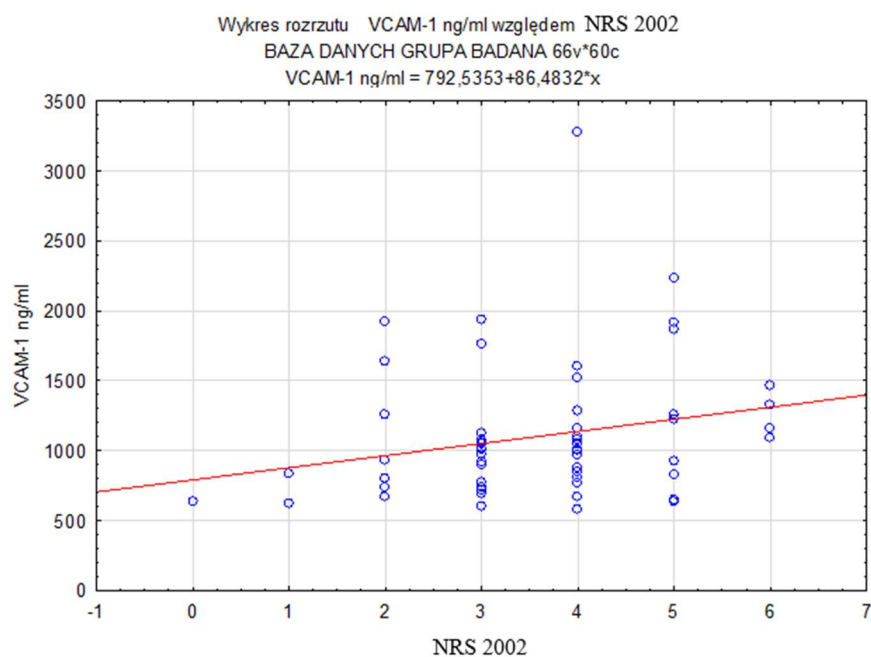
Zmienna	NRS 2002	SGA	NRI	INI
IL-6 pg/ml	R=0,314908 p=0,014260	R=0,439540 p=0,000442	R=-0,567426 p=0,000002	R=-0,657119 p=0,000000
TNF-alfa pg/ml	R=0,301155 p=0,019375	R=0,257255 p=0,047221	R=-0,516437 p=0,000024	R=-0,330881 p=0,009815
VCAM-1 ng/ml	R=0,287267 p=0,026048	R=0,276433 p=0,032513	R=-0,519312 p=0,000021	R=-0,419951 p=0,000837
ICAM-1 ng/ml	R=-0,035224 p=0,789326	R=0,080625 p=0,540286	R=-0,119790 p=0,361949	R=-0,137353 p=0,295320



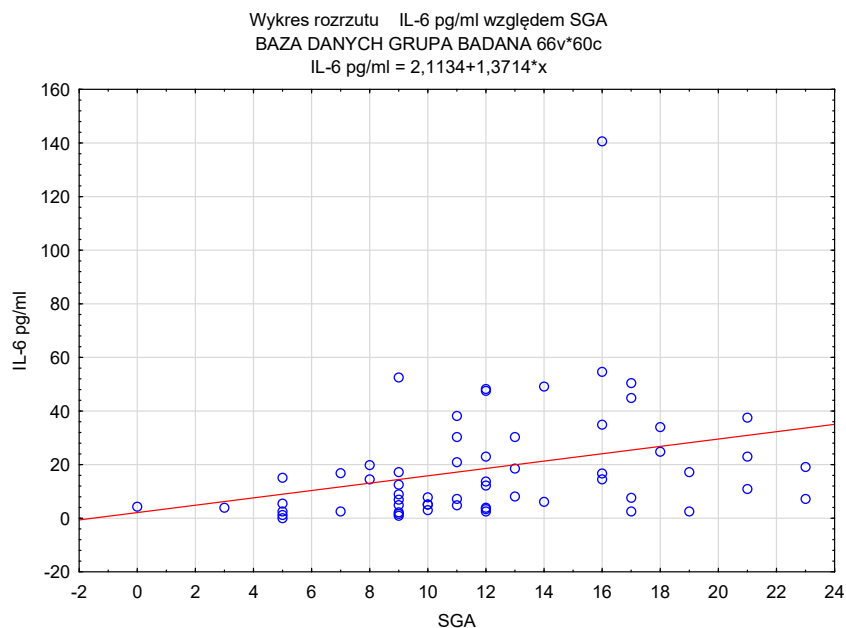
Wykres 6.15. Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRS 2002 a stężeniem IL-6 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego (R=0,314908 p=0,014260)



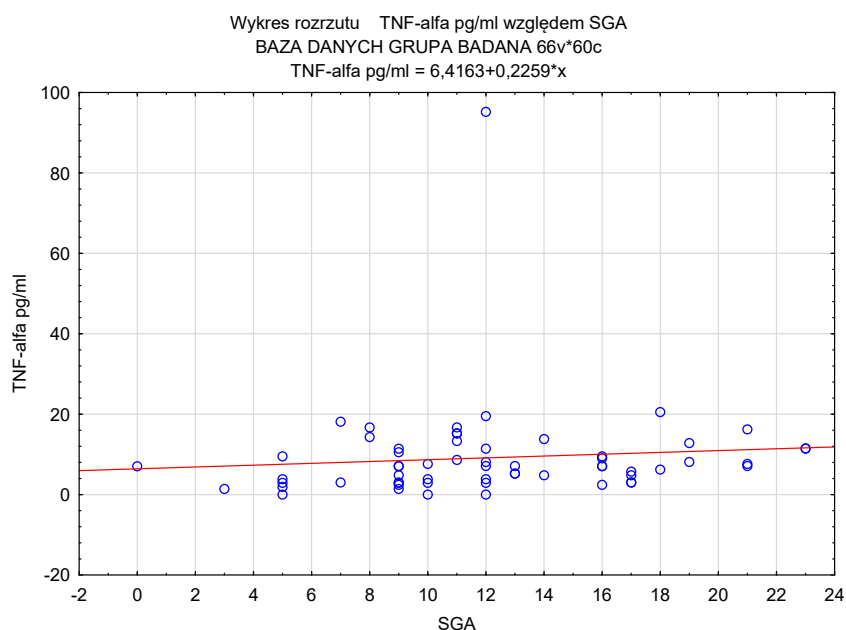
Wykres 6.16. Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRS 2002 a stężeniem TNF alfa w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ($R=0,301155$, $p=0,01937$).



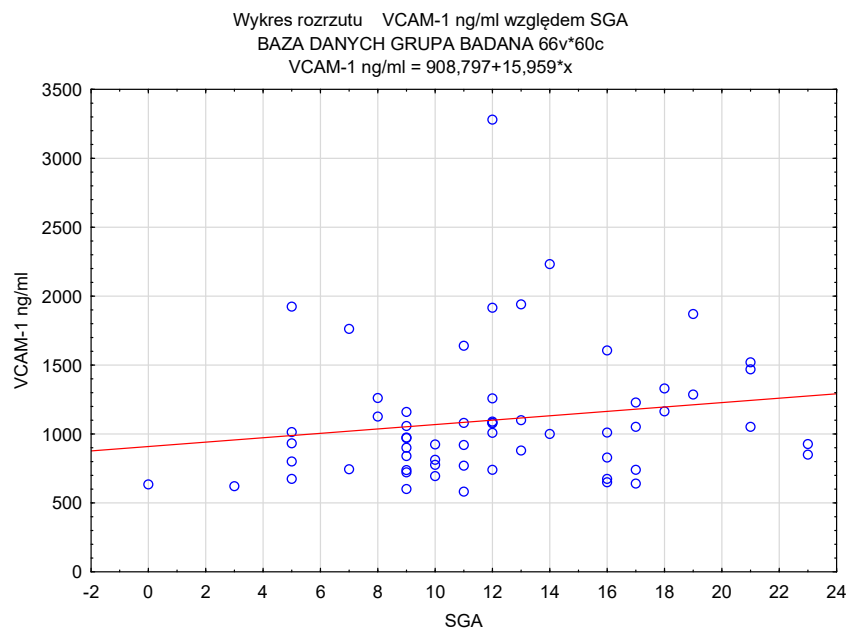
Wykres 6.17. Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRS 2002 a stężeniem VCAM-1w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ($R=0,301155$, $p=0,019375$).



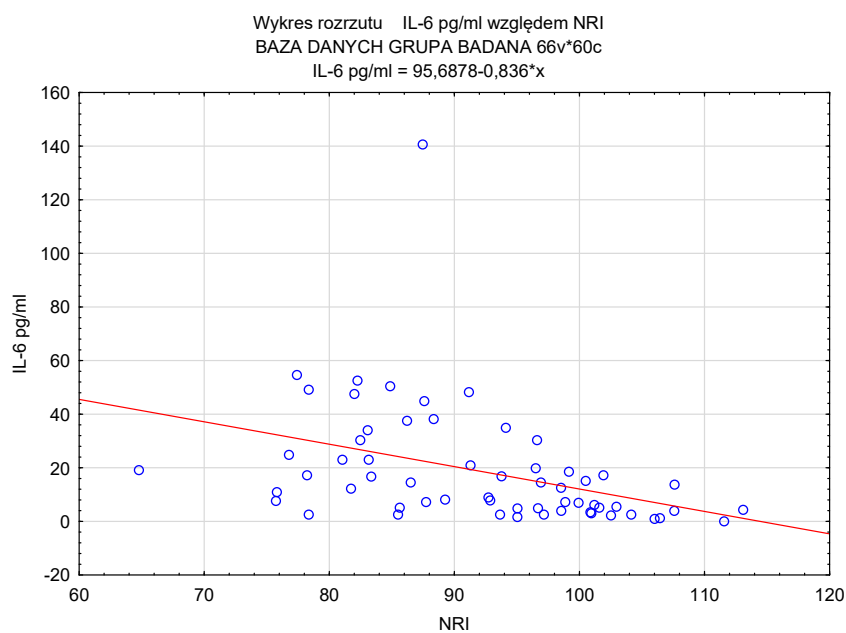
Wykres 6.18. Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRS 2002 a stężeniem TNF alfa w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ($R=0,439540$ $p=0,000442$)



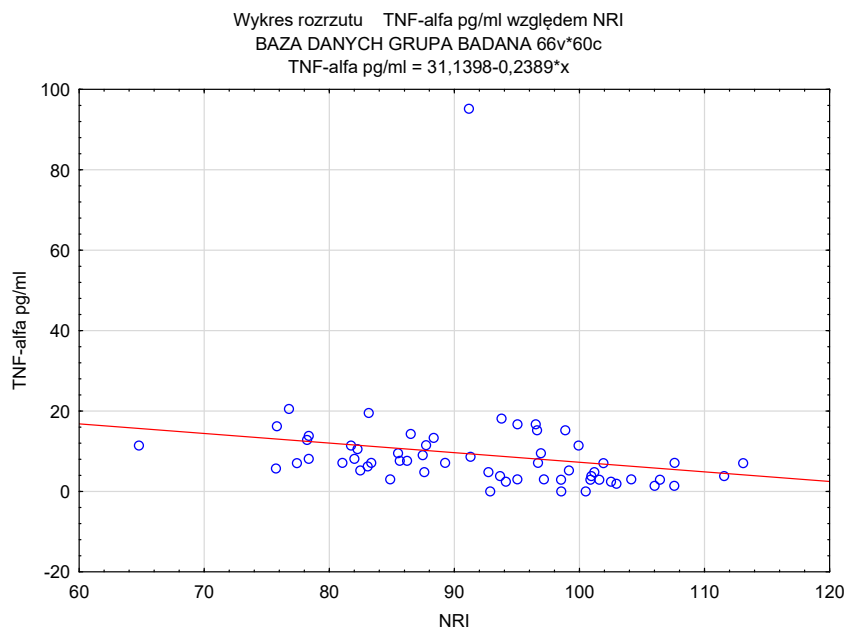
Wykres 6.19. Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali SGA a stężeniem TNF alfa w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ($R=0,257255$ $p=0,047221$)



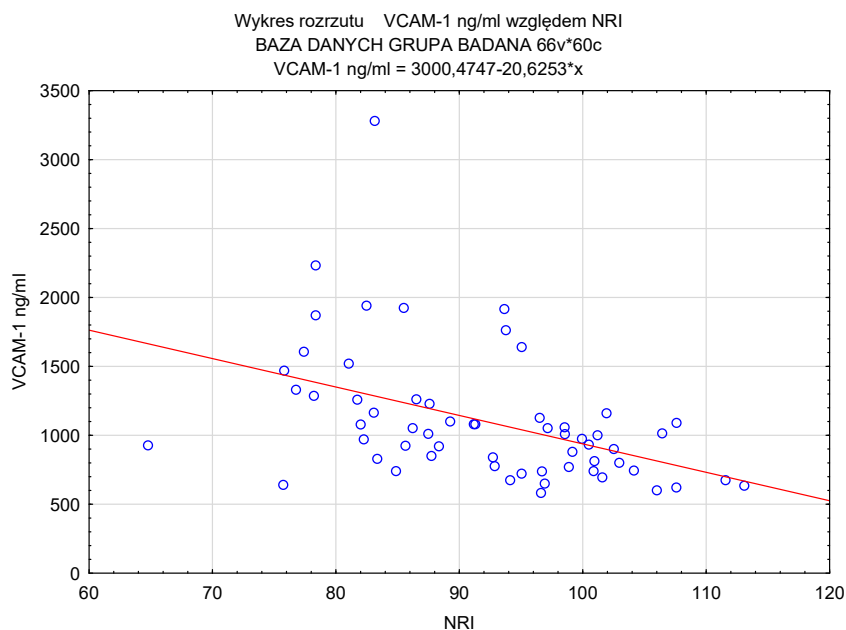
Wykres 6.20. Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali SGA a stężeniem VCAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ($R=0,276433$ $p=0,03251$)



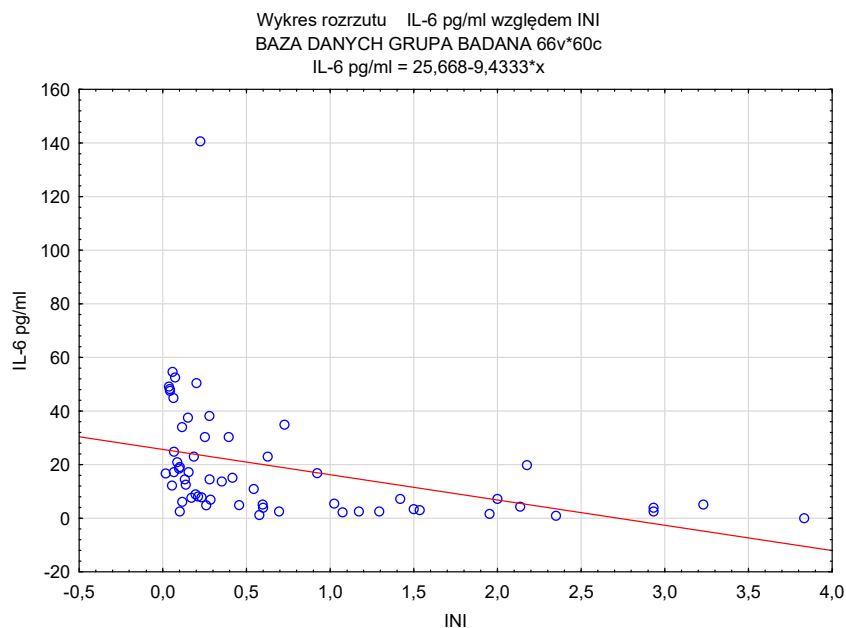
Wykres 6.21. Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia wg NRI a stężeniem IL-6 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ($R=-0,567426$ $p=0,000002$)



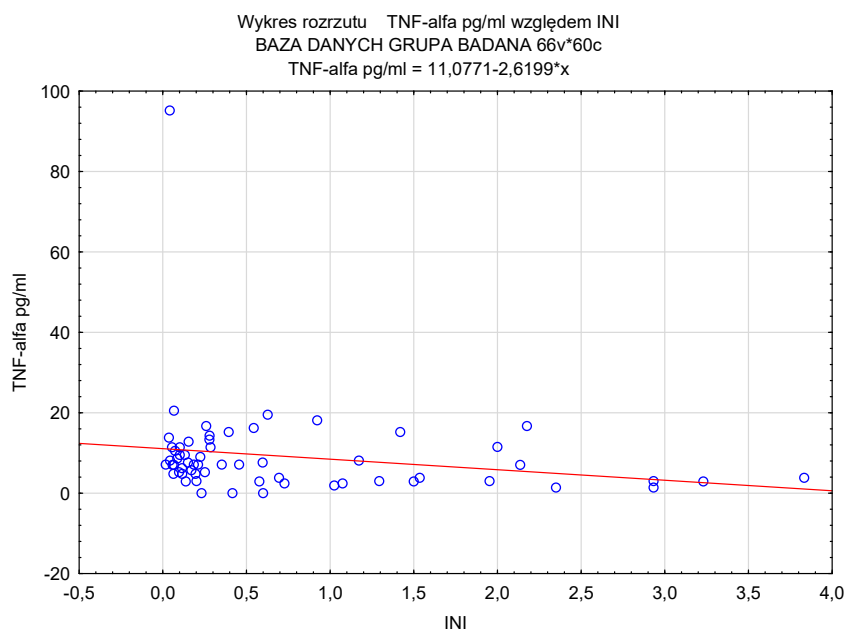
Wykres 6.22. Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia wg NRI a stężeniem TNF alfa w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ($R=-0,516437$ $p=0,000024$)



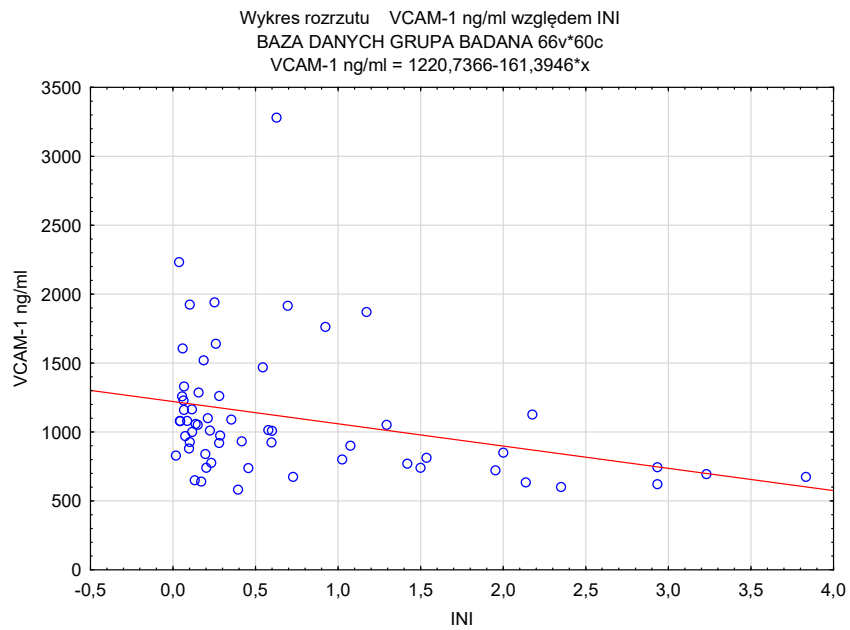
Wykres 6.23. Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia wg NRI a stężeniem VCAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ($R=-0,519312$ $p=0,000021$)



Wykres 6.24. Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia wg INI a stężeniem IL-6 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego
 ($R=-0,657119$ $p=0,000000$)



Wykres 6.25. Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia wg INI a stężeniem TNF alfa w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego
 ($R=-0,330881$ $p=0,009815$)



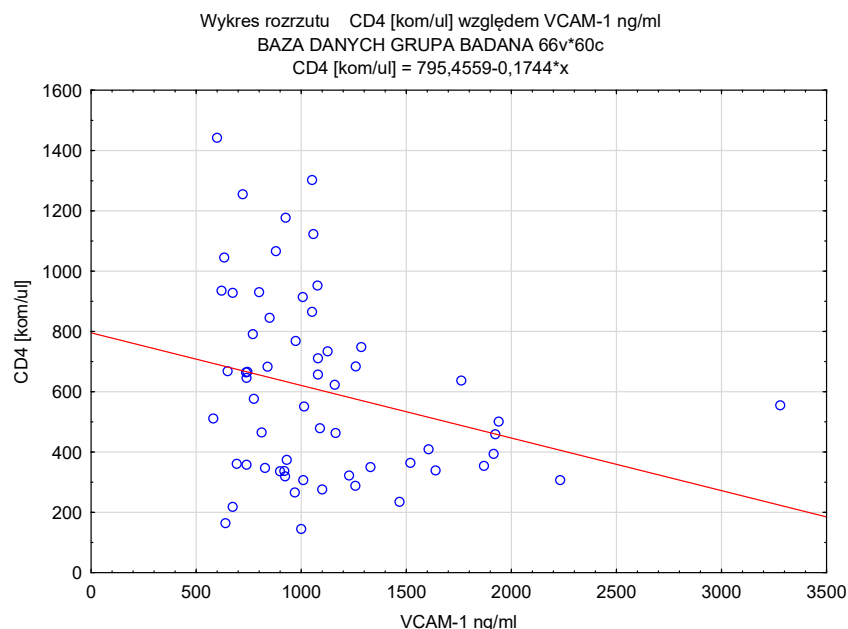
Wykres 6.26. Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia wg INI a stężeniem VCAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ($R=-0,419951$ $p=0,000837$)

6.3.6. Analiza korelacji pomiędzy wybranymi cytokinami a populacją limfocytów T CD4+, CD8+ i CD3+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy populacją limfocytów CD4+ a stężeniem VCAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ($R=-0,270149$ $p=0,036840$). Znalezione wartości dla korelacji pomiędzy limfocytami T a cytokinami zestawiono w tabeli 6.22, a korelację pomiędzy CD4+ a VCAM-1 pokazano na wykresie 6.27.

Tabela 6.22. Korelacje pomiędzy IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 a populacją limf. T CD4+, CD8+ i CD3+

Zmienna	CD4+ [kom/ul]	CD8+ [kom/ul]	CD3+ [kom/ul]	CD4/CD8
IL-6 pg/ml	R=-0,133978 p=0,307458	R=0,000056 p=0,999664	R=-0,056260 p=0,669410	R=-0,103734 p=0,430257
TNF-alfa pg/ml	R=-0,172630 p=0,187174	R=0,034794 p=0,791842	R=-0,056431 p=0,668463	R=-0,158833 p=0,225456
VCAM-1 ng/ml	R=-0,270149 p=0,036840	R=-0,113777 p=0,386715	R=-0,193845 p=0,137796	R=-0,114677 p=0,382945
ICAM-1 ng/ml	R=-0,070636 p=0,591750	R=0,102092 p=0,437631	R=0,036304 p=0,783019	R=-0,154162 p=0,239569



Wykres 6.27. Ujemna korelacja pomiędzy populacją limfocytów CD4+ a stężeniem VCAM-1 w surowicy u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. ($R=-0,270149$ $p=0,036840$)

6.4. Analiza wybranych immunoglobulin u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego i dysfagią nowotworową.

Stężenie IgA było istotnie większe w grupie chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu ze zdrowymi i wynosiło odpowiednio $3,435 \text{ g/l} \pm 0,6510$ vs $2,709 \text{ g/l} \pm 1,4654$, $p = 0,027141$. Natomiast stężenie IgG i IgM w surowicy chorych nie różniło się istotnie w porównaniu do osób zdrowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 6.23.

Tabela 6.23. Stężenie immunoglobulin w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego i u osób zdrowych

		IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l
Grupa badana N=60	Średnia	10,925	3,435	1,136
	Mediana	10,440	3,090	1,020
	Minimum	3,8700	0,8100	0,2840
	Maksimum	27,700	10,700	3,620
	Kwartyl. Rozstęp	5,7200	1,9600	0,8850
	Odch.std	4,1874	1,7195	0,6510
Grupa kontrolna N=19	Średnia	10,536	2,709	1,246
	Mediana	10,700	2,400	1,210
	Minimum	6,2900	0,8100	0,3400
	Maksimum	12,600	7,160	2,620
	Kwartyl. Rozstęp	1,7600	0,9900	0,9310
	Odch.std	1,5091	1,4654	0,6152
p		0,775496**	0,027141**	0,389475**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6. 4.1. Analiza stężeń IgG, IgA, IgM w surowicy krwi chorych na raka górnego odcinka pp w zależności od lokalizacji nowotworu.

Średnie stężenie IgG w surowicy chorych na raka przełyku było istotnie większe w porównaniu do stężenia IgG w grupie chorych na raka żołądka i wynosiło odpowiednio $12,02209 \text{ g/l} \pm 4,118766$ vs $7,976875 \text{ g/l} \pm 2,753041$, $p = 0,000202$. Pacjenci z rakiem przełyku mieli również większe stężenie IgA w porównaniu do chorych na raka żołądka, odpowiednio: $3,75357 \text{ g/l} \pm 1,875199$ i $2,597500 \text{ g/l} \pm 0,768856$, $p = 0,025958$. Znalezione wartości zestawiono w tabeli 6.24.

Tabela 6.24. Średnie stężenie IgG, IgA, IgM w zależności od lokalizacji nowotworu u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego

Lokalizacja		IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l
Przelyk N=44	Średnia	12,02209	3,75357	1,19919
	Mediana	10,80000	3,35500	1,13000
	Minimum	6,910000	1,260000	0,284000
	Maksimum	27,70000	10,70000	3,62000
	Kwartyl. Rozstęp	5,180000	2,100000	0,895000
	Odch.std	4,118766	1,875199	0,710728
Żołądek N=16	Średnia	7,976875	2,597500	0,965813
	Mediana	7,075000	2,900000	0,898000
	Minimum	3,870000	0,810000	0,406000
	Maksimum	13,20000	3,49000	1,67000
	Kwartyl. Rozstęp	4,070000	0,910000	0,731500
	Odch.std	2,753041	0,768856	0,426683
p		0,000202**	0,025958**	0,384551**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.4.2. Ocena stężeń IgG, IgA, IgM w surowicy krwi u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego nowotworu

Średnie stężenie IgG i IgM w surowicy chorych na gruczolakoraka było istotnie mniejsze w porównaniu do wartości odnotowanych u chorych na raka płaskonabłonkowego i wynosiło odpowiednio $9,736667 \text{ g/l} \pm 4,961129$ vs $12,01156 \text{ g/l} \pm 3,416517$, $p = 0,006790$ i $0,932667 \text{ g/l} \pm 0,422507$ vs $1,33778 \text{ g/l} \pm 0,746537$, $p = 0,049768$

Szczegółowe wartości zestawiono w tabeli 6.25.

