

UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim

Nr albumu: 30491

Przemysław Kostro



Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u chorych na raka trzustki poddanych okołooperacyjnemu immunomodulującemu leczeniu żywieniowemu.

Rozprawa doktorska
napisana pod kierunkiem
dr hab. n.med. Zbigniewa Krzysztofa Kamockiego

Białystok 2024

*Pragnę złożyć najszczerze podziękowania
dr hab. med. Zbigniewowi Krzysztofowi Kamockiemu,
za zaangażowanie, wsparcie, nieustającą motywację, wiele cennych wskazówek oraz za
stworzenie warunków do rozpoczęcia pracy naukowej,
oraz Edycie i Adasiowi za ogromne pokłady cierpliwości, motywację i nieustające wsparcie.*

SPIS TREŚCI

INSEKS UŻYWANYCH SKRÓTÓW	6
WSTĘP.....	8
1. Rak trzustki.	8
1.1. Epidemiologia.....	8
1.2. Czynniki ryzyka raka trzustki.	11
1.2.1. Palenie papierosów.	11
1.2.2. Nieprawidłowe nawyki żywieniowe i otyłość.	11
1.2.3. Cukrzyca.	12
1.2.4. Przewlekłe zapalenia trzustki.	12
1.2.5. Czynniki środowiskowe.....	12
1.2.6. Czynniki genetyczne.....	12
1.3. Klasyfikacja raka trzustki.	13
1.3.1. Klasyfikacja wg. WHO.....	13
1.3.2. Klasyfikacja TNM.	15
1.4. Obraz kliniczny.....	17
1.5. Diagnostyka raka trzustki.	18
1.6. Leczenie chirurgiczne.....	19
1.7. Powikłania leczenia operacyjnego.....	22
2. Stres oksydacyjny.....	24
2.1. Status redoks.....	24
2.2. Oksydacyjne uszkodzenia białek i lipidów.	25
3. Stan zapalny.	27
4. Immunomodulujące leczenie żywieniowe.	30
CEL PRACY.....	32

MATERIAŁY I METODY	33
1. Materiał.	33
2. Metody.	34
2.1. Leczenie żywieniowe wspomagające odporność.	35
2.2. Próbkki krwi.	35
2.3. Wybrane parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego.	35
2.4. Ocena powikłań pooperacyjnych.....	37
2.5. Analiza statystyczna.	37
WYNIKI.....	38
1. Charakterystyka badanych grup.	38
2. Wybrane parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.....	44
2.1. TAC, TOS, OSI i FRAP w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.....	45
2.2. AGE, AOPP, MDA w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.....	50
2.3. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.....	54
3. Wybrane parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.....	60
3.1. TAC, TOS, OSI i FRAP w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.....	61
3.2. AGE, AOPP, MDA w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.....	66
3.3. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.....	70

4. Porównanie wybranych parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).....	76
4.1. Porównanie TAC, TOS, OSI i FRAP w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).	76
4.2. Porównanie AGE, AOPP, MDA w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).	79
4.3. Porównanie IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).	82
5. Powikłania pooperacyjne.	85
5.1. Porównanie ciężkości powikłań pooperacyjnych wg klasyfikacji Clavien-Dindo w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).	85
5.2. Porównanie ciężkości przetok trzustkowych wg International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).....	87
DYSKUSJA.....	89
WNIOSKI	99
PIŚMIENNICTWO.....	100
STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	110
SUMMARY.....	113
SPIS TABEL.....	116
SPIS RYCIN	118
ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ	121

INSEKS UŻYWANYCH SKRÓTÓW

KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów

WHO - (*ang. World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

PanIN - (*ang. pancreatic intraepithelial neoplasia*) śródnabłonkowa neoplazja trzustkowa

IPMN - (*ang. intraductal papillary mucinous neoplasm*) wewnątrzprzewodowy brodawkowaty nowotwór śluzowy

ITPN - (*ang. intraductal tubulopapillary neoplasm*) - wewnątrzprzewodowy nowotwór cewkowo-brodawkowaty

MCN - (*ang. mucinous cystic neoplasm*) śluzowy torbielowaty nowotwór

AJCC - (*ang. American Joint Committee on Cancer*) Amerykański Wspólny Komitet do spraw Raka

UICC - (*ang. Union for International Cancer Control*) Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem

EUS - endoskopowa ultrasonografia

BAC - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

ECPW - endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna

ISGPS - (*ang. international study group of pancreatic surgery*) międzynarodowa grupa badawcza chirurgii trzustki

OUN - ośrodkowy układ nerwowy

OIT - Oddział Intensywnej Terapii

RFT - reaktywne formy tlenu

NADPH - (*ang. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) fosforan dwunukleotydu nikotynamidoadeninowego

TAC - (*ang. total antioxidant capacity*) całkowita pojemność antyoksydacyjna

TOS - (*ang. total oxidant status*) całkowity status oksydacyjny

FRAP - (*ang. ferric reducing ability of plasma*) zdolność redukowania jonów żelaza w osoczu

OSI - (*ang. oxidative stress index*) wskaźnik stresu oksydacyjnego

AOPP - (*ang. advanced oxidation protein products*) produkty zaawansowanego utleniania białek

AGE - (*ang. advanced glycation end products*) produkty zaawansowanej glikacji

MDA - (*ang. malondialdehyde*) dialdehyd malonowy

NF- κ B - (*ang. nuclear factor κ B*) jądrowy czynnik κ B

RAGE - (*ang. receptor for advanced glycation end products*) receptor dla produktów zaawansowanej glikacji

TNF- α - (*ang. tumor necrosis factor α*) czynnik martwicy nowotworów α

IL- - interleukina

NO - tlenek azotu

BMI - (*ang. body mass index*) wskaźnik masy ciała

CEA - (*ang. carcino-embryonic antigen*) antygen rakowopłodowy

CA 19-9 - antygen węglowodanowy 19-9

ERAS - (*ang. enhanced recovery after surgery*) protokół kompleksowej opieki okołoperacyjnej dla poprawy wyników leczenia

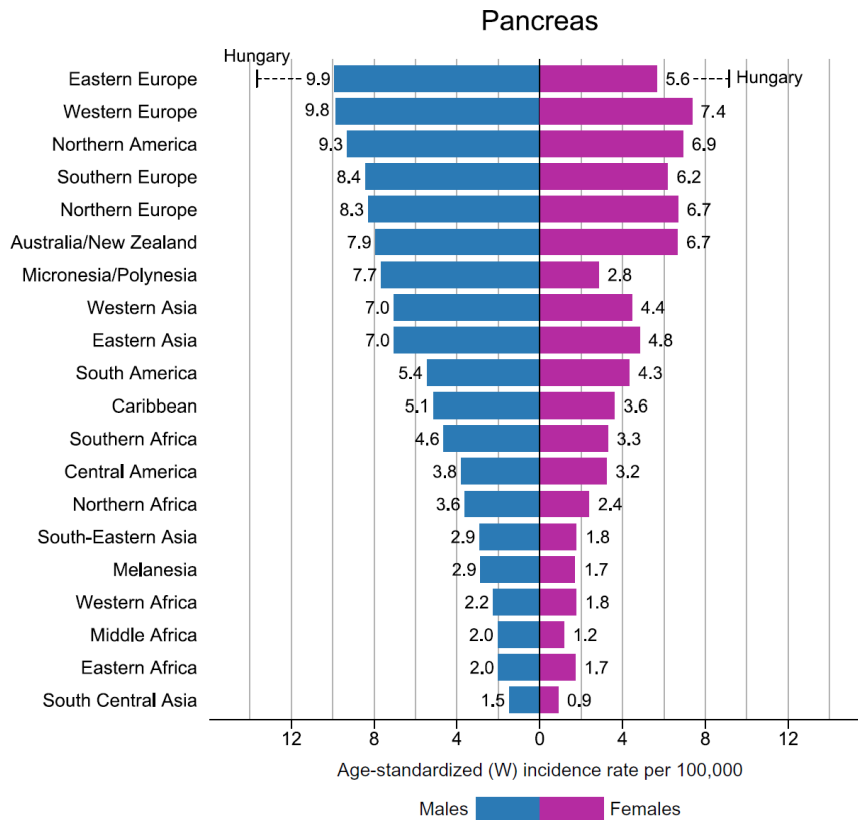
WSTĘP

1. Rak trzustki.

Trzustka jest narządem położonym w przestrzeni zaotrzewnowej jamy brzusznej. Oś długa narządu rozciąga się od otaczającej jej głowę dwunastnicy aż do wnęki śledziony. Anatomicznie wyróżniamy trzy części trzustki: głowę, trzon oraz ogon. Sok trzustkowy zawierający trzy główne grupy proenzymów: proteolityczne, lipolityczne i glikolityczne jest produkowany przez komórki wydzielnicze. Przewód Wirsunga (przewód trzustkowy główny) jest spływem coraz większych przewodów trzustkowych uchodzący w obrębie brodawki większej dwunastnicy (brodawki Vatera). Przewód trzustkowy dodatkowy (Santoriniego) uchodzi w obrębie brodawki mniejszej dwunastnicy. Część wewnątrzwydzielniczą trzustki stanowią wyspy Langerhansa (1-2 % masy narządu) odpowiedzialne na produkcję takich hormonów jak glukagon (komórki A), insulinę (komórki B), somatostatynę (komórki D), polipeptyd trzustkowy (komórki PP), serotoninę (komórki EC), sekretynę i wazoaktywny peptyd jelitowy (komórki S). Komórki B, szczególnie licznie znajdujące się w ogonie trzustki, stanowią najliczniejszą grupę spośród wyżej wymienionych. Razem odpowiadają za między innymi za glikemię (1,2).

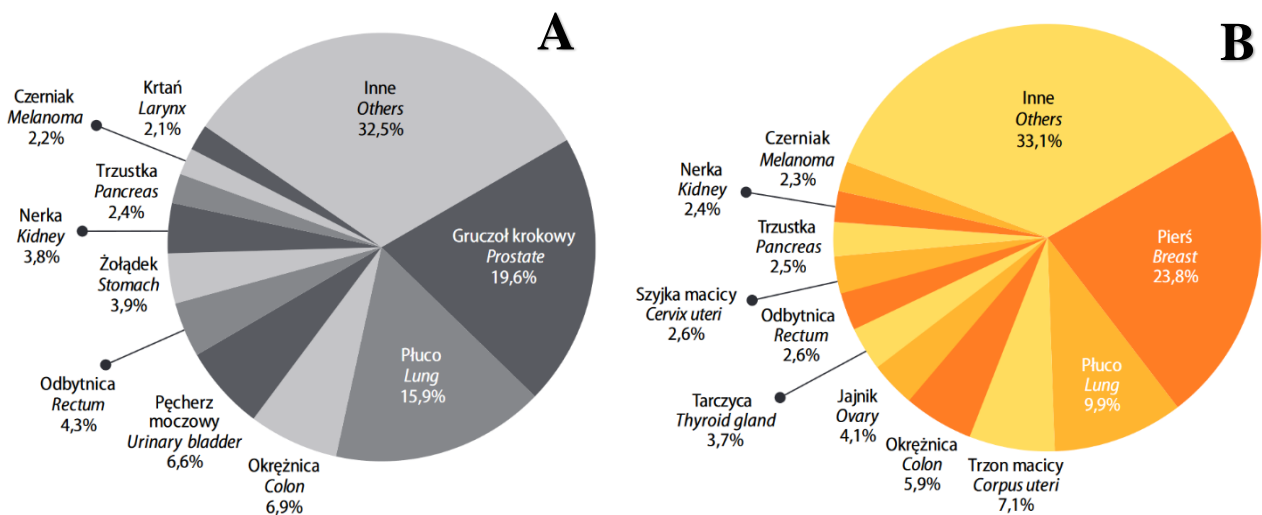
1.1. Epidemiologia.

Rak trzustki występuje czterokrotnie częściej w krajach wysoko rozwiniętych położonych w Europie oraz Ameryce Północnej, natomiast najniższy odsetek zachorowań obserwuje się w południowo-centralnej Azji oraz Afryce. Najprawdopodobniej jest to odzwierciedleniem występowania otyłości, cukrzycy i częstości spożycia alkoholu w tych regionach (3,4). Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2020 roku w Polsce stwierdzono 1747 zachorowania na raka trzustki u mężczyzn i 1808 u kobiet, co zmienia dotychczas panujący trend (5). Z kolei według światowej Global Cancer Statistics 2020 (4), zapadalność na raka trzustki wśród mężczyzn bywa nawet dwukrotnie wyższa w porównaniu do kobiet. Największe dysproporcje odnotowano w Mikronezji, Polinezji, Wschodniej Europie, Afryce Środkowej. Różnice te powoli zacierają się w pozostałych regionach. Dane te przedstawiono na poniższym wykresie słupkowym (Rycina 1).



Rycina 1. Częstotliwość występowania raka żołądka w 2020 roku w poszczególnych regionach świata według płci. Źródło GLOBOCAN 2020 (4).

Rak trzustki stanowił 8 miejsce wśród mężczyzn i 9 wśród kobiet na liście liczby nowo zarejestrowanych nowotworów złośliwych w Polsce w 2020 roku (Rycina 2).

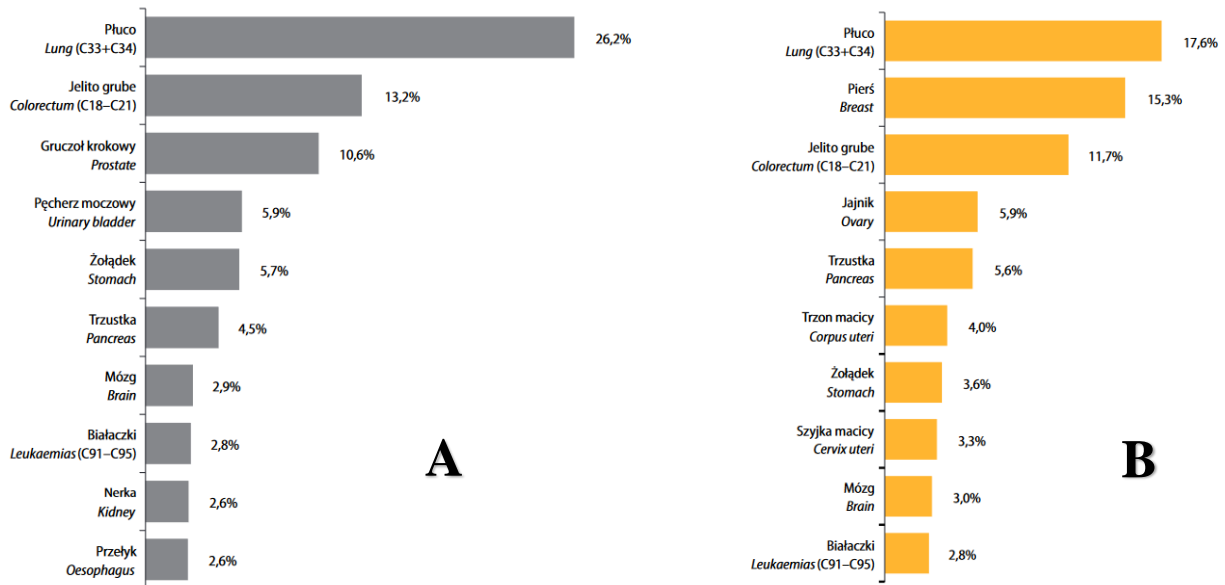


Rycina 2. Struktura zachorowań u mężczyzn (A) i kobiet (B) w Polsce w 2020 roku. Źródło KRN (6).

Z kolei w ogólnościowych statystykach, w analogicznej liście, nowotwór ten znajduje się poza pierwszą dziesiątką (4).

Najwięcej przypadków (80%) występuje między 60 a 80 rokiem życia. Rak trzustki rzadko jest spotykany u osób przed 40 rokiem życia (6).

Rak trzustki zajmuje szóste miejsce wśród przyczyn zgonów z powodu nowotworów w Polsce u mężczyzn i piąte wśród kobiet (Rycina 3) (7).



Rycina 3. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn (A) i kobiet (B) w Polsce w 2020 roku. Źródło KRN (6).

Najczęściej występującym nowotworem złośliwym tego narządu (90%) jest gruczolakorak przewodowy (8). Leczenie chirurgiczne jest najskuteczniejszą metodą leczenia raka trzustki. W momencie rozpoznania tylko 10% chorych może być poddanych zabiegowi resekcji guza. Dla wszystkich chorych z rakiem trzustki, bez względu na stopień zaawansowania wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi około 7-8 %. Resekcja chirurgiczna wydłuża ten wskaźnik do około 20 %, a w przypadku włączenia pooperacyjnej chemioterapii wskaźnik sięga 30% (4).

Najważniejsze znaczenie ma wczesne wykrycie raka, przed jego przekształceniem w postać inwazyjną, kiedy możliwości całkowitego wyleczenia są znikome. Aby poprawić prognozy dotyczące przeżycia pacjentów, należałoby opracować testy stosowane rutynowo w diagnostyce, które umożliwiłyby wykrycie zmian prekursorowych raka trzustki. Wczesna ich identyfikacja i leczenie zapobiegłoby dalszej progresji zmian i rozwojowi raka inwazyjnego tak, jak ma to miejsce m.in. w przypadku raka jelita grubego, raka piersi czy szyjki macicy, gdzie badania przesiewowe znacząco zmniejszyły odsetek zapadalności i śmiertelności z powodu nowotworu (9).

1.2. Czynniki ryzyka raka trzustki.

1.2.1. Palenie papierosów.

Najlepiej poznany i udokumentowany w badaniach epidemiologicznych i eksperymentalnych czynnikiem ryzyka raka trzustki jest palenie papierosów. N-nitrozaminy, wchodzące w skład dymu tytoniowego indukują powstawanie wolnych rodników, które uszkadzają kod genetyczny i aktywują swoiste onkogeny (najbardziej poznano rolę K-RAS). Po 10 latach od zaprzestania palenia ryzyko zachorowania na raka trzustki wynosi 1.48, natomiast po 15-20 latach niepalenia ryzyko to zmniejsza się do wartości podobnej jak dla osób niepalących. Ponadto dowiedziono, że narażenie na dym tytoniowy (tzw. palenie bierne) zwiększa ryzyko zachorowania o 21% (10,11).

1.2.2. Nieprawidłowe nawyki żywieniowe i otyłość.

Niewłaściwe nawyki żywieniowe również są istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju tego nowotworu, są to dieta bogata w tłuszcz zwierzęcy oraz czerwone, przetworzone mięso, a uboga w warzywa i kwas foliowy.

Otyłość, zwłaszcza związana z nadmiernym odkładaniem się tkanki tłuszczowej na brzuchu (otyłość centralna) również zwiększa ryzyka zachorowania na raka, a aktywność fizyczna znacząco je zmniejsza (11).

1.2.3. Cukrzyca.

Cukrzyca jest równocześnie czynnikiem ryzyka rozwoju raka trzustki jak i jego konsekwencją. Badania wykazały, że cukrzyca trwająca ponad trzy lata wiąże się z 1,5 – 2,4 – krotnym wzrostem ryzyka rozwoju omawianego nowotworu (12).

1.2.4. Przewlekłe zapalenie trzustki.

Nadużywanie alkoholu (spożywanie powyżej 30 g czystego alkoholu lub trzech i więcej napojów alkoholowych dziennie) powoduje wzrost ryzyka rozwoju nowotworu o 20%. Stan ten odpowiada za rozwój 60-90% przypadków zapalenia trzustki, które jest jednym z czynników ryzyka gruczolakoraka przewodowego trzustki. Przewlekłe zapalenie trzustki może powodować ponad trzynastokrotny wzrost szans na zachorowanie na ten nowotwór, który rozwinię się w ciągu 10-20 lat od rozpoznania zapalenia (10).

1.2.5. Czynniki środowiskowe.

Ryzyko zachorowania możemy wiązać również z ekspozycją na substancje chemiczne takie jak: związki niklu, chromu, pył krzemowy, chlorobenzyl), aluminium, promieniowanie jonizujące (13).

1.2.6. Czynniki genetyczne.

Rozwój raka trzustki wśród krewnych I stopnia pacjenta dotkniętego tym nowotworem, jest 18-krotnie wyższe w rodzinach, w których odnotowano dwa przypadki raka trzustki i 57-krotnie wyższe w rodzinach, w których chorych było trzech lub więcej członków (14). Poza tym większą zapadalność na ten nowotwór stwierdzono w takich zespołach jak: dziedzicznym raku piersi i jajnika (związanym z mutacją genu BRCA), zespole Peutza-Jeghersa, rodzinnym zespole znamion atypowych i czerniaka, rodzinnej polipowatości jelita grubego, dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością (Lynch syndrome) i zespołem Li-Fraumeni (10,15–17). Dodatkowo dowiedziono, że wśród wszystkich grup krwi zwiększonym

ryzykiem zachorowania na nowotwory trzustki obarczone są osoby z grupą A, AB i B ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym odpowiednio 1.32, 1.51 i 1.72 dla poszczególnych grup w porównaniu do grupy krwi 0 (18).

1.3. Klasyfikacja raka trzustki.

1.3.1. Klasyfikacja wg. WHO.

Około 95% przypadków nowotworów trzustki ma swoje źródło w części zewnątrzwydzielniczej (egzokrynnej), podczas gdy pozostałe 5% guzów wywodzi się z części wewnątrzwydzielniczej (endokrynnej) i głównie stanowią wyspiaki. Gruczolakorak przewodowy, powstający z nabłonka przewodów trzustkowych, stanowi około 90% nowotworów części zewnątrzwydzielniczej. Rzadsze są przypadki nowotworów torbielowatych, zrazikowych, onkocytnych, syngnetowatokomórkowych, śluzotwórczych i płaskonabłonkowych. W trzustce spotykane są również bardzo rzadko nowotwory nienabłonkowe, takie jak mięsaki, chłoniaki czy pankreatoblastoma, która występuje przede wszystkim u dzieci.

Klasyfikacja WHO nowotworów układu pokarmowego została przedstawiona w pierwszym tomie serii klasyfikacji nowotworów WHO, wydanie 5, odzwierciedla ważny postęp rozumieniu nowotworów układu pokarmowego (Tabela 1). Klasyfikacja serii guzów WHO jest przeznaczona do stosowania na całym świecie, w tym w sytuacjach, w których brak próbek tkanek lub określonych urządzeń technicznych ogranicza możliwość polegania patologa na badaniach molekularnych (19,20).

Tabela 1. Podział nowotworów nabłonkowych trzustki według WHO z 2010 roku z poprawkami 5. edycji z uwzględnieniem najczęściej występujących nowotworów (21).

<p>Nowotwory łagodne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gruczolakotorbielak z komórek zrzikowych (acinar cel cystadenoma, acinar cystic transformation) • gruczolakotorbielak surowiczy (<i>serous cystadenoma</i>)
<p>Stany przedrakowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śródnabłonkowa neoplazja trzustkowa wysokiego stopnia (PanIN-3) (<i>pancreatic intraepithelial neoplasia, grade 3</i>) • wewnątrzprzewodowy brodawkowy nowotwór śluzowy z dysplazją niskiego stopnia (<i>intraductal papillary Mucinous neoplasm [IPMN] with high grade dysplasia</i>) • wewnątrzprzewodowy nowotwór cewkowo-brodawkowy (<i>intraductal tubulopapillary neoplasm [ITPN]</i>) • śluzowy torbielowaty nowotwór z dysplazją niskiego lub średniego stopnia (<i>mucinous cystic neoplasm [MCN] with low or intermediate grade dysplasia</i>) • śluzowy torbielowaty nowotwór z dysplazją wysokiego stopnia (<i>mucinous cystic neoplasm [MCN] with high grade dysplasia</i>)
<p>Zmiany złośliwe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rak gruczołowy przewodowy, gruczolak przewodowy (<i>ductal adenocarcinoma</i>) • rak z komórek zrzikowych (<i>acinar cel carcinoma</i>) • gruczolakotorbielakorak z komórek zrzikowych (<i>acinar cel cystadenocarcinoma</i>) • rak wewnątrzprzewodowy śluzowy brodawkowy (<i>intraductal papillary mucinous neoplasm [IPMN] with an associated invasive carcinoma</i>) • rak mieszany zrzikowo-przewodowy (<i>mixed acinar-ductal carcinoma</i>) • rak mieszany zrzikowo-endokryny (<i>mixed acinar-ductal carcinoma</i>) • rak śluzowy torbielowaty (<i>mucinous cystic neoplasm [MCN] with an associated invasive carcinoma</i>) • gruczolakotorbielak surowiczy (<i>serous cystadenoma</i>) • <i>pancreatoblastoma</i> • nowotwór pseudobrodawkowy lity (<i>solid pseudopapillary neoplasm</i>)

1.3.2. Klasyfikacja TNM.

Klasyfikacje TNM została przygotowana przez American Joint Committee on Cancer /Union for International Cancer Control (AJCC/UICC, 8. edycja z 2017 r.) (Tabela 2), obejmuje ocenę wielkości ogniska pierwotnego (cecha T), ocenę przerzutów do węzłów chłonnych (cecha N) oraz narządów odległych (cecha M) (20,22)

Typy nowotworów trzustki objęte przez klasyfikację:

- wszystkie typy histologiczne nowotworów złośliwych wymienione w klasyfikacji WHO dotyczącej nowotworów części zewnątrzwydzielniczej trzustki

- następujące typy histologiczne nowotworów neuroendokrynych:

- złożony rakowiak (w połączeniu z gruczolakorakiem),
- adenocarcinoid tumor,
- mieszany gruczolakorak części wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczej,
- rak części wewnątrzwydzielniczej (islet cell carcinoma),
- insulinoma,
- glucagonoma,
- gastrinoma,
- VIPoma,
- somatostatinoma,
- enteroglucagonoma,
- rakowiak, bliżej nieokreślony,
- atypowy rakowiak,
- rak neuroendokryny.

Tabela 2. Klasyfikacja TNM zaawansowania raka trzustki według AJCC/UICC (8. edycja z 2017 r.) (22).

Cecha T	Ocena guza pierwotnego
T1a	Guz $\leq 0,5$ cm w największym wymiarze
T1b	Guz $> 0,5$ cm, ale < 1 cm w największym wymiarze
T1c	Guz 1-2 cm w największym wymiarze
T2	Guz > 2 cm, ale ≤ 4 cm w największym wymiarze
T3	Guz > 4 cm w największym wymiarze
T4	Guz naciekający pień trzewny, tętnicę krezkową górną i/lub tętnice wątrobową wspólną
Cecha N	Stan regionalnych węzłów chłonnych
N0	Bez przerzutów do węzłów regionalnych
N1	1-3 regionalne węzły z przerzutami
N2	≥ 4 regionalne węzły z przerzutami
Cecha M	Ocena odległych zmian przerzutowych
M0	Bez przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe
Stopień zaawansowania raka trzustki na podstawie klasyfikacji TNM	
Stopień 0	Tis N0 M0
Stopień IA	T1 N0 M0
Stopień IB	T2 N0 M0
Stopień IIA	T3 N0 M0
Stopień IIB	T1, T2, T3 N1 M0
Stopień III	T1, T2, T3 N2 M0 oraz T4, każdy N, M0
Stopień IV	Każdy t, każdy N, M1

1.4. Obraz kliniczny.

Objawy raka trzustki są niecharakterystyczne i zależą od stopnia i lokalizacji guza. W początkowym stadium choroba może być bezobjawowa lub może pojawić się uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, utrata apetytu, spadek masy ciała, wzdęcie, biegunka, nudności, odbijanie. Najczęściej (około 60-70 %) guzów trzustki zlokalizowane są w głowie trzustki, 20-25 % w trzonie i ogonie, pozostałe mają charakter rozproszony. Patognomicznym objawem raka głowy trzustki jest bez bólowa żółtaczka mechaniczna spowodowana uciskiem guza na główną drogę żółciową. Stanowi temu towarzyszy świąd skóry, jasne stolce oraz ciemny kolor moczu. Postawienie diagnozy raka w niektórych przypadkach może poprzedzać ostre zapalenie trzustki, które niekiedy maskuje obraz kliniczny choroby.

Niewydolność egzokrynną trzustki to główny mechanizm patofizjologiczny leżący u podstaw niedożywienia w grupie pacjentów z rakiem tego narządu. Polega ona na niedoborze enzymów, które są niezbędne w metabolizmie tłuszczów, białek, węglowodanów, witamin i antyoksydantów (23). Niedożywienie, poza utratą apetytu ma także inne przyczyny, takie jak: zwiększony wydatek energetyczny w przebiegu choroby, zaburzone opróżnianie żołądkowe, upośledzona sekrecja żółci, nieprawidłowe wchłanianie, działania niepożądane terapii lekowej oraz burza cytokinowa w przebiegu choroby nowotworowej (24).

U 20-60% chorych dochodzi do rozwoju cukrzycy lub upośledzonej tolerancji glukozy. Obecnie istnieją dwie hipotezy próbujące wyjaśnić związek cukrzycy i raka trzustki: według pierwszej z nich cukrzyca jest jednym z czynników ryzyka nowotworu, natomiast według drugiej powstaje wskutek rozwoju raka trzustki. Postuluje się, iż może być to spowodowane wzrostem wydzielania amyliny z komórek β wysp Langerhansa znajdujących się w pobliżu guza. Podwyższony poziom tego hormonu we krwi odpowiada za rozwój insulinooporności i względnej nietolerancji glukozy. U większości pacjentów cukrzyca zostaje rozpoznana dwa lata przed wykryciem nowotworu trzustki.

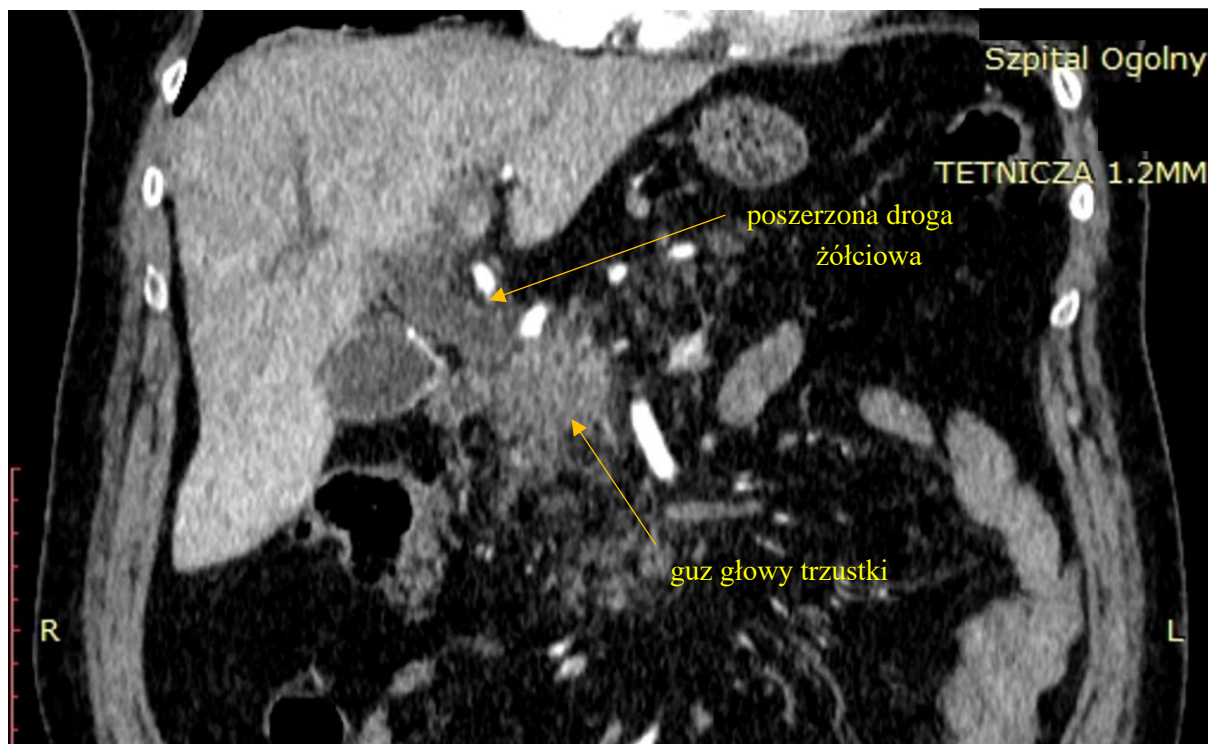
1.5. Diagnostyka raka trzustki.

Najważniejszym celem diagnostyki jest wczesne wykrycie choroby nowotworowej i dokładna ocena jej stopnia zaawansowania. Niestety, rak trzustki jest najczęściej rozpoznawany, gdy jest już nieresekcyjny miejscowo lub występują przerzuty odległe. Guzy zlokalizowane w głowie trzustki są rozpoznawane we wcześniejszym stadium w porównaniu do tych obwodowych z uwagi na żółtaczkę mechaniczną, dlatego ważne jest oznaczenie poziomu bilirubiny, jak również enzymów wątrobowych. Oznaczenie antygenu CA-19.9 w surowicy krwi jest kolejnym badaniem laboratoryjnym w diagnostyce tego nowotworu. Niestety, pomimo osiemdziesięcioprocentowej swoistości nie jest dobrym markerem wczesnego raka trzustki, jest przydatny w celach rokowniczych.

Podstawową metodą obrazową diagnostyki raka trzustki jest tomografia komputerowa wielofazowa (Rycina 4). Jest ona kluczowa we wczesnym wykrywaniu, ustaleniu zaawansowania i resekcyjności (wielkość, stosunek do sąsiednich narządów i naczyń) guzów w obrębie trzustki (25).

Kolejnym badaniem obrazowym pozwalającym ocenić topografię guza jest endoskopowa ultrasonografia (EUS). W ocenie nacieku nowotworowego naczyń czułość EUS wynosi 85%, dając przy tym możliwość wykonania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). Należy zaznaczyć, że BAC nie jest wymagana na u chorego zakwalifikowanego do zabiegu operacyjnego.

W przypadku żółtaczki mechanicznej endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) jest z wyboru badaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Procedurę tą wykonuje się celem odbarczenia drogi żółciowej przed zabiegiem operacyjnym, jak również paliatywnie, kiedy guz jest nieresekcyjny (26).