Tabela 6.25. Średnie stężenie IgG, IgA, IgM w zależności od typu histopatologicznego u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego

Rozpoznanie histopatologiczne		IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l
Gruczolakorak N=27	Średnia	9,736667	3,170435	0,932667
	Mediana	7,655000	3,010000	0,833000
	Minimum	3,870000	0,810000	0,406000
	Maksimum	27,70000	8,52000	1,67000
	Kwartyl. Rozstęp	4,825000	0,960000	0,731500
	Odch.std	4,961129	1,568576	0,422507
Rak płaskonabłonkowy N=33	Średnia	12,01156	3,64563	1,33778
	Mediana	10,80000	3,34500	1,24500
	Minimum	6,910000	1,260000	0,284000
	Maksimum	20,20000	10,70000	3,62000
	Kwartyl. Rozstęp	4,825000	2,040000	0,865000
	Odch.std	3,416517	1,876787	0,746537
p		0,006790**	0,403104**	0,049768**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.4.3. Ocena stężeń IgG, IgA, IgM u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych

Średnie stężenie IgG w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego było istotnie większe w grupie pacjentów ze świeżym rozpoznaniem, w porównaniu do chorych wcześniej leczonych i wynosiło odpowiednio $12,526 \text{ g/l} \pm 4,829$ vs $9,903 \text{ g/l} \pm 3,411$. ($p = 0,030750$) Dokładne dane przedstawiono w tabeli 6.26.

Tabela 6.26. Porównanie stężeń IgG, IgA, IgM w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych

		IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l
Świeże zachorowanie N=23	Średnia	12,526	3,198	1,106
	Mediana	12,200	3,010	0,910
	Minimum	5,9000	1,4400	0,3160
	Maksimum	27,700	6,700	2,440
	Kwartyl. Rozstęp	5,0100	1,4900	0,9050
	Odch.std	4,829	1,395	0,583
	Wcześniej leczeni N=37	Średnia	9,903	3,579
Mediana		9,865	3,150	1,055
Minimum		3,8700	0,8100	0,2840
Maksimum		20,00	10,70	3,62
Kwartyl. Rozstęp		4,1650	1,8500	0,7825
Odch.std		3,411	1,895	0,698
p		0,030750**	0,437030**	0,925705**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.4.4. Ocena stężeń IgG, IgA, IgM u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności wskazań do rodzaju terapii (radikalna vs nieradikalna

W analizowanej przeze mnie grupie chorych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi kwalifikującymi się do zabiegu radykalnego a pozostałymi pacjentami. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli 6.27.

Tabela 6.27. Średnie stężenie IgG, IgA, IgM u chorych zakwalifikowanych do radykalnego leczenia i pozostałych

Rodzaj leczenia		IgG	IgA	IgM
Nieradykalne	Średnia	10,97239	3,42600	1,07211
	Mediana	10,47000	3,10000	0,96900
	Minimum	3,870000	0,810000	0,284000
	Maksimum	27,70000	8,52000	2,44000
	Kwartyl. Rozstęp	5,880000	1,900000	0,880000
	Odch.std	4,423086	1,509231	0,537987
Radykalne	Średnia	10,75769	3,46462	1,36162
	Mediana	10,10000	2,86000	1,06000
	Minimum	6,310000	1,260000	0,420000
	Maksimum	20,00000	10,70000	3,62000
	Kwartyl. Rozstęp	1,580000	1,610000	0,894000
	Odch.std	3,368623	2,385476	0,944623
p	0,963534**	0,496137**	0,528085**	

* - test t-Studenta; ** - test UMW

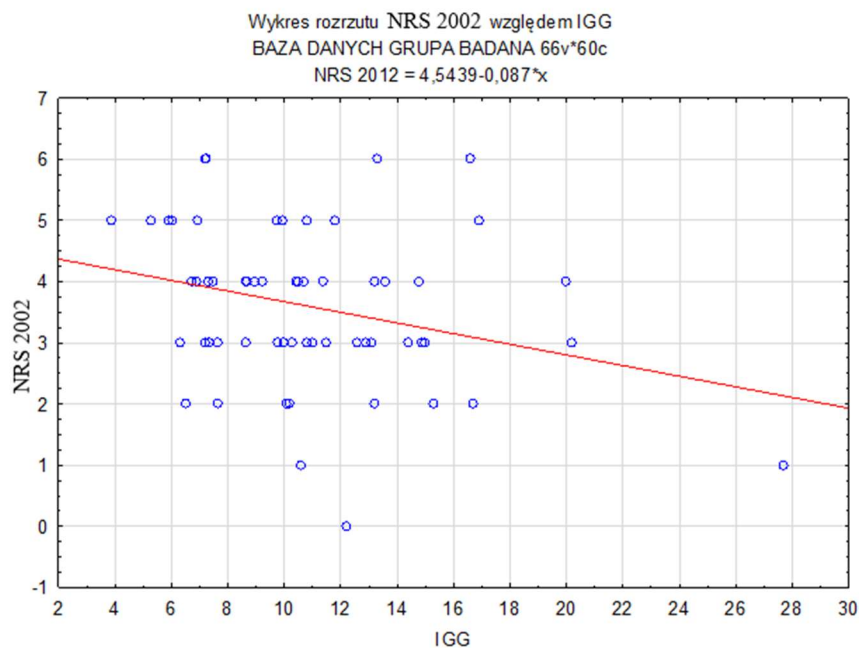
6.4.5. Analiza korelacji pomiędzy IgG, IgA, IgM a stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale i wskaźniki: NRS 2002, SGA, NRI i INI u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Analizując zależność pomiędzy stężeniem podstawowych immunoglobulin a stanem odżywienia ocenianego w oparciu o cztery podstawowe skale, znaleziono dwie istotne korelacje pomiędzy: IgG i stanem odżywienia w skali NRS 2002 $R=-0,262741$, $p=0,044384$ oraz IgA i stanem odżywienia w skali SGA $R=0,262679$, $p=0,046361$.

Dokładne dane dotyczące analizowanych korelacji zestawiono w tabeli 6.28, oraz pokazano na wykresach 6.28 i 6.29.

Tabela 6.28. Zestawienie korelacji pomiędzy wartościami podstawowych immunoglobulin a stanem odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ocenianym wg NRS 2002, SGA, NRI, INI.

Zmienna	NRS 2002	SGA	NRI	INI
IgG g/l	$R=-0,262741$ $p=0,044384$	$R=-0,123728$ $p=0,350492$	$R=0,032527$ $p=0,806796$	$R=-0,081318$ $p=0,540361$
IgA g/l	$R=0,152831$ $p=0,252071$	$R=0,262679$ $p=0,046361$	$R=-0,145694$ $p=0,275161$	$R=-0,126700$ $p=0,343263$
IgM g/l	$R=-0,064321$ $p=0,628392$	$R=0,070954$ $p=0,593325$	$R=0,019084$ $p=0,885922$	$R=0,059694$ $p=0,653352$



Wykres 6.28. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem IgG a stanem odżywienia wg NRS 2002, u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. $R=-0,262741$ $p=0,044384$



Wykres 6.29. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem IgA, a stanem odżywienia wg skali SGA, u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. $R=0,262679$ $p=0,046361$

6.5. Analiza wybranych parametrów morfologicznych oraz zaburzeń metabolicznych u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego

6.5.1. Morfologia krwi chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego

Średnie stężenie hemoglobiny, liczba erytrocytów i wartość hematokrytu u chorych na raka górnego odcinka pp były istotnie mniejsze w porównaniu do wartości w grupie osób zdrowych, odpowiednio: hemoglobina 12,301g/dL \pm 2,3098 vs 14,361 g/dL \pm 1,3417 $p = 0,000030$, liczba erytrocytów 4,233 10^6 /uL \pm 0,9584 vs 4,674 10^6 /uL \pm 0,4121 $p = 0,000665$, hematokryt 36,069 % \pm 7,0962 vs 41,822 % \pm 3,3279 $p = 0,000019$. Liczba leukocytów była istotnie większa w grupie badanej w porównaniu do kontroli i wynosiła odpowiednio 8,441 \pm 2,6349 vs 6,815556 \pm 3,112185 $p = 0,030856$. Dokładne dane przedstawiono w tabeli 6.29. Średnie stężenie hemoglobiny u chorych na raka przełyku wynosiło 12,4193 g/dL \pm 2,4120 i nie różniło się istotnie od wartości znalezionych w raku żołądka Hb = 11,975 g/dL \pm 2,038, $p = 0,235286$. Średnie stężenie Hb u chorych, u których rozpoznano gruczolakoraka wynosiło 12,0833 g/dL \pm 2,358 i nie różniło się istotnie w porównaniu z chorymi z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego: Hb = 12,5258 g/dL \pm 2,0734, $p = 0,88087$ Podobnie nie stwierdzono istotnych różnic liczby erytrocytów i wartością hematokrytu pomiędzy chorymi na raka przełyku i raka żołądka oraz pomiędzy podgrupą z rakiem płaskonabłonkowym a osobami z gruczolakorakiem.

Tabela 6.29. Morfologia krwi chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego i zdrowych

		HGB [g/dL]	RBC [10 ⁶ /uL]	HCT [%]	WBC [10 ³ /uL]	PLT [10 ³ /uL]
Grupa badana N=60	Średnia	12,301	4,233	36,069	8,441	298,5167
	Mediana	12,400	4,130	36,300	8,410	297,5000
	Minimum	6,1000	2,5400	9,6500	3,69000	103,0000
	Maksimum	17,800	9,650	53,600	15,120	549,0000
	Kwartyl. Rozstęp	2,1500	0,7400	6,5000	3,2350	109,0000
	Odch.std	2,3098	0,9584	7,0962	2,6349	95,10538
Grupa kontrolna N=19	Średnia	14,361	4,674	41,822	6,815556	251,2222
	Mediana	14,450	4,745	41,450	6,110000	264,5000
	Minimum	10,1000	3,4600	32,2000	3,230000	144,0000
	Maksimum	16,200	5,160	47,700	15,4000	346,0000
	Kwartyl. Rozstęp	1,6000	0,3600	3,1000	2,810000	107,0000
	Odch.std	1,3417	0,4121	3,3279	3,112185	107,0000
p		0,000030**	0,000665**	0,000019**	0,030856*	0,052502**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.5.1.1. Ocena morfologii krwi chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od strategii leczenia.

Przeprowadzone badania wykazały, że średnie stężenie hemoglobiny, liczba erytrocytów i wartość hematokrytu w grupie chorych ze świeżym rozpoznaniem były istotnie większe niż w grupie chorych wcześniej leczonych, odpowiednio: hemoglobina 13,078 g/dL \pm 2,504 vs 11,818 g/dL \pm 2,070, $p = 0,040117$, liczba erytrocytów 4,405 $10^6/uL \pm 0,614$ vs 4,125 $10^6/uL \pm 1,115$ $p = 0,007453$, wartość hematokrytu 38,6130% \pm 6,7807 vs 34,4878% \pm 6,9084, $p = 0,043162$.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli 6.30.

Tabela 6.30. Porównanie podstawowych parametrów morfologii krwi u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych

		HGB [g/dL]	RBC [$10^6/uL$]	HCT [%]	WBC [$10^3/uL$]	PLT [$10^3/uL$]
Świeże rozpoznanie N=23	Średnia	13,078	4,405	38,6130	8,963	304,3913
	Mediana	12,900	4,240	38,0000	8,680	287,0000
	Minimum	7,7000	2,6200	23,4000	4,8700	118,0000
	Maksimum	17,800	5,510	53,6000	14,110	549,0000
	Kwartyl. Rozstęp	2,7000	0,7400	9,6000	4,3600	111,0000
	Odch.std	2,504	0,614	6,7807	2,668	101,1263
Wcześniej leczeni N=37	Średnia	11,818	4,125	34,4878	8,116	286,8014
	Mediana	12,000	4,000	35,0000	7,910	298,0000
	Minimum	6,1000	2,5400	9,6500	3,6900	9,6500
	Maksimum	16,70	9,65	49,3000	15,12	523,0000
	Kwartyl. Rozstęp	2,2000	0,5600	6,4000	3,1400	115,0000
	Odch.std	2,070	1,115	6,9084	2,597	103,5690
p		0,040117**	0,007453**	0,043162**	0,228646*	0,521243**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

Średnie stężenie hemoglobiny w grupie chorych zakwalifikowanych do leczenia radykalnego i nieradykalnego wynosiło odpowiednio 12,5857 g/dL \pm 2,75398 vs 12,2141g/dL \pm 2,184 i nie różniło się istotnie, $p = 0,587952$. Nie znaleziono również istotnych różnic wartości hematokrytu, liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi pomiędzy chorymi zakwalifikowanymi do terapii radykalnej i nieradykalnej.

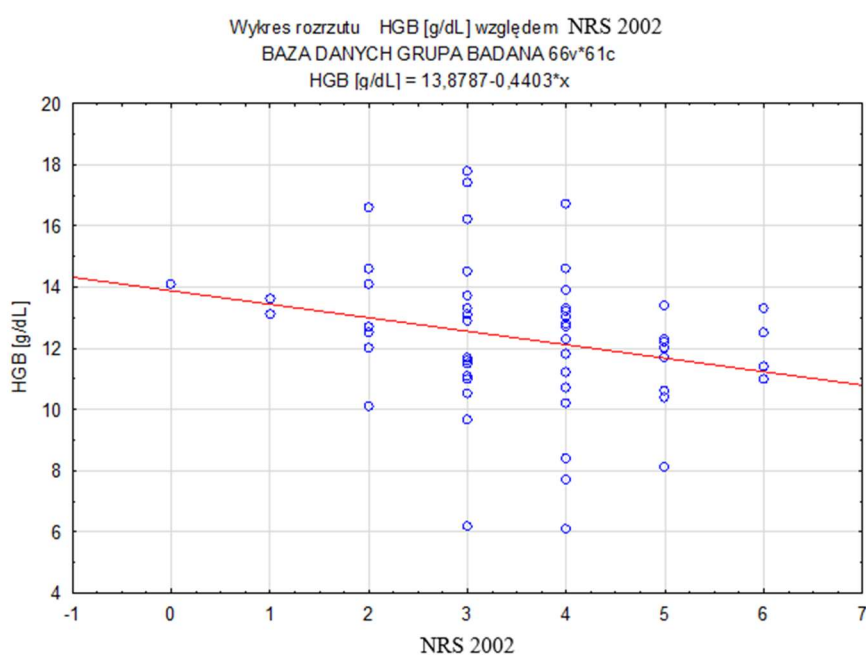
6.5.1.2. Badanie korelacji pomiędzy stężeniem hemoglobiny a stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale i wskaźniki: NRS 2002, SGA, NRI i INI u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Badania wykazały istotnie statystyczne korelacje pomiędzy stężeniem Hb a stanem odżywienia chorych ocenianym wg skali NRS 2002 oraz wg NRI, INI. Korelacja pomiędzy stężeniem Hb a stanem odżywienia w g skali SGA pozostawała na granicy istotności statystycznej.

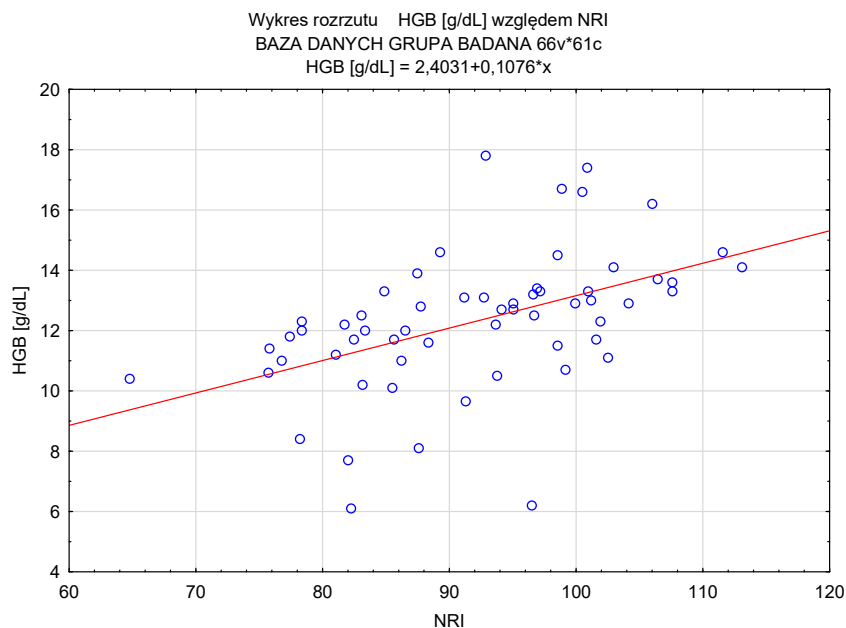
Uzyskane wyniki badań zamieszczono w tabeli 6.31 i wykresach 6.30-6.32.

Tabela 6.31. Korelacje pomiędzy stężeniem Hb a stopniem odżywienia wg głównych skal i wskaźników u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.

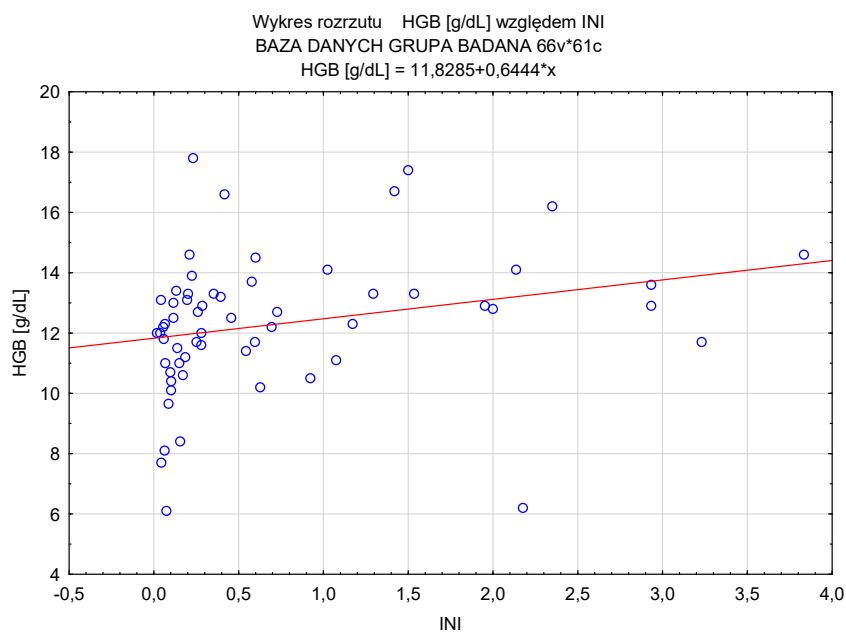
	NRS 2012	SGA	NRI	INI
HGB [g/dL]	R=-0,281907 p=0,029096	R=-0,250937 p=0,053122	R=0,586935 p=0,000001	R=0,424412 p=0,000726



Wykres 6.30. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem Hb a stanem odżywienia w skali NRS 2002 u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. $p=0,029096$ (test Spearmana)



Wykres 6.31. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem Hb a stanem odżywienia wg NRI u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. $p=0,000001$ (test Spearmana)



Wykres 6.32. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem Hb a stanem odżywienia wg INI u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. $p=0,000726$ (test Spearmana)

6.5.2. Analiza wybranych parametrów metabolicznych u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego

W badanej przeze mnie grupie chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego stężenie białka całkowitego, albuminy i transferryny było istotnie mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio: białko całkowite: 6,548 g/dl ± 0,7963 vs 7,021 g/dl ± 0,4674 **p = 0,016525**, albumina 3,828 g/dl ± 0,5175 vs 4,500 g/dl ± 0,4674, **p = 0,000001**, transferryna 2,101 g/l ± 1,1600 vs 2,666 g/l ± 0,3364 **p = 0,003775**. Szczegółowe wyniki badań wybranych parametrów metabolicznych w grupie badanej i kontrolnej zestawiono w tabeli 6.32

Tabela 6.32. Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego i u osób zdrowych

		Białko całk. [g/dl]	Albumina [g/dL]	Fibrynogen [g/l]	TRF (Transferryna) [g/l]	Cholesterol całkowity [mg/dl]	Trójglicerydy [mg/dl]
Grupa badana N=60	Średnia	6,548	3,828	4,7820	2,101	180,5833	110,9500
	Mediana	6,700	3,850	4,4900	2,185	173,5000	99,5000
	Minimum	4,6000	2,5000	2,64000	0,0000	77,00000	53,00000
	Maksimum	8,000	4,700	8,80	4,950	329,00	219,00
	Kwartył. Rozstęp	1,1000	0,7000	1,69500	1,1600	56,50000	50,00000
	Odch.std	0,7963	0,5175	1,393	0,9817	46,607	38,854
Kontrola N=19	Średnia	7,021	4,500	3,3889	2,666	224,6316	121,5789
	Mediana	7,000	4,500	3,1500	2,740	204,0000	87,0000
	Minimum	6,2000	3,9000	2,2500	2,0900	157,0000	17,0000
	Maksimum	7,800	5,000	5,3100	3,460	377,0000	481,0000
	Kwartył. Rozstęp	0,7000	0,4000	0,7000	0,4100	84,0000	74,0000
	Odch.std	0,4674	0,2906	0,8208	0,3364	65,4737	100,3119
p		0,016525*	0,000001*	0,000048**	0,003775**	0,007920**	0,432015**

* - test t-Studenta; ** - test UMW

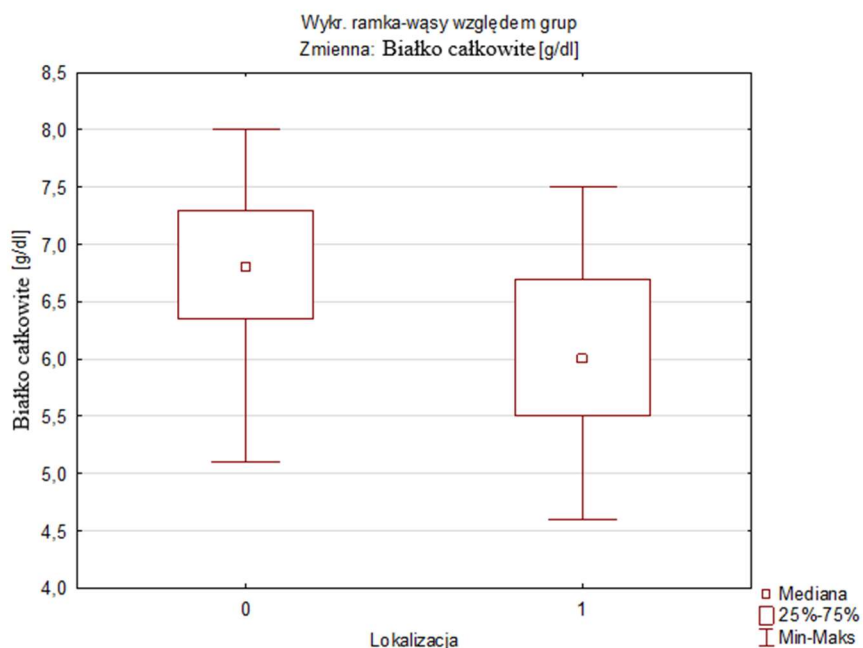
6.5.3. Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji nowotworu.

Przeprowadzone badania wykazały, że stężenie białka całkowitego w surowicy chorych na raka przełyku było istotnie większe w porównaniu z jego stężeniem u chorych na raka żołądka i wynosiło odpowiednio 6,7432 g/dl ± 0,6903 vs 6,013 g/dl ± 0,843, **p = 0,004728**. Wartości analizowanych parametrów zestawiono w tabeli 6.33. i wykresie 6.33.

Tabela 6.33. Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka przełyku i raka żołądka

Lokalizacja		Białko całk. [g/dl]	Albumina [g/dL]	Fibrynogen [g/l]	Cholesterol całkowity [mg/dl]	Trójglicerydy [mg/dl]	TRF (Transferyna) [g/l]
Przełyk N=44	Średnia	6,7432	3,8795	4,9209	181,5227	110,5682	1,9473
	Mediana	6,8000	3,9000	4,8350	173,5000	99,5000	2,1550
	Minimum	5,10000	2,80000	2,64000	77,00000	53,00000	0,00000
	Maksimum	8,000	4,700	8,800	329,000	219,000	3,140
	Kwartyl. Rozstęp	0,95000	0,70000	2,03500	56,50000	54,00000	0,95500
	Odch.std	0,6903	0,4954	1,5414	47,8226	39,9065	0,8784
Żołądek N=16	Średnia	6,013	3,688	4,400	178,000	112,000	2,522
	Mediana	6,0000	3,6500	4,3300	179,0000	99,5000	2,3350
	Minimum	4,6000	2,5000	3,2300	115,0000	74,0000	0,5400
	Maksimum	7,50	4,50	5,86	260,00	197,00	4,95
	Kwartyl. Rozstęp	1,2000	0,6000	0,9500	70,0000	34,5000	1,6100
	Odch.std	0,843	0,567	0,781	44,479	37,028	1,149
p		0,004728*	0,300**	0,4079**	0,8738**	0,75713**	0,173080**

* - test t-Studenta; ** - test UMW



Wykres 6.33. Średnie stężenie białka całkowitego u chorych na raka przełyku (0) i raka żołądka (1) $p=0,004728$ (test Spearmana)

6.5.4. Badanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego nowotworu.

Przeprowadzone badania nie wykazały istotnych różnic badanych parametrów metabolicznych pomiędzy chorymi na gruczolakoraka a raka płaskonabłonkowego. Znalezione wartości badanych parametrów zestawiono w tabeli 6.34.

Tabela 6.34. Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego

Typ hist- pat.		Białko całk. [g/dl]	Albumina [g/dL]	Fibrynogen [g/l]	Cholesterol całkowity [mg/dl]	Trójglicerydy [mg/dl]	TRF (Transferyna) [g/l]
Gruczolako Rak N=27	Średnia	6,7515	3,8909	4,9233	182,2424	110,2727	2,3700
	Mediana	6,8000	3,9000	4,8500	174,0000	100,0000	2,3350
	Minimum	5,40000	2,80000	2,68000	77,00000	53,00000	0,0000
	Maksimum	7,800	4,700	8,800	329,000	214,000	4,95
	Kwartyl. Rozstęp	1,00000	0,60000	1,89000	57,00000	48,00000	1,3700
	Odch.std	0,6379	0,4818	1,5076	51,3067	35,6986	1,113
Rak płaskonabłonkowy N=33	Średnia	6,3042	3,7417	4,5613	179,9167	110,3750	1,8739
	Mediana	6,3000	3,7000	4,3300	174,0000	99,5000	2,0300
	Minimum	4,6000	2,5000	2,6400	115,0000	65,0000	0,00000
	Maksimum	8,00	4,60	7,06	262,00	197,00	3,140
	Kwartyl. Rozstęp	1,2500	0,7000	1,3550	63,0000	49,0000	0,87000
	Odch.std	0,956	0,569	1,098	42,485	38,360	0,8721
p	0,056496*	0,352706**	0,476986**	0,865240**	0,916330**	0,111380**	

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.5.5. Analiza wybranych parametrów metabolicznych u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych

Przeprowadzone badania nie wykazały istotnych różnic badanych parametrów metabolicznych pomiędzy chorymi ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych. Znalezione wartości zestawiono w tabeli 6.35.

Tabela 6.35. Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych

Typ hist- pat.		Białko całk. [g/dl]	Albumina [g/dL]	Fibrynogen [g/l]	Cholesterol całkowity [mg/dl]	Trójglicerydy [mg/dl]	TRF (Transferyna) [g/l]
Świeże rozpoznanie N=23	Średnia	6,748	3,922	4,547	189,913	107,000	1,994
	Mediana	6,800	3,900	4,490	189,913	99,000	2,180
	Minimum	5,3000	2,8000	2,6800	169,213	66,0000	0,0000
	Maksimum	8,000	4,700	7,060	301,000	197,000	4,000
	Kwartyl. Rozstęp	1,0000	0,6000	1,9600	62,0000	39,0000	1,4200
	Odch.std	0,699	0,460	1,259	50,070	29,527	1,095
Wcześniej leczeni N=37	Średnia	6,424	3,770	4,928	174,784	113,405	2,166
	Mediana	6,500	3,700	4,490	168,000	102,000	2,200
	Minimum	4,6000	2,5000	2,6400	115,0000	53,0000	0,0000
	Maksimum	7,80	4,70	8,80	329,00	219,00	4,95
	Kwartyl. Rozstęp	1,2000	0,8000	1,7200	48,0000	219,00	0,8900
	Odch.std	0,836	0,548	1,468	44,021	43,877	0,914
p	0,127056*	0,27401*	0,403028*	0,140268**	0,951505**	0,523102	

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.5.6. Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna)

Badanie wybranych parametrów metabolicznych nie wykazało istotnych różnic pomiędzy chorymi zakwalifikowanymi do radykalnej operacji w porównaniu z pozostałymi osobami, u których przeprowadzono zabiegi nieradykalne.

Tabela 6.36. Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna)

Rodzaj leczenia		Białko całk. [g/dl]	Albumina [g/dL]	Fibrynogen [g/l]	TRF (Transferyna) [g/l]	Cholesterol całkowity [mg/dl]	Trójglicerydy [mg/dl]
Terapia nieradykalna N=46	Średnia	6,4761	3,8000	4,8400	2,0161	176,3696	105,0000
	Mediana	6,5500	3,8000	4,5800	2,0300	168,5000	98,0000
	Minimum	4,60000	2,50000	2,64000	0,00000	77,00000	53,00000
	Maksimum	8,00	4,70	8,80	4,00	301,00	197,00
	Kwartyl. Rozstęp	1,10000	0,70000	1,55000	1,26000	55,00000	37,00000
	Odch.std	0,827	0,533	1,330	0,962	44,666	32,821
Terapia radykalna N=14	Średnia	6,7857	3,9214	4,5914	2,3779	194,4286	130,5000
	Mediana	6,9000	4,0000	4,0100	2,3450	191,5000	132,0000
	Minimum	5,7000	3,2000	2,9700	0,0000	119,0000	66,0000
	Maksimum	7,8000	4,7000	7,7900	4,9500	329,0000	219,0000
	Kwartyl. Rozstęp	0,90000	0,70000	2,00000	0,48000	46,00000	63,00000
	Odch.std	0,65616	0,46769	1,62226	1,02999	51,80246	50,84932
p		0,205110*	0,52351**	0,340828**	0,205110**	0,195893**	0,115723

* - test t-Studenta; ** - test UMW

6.5.7. Analiza korelacji pomiędzy wybranymi parametrami metabolicznymi a stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale i wskaźniki: NRS 2002, SGA, NRI i INI u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Badanie korelacji wykazało, że stężenie białka całkowitego, albuminy i transferyny w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego istotnie korelowało ze stanem odżywienia ocenianym na podstawie zarówno NRS 2002, jak i SGA, NRI i INI.

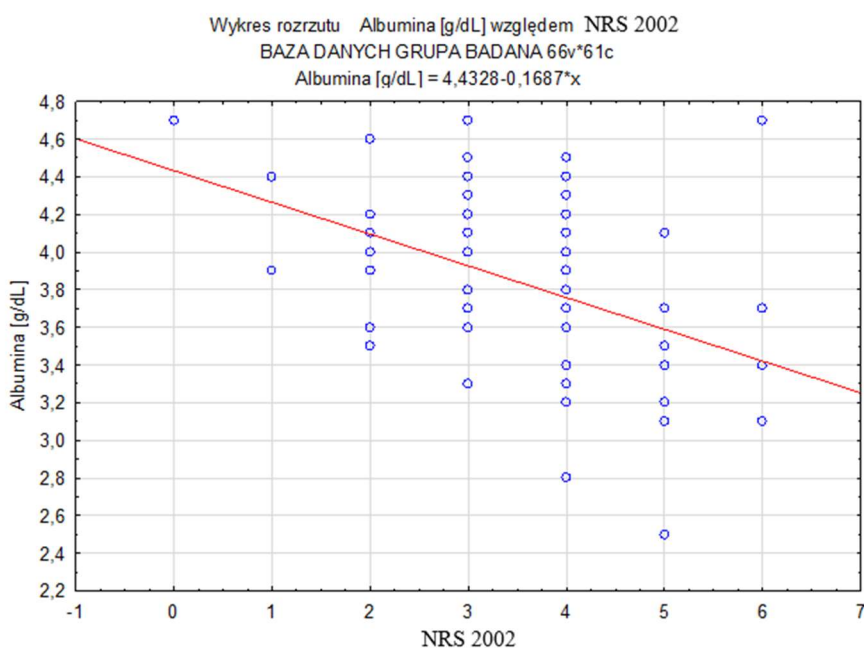
Wykazano ponadto, że stężenie fibrynogenu istotnie koreluje ze stanem odżywienia wg INI, na granicy istotności jest korelacja ze stanem odżywienia wg skali NRS 2002. Stężenie

cholesterolu całkowitego wykazuje istotną korelację ze stanem odżywienia wg NRS 2002, NRI i INI.

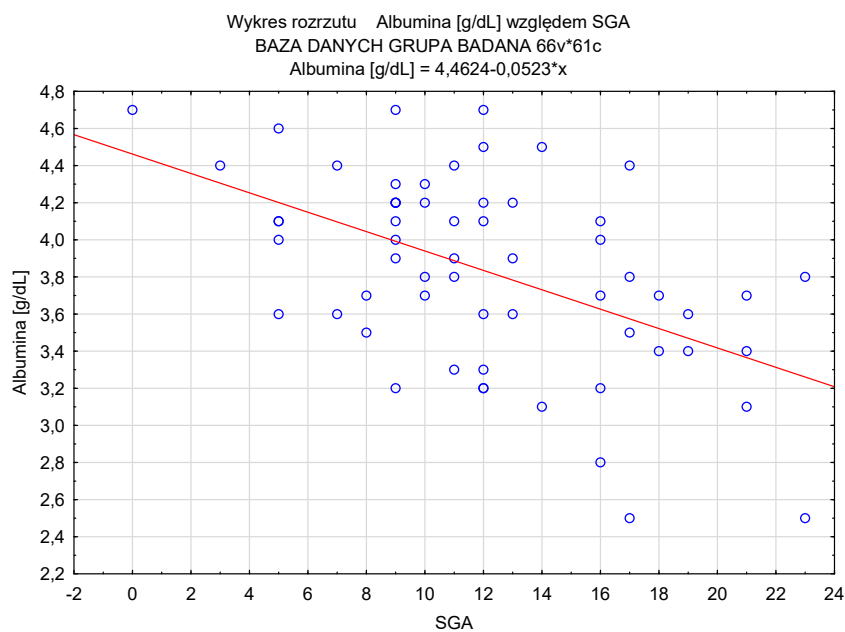
Znalezione korelacje przedstawiono w tabeli 6.37 i na wykresach 6.34 – 6.49.

Tabela 6.37. Korelacja pomiędzy wybranymi parametrami gospodarki białkowej i lipidowej a stanem odżywienia wg skali NRS 2002, SGA oraz NRI, INI u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego,

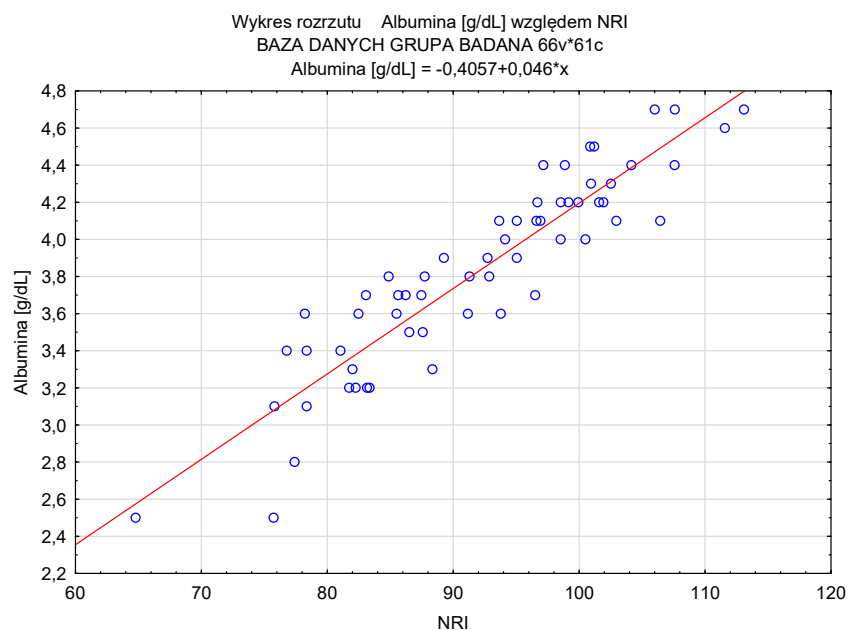
Zmienna	NRS 2012	SGA	NRI	INI
Albumina [g/dL]	R=-0,396032 p=0,001735	R=-0,458292 p=0,000231	R=0,922473 p=0,000000	R=0,592285 p=0,000001
Białko całkowite [g/dl]	R=-0,337092 p=0,008445	R=-0,275592 p=0,033066	R=0,551958 p=0,000005	R=0,293135 p=0,023024
Fibrynogen [g/l]	R=0,234974 p=0,070729	R=0,165896 p=0,205230	R=-0,137641 p=0,294301	R=-0,515861 p=0,000025
TRF (Transferyna) [g/l]	R=-0,263866 p=0,041634	R=-0,468603 p=0,000159	R=0,460628 p=0,000213	R=0,530040 p=0,000013
Cholesterol całkowity [mg/dl]	R=-0,287986 p=0,025661	R=-0,195316 p=0,134775	R=0,323793 p=0,011612	R=0,289950 p=0,024626



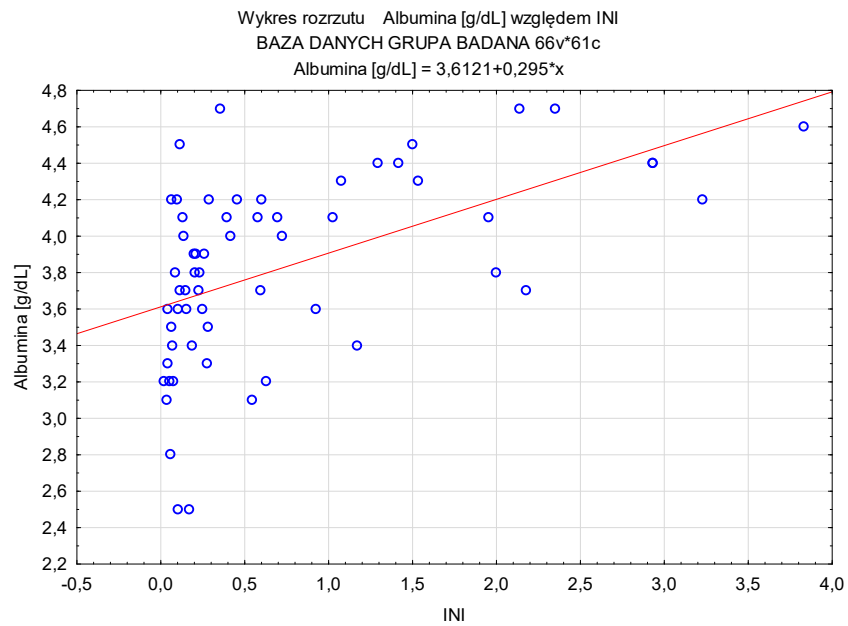
Wykres 6.34. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem albuminy u surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002, $p=0,001735$ (test Spearmana)



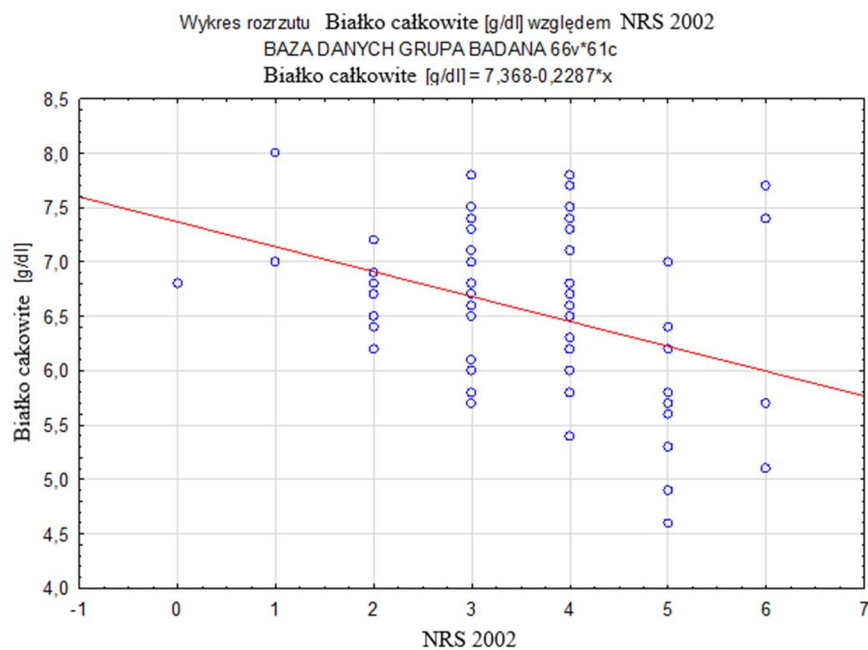
Wykres 6.35. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem albuminy w surowicy chorych na raka górnego odcinka pp stopniem odżywienia wg skali SGA, $p=0,000231$ (test Spearmana)



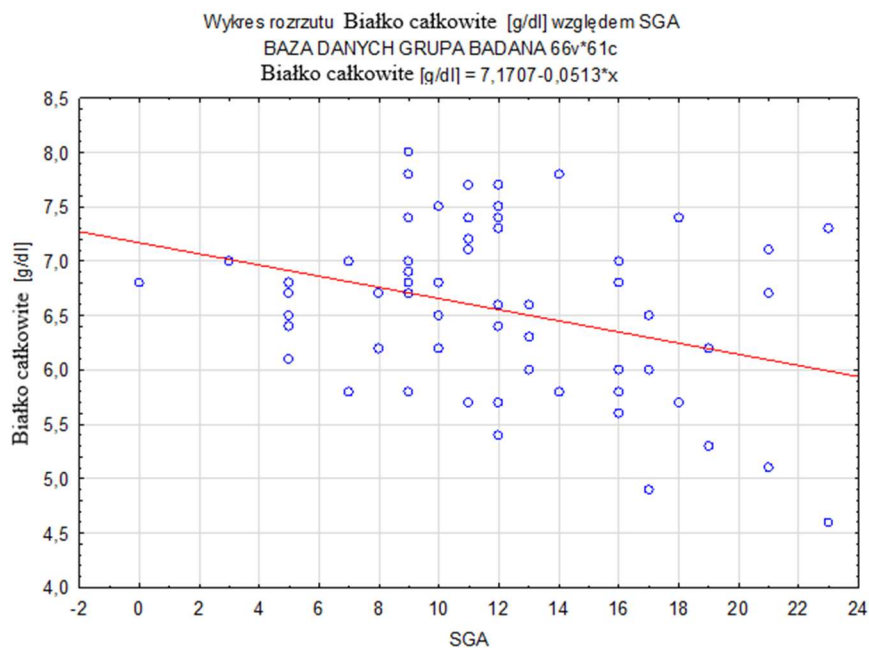
Wykres 6.36. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem albuminy w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg NRI, $p=0,000000$ (test Spearmana)



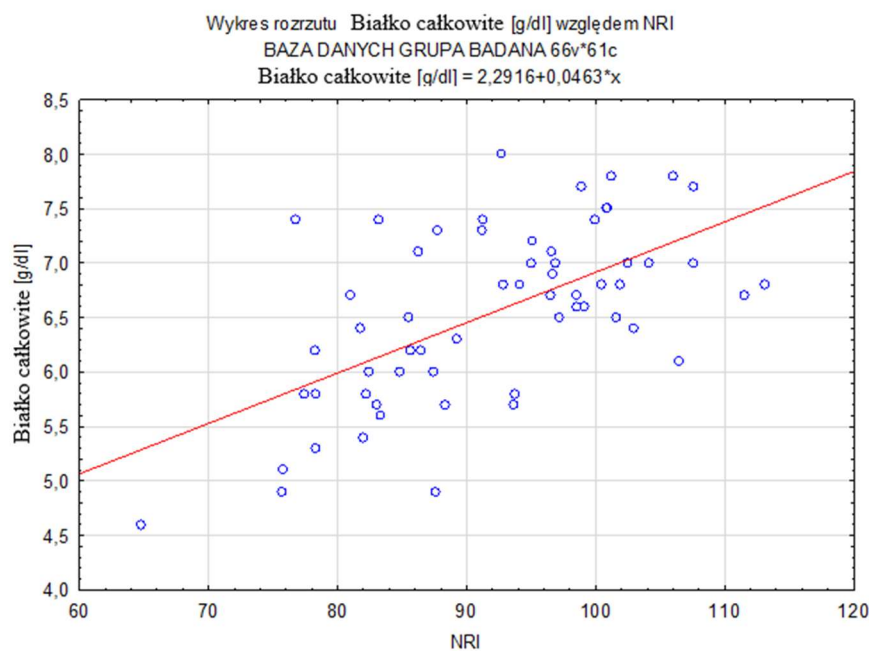
Wykres 6.37. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem albuminy w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg INI, $p=0,000000$ (test Spearmana)



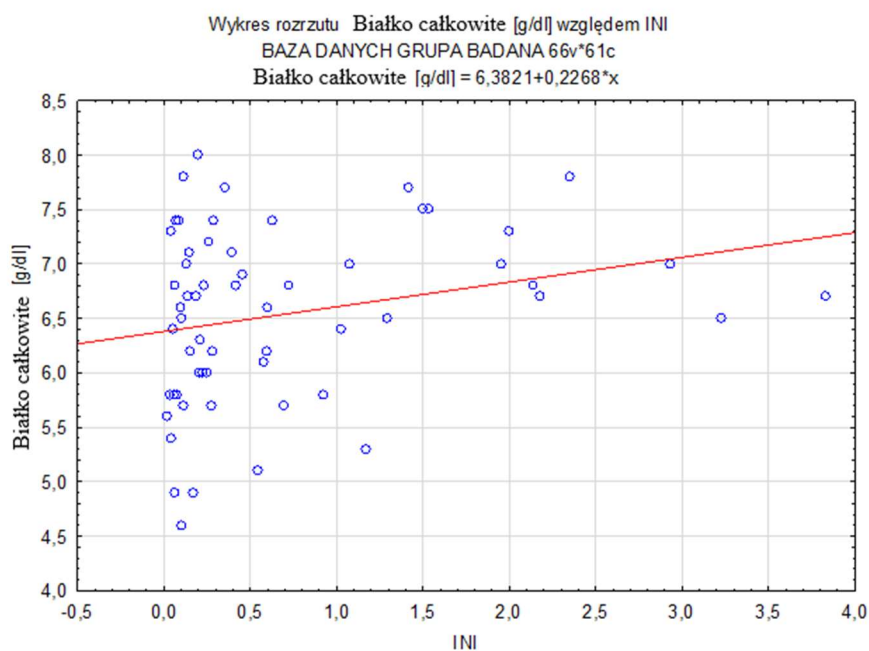
Wykres 6.38. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem białka całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002, $p=0,008445$ (test Spearmana)



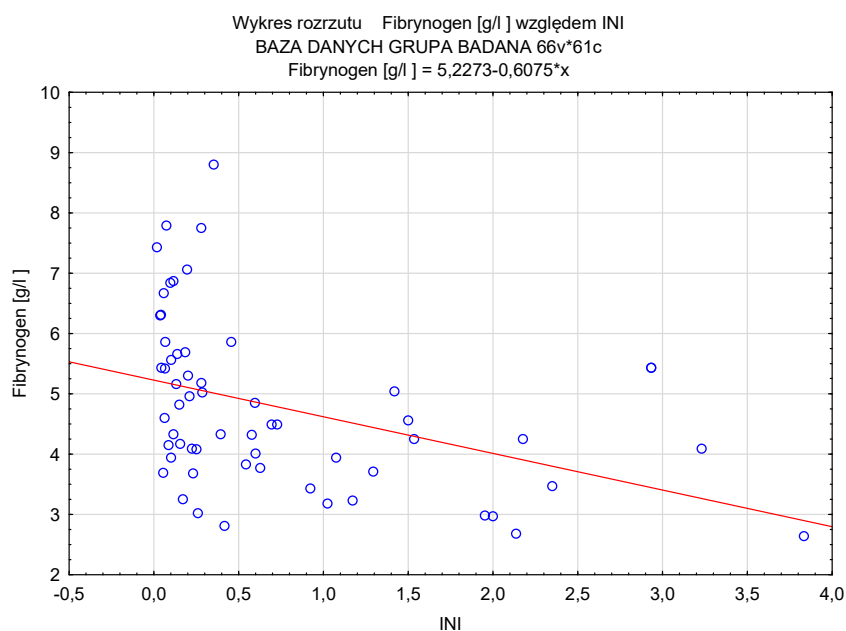
Wykres 6.39. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem białka całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali SGA, $p=0,033066$ (test Spearmana)



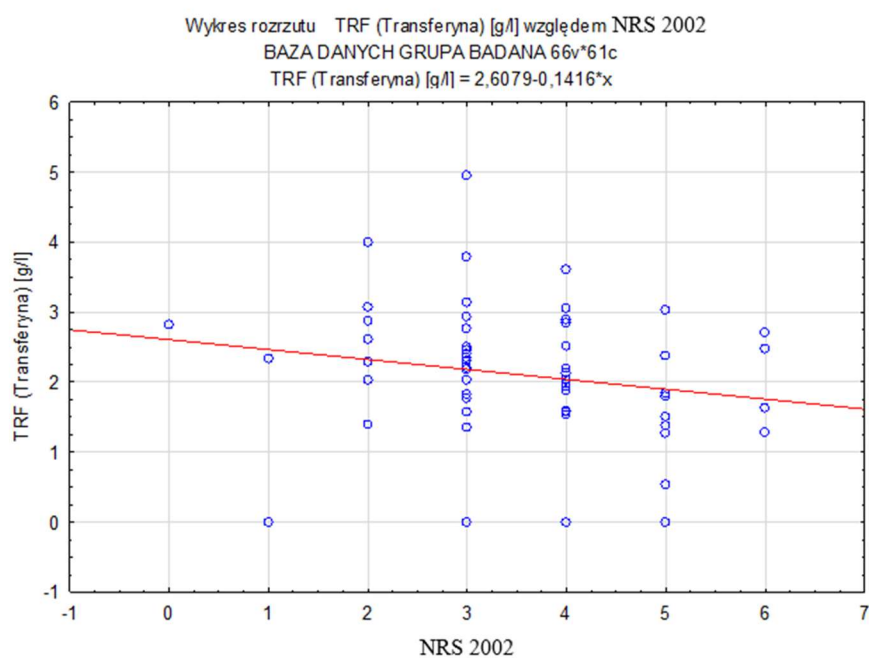
Wykres 6.40. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem białka całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg NRI, $p=0,000005$ (test Spearmana)



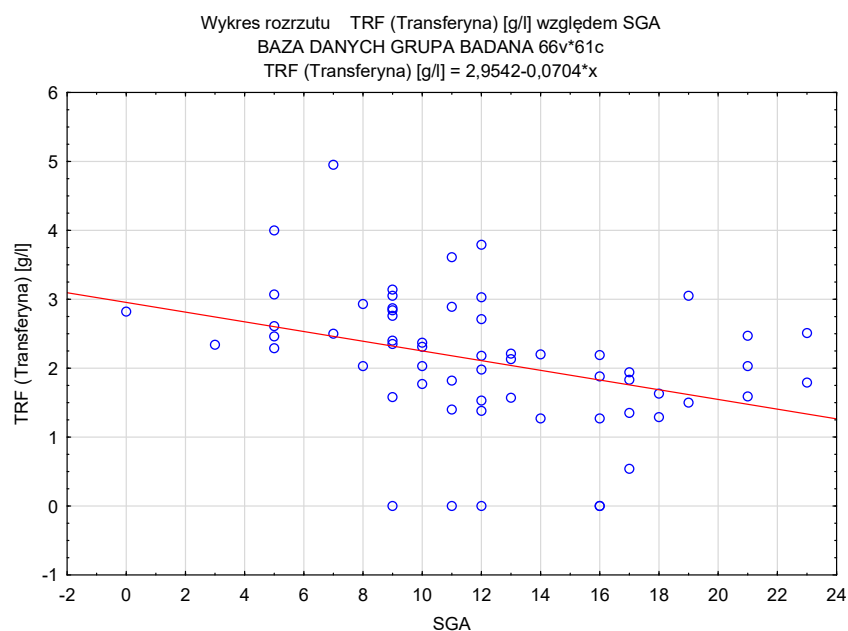
Wykres 6.41. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem białka całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg INI, $p=0,023024$ (test Spearmana).