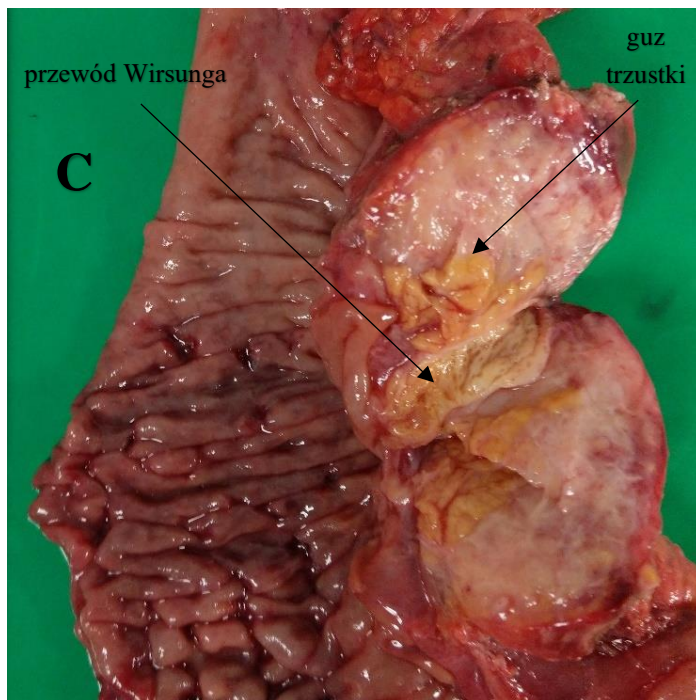
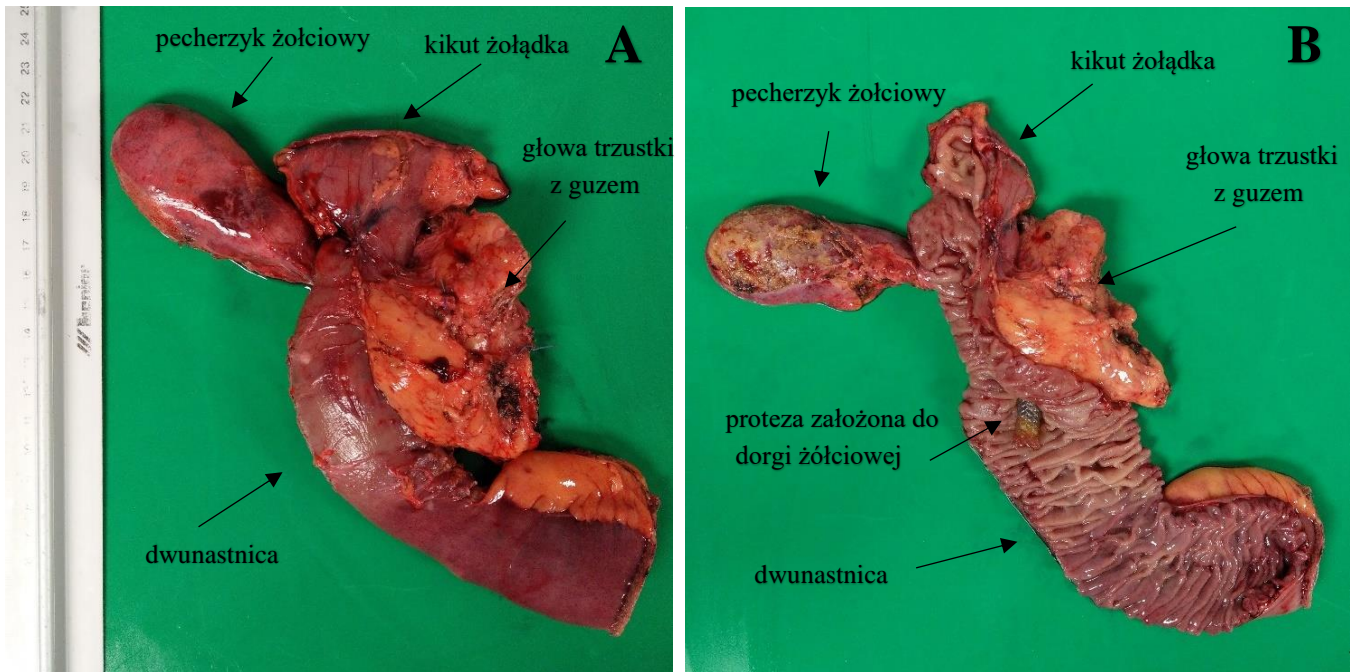


Rycina 4. Tomogram raka trzustki zlokalizowanego w głowie tego narządu. Widoczna poszerzona droga żółciowa. Materiał własny II Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej USK.

1.6. Leczenie chirurgiczne.

Zasadniczym celem zabiegu operacyjnego jest uzyskanie resekcji R0, czyli usunięcie guza i węzłów chłonnych z marginesem tkanek wolnych od komórek nowotworowych. Są to rozległe zabiegi operacyjne, które wymagają odpowiedniego przygotowania chorego pod względem stanu odżywienia, zaburzeń wodno-elektrolitowych, zaburzeń układu krzepnięcia.

Jak już wspomniano wcześniej, najczęstszą lokalizacją raka trzustki jest głowa tego narządu. W takim przypadku resekcja polega na wykonaniu pankreatoduodenektomii metodą Whipple'a, który polega na usunięciu głowy trzustki, dwunastnicy i dystalnej części żołądka oraz przewodu żółciowego wspólnego z pęcherzykiem żółciowym. Usunięte narządy przedstawiono na Rycinie 5



Rycina 5. Preparat operacyjny po pankreatoduodenektomii sposobem Whipple'a z powodu gruczolakoraka przewodowego głowy trzustki:

A - stan przed rozcięciem preparatu;

B - preparat przecięty wzdłuż dwunastnicy i żołądka, widoczna proteza założona do drogi żółciowej poprzez brodawkę Vatera podczas przedoperacyjnego ECPW;

C – zbliżenie na przecięty przewód Wirsunga uciśnięty przez guz trzustki.

Materiał własny II Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej USK.

W przypadku lokalizacji obwodowej guza (trzon i ogon trzustki) wykonuje się resekcję obwodową trzustki ze śledzioną lub bez tego narządu. Całkowite usunięcie trzustki jest wykonywane w guzach głowy i trzonu oraz wieloogniskowej postaci choroby (27).

Usunięcie guzów trzustki poprzez operację nie gwarantuje całkowitego wyleczenia nowotworu, ponieważ komórki nowotworowe mogą pozostać w organizmie pacjenta i prowadzić do nawrotów nawet po wielu latach. W celu zwiększenia szans na skuteczne wyleczenie, stosuje się leczenie uzupełniające, które może obejmować samą chemioterapię lub terapię skojarzoną z radioterapią. Ta forma leczenia może być zastosowana przed operacją (leczenie neoadjuwantowe) lub po operacji (leczenie adjuwantowe). Badania wykazały, że wprowadzenie adjuwantowej chemioterapii z użyciem 5-fluorouracylu znacząco zwiększa pięcioletnie przeżycie pacjentów z 11% do 29%(28).

Z uwagi na duży odsetek nieresekcyjnych guzów trzustki w momencie rozpoznania leczenie paliatywne pozostaje jedyną możliwą terapią. Chemioterapia stanowi główną strategię leczenia paliatywnego, mającą na celu złagodzenie objawów choroby i potencjalne przedłużenie czasu przeżycia pacjentów. Dominującą techniką w leczeniu paliatywnym jest stosowanie chemioterapii, która ma na celu redukcję objawów chorobowych oraz przedłużenie czasu przeżycia pacjentów. Gemcytabina jest głównym lekiem chemioterapeutycznym, używanym zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z kapecytabiną lub erlotynibem. Jest ona stosowana jako terapia pierwszego wyboru, podczas gdy w przypadku nawrotu choroby zaleca się zastosowanie 5-fluorouracylu w połączeniu z ciplastyną jako terapii drugiego rzutu. Radioterapia również odgrywa rolę w leczeniu paliatywnym, mając na celu zniszczenie komórek nowotworowych poprzez naświetlanie obszaru dotkniętego procesem nowotworowym. Wyróżniamy teleradioterapię, gdzie promieniowanie pochodzi z źródeł zewnętrznych, oraz brachyterapię, gdzie źródłem promieniowania jest implantowany radioaktywny materiał. Leczenie przeciwbólowe i interwencje żywieniowe są również kluczowe dla większości pacjentów z chorobą nowotworową, u których resekcja guza jest niemożliwa (29).

1.7. Powikłania leczenia operacyjnego.

Powikłanie pooperacyjne jest to każde odstępstwo od prawidłowego przebiegu pooperacyjnego. W 1992 roku Clavien i Dindo stworzyli skalę oceny ciężkości powikłań pooperacyjnych. W 2004 roku wprowadzono zmodyfikowaną wersję tej skali, która skoncentrowała się na analizie terapeutycznych konsekwencji klasyfikacji potencjalnych powikłań (30,31). Zmodyfikowany system ten został podzielony na pięć klas (stopnie od I do V), z dwiema podgrupami dla stopni III i IV, oraz oceną V dla przypadków zgonu pacjenta. Ten uproszczony, wygodny, łatwy do powtórzenia, wszechstronny i logiczny system znalazł zastosowanie w różnych dziedzinach chirurgii. Obecnie jest stosowany w licznych procedurach z zakresu chirurgii ogólnej i uznawany za standardową metodę oceny powikłań operacyjnych, niezależnie od rodzaju operacji - czy to laparoskopowej, czy otwartej. Dzięki temu można skutecznie porównywać różne techniki chirurgiczne oraz oceniać wyniki leczenia i występujące powikłania (Tabela 3).

Do głównych powikłań śródoperacyjnych chirurgii trzustki należą krwotoki z dużych naczyń: żyły wrotnej i kręzkowej górnej oraz pnia trzewnego i tętnicy kręzkowej górnej.

Powikłania pooperacyjnie występują w około 45% przypadków, zaliczamy do nich: nieszczelności w zespoleniu trzustkowo-jelitowym bądź w zespoleniu żółciowo-jelitowym z powstaniem przetoki trzustkowej lub żółciowej, krwotoki, ostre zapalenie kikuta trzustki z możliwą martwicą oraz opóźniony pasaż żołądkowy.

Przetoka trzustkowa jest groźnym powikłaniem i występuje z częstością od 3 do 45%. Według International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) wyróżniamy trzy stopnie ciężkości tego powikłania: A, B i C. Przetoka stopnia A (biochemiczna) jest minimalna lub prawie bezobjawowa, nie wymaga istotnej interwencji klinicznej. Natomiast przetoka stopnia B wiąże się ze znaczącym wyciekaniem soku trzustkowego, ale stabilnym stanem chorego, może wymagać drenażu, dodatkowego wsparcia żywieniowego lub antybiotykoterapii. Stopień C wiąże się z niewydolnością narządową oraz dużym ryzykiem zgonu chorego. (32).

W ośrodkach referencyjnych śmiertelność pankreatoduodenektomii waha się od 2 do 4 % (33).

Tabela 3. Zmodyfikowana klasyfikacja powikłań pooperacyjnych wg Clavien-Dindo (33).

Stopień	Definicja
Stopień I	<p>Każde odchylenie od normalnego przebiegu pooperacyjnego bez konieczności leczenia farmakologicznego, interwencji chirurgicznych, radiologicznych czy endoskopowych.</p> <p>Dozwolone jest zastosowanie leków przeciwwymiotnych, przeciwgorączkowych, moczopędnych, podanie elektrolitów czy zastosowanie fizjoterapii.</p> <p>Do stopnia I ciężkości powikłań pooperacyjnych zalicza się również zakażenie rany pooperacyjnej otwierane przy łóżku chorego.</p>
Stopień II	Powikłania ze stopnia I wymagające leczenia farmakologicznego, konieczność transfuzji krwi oraz zastosowanie całkowitego leczenia pozajelitowego.
Stopień III	Powikłania wymagające interwencji chirurgicznej, endoskopowej czy też radiologicznej.
Stopień IIIa	Interwencje wymagające znieczulenia miejscowego.
Stopień IIIb	Interwencje wymagające znieczulenia ogólnego.
Stopień IV	Powikłania zagrażające życiu (w tym powikłania OUN) wymagające leczenia na OIT.
Stopień IVa	Niewydolność jednego narządu (w tym konieczność dializowania chorego).
Stopień IVb	Niewydolność wielonarządowa
Stopień V	Śmierć chorego.

2. Stres oksydacyjny.

Jednym z najważniejszych mechanizmów związanych z karcynogenezą jest stres oksydacyjny. Zjawisko to definiuje się jako zmiany w ekspresji genów, metabolizmie komórkowym i homeostazie komórkowej spowodowane nadprodukcją reaktywnych form tlenu (RFT) i zaburzeniami mechanizmów antyoksydacyjnych (34). Enzymy przeciwutleniające stanowią naszą pierwszą linię obrony przed uszkodzeniami oksydacyjnymi. Powszechnie wiadomo, że wzmocnienie bariery antyoksydacyjnej jest podstawowym mechanizmem chroniącym organizm przed wzmożoną produkcją wolnych rodników i towarzyszącym mu stresem oksydacyjnym (34). Nadprodukcja RFT w połączeniu z niewystarczającą obroną antyoksydacyjną prowadzi do uszkodzenia komórek, co sprzyja inicjacji i progresji nowotworu (35). Wysokie poziomy RFT w komórkach nowotworowych mogą wynikać ze zwiększonej podstawowej aktywności metabolicznej, aktywności peroksysomów, zwiększonej ekspresji onkogenów, dysfunkcji mitochondriów (na skutek niedotlenienia lub mitofagii), sygnalizacji cytokinowej, a także zwiększonej aktywności NADPH oksydazy (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxydase), cyklooksygenaz lub lipoksygenaz uważanych za źródła RFT (36).

2.1. Status redoks.

Przeciwutleniacze enzymatyczne i nieenzymatyczne ściśle ze sobą oddziałują. Dlatego trudno jest wydedukować status redoks na podstawie oceny samych poszczególnych przeciwutleniaczy. Biomarkerami charakteryzującymi sumaryczną zdolność antyoksydacyjną są: całkowita pojemność antyoksydacyjna (total antioxidant capacity - TAC), całkowity status oksydacyjny (total oxidant status - TOS) oraz zdolność redukcji jonów żelaza w osoczu (ferric reducing ability of plasma - FRAP). TAC i FRAP odzwierciedlają całkowitą zawartość przeciwutleniaczy, podczas gdy TOS to suma wszystkich utleniaczy zawartych w próbce (37,38).

TAC, czyli całkowita zdolność antyoksydacyjna, reprezentuje ogólną zdolność do neutralizacji wolnych rodników. Badania wykazały, że synergia kilku antyoksydantów przynosi większy efekt antyoksydacyjny niż działanie każdego z nich osobno. TAC wykazuje związek z poziomem zapalenia, co umożliwia ocenę aktywności choroby oraz stresu oksydacyjnego (39). Poza oznaczeniem TAC, ocena ogólnej aktywności procesów

oksydacyjno-antyoksydacyjnych wymaga także pomiaru zdolności oksydacyjnej. Ze względu na złożoność procedury oznaczania poszczególnych substancji oksydacyjnych oraz ich łączne występowanie w materiale biologicznym, stosuje się oznaczenie TOS, który określa ogólną zdolność utleniającą badanego roztworu.

TOS to wskaźnik używany do oceny całkowitej ilości substancji o właściwościach utleniających obecnych w danej próbce. Mierzy on łączną zdolność różnych RFT, wolnych rodników oraz innych utleniaczy do utleniania komponentów biologicznych. Wskaźnik ten jest istotny w badaniach nad stresem oksydacyjnym, ponieważ pozwala na kompleksową ocenę poziomu stresu oksydacyjnego w organizmie (38).

Aby w pełni zilustrować działanie stresu oksydacyjnego, stosuje się również wskaźnik stresu oksydacyjnego (oxidative stress index - OSI). OSI pomaga ocenić związek pomiędzy całkowitymi utleniaczami (TOS) i całkowitymi przeciwutleniaczami (TAS) i może być uważany za zatwierdzony standard przy ocenie stresu oksydacyjnego (40).

Oznaczanie FRAP jest jedną z najpopularniejszych metod służących do pomiaru całkowitej aktywności antyoksydacyjnej, szczególnie w badaniach nad stresem oksydacyjnym i rolą przeciwutleniaczy w organizmie. Opiera się ona na zdolności antyoksydantów obecnych w próbce do redukcji jonów żelaza (Fe^{3+}) do formy Fe^{2+} . Jony Fe^{3+} wchodzi w reakcję z antyoksydantami, co prowadzi do powstania jonów Fe^{2+} , które mają inny kolor niż ich utleniona forma, co można zmierzyć spektrofotometrycznie (41).

2.2. Oksydacyjne uszkodzenia białek i lipidów.

Najczęściej ocenianymi biomarkerami oksydacyjnego uszkodzenia białek są zaawansowane produkty utleniania białek (advanced oxidation protein products - AOPP) oraz zaawansowane produkty glikacji (advanced glycation end products – AGE).

AOPP stanowią głównie fragmenty oksydacyjnie zmienionej albuminy, a także fibrynogenu i lipoprotein. Wykazano, że AOPP stymuluje monocyty, neutrofile i limfocyty T, co w konsekwencji aktywuje szlak sygnałowy NF- κ B (nuclear factor κ B) co nasila produkcję cytokin zapalnych oraz powstawanie wolnych rodników (42,43).

Zaawansowane produkty glikacji (advanced glycation end products - AGE) mają podobną strukturę i właściwości biologiczne do AOPP, rozpoznawane są przez ten sam receptor – RAGE (receptor for advanced glycation end products), przez co stymulują odpowiedź prozapalną i indukują przezśródbłonkową chemotaksję ludzkich monocytów (44). Z uwagi na powyższy fakt, AGE i AOPP wzmagają uwalnianie czynnika martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α - TNF- α), interleukiny-1 (IL-1) i interleukiny-6 (IL-6). AGE mogą także zwiększać trombogenność i przepuszczalność komórek śródbłonka, czyli czynniki oznaczające udział końcowych produktów zaawansowanej glikacji w proliferacji i/lub progresji nowotworu (45). Dotychczas nie znaleziono danych na temat poziomu AOPP i AGE w próbkach surowicy chorych z rakiem trzustki. Jednakże zwiększone oksydacyjne uszkodzenie białek zaobserwowano w przypadku raka żołądka (46), raka tarczycy (47) i raka piersi (48), co koreluje z progresją nowotworu i powstawaniem przerzutów odległych. Nie jest to zaskakujące, gdyż białka modyfikowane oksydacyjnie mają tendencję do tworzenia agregatów odpornych na degradację przez enzymy proteolityczne. Sprzyja to akumulacji zmienionych białek w komórkach i prowadzi do stopniowej utraty ich struktury i funkcji biologicznych (49). Nie ulega wątpliwościom, że zaburzenia w procesach rozkładu białek mają związek z rozwojem nowotworu (50).

Dialdehyd malonowy (malondialdehyde - MDA) jest produktem peroksydacji lipidów i można uznać go za biologiczny marker stresu oksydacyjnego (51). Wykazuje działanie cytotoksyczne, mutagenne, kancerogenne. Ponadto dialdehyd malonowy reaguje z kilkoma kwasami nukleinowymi, tworząc addukty deoksyguanozyny, deoksyadenozyny i deoksycytydyny (52). Wykazano, że produkty utleniania MDA–DNA mają właściwości promutagenne i indukują mutacje w genach supresorowych nowotworów u ludzi (53).

3. Stan zapalny.

Stan zapalny to reakcja obronna organizmu na uszkodzenie tkanek, infekcję lub inne czynniki szkodliwe. Jest to złożony proces, który ma na celu usunięcie przyczyny uszkodzenia, naprawę tkanek oraz przywrócenie równowagi w organizmie. Objawia się najczęściej zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem, podwyższoną temperaturą oraz utratą funkcji w zajęтым obszarze. Ostry stan zapalny we wczesnym stadium raka może wykazywać działanie przeciwnowotworowe poprzez rozpoznanie i usunięcie komórek nowotworowych (54). W niektórych typach nowotworów takich jak rak trzustki, rak jelita grubego, rak piersi, zdolność do indukcji kontrolowanego ostrego procesu zapalnego może być stosowana jako element terapii. Niemniej jednak w przewlekłym zapaleniu komórki zapalne promują wzrost komórek rakowych oraz stymulują ich proliferację i przeżycie (55). Aktywność komórek związanych ze stanem zapalnym i czynników reagujących na stan zapalny może modulować równowagę między ich zdarzeniami pro- i przeciwnowotworowymi (56). Efektem zapalenia jest stymulacja komórek odpornościowych do wydzielania cytokin i chemokin. Ekspozycja komórek trzustki na działanie cytokin może indukować szlaki zapalne takie jak NF- κ B zwiększających aktywność enzymów prozapalnych wytwarzanie mediatorów prozapalnych (takich jak IL-1 β lub TNF- α) (57,58).

Powszechnie wiadomo, że przewlekłe choroby zapalne ograniczone do narządu zwiększają ryzyko rozwoju np. raka jelita grubego u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit, raka przełyku u pacjentów z przełykiem Barretta, rak żołądka u pacjentów z zakażeniem H. pylori oraz rak trzustki u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki (59).

W mikrośrodowisku raka trzustki, lokalna odpowiedź immunologiczna inicjuje miejscowy stan zapalny, generowany i utrzymywany głównie przez cytokiny, chemokiny i inne reaktywne cząsteczki, takie jak reaktywne formy tlenu i małe peptydy. Komórki zapalne mogą również wpływać na metabolizm komórek nowotworowych, głównie na metabolizm glukozy i poprzez ten szlak metaboliczny mogą indukować wzrost guza i ucieczkę spod kontroli immunologicznej (60). Pomimo, że układ odpornościowy początkowo identyfikuje i eliminuje nieprawidłowe lub rakowe komórki poprzez indukcję szlaków zapalnych, zajęte komórki złośliwe rozwijają mechanizmy ochronne przeciwko odporności gospodarza - poprzez zjawisko zwane addycją immunologiczną. Ponadto cechą charakterystyczną gruczolakoraka przewodowego trzustki jest silna desmoplastyczna reakcja w mikrośrodowisku guza, odzwierciedlająca aktywację komórek gwiaździstych trzustki, w wyniku której ponad 50%

guza jest pokryte gęstym zrębem włóknistym, który dodatkowo blokuje infiltrację komórek odpornościowych a tym samym uniemożliwia dostarczenie terapii przeciwnowotworowych (61).

Cytokiny to małe białka sekrecyjne, które są kluczowymi modulatorami stanu zapalnego (62). Istnieje wiele badań wykazujących, że ekspresja różnych cytokin jest zmieniona w raku trzustki (63). Ze względu na mechanizm działania, cytokiny można podzielić na prozapalne (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α , chemokiny – IL-8, MCP-1 i inne), które są wytwarzane i działają na komórki immunokompetentne, inicjując odpowiedź zapalną oraz przeciwzapalne (IL-1ra, IL-4, IL-10), które regulują swoiste odpowiedzi immunologiczne i ograniczają rozwój stanu zapalnego (64). Cytokiny prozapalne zwykle regulują wzrost, aktywację i różnicowanie komórek odpornościowych, a także kierowanie komórek odpornościowych do miejsc infekcji w celu kontrolowania i niszczenia patogenów wewnątrzkomórkowych, w tym wirusów (65). W czasie rozwoju i progresji raka dochodzi do jego oddziaływania na komórki układu odpornościowego (66). Rak trzustki wiąże się ze zwiększonym poziomem cytokin zapalnych i markerów angiogennych, które odgrywają kluczową rolę w jego rozwoju i progresji (67).

Grupa cytokin IL-1 pełni plejotropowe funkcje w stanach zapalnych i nowotworowych. Dotychczas poznano 11 przedstawicieli tej grupy, jako pierwsze opisane były IL-1 α i IL1 β . Obie cytokiny oddziałują na ten sam receptor IL-1R (68). IL-1 α i IL1 β mogą być wydzielane przez komórki nowotworu złośliwego, komórki naciekające nowotwór oraz komórki zrębowe. Działanie IL-1 w tkance nowotworowej i jej mikrośrodowisku może na różne sposoby wpływać na progresję nowotworu. Oddziaływanie na receptor IL-1R prowadzi do ekspresji mediatorów stanu zapalnego, które promują przeżycie i proliferację komórek złośliwych (68).

IL-6 jest prozapalną cytokiną, posiadającą działanie pronowotworowe (69). Bierze udział w proliferacji i różnicowaniu komórek złośliwych. W licznych badaniach stwierdzono, że cytokina ta występuje w znacznych ilościach w surowicy i tkankach nowotworowych większości nowotworów złośliwych, m.in. w raku trzustki (70,71). Zaobserwowano, iż u pacjentów z rakiem trzustki podwyższone poziomy IL-6 stwierdzone w surowicy, soku trzustkowym i tkankach wydają się przewidywać stadium nowotworu i przeżycie chorych, potwierdzając w ten sposób potencjalną rolę tej cytokiny jako predyktora złośliwości, jednak jej czułość i swoistość są niezwykle zmienne (72).

TNF- α to główne białko regulatorowe, które odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej gospodarza oraz bierze udział w ogólnoustrojowym zapaleniu i gorączce. TNF- α jest białkiem transbłonowym typu II o potencjale sygnalizacyjnym jako rozpuszczalna cytokina, po uwolnieniu przez cięcie proteolityczne. Podczas gdy TNF- α był początkowo opisywany jako cytokina prozapalna, obecnie wiele badań potwierdza koncepcję, że odgrywa on podwójną rolę w karcynogenezie. TNF- α bierze udział w przewlekłych chorobach zapalnych. Sugeruje się, że ta cytokina, w niskich stężeniach, leży u podstaw promocji nowotworu. W związku z tym działanie pro- lub przeciwnowotworowe zależy również od miejscowego stężenia i miejsca jego ekspresji (73). U chorych z rakiem trzustki wykazano, że nie tylko komórki odpornościowe, ale także ludzkie komórki guza trzustki mogą wytwarzać i wydzielać TNF- α . Sugeruje to, że komórki raka trzustki są regularnie narażone na endogenne i autokryne bodźce (74).

IL-10 jest cytokiną silnie plejotropową wytwarzaną przez szeroką gamę komórek, w tym makrofagi. Rola IL-10, jako powszechnie uznana cytokina przeciwzapalna, pełni niezwykle kontrowersyjną rolę w patogenezie i rozwoju chorób nowotworowych (75). Część badań naukowych wskazuje, że IL-10 posiada silne działanie przeciwnowotworowe. Przyczynia się zatem do zahamowania angiogenezy i tworzeniu przerzutów (76,77). Z drugiej strony, z innych badań płyną wnioski, że IL-10 sprzyja ucieczce układu odpornościowego nowotworu poprzez zmniejszenie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku nowotworu (78–80).

Zrozumienie mechanizmów łączących stres oksydacyjny oraz stan zapalny z karcynogenezą może przynieść istotne korzyści zarówno w aspekcie klinicznym, jak i naukowym związanym z opracowywaniem nowych, skuteczniejszych terapii tego nowotworu (81).

4. Immunomodulujące leczenie żywieniowe.

Zarówno sam proces rakotwórczy, jak i towarzyszące mu niedożywienie mogą wywołać nieprawidłową odpowiedź immunologiczną gospodarza, co zwiększa ryzyko powikłań okołoperacyjnych (82). Co więcej, reakcja kataboliczna organizmu na operację wpływa nie tylko na nieprawidłową odpowiedź immunologiczną gospodarza, ale także na wyczerpanie niektórych składników odżywczych w organizmie, co skutkuje zwiększonym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych, w tym powikłań infekcyjnych. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi nie ma jednoznacznej definicji immunomodulującej terapii żywieniowej. Ta metoda terapii żywieniowej polega na zwiększaniu spożycia składników, które, jak wykazano, poprawiają funkcjonowanie układu odpornościowego. Do preparatów o udowodnionym działaniu immunomodulującym należą: arginina, kwasy ω -3, nukleotydy, glutamina. Do tej pory nie wyjaśniono optymalnej dawki i czasu trwania żywienia immunomodulującego, a także potrzeby rutynowego stosowania u chorych przygotowujących się do operacji z powodu nowotworu złośliwego.

Arginina zaliczana jest do warunkowo niezbędnych aminokwasów. Oznacza to, że stężenia w organizmie są wystarczające podczas normalnego metabolizmu. Pożywienie jest źródłem odpowiedzialnym za około 25-30% argininy w organizmie, są to głównie czerwone mięso, orzechy. Pozostała część jest syntetyzowana w organizmie w nerkach jako produkt rozpadu białek (przemiana cytruliny do argininy). Jednak w sytuacjach stresowych i katabolicznych zapotrzebowanie na argininę dramatycznie wzrasta. L-arginina jest substratem do produkcji tlenku azotu (NO), a jedną z jego ról w organizmie jest wpływanie na prawidłowe gojenie ran. Wykazano również, że stężenie argininy w osoczu wpływa na proliferację komórek T. Limfocyty T CD+8 są bardziej wrażliwe niż CD+4 na obniżony poziom argininy w surowicy. Stężenie argininy w surowicy może być niewystarczające w okresie okołoperacyjnym.

Kwasy tłuszczowe ω -3 to rodzaj wielonienasyconych tłuszczów, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu, zaliczane są do nich: kwas linolenowy, kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy, które wspomagają pracę mózgu i serca, wpływają na układ immunologiczny (83). Do źródeł kwasów ω -3 zaliczamy ryby, olej lniany, siemię lniane, orzechy włoskie oraz wyłaczany z nich olej, olej rzepakowy oraz sojowy.

Nukleotydy są fundamentalnym budulcem zarówno nici DNA, jak i RNA. Nukleotydy odgrywają istotną rolę w procesie regeneracji tkanek, odbudowie nabłonka śluzowego, indukcji układu krwiotwórczego, a także przy odbudowie komórek skóry czy gojenia ran, co ma istotne znaczenie w chorobie nowotworowej oraz w okresie okołoperacyjnym. Udowodniono, że mała zawartość nukleotydów w diecie powoduje istotny spadek odporności i w konsekwencji wydłuża czas odpowiedzi immunologicznej i następuje znaczny spadek w populacji limfocytów T, co jest zjawiskiem niekorzystnym w przypadku chorób nowotworowych. Nukleotydy mają również silne właściwości przeciwzapalne. Stężenie RNA i DNA w żywności zależy od gęstości komórkowej, w związku z czym bogate w nie są mięso, ryby, orzechy i nasiona. Dodatkowo podroby, rośliny strączkowe oraz suszone rośliny również będą bardzo dobrym źródłem tych związków (84).

Europejskie Towarzystwo Żywności Pozajelitowej i Metabolizmu zaleca stosowanie żywienia immunomodulującego przez 7 do 10 dni w okresie okołoperacyjnym. Nie ma jednak wystarczających dowodów na stosowanie tylko i wyłącznie w okresie przedoperacyjnym (85)

CEL PRACY

Rak trzustki jest jednym z największych wyzwań współczesnej onkologii. W kontekście leczenia chirurgicznego, które często stanowi główną metodę terapeutyczną raka trzustki, istotnym wyzwaniem jest zarządzanie stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym, które towarzyszą zarówno samej chorobie, jak i interwencjom zabiegowym.

Istnieje niewiele biomarkerów, które są wykorzystywane do lepszego zrozumienia, w jaki sposób stres oksydacyjny i stan zapalny zaangażowane są w patofizjologię nowotworów złośliwych. Z uwagi na dominujący w chorobie nowotworowej hiperkatabolizm, aktualne strategie żywieniowe skupiają się na wzmacnianiu działania przeciwzapalnego. W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na rolę immunomodulującego leczenia żywieniowego jako potencjalną metodę wspomagającą tradycyjne terapie. Dostarczenie składników wspierających układ immunologiczny może przyczynić się do redukcji stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego poprawiając rokowanie chorych na rak trzustki.

Cele mojej pracy były następujące:

1. Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u chorych na raka trzustki.
2. Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u chorych na raka trzustki poddanych okołoperacyjnemu immunomodulującemu leczeniu żywieniowemu.
3. Ocena wpływu okołoperacyjnego immunomodulującego leczenia żywieniowego na wczesne powikłania pooperacyjne z wyszczególnieniem przetok trzustkowych.

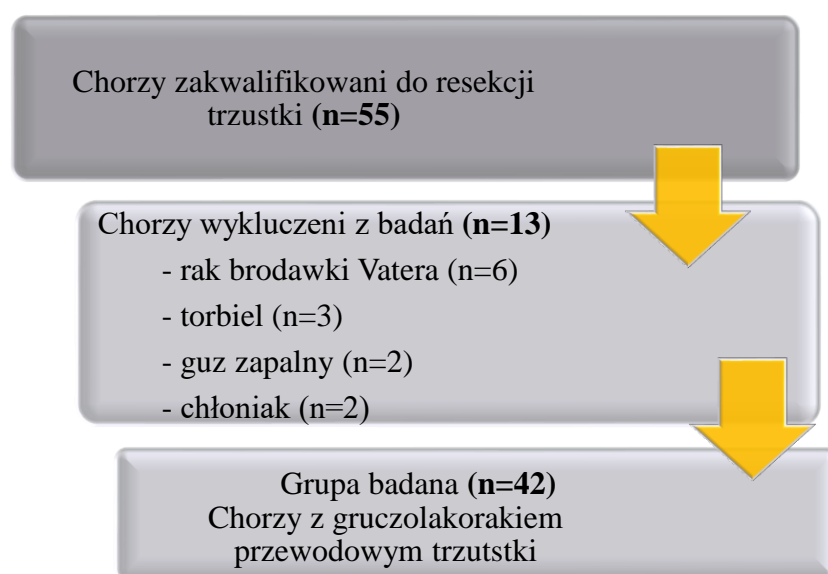
MATERIAŁY I METODY

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku nr APK.002.237.2020 z dnia 25.06.2021r.

1. Material.

Badaniem objęto 55 chorych zakwalifikowanych do resekcji guza trzustki. Zabiegi operacyjne zostały przeprowadzone II Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2020 – 2022. Do badania włączono chorych obu płci bez współistniejących innych chorób nowotworowych, którzy przed operacją nie byli leczeni radio- i chemioterapią. Kryteria wykluczenia obejmowały upośledzony pasaż górnego odcinka przewodu pokarmowego uniemożliwiający doustne odżywianie, ostre choroby zapalne, choroby zakaźne (HIV/AIDS, wirusowe zapalenie wątroby typu A, B lub C), choroby autoimmunologiczne (choroba Leśniowskiego-Crohna i Hashimoto, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczyca).

Po pełnym badaniu histopatologicznym z grupy badanej wykluczono 13 chorych z innymi nowotworami niż gruczolakorak przewodowy trzustki, dokładnej analizie poddano grupę 42 chorych. Kryteria wykluczenia histopatologicznego przedstawiono na Rycinie 6.



Rycina 6. Kryteria wykluczenia histopatologicznego chorych zakwalifikowanych do resekcji guza trzustki.

Celem zobrazowania wzrostu stresu oksydacyjnego i nasilenia stanu zapalnego u chorych z rakiem trzustki, grupę badaną porównałem z grupą kontrolną. Grupę tą stanowiło 40 osób zdrowych, uczęszczających na wizyty kontrolne w Specjalistycznej Poradni Stomatologicznej (Zakład Stomatologii Zachowawczej) Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w okresie od stycznia 2018 do stycznia 2018 r. 2019, dobranych dobrano pod względem płci i wieku do grupy badanej. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano jedynie osoby z wynikami morfologii krwi i badań biochemicznych krwi w zakresie normy (Na⁺, K⁺, kreatynina, INR, ALAT, ASPAT). Kryterium wykluczenia obejmowało obecność ogólnoustrojowy lub autoimmunologicznych chorób (takich jak cukrzyca, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca), a także schorzenia tarczycy, płuc, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego i choroby zakaźne (takie jak zakażenie HCV i HIV), oraz zaburzenia odporności. Dodatkowo z grupy wyłączono palaczy i osoby przyjmujące antybiotyki, glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, witaminy i suplementy diety w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

2. Metody.

Przed zabiegiem operacyjnym, chorzy zostali podzieleni losowo na 2 grupy.

Grupę 1, z żywieniem immunomodulującym stanowiło 18 chorych. W tej grupie, przedoperacyjnie przez 5 dni dietę szpitalną wzbogacano o doustną dietę immunostymulującą Impact Oral (3x 237 ml/dobę). Po zabiegu kontynuowano immunostymulację za pomocą wczesnego żywienia enteralnego Impact Enteral uzupełnianą żywieniem pozajelitowym (Smofkabiven 1206 ml).

Grupę 2, która nie otrzymywała żywienia immunostymulującego stanowiło 24 chorych.

Materiał do badań (surowicę krwi) w grupie 1, która otrzymywała przedoperacyjne leczenie żywieniowe pobierano trzykrotnie, w dniu przyjęcia do Kliniki, po 5 dniach immunożywienia i w 8 dobie po zabiegu operacyjnym. W grupie 2 materiał był pobierany dwukrotnie, w dniu przyjęcia do Kliniki oraz w 8 obie pooperacyjnej.

W chwili przyjęcia do szpitala odnotowywano również wiek i płeć chorego, jego masę ciała i niezamierzoną utratę masy ciała, wyliczono współczynnik masy ciała BMI (body mass index). Oznaczono również morfologię krwi z rozmazem, CRP, Ca19-9, CEA, białko całkowite, albuminy oraz bilirubinę całkowitą.

2.1. Leczenie żywieniowe wspomagające odporność.

IMPACT®, produkowany przez Nestlé Nutrition dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, zawierający w swoim składzie roztwór argininy, kwasów tłuszczowych ω -3 oraz nukleotydy w ilości ok 3g argininy, 0,8 g kwasów tłuszczowych ω -3, 0,3g nukleotydów / opakowanie 237 ml. Chorzy w grupie 1 spożywali 3 razy dziennie 1 opakowanie preparatu o pojemności 237 ml i wartości energetycznej 300 kcal przed 5 dni przed zabiegiem operacyjnym.

2.2. Próbki krwi.

Krew żylną (5,5 ml) pobrano na czczo od wszystkich pacjentów, po całonocnym odpoczynku, stosując system pobierania surowicy S-Monovette® (Sarstedt, Niemcy). Bezpośrednio po pobraniu krew wirowano przy 1500 x g przez 10 min w +4°C (MPW 351, MPW Med. Instruments, Warszawa, Polska) w celu oddzielenia surowicy od erytrocytów. Następnie pobrano górną warstwę (surowicę). Dodano około 0,5 M butylowanego hydroksytoluenu (20 μ l/2 ml osocza lub surowicy), aby zapobiec utlenianiu próbki. Do czasu wykonania oznaczeń wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego wszystkie próbki przechowywano w temperaturze -80°C.

2.3. Wybrane parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego.

W badaniu oznaczono wybrane parametry stanu redoks takie jak: TAC, TOS, FRAP, obliczono wskaźnik OSI.

Poziom TAC w oznaczano metodą kolometryczną (długość fali 660 nm) opartą o reakcji kationu rodnika ABTS (2,20-azynobis-3-etylobenzotiazolino-6-sulfonic acid) z antyoksydantami znajdującymi się w surowicy (86). Poziomy TAC obliczono z krzywej kalibracyjnej dla kwasu 6-hydroksy-2,5,7,8-tetrametylochromano-2-karboksyłowego (Trolox).

TOS oznaczano metodą kolometryczną (560/800 nm) na podstawie utleniania Fe²⁺ do Fe³⁺ w obecności utleniaczy zawartych w surowicy (87). Poziomy TOS wyrażono jako mikromolowy równoważnik nadtlenu wodoru na litr.

Wskaźnik OSI obliczono ze wzoru: $OSI = [TOS]/[TAC] \cdot 100\%$ (88).

FRAP oznaczano kolorymetrycznie (długości fali 593 nm) przy użyciu 2,4,6-TPTZ (2,4,6-tripirydył-s-triazine) (89). Poziomy FRAP obliczono z krzywej kalibracji dla FeSO₄.

Do oceny uszkodzeń oksydacyjnych białek wykorzystano AGE oraz AOPP, a lipidów – MDA.

Zawartość AGE oceniano fluorymetrycznie poprzez pomiar fluorescencji specyficznej dla AGE przy długości fali 250nm/440 nm na 96-dołkowych mikropłytkach z czarnym dnem (90). Próbkę surowicy rozcieńczono 1:50 (v/v) w soli fizjologicznej buforowanej fosforanami (0,02 M, pH 7,0). Wyniki wyrażono w AFU/l (rbbitrary fluorescence units/l).

Stężenie AOPP analizowano kolorymetrycznie przy długości fali 340 nm poprzez pomiar pojemności oksydacyjnej jonu jodu (90). Próbkę surowicy rozcieńczono 1:50 (v/v) w soli fizjologicznej buforowanej fosforanami (0,02 M, pH 7,0). Wyniki wyrażono w μmol/l.

Stężenie MDA oznaczano kolorymetrycznie (długość fali 326 nm), stosując metodę TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) (91). Jako standard stosowano 1,3,3,3-tetraetoksypropan. Wyniki wyrażono w mg/l.

W pracy została oceniona również aktywność wybranych cytokin zapalnych: Il-1α, Il-1β, Il-6, Il-10 TNF-α. Została ona oznaczona przy użyciu dostosowanego Bio-Plex Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex (#12007283). Technologia Bio-Plex to test ELISA typu multipleks oparty na kulkach magnetycznych. Przechwycone przeciwciała skierowane przeciwko określonemu biomarkerowi są kowalencyjnie związane z kulkami magnetycznymi. Sprzężone kulki reagują następnie z próbką zawierającą wybrany biomarker. Wykonuje się serię płukań w celu usunięcia niezwiązanego białka, a następnie dodaje się biotynylowane przeciwciało detekcyjne w celu wytworzenia związku typu sandwich. Ostateczny kompleks tworzony jest przez dodanie koniugatu streptawidynyfikoerytryny (SA-PE). Odczytu dokonuje się za pomocą specjalistycznego czytnika płytek (Bio-Plex 200), a wydajność tej metody można porównać do typowego testu ELISA.

2.4. Ocena powikłań pooperacyjnych.

Do oceny ciężkości powikłań pooperacyjnych posłużono się zmodyfikowaną 7-stopniową klasyfikacją wg Clavien-Dindo.

Ciężkość przetok trzustkowych oceniono wg International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS).

2.5. Analiza statystyczna.

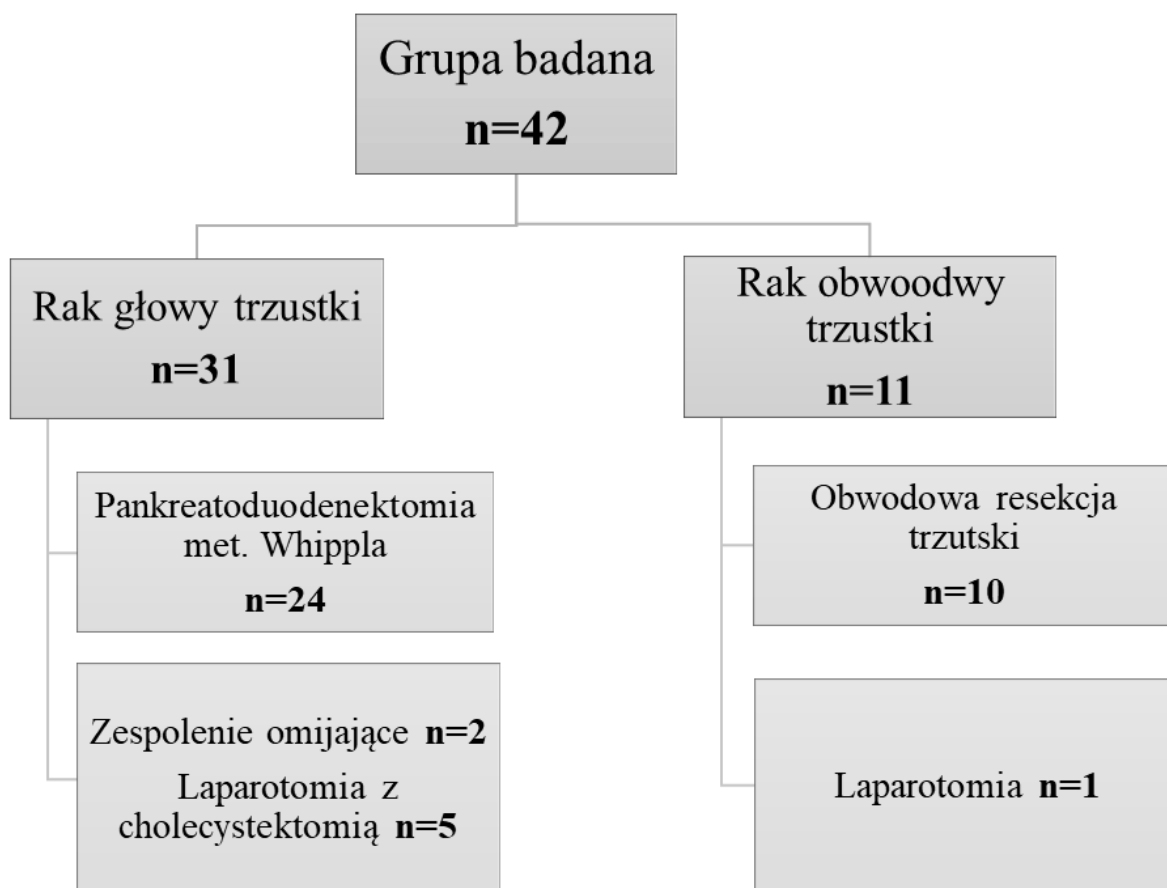
Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 13.3. Do określenia normalności rozkładu zastosowano test Shapiro–Wilka. Do porównania 2 grup z rozkładem normalnym zastosowano test t-Studenta. W przypadku braku rozkładu normalnego zastosowano test U Manna–Whitneya. Celem porównania zmiennych jakościowych zastosowano test niezależności Chi-kwadra. Celem porównania parametrów w obrębie jednej grupy zastosowano nieparametryczny test kolejności par Wilcoxon. Wyniki przedstawiono jako medianę (minimum-maksimum). Za poziom istotności uznano $p < 0,05$.

Moc testu obliczona przy użyciu oprogramowania online ClinCalc na poziomie 0,91 dla zmiennej TOS oraz 0,75 dla zmiennej TAC. Wysoka moc testu potwierdza, że nasze badanie było wystarczająco wrażliwe, aby zidentyfikować efekty okołoperacyjnego immunologicznego leczenia żywieniowego.

WYNIKI

1. Charakterystyka badanych grup.

Badaniem objęto 42 chorych na gruczolakoraka trzustki przygotowywanych do zabiegu operacyjnego w II Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2020-2022. Do resekcji guza głowy trzustki zakwalifikowano 31 chorych. Przeprowadzono 24 zabiegi pankreatoduodenektomii metodą Whipple'a, a u 7 chorych stwierdzono zmiany nieresekcyjne. Spośród 11 chorych zakwalifikowanych do obwodowej resekcji trzustki, nieresekcyjną zmianę stwierdzono u 1 chorego (Rycina 7).

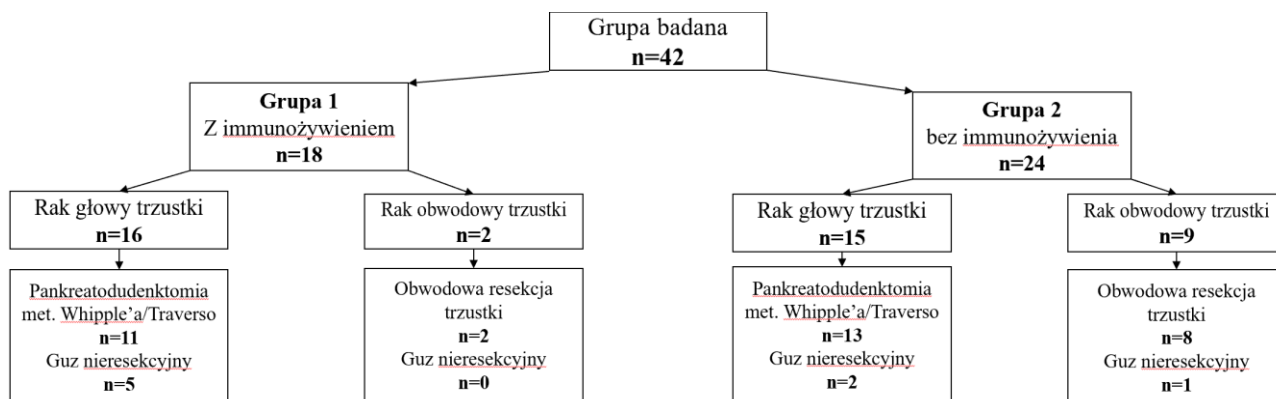


Rycina 7. Podział grupy badanej pod względem lokalizacji gruczolakoraka przewodowego trzustki oraz rodzaju wykonanego zabiegu operacyjnego.

Badani chorzy to 22 kobiety i 20 mężczyzn w wieku od 59 do 84 lat. Aż 42,9 % z nich zgłosiło niezamierzoną utratę masy ciała o ponad 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy, a 38,1 % straciło na wadze ponad 10 kg. BMI chorych wynosiło od 19,3 kg/m² do 33,9 kg/m², przy medianie 24,95 ± 4,09 kg/m².

Grupa 1 – chorzy otrzymujący dietę immunostymulującą Impact Oral. Grupa ta składała się z 9 kobiet i 9 mężczyzn w wieku od 59 do 83 lat. Średnia wieku badanych chorych wynosiła 70 lat (mediana 69,5 ± 6,76 lat). Nowotwór był zlokalizowany w głowie trzustki u 15 chorych, lokalizację obwodową stwierdziliśmy u 3 chorych. Wartość BMI w tej grupie wahała się od 21,2kg/m² do 33,9 kg/m². Przedoperacyjnie, cukrzycę odnotowaliśmy u 3 pacjentów. ECPW z protezowaniem dróg żółciowych przeszło 8 chorych. Wśród 12 chorych zaobserwowano niezamierzoną utratę masy ciała powyżej 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Pankreatodudenektomia metodą Whipple'a/Traverso była wykonana u 11 chorych, obwodową resekcją trzustki u 2 chorych. Nieresekcyjny guz został stwierdzony u 5 chorych (Rycina 8, Tabela 4).

Grupa 2 – chorzy, którzy nie otrzymywali przedoperacyjnego immunomodulującego leczenia żywieniowego. Grupa ta obejmowała 13 kobiet i 11 mężczyzn w wieku od 54 do 84 lat. Średnia wieku badanych chorych wynosiła od 66 lat (mediana 64,5 ± 7,24 lat). Raka głowy trzustki miało zdiagnozowanych 16 chorych, a obwodowego 8. BMI w tej grupie wahało się od 19,3 kg/m² do 30,1 kg/m². Cukrzycę stwierdzono u 9 chorych. Protezę do dróg żółciowych założono u 7 pacjentów. U 12 chorych odnotowano niezamierzoną utratę masy ciała powyżej 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Zabieg pankreatoduodenektomii przeprowadzono u chorych, a obwodowej resekcji trzustki u 8 chorych. Nowotwór nierekcyjny stwierdzono u 3 chorych (Rycina 8, Tabela 4).



Rycina 8. Podział grupy badanej z uwzględnieniem interwencji żywieniowej oraz lokalizacji guzolakoraka przewodowego trzustki i rodzaju wykonanego zabiegu operacyjnego.

Wartości wszystkich oznaczanych parametrów w dniu przyjęcia do Kliniki były porównywalne w obu badanych grupach, nie występowały pomiędzy nimi istotnie statystycznie różnice.

Wartości wszystkich mierzonych parametrów dla grup badanych chorych oraz ich podział w zależności od lokalizacji guza i rodzaju zabiegu przedstawiono w Tabeli 4.

Wartości badanych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego przy przyjęciu do Kliniki, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego w oraz w 8 dobie pooperacyjnej w grupie 1, 2 i kontrolnej przedstawiono w zbiorczej Tabeli 5.

Tabela 4. Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych z rakiem trzustki z grupy badanej.

Parametr	Cała grupa	Grupa 1 z immunonutrition	Grupa 2 bez immunonutrition	p
Liczba pacjentów	n=42	n=18	n=24	
Wiek, lata <65 ≥65	n= 13 (31,0 %) n= 29 (69,0 %)	n= 5 (27,8 %) n = 13 (72,2 %)	n= 8 (33,3 %) n= 16 (66,7 %)	p=0,699
Płeć mężczyźni kobiety	n= 20 (41,6 %) n= 22 (58,4 %)	n= 9 (50,0 %) n= 9 (50,0 %)	n= 11 (54,2 %) n= 13 (45,8 %)	p=0,788
Lokalizacja głowa trzon i ogon	n= 31 (73,8 %) n= 11 (26,2 %)	n= 15 (83,3 %) n= 3 (16,7 %)	n= 16 (66,7 %) n= 8 (33,3 %)	p=0,224
BMI, kg/m2 (Mediana ± SD) 18,5 – 24,9 25,0 – 29,9 30,0 – 34,9	24,95 ± 4,09 n= 21 (50,0 %) n= 14 (33,3 %) n= 7 (16,7 %)	26,25 ± 4,86 n= 9 (50,0 %) n= 4 (22,2%) n= 5 (27,8%)	24,70 ± 2,96 n= 12 (50,0 %) n= 10 (41,7 %) n= 2 (8,3 %)	p=0,173
Niezamierzona utrata masy ciała < 10 % ≥ 10 %	n= 24 (57,1 %) n= 18 (42,9 %)	n= 6 (33,3 %) n= 12 (66,7 %)	n= 12 (50,0 %) n= 12 (50,0 %)	p=0,280
Utrata masy ciała < 10 kg ≥ 10 kg	n= 26 (61,9 %) n= 16 (38,1 %)	n= 10 (44,4 %) n= 8 (55,6 %)	n= 16 (75,0 %) n= 8 (25,0 %)	p=0,463
Cukrzyca	n= 12 (28,6 %)	n= 3 (16,7 %)	n= 9 (26,7 %)	p=0,463
Żółtaczka wywołana stenozą dróg żółciowych	n=17 (40,6 %)	n=7 (38,9 %)	n=10 (41,6 %)	p=0,463
Przedoperacyjne ECPW	n= 15 (35,7 %)	n= 8 (44,4 %)	n= 7 (29,2 %)	p=0,463
Rozmiar guza < 3 cm ≥ 3 cm	n= 19 (45,2 %) n= 23 (54,8 %)	n= 6 (33,3 %) n= 12 (66,7 %)	n= 13 (54,2 %) n= 11 (45,8 %)	p=0,179
Stopień zaawansowania histologicznego G1 G2 G3	n= 2 (4,8 %) n= 33 (78,6 %) n= 7 (16,6 %)	n= 1 (5,6 %) n= 16 (83,3 %) n= 2 (11,1 %)	n= 1 (4,2 %) n= 17 (75,0 %) n= 5 (20,8 %)	p=0,623
Ocena guza pierwotnego (pT) T1+T2 T3+T4	n= 10 (23,8 %) n= 32 (76,2 %)	n= 4 (22,2 %) n= 14 (77,8 %)	n= 6 (25,0 %) n= 18 (75 %)	p=0,833

Obecność przerzutów do w. chłonnych (pN) nie obecna (N0) obecne (N1)	n= 23 (54,8 %) n= 19 (45,2 %)	n= 8 (44,4 %) n= 10 (55,6 %)	n= 15 (62,5 %) n= 9 (37,5 %)	p=0,244
Obecność przerzutów odległych (pM) nie obecne obecne	n= 27 (64,3 %) n = 15 (35,7 %)	n= 13 (72,2 %) n= 5 (27,8 %)	n= 14 (58,3 %) n= 10 (41,7 %)	p=0,352
Infiltracja naczyń nie obecna obecna	n= 4 (9,5 %) n= 38 (90,5%)	n= 2 (11,1 %) n= 16 (88,9 %)	n= 2 (8,3 %) n= 22 (91,7 %)	p=0,761
Wyniki testów laboratoryjnych Mediana ± odchylenie st.				
White blood cells count (x10³/μl)	6,30 ± 3,34	6,1 ± 4,05	6,45 ± 2,62	p=0,985
Neutrophils count (x10³/μl)	3,40 ± 2,93	3,28 ± 3,83	3,67 ± 1,74	p=0,921
Lymphocytes count (x10³/μl)	1,79 ± 0,96	1,79 ± 0,96	1,71 ± 1,63	p=0,879
RBC (x10⁶/μl)	4,15 ± 0,54	4,28 ± 0,47	4,11 ± 0,59	p=0,482
HGB (g/dl)	12,65 ± 1,75	12,25 ± 1,59	12,70 ± 1,82	p=0,459
HCT (%)	37,10 ± 4,82	37,10 ± 4,76	37,10 ± 4,84	p=0,761
PLT (x10³/μl)	254,50 ± 91,04	249,00 ± 96,01	264,00 ± 86,77	p=0,955
CEA (ng/ml)	1,9 ± 9,31	2,40 ± 11,12	1,70 ± 0,82	p=0,129
CA19-9 (U/ml)	34,3 ± 336,45	23,65 ± 120,27	24,25 ± 57,36	p=0,965
CRP (mg/l)	5,4 ± 48,29	5,40 ± 48,29	5,00 ± 79,08	p=0,984
Białko całkowite (g/dL)	6,55 ± 0,66	6,55 ± 0,66	6,35 ± 0,46	p=0,703
Albuminy (g/dL)	3,10 ± 0,51	3,10 ± 0,51	3,29 ± 0,31	p=0,308
Bilirubina całkowita (mg/dL)	1,56 ± 3,52	1,21 ± 3,94	2,16 ± 3,10	p=0,467

Tabela 5. Wybrane parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w grupie 1 (przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej), w grupie 2 (przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej) oraz w grupie kontrolnej.

	Grupa kontrolna	Grupa 1 z immunonutrition			Grupa 2 bez immunonutrition	
	Mediana±odch.st	przy przyjęciu Mediana±odch.st	po 5 dniach żywienia Mediana±odch.st	8 doba po zabiegu Mediana±odch.st	przy przyjęciu Mediana±odch.st	8 doba po zabiegu Mediana±odch.st
TAC (Trolox mmol/l)	8,43 ± 3,60	2,08 ± 0,42 ↓ p=0,0009	2,15 ± 0,22 ↑ p=0,08	2,26 ± 0,10 ↑ p=0,05	2,06 ± 0,72 ↓ p=0,0003	1,98 ± 0,39 ↓ p=0,499
TOS (μmol H2O2 Equiv/l)	0,37 ± 0,16	3,28 ± 2,70 ↑ p<0,0001	2,05 ± 0,63 ↓ p=0,04	11,25 ± 21,63 ↑ p=0,03	2,05 ± 1,391 ↑ p<0,0001	12,66 ± 3,74 ↑ p=0,00009
OSI (stosunek TOS/TAC)	0,04 ± 0,10	1,44 ± 1,40 ↑ p<0,0001	1,01 ± 0,38 ↓ p=0,03	4,53 ± 7,84 ↑ p=0,01	1,12 ± 0,65 ↑ p<0,0001	5,69 ± 2,52 ↑ p=0,357
FRAP (μmol/l)	14,86 ± 7,47	4,13 ± 0,49 ↓ p<0,0001	4,42 ± 0,58 ↑ p=0,345	5,09 ± 1,12 ↑ p=0,02	4,26 ± 0,45 ↓ p<0,0001	4,15 ± 0,595 ↓ p=0,858
AGE (AFU/l)	2461,00 ± 520,60	9765,00 ± 1648,68 ↑ p<0,0001	9995,00 ± 1144,91 ↑ p=0,345	10830,00 ± 1484,97 ↑ p=0,115	11147,50 ± 1857,62 ↑ p<0,0001	11140,00 ± 1857,62 ↓ p=0,230
AOPP (μmol/l)	7,77 ± 1,77	41,05 ± 24,16 ↑ p<0,0001	45,39 ± 30,98 ↑ p=0,463	26,36 ± 18,67 ↓ p=0,593	50,03 ± 49,61 ↑ p<0,0001	36,57 ± 23,71 ↓ p=0,005
MDA (mg/l)	4,07 ± 0,95	11,29 ± 1,24 ↑ p<0,0001	10,83 ± 1,29 ↓ p=0,506	9,63 ± 1,54 ↓ p=0,260	11,21 ± 1,69 ↑ p<0,0001	10,48 ± 2,09 ↓ p=0,02
IL-1α (pg/ml)	6,88 ± 4,04	11,10 ± 17,09 ↑ 0,0633	11,10 ± 9,86 = P=0,600	14,80 ± 7,23 ↑ p=0,208	14,80 ± 21,39 ↑ p=0,0020	18,49 ± 10,45 ↑ p=0,004
IL-1β (pg/ml)	1,13 ± 0,47	1,83 ± 1,29 ↑ p<0,0001	2,13 ± 1,37 ↑ p=0,107	2,03 ± 0,71 ↓ p=0,213	2,42 ± 1,84 ↑ p=0,3505	2,52 ± 0,87 ↑ p=0,108
IL-6 (pg/ml)	2,23 ± 1,72	10,05 ± 7,85 ↑ p<0,0001	16,24 ± 6,89 ↑ p=0,05	12,36 ± 10,53 ↓ p=0,674	10,57 ± 9,12 ↑ p<0,0001	15,54 ± 17,29 ↑ p=0,814
IL-10 (pg/ml)	3,70 ± 1,38	4,50 ± 2,15 ↑ p=0,0196	4,66 ± 1,75 ↑ p=0,05	3,39 ± 1,27 ↓ p=0,01	5,20 ± 5,00 ↑ p=0,1926	5,80 ± 3,56 ↑ p=0,981
TNF-α (pg/ml)	49,18 ± 10,91	49,24 ± 77,17 ↑ p=0,1098	60,03 ± 64,37 ↑ p=0,722	55,73 ± 8,40 ↓ p=0,575	53,57 ± 20,56 ↑ p=0,2411	54,65 ± 16,13 ↑ p=0,108

2. Wybrane parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

W pierwszym etapie oceniono wartości wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego uzyskane przy przyjęciu do Kliniki z grupą kontrolną.

W drugim etapie oceniono wartości wybranych paramentów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego uzyskane po 5 dniach immunożywienia z tymi przy przyjęciu do Kliniki.

W trzecim etapie oceniono wartości wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego uzyskane w 8 dobie pooperacyjnej z tymi po 5 dniach immunożywienia.

2.1. TAC, TOS, OSI i FRAP w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej (Tabela 6).

Tabela 6. TAC, TOS, OSI i FRAP w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

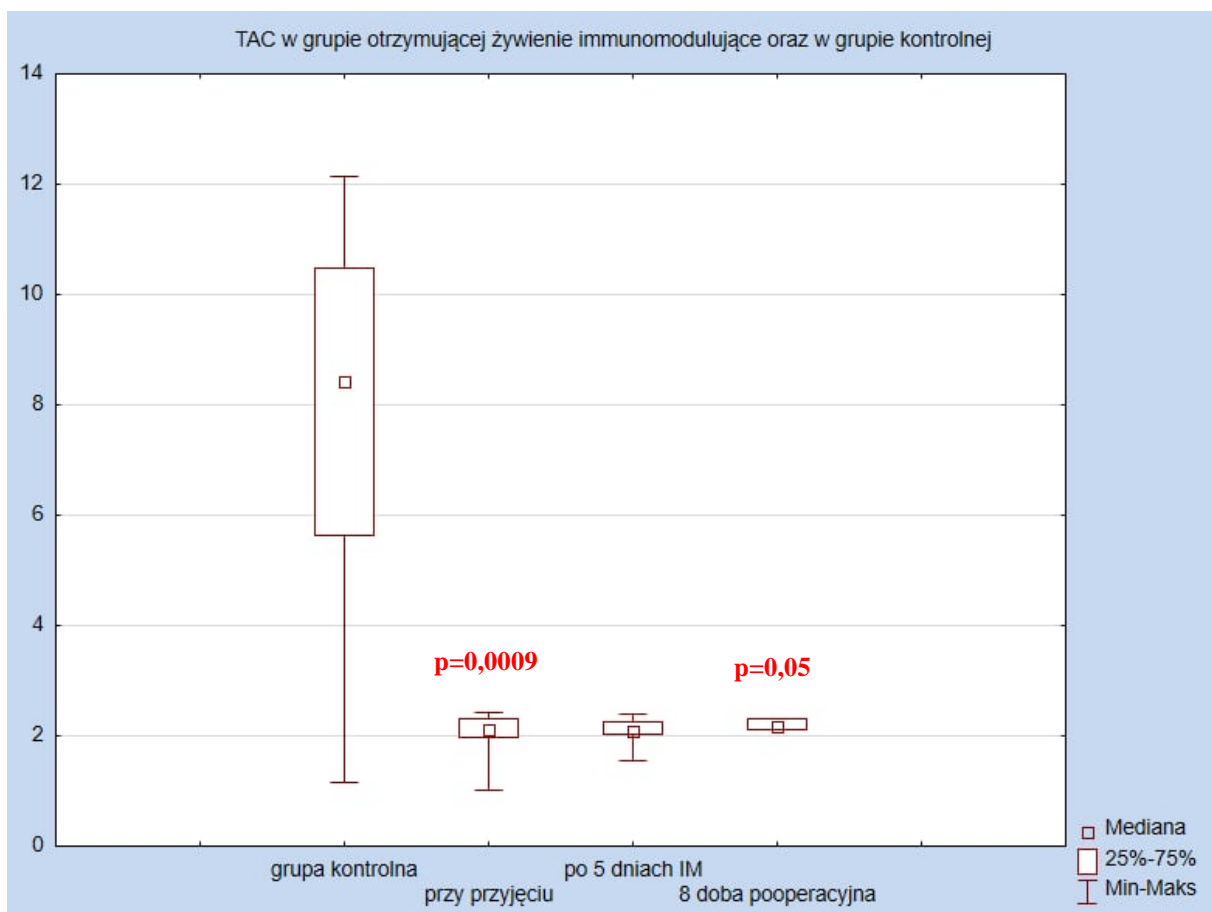
	Grupa kontrolna	Przy przyjęciu	Po 5 dniach immunożywienia	8 doba po operacji
	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.
TAC (Trolox mmol/l)	8,43 ± 3,60	2,08 ± 0,42 ↓ p=0,0009	2,15 ± 0,22 ↑ p=0,08	2,26 ± 0,10 ↑ p=0,05
TOS (μmol H₂O₂ Equiv/l)	0,37 ± 0,16	3,28±2,70 ↑ p<0,0001	2,05±0,63 ↓ p=0,04	11,25±21,63 ↑ p=0,03
OSI (stosunek TOS/TAC)	0,04 ± 0,10	1,44 ± 1,40 ↑ p<0,0001	1,01 ± 0,38 ↓ p=0,03	4,53 ± 7,84 ↑ p=0,01
FRAP (μmol/l)	14,86 ± 7,47	4,13 ± 0,49 ↓ p<0,0001	4,42±0,58 ↑ p=0,345	5,09±1,12 ↑ p=0,02

Przy przyjęciu mediana poziomu TAC wynosiła 2,08 Trolox mmol/l i była istotnie statystycznie niższa w porównaniu do grupy kontrolnej (8,43 Trolox mmol/l; $p=0,0009$).

Pomimo braku istotności statystycznej, po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego zaobserwowano wzrost mediany poziomu TAC (2,15 Trolox mmol/l; $p=0,08$).

W 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano istotnie statystycznie wzrost mediany poziomu TAC (2,26 Trolox mmol/l; $p=0,05$).

Mediany poziomów TAC w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 9.



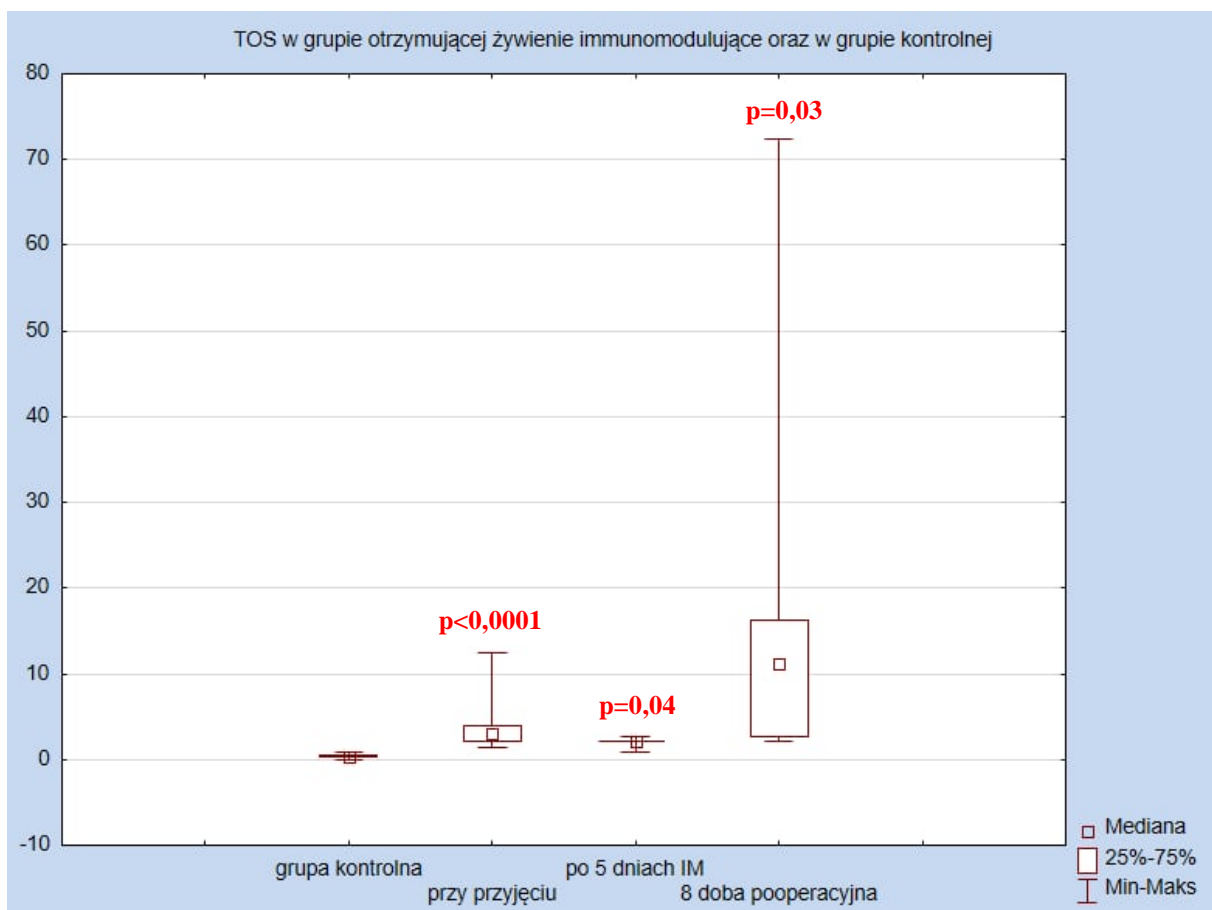
Rycina 9. TAC w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu TOS wynosiła 3,28 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/l i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (0,37 Equiv/l; $p < 0,0001$).

Po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego mediana poziomu TOS istotnie statystycznie obniżyła się do 2,05 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/l ($p = 0,04$).

W 8 dobie po leczeniu operacyjnym mediana poziomu TOS wzrosła istotnie statystycznie do 11,25 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/l ($p = 0,02$).

Mediany poziomów TOS w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 10.