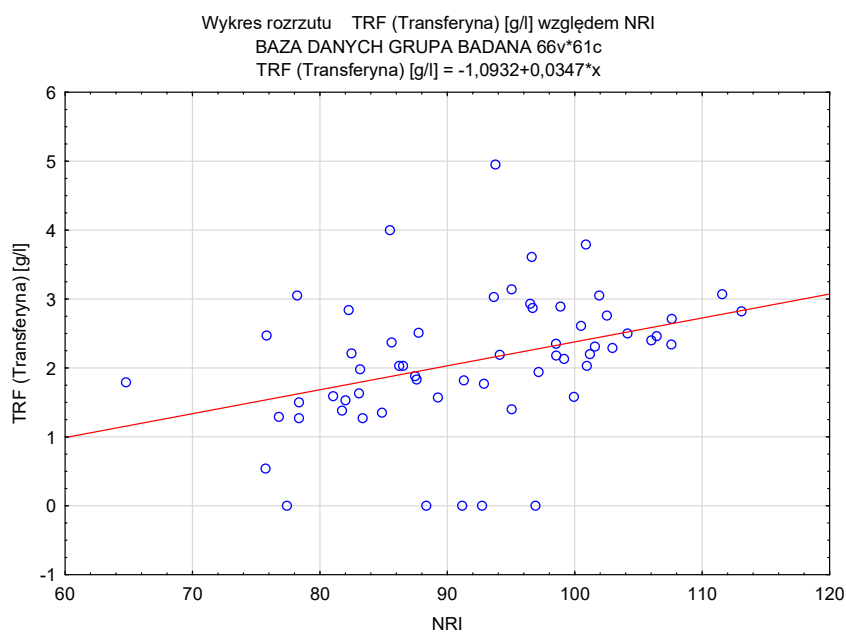
Wykres 6.42. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem fibrynogenu w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg INI, $p=0,000025$ (test Spearmana).



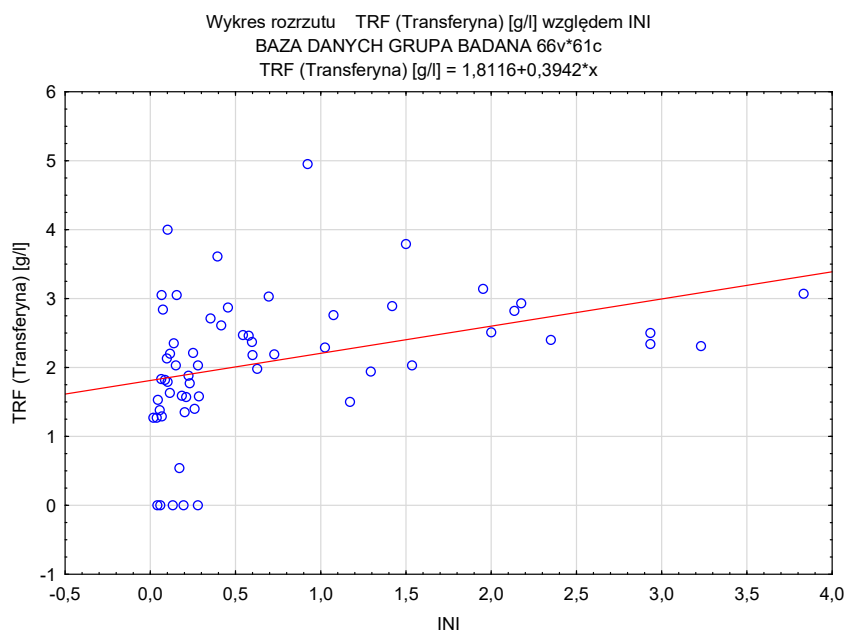
Wykres 6.43. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem transferyny w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002, $p=0,041634$ (test Spearmana).



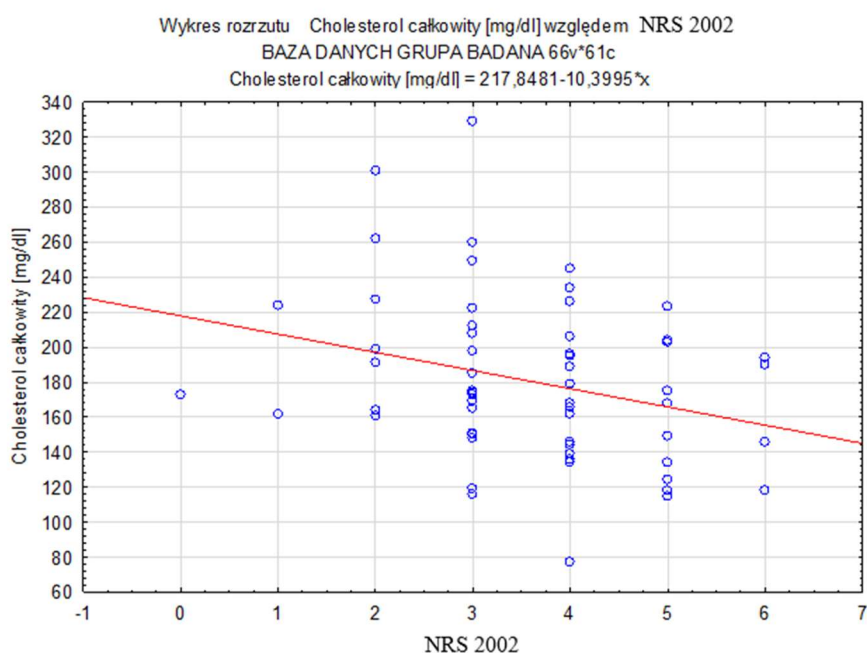
Wykres 6.44. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem transferyny w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali SGA, $p=0,000159$ (test Spearmana).



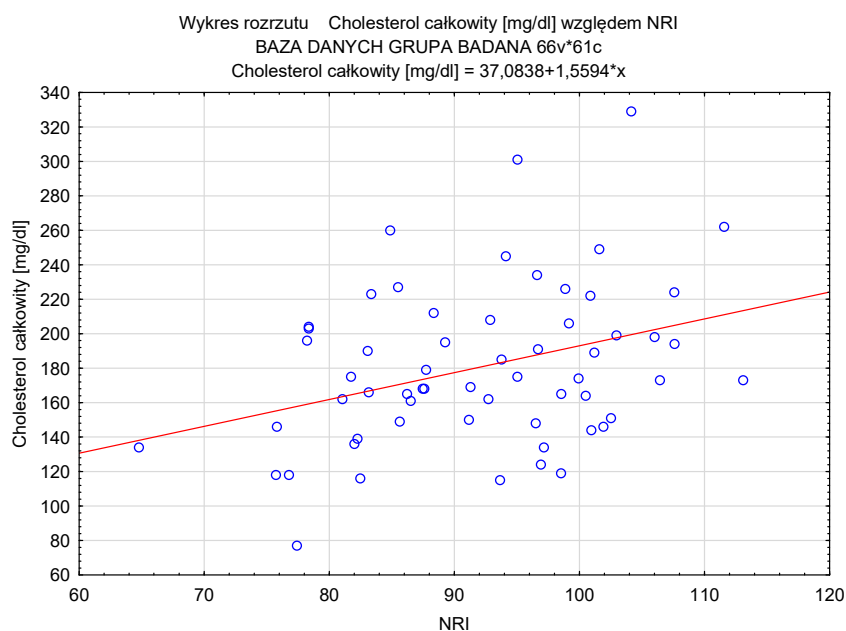
Wykres 6.45. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem transferyny w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg NRI, $p=0,000213$ (test Spearmana).



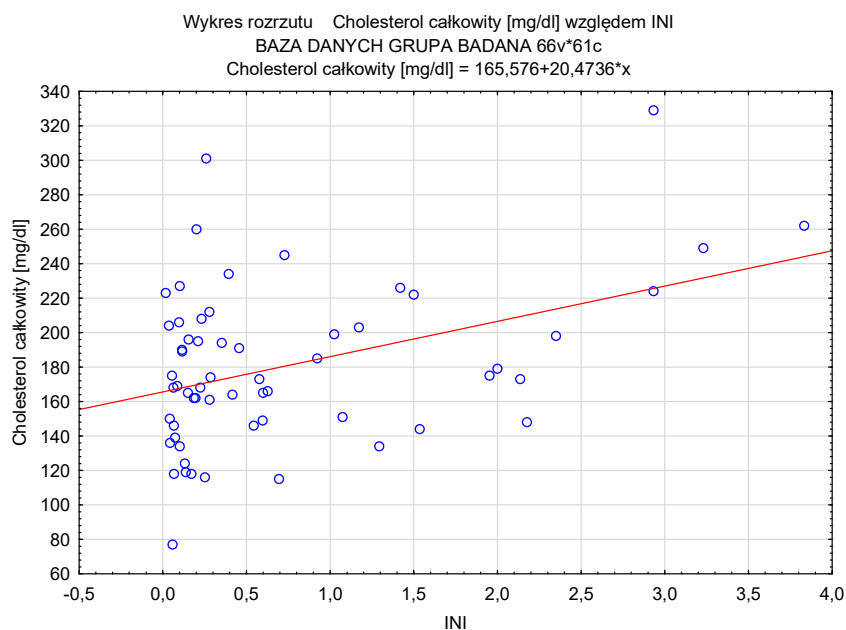
Wykres 6.46. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem transferyny w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg INI, $p = 0,000013$ (test Spearmana).



Wykres 6.47. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002, $p=0,025661$ (test Spearmana).



Wykres 6.48. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg NRI, $p=0,011612$ (test Spearmana).



Wykres 6.49. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg INI, $p=0,024626$ (test Spearmana).

6.6. Badanie wybranych elektrolitów u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego

Przeprowadzona analiza wybranych elektrolitów w surowicy badanych chorych wykazała istotnie mniejsze, w porównaniu grupą kontrolną, stężenie sodu $137,9667 \text{ mmol/l} \pm 3,32411$ vs $140,9474 \text{ mmol/l} \pm 1,35293$, $p = 0,000061$, wapnia całkowitego $9,1650 \text{ mg/dl} \pm 0,63695$ vs $9,5211 \text{ mg/dl} \pm 0,34734$ $p = 0,013013$, magnezu $1,8915 \text{ mg/dL} \pm 0,24911$ vs $2,0100 \text{ mg/dL} \pm 0,16806$ $p = 0,049156$ i żelaza $13,3200 \text{ mol/l} \pm 8,750000$ vs $18,2368 \text{ mol/l} \pm 5,46679$ $p = 0,000022$, fosforu nieorganicznego $3,2263 \text{ mg/dl} \pm 0,47004$ v $3,45667 \text{ mg/dl} \pm 0,484209$, $p = 0,044709$, natomiast stężenie chlorków było istotnie większe w grupie badanej w porównaniu do osób zdrowych, odpowiednio: $102,142 \text{ mmol/l} \pm 3,94705$ vs $98,6000 \text{ mmol/l} \pm 23,61346$, $p = 0,013224$.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli 6.38

Tabela 6.38. Porównanie wybranych elektrolitów u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego i u osób zdrowych

		Potas [mmol/L]	Sód [mmol/l]	Wapń całkowity [mg/dl]	Magnez [mg/dL]	Żelazo [mol/l]	Fosfor nieorganiczny [mg/dl]	Chlorki [mmol/l]
Grupa badana N=60	Średnia	5,0033	137,9667	9,1650	1,8915	9,937500	3,2263	102,1429
	Mediana	4,4000	138,0000	9,2000	1,9450	9,800000	3,1000	102,0000
	Minimum	2,9000	130,0000	7,2000	1,1600	2,100000	2,4000	89,0000
	Maksimum	5,40000	145,0000	10,5000	2,4900	23,00000	4,1000	118,0000
	Kwartyl. Rozstęp	0,800000	4,000000	0,750000	0,290000	8,300000	0,600000	3,000000
	Odch.std	0,530267	3,32411	0,63695	0,24911	5,521448	0,47004	3,94705
Kontrola N=19	Średnia	4,5316	140,9474	9,5211	2,0100	18,2368	3,45667	98,6000
	Mediana	4,5000	141,0000	9,5000	1,9800	18,6000	3,5000	104,0000
	Minimum	3,8000	139,0000	8,8000	1,5400	6,2000	2,1000	1,4000
	Maksimum	5,4000	143,0000	10,1000	2,2500	26,8000	4,50000	107,0000
	Kwartyl. Rozstęp	0,50000	2,00000	0,50000	0,22000	7,40000	0,550000	3,00000
	Odch.std	0,38737	1,35293	0,34734	0,16806	5,46679	0,484209	23,61346
p	0,422001**	0,000061**	0,013013**	0,049156**	0,000015**	0,044709**	0,013224**	

* - test t-Studenta; ** - test UMW

Analiza stężeń wybranych elektrolitów w zależności od lokalizacji nowotworu, wykazała, że stężenie chlorków w surowicy chorych na raka przełyku było istotnie mniejsze w porównaniu do stężenia tego elektrolitu w surowicy chorych na raka żołądka, odpowiednio $101,350 \text{ mmol/l} \pm 3,69025$ vs $104,1250 \text{ mmol/l} \pm 3,98121$, $p = \mathbf{0,021773}$.

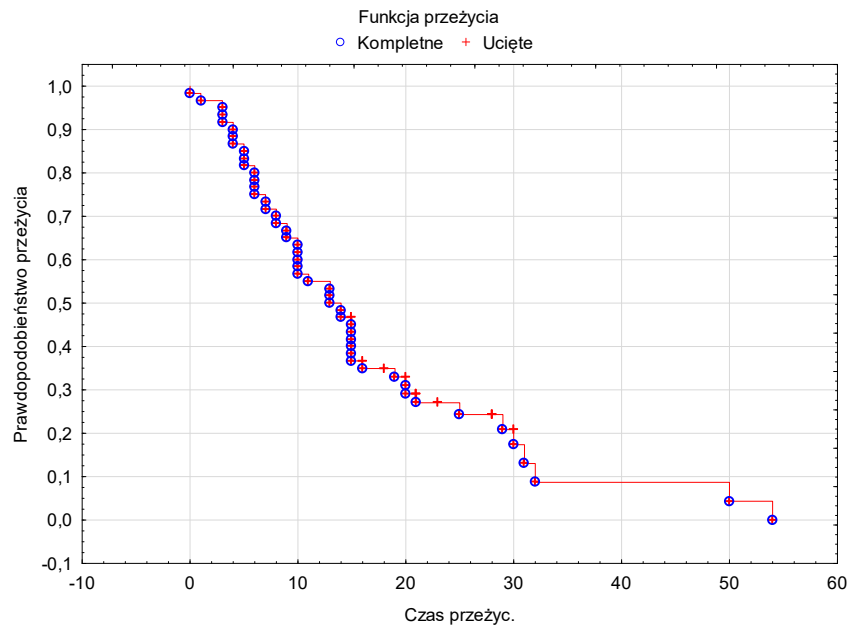
W badanej przez mnie grupie, u chorych u których rozpoznano gruczolakoraka tylko stężenie magnezu było istotnie większe w porównaniu z chorymi z rakiem płaskonabłonkowym. Znalezione wartości wynosiły odpowiednio $1,9700 \text{ mg/dL} \pm 0,21234$ vs $1,8239 \text{ mg/dL} \pm 0,2656$, $p = \mathbf{0,047712}$.

W podgrupie chorych zakwalifikowanych do terapii radykalnej stężenie żelaza wynosiło $14,0500 \text{ mol/l} \pm 6,76720$ i było istotnie większe: $p = \mathbf{0,013396}$ w porównaniu do pozostałych chorych: $9,1065 \text{ mol/l} \pm 5,98797$.

W analizowanych podgrupach stężenia pozostałych elektrolitów nie wykazywały istotnych różnic. Zwraca uwagę fakt, że nie znaleziono istotnych różnic badanych elektrolitów w surowicy chorych świeżo rozpoznanych i wcześniej leczonych.

6.7. Wpływ stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka pp ocenianego na podstawie skali i wskaźników NRS 2002, NRI, SGA, INI na czas przeżycia

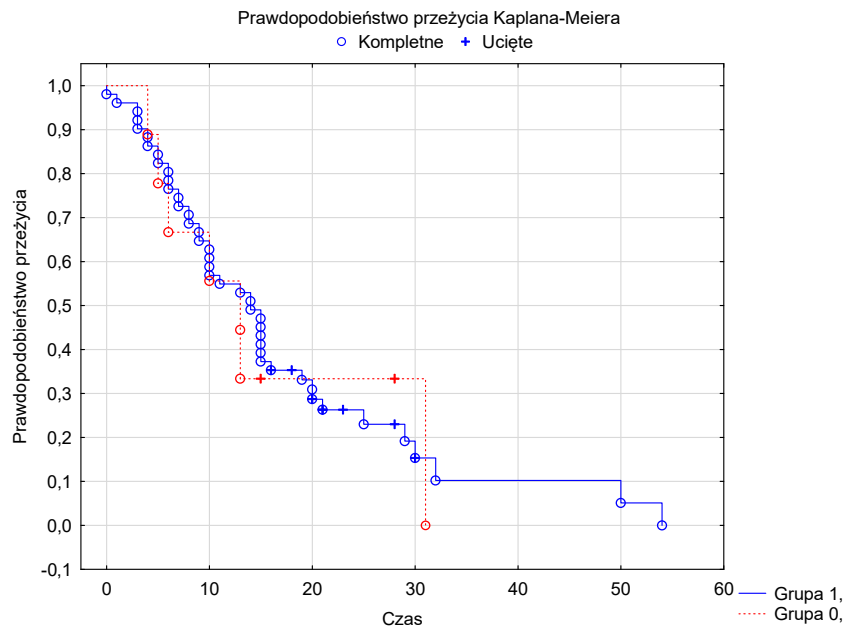
Mediana czasu przeżycia dla wszystkich chorych wynosiła 13,5 miesiąca, minimum 0,1, maksimum 54 miesiące. (Wykres 6.50)



Wykres 6.50. Krzywa przeżycia wg Kaplana Meiera dla wszystkich badanych chorych. Mediana czasu przeżycia wynosi 13,5 miesiąca.

6.7.1. Analiza czasu przeżycia chorych na raka górnego odcinka pp w zależności od stanu odżywienia wg skali NRS 2002

Chorych podzielono na dwie podgrupy: 1 – pacjenci spełniający kryteria do włączenia żywienia, było to 51 chorych w tym 37 z rakiem przełyku i 14 z rakiem żołądka, grupa 0 - pacjenci nie wymagający żywienia pozajelitowego, 9 osoby, w tym 7 z rakiem przełyku i 2 z rakiem żołądka. Mediana czasu przeżycia w grupie zakwalifikowanej do żywienia pozajelitowego i w grupie, w której żywienie pozajelitowe nie zostało zastosowane wynosiła odpowiednio 14 miesięcy i 11,5 miesiąca, znalezione wartości nie różniły się istotnie, $p = 0,8748$. Stan odżywienia oceniany wg skali NRS 2002 nie miał istotnego wpływu na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. (Wykres 6.51)



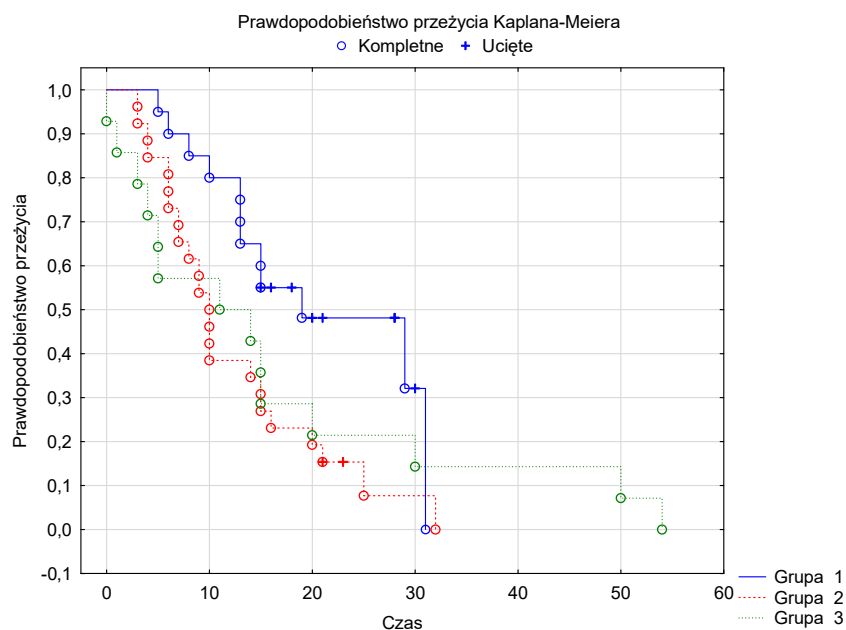
Wykres 6.51 Wpływ stanu odżywienia w oparciu o kryteria skali NRS 2002 na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. (1–pacjenci zakwalifikowani do żywienia pozajelitowego, 0 - nie wymagających takiego leczenia). $p = 0,8748$ (test Wilcoxon)

6.7.2. Ocena czasu przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od stanu odżywienia wg skali SGA

W oparciu o skalę SGA niedożywienie małego, średniego i dużego stopnia rozpoznano odpowiednio u 20 (grupa A), 26 (grupa B) i 14 (grupa C) chorych. Do grupy A zakwalifikowano 14 chorych na raka przełyku, 6 chorych na raka żołądka. Grupę B stanowiło 22 pacjentów z rakiem przełyku i 4 osób z rakiem żołądka. Grupę C tworzyło odpowiednio 8 i 6 chorych na raka przełyku i żołądka.

Mediany czasu przeżycia w poszczególnych podgrupach wynosiły odpowiednio 17,9, 10 i 11 miesięcy, a wykazane różnice były istotne statystycznie, $p = 0,0274$.

Uzyskane wyniki badań mogą wskazywać, że stan odżywienia oceniany wg skali SGA może mieć istotny wpływ na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. (Wykres 6.52)



Wykres 6.52. Wpływ stanu odżywienia w oparciu o kryteria skali SGA na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. (1 – niedożywienie małego stopnia, 2 niedożywienie średniego stopnia, 3 niedożywienie dużego stopnia) : $p = 0,0274$. (test Chi2)

6.7.3. Badanie czasu przeżycia chorych na raka górnego odcinka pp w zależności od stanu odżywienia wg skali NRI i INI

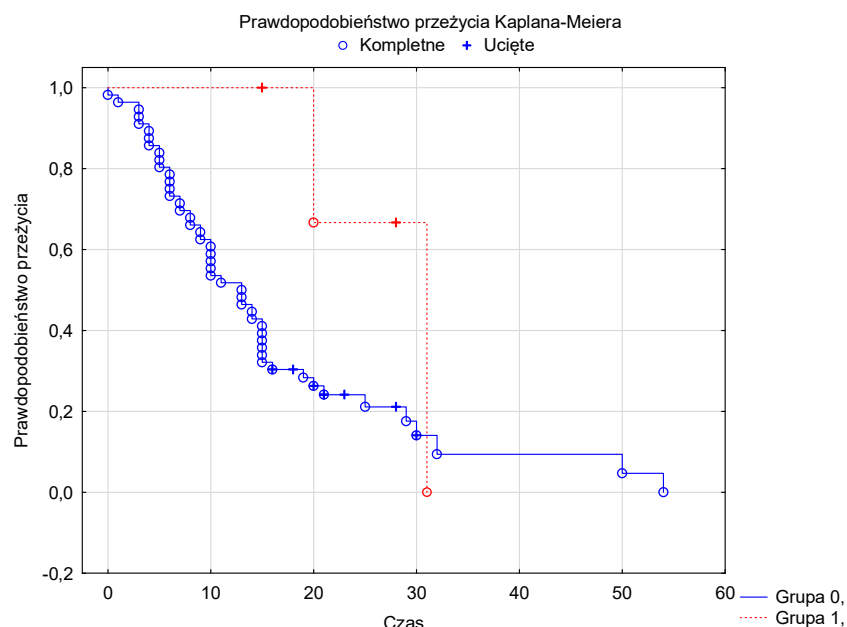
W oparciu o parametry własnej grupy kontrolnej, uwzględniane w ocenie stanu odżywienia wg skali NRI i INI wyodrębniono „normę” dla NRI i INI (tabela 6.39)

Tabela 6.39. Porównanie stanu odżywienia ocenianego na podstawie skali NRI i INI w grupie badanej i kontrolnej

Zmienna		NRI	INI
Grupa badana N=60	Średnia	92,02500	0,73301
	Mediana	93,26121	0,27983
	Minimum	64,78214	0,01799
	Maksimum	113,0930	3,8333
	Kwartyl. Rozstęp	16,95911	0,93423
	Odch.std	10,32387	0,91801
Grupa kontrolna N=19	Średnia	110,0550	5,5205
	Mediana	110,0550	4,8889
	Minimum	100,9410	1,0455
	Maksimum	117,6500	15,6667
	Kwartyl. Rozstęp	6,076000	6,247126
	Odch.std	4,414112	4,132036
p		$p = 0,02420^*$	$p = 0,0001$

*test Wilcoxona

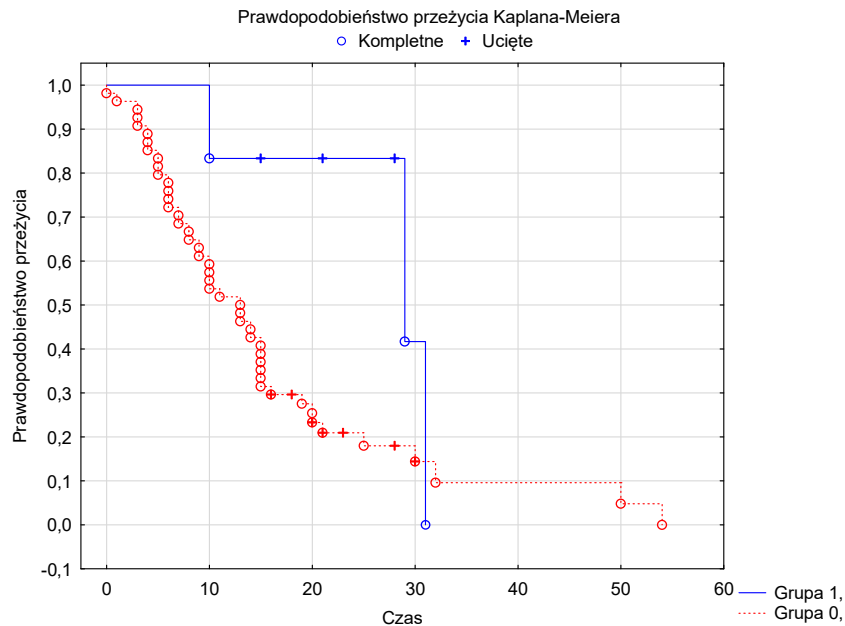
Dla NRI znaleziona norma dla grupy kontrolnej (25-75 centyl wartości w grupie kontrolnej) stanowi od 107,02 do 113,09. Wszystkie wyniki poniżej normy wskazują na niedożywienie, a wartości powyżej znalezionej normy oznaczają nadwagę. W badanej grupie 56 (91,8%) osób spełniało kryteria niedożywienia (podgrupa 0), tylko u 4 (6,55%) osób masa ciała była prawidłowa (podgrupa 1). Mediana czasu przeżycia w grupie chorych spełniających kryteria niedożywienia wg NRI wynosiła 13 miesięcy, w grupie prezentującej prawidłową masę ciała 24 mies. Trzeba jednak podkreślić, że podgrupa z prawidłową masą ciała była bardzo nieliczna. Wyniki przedstawiono na wykresie 6.53.