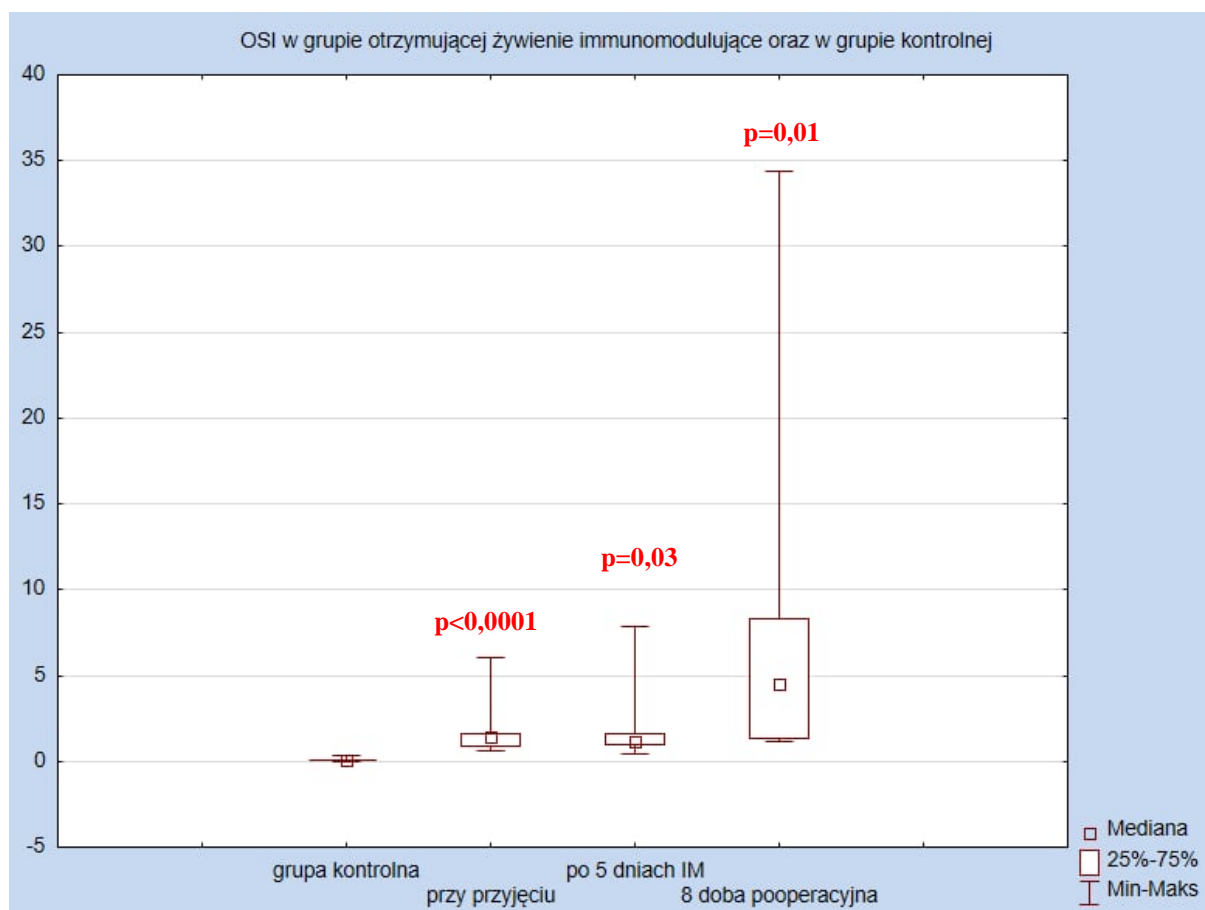
Rycina 10. TOS w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu OSI wynosiła 1,44 i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (0,04, $p < 0,0001$).

Po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego mediana poziomu OSI istotnie statystycznie obniżyła się do 1,01 ($p = 0,03$).

W 8 dobie po leczeniu operacyjnym mediana poziomu OSI wzrosła istotnie statystycznie do 4,53 ($p = 0,01$).

Mediany poziomów OSI w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 11.



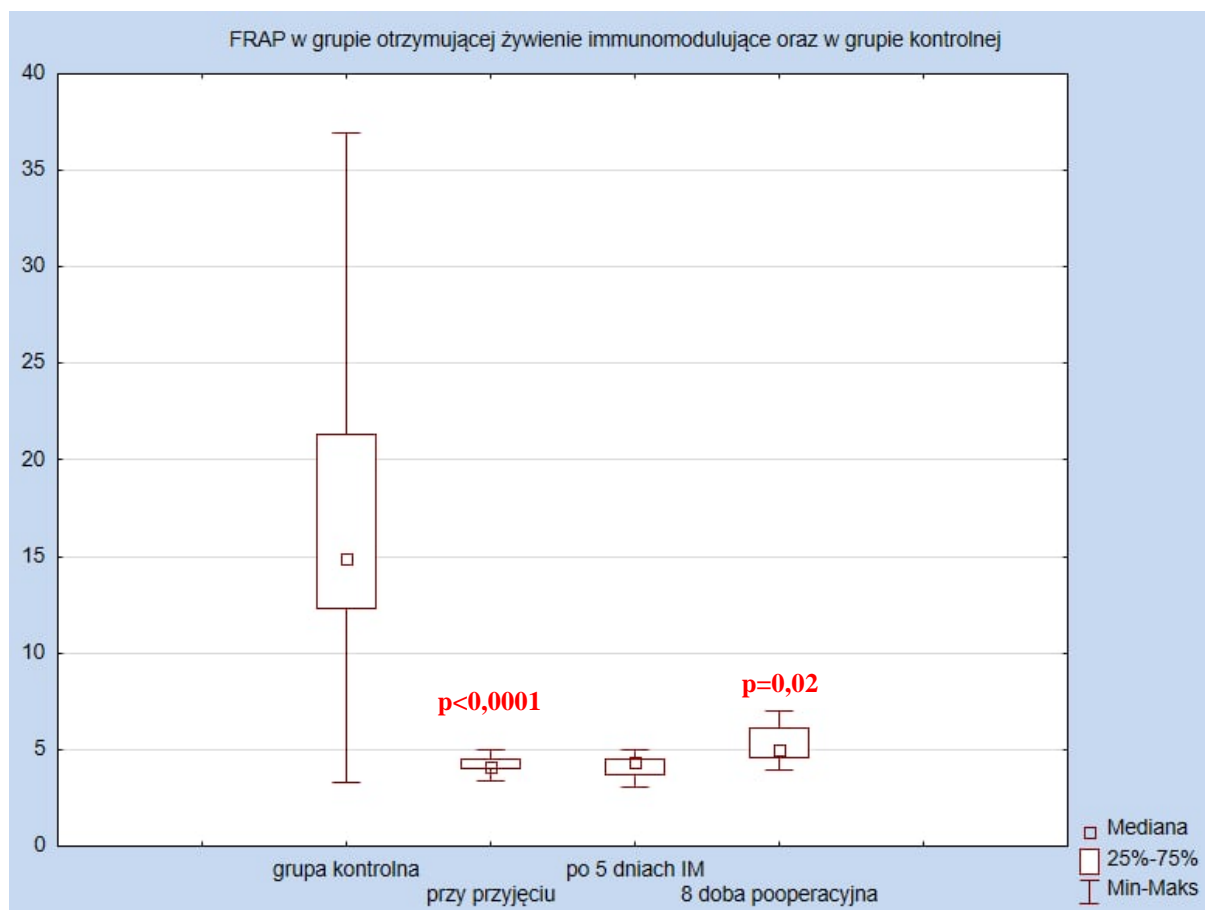
Rycina 11. OSI w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu FRAP wynosiła 4,13 $\mu\text{mol/l}$ i była istotnie statystycznie niższa w porównaniu do grupy kontrolnej (16,86 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,0001$).

Pomimo braku istotności statystycznej, po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego zaobserwowano wzrost mediany poziomu FRAP (4,42 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,345$).

W 8 dobie po leczeniu operacyjnym poziom FRAP istotnie statystycznie wzrósł do 5,09 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,02$).

Mediany poziomów FRAP w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 12.



Rycina 12. FRAP w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

2.2. AGE, AOPP, MDA w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej (Tabela 7).

Tabela 7. AGE, AOPP, MDA w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

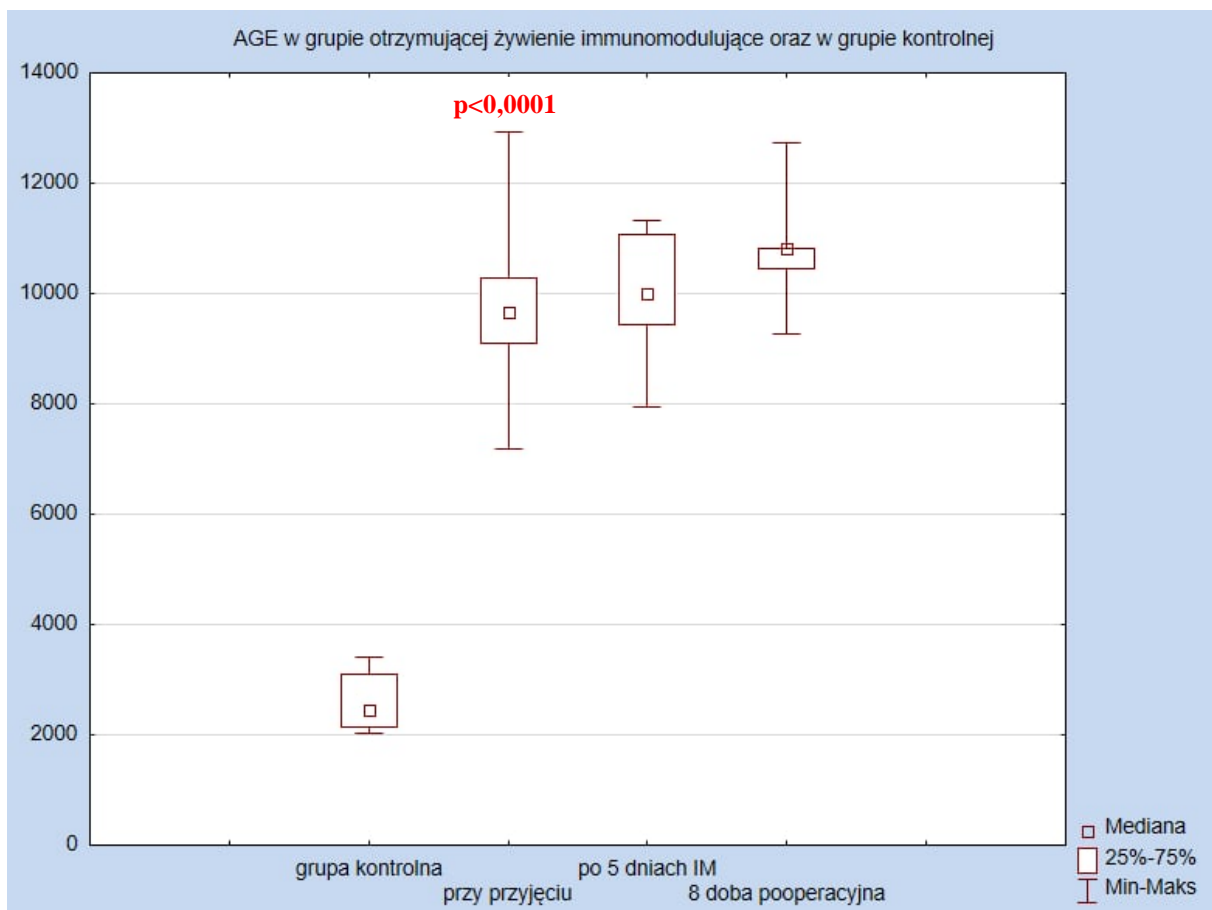
	Grupa kontrolna	Przy przyjęciu	Po 5 dniach immunożywienia	8 doba po operacji
	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.
AGE (AFU/l)	2461,00 ± 520,60	9765,00±1648,68 ↑ p<0,0001	9995,00±1144,91 ↑ p=0,345	10830,00±1484,97 ↑ p=0,115
AOPP (μmol/l)	7,77 ± 1,77	41,05±24,16 ↑ p<0,0001	45,39±30,98 ↑ p=0,463	26,36±18,67 ↓ p=0,593
MDA (mg/l)	4,07 ± 0,95	11,29±1,24 ↑ p<0,0001	10,83±1,29 ↓ p=0,506	9,63±1,54 ↓ p=0,260

Przy przyjęciu mediana poziomu AGE wynosiła 9765,00 ATU/l i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (2461,00 ATU/l; $p < 0,0001$).

Pomimo braku istotności statystycznej, po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego zaobserwowano wzrost mediany poziomu AGE (9995,00 ATU/l; $p = 0,345$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym również obserwowano wzrost mediany poziomu AGE (10830,00 ATU/l; $p = 0,115$).

Mediany poziomów AGE w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 13.



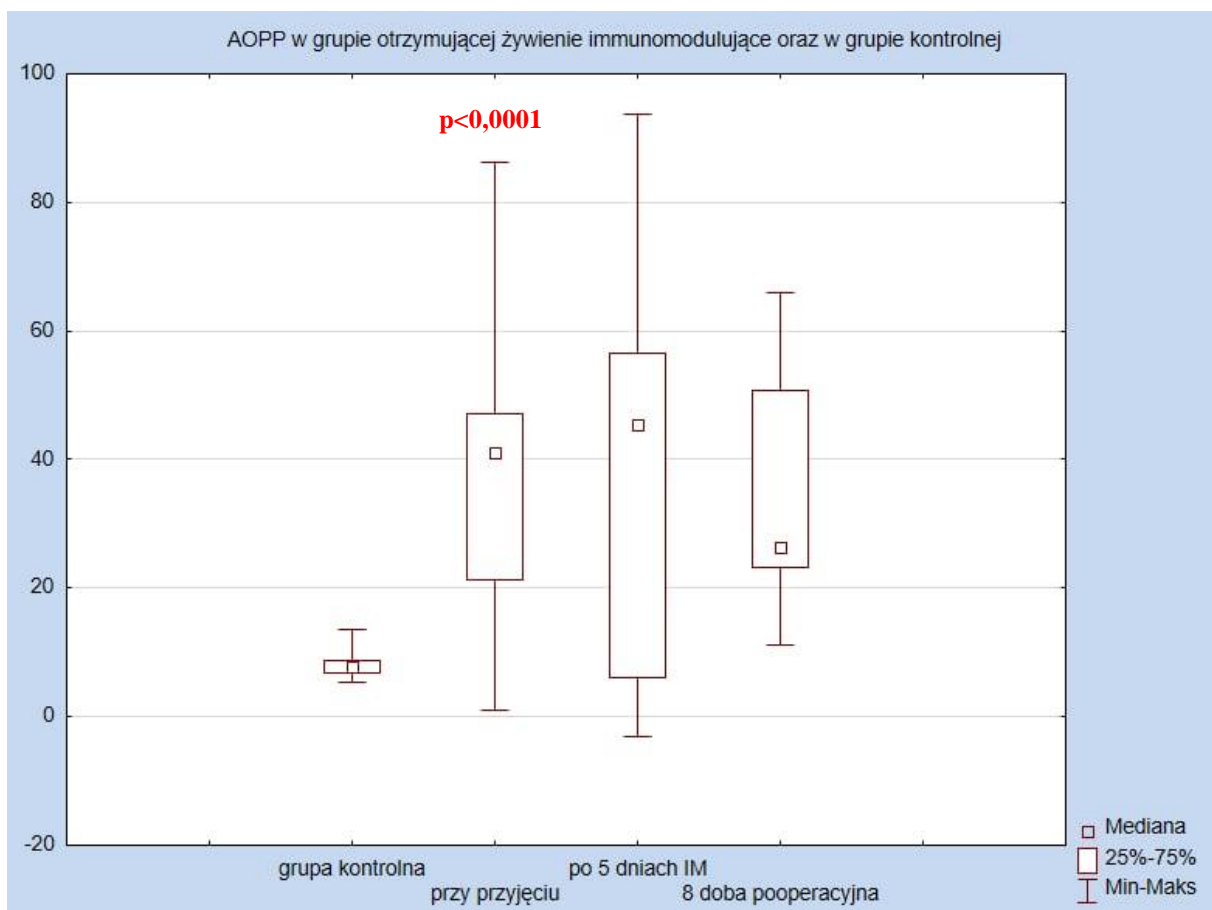
Rycina 13. AGE w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu AOPP wynosiła 41,05 $\mu\text{mol/l}$ i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (7,77 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,0001$).

Pomimo braku istotności statystycznej, po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego zaobserwowano wzrost mediany poziomu AOPP (45,39 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,463$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano spadek mediany poziomu AOPP (26,36 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,593$).

Mediany poziomów AOPP w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 14.



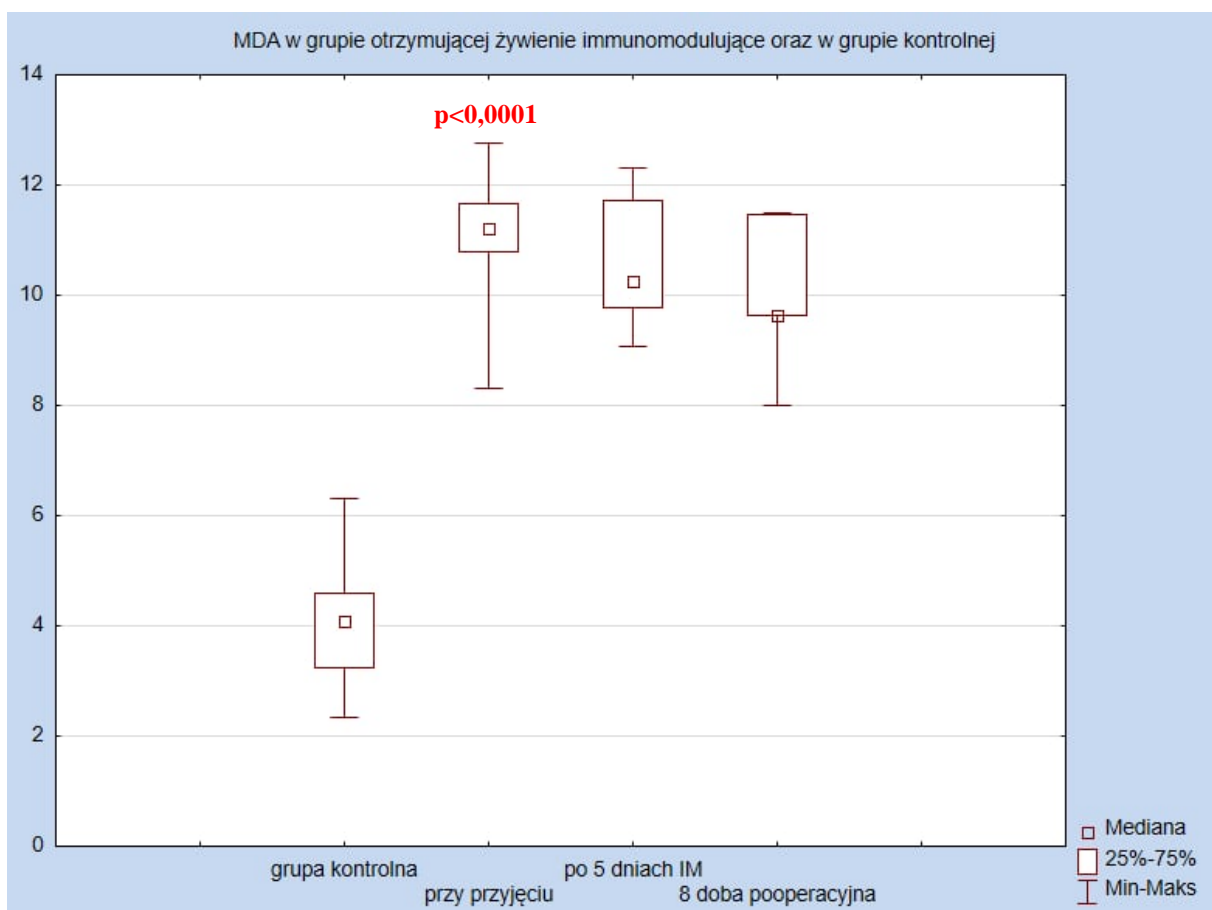
Rycina. 14. AOPP w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu MDA wynosiła 11,29 mg/l i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (4,07 mg/l, $p < 0,0001$).

Pomimo braku istotności statystycznej, po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego zaobserwowano spadek mediany poziomu MDA (10,83 mg/l, $p = 0,506$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym również obserwowano spadek mediany poziomu MDA (9,63 mg/l; $p = 0,260$).

Mediany poziomów MDA w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 16.



Rycina 15. MDA w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

2.3. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej (Tabela 8).

Tabela 8. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

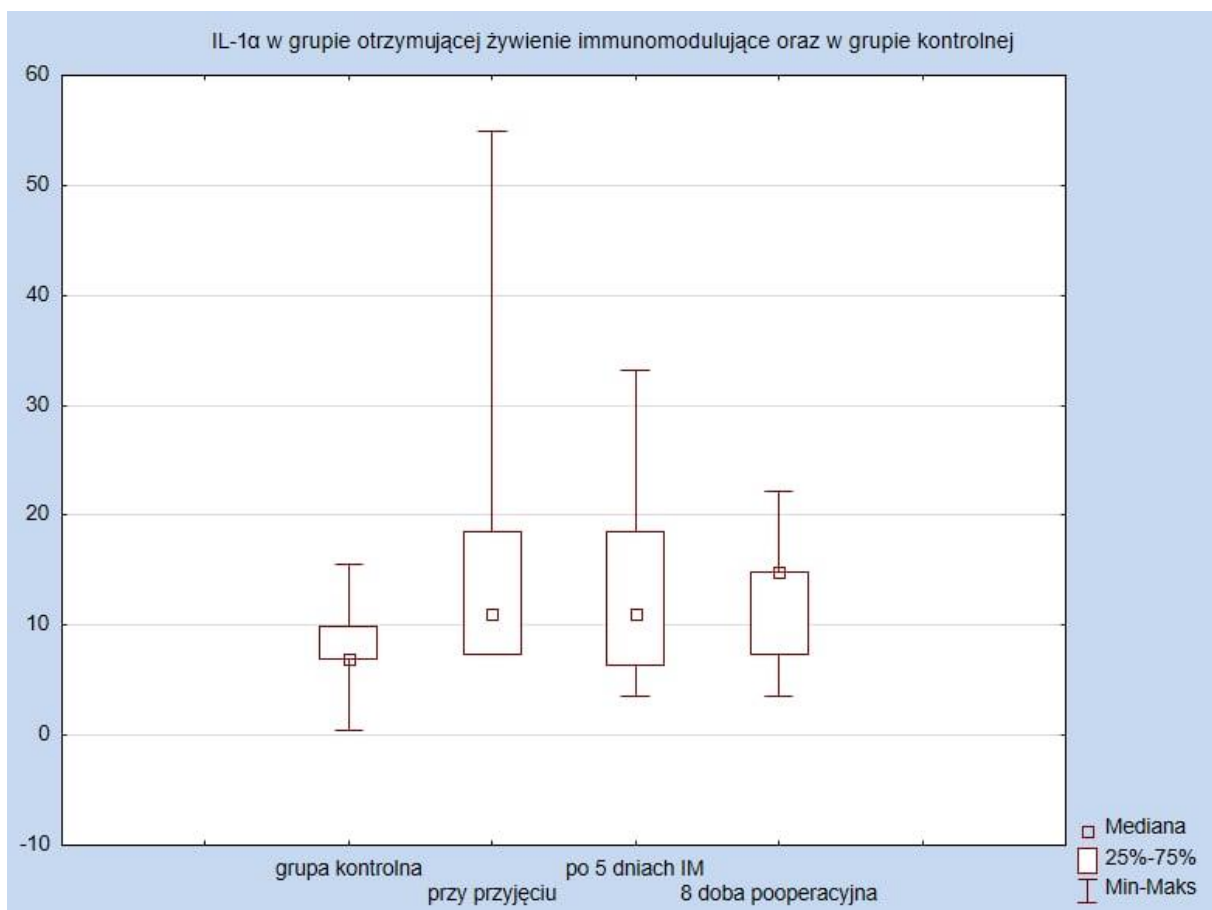
	Grupa kontrolna	Przy przyjęciu	Po 5 dniach immunożywienia	8 doba po operacji
	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.
IL-1α (pg/ml)	6,88 ± 4,04	11,10±17,09 ↑ 0,0633	11,10±9,86 = P=0,600	14,80±7,23 ↑ p=0,208
IL-1β (pg/ml)	1,13 ± 0,47	1,83±1,29 ↑ p<0,0001	2,13±1,37 ↑ p=0,107	2,03±0,71 ↓ p=0,213
IL-6 (pg/ml)	2,23 ± 1,72	10,05±7,85 ↑ p<0,0001	16,24±11,48 ↑ p=0,05	12,36±10,53 ↓ p=0,674
IL-10 (pg/ml)	3,70 ± 1,38	4,50±2,15 ↑ p=0,0196	4,66±1,75 ↑ p=0,05	3,39±1,27 ↓ p=0,01
TNF-α (pg/ml)	49,18 ± 10,91	49,24±77,17 ↑ p=0,1098	60,03±64,37 ↑ p=0,722	55,73±8,40 ↓ p=0,575

Przy przyjęciu mediana poziomu IL-1 α wynosiła 11,10 pg/ml. Pomimo braku istotności statystycznej zaobserwowano wyższą medianę poziomu IL-1 α w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (6,88 pg/ml; p=0,0633).

Pomimo braku istotności statystycznej, po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego zaobserwowano stały poziom mediany IL-1 α (11,10 pg/ml; p=0,600).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano wzrost mediany poziomu IL-1 α (14,80 pg/ml; p=0,208).

Mediany poziomów IL-1 α w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 16.



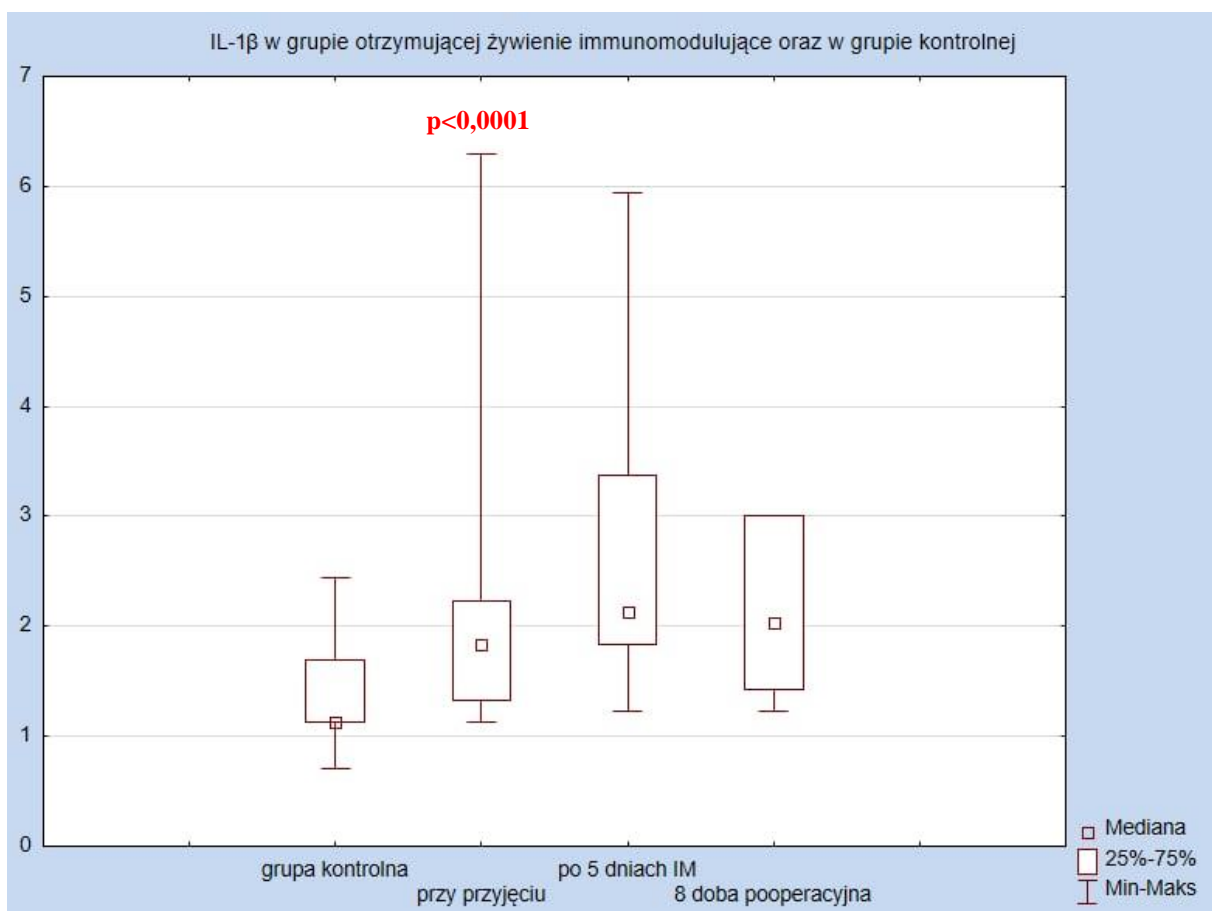
Rycina 16. IL-1 α w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu IL-1 β wynosiła 1,83 pg/ml i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (1,13 pg/ml; $p < 0,0001$).

Pomimo braku istotności statystycznej, po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego zaobserwowano wzrost mediany poziomu IL-1 β (2,13 pg/ml; $p = 0,107$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano spadek mediany poziomu IL-1 β (2,03 pg/ml; $p = 0,213$).

Mediany poziomów IL-1 β w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 17.



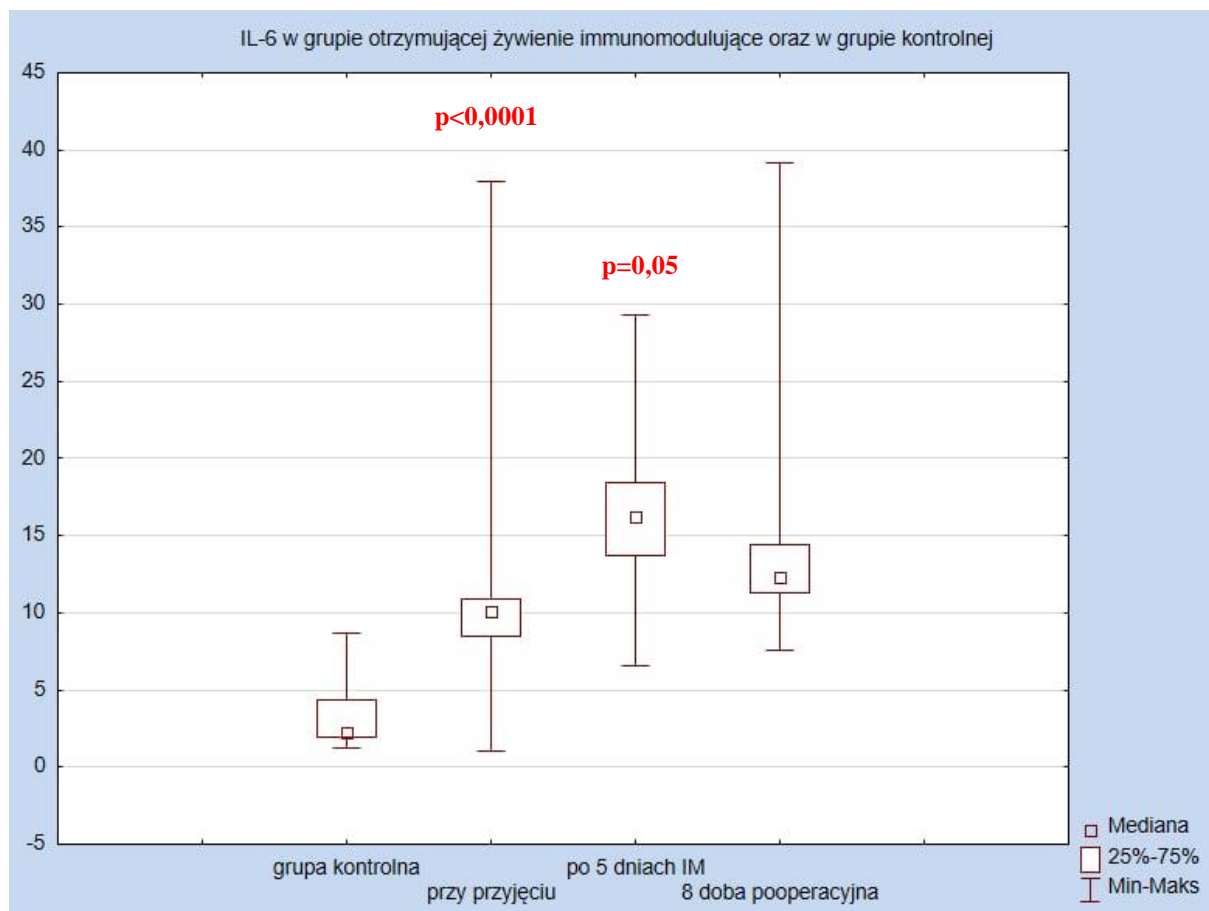
Rycina 17. IL-1 β w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu IL-6 wynosiła 10,05 pg/ml i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (2,23 pg/ml; $p < 0,0001$).

Po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego mediana poziom IL-6 istotnie statystycznie wzrosła do 16,24 pg/ml ($p = 0,05$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano spadek mediany poziomu IL-6 (12,36 pg/ml; $p = 0,674$).

Mediany poziomów IL-6 w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 18.



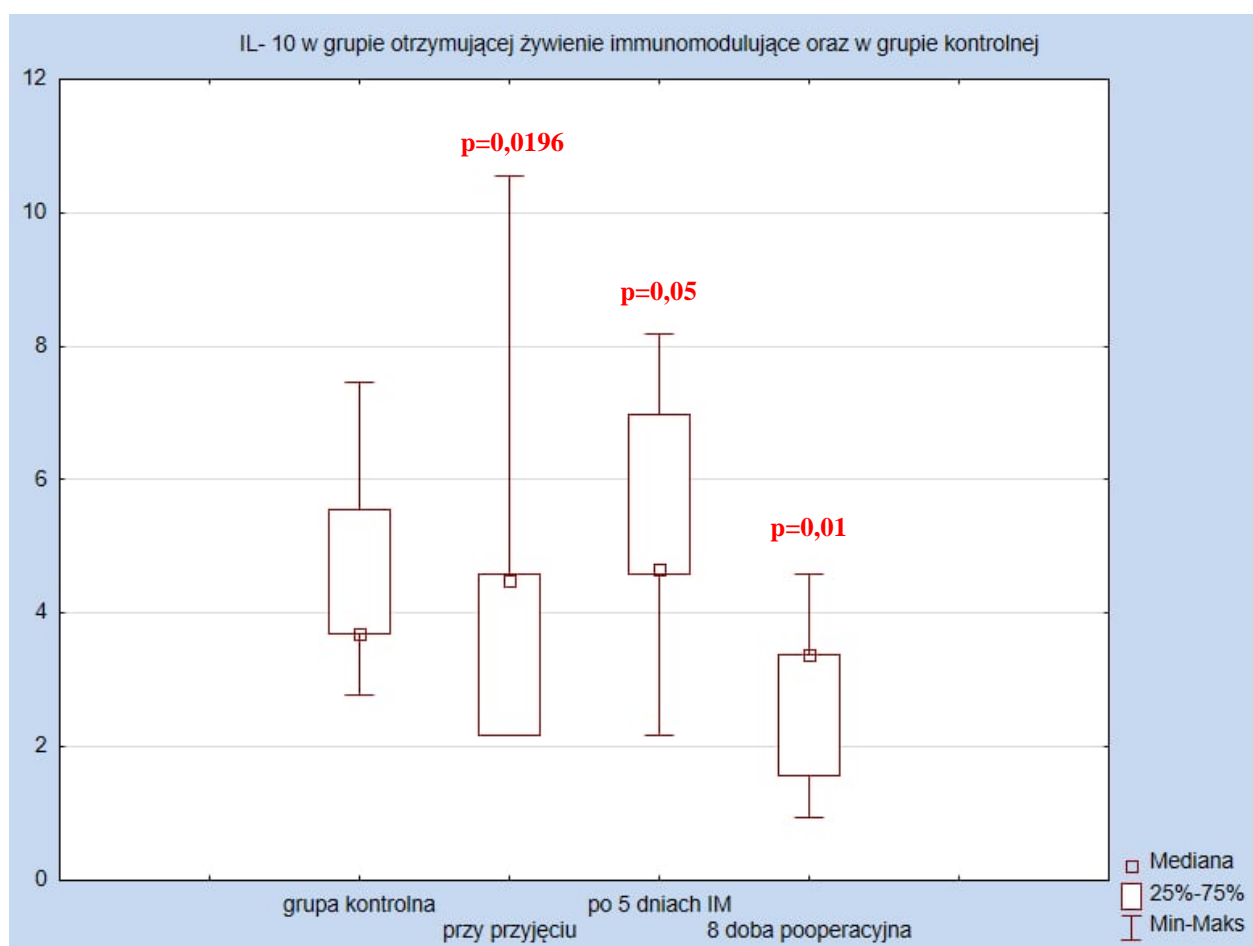
Rycina 18. IL-6 w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu IL-10 wynosiła 4,50 pg/ml i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (6,88 pg/ml; $p=0,0196$).