Wykres 6.53. Wpływ stanu odżywienia ocenianego w oparciu o kryteria NRI na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. (0 – niedożywienie, 1 - ożywienie prawidłowe): $p = 0,02503$ (test Wilcoxona)

Analogiczną analizę przeprowadzono dla INI. Znaleziona norma prawidłowego odżywienia wahała się (25-75 centyl wartości w grupie kontrolnej) - od 1,59 do 7,83; Wszystkie wyniki poniżej normy wskazywały na niedożywienie, powyżej normy- świadczyły o nadwadze. Wg kryteriów INI, w badanej grupie 54 osoby (88,5%) prezentowało niedożywienie (podgrupa 0), a 6 chorych (9,8% miało prawidłowa masę ciała) Mediana czasu przeżycia w grupie chorych spełniających kryteria niedożywienia wg INI wynosiła 13 miesięcy, w grupie prezentującej prawidłowa masę ciała 24.5 mies. Podobnie jak w przypadku zastosowania

NRI trzeba jednak zauważyć, że podgrupa z prawidłową masą ciała była bardzo nieliczna. Wyniki przedstawiono na wykresie 6.54.



Wykres 6.54. Wpływ stanu odżywienia ocenianego w oparciu o kryteria INI na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. (0 – niedożywienie, 1 - odżywienie prawidłowe): $p = 0,01635 *$ (test Wilcoxona)

6.8. Immunologiczne i kliniczne dyskryminatory przeżycia u chorych na raka górnego odcina przewodu pokarmowego.

6.8.1. Wpływ limfocytów T we krwi obwodowej i ich subpopulacji na czas przeżycia u chorych na raka górnego odcina przewodu pokarmowego.

Postawiono pytanie, czy stan kliniczny pacjentów w momencie włączenia do badania miał wpływ na ich przeżycie.

W analizie regresji uwzględniono następujące parametry: płeć, wiek, lokalizację zmiany nowotworowej, rozpoznanie histopatologiczne, zaplanowane leczenie, długość okresu objawowego przed badaniem, zaawansowanie procesu nowotworowego (RADE), stan odżywienia (odpowiednio w skalach NRS 2002, SGA, INI, NRI), a także wielkość populacji limfocytów T w krwi obwodowej pacjentów oraz stężenie w surowicy pacjentów markerów zapalenia: IL-6, TNF- α , sICAM-1 oraz sVCAM-1.

Wypracowano model ze zmienną objaśnianą Y, którą było przeżycie przekraczające medianę całkowitego czasu przeżycia (Overall Survival, OS) w całej grupie ($\geq 14,9$ miesiąca). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 6.40.

W kolejnym kroku dla wytypowanych parametrów przeprowadzono analizę regresji prostej. Współczynniki determinacji R^2 analizowanych parametrów pozwoliły na określenie hierarchiczności ich wpływu na zmienną objaśnianą Y (tabela 6.40).

Tabela 6.40. Podsumowanie regresji zmiennej zależnej „OS \geq 14,9 mc”: $R^2= 41,96\%$, $p= 0,0001$, błąd standardowy estymacji: 0,0649.

	β	Bł. std. - z β	b	Bł. std. - z b	p	R^2
Wyraz wolny			-0,0496	0,1595	0,7572	
CD3 [kom/ul]	-2,6737	1,0050	-0,0027	0,0010	0,0103	98,89%
CD4 [kom/ul]	2,1018	0,6741	0,0034	0,0011	0,0030	97,54%
CD8 [kom/ul]	1,1704	0,5021	0,0024	0,0010	0,0237	95,57%
Grade I i II	0,0716	0,1397	0,0568	0,1108	0,6103	42,82%
Grade III	0,4872	0,1348	0,3624	0,1003	0,0006	38,59%
Grade IV	-0,2046	0,1264	-0,1323	0,0818	0,1117	30,17%
Czas trwania dolegliwości do badania [tyg]	0,4862	0,1175	0,0110	0,0027	0,0001	19,12%

Legenda: Współczynniki β – znormalizowane parametry równania regresji; b – współczynniki regresji dla poszczególnych parametrów; R^2 – współczynniki determinacji regresji prostej wykonanej dla poszczególnych parametrów; bł.std. – błąd standardowy.

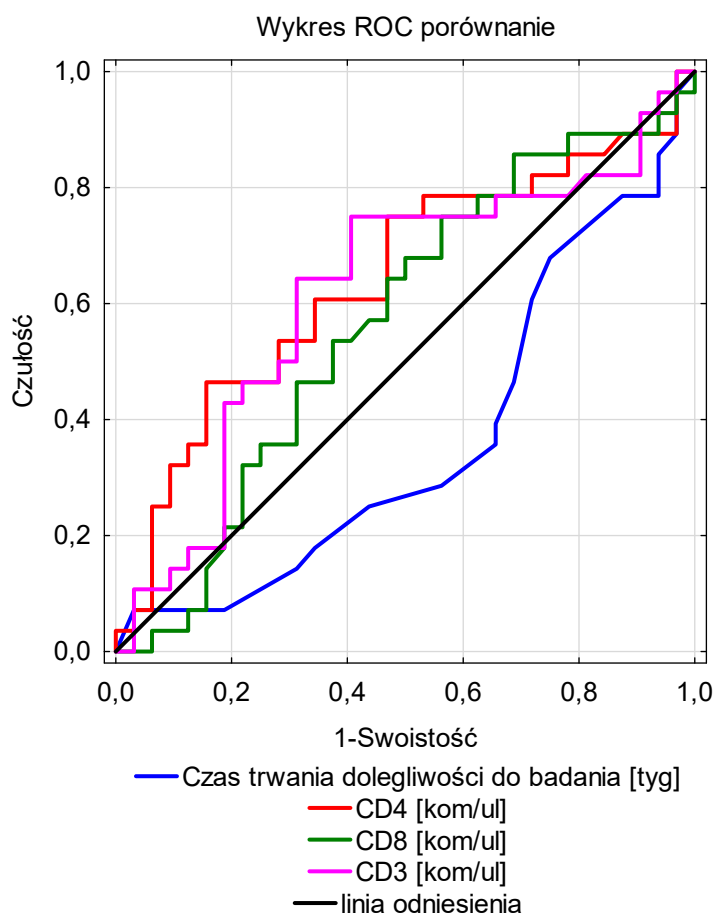
Wykorzystując krzywe ROC dla wybranych w analizie regresji parametrów ilościowych określono wartości odcinające najlepiej różnicujące chorych z szansą na przeżycie dłuższe niż średnia w całej grupie badanych. Wyniki podano w tabeli 6.41.

Zmienna: Czas trwania dolegliwości do badania [tyg]						
	AUC	SE	AUC Dolny 95%	AUC Górny 95%	$Z = (v1-0,5)/v2$	p
1		0,073	0,221	0,506	-1,881	0,0600
Zmienna: CD4 [kom/ul]						
	AUC	SE	AUC Dolny 95%	AUC Górny 95%	$Z = (v1-0,5)/v2$	p
1		0,074	0,497	0,785	1,918	0,0551
Zmienna: CD8 [kom/ul]						
	AUC	SE	AUC Dolny 95%	AUC Górny 95%	$Z = (v1-0,5)/v2$	p
1		0,075	0,42	0,714	0,891	0,3729
Zmienna: CD3 [kom/ul]						
	AUC	SE	AUC Dolny 95%	AUC Górny 95%	$Z = (v1-0,5)/v2$	p
1		0,075	0,471	0,767	1,577	0,1148

Tabela 6.41. Wartości odcinające zmiennych ilościowych wpływających na OS $\geq 14,9$ mc, ich czułość i swoistość.

Lp.	Czynniki wpływające na OS	Wartość odcinająca (kryterialna)	Czułość	Swoistość	Pole pod krzywą ROC
1	CD3 [kom/ul]	2009	0,107	0,969	0,619
2	CD4 [kom/ul]	1302	0,036	0,969	0,641
3	CD8 [kom/ul]	978	0,000	0,969	0,567
4	Czas trwania dolegliwości do badania [tyg]	4	0,071	0,969	0,363

Jako kryterium dobroci testu zastosowano wielkość pola pod krzywą ROC (wykres 6.55). Z dalszej analizy wyłączono parametr „czas trwania dolegliwości do badania”, dla którego AUC był $< 0,50$. Jakość testu diagnostycznego dla liczby limfocytów T CD8 jest także niedostateczna (AUC $< 0,6$). Wydaje się więc, że najlepszymi dyskryminatorami czasu przeżycia są liczby limfocytów: T CD3 i T CD4, z których liczba limfocytów CD3 ma największą czułość.



Wykres 6.55. Porównanie krzywych ROC dla najlepszych dyskryminatorów przeżycia.

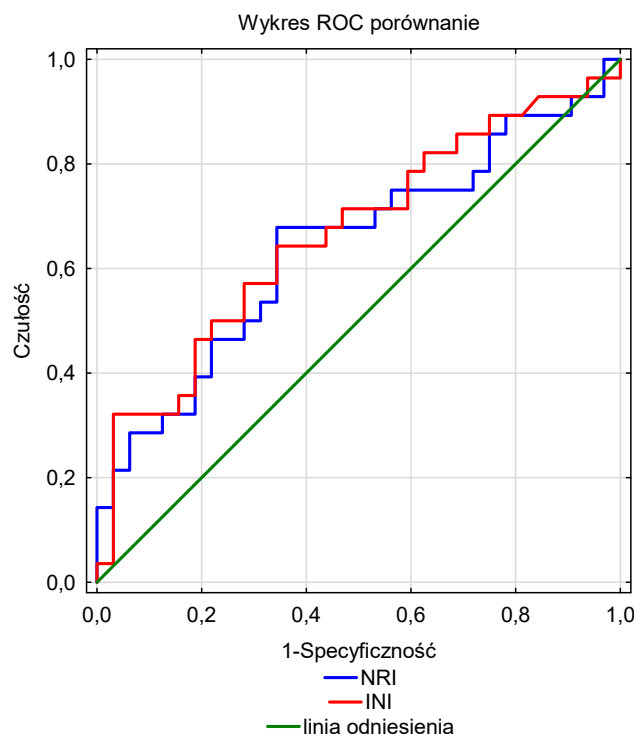
6.8.2. Wpływ odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego na przeżycie

Wykorzystując krzywe ROC dla wybranych wskaźników odżywienia wyliczonych w momencie włączenia do badania, określono wartości odcinające najlepiej różnicujące pacjentów w zależności od szansy przeżycia dłuższego od średniej wyliczonej w całej grupie badanej. Wyniki przedstawiono w tabeli 6.43.

Tabela 6.42. Wartości odcinające wybranych wskaźników odżywienia (zmiennie ilościowe) w wpływających na OS, ich czułość i swoistość.

Lp.	Czynniki wpływające na OS	Wartość odcinająca (kryterialna)	Czułość	Swoistość	Pole pod krzywą ROC
1	NRI	106,432	0,143	0,969	0,642
2	INI	1,536	0,321	0,969	0,666

Wobec obu czynników potwierdzono odpowiednią jakość testu ($AUC > 0,5$). Wykazano, że badane wskaźniki, zarówno NRI, jak i INI, są dobrymi dyskryminatorami przeżycia pacjentów z rakiem przewodu pokarmowego. Ponadto ustalone wartości kryterialne są porównywalne z wyznaczonymi wcześniej granicami normy dla poszczególnych wskaźników



Wykres 6.56. Porównanie krzywych ROC dla dyskryminatorów OS.

7. Omówienie wyników i dyskusja

W 1909 r. Paul Ehrlich przewidywał, że rozwój nowotworów jest hamowany przez układ odpornościowy, a zaburzenie jego funkcji wiąże się z większą gotowością do nowotworzenia. (105) W ten sposób noblista zapoczątkował ponad stuletnią historię badań nad immunologią nowotworów.

Niedożywienie jest stwierdzane nawet u 80% chorych na nowotwory przyjmowanych do szpitala, znacząco zwiększa ryzyko powikłań, wydłuża czas hospitalizacji i zwiększa koszty leczenia. (106)

Większość chorych na nowotwór w zaawansowanym stadium doświadcza niezamierzonej utraty masy ciała, która spowodowana jest zaburzeniami metabolicznymi, immunologicznymi, ale też psychologicznymi, związanymi z chorobą podstawową. (107) W wielośrodkowym, retrospektywnym badaniu Lainscaka i wsp., w którym wzięło udział 3047 chorych na nowotwory, utrata masy ciała >5% przed włączeniem leczenia była niezależnym czynnikiem złego rokowania. (1)

7.1. Stan odżywienia chorych na raka przełyku i raka żołądka leczonych w Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego w latach 2015-2016.

W moim badaniu wzięło udział 60 chorych, w wieku od 56 do 77 lat, 14 kobiet i 46 mężczyzn, u 44 osób rozpoznano raka przełyku, u 16 - raka żołądka. Średnia masa ciała badanych chorych wynosiła 63,8 kg i była istotnie mniejsza od średniej masy ciała osób zdrowych ($p=0,012$). Podobnie średnia wartość BMI była istotnie mniejsza w grupie badanej w porównaniu z kontrolną ($p=0,0043$). Na uwagę zasługuje fakt, że średnia masa ciała i średnia wartość BMI osób ze świeżym rozpoznaniem nie różniły się w porównaniu z osobami już leczonymi, co może świadczyć o późnym rozpoznawaniu choroby nowotworowej i związanego z nią niedożywienia czy kacheksji.

Zgodnie z zaleceniami ESPEN stan odżywienia oceniono na podstawie skali NRS 2002 i SGA oraz dodatkowo wskaźników NRI i INI. Niedożywienie stwierdzono u wszystkich pacjentów grupy badanej. Natomiast w skali NRS 2002 stan odżywienia chorych ze świeżym rozpoznaniem w porównaniu do chorych wcześniej leczonych był istotnie lepszy ($p=0,0177$). Skala NRS 2002 jest powszechnie znanym i stosowanym narzędziem służącym do oceny

stanu odżywienia i ryzyka niedożywienia pacjentów. W tej skali ocenia się utratę masy ciała lub zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu oraz ciężkość choroby podstawowej. Lepszy stan odżywienia i mniejsze ryzyko niedożywienia osób ze świeżym rozpoznaniem choroby nowotworowej górnego odcinka przewodu pokarmowego wynika zapewne z mniejszego nasilenia jej objawów takich jak np. dysfagia. Jak wynika z moich obserwacji wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu zgłaszali objawy dysfagii, najczęściej były to trudności przełykaniu pokarmów stałych. Z tego powodu pacjenci ograniczali ilość spożywanego pokarmu.

Zauważyłem również, że według wskaźnika INI stan odżywienia pacjentów zakwalifikowanych do leczenia radykalnego był istotnie lepszy od stanu odżywienia pozostałych chorych. W 2013r. Pastore i wsp. zaproponowały zastosowanie prostego ilorazu albuminy i białka C-reaktywnego jako narzędzia do oceny niedożywienia w grupie chorych na nowotwory. (11) Stężenie albuminy we krwi wiąże się ze stanem odżywiania, a jej synteza jest zmniejszona u osób z ogólnoustrojowym stanem zapalnym. (108) Dowiedziono, że przewlekłe ogólnoustrojowe zapalenie odgrywa ważną rolę w rozwoju wyniszczenia nowotworowego, powodując postępującą utratę masy ciała. (109) Zatem u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia radykalnego, z mniej zaawansowaną chorobą, mniej nasilony również był stan zapalny co miało swoje odzwierciedlenie w wartości wskaźnika INI.

Powyższe rozbieżności w ocenie stanu odżywienia pacjentów w zależności od zastosowanej skali czy wskaźnika potwierdzają, że do tej pory nie opracowano uniwersalnego narzędzia do oceny stanu odżywienia pacjentów z chorobą nowotworową, zwłaszcza w zakresie przewodu pokarmowego. Co więcej, przeprowadzona metaanaliza bazy Cochrane ujawniła, że z uwagi na niejednorodność danych, brak badań randomizowanych, nie ma mocnego dowodu na skuteczność skringu pacjentów w kierunku niedożywienia. (110) W 2012r. Skipper i wsp. porównali 11 opisanych w literaturze narzędzi do oceny stanu odżywienia pacjentów stwierdzając, że *Malnutrition Screening Tool* (Narzędzie do badań przesiewowych niedożywienia) było dokładniejsze niż SGA czy NRS 2002. Przeprowadzone badania dotyczyły wszystkich chorych hospitalizowanych, nie brały pod uwagę osobnej grupy chorych z nowotworami, szczególnie rakiem przełyku i żołądka. (111) W dostępnej literaturze brak jest metaanaliz dotyczących *Malnutrition Screening Tool* czy NRS 2002 stosowanych u pacjentów z rakiem przełyku. Dostępne są natomiast ograniczone dane dotyczące NRS 2002 oceniającej stan odżywienia pacjentów z rakiem żołądka. W badaniu tym Guo i wsp.

stwierdzili, że otrzymanie > 3 pkt. w skali NRS 2002 było predyktorem dłuższej hospitalizacji i częstszych powikłań pooperacyjnych. (112). Z kolei Ryu i Kim wykazali korelację między SGA i NRS 2002 i wskazali, że konieczna jest zarówno obiektywna jak i subiektywna ocena odżywienia pacjenta. Jednak większość pacjentów w tej analizie przebyła subtotalne gastrektomie, co nie odzwierciedla rzeczywistości klinicznej chirurgii przełyku. (113) Niemniej, z uwagi na poważne kliniczne konsekwencje niedożywienia Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN) zaleciło ocenę odżywienia pacjentów chirurgicznych w skali NRS 2002 jako standardowe postępowanie. (114)

W badanej przez mnie grupie niedożywienie, niezależnie od jego nasilenia, występowało u wszystkich pacjentów, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami, wg których niedożywienie występuje nawet u 90% pacjentów z rakiem przełyku i 70% chorych z rakiem żołądka. (115, 116) Jamashidi, w badaniu opartym o ocenę niedożywienia w skali SGA, stwierdził występowanie tego stanu u prawie 90% pacjentów z rakiem przewodu pokarmowego i 73% z nowotworami innych narządów. (117) Wczesna ocena stanu odżywienia chorych na raka jest konieczna i pozwala na rozpoczęcia skutecznej, odpowiednio dobranej dla pacjenta interwencji żywieniowej. (118)

7.2 Wielkość populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od stopnia niedożywienia w przebiegu dysfagii nowotworowej.

Limfocyty T mają istotne znaczenie w procesie odporności przeciwnowotworowej. Na modelach mysich wykazano, że nabyta odpowiedź immunologiczna może zapobiegać rozwojowi nowotworów i hamować ich progresję. (119) W innych badaniach dotyczących raka żołądka wykazano, że duża liczba komórek odpornościowych, szczególnie komórek T cytotoksycznych i komórek pamięci jest związana z korzystnym rokowaniem i wskazuje na ważną rolę swoistej odpowiedzi odpornościowej w zapobieganiu progresji nowotworu. (120) Limfocyty T CD4+ regulatorowe są komórkami odpowiedzialnymi m.in. za hamowanie odpowiedzi przeciwnowotworowej. (121) Komórki T CD4 pełnią również funkcje efektorowe, wydzielając cytokiny lub aktywując inne komórki odpornościowe oddziałujące na komórki nowotworu. (122) Wśród komórek T CD4 + wyróżnia się limfocyty pomocnicze T pęcherzykowe (komórki Tfh), które są niezbędne do wytwarzania przeciwciał o wysokiej awidności. Mogą one wydzielać IL21 i IL4, wykazują wysoką

ekspresję CXCR5, PD-1 i chemokiny CXCL13, które również wpływają na rokowanie w raku żołądka. (123) Cytotoksyczne limfocyty T CD8 są obecne w tkankach guzów, a ich rola w rozpoznawaniu epitopów nowotworowych jest istotną częścią reakcji przeciwnowotworowej. (124)

W przeprowadzonych przeze mnie badaniach populacja limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ we krwi obwodowej pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu nie różniła się istotnie w porównaniu do populacji tych komórek stwierdzonych u zdrowych ochotników. Na uwagę zasługuje fakt, że w grupie badanej populacja CD4+ była mniejsza, a CD8+ większa w porównaniu z grupą kontrolną, co sprawiło, że stosunek CD4/CD8 był zaburzony i był istotnie mniejszy w grupie badanej ($p=0,022114$). W opublikowanej w 2018r. pracy Ostroumov zwraca szczególną uwagę na wzajemne oddziaływanie limfocytów T CD4+ i CD8+ w kontrolowaniu wzrostu guzów. (125) W przypadku odporności komórkowej wzajemna zależność między komórkami T CD4+ i CD8+ w celu supresji guza jest szczególną cechą układu odpornościowego. Interakcje między limfocytami T CD4+ i CD8+ wymagają pobudzenia antygenowego dla obu populacji komórek T w celu wzbudzenia odporności przeciwnowotworowej. Wg niektórych autorów, wzajemne oddziaływanie limfocytów T jest jednym z mechanizmów interakcji pomiędzy układem immunologicznym gospodarza i immunologicznym cyklem nowotworu. (126, 127) Cykl ten opisuje sekwencję zdarzeń, które prowadzą do ukierunkowanych na nowotwór odpowiedzi komórek T indukowanych przez komórki dendrytyczne, które wychwyciły przeciwciała specyficzne dla nowotworu (TSAs – Tumor Specific Antigens), następnie migrowały do węzłów chłonnych, gdzie prezentowały swoje antygeny komórkom T. Komórki T specyficzne dla nowotworu dzielą się klonalnie, a następnie migrują przez naczynia limfatyczne i inne tkanki do guza, gdzie złośliwe komórki są skutecznie eliminowane przez te limfocyty T. Tylko w pełni sprawny cykl pozwala układowi odpornościowemu przeciwdziałać wzrostowi guza. Tę samą zasadę stosuje się do współdziałania komórek T CD4+ i CD8+, jako części cyklu: każde zakłócenie kluczowych interakcji prowadzi do niepowodzenia kontroli wzrostu guza. Zatem stwierdzone przeze mnie zaburzenia populacji limfocytów T CD4+ i T CD8+, w tym najmniej liczna populacja limfocytów T CD 4+ i CD3+ u chorych na gruczolakoraka nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego, najpewniej również były wyrazem zaburzonej interakcji immunologicznej pomiędzy kom. T gospodarza i komórkami nowotworu. Dodatkowo stwierdziłem ujemną korelację pomiędzy ilością komórek T CD4+ a stopniem odżywienia wg NRS 2002, co

wskazuje na negatywny wpływ niedożywienia na interakcje pomiędzy limfocytami CD4+ i CD8+. Zmniejszona liczba komórek T była również obserwowana u pacjentów z niedożywieniem, którzy nie byli obciążeni nowotworem. (128, 129, 130) Można zatem przyjąć, że zaburzenia liczby komórek T u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego mogą wynikać zarówno z samej choroby nowotworowej jak również być następstwem niedożywienia.

7.3 Zależność pomiędzy stężeniem IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy, a stopniem niedożywienia u chorych na raka przełyku i raka żołądka oraz dysfagią nowotworową.

Cytokiny wpływają na progresję nowotworu poprzez kształtowanie otoczenia guza lub bezpośrednio stymulując wzrost i przeżycie komórek nowotworowych. Zapalenie, jako jeden z ważnych aspektów powstawania i progresji nowotworu, wpływa na układ cytokin i odgrywa znaczącą rolę w utrzymywaniu proliferacji guza i jego mikrośrodowiska. (131) W zaawansowanych nowotworach przeważają cytokiny prozapalne, czynniki wzrostu i chemokiny sprzyjające progresji nowotworu, podczas gdy często brakuje cytokin hamujących wzrost guza. (132, 133, 134) We wcześniejszych badaniach dowiedziono udziału interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów α (TNF α) – jako cytokin prozapalnych, w patogenezie raka przełyku i żołądka. (34, 135, 136) W przeprowadzonych przeze mnie badaniach średnie stężenie IL-6 było istotnie większe ($p=0,000000$), a TNF α blisko dwukrotnie większe ($p=0,000510$), w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu do średnich wartości dla tych cytokin znalezionych w surowicy zdrowych ochotników. Systematyczny przegląd 48 badań, w których brało udział 5316 pacjentów wykazał, że wysokie stężenie interleukiny 6 w surowicy chorych na raka przewodu pokarmowego było związane z krótszym całkowitym czasem przeżycia. (137) IL-6 jest głównym mediatorem stanu zapalnego, należy jednak pamiętać, że jest również częścią złożonej, zależnej od siebie sieci cytokin uwalnianych w stanach zapalnych. (87) IL-6 odgrywa szczególną rolę w przewlekłych stanach zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroby zapalne jelit, choroba Castlemana. Zwiększone stężenie IL-6 stwierdza się również w stresie fizycznym, takim jak operacja lub chemioterapia. Przeciwciało anti-IL-6 - tocilizumab jest stosowane w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. (138) Podwyższone stężenie IL-6 w surowicy i /lub guzie obserwuje się również w wielu nowotworach złośliwych, zarówno krwi, jak i guzach litych, w tym piersi, szyjki macicy, przełyku, głowy i szyi, jajników, prostaty, jelita grubego, trzustki, raku

wątrobowokomórkowym, woreczka żółciowego, niedrobnokomórkowym raku płuca i szpiczaku mnogim. Kilka badań wykazało, że IL-6 jest czynnikiem prognostycznym przeżycia, a także czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie wielu rodzajów raka. (139, 140) Zwiększone stężenie IL-6 jest związane z gorszym rokowaniem, szczególnie w odniesieniu do raka nerki, raka jajnika i prostaty, dodatkowo koreluje z rozwojem oporności na leki przeciwnowotworowe. (141, 142, 143, 144)

Czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) jest również jednym z mediatorów stanu zapalnego związanych z karcynogenezą szczególnie w przewlekłych chorobach zapalnych. Efekt oddziaływania TNF- α na komórki wydaje się być bardziej znaczący we wczesnych stadiach tworzenia nowotworu, w tym angiogenezy i inwazji, w porównaniu do dalszych etapów karcynogenezy. (145, 146) Mechanizm promowania nowotworu przez TNF- α opiera się na zwiększaniu wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROS) i reaktywnych form azotu (RNS) w komórkach, co może indukować uszkodzenie DNA, a tym samym ułatwia nowotworzenie. (147, 148) Zwiększone stężenie TNF- α stwierdzono w zmianach przednowotworowych w żołądkach osób zakażonych *Helicobacter pylori*. Bakteria produkuje białko indukujące wydzielanie TNF- α przez komórki i tkanki (Tipa). (149, 150).

W badanej przez mnie grupie znaleziono istotne, dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem IL-6, TNF- α i stanem odżywienia ocenionym za pomocą NRS 2002, skali SGA, wskaźników INI i NRI. Największą korelację badane cytokiny wykazywały ze wskaźnikami INI i NRI. Badania przeprowadzone w Portugalii również wykazały dodatnią korelację stężenia cytokin prozapalnych ze stanem odżywienia pacjentów z rakiem żołądka ocenianym m.in. za pomocą skali SGA. Ciekawym aspektem wspomnianej pracy była ocena jakości życia badanych pacjentów – wykazano, że większe stężenie IL-6, TNF- α koreluje z jej pogorszeniem. (151)

VCAM-1 odgrywa istotną rolę w adhezji komórek guza do komórek endotelialnych naczyń promując aktywnie powstawanie przerzutów nowotworowych. Przeprowadzone badania dowiodły, że VCAM-1 może promować migracje limfocytów T, powodując gromadzenie limfocytów T w mikrośrodowisku guza. (49) ICAM-1 komórki nowotworowej łącząc się z LFA-1 na powierzchni limfocytów T zwiększała ich aktywność cytotoksyczną. Zwiększenie ekspresji ICAM-1 na komórkach rakowych m.in. w raku piersi, żołądka i jelita grubego korelowało z lepszą prognozą. (152) Inne badania wykazały dodatnią korelację pomiędzy ekspresją ICAM-1 i bardziej agresywnym przebiegiem m.in. raka piersi. (153) Również w przeprowadzonych przez mnie badaniach stwierdziłem większe stężenie VCAM-1 i ICAM-1

w surowicy pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, przy czym stężenie VCAM-1 było istotnie mniejsze u chorych zakwalifikowanych do leczenia radykalnego w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Dodatkowo stężenia VCAM-1 i ICAM-1 istotnie korelowało ze stanem odżywienia chorych – tj. były większe u chorych niedożywionych. W dostępnej literaturze brak jest pracy oceniającej zależność między niedożywieniem a stężeniami VCAM-1 i ICAM-1 u chorych na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego. Dostępne badania korelacji niedożywienia z dysfunkcją endotelium, w tym stężeniem VCAM-1, u chorych dializowanych wskazują na negatywny wpływ nieprawidłowego stanu odżywienia i wynikającego z niego stanu zapalnego na funkcję śródbłonna. (154) Biorąc pod uwagę powyższe można przyjąć, że obserwowane przeze mnie zwiększenie stężeń cytokin prozapalnych oraz molekuł adhezyjnych u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego związane było ze stanem zapalnym wynikającym zarówno z choroby podstawowej jak i niedożywienia.

7.4 Związek pomiędzy niedożywieniem a stężeniem immunoglobulin u chorych na raka przełyku i raka żołądka.

W badaniu z 1992 r. Saito i wsp. stwierdzili, że u pacjentów z rakiem przełyku wiek i niedożywienie białkowo-kaloryczne były związane ze zwiększonym stężeniem IgG, podczas gdy zaawansowanie choroby nowotworowej korelowało ze stężeniem IgA. Wiek i stadium raka wiązały się ze zmniejszeniem stężeń składników dopełniacza C3, C4 i CH50. Stwierdzili zatem, że wiek, niedożywienie i nowotwór złośliwy są czynnikami powodującymi zwiększenie stężenia IgG lub IgA u pacjentów z rakiem przełyku. (155). W przeprowadzonych przeze mnie badaniach również obserwowałem zwiększenie stężenia IgA u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu z grupą kontrolną. Ponad to stężenie zarówno IgG jak i IgA było istotnie większe u chorych na raka przełyku z porównaniu z chorymi na raka żołądka. Z kolei badania tureckie pacjentów z rakiem płuc nie wykazały istotnych różnic w stężeniu immunoglobulin chorych w porównaniu z zdrowymi ochotnikami. (156) Dodatkowo wykazałem, że istnieje korelacja pomiędzy stężeniem immunoglobulin A i G a stanem odżywienia ocenianym za pomocą skal NRS 2002 i SGA. Badanie przeprowadzone we Włoszech wykazało, że odpowiednie wsparcie żywieniowe, w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych zabiegowi z powodu raka żołądka lub raka trzustki powodowało szybszą normalizację wykładników stanu zapalnego – w tym zmniejszenie stężenia immunoglobulin, w porównaniu z brakiem leczenia

żywieniowego. (157) Można zatem przypuszczać, że nieprawidłowości w stężeniach immunoglobulin w grupie chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu ze zdrowymi wynikają zarówno z samej choroby nowotworowej jak i niedożywienia.

7.5 Wpływ dysfagii nowotworowej i niedożywienia na wybrane parametry morfologiczne i biochemiczne: stężenie hemoglobiny, białka całkowitego, albuminy, fibrynogenu, transferryny, cholesterolu i trójglicerydów u chorych na raka żołądka i raka przełyku.

Morfologia krwi

Morfologia krwi jest często pierwszym badaniem laboratoryjnym wykonywanym w toku diagnostyki chorób nowotworowych. Niedokrwistość, zmniejszenie liczby erytrocytów i hematokrytu wraz z utratą masy ciała i dysfagią podawaną przez pacjenta w wywiadzie powinna skutkować skierowaniem pacjenta na dalsze badania w kierunku choroby nowotworowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach stężenie hemoglobiny, liczba erytrocytów oraz wartość hematokrytu były istotnie mniejsze w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Istotnie niższe stężenie hemoglobiny stwierdzałem u chorych z zaawansowaną chorobą w porównaniu do pacjentów ze świeżym rozpoznaniem. Wykazałem również korelacje pomiędzy stężeniem hemoglobiny a niedożywieniem ocenianym za pomocą skal NRS 2002, SGA oraz wskaźników INI i NRI. Uzyskane przeze mnie wyniki są zgodne z obserwacjami innych badaczy. Badanie, w którym wzięło udział 888 pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową wykazało, że niedokrwistość wystąpiła u 63% chorych, a najniższe stężenia hemoglobiny stwierdzono u pacjentów z najbardziej zaawansowanym rakiem i najgorszym stopniem sprawności ocenianym wg ECOG. W cytowanym badaniu stężenie hemoglobiny różniło się w zależności od lokalizacji guza i było najniższe u pacjentek z rakiem jajnika. Stężenie hemoglobiny było odwrotnie skorelowane z markerami zapalnymi, hepcydyną, ferrytyną, erytropoetyną i reaktywnymi formami tlenu oraz dodatnio skorelowane z leptyną, albuminą i cholesterolem. W analizie wieloczynnikowej, stopień zaawansowania nowotworu, stężenie interleukiny-6 i leptyny były niezależnymi predyktorami stężenia hemoglobiny. Ponadto hemoglobina była odwrotnie zależna od stopnia niedożywienia. (158) Biorąc pod uwagę powyższe należy stwierdzić, że niedokrwistość w przebiegu nowotworu ma charakter wieloczynnikowy, z

istotnym udziałem niedożywienia i stanu odporności. Dlatego szczegółowa ocena patogenezy niedokrwistości związanej z rakiem może umożliwić lekarzom zapewnienie bezpiecznego i skutecznego zindywidualizowanego leczenia.

Stężenie białka całkowitego, albuminy i transferyny.

Metaanaliza wykazała, że stężenie albuminy w surowicy jest wiarygodnym wskaźnikiem pozwalającym przewidzieć całkowite przeżycie chorych na nowotwór. (159) Co więcej, hipoalbuminemia została uznana za niezależny prognostyczny wskaźnik śmiertelności z powodu raka. (160) W badanej przez mnie grupie chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego stężenie albuminy i białka całkowitego było istotnie mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie stężenie albuminy korelowało ze stanem odżywienia badanej grupy pacjentów ocenianym na podstawie NRS 2002 i SGA. Wiadomo, że zwiększone stężenie IL-1 β , IL-6 i TNF- α hamuje syntezę albuminy w wątrobie. (108, 161) Zwiększone stężenie cytokin jest cechą charakterystyczną dla kacheksji nowotworowej przyspieszającej wyniszczenie tkanek i anoreksję związaną z nowotworem, a zatem zmniejszenie stężenia albuminy może dobrze odzwierciedlać stan niedożywienia chorego. (162) Należy jednak pamiętać o ograniczeniach oznaczenia albuminy jako markera niedożywienia. Biorąc pod uwagę, że inne czynniki fizjologiczne, w tym marskość wątroby, zespół nerczycowy, stan kataboliczny i rozcieńczenie krwi mogą również powodować zmiany stężenia albuminy w surowicy, hipoalbuminemia jako dokładny wskaźnik stanu odżywienia u pacjentów z rakiem była krytykowana. (163) Inne badania sugerują, że w przypadku choroby nowotworowej występuje zakłócenie homeostazy albuminy we krwi z powodu zwiększenia jej degradacji. (164)

Transferyna jest również jednym z białek stosowanym do oceny niedożywienia u pacjentów. W 1988r. roku Tean i wsp. opublikowali badania dotyczące oceny stężenia transferyny u pacjentów z niedożywieniem spowodowanym rakiem żołądka, dowiedli, że niskie stężenie transferyny korelowało ze zwiększoną liczbą powikłań pooperacyjnych i gorszym rokowaniem pacjentów poddawanych zabiegom. (165) Również moje badania wykazują związek pomiędzy stężeniem transferyny a niedożywieniem, np. ujemną korelację pomiędzy stężeniem transferyny a stopniem odżywienia ocenianym wg skali SGA. Ciekawe i ważne wydają się obserwacje z ośrodka chirurgii onkologicznej z Gdańska, które wykazały, że wsparcie żywieniowe pacjentów z poddawanych zabiegom operacyjnym z powodu nowotworów wpływa na zwiększenie stężenia transferyny. Należy podkreślić, że

wspomniane badania dotyczyły grupy pacjentów, u których przed zabiegiem nie rozpoznano niedożywienia. (166)

Cholesterol i trójglicerydy

Utrata tkani tłuszczowej, jako wynik patologicznego rozpadu zapasu energii, jest często związana z niedożywieniem występującym u pacjentów z chorobą nowotworową. (167) W tkance tłuszczowej nieustająco zachodzą procesy lipolizy i estryfikacji kwasów tłuszczowych, a ilość tkanki tłuszczowej w organizmie wynika z tempa tych procesów. U zdrowych wolne kwasy tłuszczowe są natychmiast wykorzystywane do estryfikacji. W czasie choroby nowotworowej nad procesami anabolicznymi przeważają przemiany kataboliczne. W wyniku tych zaburzeń wzrasta stężenie glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych, a zmniejsza się stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi. (168)

Z metaanalizy przeprowadzonej przez Zhang i wsp. wynika, że całkowite stężenia cholesterolu i trójglicerydów mogą być stosowane w ocenie ryzyka niedożywienia i niedożywienia u hospitalizowanych pacjentów. (169) Również w moich badaniach obserwowałem korelację pomiędzy stężeniem trójglicerydów i cholesterolu całkowitego a ryzykiem niedożywienia ocenianym za pomocą NRS 2002 oraz stopniem odżywienia ocenianym za pomocą INI i NRI. Zaburzenia gospodarki lipidowej u niedożywionych pacjentów są przedmiotem badań od wielu lat. Ważne wydają się badania dotyczące niedożywienia u osób starszych, u których często zaburzenia gospodarki lipidowej i stężenie albumin były powiązane ze zwiększonym ryzykiem niedożywienia. (170)

7.6 Immunologiczne i kliniczne dyskryminatory przeżycia u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Nieprawidłowy rozkład populacji limfocytów T zwłaszcza CD3 i CD4 wykazany w badanym materiale okazał się bardzo ważnym dyskryminatorem czasu przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. Podkreślić należy, że limfocyty CD3+ wykazywały w tej analizie największą czułość. Potwierdza to istotne znaczenie procesów immunologicznych dla przebiegu choroby i ich wpływu na wyniki leczenia i czas przeżycia chorych. W ogólnie dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań relacji pomiędzy wielkością subpopulacji limfocytów T CD3 i CD4 a czasem przeżycia u niedożywionych chorych na raka przełyku i raka żołądka. Wg autora jest to obserwacja nowatorska i celowe byłoby potwierdzenie tych wyników w oparciu o większy materiał chorych.

Drugim istotnym dyskryminatorem czasu przeżycia w badanej grupie chorych okazały się dwa wskaźniki niedożywienia: INI i NRI. Nie znaleziono takich zależności dla skali SGA i NRS 2002. Może to wskazywać na istotne znaczenie powiązania stężenia albuminy w surowicy łącznie ze stężeniem białka C-reaktywnego, markerów stanu zapalnego i zaburzeń immunologicznych na czas przeżycia. Wskazuje to na celowość oceny stanu odżywienia pacjenta zarówno w oparciu o SGA i NRS 2002 jak również INI i NRI.

8. Podsumowanie

Niezamierzona utrata masy ciała, zaburzenia metaboliczne, immunologiczne i psychologiczne związane z chorobą podstawową są stwierdzane u większości chorych na nowotwór w jego zaawansowanym stadium. (107) Z uwagi na złożony patomechanizm niedożywienie, zgodnie z danymi literaturowymi, obecnie nie istnieje idealne narzędzie do jego oceny u chorych na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego. Zgodnie z zaleceniami ESPEN ryzyko niedożywienie powinno być oceniane na podstawie kwestionariusza NRS 2002.

W przeprowadzonych przeze mnie badaniach wykazałem, że niedożywienie występowało u wszystkich osób badanych z rozpoznaniem nowotworem górnego odcinka przewodu pokarmowego, niezależnie od jego lokalizacji i typu histopatologicznego. Wykazałem, że zarówno niedożywienie jak i sama choroba nowotworowa korelują z zaburzeniami odporności stwierdzanymi u badanych chorych, takimi jak nieprawidłowa liczba limfocytów T, nieprawidłowe stężenia cytokin prozapalnych, immunoglobulin czy wykładników stanu odżywienia.

Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały również, że najlepszymi dyskryminatorami czasu przeżycia chorych na nowotwory były liczby limfocytów: T CD3 i T CD4, podobnie jak stan odżywienia chorych oceniany we wskaźnikach NRI i INI, co wskazuje na zależność pomiędzy stopniem niedożywienia, zaburzeniami ilościowymi limfocytów T, a czasem przeżycia chorych na raka przełyku i raka żołądka.

Wobec powyższego wydaje się, że ocena stanu odżywienia i wybranych parametrów immunologicznych powinna być elementem diagnostyki i oceny rokowania chorych z dysfagią nowotworową.

9. Wnioski

1. U chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego, w porównaniu do osób zdrowych, występowało niedożywienie, które potwierdzono w oparciu o skale NRS 2002, SGA oraz NRI i INI. Lepszy stan odżywienia wykazywali chorzy ze świeżym rozpoznaniem (w skali NRS 2002) i zakwalifikowani do leczenia radykalnego (wg INI). Nie stwierdzono różnic stanu odżywienia ze względu na lokalizację i typ histopatologiczny nowotworu.
2. Stosunek limfocytów T pomocniczych do supresorowych (CD4+/CD8+) w krwi obwodowej u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego był zaburzony. Wielkość populacji limfocytów T CD4+ i CD3+ zależała od typu histopatologicznego i stanu klinicznego chorych: najmniej liczne były limfocyty T CD 4+ i CD3+ u chorych na gruczolakoraka, nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego.
3. Populacja limfocytów T CD4+ i CD3+ korelowała ze stanem odżywienia chorych. Mniejszy odsetek limfocytów T CD4+ i T CD3+ u chorych nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego może wiązać się z bardziej zaawansowanym stanem choroby i dłuższym czasem trwania niedożywienia.
4. Stężenie cytokin prozapalnych (IL-6, TNF alfa) i molekuł adhezyjnych (VCAM -1, ICAM-1) w surowicy chorych na raka przełyku i raka żołądka było większe niż u zdrowych i korelowało ze stanem ich odżywienia. Stężenie VCAM-1 u chorych zakwalifikowanych do radykalnej resekcji było mniejsze niż u pozostałych pacjentów.
5. Stężenie immunoglobulin w surowicy badanych chorych było nieprawidłowe i korelowało ze stanem odżywienia ocenianym w oparciu o skale NRS 2002, SGA, NRI i INI..
6. U chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego, w przebiegu niedożywienia występowała nieprawidłowa morfologia krwi oraz zaburzenia białkowe, lipidowe i elektrolitowe. Wartości parametrów morfologii krwi i stężenia białka całkowitego, albuminy i transferyny korelowały ze stanem odżywienia chorych.
7. U chorych na raka przełyku i raka żołądka najlepszymi dyskryminatorami czasu przeżycia były liczby limfocytów: T CD3 i T CD4, z których liczba limfocytów CD3 miała największą czułość. Stan odżywienia chorych oceniany wg NRI i INI był dobrym dyskryminatorem całkowitego czasu przeżycia w tej grupie chorych.

Może to wskazywać na istniejącą zależność pomiędzy stopniem niedożywienia, zaburzeniami ilościowymi limfocytów T, a czasem przeżycia chorych na raka przełyku i raka żołądka.

8. Ocena stanu odżywienia i wybranych parametrów immunologicznych u pacjentów z dysfagią wywołaną nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego może być ważnym elementem diagnostyki przydatnym w prognozowaniu wyników leczenia.

10. Streszczenie

Wstęp: W erze nowych standardów leczenia przeciwnowotworowego i znacznego wydłużenia czasu przeżycia chorych, istnieje rosnąca potrzeba zdobycia większej wiedzy dotyczącej wpływu choroby nowotworowej i jej leczenia na jakość życia tych pacjentów, w tym stanu odżywienia. U chorych na raka przełyku i raka żołądka przebijającym objawem są zaburzenia połykania, które nieuchronnie prowadzą do niedożywienia. Dysfagia jest subiektywnym odczuciem trudności lub zaburzenia połykania. Nowotwory przełyku i wpustu żołądka powodują szybko postępującą dysfagię, początkowo na pokarmy stałe, później płynne. U chorych tych często występuje odynofagia, bóle w klatce piersiowej, jadłowstręt, niedokrwistość, postępujące niedożywienie i ubytek masy ciała.

Zgodnie z definicją European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) niedożywienie to “stan wynikający z braku wchłaniania lub spożywania substancji żywieniowych prowadzący do zmiany składu ciała, do upośledzenia fizycznej i mentalnej funkcji organizmu, oraz wpływający niekorzystnie na wynik leczenia choroby podstawowej”.

Cel pracy: Głównym celem pracy była ocena wybranych parametrów immunologicznych i stanu odżywienia pacjentów z dysfagią nowotworową w przebiegu raka górnego odcinka przewodu pokarmowego (pp).

Pacjenci, materiał i metody: Do badania zostało włączonych 60 chorych na nowotwory górnego odcinka (pp) leczonych od sierpnia 2015 roku do października 2016 roku w Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Obserwację czasu przeżycia chorych zakończono w dniu 31 grudnia 2017 roku. Rozpoznanie raka przełyku lub raka żołądka postawiono na podstawie badania histopatologicznego wycinka pobranego ze zmiany nowotworowej.

U wszystkich chorych przeprowadzono badania diagnostyczne zgodnie z obowiązującym standardem, w tym: badanie endoskopowe połączone z biopsją zmiany nowotworowej, tomografię komputerową klatki piersiowej lub/i jamy brzusznej.

U wszystkich chorych wykonano jednolity komplet badań w celu ustalenia stanu odżywienia i statusu immunologicznego. Ocenę stanu odżywienia chorych przeprowadzono w oparciu o skalę NRS 2002, skalę SGA, wskaźniki INI i NRI, badania antropometryczne, BMI. Przeanalizowano wybrane parametry morfologii krwi, stężenie białka całkowitego, albuminy, fibrynogenu, transferyny, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, stężenie wybranych elektrolitów w surowicy krwi chorych,

Jakościową i ilościową analizę limfocytów z T CD3+, CD4+, CD8+ krwi obwodowej wykonano przy użyciu trykolorowej cytometrii przepływowej i panelu przeciwciał monoklonalnych (Ab) sprzężonych z fikoerytryną (RPE) i izotiocyjanem fluoresceiny (FITC) i R - fikoerytrocyjanem 5.5 (PerCP-CY5.5). Wykorzystano następujący panel przeciwciał monoklonalnych: anty CD45-FITC, anty CD14-RPE, anty CD4-RPE, anty CD8 –RPE, oraz mysie przeciwciała anty IgG1-FITC i anty IgG1-RPE (ujemna kontrola).

Stężenie IL-6, TNF alfa, VCAM1, ICAM1 w surowicy oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA), używając gotowych zestawów i postępując zgodnie z instrukcją producenta.

Stężenie IgG, IgA, IgM oceniano na podstawie immunoelektroforezy. Badanie jest oparte na elektroforezie białek surowicy na podłożu agarowym lub agarozowym z jednoczesnym nałożeniem wzdłuż ścieżki rozdziału przeciwciał przeciw wszystkim białkom surowicy.

Grupę kontrolną stanowiło 19 osób nie obciążonych chorobą nowotworową, bądź inną chorobą powodującą niedożywienie. Było to 6 kobiet i 13 mężczyzn, w wieku $x = 64,5$ lat (od 38 do 81 lat). BMI osób grupy kontrolnej wynosiło $x = 25,9$ (od 19,26 do 37,55).

Badania przeprowadzono w ramach Grantu dla Młodych Naukowców, Nr PBMn 195. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Wrocławiu (nr KB-399/2015). Każdy pacjent został szczegółowo poinformowany o celu i zasadach prowadzonego badania i podpisał dobrowolnie formularz świadomej zgody.

Wyniki badań: Do badania włączono 60 chorych w wieku $x = 66,8$ lat $\pm 10,6$ Było to 14 kobiet w wieku $x = 68,2$ lat $\pm 11,3$ i 46 mężczyzn, w wieku $x = 66,3$ lat $\pm 10,4$. U 44 chorych

rozpoznano raka przełyku, u 16 raka żołądka. U 23 chorych, w tym 19 z rakiem przełyku i 4 z rakiem żołądka było to świeże zachorowanie, pozostałych 37 osób: 25 z rakiem przełyku i 12 z rakiem żołądka było wcześniej leczonych. U chorych z już trwającą chorobą w leczeniu stosowano: poszerzenie + APC u 30 pacjentów (22 z rakiem przełyku i 8 z rakiem żołądka), zabieg paliatywny wykonano u 5 chorych (3-rak przełyku i 2 rak żołądka), chemioterapia dotyczyła 22 osób (14 i 8 odpowiednio rak przełyku i żołądka), radioterapię przeżyło 15 chorych (3 rak przełyku i 2 rak żołądka).

U chorych na raka przełyku rozpoznawano raka płaskonabłonkowego (33 osoby) i raka gruczołowego (11 osób), u wszystkich pacjentów z rakiem żołądka rozpoznawano raka gruczołowego (16 osób).

Średnia masa ciała w grupie analizowanych chorych wynosiła $63,85\text{kg} \pm 15,27$ i była istotnie mniejsza ($p=0,012$) w porównaniu do średniej masy ciała osób zdrowych ($73,94\text{kg} \pm 13,9$). Również średnia wartość BMI była istotnie mniejsza w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,0043$) i wynosiła odpowiednio $22,28 [\text{kg}/\text{m}^2] \pm 4,54$ i $25,97 [\text{kg}/\text{m}^2] \pm 5,0$.

Analizę stanu odżywienia w badanej grupie chorych przeprowadzono w oparciu o skale: NRS 2002, SGA oraz wskaźniki NRI, INI i wykazano istotne różnice w stanie odżywienia w porównaniu z grupą kontrolną. Ocena stanu odżywienia badanych chorych, w oparciu o te wskaźniki, nie wykazała istotnych różnic stanu odżywienia w zależności od lokalizacji nowotworu, jego typu histopatologicznego. Wykazano natomiast (w skali NRS 2002), że stan odżywienia pacjentów ze świeżym rozpoznaniem w porównaniu do chorych wcześniej leczonych był istotnie lepszy, podobnie stan odżywienia pacjentów (wg INI) zakwalifikowanych do leczenia radykalnego był istotnie lepszy od stanu odżywienia pozostałych chorych.

Populacja limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ we krwi obwodowej pacjentów z rakiem górnego odcinka pp nie różniła się istotnie w porównaniu do populacji tych komórek stwierdzonych u zdrowych ochotników. Na uwagę zasługuje fakt, że w grupie badanej populacja CD4+ była mniejsza, a CD8+ większa w porównaniu z grupą kontrolną, co sprawiło, że stosunek CD4/CD8 był zaburzony i był istotnie mniejszy w grupie badanej.