Po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego mediana poziomu IL-10 istotnie statystycznie wzrosła do 4,66 pg/ml ($p=0,05$).

W 8 dobie po leczeniu operacyjnym mediana poziomu IL-10 istotnie statystycznie obniżyła się do 3,39 pg/ml ($p=0,01$).

Mediany poziomów IL-10 w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 19.



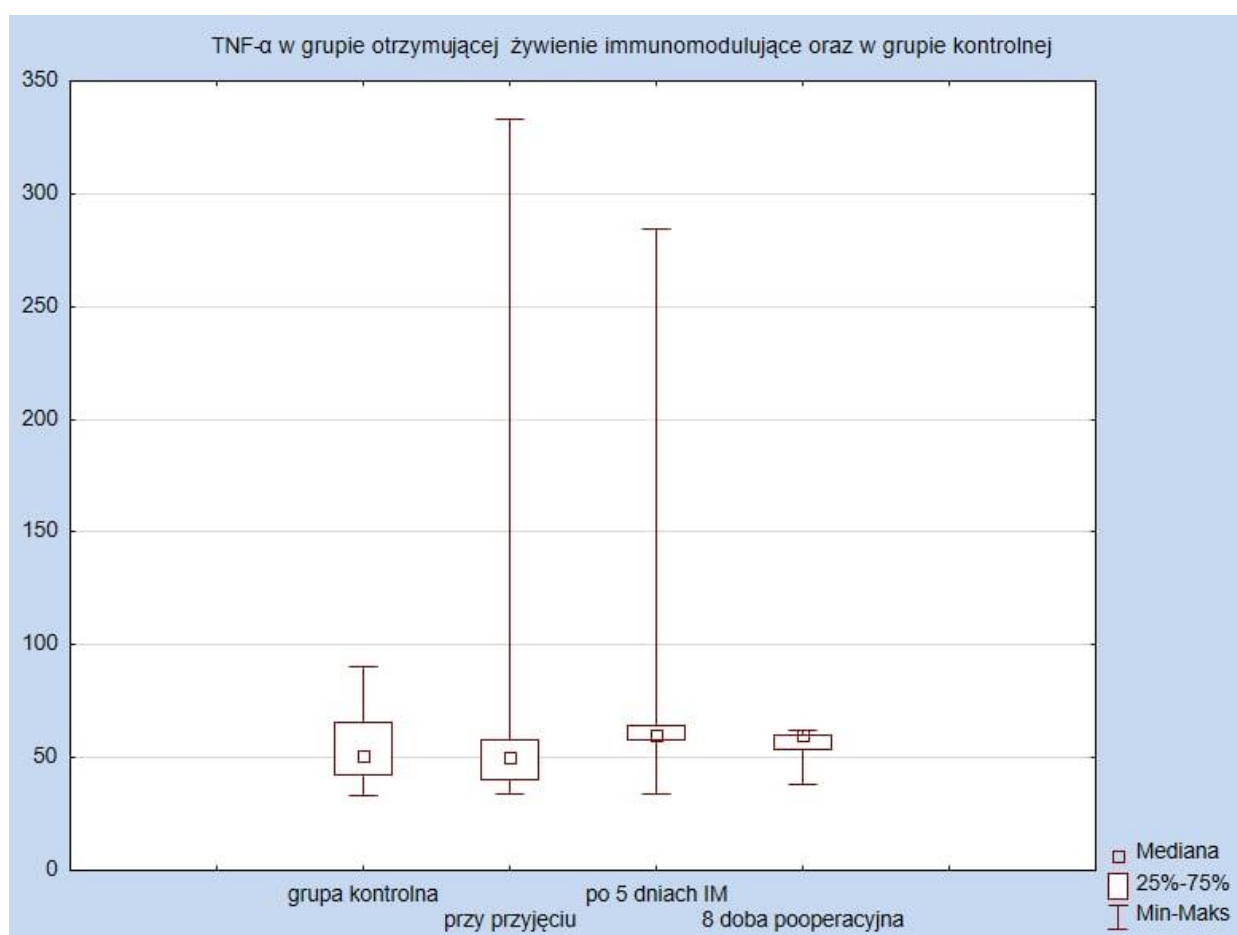
Rycina 19. IL-10 w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu TNF- α wynosiła 49,24 pg/ml. Pomimo braku istotności statystycznej zaobserwowano wyższą medianę poziomu TNF- α w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (49,18 pg/ml; $p=0,1089$).

Pomimo braku istotności statystycznej, po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego zaobserwowano wzrost mediany poziomu TNF- α (60,03 pg/ml; $p=0,722$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano spadek mediany poziom TNF- α (55,73 pg/ml; $p=0,575$).

Mediany poziomów TNF- α w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 20.



Rycina 20. TNF- α w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

3. Wybrane parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

W pierwszym etapie oceniono wartości wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego uzyskane przy przyjęciu do Kliniki z grupą kontrolną.

W drugim etapie oceniono wartości wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego uzyskane w 8 dobie pooperacyjnej z tymi przy przyjęciu do Kliniki.

3.1. TAC, TOS, OSI i FRAP w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej (Tabela 9).

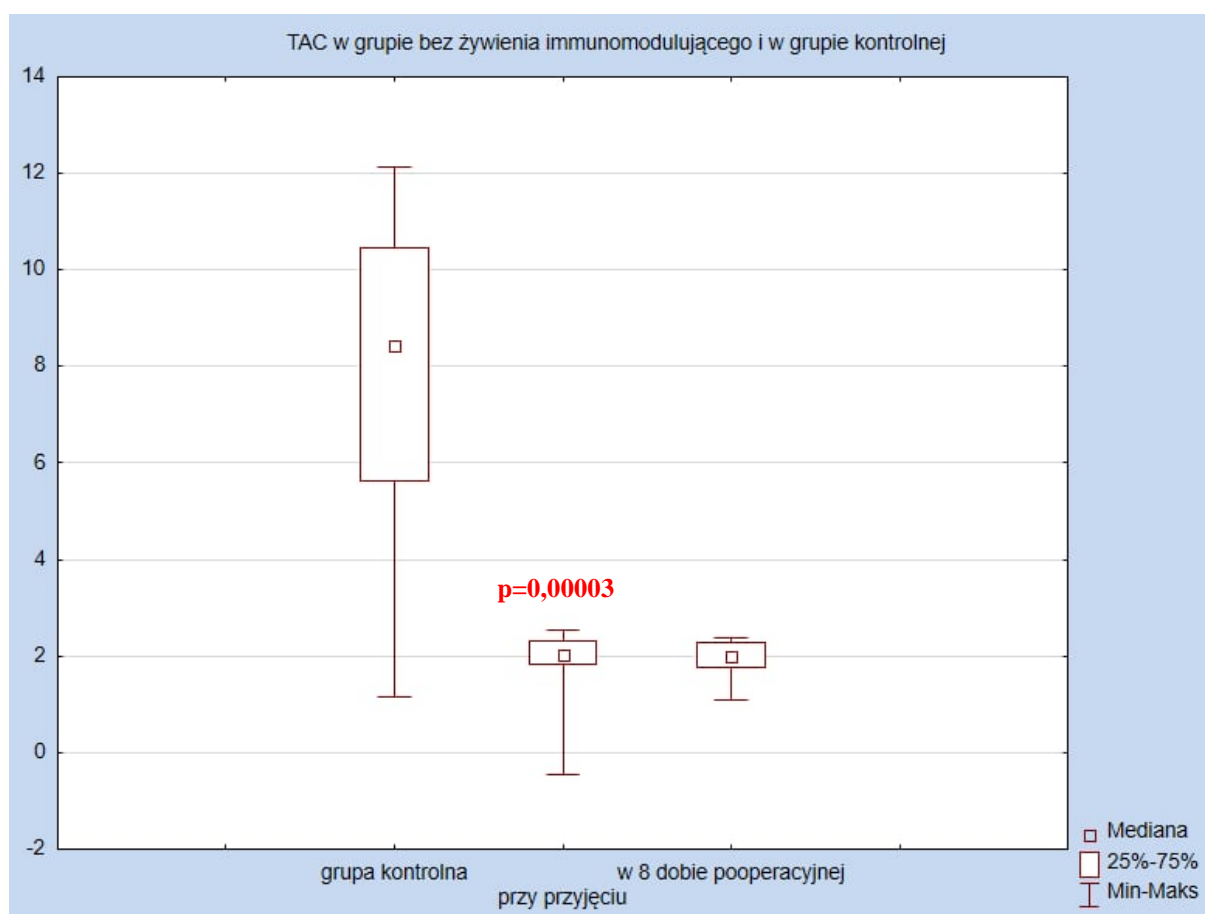
Tabela 9 . TAC, TOS, OSI i FRAP w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

	Grupa kontrolna	Przy przyjęciu	8 doba po operacji
	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.
TAC (Trolox mmol/l)	8,43 ± 3,60	2,06 ± 0,72 ↓ p=0,0003	1,98 ± 0,39 ↓ p=0,499
TOS (µmol H2O2 Equiv/l)	0,37 ± 0,16	2,05 ± 1,391 ↑ p<0,0001	12,66 ± 3,74 ↑ p=0,00009
OSI (stosunek TOS/TAC)	0,04 ± 0,10	1,12 ± 0,65 ↑ p<0,0001	5,69 ± 2,52 ↑ p=0,357
FRAP (µmol/l)	14,86 ± 7,47	4,26 ± 0,45 ↓ p<0,0001	4,15 ± 0,595 ↓ p=0,858

Przy przyjęciu mediana poziomu TAC wynosiła 2,06 Trolox mmol/l i była istotnie statystycznie niższa w porównaniu do grupy kontrolnej (8,43 Trolox mmol/l; $p=0,00093$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano spadek mediany poziomu TAC (1,98 Trolox mmol/l; $p=0,499$).

Mediany poziomów TAC w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 21.

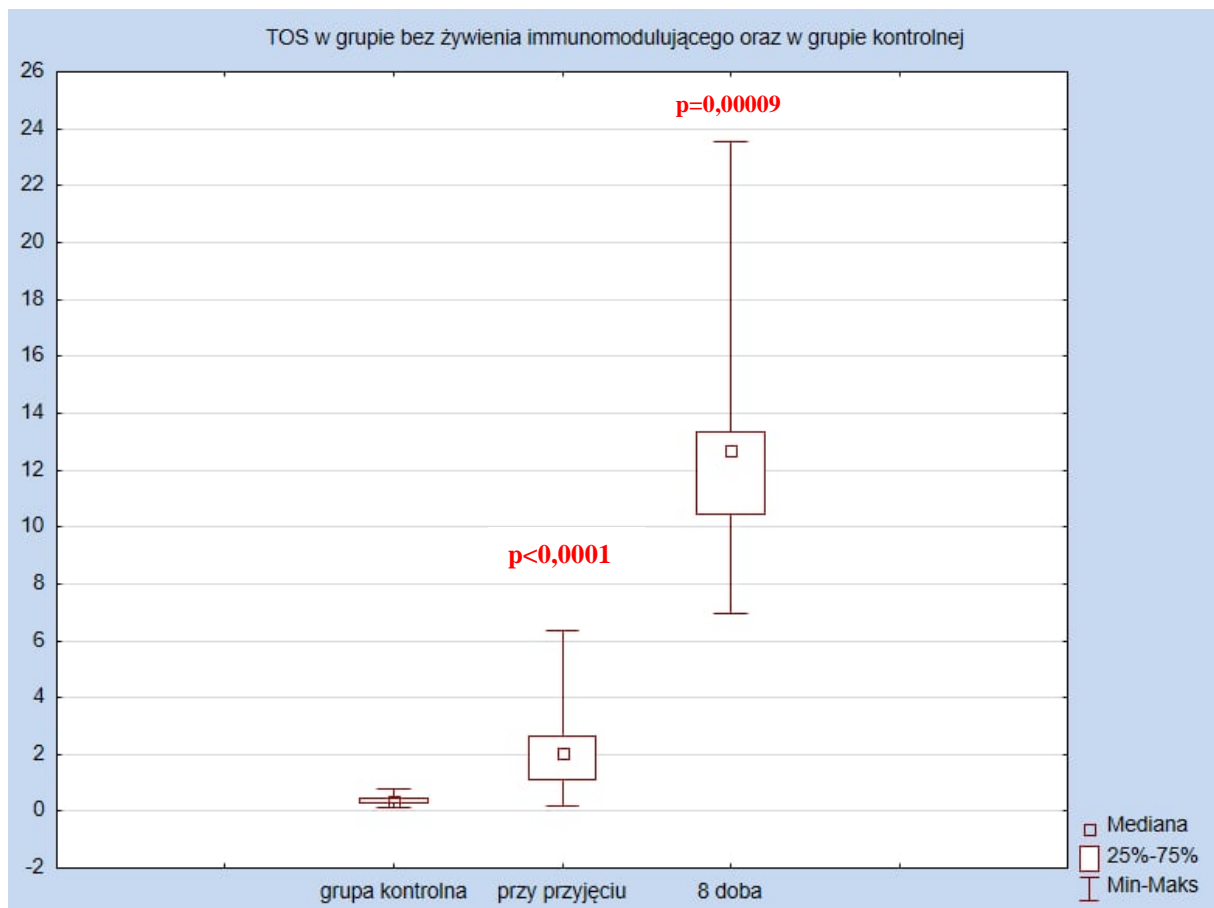


Rycina 21. TAC w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu TOS wynosiła 2,05 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/l i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (0,37 Equiv/l; $p < 0,0001$).

W 8 dobie po leczeniu operacyjnym mediana poziomu TOS wzrosła istotnie statystycznie do 12,66 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/l ($p = 0,0009$).

Mediany poziomów TOS w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 22.

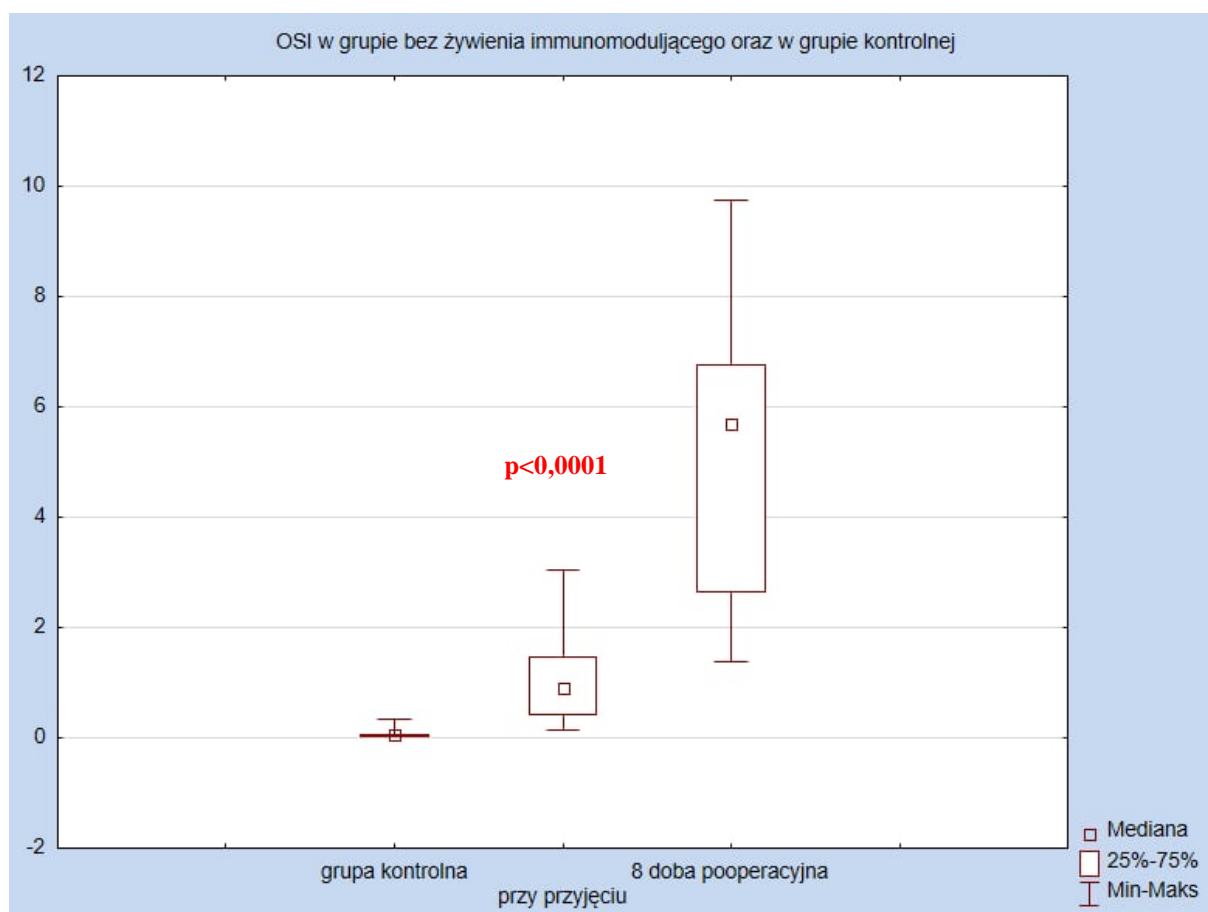


Rycina 22. TOS w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu OSI wynosiła 1,12 i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (0,04, $p < 0,0001$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano wzrost mediany poziomu OSI 5,69 ($p = 0,357$).

Mediany poziomów OSI w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 23.

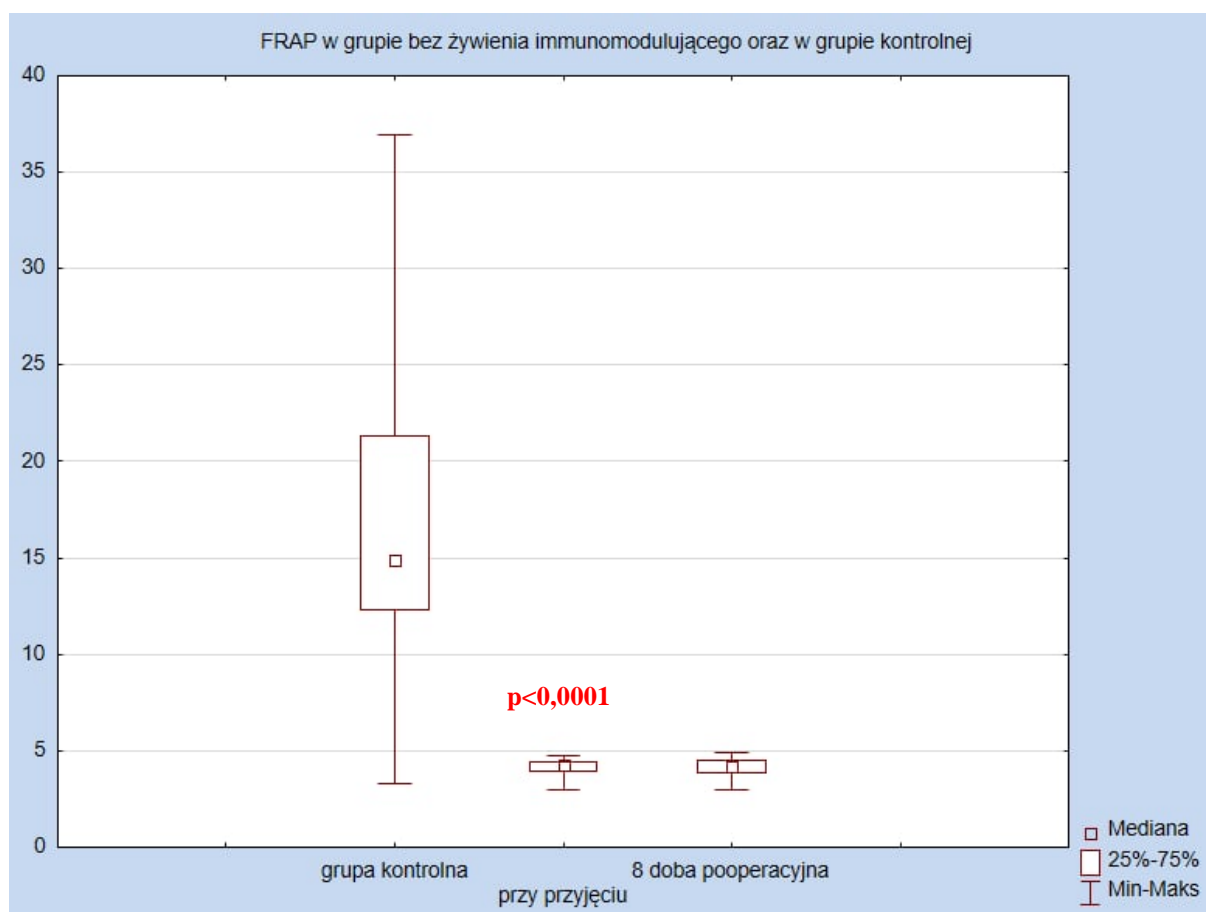


Rycina 23. OSI w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu FRAP wynosiła 4,26 $\mu\text{mol/l}$ i była istotnie statystycznie niższa w porównaniu do grupy kontrolnej (16,86 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,0001$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano spadek mediany poziomu FRAP 4,15 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,858$).

Mediany poziomów FRAP w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 24.



Rycina 24. FRAP w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

3.2. AGE, AOPP, MDA w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej (Tabela 10).

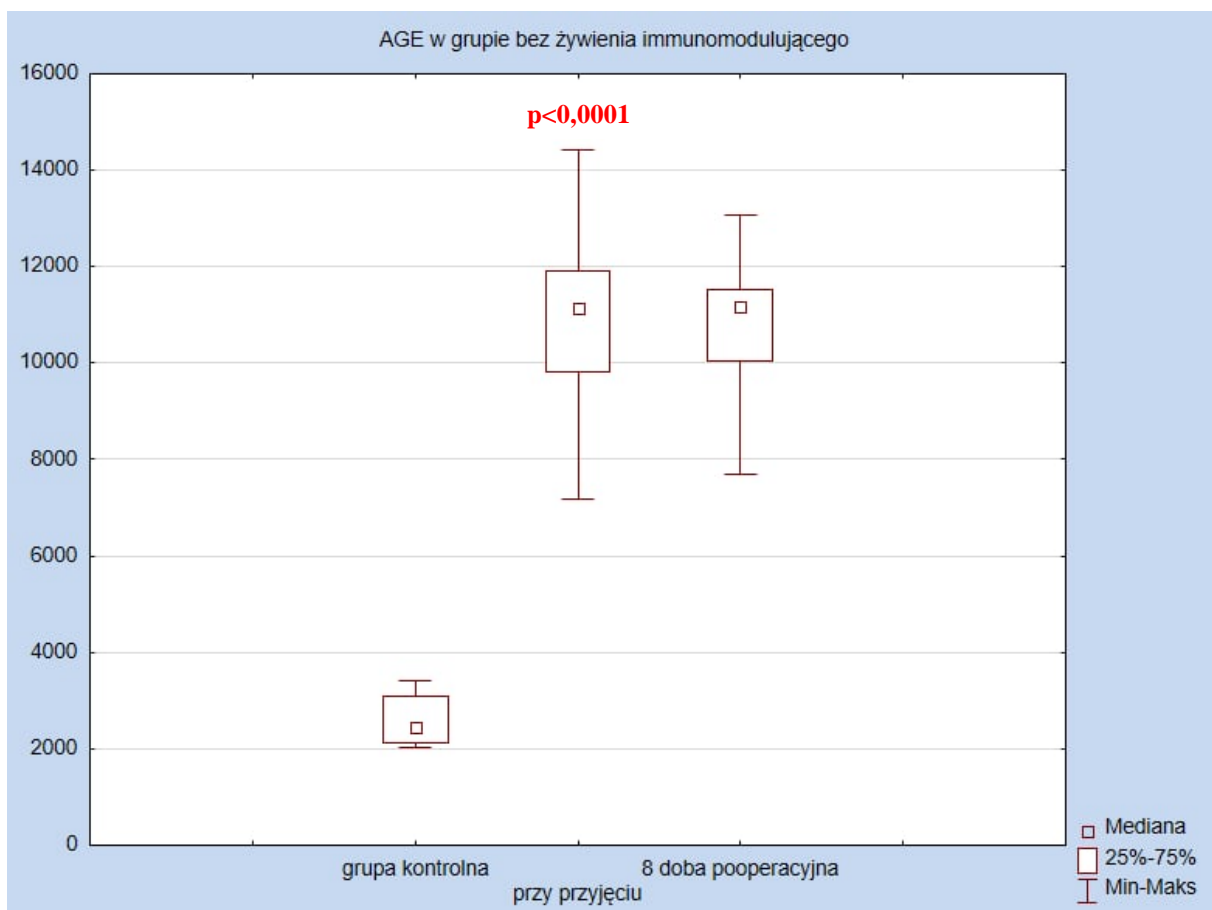
Tabela 10. AGE, AOPP, MDA w grupie 2 przy przyjęciu i 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

	Grupa kontrolna	Przy przyjęciu	8 doba po operacji
	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.
AGE (AFU/l)	2461,00 ± 520,60	11147,50±1857,62 ↑ p<0,0001	11140,00±1857,62 ↓ p=0,230
AOPP (μmol/l)	7,77 ± 1,77	50,03±49,61 ↑ p<0,0001	36,57±23,71 ↓ p=0,005
MDA (mg/l)	4,07 ± 0,95	11,21±1,69 ↑ p<0,0001	10,48±2,09 ↓ p=0,02

Przy przyjęciu mediana poziomu AGE wynosiła 11147,50 ATU/l i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (2461,00 ATU/l; $p < 0,0001$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano spadek mediany poziomu AGE (11140,00 ATU/l; $p = 0,115$).

Mediany poziomów AGE w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 25.

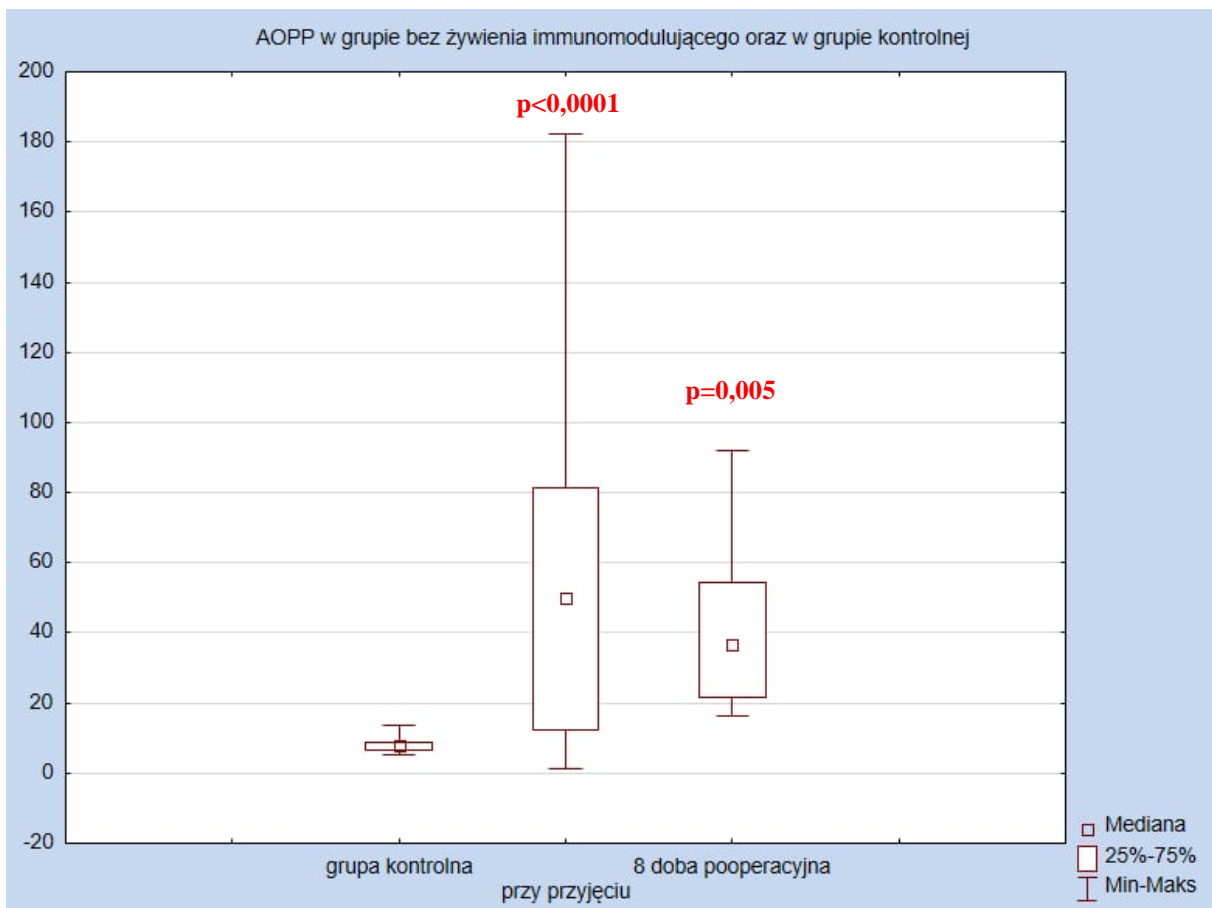


Rycina 25. AGE w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu AOPP wynosiła 50,03 $\mu\text{mol/l}$ i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (7,77 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,0001$).

W 8 dobie po leczeniu operacyjnym mediana poziomu AOPP istotnie statystycznie spadła do (36,57 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,005$).

Mediany poziomów AOPP w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 26.

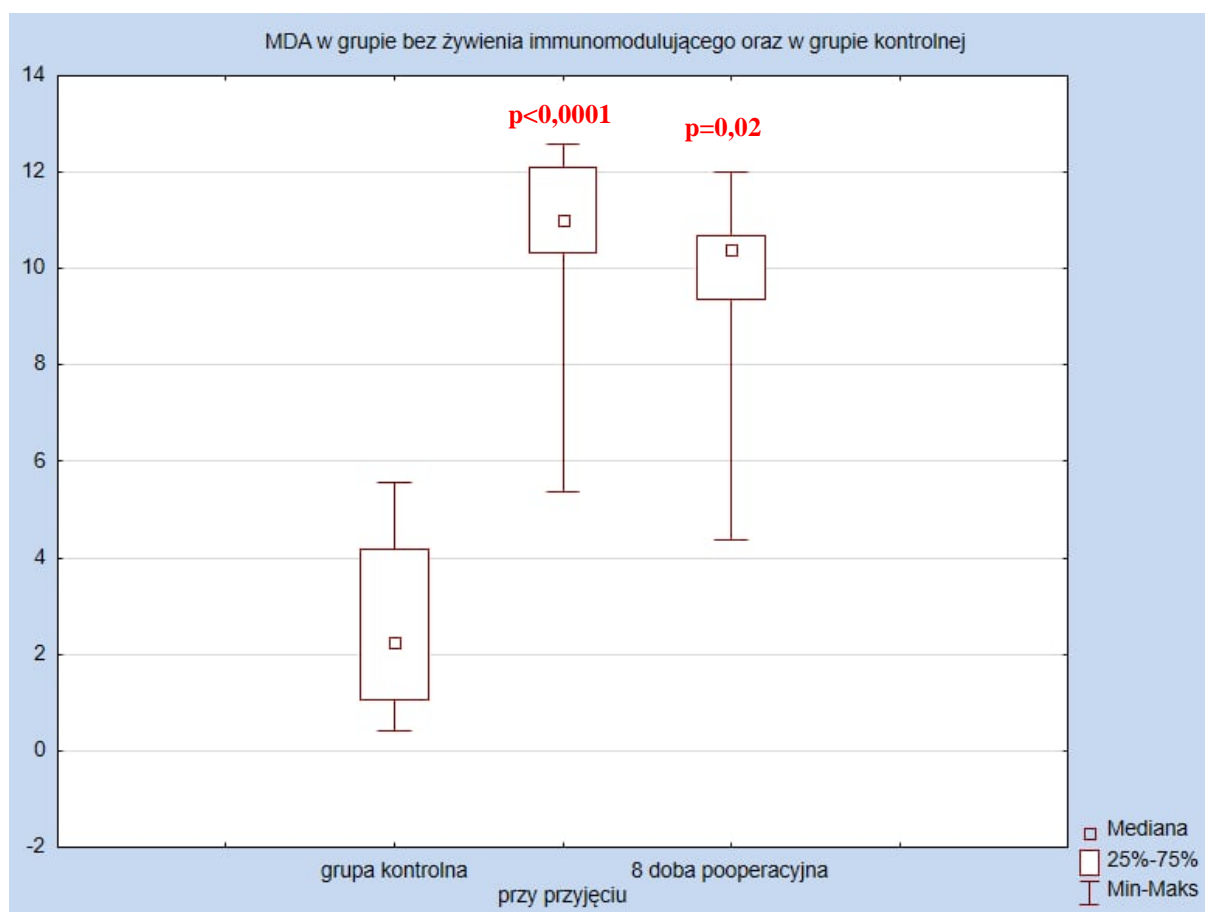


Rycina 26. AOPP w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu MDA wynosiła 11,21 mg/l i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (4,07 mg/l, $p < 0,0001$).

W 8 dobie po leczeniu operacyjnym również mediana poziomu MDA istotnie statystycznie spadła do (10,48 mg/l; $p = 0,02$).

Mediany poziomów MDA w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 27.



Rycina 27. MDA w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

3.3. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej (Tabela 11).

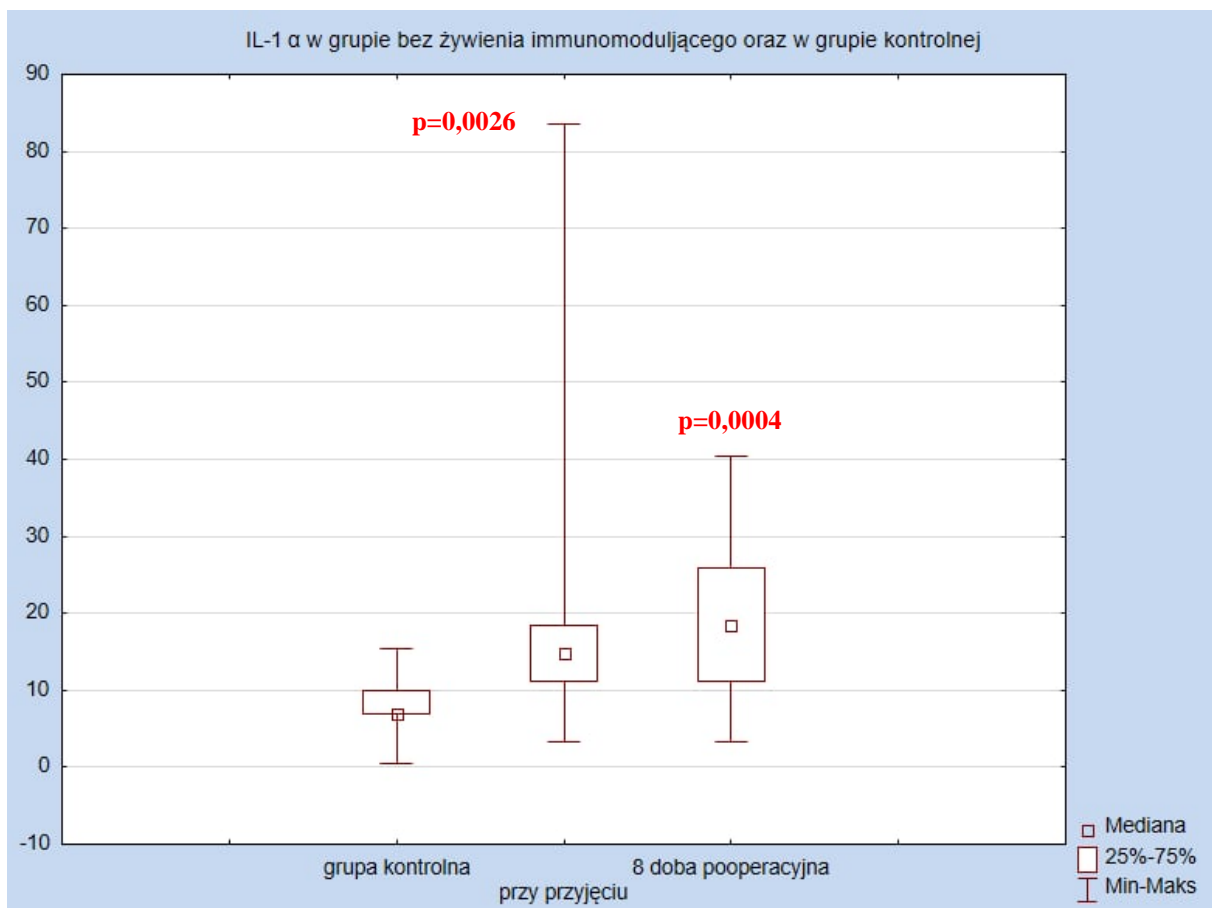
Tabela 11 . IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w grupie 2 przy przyjęciu i 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

	Grupa kontrolna	Przy przyjęciu	8 doba po operacji
	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.
IL-1α (pg/ml)	6,88 ± 4,04	14,80 ± 21,39 ↑ p=0,0020	18,49 ± 10,45 ↑ p=0,004
IL-1β (pg/ml)	1,13 ± 0,47	2,42 ± 1,84 ↑ p=0,3505	2,52 ± 0,87 ↑ p=0,108
IL-6 (pg/ml)	2,23 ± 1,72	10,57 ± 9,12 ↑ p<0,0001	15,54 ± 17,29 ↑ p=0,814
IL-10 (pg/ml)	3,70 ± 1,38	5,20 ± 5,00 ↑ p=0,1926	5,80 ± 3,56 ↑ p=0,981
TNF-α (pg/ml)	49,18 ± 10,91	53,57 ± 20,56 ↑ p=0,2411	54,65 ± 16,13 ↑ p=0,108

Przy przyjęciu mediana poziomu IL-1 α wynosiła 14,80 pg/ml i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (6,88 pg/ml; p=0,0633).

W 8 dobie po leczeniu operacyjnym mediana poziomu IL-1 α istotnie statystycznie wzrosła (18,49 pg/ml; p=0,004).

Mediany poziomów IL-1 α w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 28.

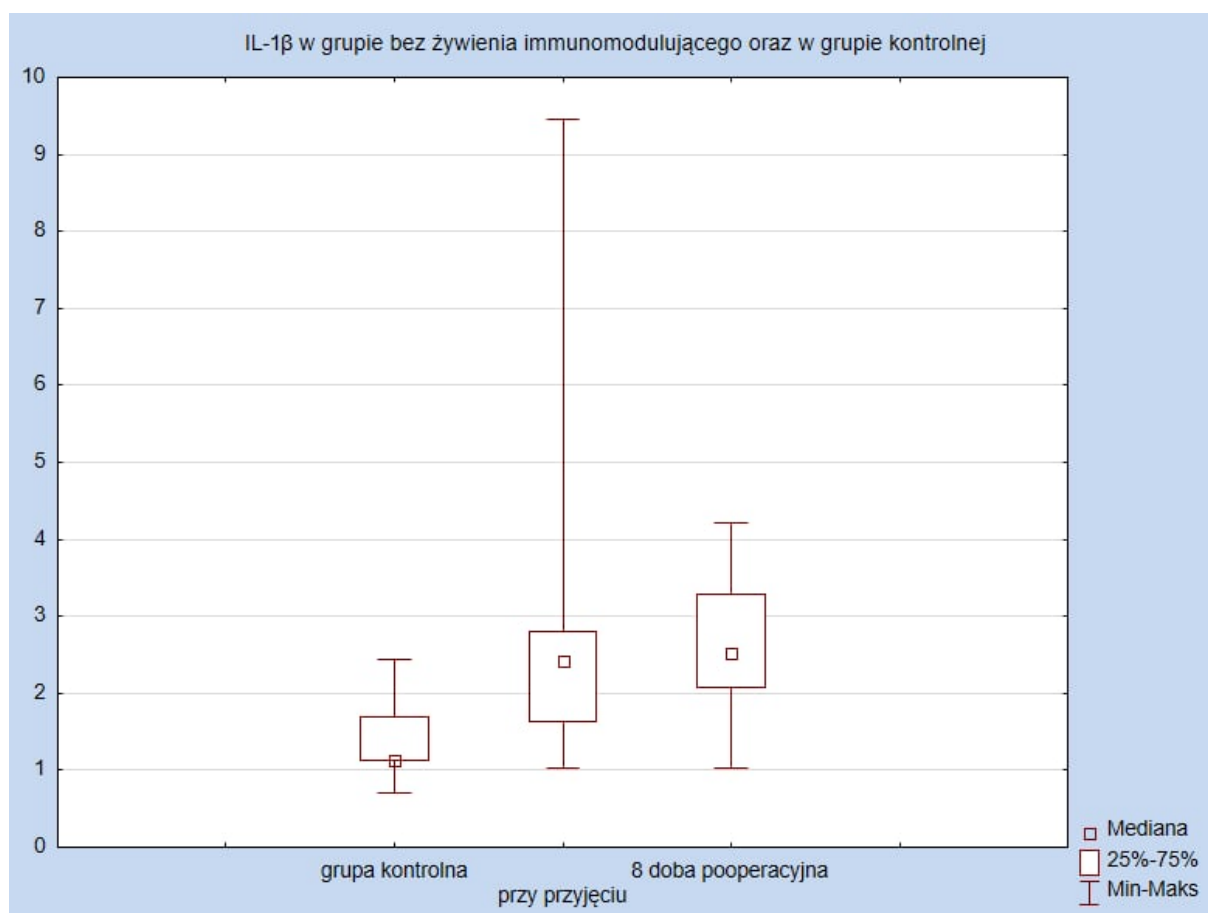


Rycina 28. IL-1 α w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu IL-1 β wynosiła 2,42 pg/ml. Pomimo braku istotności statystycznej zaobserwowano wyższą medianę poziomu IL-1 β w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (1,13 pg/ml; p=0,3505).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano wzrost mediany poziomu IL-1 β (2,52 pg/ml; p=0,108).

Mediany poziomów IL-1 β w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 29.

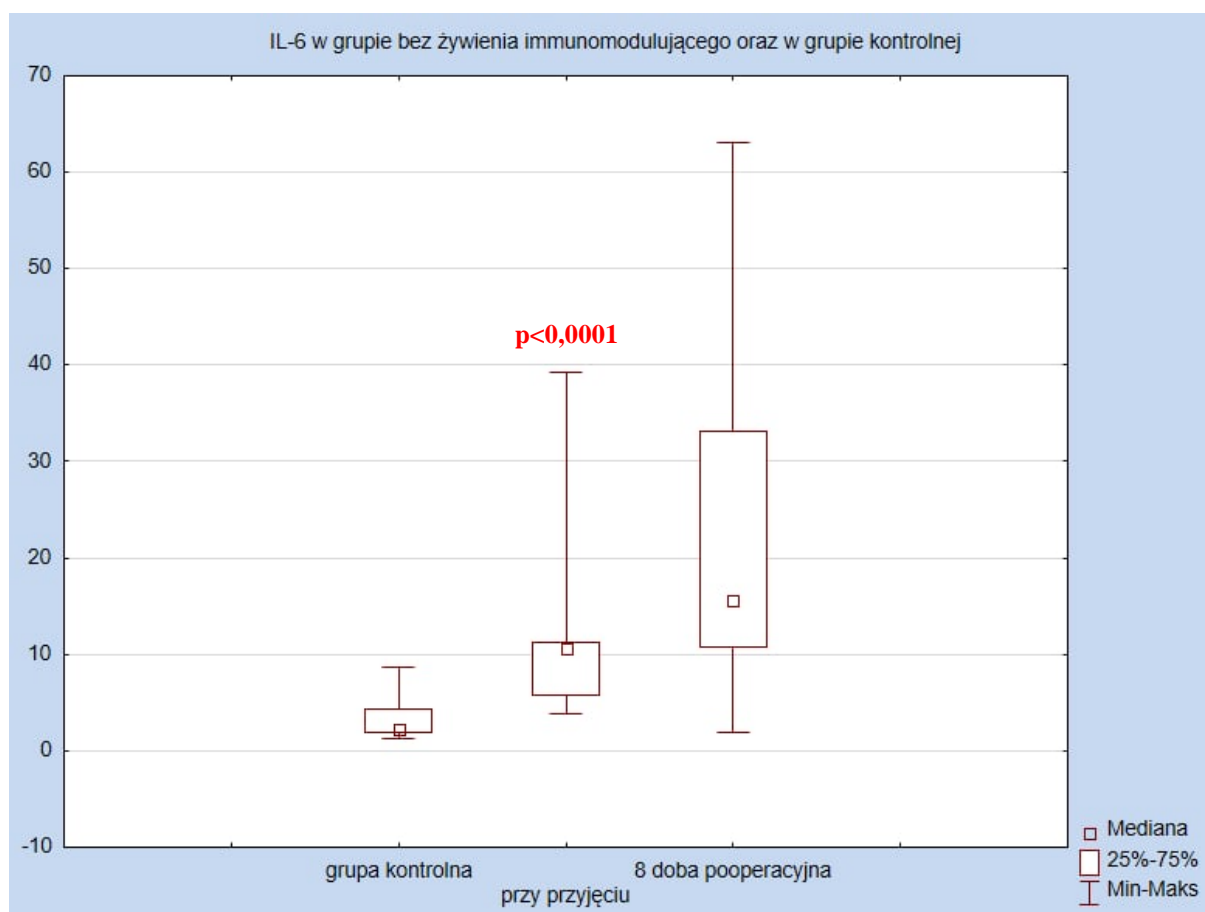


Rycina 29. IL-1 β w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu IL-6 wynosiła 10,57 pg/ml i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (2,23 pg/ml; $p < 0,0001$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano wzrost mediany poziomu IL-6 (15,54 pg/ml; $p = 0,674$).

Mediany poziomów IL-6 w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 30.

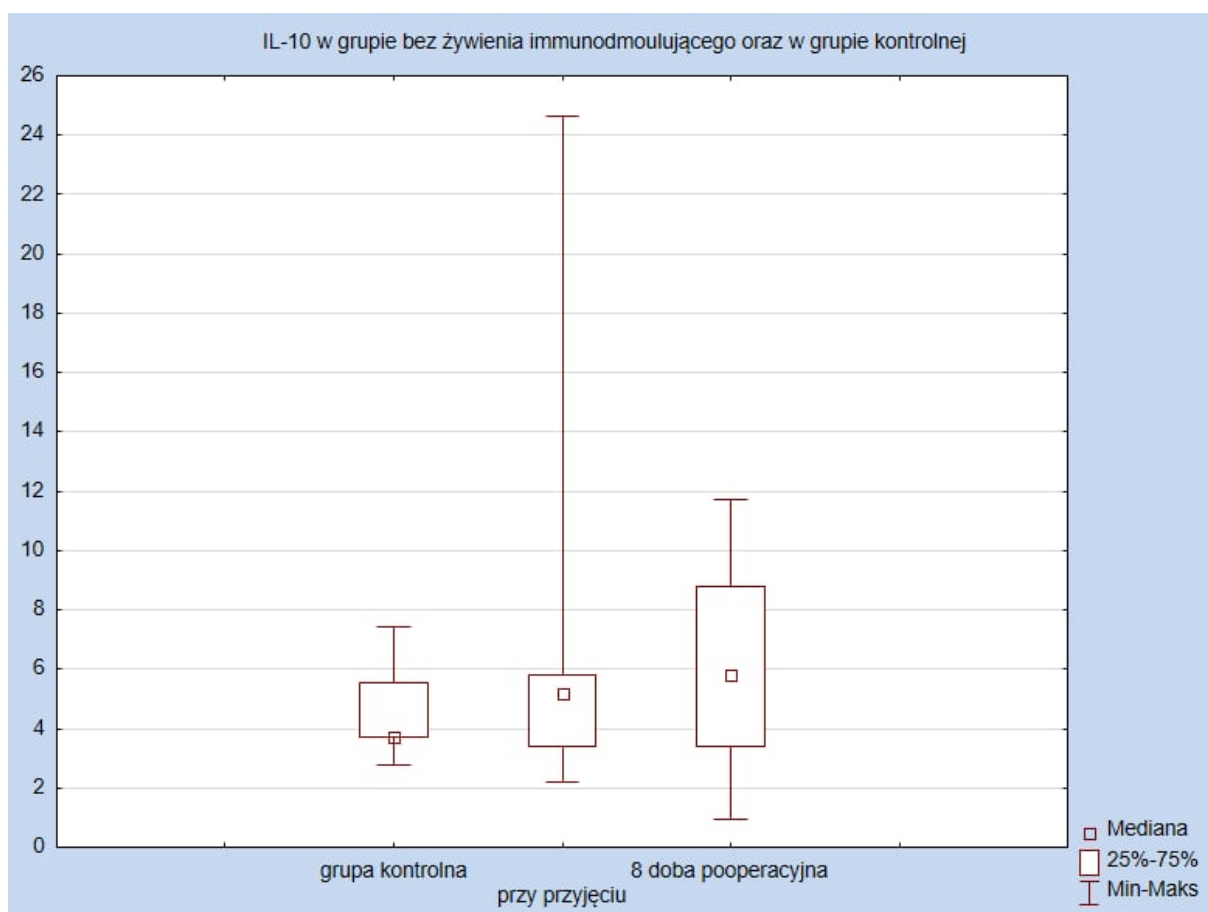


Rycina 30. IL-6 w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu IL-10 wynosiła 5,20 pg/ml. Pomimo braku istotności statystycznej zaobserwowano wyższą medianę poziomu IL-10 w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (6,88 pg/ml; $p=0,1926$).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano wzrost mediany poziomu IL-10 (3,39 pg/ml; $p=0,981$).

Mediany poziomów IL-10 w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 31.

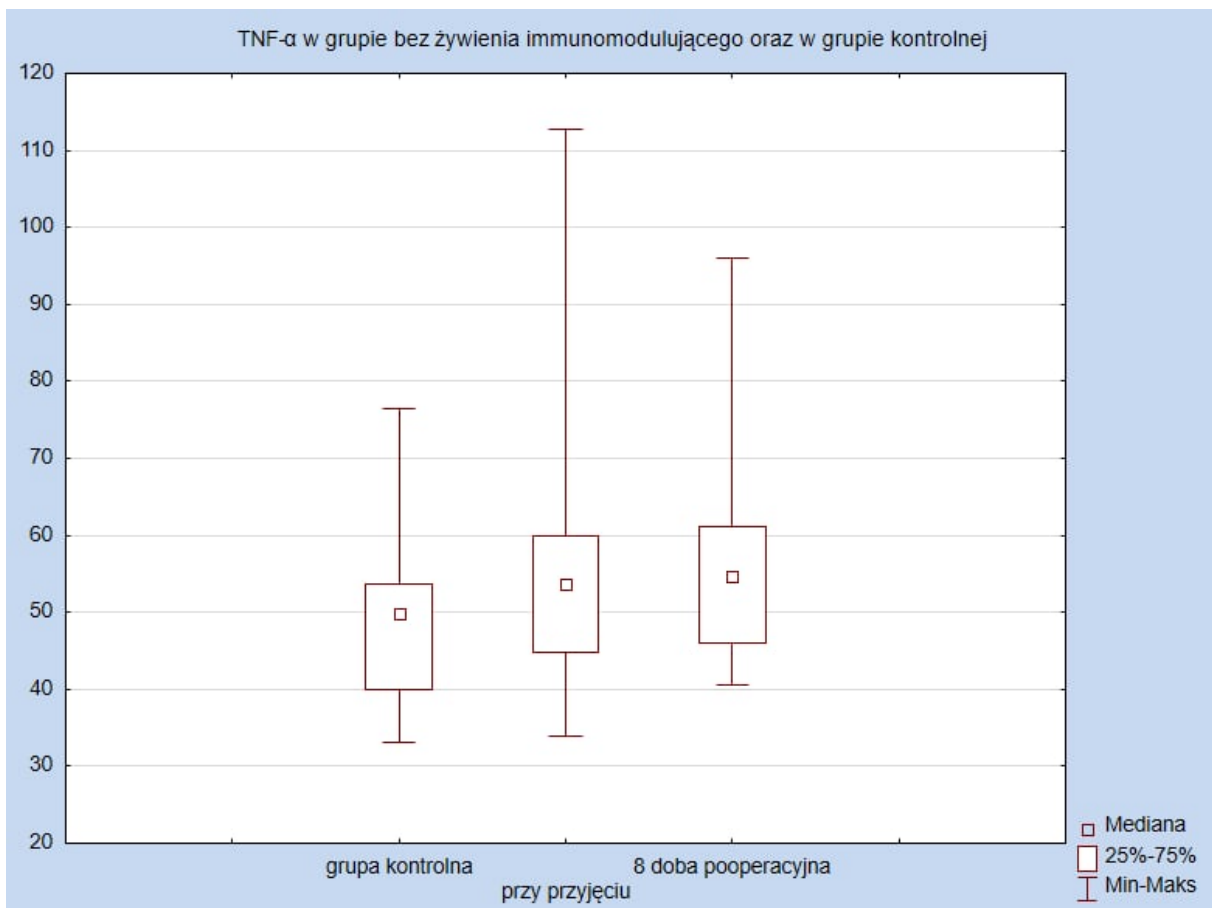


Rycina 31. IL-10 w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Przy przyjęciu mediana poziomu TNF- α wynosiła 53,57 pg/ml. Pomimo braku istotności statystycznej zaobserwowano wyższą medianę poziomu TNF- α w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (49,18 pg/ml; p=0,2411).

Pomimo braku istotności statystycznej, 8 dobie po leczeniu operacyjnym obserwowano wzrost mediany poziomu TNF- α (54,65 pg/ml; p=0,108).

Mediany poziomów TNF- α w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na Rycinie 32.



Rycina 32. TNF- α w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

4. Porównanie wybranych parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).

4.1. Porównanie TAC, TOS, OSI i FRAP w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).

Tabela 12. TAC, TOS, OSI i FRAP w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2) oraz w grupie kontrolnej.

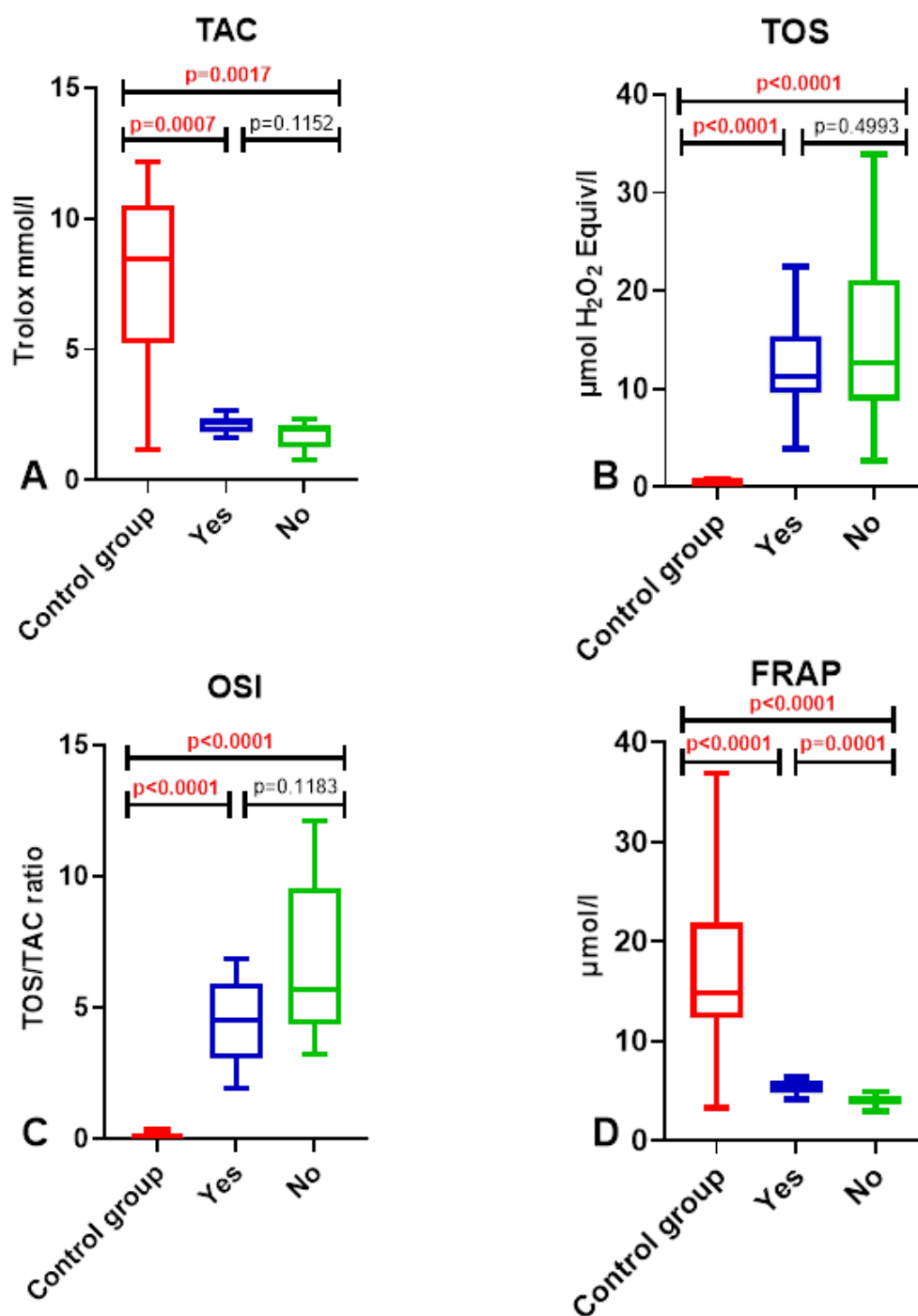
Badany parametr	Grupa kontrolna	Grupa 1 z immunożywieniem Mediana ± odchylenie st.	Grupa 2 bez immunożywienia Mediana ± odchylenie st.
TAC (Trolox mmol/l)	8,43 ± 3,60	2,26 ± 0,10	1,98 ± 0,39 ↓ p=0,1152
TOS (µmol H2O2 Equiv/l)	0,37 ± 0,16	11,25 ± 21,63	12,66 ± 3,74 ↑ p=0,4993
OSI (stosunek TOS/TAC)	0,04 ± 0,10	4,53 ± 7,84	5,69 ± 2,52 ↑ p=0,1183
FRAP (µmol/l)	14,86 ± 7,47	5,09 ± 1,12	4,15 ± 0,595 ↓ p=0,001

Pomimo braku istotności statystycznej, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano niższy poziom TAC w grupie 2 (bez immunożywienia) ($p=0,1152$) (Rycina 33A).

Pomimo braku istotności statystycznej, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano wyższy poziom TOC w grupie 2 (bez immunożywienia) ($p=0,4993$) (Rycina 33B).

Pomimo braku istotności statystycznej, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano wyższy poziom OSI w grupie 2 (bez immunożywienia) ($p=0,1183$) (Rycina 33C).

W 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano statystycznie niższy poziom FRAP w grupie 2 (bez immunożywienia) ($p=0,001$) (Rycina 33D).



Rycina 33. TAC (A), TOS (B), OSI (C) i FRAP (D) w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1 - Yes) i bez immunożywienia (grupa 2 - No) oraz w grupie kontrolnej

4.2. Porównanie AGE, AOPP, MDA w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).

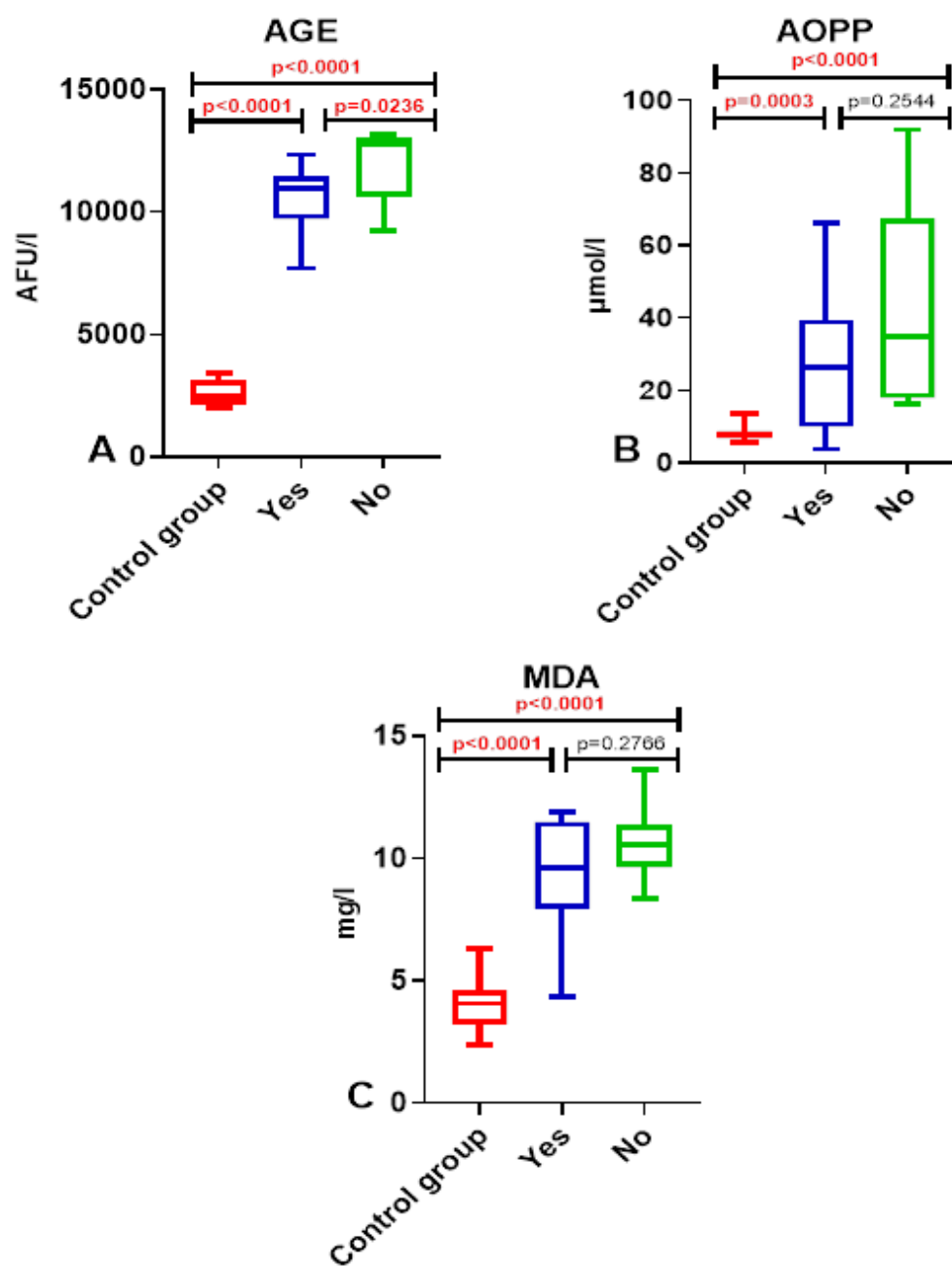
Tabela 13. AGE, AOPP, MDA w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2) oraz w grupie kontrolnej.

Badany parametr	Grupa kontrolna	Grupa 1 z immunożywieniem	Grupa 2 bez immunożywienia
		Mediana ± odchylenie st.	Mediana ± odchylenie st.
AGE (ATU/l)	2461 ± 520,6	10830,00 ± 1484,97	11140,00 ± 1857,62 ↑ p=0,0236
AOPP (µmol/l)	7,77 ± 1,77	26,36 ± 18,67	36,57 ± 23,71 ↑ p=0,2544
MDA (mg/l)	4,07 ± 0,95	9,63 ± 1,54	10,48 ± 2,09 ↑ p=0,766

W 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano statystycznie wyższy poziom AGE w grupie 2 (bez immunożywienia) ($p=0,0236$) (Rycina 34A).

Pomimo braku istotności statystycznej, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano wyższy poziom AOPP w grupie 2 (bez immunożywienia) ($p=0,2544$) (Rycina 34B).

Pomimo braku istotności statystycznej, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano wyższy poziom MDAa w grupie 2 (bez immunożywienia) ($p=0,766$) (Rycina 34C).



Rycina 34. AGE (A), AOPP (B), MDA (C) w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1 - Yes) i bez immunożywienia (grupa 2 - No) oraz w grupie kontrolnej.

4.3. Porównanie IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).

Tabela 14. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2) oraz w grupie kontrolnej.

Badany parametr	Grupa kontrolna	Grupa 1 z immunożywieniem	Grupa 2 bez immunożywienia
		Mediana \pm odchylenie st.	Mediana \pm odchylenie st.
IL-1α (pg/ml)	6,88 \pm 4,04	14,80 \pm 7,23	18,49 \pm 10,45 ↑ p=0,2007
IL-1β (pg/ml)	1,13 \pm 0,47	2,03 \pm 0,71	2,52 \pm 0,87 ↑ 0,1171
IL-6 (pg/ml)	2,23 \pm 1,72	12,36 \pm 10,53	15,54 \pm 17,29 ↑ p=0,4540
IL-10 (pg/ml)	3,70 \pm 1,38	3,39 \pm 1,27	5,80 \pm 3,56 ↑ p=0,0668
TNF-α (pg/ml)	49,18 \pm 10,91	55,73 \pm 8,40	54,65 \pm 16,13 ↓ 0,9350

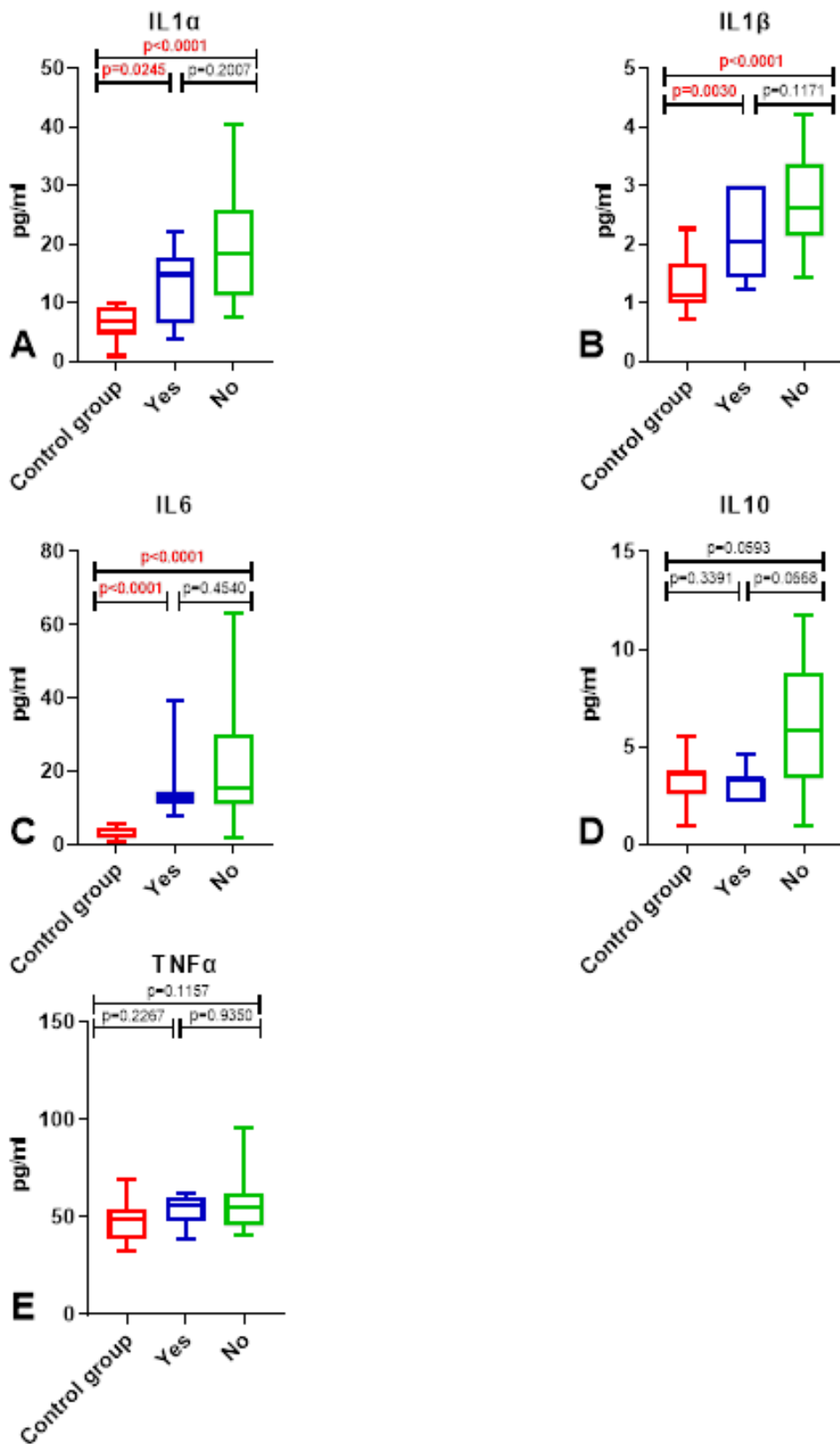
Pomimo braku istotności statystycznej, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano wyższy poziom IL-1 α w grupie 2 (bez immunożywienia) ($p=0,2007$) (Rycina 35A).