Populacja limfocytów T CD 4+ i T CD3+ u chorych na gruczolakoraka była istotnie mniejsza w porównaniu z chorymi na raka płaskonabłonkowego. Populacja limfocytów T CD4+ i T CD3+ we krwi obwodowej pacjentów z rakiem górnego odcinka pp była istotnie większa w

grupie zakwalifikowanej do leczenia radykalnego w porównaniu do populacji tych komórek znalezionych w grupie chorych zakwalifikowanych do terapii nieradykalnej. W badanej przez mnie grupie znaleziono istotne korelacje pomiędzy populacją limfocytów T CD4+ a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002 ($p=0,007450$) i NRI ($p=0,013977$), oraz populacją limfocytów T CD3+, a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002 ($p=0,014627$).

Średnie stężenie analizowanych cytokin w surowicy chorych na raka górnego odcinka pp było istotnie większe w porównaniu do średnich wartości dla tych cytokin znalezionych w surowicy zdrowych ochotników. Stężenie VCAM-1 w grupie chorych poddanych radykalnej resekcji było istotnie mniejsze w porównaniu do pozostałych pacjentów.

Wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy populacją limfocytów CD4+ a stężeniem VCAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinkapp.

Średnie stężenie IgG i IgA w surowicy chorych na raka przełyku było istotnie większe w porównaniu do stężenia IgG i IgA w grupie chorych na raka żołądka. Średnie stężenie IgG w surowicy chorych na raka górnego odcinka pp było istotnie większe w grupie pacjentów ze świeżym rozpoznaniem, w porównaniu do chorych wcześniej leczonych. Analizując zależność pomiędzy stężeniem immunoglobulin a stanem odżywienia, znaleziono istotne korelacje pomiędzy: IgG i stanem odżywienia w skali NRS 2002 oraz IgA i stanem odżywienia w skali SGA.

Średnie stężenie hemoglobiny, liczba erytrocytów i wartość hematokrytu u chorych na raka górnego odcinka pp były istotnie mniejsze w porównaniu do wartości w grupie osób zdrowych. Badania wykazały istotne korelacje pomiędzy stężeniem Hb a stanem odżywienia chorych ocenianym wg skali NRS 2002 oraz NRI, INI.

W badanej grupie chorych na raka górnego odcinka pp stężenie białka całkowitego, albuminy i transferyny było istotnie mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie białka całkowitego w surowicy chorych na raka przełyku było istotnie większe w porównaniu z jego stężeniem u chorych na raka żołądka. Stężenie białka całkowitego, albuminy i transferyny w surowicy chorych na raka górnego odcinka pp istotnie korelowało ze stanem odżywienia ocenianym na podstawie NRS 2002, jak i SGA, NRI i INI.

Mediana czasu przeżycia dla wszystkich chorych wynosiła 13,5 miesiąca, minimum 0, maksimum 54 miesiące. Wykorzystując krzywe ROC dla wybranych wskaźników odżywienia wyliczonych w momencie włączenia do badania, określono wartości odcinające najlepiej

różnicujące pacjentów w zależności od szansy przeżycia dłuższego od mediany wyliczonej w całej grupie badanej. Wykazano, że najlepszymi dyskryminatorami czasu przeżycia są liczby limfocytów: T CD3 i T CD4, z których liczba limfocytów T CD3 ma największą czułość.

Wykazano również, że zarówno NRI, jak i INI, są dobrymi dyskryminatorami przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Wnioski: **1.** U chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego, w porównaniu do osób zdrowych, występowało niedożywienie, które potwierdzono w oparciu o skale NRS 2002, SGA oraz wskaźniki NRI i INI. **2.** Stosunek limfocytów T pomocniczych do supresorowych (CD4+/CD8+) u badanych chorych był zaburzony. **3.** Populacja limfocytów T CD4+ i CD3+ korelowała ze stanem odżywienia chorych. Mniejszy odsetek limfocytów T CD4+ i T CD3+ u chorych nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego może wiązać się z bardziej zaawansowanym stanem choroby i dłuższym czasem trwania niedożywienia. **4.** Stężenie cytokin prozapalnych (Il-6, TNF alfa) i molekuł adhezyjnych (VCAM -1, ICAM-1) w surowicy chorych było większe niż u zdrowych i korelowało ze stanem ich odżywienia. **5.** Stężenie immunoglobulin w surowicy badanych chorych było nieprawidłowe i korelowało ze stanem odżywienia. **6.** W badanej grupie, w przebiegu niedożywienia występowała nieprawidłowa morfologia krwi oraz zaburzenia białkowe, lipidowe i elektrolitowe. **7.** U chorych na raka przełyku i raka żołądka najlepszymi dyskryminatorami czasu przeżycia były liczby limfocytów: T CD3 i T CD4, z których liczba limfocytów CD3 miała największą czułość. Stan odżywienia chorych oceniony wg NRI i INI był dobrym dyskryminatorem całkowitego czasu przeżycia w tej grupie chorych. Może to wskazywać na istniejącą zależność pomiędzy stopniem niedożywienia, zaburzeniami ilościowymi limfocytów T, a czasem przeżycia chorych na raka przełyku i raka żołądka. **8.** Ocena stanu odżywienia i wybranych parametrów immunologicznych u pacjentów z dysfagią wywołaną nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego może być ważnym elementem diagnostyki przydatnym w prognozowaniu wyników leczenia.

11. Summary

Introduction: In the era of new standards in cancer therapy and a significant increase in patients' survival, there is a growing need to gain more knowledge about the impact of cancer and its treatment on the quality of life of these patients, including nutritional status. In patients with esophageal cancer and gastric cancer, the breakthrough symptom is dysphagia, which inevitably leads to malnutrition. Dysphagia is a subjective feeling of difficulty or swallowing

disorder. Esophageal and gastric neoplasms cause rapidly progressing dysphagia, initially on solid, then liquid foods. These patients often have odinophagia, chest pains, anorexia, anemia, progressive malnutrition and weight loss. According to the definition of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), malnutrition is "a condition resulting from a lack of absorption or ingestion of nutrients that leads to changes in body composition, impairment of physical and mental function of the body, and adversely affects the outcome of treating the underlying disease."

Aim of the study: The main aim of the study was to assess selected immunological parameters and nutritional status of patients with cancer dysphagia in the course of upper gastrointestinal cancer

Material and methods: 60 patients with upper gastrointestinal cancer were enrolled in the study and were treated from August 2015 to October 2016 at the Department of Gastrointestinal Surgery and General Surgery at the Medical University of Wrocław. Observation of patient survival was completed on December 31, 2017. The diagnosis of esophageal cancer or gastric cancer was based on a histopathological examination of a specimen taken from a tumor.

All patients underwent diagnostic tests in accordance with the applicable standards, including: endoscopic examination combined with tumor biopsy, computed tomography of the chest or / and abdomen.

A set of tests was performed in all patients to determine their nutritional status and immune status. The assessment of patients' nutritional status was based on the NRS 2002 scale, SGA scale, INI and NRI, anthropometric tests, and BMI. Selected parameters of blood count, total protein, albumin, fibrinogen, transferrin, total cholesterol, triglycerides, and selected electrolytes in the blood serum of patients were analyzed,

Qualitative and quantitative analysis of peripheral blood CD3 +, CD4 +, CD8 + T lymphocytes was performed using three-color flow cytometry and a panel of monoclonal antibodies (Ab) conjugated with phycoerythrin (RPE) and fluorescein isothiocyanate (FITC) and R-phycoerythrocyte 5.5 (PerCP-CY5.5). The following panel of monoclonal antibodies was used: anti CD45-FITC, anti CD14-RPE, anti CD4-RPE, anti CD8 -RPE, and murine anti-IgG1-FITC and anti-IgG1-RPE (negative control).

Serum IL-6, TNF alpha, VCAM1, ICAM1 levels were determined by enzyme immunoassay (ELISA) using ready-made kits and following the manufacturer's instructions.

IgG, IgA, IgM concentration was assessed by immunoelectrophoresis. The study is based on agarose or agarose serum protein electrophoresis with simultaneous application along an antibody separation pathway against all serum proteins.

The control group consisted of 19 people not burdened with cancer or other disease causing malnutrition. It was 6 women and 13 men, at the age of $x = 64.5$ years (from 38 to 81 years old). The BMI of the control group was $x = 25.9$ (from 19.26 to 37.55).

The research was carried out under the Medical University of Wrocław Grant for Young Scientists, No. PBMn 195. The research was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Wrocław (No. KB-399/2015). Each patient was informed in detail about the purpose and principles of the study and voluntarily signed the informed consent form.

Results: 60 patients aged $x = 66.8$ years ± 10.6 were enrolled. It was 14 women at the age of $x = 68.2$ years ± 11.3 and 46 men, at the age of $x = 66.3$ years ± 10.4 . In 44 patients esophageal cancer was diagnosed, in 16 stomach cancer. 23 patients, including 19 with esophageal cancer and 4 with gastric cancer, were newly diagnosed, the remaining 37 persons: 25 with esophageal cancer and 12 with gastric cancer were previously treated. In patients with ongoing disease, the treatment used: extension + APC in 30 patients (22 with esophageal cancer and 8 with gastric cancer), palliative surgery was performed in 5 patients (3 esophageal cancer and 2 stomach cancer), chemotherapy was used in 22 people (14 and 8 esophageal and gastric carcinomas, respectively), 15 patients underwent radiotherapy (3 esophageal cancer and 2 gastric cancer). Squamous cell carcinoma (33 persons) and adenocarcinoma (11 persons) were diagnosed in patients with esophageal cancer, and adenocarcinoma (16 persons) was diagnosed in all patients with gastric cancer.

The average body weight in the group of patients analyzed was $63.85\text{kg} \pm 15.27$ and was significantly lower ($p = 0.012$) compared to the average body weight of healthy control group ($73.94\text{kg} \pm 13.9$). Also, the average BMI value was significantly lower in the study group compared to the control group ($p = 0.0043$) and was $22.28 [\text{kg} / \text{m}^2] \pm 4.54$ and $25.97 [\text{kg} / \text{m}^2]$, respectively ± 5.0 .

The analysis of nutritional status in the examined group of patients was carried out on the basis of the following scales: NRS 2002, SGA and NRI, INI indicators, and significant differences in nutritional status were found compared to the control group. The assessment of the nutritional status of the examined patients, based on these indicators, did not show significant differences in the nutritional status depending on the location of the tumor or its histopathological type. However, it was shown (on the NRS 2002 scale) that the nutritional status of patients with new diagnosis compared to previously treated patients was significantly better, similarly the nutritional status of patients (according to INI) qualified for radical treatment was significantly better than the nutritional status of other patients.

The peripheral blood population of CD3 +, CD4 + and CD8 + T cells in patients with upper gastrointestinal tract cancer did not differ significantly compared to the population of these cells found in healthy volunteers. It is worth noting that in the study group the CD4 + population was smaller and CD8 + larger than in the control group, which resulted in the CD4 / CD8 ratio being disturbed and being significantly smaller in the study group.

The population of CD 4+ T and CD3 + T cells in patients with adenocarcinoma was significantly smaller than in patients with squamous cell carcinoma. The population of CD4 + and T CD3 + T cells in the peripheral blood of patients with cancer of the upper gastrointestinal tract was significantly larger in the group qualified for radical treatment compared to the population of these cells found in the group of patients qualified for non-radical therapy. In the group I studied, significant correlations were found between the CD4 + T lymphocyte population and the NRS 2002 nutritional grade ($p = 0.007450$) and NRI ($p = 0.013977$), and the CD3 + T lymphocyte population and the NRS 2002 nutritional population ($p = 0.014627$).

The mean concentration of the analyzed cytokines in the serum of patients with upper gastrointestinal tract cancer was significantly higher compared to the mean values for these cytokines found in the serum of healthy volunteers. VCAM-1 concentration in the group of patients undergoing radical resection was significantly lower compared to other patients.

There was a significant negative correlation between the CD4 + lymphocyte population and the concentration of VCAM-1 in the serum of patients with upper gastrointestinal tract cancer. The mean concentration of IgG and IgA in the serum of patients with esophageal cancer was significantly higher compared to the concentration of IgG and IgA in the group of patients with gastric cancer. The mean concentration of IgG in the serum of patients with cancer of the upper gastrointestinal tract was significantly higher in the group of patients with a recent

diagnosis compared to patients who had been treated before. Analyzing the relationship between immunoglobulin concentration and nutritional status, significant correlations were found between: IgG and nutritional status on the NRS 2002 scale and IgA and nutritional status on the SGA scale.

The mean hemoglobin concentration, erythrocyte count and hematocrit value in patients with upper gastrointestinal tract cancer were significantly lower than in the healthy group. Studies have shown significant correlations between Hb concentration and nutritional status of patients assessed according to the NRS 2002 and NRI, INI scales.

In the studied group of patients with upper gastrointestinal tract cancer, the concentration of total protein, albumin and transferrin was significantly lower compared to the control group. The total protein concentration in the serum of patients with esophageal cancer was significantly higher compared to its concentration in patients with gastric cancer. The concentration of total protein, albumin and transferrin in the serum of patients with upper gastrointestinal tract cancer significantly correlated with the nutritional status assessed on the basis of NRS 2002, as well as SGA, NRI and INI.

Median survival for all patients was 13.5 months, minimum 0, maximum 54 months. Using ROC curves for selected nutrition indexes calculated at the time of study entry, the cut-off values that best differentiated patients depending on the chance of survival longer than the median calculated for the entire study group were determined. It has been shown that the best are the numbers of CD3 T and CD4 T, of which the number of CD3 T cells is most sensitive. It has also been shown that both NRI and INI are good discriminators of overall survival of upper gastrointestinal cancer.

Conclusions: 1. Malnutrition was observed in patients with upper gastrointestinal cancer compared to healthy people, which was confirmed on the basis of NRS 2002, SGA scales and NRI and INI indices. 2. The ratio of helper T suppressor lymphocytes (CD4 + / CD8 +) in the examined patients was disturbed. 3. The population of CD4 + and CD3 + T cells correlated with the nutritional status of patients. A lower percentage of CD4 + and CD3 + T cells in patients not eligible for radical treatment may be associated with a more advanced disease state and a longer duration of malnutrition. 4. The concentration of proinflammatory cytokines (Il-6, TNF alpha) and adhesion molecules (VCAM -1, ICAM-1) in the serum of patients was higher than in healthy patients and correlated with their nutritional status. 5. The serum immunoglobulin concentration in the examined patients was abnormal and correlated with the nutritional status. 6. In the studied group, abnormal blood counts, protein, lipid and electrolyte disorders occurred in the course of malnutrition. 7. In patients with esophageal

cancer and gastric cancer, the best survivors discriminators were the numbers of CD3 and T CD4 lymphocytes, of which the number of CD3 lymphocytes was most sensitive. The nutritional status of patients assessed by NRI and INI was a good discriminator of overall survival in this group of patients. This may indicate an existing relationship between the level of malnutrition, quantitative T-cell abnormalities, and survival time for patients with esophageal cancer and gastric cancer. 8. Assessment of nutritional status and selected immunological parameters in patients with dysphagia caused by malignant neoplasm is an objective element of diagnostics useful in predicting treatment results.

12. Piśmiennictwo

1. Lainscak M, Podbregar M, Anker SD How does cachexia influence survival in cancer, heart failure and other chronic diseases? *Curr Opin Support Palliat Care.* 2007; 1:299-305.
2. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003;22:235–9
3. HR Hull, J Thornton, J Wang, et al., Fat-free mass index: changes and race/ethnic differences in adulthood. *Int J Obes (Lond).* 2011 Jan; 35(1): 121–127.
4. Malagelada JR, Bazzoli F, Boeckxstaens G i wsp: World enterology organisation global guidelines dysphafia- global gyidelines and cascadesupdate september 2014. *J. Clin.Gastreterology* 2015, 49, 370
5. Aziz O, Fass R, Gyavali CP i wsp: Functional esophagical disorders. *Gastroenterology* 2016, 150(6): 1368-1379
6. Varadarajulu S, Eloubeidi MA, Patel RS i WSP: The yield and the predictors of esophageal pathology when upper endoskopy is used for the initial evaluation of dysphagia. *Gastrointest Endosc.* 2005,61, 804)
7. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - an ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015; 34, 335-40
8. Szczygieł B, Ukleja A, Wójcik Z. Jak rozpoznać i leczyć niedożywienie związane z chorobą? *Podręcznik dla lekarzy, pielęgniarek, położnych i dietetyków.* PZWL, Warszawa. ; 2013: 25–31
- 8a. Kłęk S., Pertkiewicz M., Leczenie żywieniowe, w *Interna Szczeklika.* Medycyna Praktyczna, Kraków; 2018: 2650-2655
9. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321-36.
10. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987 11, 8-13.
11. Pastore CA, Orlandi SP, Gonzalez MC Association between an inflammatory – nutritional index and nutritional status in cancers patients. *Nutr Hosp.* 2013; 28: 188-193
12. Pastore CA, Orlandi SP, Gonzalez MC : The Inflammatory-Nutritional Index; assessing nutritional status and prognosis in gastrointestinal and lung cancer patients.*Nutr Hosp.* 2014,29, 629-634
13. Buzby G P, Williford W O, Peterson O L, i wsp. :A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *The American Journal of Clinical Nutrition,* 1988, 47, 357–365
14. Prasad N, Sinha A, Gupta A, Validity of nutrition risk index as a malnutrition screening tool compared with subjective global assessment in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Indian J Nephrol.* 2016;26(1):27-32.
15. Adejumo OL, Koelling TM, Hummel SL. Nutritional Risk Index predicts mortality in hospitalized advanced heart failure patients. *J Heart Lung Transplant.*

- 2015;34(11):1385-9.
16. Jakóbsiak M, Lasek W: Immunologia nowotworów. W Immunologia, Red. Jakubisiak M, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2010, 4, 48-53
 17. Takahama Y: Journey through the Thymus; Stromal Guides for T development and selection. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6, 127-135
 18. Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A.: Central memory and Effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22, 745 - 763
 19. Saito H, Kranz DM, Takagaki Y, Hayday AC, Eisen HN, Tonegawa S. Complete primary structure of a heterodimeric T-cell receptor deduced from cDNA sequences. *Nature* 1984;309:757-762
 20. Bartkowiak J, Błoński J: Aktywność przeciwnowotworowa limfocytów T gamma delta. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2000, 54,1, 35-51
 21. Newton DJ, Andrew EM, Dalton JE, Mears R, Carding SR. Identification of novel $\gamma\delta$ T-cell subsets following bacterial infection in the absence of $V\gamma 1^+$ T cells: homeostatic control of $\gamma\delta$ T-cell responses to pathogen infection by $V\gamma 1^+$ T cells. *Infection And Immunity* 2006;2:1097–1105
 22. Hirsh MI, Junger WG. Roles of heat shock proteins and gamma delta T cells in inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39:509-513
 23. Matsushima A, Ogura H, Fujita K, Koh T, Tanaka H, Sumi Y, Yoshiya K, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H. Early activation of gammadelta T lymphocytes in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Shock* 2004;22:11-15
 24. Kishimoto T: The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1-10
 25. Kyriakou D, Papadaki H, Eliopoulos AG, Foudoulakis A, Alexandrakis M, Eliopoulos GD: Serum soluble IL-6 receptor concentrations correlate with stages of multiple myeloma defined by serum beta 2-microglobulin and C-reactive protein. *Int J Hematol* 1997; 66, 367-371
 26. Sekikawa A, Fukui H, Ichikawa K et al: REG alpha protein mediates an anti-apoptotic effect of STAT3 signaling in gastric cancer cells. *Carcinogenesis* 2008; 29,76-83
 27. Huang S: Regulation of metastases by signal transducer and activator of transcription pathway: clinical implication. *Clin Cancer Res* 2007; 13,1362-1366
 28. Scholz A, Heinze S, Detjen KM et al.: Activated Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) supports the malignant phenotype of human pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2003; 125,891-905
 29. Yu LF, Cheng Y, Qiao MM et al.: Activation of STAT3 signaling in human stomach adenocarcinoma drug resistant cell line and its relationship with expression of vascular endothelial growth factor. *World Gastroenterol* 2005; 11,875-879
 30. Lee So, Lou W, Qureshi KM et al: RNA interference targeting STAT3 inhibits growth and induces apoptosis of human prostate cancer cells. *Prostate*, 2004, 60, 303-309
 31. Huang CH, Yang G, Jiang T et al: Effects of IL-6 and AG 490 on regulation of STAT3 signaling pathway and invasion of human pancreatic cancer cells in vitro. *J Exp Clin Res*, 2010; 29,51-58
 32. Salgado R, Junius S, Benoy I, et al. Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer. *Int J Cancer*. 2003; 103: 642-646
 33. Negrier S, Perol D, Menetrier-Caux C, et al. Interleukin-6, interleukin-10 and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: prognostic

- value of interleukin-6. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1044-1045
34. Chen MF, Chen PT, Lu MS, Lin PY, Chen WC, Lee KD. IL-6 expression predicts treatment response and outcome in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Mol Cancer*. 2013;12:26.
 35. Beutler B, Cerami A,: Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1986, 320, 584-588
 36. M. Jurdana, Cancer cachexia-anorexia syndrome and skeletal muscle wasting, *Radiol. Oncol.* 2009, 43, 65–75.
 37. M.F. Winkler, Body composition changes in cancer cachexia: are they reversible? *Top. Clin. Nutr.* 2004, 19, 85–94.
 38. D.W. Gould, I. Lahart, A.R. Carmichael, et al., Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms, *J. Cachex. Sarcopenia Muscle* 2013, 4, 111–124.
 39. Y. Noguchi, T. Yoshikawa, D. Marat, et al., Insulin resistance in cancer patients is associated with enhanced tumor necrosis factor α expression in skeletal muscle, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998, 253, 887–892
 40. Wenxian Zheng, Shuisheng Zhang, Shenfeng Zhang et al: The relationship between tumor necrosis factor- α polymorphisms and gastric cancer risk: An updated meta-analysis. *Biomedical Reports* 2017, 7, 133-142,
 41. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, et al. Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2010, 16,1884-93.
 42. Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, et al. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nat Cell Biol* 2006, 8, 1369-75.
 43. Arya M, Patel HR. Expanding role of chemokines and their receptors in cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003, 3, 749-752
 44. Gulubova MV. Expression of cell adhesion molecules, their ligands and tumour necrosis factor alpha in the liver of patients with metastatic gastrointestinal carcinomas. *Histochem J* 2002, 34, 67-77
 45. Schellhorn, M.; Hausteiner, M.; Frank, M.; Linnebacher, M.; Hinz, B. Celecoxib increases lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1. *Oncotarget* 2015, 6, 39342–39356
 46. Dal-Bo M, Bertoni F, Forconi F, Zucchetto A, Bomben R, Marasca R, Deaglio S, Laurenti L, Efremov DG, Gaidano G, Del Poeta G, Gattei V. Intrinsic and extrinsic factors influencing the clinical course of B-cell chronic lymphocytic leukemia: prognostic markers with pathogenetic relevance. *J Transl Med* 2009, 28, 76 -
 47. Berger JS, Ballantyne CM, Davidson MH, Johnson JL, Tarka EA, Lawrence D, Trivedi T, Zalewski A, Mohler ER 3rd. Peripheral artery disease, biomarkers, and darapladib. *Am Heart J* 2011, 161, 972-978
 48. Allavena R, Noy S, Andrews M, et al. CNS elevation of vascular and not mucosal addressin cell adhesion molecules in patients with multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2010;176:556–62.
 49. Zarnescu O, Brehar FM, Bleotu C, Gorgan RM. Co-localization of PCNA, VCAM-1 and caspase-3 with nestin in xenografts derived from human anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme tumor spheres. *Micron* 2011;42:793-800
 50. Tachimori A, Yamada N, Satake Y, et al. Upregulation of ICAM-1 gene expression inhibits tumor growth and liver metastasis in colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2005;41:1802–1810
 51. Schröder, C.;Witzel, I.; Muller, V.; Krenkel, S.;Wirtz, R.M.; Jänicke, F.; Schumacher, U.; Milde-Langosch, K. Prognostic value of intercellular adhesion

- molecule (ICAM)-1 expression in breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011, 137, 1193–1201.
52. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010;141:39–51.
 53. Roland C, Dineen SP, Toombs J, et al. Tumor derived intercellular adhesion molecule-1 mediates tumor-associated leukocyte infiltration in orthotopic pancreatic xenografts. *Exp Biol Med* 2010;235:263–269.
 54. Komohara Y, Horlad H, Ohnishi K, et al. Importance of direct macrophage—tumor cell interaction on progression of human glioma. *Cancer Sci* 2012;103:2165272
 55. Zhang, G. J., and Adachi, I. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in metastatic breast carcinoma: correlation with clinicopathological features and prognosis. *Int. J. Oncol.*, 14: 71–77, 1999
 56. Hosch SB, Izbicki JR, Pichlmeier U, et al. Expression and prognostic significance of immunoregulatory molecules in esophageal cancer. *Int J Cancer* 1997;74:582–587
 57. K S Nair, R Naidoo, R Chetty Expression of cell adhesion molecules in oesophageal carcinoma and its prognostic value *J Clin Pathol* 2005;58:343–351
 58. Liu S, Li N, Yu X, Xiao X, Cheng K, Hu J, et al. Expression of intercellular adhesion molecule 1 by hepatocellular carcinoma stem cells and circulating tumor cells. *Gastroenterology* 2013, 144: 1031–1041.
 59. Sheng-Ta Tsai, Po-Jen Wang, Nia-Jhen Liou, Pei-Shan Lin, Chung-Hsuan Chen¹, Wei-Chao Chang: ICAM1 Is a Potential Cancer Stem Cell Marker of Esophageal Squamous Cell Carcinoma *PLOS ONE* | DOI: 10.1371/ journal. pone. 0142834, 2015
 60. Chen M, Huang J, Zhu Z, Zhang J, Li K. Systematic review and meta-analysis of tumor biomarkers in predicting prognosis in esophageal cancer. *BMC Cancer* 13: 539. doi: 10.1186/1471-2407-13-, 2013
 61. Fujihara T, Yashiro M, Inoue T, Sawada T, Kato Y, Ohira M: Decrease in ICAM-1 expression on gastric cancer cells is correlated with lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 1999;2:221-225
 62. Woo-Chul Jung, You-Jin Jang, Jong-Han Kim, Sung-Soo Park, Seong-Heum Park, Seung-Joo Kim, Young-Jae Mok,: Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 and E-Selectin in Gastric Cancer and Their Clinical Significance. *J Gastric Cancer* 2012;12:140-148
 63. Maruo Y, Gochi A, Kaihara A, Shimamura H, Yamada T, Tanaka N,: CAM-1 expression and the soluble ICAM- 1 level for evaluating the metastatic potential of gastric cancer. *Int J Cancer* 2002;100:486-490.
 64. Ding YB, Chen GY, Xia JG, Zang XW, Yang HY, Yang L. Association of VCAM-1 overexpression with oncogenesis, tumor angiogenesis and metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9, 1409-1414
 - 64a. Heidemann J, Maaser C, Lügering A, et al. Expression of vascular cell adhesion molecule-1 (CD 106) in normal and neoplastic human esophageal squamous epithelium. *Int J Oncol.* 2006;28(1):77-85.
 65. Yusufu Maimaiti, Changwen Wang, Munire Mushajiang, Jie Tan, Bangxing Huang, Jing Zhou,: Overexpression of VCAM-1 is correlated with poor survival of patients with breast cancer *Int J Clin Exp Pathol* 2016, 9, 7451-7457
 66. Alexiou D, Karayiannakis AJ, Syrigos KN, *et al*: Clinical significance of serum levels of E-selectin, intracellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in gastric cancer patients. *Am J Gastroenterol.* 2003, 98: 478-485
 67. Alexiou D, Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Zbar A, Kremmyda A, Bramis I and Tsigris C: Serum levels of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in colorectal cancer