Pomimo braku istotności statystycznej, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano wyższy poziom IL-1 β w grupie 2 (bez immunożywienia) ($p=0,1171$) (Rycina 35B).

Pomimo braku istotności statystycznej, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano wyższy poziom IL-6 w grupie 2 (bez immunożywienia) ($p=0,4540$) (Rycina 35C).

Pomimo braku istotności statystycznej, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano wyższy poziom IL-10 w grupie 2 (bez immunożywienia) ($0,0668$) (Rycina 35D).

Pomimo braku istotności statystycznej, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano wyższy poziom TNF- α w grupie 2 (bez immunożywienia) ($0,9350$) (Rycina 35E).



Rycina 35. IL1 α (A), IL1 β (B), IL6 (C), IL10 (D) w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1 - Yes) i bez immunożywienia (grupa 2 - No) oraz w grupie kontrolnej.

5. Powikłania pooperacyjne.

5.1. Porównanie ciężkości powikłań pooperacyjnych wg klasyfikacji Clavien-Dindo w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).

W Tabeli 6 przedstawiono odsetek powikłań wg. klasyfikacji Clavien-Dindo w obu badanych grupach.

W grupie 1 powikłań pooperacyjnych nie rozwinęło 9 chorych (50,0 %), a w grupie 2 – 8 chorych (33,3 %).

Powikłania w stopniu 1 w klasyfikacji Clavien-Dindo nie rozwinęli chorzy z grupy 1, w grupie 2 odnotowano 3 takie przypadki (33,3 %).

Powikłania wymagające leczenia farmakologicznego (stopień 2) odnotowano u 5 chorych z grupy 1 (28,8%) oraz 5 chorych z grupy 2 (20,9%).

Powikłania wymagające interwencji chirurgicznej bądź endoskopowej (stopień 3) rozwinęło w grupie 1 – 2 chorych (11,0 %), a w grupie 2 – 4 chorych (16,7 %).

Powikłania, które wymagały leczenia w OIT (stopień 4) stwierdzono u 1 chorego (5,5 %) z grupy 1 oraz 2 chorych (8,3 %) z grupy 2.

W grupie 1 stwierdzono jeden zgon pooperacyjny (stopień 5) (5,5 %), a w grupie 2 – zmarło dwóch chorych (8,3 %).

Nie wykazaliśmy istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupą 1 i 2 ($p=0,430$).

Tabela 15. Porównanie odsetka powikłań pooperacyjnych (klasyfikacja Clavien-Dindo) w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).

Stopień w klasyfikacji Clavien-Dindo	Cała grupa		Grupa 1 z immunonutrition		Grupa 2 bez immunonutrition	
	Liczba chorych	% wszystkich chorych	Liczba chorych	% grupy	Liczba chorych	% grupy
Brak powikłań	17	40,5 %	9	50,0 %	8	33,3 %
1	3	7,1 %	0	0 %	3	12,5 %
2	10	23,8 %	5	28,0 %	5	20,9 %
3a	1	2,5 %	0	0 %	1	4,2 %
3b	5	11,9 %	2	11,0 %	3	12,5 %
4a	3	7,1 %	1	5,5 %	2	8,3 %
4b	0	0 %	0	0 %	0	0 %
5	3	7,1 %	1	5,5 %	2	8,3 %

5.2. Porównanie ciężkości przetok trzustkowych wg International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).

W Tabeli 7 porównaliśmy stopnie ciężkości przetok trzustkowych w obu badanych grupach.

Nie odnotowaliśmy przetok trzustkowych stopnia A w badanych grupach.

Stwierdziliśmy 3 przypadki przetoki trzustkowej stopnia B w badanej grupie: 1 przetokę w grupie 1 (5,5 %) oraz 2 przetoki 2 grupie 2 (8.3 %).

Nie stwierdzono przetoki trzustkowej stopnia C w grupie 1. W grupie drugiej wystąpił 1 przypadek takiej przetoki (4,2 %).

Nie stwierdziliśmy istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupą 1 i 2 ($p=0,447$).

Tabela 16. Porównanie stopni ciężkości przetok trzustkowych według International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).

Stopień ciężkości przetoki trzustkowej	Cała grupa		Grupa 1 z immunonutrition		Grupa 2 bez immunonutrition	
	Liczba chorych	% wszystkich chorych	Liczba chorych	% grupy	Liczba chorych	% grupy
A	0	0 %	0	0 %	0	0 %
B	3	7,1 %	1	5,5 %	2	8,3 %
C	1	2,4 %	0	0 %	1	4,2 %

DYSKUSJA

Rak trzustki charakteryzuje się wyjątkowo agresywnym przebiegiem oraz złym rokowaniem. W ciągu ostatnich dekad nowotwór ten dramatycznie powędrował na szczyt listy przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie. W tym czasie podwoiła się zapadalność ten nowotwór odnotowywana ciągu jednego roku (92). Należy zwrócić uwagę, że ryzyko rozwoju raka trzustki rośnie wraz z wiekiem, a biorąc po uwagę wydłużającą się średnią długość życia, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych, stoimy przed bardzo dużym wyzwaniem epidemiologicznym. W roku 2012, międzynarodowy raport wykazał, że 8% populacji światowej było w wieku powyżej 65 lat. Jest to grupa o najwyższym ryzyku zachorowania na raka trzustki. Szacuje się, że w ciągu najbliższych trzech dekad odsetek ten ulegnie podwojeniu (93). Dlatego też nowe badania dotyczące potencjalnego wsparcia terapeutycznego chorych na ten nowotwór są niezwykle wartościowe.

W przedstawianej pracy średnia wieku chorych wynosiła 68 lat i wahała się od 54 do 84 lat. Chorzy powyżej 65 roku życia stanowili 69% badanych. Podobne są dane dostępne w literaturze. W badaniach przeprowadzonych na Litwie w 2020 roku, średni wiek chorych na raka trzustki wynosił 63 lata (94). Z kolei w randomizowanym badaniu klinicznym z roku 2016 średni wiek chorych również wynosił 68 lat (95). Niespecyficzne, początkowe objawy raka trzustki są często bagatelizowane przez osoby w podeszłym wieku, co znacznie opóźnia postawienie diagnozy i ostatecznie uniemożliwia radykalne leczenie operacyjne. Niestety rak trzustki jest nowotworem o szybkim wzroście miejscowym, dającym przerzuty do węzłów chłonnych i wątroby w krótkim czasie (96).

Liczba zachorowań na raka trzustki wzrasta również z powodu problemu otyłości, cukrzycy, palenia papierosów, które stanowią istotne czynniki ryzyka rozwoju tego nowotworu (97). W swojej pracy odnotowałem 7 przypadków otyłości, co stanowiło 16% badanych chorych oraz 12 przypadków cukrzycy co odpowiadało odpowiednio 29% badanych. Średnia wartość BMI wynosiła 25,55 kg/m² (19,3 – 33,9 kg/m²). Podobne wyniki przedstawiali inni naukowcy: 24,5 kg/m² (95), 22,6 kg/m² (98). Wśród badanych chorych ponad 10-procentową niezamierzoną utratę masy ciała odnotowano u 18 osób, co stanowiło 38,1% grupy. Nie należy zapominać, że choroba nowotworowa i związany z nią katabolizm predysponuje do niedożywienia, pomimo prawidłowych wartości BMI (98). Niedożywienie stanowi zatem poważny problem wśród chorych z rakiem trzustki. Ostatnie badania wykazują,

że niezamierzona utrata masy ciała oraz redukcja tkanki mięśniowej spowodowana zaburzeniami odżywiania, takimi jak zewnątrz wydzielnicza niewydolność trzustki wydają się mieć znaczenie prognostyczne u chorych na raka trzustki poddanych leczeniu operacyjnemu (99). Wśród badanych chorych ponad 10-procentową niezamierzoną utratę masy ciała odnotowano u 18 osób, co stanowiło 38,1% grupy. Niedożywienie stanowi zatem poważny problem wśród chorych z rakiem trzustki. Interwencje dietetyczne powinny obejmować odpowiednie dostarczanie energii i białka, ewentualnie wspomagane doustnymi suplementami diety. Ponadto niektóre składniki odżywcze, takie jak aminokwasy, witamina D oraz będące składową immunożywienia wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -3 zwiększać potencjał anaboliczny organizmu (100).

Stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w patogenezie wielu nowotworów, w tym raka trzustki. W literaturze wykazano, że zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu (RFT) może prowadzić do uszkodzeń DNA, białek i lipidów, co sprzyja rozwojowi i progresji nowotworu (101). W badaniach obserwacyjnych oraz badaniach *in vitro* wykazano, że komórki nowotworowe wykazują wyższy poziom stresu oksydacyjnego w porównaniu do komórek zdrowych, co jest związane z ich szybkim metabolizmem oraz zmianami w funkcjonowaniu mitochondriów (102). Moje badanie wykazało zwiększony stres oksydacyjny w obu badanych grupach w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyrażone to zostało istotnie statystycznie niższymi wartościami biomarkerów całkowitej liczby przeciwutleniaczy TAC i FRAP, istotnie statystycznie wyższą wartością markera sumarycznej wartości utleniaczy TOS oraz wskaźnika OSI (iloraz TOS do TAC). Wysoka wartość OSI u chorych z rakiem trzustki sugeruje, że procesy utleniania przeważają nad ochroną przeciwutleniającą. Potwierdza to, że rak trzustki wiąże się z osłabioną barierą antyoksydacyjną wynikającą z nadmiernej produkcji RFT.

Stres oksydacyjny zakłóca metabolizm komórki poprzez oksydacyjne uszkodzenie jej składników takich jak białka, lipidy i DNA. Najczęściej ocenianymi biomarkerami glikooksydacji białek są AGE i AOPP. W tym badaniu poziomy AGE i AOPP były istotnie statystycznie wyższe w grupach chorych na raka trzustki w porównaniu do grupy zdrowych osób. Sugeruje się, że akumulacja oksydacyjnych produktów białkowych jest odpowiedzialna za przewlekły stan zapalny i zwiększoną produkcję RFT. Należy wspomnieć, że zaburzenia procesów rozpadu białek są zaangażowane w rozwój postępującego raka (50).

Najbardziej skutecznym wskaźnikiem i jednocześnie najbardziej szkodliwym produktem peroksydacji lipidów jest MDA, który odpowiada za zmianę ekspresji genów,

mutacje genetyczne a także upośledzenie komunikacji międzykomórkowej (103). W prezentowanym badaniu poziom MDA był statystycznie wyższy w grupach chorych na raka trzustki w porównaniu do grupy kontrolnej. Nadprodukcja RFT wzrasta wraz z postępem nowotworu i prowadzi do peroksydacji lipidów (101).

Dostępna literatura nie dostarcza badań wyżej wymienionych parametrów stresu oksydacyjnego oznaczanych w surowicy krwi w raku trzustki. W badaniu Zińczuk i wsp. z 2019 roku oznaczono TAC, TOS, OSI, FRAP, AGE, AOPP, MDA w surowicy krwi u 50 chorych na raka jelita grubego (34). Uzyskane wyniki porównano do grupy kontrolnej zdrowych osób. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazywały na nasilenie stanu zapalnego w grupie chorych na nowotwór, co więcej MDA okazał się być potencjalnym predykatorem głębokości naciekania guza lub przerzutów do węzłów chłonnych. W innym badaniu przeprowadzonym przez tą samą autorkę porównywano poziom m. in. AGE w surowicy u chorych na raka żołądka z grupą kontrolną zdrowych osób. Wykazano istotnie zwiększony poziom tego biomarkera stanu zapalnego w grupie z nowotworem (104). Na podstawie badań własnych oraz przeprowadzonych przez innych autorów można stwierdzić, iż nowotwory złośliwe są powiązane z brakiem równowagi redoks i co w związku z tym podwyższeniem parametrów stresu oksydacyjnego.

Doniesienie w literaturze opisujące wpływ immunomodulujące leczenie żywieniowe w raku trzustki są nieliczne i sprzeczne. Na chwilę obecną brak jest mocnym zaleceń dotyczących takiego sposobu wsparcia żywieniowego u chorych poddanych resekcjom trzustki z powodu raka. Należy w tym miejscu wspomnieć o protokole ERAS (enhanced recovery after surgery) czyli współczesnej kompleksowej formule opieki okołoperacyjnej dla poprawy wyników leczenia (105). Wytyczne te oparte są na dowodach naukowych, a ich wdrożenie może zmniejszyć częstość powikłań i przyspieszyć powrót do sprawności funkcjonalnej, a w rezultacie także skrócić czas pobytu w szpitalu. Co prawda wytyczne odnoszą się do przedoperacyjnej doustnej podaży immunonutrition przez 5-7 dni u chorych zakwalifikowanych do pankreatoduodenektomii, sugerując że może zmniejszyć częstość powikłań infekcyjnych, lecz stopień tych rekomendacji jest słaby, a poziom dowodów umiarkowany (106).

Nasze badanie wykazało, że 5 dniowa immunomodulująca terapia żywieniowa zmniejsza nasilenie stresu oksydacyjnego w postaci istotnie statystycznego spadku wartości TOS i OSI. Dodatkowo, pomimo braku istotności statystycznej zaobserwowaliśmy również

wzrost TAC i FRAP, co również obrazuje spadek nasilenia stresu. Wyniki moich badań jak również tych dostępnych w literaturze pokazują, że choroba nowotworowa wiąże się z nadprodukcją RFT, które są wysoce reaktywne i mogą uszkadzać białka, lipidy, a także DNA. Operacje na trzustce, takie jak pankreatoduodenektomia, są szczególnie inwazyjne i wiążą się z istotnym stresem fizjologicznym, który dodatkowo potęguje już i tak nasilony stres oksydacyjny. W czasie zabiegu chirurgicznego, dochodzi do uszkodzenia tkanek, które wywołuje miejscowy stan zapalny i produkcję RFT. Pooperacyjny stres oksydacyjny może nie tylko wpływać na gojenie się ran, ale także przyczyniać się do powikłań, takich jak zakażenia czy niewydolność narządów. Dzięki zastosowaniu przedoperacyjnej diety immunomodulującej możemy zmniejszyć wyjściowe nasilenie stresu oksydacyjnego, a co za tym idzie lepiej przygotować pacjentów do interwencji chirurgicznej. Zwiększenie liczby utleniaczy (TAC i FRAP) oraz zmniejszenie liczby przeciwutleniaczy (TOS) przyczynia się do zmniejszenia krążących RFT a przez to do zmniejszenia uszkodzeń tkanek.

W literaturze brak jest badań, które oceniałyby wpływ przedoperacyjnego immunologicznego leczenia żywieniowego na stres oksydacyjny w raku trzustki. Badanie z 2023 roku przeprowadzone przez Bigagli i wsp. badało wpływ przedoperacyjnego immunonutrition u pacjentów poddawanych operacji jelit z powodu aktywnej choroby Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającej na leczenie farmakologiczne (107). Podzielili oni grupę 16 chorych, połowa z nich otrzymywała 2 razy dziennie przez 7 dni przed operacją doustny Impact Oral (Nestle) – analogiczny jak w moim badaniu. Grupa kontrolna nie otrzymywała takiego żywienia. Pomimo braku istotności statystycznej, zaobserwowano niższe poziomy AGE i AOPP w surowicy krwi otrzymanej w dniu zabiegu operacyjnego w grupie otrzymującej immunonutrition, W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często mamy do czynienia z zespołami upośledzonego wchłaniania, zaburzoną funkcją bariery jelitowej, licznymi przetokami jelitowymi. Niedożywienie, nasilony stres oksydacyjny w tej grupie chorych mają odmiennie mechanizmy niż w raku trzustki.

Dieta bogata w czynniki immunomodulujące może zwiększać aktywność enzymów antyoksydacyjnych, takich jak katalaza, peroksydaza glutationowa i dysmutaza nadmanganowa (SOD), co prowadzi do skuteczniejszej obrony przed nadmiernymi RFT (108). Arginina, składowa immunonutrition, jest prekursorem tlenku azotu (NO), który jest kluczowym czynnikiem w regulacji naczyń krwionośnych i funkcji śródbłonna. NO działa jako cząsteczka sygnałowa, która może neutralizować RFT, zmniejszając stres oksydacyjny. Ponadto, NO może wpływać na szlaki sygnałowe, które regulują ekspresję genów antyoksydacyjnych, co prowadzi

do zwiększonej produkcji enzymów ochronnych (109). Aminokwas ten odgrywa również kluczową rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Jest niezbędna dla proliferacji limfocytów T oraz produkcji cytokin, które mogą wpływać na odpowiedź na stres oksydacyjny. Badania sugerują, że arginina może zwiększać aktywność komórek NK, które są ważne w obronie przed infekcjami i nowotworami, a także w redukcji stresu oksydacyjnego (110). Kwasy ω -3, kolejny element Impact Oral, mogą bezpośrednio wpływać na redukcję produkcji RFT przez komórki. Badania wykazały, że suplementacja eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego zmniejsza aktywność enzymów odpowiedzialnych za produkcję RFT, takich jak oksydaza NADPH. Ponadto, ω -3 mogą zwiększają ich płynność i odporność błon komórkowych na peroksydację lipidów, co zmniejsza ryzyko powstawania toksycznych produktów MDA (110). Ostatnim składnikiem stosowanej przez nas odżywki to nukleotydy, które są niezbędne do naprawy uszkodzeń DNA spowodowanych przez RFT. Suplementacja nukleotydów wspiera procesy naprawcze nici DNA, przyczyniając się do zmniejszenia skutków stresu oksydacyjnego (111). Nukleotydy odgrywają kluczową rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego, wspierając proliferację i funkcję limfocytów T, komórek NK oraz makrofagów.

Przeprowadzone badanie pokazało interesujące wyniki wyrażone w markerach oksydacyjnego uszkodzenia białek i lipidów. Pomimo braku istotności statystycznej zaobserwowałem wzrost poziomów AOPP i AGE po 5 dniach immunożywienia, co świadczy o wzroście stresu oksydacyjnego. Z kolei odnotowałem spadek poziomu MDA, co obrazuje spadek nasilenia stresu. Jak powszechnie wiadomo dieta immunomodulująca jest zarazem dietą bogata w białko, jedna porcja podawanego w badaniu Impact Oral to 18 g białka, co daje nam 54 g podawanego białka na dobę, według mojego schematu. Przedstawione biomarkery są produktami reakcji enzymatycznych białek. AGE to heterogenna grupa związków, które powstają w wyniku nieenzymatycznej reakcji między cukrami a białkami, lipidami lub kwasami nukleinowymi, a AOPP to białka zmodyfikowane przez oksydacyjne produkty chlorowania, które powstają głównie w wyniku działania mieloperoksydazy w aktywowanych neutrofilach. Zastosowana dieta wysokobiałkowa dostarczyła substratów do reakcji enzymatycznych, nasiliła anabolizm co prawdopodobnie w konsekwencji dało odzwierciedlenie we wzroście wartości tych markerów. Co ciekawe, pomimo początkowego wzrostu wartości AGE i AOPP w grupie 1, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano niższe wartości AGE ($p=0,0026$) i AOPP ($p=0,2544$) w porównaniu do grupy 2, bez interwencji żywieniowej. Wskazuje na pozytywny wpływ immunonutrition na przebieg pooperacyjny.

Zrozumienie mechanizmów działania tych związków jest kluczowe dla opracowania strategii terapeutycznych mających na celu zmniejszenie stresu oksydacyjnego i jego negatywnych skutków zdrowotnych. Immunonurtition poprzez zmniejszenie ilości krążących RFT zmniejsza uszkodzenia błon komórkowych w procesie peroksydacji lipidów co wyrażone jest w spadku MDA (produktu opisanego procesu).

Stan zapalny jest naturalną reakcją organizmu na uraz, infekcję lub obecność obcych substancji, takich jak bakterie czy wirusy. Proces ten jest niezbędny do eliminacji patogenów i naprawy uszkodzonych tkanek, może być ostry (krótkotrwały i szybko ustępujący) lub przewlekły (długotrwały, trwający miesiące lub lata). Stan zapalny jest kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój i progresję raka trzustki. Chroniczny stan zapalny może prowadzić do zmian w mikrośrodowisku nowotworu, sprzyjając angiogenezie, proliferacji komórek nowotworowych oraz ich oporności na leczenie (112).

Liczne prace wskazują iż cytokiny prozapalne mogą mieć istotne znaczenie w rozwoju raka trzustki (72). Stan zapalny i stres oksydacyjny to dwa powiązane ze sobą procesy biologiczne, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie wielu chorób, w tym chorób nowotworowych, sercowo-naczyniowych, neurodegeneracyjnych oraz w procesie starzenia się organizmu (113). RFT mogą aktywować różne szlaki sygnalizacyjne, które prowadzą do produkcji prozapalnych cytokin (np. TNF- α , IL-6) i czynników transkrypcyjnych (np. NF- κ B). To powoduje nasilenie odpowiedzi zapalnej. W trakcie odpowiedzi zapalnej komórki układu odpornościowego, takie jak neutrofile i makrofagi, produkują RFT w celu zwalczania patogenów. Jednak nadmierna produkcja ich może prowadzić do uszkodzenia zdrowych tkanek i nasilenia stresu oksydacyjnego. Przewlekły stan zapalny może prowadzić do ciągłej produkcji RFT, co z kolei pogłębia stres oksydacyjny, prowadząc do dalszego uszkodzenia komórek i nasilenia stanu zapalnego. To błędne koło przyczynia się do rozwoju i progresji wielu chorób przewlekłych (114,115).

W przeprowadzonym badaniu wykazano istotnie zwiększone parametry stanu zapalnego w grupie chorych na raka trzustki w porównaniu do grupy zdrowych osób w postaci wysokich wartości wszystkich badanych cytokin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α). Stan zapalny odgrywa istotną rolę w patogenezie i progresji raka trzustki. Trzustka jest narządem, który jest szczególnie podatny na przewlekły stan zapalny, co może prowadzić do rozwoju nowotworu. Stan zapalny w trzustce wpływa na mikrośrodowisko nowotworowe, wspierając wzrost guza, angiogenezę, inwazję komórek nowotworowych i tworzenie

przerzutów. Cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α , IL-6 i IL-1 β , produkowane przez komórki zapalne, mogą stymulować wzrost komórek nowotworowych oraz ich odporność na apoptozę (zaprogramowaną śmierć komórki), co sprzyja rozwojowi raka.

W moim badaniu wykazaliśmy, że zastosowane immunonutrition nasila stan zapalny w postaci istotnie statystycznego wzrostu poziomów IL-6 i IL-10. Pomimo braku istotności statystycznej zaobserwowaliśmy również wzrost poziomów IL-1 β i TNF- α . Bardzo ciekawe jest, że pomimo początkowego nasilenia stanu zapalnego, w 8 dobie po zabiegu operacyjnym obserwowano spadek wartości IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α (istotność statystyczną uzyskano jedynie przy IL-10). W porównaniu do grupy 2, która nie otrzymywała takiego żywienia, wartości wszystkich badanych cytokin w 8 dobie pooperacyjnej miały tendencję wzrostową. Co więcej, pomimo braku istotności statystycznej, stężenia cytokin takich jak: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 były wyższe w grupie bez immunożywienia. Aktualna literatura również nie dostarcza informacji o wpływie przedoperacyjnej interwencji żywieniowej wspomagającej odporność na stan zapalny w raku trzustki. Zasadniczo składniki stosowanego w badaniu immunonutrition, czyli arginina, kwasy ω -3 i nukleotydy obniżają stan zapalny w mechanizmach opisanych przy okazji stresu oksydacyjnego. Obrazują to niższe wartości cytokin w 8 dobie pooperacyjnej w grupie żywionej. Wydaje się, że początkowe wzrost poziomów cytokin zapalnych jest skutkiem zwiększenia anabolizmu komórkowego w odpowiedzi na wysokobiałkową dietę. Dieta wysokobiałkowa może wpływać na poziom cytokin zapalnych w organizmie, jednak ten efekt jest złożony i zależy od kilku czynników, w tym rodzaju spożywanego białka, całkowitej ilości spożywanego białka, ogólnej jakości diety oraz indywidualnych cech metabolicznych danej osoby. Dieta wysokobiałkowa, zwłaszcza o niskiej zawartości błonnika, może negatywnie wpływać na mikroflorę jelitową. Dysbioza jelitowa jest związana z podwyższonym poziomem cytokin zapalnych, takich jak IL-6 i TNF- α , co może prowadzić do rozwoju stanów zapalnych w organizmie (116,117).

Nasilony wyjściowy stres oksydacyjny i stan zapalny w badanych grupach może mieć związek z żółtaczką mechaniczną czy cukrzycą, które stanowią nieodzowną część przebiegu raka trzustki. Wśród naszej grupy badanej guz spowodował żółtaczkę u 65,2 % chorych na raka głowy trzustki, natomiast podwyższony poziom bilirubiny występował rzadko u chorych z lokalizacją obwodową. Hiperbilirubinemia wywołuje zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, który może prowadzić do zespołu dysfunkcji wielonarządowej. Główne objawy kliniczne obejmują niestabilność hemodynamiczną i ostrą niewydolność nerek, supresję sercowo-naczyniową, upośledzenie odporności, zaburzenia krzepnięcia, zaburzenia

odżywiania i defekt gojenia ran (118). Brak żółci w jelitach, przerwanie bariery błony śluzowej jelit, zwiększona absorpcja endotoksyny, a następnie endotoksemia powodują wytwarzanie prozapalnych cytokin (119). Pokazuje to, że żółtaczką mechaniczną w przebiegu raka głowy trzustki jest wskazaniem do endoskopowego protezowania dróg żółciowych, co również jest wiąże się z odpowiedzią organizmu i produkcją cytokin. Zakładana podczas endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) proteza jest ciałem obcym, mogącym wywoływać odpowiedź zapalną (120). Rozumienie interakcji między stanem zapalnym a stresem oksydacyjnym jest kluczowe w praktyce klinicznej, ponieważ wiele strategii terapeutycznych ma na celu przerwanie tego błędnego koła. Przykładem jest opisywana praca, której wyniki mogą pomóc w redukcji negatywnych skutków zarówno stanu zapalnego, jak i stresu oksydacyjnego.

Zbiegi chirurgiczne w obrębie trzustki zaliczane są do najbardziej skomplikowanych procedur w obrębie jamy brzusznej, obarczone wysokim odsetkiem powikłań. Wymagają one zaawansowanej wiedzy chirurgicznej i doświadczenia operacyjnego, ze względu na delikatną strukturę trzustki i jej kluczową rolę w organizmie (33). Rozległe zabiegi w obrębie głowy trzustki takie jak pankreatoduodenektomia metodą Whipple'a/Traverso jest ogromnym obciążeniem dla chorych na nowotwór złośliwy, ingerującym w układ immunologiczny (121). Śmiertelność okołoperacyjna po takim zabiegu wiąże się ze śmiertelnością w granicach 0-5 % (122). Najczęstszym powikłaniem po pankreatoduodenektomii, które znacznie wydłuża czas hospitalizacji i zwiększa koszty leczenia jest przetoka trzustkowa (122). Pomimo wszystko, pełne wyleczenie można osiągnąć jedynie poprzez całkowitą resekcję chirurgiczną guza nowotworowego. Jak już wspomniano zabieg chirurgiczny, z uwagi na poważny uraz mechaniczny tkanek skutkuje uwalnianiem dużej ilości RFT, które ulegają kumulacji w okresie pooperacyjnym i może wpływać na przebieg rekonwalescencji. Wysoki poziom RFT po operacji może prowadzić do licznych powikłań, takich jak infekcje, zapalenie trzustki, a nawet niewydolność narządów. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań są zgodne z powyżej przedstawionymi informacjami. W grupie 2, bez immunonutrition zaobserwowaliśmy nasilenie stresu oksydacyjnego wyrażonego TAC, TOS, OSI i FRAP uzyskanych w 8 dobie pooperacyjnej. Z kolei zaobserwowano spadek produktów oksydacji białek i lipidów. Natomiast w grupie 1, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano istotny wzrost TAC co świadczy o poprawie zdolności antyoksydacyjnych.

Celem oceny wpływu naszego modelu żywienia na wybrane parametry stresu oksydacyjnego porównaliśmy uzyskane ich wartości w 8 dobie pooperacyjnej w obu badanych

grupach. W grupie 2, która nie otrzymywała żywienia immunomodulującego, w 8 dobie pooperacyjnej stwierdzono bardziej nasilony stres oksydacyjny wyrażony niższą wartością FRAP ($p=0,001$) i wyższą AGE ($p=0,0026$) w porównaniu do grupy 1. Pomimo braku istotności statystycznej odnotowano większe nasilenie stresu w wartościach TOS, TAC, OSI, AOPP, MDA. Przedstawione wyniki w sposób jednoznaczny pokazują jak ważne jest odpowiednie przygotowanie do zbiegu operacyjnego chorych na raka trzustki.

W moim badaniu pragnęłam również ocenić wpływ immunomodulującego leczenia żywieniowego na wczesne powikłania pooperacyjne z wyszczególnieniem przetok trzustkowych. Nie zaobserwowałam statystycznych różnic w ilości i ciężkości powikłań oraz częstością występowania przetok trzustkowych pomiędzy grupą otrzymującą immunożywienie a grupą bez żywienia.

Pierwsze badanie badające wpływ mieszanki dojelitowej u chorych po pankreatoduodenektomii z powodu raka trzustki, wzbogaconej o argininę, kwasy tłuszczowe ω -3 i RNA zostało przeprowadzone w Włoszech 1999 roku (123). Carlo i współautorzy porównywali pooperacyjne interwencje żywieniowe, w odróżnieniu do naszego przedoperacyjnego modelu immunożywienia. W grupie 33 chorych, którzy otrzymywali wzbogaconą mieszankę, odnotowano niższy odsetek powikłań pooperacyjnych w tym infekcyjnych oraz krótszy czas hospitalizacji w porównaniu z grupą otrzymującą standardową mieszankę dojelitową ($n=35$) i grupą otrzymującą całkowite żywienie pozajelitowe ($n=32$)

Wpływ podawanego przedoperacyjnie immunożywienia u chorych zakwalifikowanych do pankreatoduodenektomii badano w Wilnie (Litwa) w 2020 roku (124). Tumas i wsp. przebadali grupę 70 chorych poddanych pankreatoduodenektomii z powodu guzów trzustki, przydzielonych do grupy otrzymującej 5-dniowe przedoperacyjne immunożywienie (L-arginina i wielonienasycone tłuszcze) i grupy kontrolnej. Po weryfikacji histopatologicznej badaniem objęto 39 chorych z gruczolakorakiem przewodowym trzustki (17 chorych w grupie z immunożywieniem i 22 bez żywienia). Grupa kontrolna otrzymywała wyłącznie rutynowe przedoperacyjne leczenie żywieniowe. Wyniki chirurgiczne oceniano pooperacyjnie przy użyciu m.in. klasyfikacji Clavien—Dindo. Badacze wykazali istotne różnice w wskaźnikach ciężkich lub licznych powikłań w grupie z immunonutrition w porównaniu z grupą kontrolną oraz u pacjentów z rakiem trzustki, bez względu na stan odżywienia chorych.

Odmienne wnioski wyciągnęli Gade i wsp. (125). Oceniali oni wpływ doustnego Impact Oral Powder firmy Nestle stosowanego przez 7 dni przed operacją raka trzustki na powikłania

pooperacyjne i długość pobytu w szpitalu. W przeprowadzonym randomizowanym badaniu kontrolowanym z udziałem 35 chorych, 19 chorych otrzymywało doustną interwencję, grupa kontrolna otrzymywała standardową dietę. Nie było żadnych statystycznych różnic w powikłaniach pooperacyjnych i długości pobytu w szpitalu między analizowanymi grupami w tym badaniu.

W 2016 roku Silvestri i wsp. (126) przeanalizowali rolę przedoperacyjnego immunonutrition w wynikach pooperacyjnych u pacjentów poddawanych pankreatoduodenektomii. W tym badaniu 54 prawidłowo odżywionych pacjentów poddawanych otrzymywało przedoperacyjnie doustny Impact Oral taki sam jak w moim badaniu przez 5 dni przed operacją w dawce 750 ml/dzień (trzy opakowania). Pacjentów tych porównano z grupą kontrolną otrzymującą przedoperacyjnie standardową dietę doustną. Autorzy nie wykazali statystycznych różnic w śmiertelności i ogólnym wskaźniku zachorowalności między obiema grupami. Autorzy odnotowali statystycznie niższy wskaźnik powikłań infekcyjnych i krótszy pobyt w szpitalu w grupie z zastosowanym żywieniem.

Dostępne w przeglądzie literatury badania nad wpływem przedoperacyjnego immunonutrition dostarczają niejasne i często sprzeczne wyniki. Jest to z całą pewnością spowodowane niejednorodną grupą pacjentów jaką stanowią chorzy na raka trzustki. Nowotwór ten w zależności od lokalizacji wymaga innego postępowania zabiegowego. Zabiegi operacyjne trzustki są bardzo rozległe i obciążające dla organizmu, a jej nowotwory charakteryzują się dużą złośliwością.

Pomimo obiecujących wyników, nasze badanie posiada pewne ograniczenia, które obejmują stosunkowo małą próbę badawczą oraz krótki okres obserwacji. Dłuższe badania z większą liczbą uczestników są niezbędne do pełnego zrozumienia długoterminowych korzyści i potencjalnego ryzyka związanych z immunomodulującą terapią żywieniową u pacjentów z rakiem trzustki. W przyszłości warto przeprowadzić większe, randomizowane badania, które pozwolą na bardziej precyzyjną ocenę skuteczności immunomodulującego leczenia żywieniowego w tej grupie chorych. Działania te mogą znacząco wpłynąć na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów z rakiem trzustki.

WNIOSKI

1. Rakowi trzustki towarzyszy istotne zwiększenie parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego.
2. Okołooperacyjna doustna dieta immunomodulująca powoduje zmniejszenie nasilenia stresu oksydacyjnego w postaci spadku wartości zarówno całkowitego statusu oksydacyjnego (TOS), jak i wskaźnika stresu oksydacyjnego (OSI).
3. Okołooperacyjna doustna dieta immunomodulująca powoduje nasilenie stanu zapalnego obrazującego się w postaci wzrostu wartości interleukiny 6 i 10.
4. Okołooperacyjna doustna dieta immunostymulująca powoduje zmniejszenie nasilenia stresu oksydacyjnego po zabiegu operacyjnym w postaci wzrostu całkowitej pojemności antyoksydacyjnej (TAC) i zdolności redukowania jonów żelaza w osoczu (FRAP).
5. Okołooperacyjna doustna dieta immunostymulująca powoduje zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego po zabiegu operacyjnym w postaci spadku wartości interleukiny 10.
6. Okołooperacyjna doustna dieta immunomodulująca wpływa na zmniejszenie nasilenia stresu oksydacyjnego po zabiegu operacyjnym w postaci wyższego poziomu zdolności redukowania jonów żelaza w osoczu (FRAP) oraz niższych poziomów produktów zaawansowanej glikacji (AGE).