- patients: correlations with clinicopathological features, patient survival and tumor surgery. *Eur J Cancer* 2001, 37: 2392-2397
68. O'Hanlon DM, Fitzsimons H, Lynch J, Tormey S, Malone Cand Given HF: Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2002, 38: 2252-2257
 69. De Cicco C, Ravasi L, Zorzino L, *et al*: Circulating levels of VCA Mand MMP-2 may help identify patients with more aggressive prostate cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2008, 8: 199-206
 70. Coskun U, Sancak B, Sen I, Bukan N, Tufan MA, Gülbahar O and Sozen S: Serum P-selectin, soluble vascular cell adhesion molecule-I(s-VCAM-I) and soluble intercellular adhesion molecule-I(s-ICAM-I) levels in bladder carcinoma patients with different stages. *Int Immunopharmacol* 2006, 6: 672-677.
 71. Byrne GJ, Bundred NJ. Surrogate markers of tumoral angiogenesis. *Int J Biol Markers* 2000; 15: 334-339
 72. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–1403
 73. Montgomery EA: "Oesophageal Cancer". In Stewart, BW; Wild, CP. *World Cancer Report 2014*. World Health Organization. 2014, 528–543.
 74. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Available on <http://onkologia.org.pl/raporty>, dostęp 06.01.2020
 75. Pennathur A, Gibson M, Jobe B, Luketich J. Oesophageal. carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400–412.
 76. María José Domper Arnal, Ángel Ferrández Arenas, and Ángel Lanás Arbeloa: Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 7933–7943.
 77. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2499–2509
 78. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: IARC Press 2000
 79. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML et al. Staging accuracy of esophageal cancer byendoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1479–1490
 80. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. New York, NY: Springer 2010
 81. Mariette C, Gronnier C, Duhamel A et al. Self-expanding covered metallic stent as a bridge to surgery in esophageal cancer: impact on oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 287–296
 82. Usnarska-Zubkiewicz L, Strutynska-Karpinska M, Podolak-Dawidziak M, Nienartowicz M, Grabowski K, Prajs I, Kuliczowski K. Epithelial bone marrow cells in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Neoplasma* 2009 56, 245-251
 83. Pech O, Bollschweiler E, Manner H et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011; 254: 67–72.
 84. Cao Y, Liao C, Tan A et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009; 41: 751–757

85. Mariette C, Dahan L, Mornex F et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2416–2422
86. Markar SR, Gronnier C, Pasquer A et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer* 2016; 56: 59–68
87. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074–2084.
88. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1090–1098.
89. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1497–1504
90. Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v38–v49.
91. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep; 18(9): 1249–1260.
92. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer*. 2018 Jul;119(2):153-159.
- 92a. Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. *J Thorac Dis*. 2014;6 Suppl 3(Suppl 3):S289-S297. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.11
93. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108
94. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1164–1187
95. Popiel T, Kulig J, Nowak W i wsp. Nowotwory żołądka, trzustki i brodawki Vatera, wątroby, pęcherzyka i przewodów żółciowych oraz jelita cienkiego. W: Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Warszawa: Polska Unia Onkologii; 2003: 153–194.
96. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633–649
97. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202–209
98. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854
99. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113–123.
100. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908–914
101. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J*

- Cancer 1999; 79: 1522–1530
102. Degiuli M, Sasako M, Ponti A et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014; 101: 23–31.
 103. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064.
 104. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4319–4328.
 105. Ehrlich P. About the current state of carcinoma research. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1909;5:273–290,
 106. Szczepanik A, Walewska E, Ścisło L, et al. The prevalence of malnutrition in patients with gastrointestinal malignant tumors. *Nursing Problems / Problemy Pielęgniarstwa.* 2011;18:384-392
 107. Bozzetti F, on behalf of the SCRINIO Working Group: Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer* 2009;17:279–84.
 108. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001; 39 210-213
 109. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12, 223-226
 110. Omidvari AH, Vali Y, Murray SM, et al. Nutritional screening for improving professional practice for patient outcomes in hospital and primary care settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD005539
 111. Skipper A, Ferguson M, Thompson K, et al. Nutrition screening tools: an analysis of the evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:292–298.
 112. Guo W, Ou G, Li X, et al. Screening of the nutritional risk of patients with gastric carcinoma before operation by NRS 2002 and its relationship with postoperative results. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:800–803
 113. Ryu SW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3310–3317
 114. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition, *Clinical Nutrition* , 2017, 36, 149-64.
 115. Howard L., Ashley C. Nutrition in the perioperative patient. *Ann. Rev. Nutr.* 2003; 23: 263–282.
 116. Sarhill N., Mahmoud F.A., Christie R., Tahir A. Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2003; 20: 465–473
 117. Jamshidi S, Hejazi N, Zimorovat AR. Nutritional Status in Patients with Gastrointestinal Cancer in Comparison To Other Cancers In Shiraz, Southern Iran: a Case-Control Study. *World J Plast Surg.* 2018 May;7(2):186-192. Retraction in: *World J Plast Surg.* 2019 Jan;8(1):125.
 118. Bounoure L, Gomes F, Stanga Z et. al. Detection and treatment of medical inpatients with or at-risk of malnutrition: Suggested procedures based on validated guidelines. *Nutrition.* 2016 Jul-Aug;32(7-8):790-798.
 119. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004;21:137-148.

120. Lee HE, Chae SW, Lee YJ, et al. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer. *Br.J.Cancer*; 2008; 99; 1704–1711
121. S. Kashimura, Z. Saze, M. Terashima et al., “CD83+ dendritic cells and Foxp3+ regulatory T cells in primary lesions and regional lymph nodes are inversely correlated with prognosis of gastric cancer,” *Gastric Cancer*, 2012, vol. 15, no. 2, pp. 144–153.
122. Kamphorst A.O. and Ahmed R; CD4 T-cell immunotherapy for chronic viral infections and cancer. *Immunotherapy*; 2013; vol. 5, no. 9, pp. 975–987.
123. M. J. Ahearne, R. L. Allchin, C. P. Fox, and S. D. Wagner; Follicular helper T-cells: expanding roles in T-cell lymphoma and targets for treatment. *Br. J. Haemat.*, 2014, 166, 326–335.
124. X. Lu, L. Yang, D. Yao et al., “Tumor antigen-specific CD8+ T cells are negatively regulated by PD-1 and Tim-3 in human gastric cancer,” *Cell. Immunol.*, 2017, 313., 43–51,
125. Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M, Kühnel F, Woller N. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Feb;75(4):689-713.
126. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013; 39:1–10.
127. Preusser M, Berghoff AS, Thallinger C, Zielinski CC. Cancer immune cycle: a video introduction to the interaction between cancer and the immune system. *ESMO Open.* 2016;1:e000056
128. Najera O, Gonzalez C, Toledo G, Lopez L, Ortiz R. Flow cytometry study of lymphocyte subsets in malnourished and well-nourished children with bacterial infections. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:577–580,
129. Rodriguez L, Gonzalez C, Flores L, Jimenez-Zamudio L, Graniel J, Ortiz R. Assessment by flow cytometry of cytokine production in malnourished children. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12:502–507
130. Pelletier DL, Frongillo EA, Jr, Habicht JP. Epidemiologic evidence for a potentiating effect of malnutrition on child mortality. *Am J Public Health.* 1993;83:1130–1133
131. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883–899.
132. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357:539–545.
133. Wilson J, Balkwill F. The role of cytokines in the epithelial cancer microenvironment. *Semin Cancer Biol.* 2002;12:113–120.
134. Blank S, Deck C, Dreikhausen L, Weichert W, Giese N, Falk C, Schmidt T, Ott K. Angiogenic and growth factors in gastric cancer. *J Surg Res.* 2015;194:420–429.
135. Lukaszewicz-Zajac M, Mroczo B, Kozlowski M, Niklinski J, Laudanski J, Szmitkowski M. Higher importance of interleukin 6 than classic tumor markers (carcinoembryonic antigen and squamous cell cancer antigen) in the diagnosis of esophageal cancer patients. *Dis Esophagus.* 2012;25:242–249.
136. Yao X, Huang J, Zhong H, Shen N, Faggioni R, Fung M, Yao Y. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther.* 2014;141:125–139.
137. Vainer N, Dehlendorff C, Johansen JS. Systematic literature review of IL-6 as a biomarker or treatment target in patients with gastric, bile duct, pancreatic and colorectal cancer. *Oncotarget.* 2018; 9; 29820-29841.
138. Cho H, Lim SJ, Won KY, Bae GE, Kim GY, Min JW, Noh BJ. Eosinophils in Colorectal Neoplasms Associated with Expression of CCL11 and CCL24. *J Pathol Transl Med.* 2016;50:45–51.

139. Diakowska D, Lewandowski A, Markocka-Maczka K, Grabowski K. Concentration of serum interleukin-27 increase in patients with lymph node metastatic gastroesophageal cancer. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22:683–691.
140. Tian M, Chen L, Ma L, Wang D, Shao B, Wu J, Wu H, Jin Y. Expression and prognostic significance of CCL11/CCR3 in glioblastoma. *Oncotarget.* 2016; 7(22):32617-27
141. Diakowska D, Markocka-Maczka K, Grabowski K, Lewandowski A. Serum interleukin-12 and interleukin-18 levels in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Exp Oncol.* 2006;28:319–322.
142. Balkwill FR. The chemokine system and cancer. *J Pathol.* 2012;226:148–157
143. Levina V, Nolen BM, Marrangoni AM, Cheng P, Marks JR, Szczepanski MJ, Szajnik ME, Gorelik E, Lokshin AE. Role of eotaxin-1 signaling in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:2647–2656.
144. Arenberg DA, White ES, Burdick MD, Strom SR, Strieter RM. Improved survival in tumor-bearing SCID mice treated with interferon-gamma-inducible protein 10 (IP-10/CXCL10) *Cancer Immunol Immunother.* 2001;50:533–538.
145. Moore RJ, Owns DM, Stamp G, et al. Mice deficient in tumor necrosis factor- α are resistant to skin carcinogenesis. *Nature Medicine.* 1999;57:828–831.
146. Szlosarek P, Charles KA, Balkwill FR. Tumour necrosis factor- α as a tumour promoter. *European J. Cancer.* 2006;42(6):745–750.
147. Woo C-H, Eom Y-W, Yoo M-H, et al. Tumor necrosis factor- α generates reactive oxygen species via a cytosolic phospholipase A2-linked cascade. *J. Biol. Chem.* 2000;275:32357–32362
148. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2003;3(4):276–285.
149. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hoek FJ, Van Deventer SJH, Tytgat GNJ. Mucosal tumor necrosis factor- α interleukin-1 β , and interleukin-8 production in patients with helicobacter pylori infection. *Scan. J. Gastroenterology.* 1994;29:425–429.
150. Suganuma M, Watanabe T, Yamaguchi K, Takahashi A, Fujiki H. Human gastric cancer development with TNF- α -inducing protein secreted from *Helicobacter pylori*. *Cancer Letters.* 2012;322(2):133–138.
151. Correia M, Cravo M, Marques-Vidal P, Serum concentrations of TNF- α as a surrogate marker for malnutrition and worse quality of life in patients with gastric cancer. *Clin Nutr.* 2007;26(6):728-35.
152. Tachimori A, Yamada N, Satake Y, et al. Upregulation of ICAM-1 gene expression inhibits tumor growth and liver metastasis in colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2005;41:1802–1810.
153. Schröder, C.;Witzel, I.; Muller, V.; Krenkel, S.;Wirtz, R.M.; Jänicke, F.; Schumacher, U.; Milde-Langosch, K. Prognostic value of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2011**, 137, 1193–1201.
154. Demir M, Kucuk A, Sezer MT, Altuntas A, Kaya S. Malnutrition-inflammation score and endothelial dysfunction in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2010; 20(6): 377-383.
155. Saito T, Kuwahara A, Kinoshita T: Increases in immunoglobulin and complement in patients with esophageal or gastric cancer. *Surg Today.* 1992;22(6):537-542.
156. Oner F, Savaş I, Numanoğlu N. Immunoglobulins and complement components in patients with lung cancer. *Tuberk Toraks.* 2004;52(1):19-23.
157. Braga M , Vignali A , Gianotti L , Cestari A , Profili M , Carlo VD: Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur. J.*

- Surg. (Acta Chirurgica) 1996, 162(2): 105-112.
158. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, Floris C, Omoto I, Barracca A, Ganz T. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015, 100(1):124-132.
 159. Gupta D, Lis CG, Vashi PG, Lammersfeld CA.: Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18(3):373–381.
 160. Di Fiore F, Leclaire S, Pop D, et al: Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemo radiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(11):2557–2563.
 161. Barber MD, Ross JA, Fearon KC.: Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 1999;35(2):106–110.
 162. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia--pathophysiology and management. *J Gastroenterol*. 2013;48(5):574–594.
 163. Lis CG, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA.: Is serum albumin an independent predictor of survival in patients with breast cancer? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27(1):10–15.
 164. Andersson C, Lonroth C, Moldawer LL, Ternell M, Lundholm K. Increased degradation of albumin in cancer is not due to conformational or chemical modifications in the albumin molecule. *J Surg Res*. 1990;49(1):23–29.
 165. Thean K, Yo SL, Nambiar R, Lim PH, Tan IK. The use of serum transferrin in the evaluation of protein-calorie malnutrition in cancer patients. *Ann Acad Med Singapore*. 1988,;17:124-28.
 166. Kabata, P., Jastrzębski, T., Kąkol, M. et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition—prospective randomized controlled trial *Support Care Cancer*. 2015 23: 365.
 167. Tisdale M.J. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 5: 438–442
 168. Tisdale M.J. Cancer cachexia. *Langenbecks Arch. Surg*. 2004; 389: 299–305.
 169. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, Matheson EM. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017, 3;9(8).
 170. Kagansky N., Berner Y., Koren-Morag N., Perelman L., Knobler H., Levy S. Poor nutritional habits are predictors of poor outcome in very old hospitalized patients. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005;82:784–791.

13. Wykaz rycin, wykresów i tabel

13.1 Wykaz rycin

Nr	Tytuł ryciny	Strona
3.1	Rodzaje niedożywienia	13
3.2	Algorytm wyboru metody leczenia żywieniowego wg Kłęka w modyfikacji własnej	16
3.3	Budowa receptora TCR $\alpha\beta$ i TCR $\gamma\delta$	22
3.4	Główne plejotropowe działanie Il-6	24

13.2. Wykaz wykresów

Nr	Tytuł wykresu	Strona
6.1.	Ocena stanu odżywienia chorych w oparciu o skalę SGA	52
6.2	Stan odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego (1) i w grupie kontrolnej (0) wg skali NRS 2012	54
6.3.	Stan odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego (1) i w grupie kontrolnej (0) wg skali SGA	54
6.4	Stan odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego (1) i w grupie kontrolnej (0) wg skali NRI	55
6.5	Stan odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego (1) i w grupie kontrolnej (0) wg skali INI	55
6.6	Wartość wskaźnika INI u chorych na raka przewodu pokarmowego, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia nieradykalnego (0) w porównaniu do chorych leczonych radykalnie (1)	58
6.7	Populacja limfocytów T CD4+ u chorych z gruczolakorakiem (1) i rakiem płaskonabłonkowym (0) w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego.	61
6.8	Populacja limfocytów T CD3+ u chorych z gruczolakorakiem (1) i rakiem płaskonabłonkowym (0) w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego	62
6.9	Populacja limfocytów CD4+ we krwi obwodowej chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego planowanych do zabiegu radykalnego (1) i pozostałych (0).	64
6.10	Populacja limfocytów CD3+ we krwi obwodowej chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego planowanych do zabiegu radykalnego (1) i pozostałych (0)	64
6.11	Ujemna korelacja pomiędzy stopniem ożywienia wg NRS 2002 a populacją limfocytów T CD4+	66
6.12	Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia wg NRS 2002 a populacją limfocytów T CD3+	66
6.13	Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia wg NRI a populacją limfocytów T CD4+	67
6.14	Średnie stężenie VCAM-1 w surowicy chorych zakwalifikowanych do radykalnej terapii (1) i pozostałych (0).	71
6.15	Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRS 2002 a stężeniem Il-6 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	72
6.16	Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRS 2002 a	73

	stężeniem TNF alfa w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	
6.17	Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRS 2002 a stężeniem VCAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	73
6.18	Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRS 2002 a stężeniem TNF alfa w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	74
6.19	Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali SGA a stężeniem TNF alfa w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	74
6.20	Dodatnia korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali SGA a stężeniem VCAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	75
6.21	Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRI a stężeniem Il-6 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	75
6.22	Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRI a stężeniem TNF alfa w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	76
6.23	Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali NRI a stężeniem VCAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	76
6.24	Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali INI a stężeniem Il-6 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	77
6.25	Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali INI a stężeniem TNF alfa w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	77
6.26	Ujemna korelacja pomiędzy stopniem odżywienia w skali INI a stężeniem VCAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	78
6.27	Ujemna korelacja pomiędzy populacją limfocytów CD4+ a stężeniem VCAM-1 w surowicy u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.	79
6.28	Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem IgG a stanem odżywienia wg NRS 2002, u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.	84
6.29	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem IgA, a stanem odżywienia wg skali SGA, u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	84
6.30	Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem Hb a stanem odżywienia w skali NRS 2002 u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	87
6.31	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem Hb a stanem odżywienia wg skali NRI u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	88
6.32	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem Hb a stanem odżywienia w skali INI u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	88
6.33	Średnie stężenie białka całkowitego u chorych na raka przełyku (0) i raka żołądka (1)	90
6.34	Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem albuminy w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002,	94
6.35	Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem albuminy w surowicy chorych na raka górnego odcinka pp stopniem odżywienia wg skali SGA	95
6.36	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem albuminy w surowicy chorych na raka	95

	górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRI	
6.37	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem albuminy w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali INI	96
6.38	Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem białka całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002	96
6.39	Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem białka całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali SGA	97
6.40	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem białka całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRI	97
6.41	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem białka całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali INI	98
6.42	Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem fibrynogenu w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali INI	98
6.43	Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem transferryny w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002	99
6.44	Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem transferryny w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali SGA	99
6.45	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem transferryny w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRI	100
6.46	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem transferryny w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali INI	100
6.47	Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRS 2002	101
6.48	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali NRI	101
6.49	Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego a stopniem odżywienia wg skali INI	102
6.50	Krzywa przeżycia wg Kaplana Meiera dla wszystkich badanych chorych.	104
6.51	Wpływ stanu odżywienia w oparciu o kryteria skali NRS 2002 na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	105
6.52	Wpływ stanu odżywienia w oparciu o kryteria skali SGA na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	106
6.53	Wpływ stanu odżywienia ocenianego w oparciu o kryteria skali NRI na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	107
6.54	Wpływ stanu odżywienia ocenianego w oparciu o kryteria skali INI na czas przeżycia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	108

6.55	Porównanie krzywych ROC dla najlepszych dyskryminatorów przeżycia.	110
6.56	Porównanie krzywych ROC dla dyskryminatorów OS.	111

13.3. Wykaz tabel

Nr	Tytuł tabeli	Strona
3.1	Zapotrzebowanie na główne składniki odżywcze i elektrolity	15
5.2	Charakterystyka zastosowanych przeciwciał monoklonalnych	46
6.3	Wybrane dane kliniczne chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego włączonych do badania	51
6.4	Najczęściej występujące objawy dysfagii.	53
6.5	Ocena stanu odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w oparciu o skale: NRS 2002, SGA, NRI i INI.	53
6.6	Porównanie wskaźników odżywienia u chorych na raka przełyku i raka żołądka.	56
6.7	Porównanie wskaźników odżywienia w zależności od typu histopatologicznego	56
6.8	Porównanie wskaźników odżywienia u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i chorych wcześniej leczonych	57
6.9	Porównanie wskaźników odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od wskazań do terapii radykalnej vs nieradykalnej	58
6.10	Porównanie populacji limfocytów T CD3+, CD4+, CD8+ we krwi obwodowej u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego i zdrowych ochotników.	59
6.11	Porównanie populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od lokalizacji zmian nowotworowych	60
6.12	Porównanie populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego nowotworu.	61
6.13	Porównanie populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u chorych na raka górnego odcinka pp ze świeżym rozpoznaniem i chorych wcześniej leczonych.	62
6.14	Porównanie populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu zastosowanego leczenia	63
6.15	Korelacje populacji limfocytów T CD3+, CD4+ i CD8+ ze stanem odżywienia u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego	65
6.16	Zestawienie stężeń IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego i u osób zdrowych	68
6.17	IL-6, TNF alfa VCAM1, ICAM 1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego, zależnie od lokalizacji nowotworu	68
6.18	IL-6, TNF alfa VCAM-1, ICAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego zależnie od typu histopatologicznego nowotworu	69
6.19	Porównanie stężeń IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy chorych	70

	na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych	
6.20	Stężenie IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od kwalifikacji do typu terapii	71
6.21	Korelacje IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 ze stanem odżywienia u pacjentów z rakiem górnego odcinka przewodu pokarmowego	72
6.22	Korelacje pomiędzy IL-6, TNF alfa, VCAM-1 i ICAM-1 a populacją limf. T CD4+, CD8+ i CD3+	79
6.23	Stężenie immunoglobulin w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego i u osób zdrowych	80
6.24	Średnie stężenie IgG, IgA, IgM w zależności od lokalizacji nowotworu u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	81
6.25	Średnie stężenie IgG, IgA, IgM w zależności od typu histopatologicznego u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego	81
6.26	Porównanie stężeń IgG, IgA, IgM w surowicy chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych	82
6.27	Średnie stężenie IgG, IgA, IgM u chorych zakwalifikowanych do radykalnego leczenia i pozostałych	83
6.28	Zestawienie korelacji pomiędzy wartościami podstawowych immunoglobulin a stanem odżywienia chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ocenianym wg NRS 2002, SGA, NRI, INI.	83
6.29	Morfologia krwi chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego i zdrowych	85
6.30	Porównanie podstawowych parametrów morfologii krwi u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych	86
6.31	Korelacje pomiędzy stężeniem Hb a stopniem odżywienia wg głównych skal u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego.	87
6.32	Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego i u osób zdrowych	89
6.33	Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka przełyku i raka żołądka	90
6.34	Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od typu histopatologicznego	91
6.35	Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego ze świeżym rozpoznaniem i wcześniej leczonych	92
6.36	Porównanie wybranych parametrów metabolicznych u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności wskazań do rodzaju terapii (radykalna vs nieradykalna)	93
6.37	Korelacja pomiędzy wybranymi parametrami gospodarki białkowej i lipidowej a stanem odżywienia wg skali NRS 2002, SGA, NRI, INI u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego,	94
6.38	Porównanie wybranych elektrolitów u chorych na raka górnego odcinka	103

przewodu pokarmowego i u osób zdrowych		
6.39	Porównanie stanu odżywienia ocenianego na podstawie skali NRI i INI w grupie badanej i kontrolnej	106
6.40	Podsumowanie regresji zmiennej zależnej „OS \geq 14,9 mc”:	109
6.41	Wartości odcinające zmiennych ilościowych wpływających na OS \geq 14,9 mc, ich czułość i swoistość.	110
6.42	Wartości odcinające wybranych wskaźników odżywienia (zmiennie ilościowe) wpływających na OS, ich czułość i swoistość.	111

14. Zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań.

1

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Uniwersytecie Medycznym
we Wrocławiu
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 399/2015

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 78/XV R/2014 z dnia 26 listopada 2014 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 1 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

prof. dr hab. Maciej Bałaj (chirurgia, pediatria)
prof. dr hab. Karol Bal (filozofia)
dr hab. Jacek Daroszewski (endokrynologia, diabetologia)
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)
prof. dr hab. Jan Kolasa (prawo)
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód (duchowny)
prof. dr hab. Krystyna Orzechowska-Juzwenko (farmakologia kliniczna, choroby wewnętrzne)
prof. dr hab. Zbigniew Rudkowski (pediatria)
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)
Danuta Tarkowska (położnictwo)
dr hab. Andrzej Wojnar (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)

pod przewodnictwem
prof. dr hab. Jana Kornafela (ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej, po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Ocena wybranych parametrów immunologicznych i stanu odżywienia pacjentów z dysfagią nowotworową”

zgłoszonym przez **lek. Pawła Zarębskiego** zatrudnionego w Katedrze i Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgodę na przeprowadzenie badania w Katedrze i Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej UM pod nadzorem prof. dr hab. Krzysztofa Grabowskiego.

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności:

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: badań będących podstawą grantu dla młodych naukowców

Wrocław, dnia 27 sierpnia 2015 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KOMISJA BIOETYCZNA
Przewodniczący
prof. dr hab. Jan Kornafel

BW