PIŚMIENNICTWO

1. Kimura W, Nagai H. Study of surgical anatomy for duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Ann Surg.* 1995;221(4):359-363. doi:10.1097/00000658-199504000-00005
2. Leung PS. Overview of the pancreas. *Adv Exp Med Biol.* 2010;690:3-12. doi:10.1007/978-90-481-9060-7_1/COVER
3. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, et al. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(12):934-947. doi:10.1016/S2468-1253(19)30347-4
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/CAAC.21660
5. Krejs GJ. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis.* 2010;28(2):355-358. doi:10.1159/000319414
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/CAAC.21590
7. Nowotwory złośliwe w Polsce | Krajowy Rejestr Nowotworów. Accessed July 29, 2023. <https://onkologia.org.pl/pl/epidemiologia/nowotwory-zlosliwe-w-polsce>
8. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford).* 2008;10(1):58-62. doi:10.1080/13651820701883148
9. Taherian M, Wang H, Wang H. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Molecular Pathology and Predictive Biomarkers. *Cells.* 2022;11(19). doi:10.3390/cells11193068
10. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2014;20(32):11182. doi:10.3748/WJG.V20.I32.11182
11. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):186-198. doi:10.1093/IJE/DYU240
12. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(7):493-502. doi:10.1038/S41575-021-00457-X
13. Andreotti G, Silverman DT. Occupational risk factors and pancreatic cancer: a review of recent findings. *Mol Carcinog.* 2012;51(1):98-108. doi:10.1002/MC.20779
14. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 2021;26(10):1784-1792. doi:10.1007/s10147-021-02015-6

15. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. The Risk of Pancreatic Cancer in Families with Lynch Syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302(16):1790. doi:10.1001/JAMA.2009.1529
16. Wong T, Howes N, Threadgold J, et al. Molecular diagnosis of early pancreatic ductal adenocarcinoma in high-risk patients. *Pancreatology*. 2001;1(5):486-509. doi:10.1159/000055852
17. Korsse SE, Harinck F, van Lier MGF, et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet*. 2013;50(1):59-64. doi:10.1136/JMEDGENET-2012-101277
18. Wolpin BM, Kraft P, Gross M, et al. Genotype-Derived ABO Blood Group Alleles and the Risk of Pancreatic Cancer: Data from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Cancer Res*. 2010;70(3):1015. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2993
19. Soluk-Tekkesin M, Wright JM. The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2022 (5th) Edition. *Turk Patoloji Derg*. 2022;38(2):168-184. doi:10.5146/TJPATH.2022.01573
20. Wyroślak-Najs J, Solecki M, Wallner G, et al. *Chirurgia. Tom 2*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2021. doi:10.53270/2021.013
21. Soluk-Tekkesin M, Wright JM. The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2022 (5th) Edition. *Turk Patoloji Derg*. 2022;38(2):168-184. doi:10.5146/TJPATH.2022.01573
22. Bertero L, Massa F, Metovic J, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch*. 2018;472(4):519-531. doi:10.1007/S00428-017-2276-Y
23. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, Permert J, Löhr JM. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 2017;9(3). doi:10.3390/NU9030183
24. Sreedharan L, Kumar B, Jewell A, Banim P, Koulouris A, Hart AR. Review: Bridging clinic: The initial medical management of patients with newly diagnosed pancreatic cancer. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(3):261. doi:10.1136/FLGASTRO-2018-101002
25. Granata V, Grassi R, Fusco R, et al. Pancreatic cancer detection and characterization: state of the art and radiomics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(10):3684-3699. doi:10.26355/EURREV_202105_25935
26. Lee JH, Ahmed O. Endoscopic Management of Pancreatic Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2019;28(1):147-159. doi:10.1016/J.SOC.2018.07.002
27. Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, Lowy AM. Therapeutic advances in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1316-1326. doi:10.1053/J.GASTRO.2013.01.078

28. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1200-1210. doi:10.1056/NEJMOA032295
29. Andrén-Sandberg A, Hedberg M, Winter K, Małecka-Panas E. Randomized trials in exocrine pancreatic cancer. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny.* 2011;6(2):85-96. doi:10.5114/PG.2011.21718
30. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-196. doi:10.1097/SLA.0B013E3181B13CA2
31. Rassweiler JJ, Rassweiler MC, Michel MS. Classification of complications: is the Clavien-Dindo classification the gold standard? *Eur Urol.* 2012;62(2):256-258. doi:10.1016/J.EURURO.2012.04.028
32. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584-591. doi:10.1016/J.SURG.2016.11.014
33. Simon R. Complications After Pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am.* 2021;101(5):865-874. doi:10.1016/J.SUC.2021.06.011
34. Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K, et al. Antioxidant Barrier, Redox Status, and Oxidative Damage to Biomolecules in Patients with Colorectal Cancer. Can Malondialdehyde and Catalase Be Markers of Colorectal Cancer Advancement? *Biomolecules.* 2019;9(10). doi:10.3390/BIOM9100637
35. Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K, et al. Pro-Oxidant Enzymes, Redox Balance and Oxidative Damage to Proteins, Lipids and DNA in Colorectal Cancer Tissue. Is Oxidative Stress Dependent on Tumour Budding and Inflammatory Infiltration? *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1-20. doi:10.3390/CANCERS12061636
36. Fiaschi T, Chiarugi P. Oxidative stress, tumor microenvironment, and metabolic reprogramming: a diabolic liaison. *Int J Cell Biol.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/762825
37. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-285. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015
38. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-1111. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2005.08.008
39. Sarban S, Kocyigit A, Yazar M, Isikan UE. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Biochem.* 2005;38(11):981-986. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2005.08.003
40. Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. Oxidative stress index (OSi) as a new tool to assess redox status in dairy cattle during the transition period. *Animal.* 2013;7(8):1374-1378. doi:10.1017/S1751731113000396

41. Thaipong K, Boonprakob U, Crosby K, Cisneros-Zevallos L, Hawkins Byrne D. Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2006;19(6-7):669-675. doi:10.1016/J.JFCA.2006.01.003
42. Maciejczyk M, Żebrowska E, Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? *Int J Mol Sci*. 2019;20(4). doi:10.3390/IJMS20040874
43. Adams S, Green P, Claxton R, et al. Reactive carbonyl formation by oxidative and non-oxidative pathways. *Front Biosci*. 2001;6. doi:10.2741/ADAMS
44. Knaś M, Maciejczyk M, Daniszewska I, et al. Oxidative Damage to the Salivary Glands of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes-Temporal Study: Oxidative Stress and Diabetic Salivary Glands. *J Diabetes Res*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/4583742
45. Alderman CJJ, Shah S, Foreman JC, Chain BM, Katz DR. The role of advanced oxidation protein products in regulation of dendritic cell function. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(5):377-385. doi:10.1016/S0891-5849(01)00735-3
46. Ma Y, Zhang L, Rong S, et al. Relation between gastric cancer and protein oxidation, DNA damage, and lipid peroxidation. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/543760
47. Kosova F, Çetin B, Akinci M, et al. Advanced oxidation protein products, ferrous oxidation in xylenol orange, and malondialdehyde levels in thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(9):2616-2620. doi:10.1245/S10434-007-9425-5
48. Kilic N, Yavuz Taslipinar M, Guney Y, Tekin E, Onuk E. An investigation into the serum thioredoxin, superoxide dismutase, malondialdehyde, and advanced oxidation protein products in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4139-4143. doi:10.1245/S10434-014-3859-3
49. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*. 2014;224:164-175. doi:10.1016/J.CBI.2014.10.016
50. Ma Y, Zhang L, Rong S, et al. Relation between gastric cancer and protein oxidation, DNA damage, and lipid peroxidation. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/543760
51. STĘŻENIE DIALDEHYDU MALONOWEGO WE KRWI JAKO WSKAŹNIK PRZY PRZESZCZEPIE WĄTR. Accessed March 24, 2024. <https://journals.indexcopernicus.com/search/article?articleId=1777128>
52. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/360438
53. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:239-267. doi:10.1146/ANNUREV.PHARMTOX.44.101802.121851

54. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-1570. doi:10.1126/SCIENCE.1203486
55. Zhao H, Wu L, Yan G, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1). doi:10.1038/S41392-021-00658-5
56. Chatterjee S. Oxidative Stress, Inflammation, and Disease. *Oxidative Stress and Biomaterials*. Published online January 1, 2016:35-58. doi:10.1016/B978-0-12-803269-5.00002-4
57. Owen KL, Brockwell NK, Parker BS. JAK-STAT Signaling: A Double-Edged Sword of Immune Regulation and Cancer Progression. *Cancers 2019, Vol 11, Page 2002*. 2019;11(12):2002. doi:10.3390/CANCERS11122002
58. Sokolova O, Naumann M. NF- κ B Signaling in Gastric Cancer. *Toxins (Basel)*. 2017;9(4). doi:10.3390/TOXINS9040119
59. Everhart J, Wright D. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *JAMA*. 1995;273(20):1605-1609. doi:10.1001/JAMA.1995.03520440059037
60. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *International Journal of Molecular Sciences 2019, Vol 20, Page 676*. 2019;20(3):676. doi:10.3390/IJMS20030676
61. Yako YY, Brand M, Smith M, Kruger D. Inflammatory cytokines and angiogenic factors as potential biomarkers in South African pancreatic ductal adenocarcinoma patients: A preliminary report. *Pancreatology*. 2017;17(3):438-444. doi:10.1016/J.PAN.2017.03.003
62. Bel'skaya L V., Loginova AI, Sarf EA. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Salivary Cytokines in Breast Cancer: Relationship with Clinicopathological Characteristics of the Tumor. *Current Issues in Molecular Biology 2022, Vol 44, Pages 4676-4691*. 2022;44(10):4676-4691. doi:10.3390/CIMB44100319
63. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *International Journal of Molecular Sciences 2019, Vol 20, Page 676*. 2019;20(3):676. doi:10.3390/IJMS20030676
64. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984-1010. doi:10.1016/J.JACI.2016.06.033
65. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(11):2563-2582. doi:10.1016/J.BBAMCR.2014.05.014
66. Kuol N, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Nurgali K. Crosstalk between cancer and the neuro-immune system. *J Neuroimmunol*. 2018;315:15-23. doi:10.1016/J.JNEUROIM.2017.12.016

67. Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Hirota M, Shimosegawa T. Hypoxia stimulates pancreatic stellate cells to induce fibrosis and angiogenesis in pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(4). doi:10.1152/AJPGI.90356.2008/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH30100851950008.JPG G
68. Malik A, Kanneganti TD. Function and regulation of IL-1 α in inflammatory diseases and cancer. *Immunol Rev*. 2018;281(1):124-137. doi:10.1111/imr.12615
69. Pop VV, Seicean A, Lupan I, Samasca G, Burz CC. IL-6 roles - Molecular pathway and clinical implication in pancreatic cancer - A systemic review. *Immunol Lett*. 2017;181:45-50. doi:10.1016/J.IMLET.2016.11.010
70. Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, et al. Characterization of patients with advanced pancreatic cancer and high serum interleukin-6 levels. *Pancreas*. 2015;44(5):756-763. doi:10.1097/MPA.0000000000000335
71. Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF. Interleukin-6--a key regulator of colorectal cancer development. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1248-1253. doi:10.7150/IJBS.4614
72. van Duijneveldt G, Griffin MDW, Putoczki TL. Emerging roles for the IL-6 family of cytokines in pancreatic cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(16):2091-2115. doi:10.1042/CS20191211
73. Steeland S, Libert C, Vandenbroucke RE. A New Venue of TNF Targeting. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5). doi:10.3390/IJMS19051442
74. Egberts JH, Cloosters V, Noack A, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis. *Cancer Res*. 2008;68(5):1443-1450. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-5704
75. Mannino MH, Zhu Z, Xiao H, Bai Q, Wakefield MR, Fang Y. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Lett*. 2015;367(2):103-107. doi:10.1016/J.CANLET.2015.07.009
76. Foulds KE, Rotte MJ, Seder RA. IL-10 is required for optimal CD8 T cell memory following *Listeria monocytogenes* infection. *J Immunol*. 2006;177(4):2565-2574. doi:10.4049/JIMMUNOL.177.4.2565
77. M G, P M, A M, et al. Local release of IL-10 by transfected mouse mammary adenocarcinoma cells does not suppress but enhances antitumor reaction and elicits a strong cytotoxic lymphocyte and antibody-dependent immune memory. *J Immunol*. 1995;155(6):3112-3123. doi:10.4049/jimmunol.155.6.3112
78. Boyano MD, Garcia-Vázquez MD, López-Michelena T, et al. Soluble interleukin-2 receptor, intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-10 serum levels in patients with melanoma. *Br J Cancer*. 2000;83(7):847-852. doi:10.1054/BJOC.2000.1402
79. Chen Q, Daniel V, Maher DW, Hersey P. Production of IL-10 by melanoma cells: examination of its role in immunosuppression mediated by melanoma. *Int J Cancer*. 1994;56(5):755-760. doi:10.1002/IJC.2910560524

80. Schietroma C, Cianfarani F, Lacal PM, et al. Vascular endothelial growth factor-C expression correlates with lymph node localization of human melanoma metastases. *Cancer*. 2003;98(4):789-797. doi:10.1002/cncr.11583
81. Simon R. Complications After Pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am*. 2021;101(5):865-874. doi:10.1016/J.SUC.2021.06.011
82. Kowalska ME, Krzysztof Kamocki ZA, Bogusław Kędra prof. Body composition in pancreatic cancer patients. *Polish Journal of Surgery*. 2022;95(1):53-59. doi:10.5604/01.3001.0015.8570
83. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018;9:345-381. doi:10.1146/ANNUREV-FOOD-111317-095850
84. Van Buren CT, Kulkarni AD, Rudolph FB. The role of nucleotides in adult nutrition. *J Nutr*. 1994;124(1 Suppl). doi:10.1093/JN/124.SUPPL_1.160S
85. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623-650. doi:10.1016/J.CLNU.2017.02.013
86. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37(4):277-285. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015
87. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-1111. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2005.08.008
88. Knaś M, Maciejczyk M, Daniszewska I, et al. Oxidative Damage to the Salivary Glands of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes-Temporal Study: Oxidative Stress and Diabetic Salivary Glands. *J Diabetes Res*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/4583742
89. Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem*. 1996;239(1):70-76. doi:10.1006/ABIO.1996.0292
90. Kalousová M, Škrha J, Zima T. Advanced Glycation End-Products and Advanced Oxidation Protein Products in Patients with Diabetes Mellitus. *Physiol Res*. 2002;51:597-604. Accessed March 24, 2024. <http://www.biomed.cas.cz/physiolres>
91. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1978;52(C):302-310. doi:10.1016/S0076-6879(78)52032-6
92. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, et al. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):934-947. doi:10.1016/S2468-1253(19)30347-4
93. Klein AP. Pancreatic cancer: a growing burden. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):895-896. doi:10.1016/S2468-1253(19)30323-1

94. Tumas J, Jasiūnas E, Strupas K, Šileikis A. Effects of Immunonutrition on Comprehensive Complication Index in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. *Medicina* 2020, Vol 56, Page 52. 2020;56(2):52. doi:10.3390/MEDICINA56020052
95. Gade J, Levring T, Hillingsø J, Hansen CP, Andersen JR. The Effect of Preoperative Oral Immunonutrition on Complications and Length of Hospital Stay After Elective Surgery for Pancreatic Cancer—A Randomized Controlled Trial. *Nutr Cancer*. 2016;68(2):225-233. doi:10.1080/01635581.2016.1142586
96. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846-4861. doi:10.3748/WJG.V24.I43.4846
97. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 2001;286(8):921-929. doi:10.1001/JAMA.286.8.921
98. Aida T, Furukawa K, Suzuki D, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery (United States)*. 2014;155(1):124-133. doi:10.1016/j.surg.2013.05.040
99. Rovesti G, Valoriani F, Rimini M, et al. Clinical Implications of Malnutrition in the Management of Patients with Pancreatic Cancer: Introducing the Concept of the Nutritional Oncology Board. *Nutrients* 2021, Vol 13, Page 3522. 2021;13(10):3522. doi:10.3390/NU13103522
100. Damm M, Efremov L, Jalal M, et al. Body composition parameters predict survival in pancreatic cancer—A retrospective multicenter analysis. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(10):998-1009. doi:10.1002/UEG2.12489
101. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010;49(11):1603-1616. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2010.09.006
102. Lee YG, Park DH, Chae YC. Role of Mitochondrial Stress Response in Cancer Progression. *Cells*. 2022;11(5). doi:10.3390/CELLS11050771
103. Całyniuk B, Grochowska-Niedworok E, Walkiewicz KW, Kawecka S, Popiołek E, Fatyga E. Malondialdehyde (MDA) – product of lipid peroxidation as marker of homeostasis disorders and aging. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*. 2016;70:224-228. doi:10.18794/AAMS/65697
104. Dorf J, Pryczynicz A, Matowicka-Karna J, et al. Could circulating biomarkers of nitrosative stress and protein glycooxidation be useful in patients with gastric cancer? *Front Oncol*. 2023;13:1213802. doi:10.3389/FONC.2023.1213802/BIBTEX
105. Ljungqvist O. ERAS--enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(5):559-566. doi:10.1177/0148607114523451

106. Lassen K, Coolsen MME, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013;37(2):240-258. doi:10.1007/S00268-012-1771-1
107. Bigagli E, D'Ambrosio M, Cinci L, et al. Impact of Preoperative Immunonutrition on Oxidative Stress and Gut Barrier Function in Surgical Patients with Crohn's Disease. *Nutrients.* 2023;15(4). doi:10.3390/NU15040882
108. Zhang Y, Roh YJ, Han SJ, et al. Role of Selenoproteins in Redox Regulation of Signaling and the Antioxidant System: A Review. *Antioxidants.* 2020;9(5). doi:10.3390/ANTIOX9050383
109. Martí i Líndez AA, Reith W. Arginine-dependent immune responses. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(13):5303. doi:10.1007/S00018-021-03828-4
110. Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007;77(5-6):327-335. doi:10.1016/J.PLEFA.2007.10.015
111. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):389-397. doi:10.1079/PNS2001102
112. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-867. doi:10.1038/NATURE01322
113. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-867. doi:10.1038/NATURE05485
114. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(7):1126. doi:10.1089/ARS.2012.5149
115. Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Curr Biol.* 2014;24(10):R453. doi:10.1016/J.CUB.2014.03.034
116. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care.* 2010;33(10):2277-2284. doi:10.2337/DC10-0556
117. Ruiz-Núñez B, Pruijboom L, Dijk-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *J Nutr Biochem.* 2013;24(7):1183-1201. doi:10.1016/J.JNUTBIO.2013.02.009
118. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* 2018;17(1):17-21. doi:10.1016/J.HBPD.2018.01.008
119. Parlesak A, Schaeckeler S, Moser L, Bode C. Conjugated primary bile salts reduce permeability of endotoxin through intestinal epithelial cells and synergize with phosphatidylcholine in suppression of inflammatory cytokine production. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2367-2374. doi:10.1097/01.CCM.0000284586.84952.FB

120. Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(5):793-805. doi:10.1016/J.BPG.2016.10.007
121. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-117. doi:10.1093/BJA/85.1.109
122. Hu BY, Wan T, Zhang WZ, Dong JH. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7797-7805. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7797
123. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, Zerbi A, Braga M. Complications of Pancreatic Surgery and the Role of Perioperative Nutrition. *Dig Surg.* 1999;16(4):320-326. doi:10.1159/000018742
124. Tumas J, Jasiūnas E, Strupas K, Šileikis A. Effects of Immunonutrition on Comprehensive Complication Index in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. *Medicina 2020, Vol 56, Page 52.* 2020;56(2):52. doi:10.3390/MEDICINA56020052
125. Gade J, Levring T, Hillingsø J, Hansen CP, Andersen JR. The Effect of Preoperative Oral Immunonutrition on Complications and Length of Hospital Stay After Elective Surgery for Pancreatic Cancer—A Randomized Controlled Trial. *Nutr Cancer.* 2016;68(2):225-233. doi:10.1080/01635581.2016.1142586
126. Silvestri S, Franchello A, Deiro G, et al. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg.* 2016;31:93-99. doi:10.1016/J.IJSU.2016.05.071

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Pomimo rozwoju onkologii, rozpoznanie raka trzustki nadal wiąże się z bardzo złym rokowaniem, podczas gdy zapadalność na ten nowotwór z roku na rok rośnie. Zabieg chirurgiczny pozostaje najskuteczniejszą metodą leczenia tego nowotworu. Niestety w momencie rozpoznania niewielki odsetek chorych może być poddanych zabiegowi resekcji guza. Stres oksydacyjny to stan zaburzonej równowagi między produkcją reaktywnych form tlenu (RFT) a zdolnością organizmu do ich neutralizowania za pomocą antyoksydantów. Nadprodukcja RFT, w połączeniu z niewystarczającą obroną antyoksydacyjną, prowadzi do uszkodzenia komórek, co sprzyja inicjacji i progresji nowotworu. Stan zapalny to reakcja obronna organizmu na uszkodzenie tkanek, infekcję lub inne czynniki szkodliwe. Jest to złożony proces, który ma na celu usunięcie przyczyny uszkodzenia, naprawę tkanek oraz przywrócenie równowagi w organizmie. Ostry stan zapalny we wczesnym stadium raka może wykazywać działanie przeciwnowotworowe poprzez rozpoznanie i usunięcie komórek nowotworowych. Przewlekły stan zapalny może prowadzić do kancerogenezy, a następnie stymuluje wzrost komórek rakowych. Istnieje niewiele biomarkerów, które są wykorzystywane do lepszego zrozumienia, w jaki sposób stres oksydacyjny i stan zapalny zaangażowane są w patofizjologię nowotworów złośliwych. Zabiegi operacyjne trzustki należą do jednych z najtrudniejszych w obszarze jamy brzusznej, obarczone są dużą liczbą możliwych powikłań. Przeprowadzanie takich operacji wymaga specjalistycznej wiedzy oraz dużego doświadczenia chirurgicznego, co wynika z delikatnej budowy trzustki i jej istotnego znaczenia dla funkcjonowania organizmu. Kluczowe jest odpowiednie przygotowanie chorego do takiej interwencji zabiegowej. W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na rolę immunomodulującego leczenia żywieniowego jako potencjalną metodę wspomagającą tradycyjne terapie. Dostarczenie składników wspierających układ immunologiczny może przyczynić się do redukcji stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego poprawiając rokowanie chorych na rak trzustki.

Celem pracy była ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u chorych na rak trzustki. Kolejnym zadaniem była ocena tych parametrów u chorych poddanych immunomodulującemu leczeniu żywieniowemu oraz ocena wpływu tego rodzaju żywienia na wczesne powikłania pooperacyjne z wyszczególnieniem przetok trzustkowych.

Badaniem objęto 42 chorych na gruczolakoraka trzustki, przygotowywanych do zabiegów operacyjnych (pankreatoduodenektomii sposobem Whipple'a/Traverso oraz obwodowych resekcji trzustki) w II Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej USK w Białymstoku w latach 2020-2022. Przed zabiegiem operacyjnym, chorzy zostali podzieleni losowo na 2 grupy: grupa 1 (n=18) przedoperacyjnie przez 5 dni dietę szpitalną wzbogacano doustną dietą immunostymulującą Impact Oral (3x 237 ml/dobę). Po zabiegu kontynuowano immunostymulację za pomocą wczesnego żywienia enteralnego Impact Enteral uzupełnianą żywieniem pozajelitowym (Smofkabiven 1206 ml). Grupa 2 (n=24) nie otrzymywała żywienia immunostymulującego.

W badaniu oznaczono wybrane parametry stanu redoks takie jak: całkowita pojemność antyoksydacyjna (TAC), całkowity status oksydacyjny (TOS), zdolność redukcji jonów żelaza w osoczu (FRAP) oraz obliczono wskaźnik stresu oksydacyjnego (OSI). Do oceny uszkodzeń oksydacyjnych białek wykorzystano produkty zaawansowanej glikacji (AGE) oraz produkty zaawansowanego utleniania białek (AOPP), a lipidów – dialdehyd malonowy (MDA). W pracy została oceniona również aktywność wybranych cytokin zapalnych: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α . Parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego oceniano przy przyjęciu, po 5 dniach przedoperacyjnego leczenia żywieniowego i w 8 dobie po zabiegu operacyjnym (grupa 1) oraz przy przyjęciu i w 8 dobie po zabiegu (grupa 2). Otrzymane wyniki zestawiono z grupą kontrolną 40 zdrowych osób. Krew żylną pobierano na czczo od wszystkich pacjentów, po całonocnym odpoczynku. Do oceny ciężkości powikłań pooperacyjnych posłużono się zmodyfikowaną 7-stopniową klasyfikacją wg Clavien-Dindo. Ciężkość przetok trzustkowych oceniono wg International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej.

Przeprowadzone badanie wykazało, istotny statystycznie wzrost parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w obu badanych grupach chorych na raka trzustki. W grupie 1, po 5 dniach otrzymywania żywienia immunomodulującego poziom TOS ($2,05 \pm 0,63$ vs. $3,28 \pm 2,70$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/l; $p=0,04$) i OSI ($1,01 \pm 0,38$ vs. $1,44 \pm 1,40$; $p=0,03$) istotnie statystycznie obniżył się, a poziom IL-6 ($16,24 \pm 6,89$ vs. $10,05 \pm 7,85$ pg/ml; $p=0,05$) i IL-10 ($4,66 \pm 1,75$ vs. $4,50 \pm 2,15$ pg/ml; $p=0,05$) wzrósł. W grupie 1, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano istotnie statystycznie wzrost poziomu TAC ($2,26 \pm 0,10$ vs. $2,15 \pm 0,22$ Trolox mmol/l, $p=0,05$) i FRAP ($5,09 \pm 1,12$ vs. $4,42 \pm 0,58$ $\mu\text{mol/l}$; $p=0,02$) oraz spadek IL-10 ($4,66 \pm 1,75$ vs. $3,39 \pm 1,27$ pg/ml; $p=0,01$). W grupie 2, bez

immunożywienia, w 8 dobie pooperacyjnej zaobserwowano statystycznie niższy poziom FRAP ($4,15 \pm 0,595$ vs. $5,09 \pm 1,12$ $\mu\text{mol/l}$; $p=0,001$) i wyższy poziom AGE ($11140,00 \pm 1857,62$ vs. $10830,00 \pm 1484,97$ AFU/l; $p=0,236$). Nie zaobserwowano istotnego wpływu zastosowanego modelu immunożywienia na wczesne powikłania pooperacyjne.

Podsumowując uzyskanie wyniki, można stwierdzić, że rakowi trzustki towarzyszy istotne zwiększenie parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego. Okołooperacyjna doustna dieta immunomodulująca powoduje zmniejszenie nasilenia stresu oksydacyjnego oraz okresowe nasilenie stanu zapalnego. Po zabiegu operacyjnym, zastosowana dieta zmniejsza nasilenie stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego.

SUMMARY

Despite advancements in oncology, pancreatic cancer continues to be associated with a very poor prognosis, with its incidence rising each year. Surgery remains the most effective treatment, but only a small percentage of patients are candidates for tumor resection at the time of diagnosis. Oxidative stress, which results from an imbalance between reactive oxygen species (ROS) production and the body's antioxidant defenses, contributes to cellular damage and cancer progression. Inflammation is the body's defensive response to tissue damage, infection, or other harmful factors. It is a complex process that aims to remove the cause of damage, repair tissues, and restore balance in the body. Acute inflammation in the early stages of cancer can exhibit anti-tumor effects by recognizing and removing cancer cells. Chronic inflammation can lead to carcinogenesis and subsequently stimulates the growth of cancer cells. There are few biomarkers that are being used to better understand how oxidative stress and inflammation are involved in the pathophysiology of malignancies. Surgical procedures of the pancreas are among the most difficult in the abdominal area, fraught with a large number of possible complications. Carrying out such operations requires specialized knowledge and extensive surgical experience, due to the delicate structure of the pancreas and its vital importance for the functioning of the body. Proper preparation of the patient for such surgical intervention is crucial. In recent years, increasing attention has been paid to the role of immunomodulatory nutritional treatment as a potential adjunct to traditional therapies. The provision of components that support the immune system may contribute to the reduction of oxidative stress and inflammation improving the prognosis of pancreatic cancer patients.

This study aimed to evaluate specific parameters of oxidative stress and inflammation in patients with pancreatic cancer. Additionally, it assessed these parameters in patients receiving immunomodulatory nutritional treatment and examined the impact of this nutrition on early postoperative complications, specifying pancreatic fistulas.

The study included 42 patients with pancreatic adenocarcinoma preparing for surgical procedures (pancreatoduodenectomy using the Whipple/Traverso technique and peripancreatic resections) at the Second Department of General, Gastroenterological and Oncological Surgery of the USK in Bialystok between 2020 and 2022. Prior to surgery, patients were randomly assigned to two groups: Group 1 (n=18) received a hospital diet supplemented with Impact Oral

immunostimulant diet (3x 237 ml/day) for 5 days before surgery, followed by continued immunostimulation with early Impact Enteral and parenteral nutrition (Smofkabiven 1206 ml) postoperatively. Group 2 (n=24) did not receive immunostimulatory nutrition.

Selected redox status parameters, including total antioxidant capacity (TAC), total oxidative status (TOS), ferric reducing ability of plasma (FRAP), and oxidative stress index (OSI), were measured. Oxidative damage to proteins was assessed using advanced glycation end products (AGE) and advanced oxidation protein products (AOPP), while lipid damage was measured using malondialdehyde (MDA). The study also evaluated the activity of inflammatory cytokines: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, and TNF- α . Parameters of oxidative stress and inflammation were assessed at admission, after 5 days of preoperative nutritional treatment, and on the 8th postoperative day (Group 1), as well as at admission and on the 8th postoperative day (Group 2). Results were compared to a control group of 40 healthy subjects. Venous blood samples were collected after an overnight fast. Postoperative complications were assessed using a modified 7-point classification according to Clavien-Dindo, and pancreatic fistulas were evaluated based on the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) criteria. Statistical analysis was performed on the obtained results.

The study revealed a statistically significant increase in oxidative stress and inflammation parameters in both groups of pancreatic cancer patients. In Group 1, after 5 days of immunomodulatory nutrition, there was a significant reduction in TOS (2.05 ± 0.63 vs. 3.28 ± 2.70 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/l; $p=0.04$) and OSI (1.01 ± 0.38 vs. 1.44 ± 1.40 ; $p=0.03$). However, levels of IL-6 (16.24 ± 6.89 vs. 10.05 ± 7.85 pg/ml; $p=0.05$) and IL-10 (4.66 ± 1.75 vs. 4.50 ± 2.15 pg/ml; $p=0.05$) increased. On postoperative day 8, Group 1 exhibited a significant increase in TAC (2.26 ± 0.10 vs. 2.15 ± 0.22 Trolox mmol/l; $p=0.05$) and FRAP (5.09 ± 1.12 vs. 4.42 ± 0.58 $\mu\text{mol/l}$; $p=0.02$), alongside a decrease in IL-10 (4.66 ± 1.75 vs. 3.39 ± 1.27 pg/ml; $p=0.01$). In contrast, Group 2, which did not receive immunomodulatory nutrition, showed a significantly lower FRAP level (4.15 ± 0.595 vs. 5.09 ± 1.12 $\mu\text{mol/l}$; $p=0.001$) and a higher AGE level (11140.00 ± 1857.62 vs. 10830.00 ± 1484.97 AFU/l; $p=0.236$) on postoperative day 8. There was no significant effect of immunomodulatory nutrition on early postoperative complications.

In summary, pancreatic cancer is associated with notable increases in oxidative stress and inflammation. Perioperative oral immunomodulatory nutrition reduces oxidative stress severity and causes a transient increase in inflammation. After surgery, this diet effectively lowers both oxidative stress and inflammation.

SPIS TABEL

Tabela 1. Podział nowotworów nabłonkowych trzustki według WHO z 2010 roku z poprawkami 5. edycji z uwzględnieniem najczęściej występujących nowotworów (21).

Tabela 2. Klasyfikacja TNM zaawansowania raka trzustki według AJCC/UICC (8. edycja z 2017 r.) (24).

Tabela 3. Zmodyfikowana klasyfikacja powikłań pooperacyjnych wg Clavien-Dindo (33).

Tabela 4. Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych z rakiem trzustki z grupy badanej.

Tabela 5. Wybrane parametry stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w grupie 1 (przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej), w grupie 2 (przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej) oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 6. TAC, TOS, OSI i FRAP w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 7. AGE, AOPP, MDA w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 8. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 9. TAC, TOS, OSI i FRAP w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 10. AGE, AOPP, MDA w grupie 2 przy przyjęciu i 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 11. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w grupie 2 przy przyjęciu i 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 12. TAC, TOS, OSI i FRAP w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2) oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 13. AGE, AOPP, MDA w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2) oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 14. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2) oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 15. Porównanie odsetka powikłań pooperacyjnych (klasyfikacja Clavien-Dindo) w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).

Tabela 16. Porównanie stopni ciężkości przetok trzustkowych według International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) w grupie z immunożywieniem (grupa 1) i bez immunożywienia (grupa 2).

SPIS RYCIN

Rycina 1. Częstotliwość występowania raka żołądka w 2020 roku w poszczególnych regionach świata według płci. Źródło GLOBOCAN 2020 (4)

Rycina 2. Struktura zachorowań u mężczyzn (A) i kobiet (B) w Polsce w 2020 roku. Źródło KRN (6)

Rycina 3. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn (A) i kobiet (B) w Polsce w 2020 roku. Źródło KRN (6).

Rycina 4. Tomogram raka trzustki zlokalizowanego w głowie tego narządu. Widoczna poszerzona droga żółciowa. Materiał własny II Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej USK.

Rycina 5. Preparat operacyjny po pankreatoduodenektomii sposobem Whipple'a z powodu gruczolakoraka przewodowego głowy trzustki: A - stan przed rozcięciem preparatu; B - preparat przecięty wzdłuż dwunastnicy i żołądka, widoczna proteza założona do drogi żółciowej poprzez brodawkę Vatera podczas przedoperacyjnego ECPW; C – zbliżenie na przecięty przewód Wirsunga uciśnięty przez guz trzustki; Materiał własny II Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej USK.

Rycina 6. Kryteria wykluczenia chorych zakwalifikowanych do resekcji trzustki.

Rycina 7. Podział grupy badanej pod względem lokalizacji gruczolakoraka przewodowego trzustki oraz rodzaju wykonanego zabiegu operacyjnego.

Rycina 8. Podział grupy badanej z uwzględnieniem interwencji żywieniowej oraz lokalizacji guczolakoraka przewodowego trzustki i rodzaju wykonanego zabiegu operacyjnego.

Rycina 9. TAC w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 10. TOS w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 11. OSI w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 12. FRAP w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 13. AGE w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina. 14. AOPP w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 15. MDA w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 16. IL-1 α w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 17. IL-1 β w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 18. IL-6 w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 19. IL-10 w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 20. TNF- α w grupie 1 przy przyjęciu, po 5 dniach otrzymywania immunomodulującego leczenia żywieniowego i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 21. TAC w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 22. TOS w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 23. OSI w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 24. FRAP w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 25. AGE w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 26. AOPP w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 27. MDA w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 28. IL-1 α w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 29. IL-1 β w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 30. IL-6 w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 31. IL-10 w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 32. TNF- α w grupie 2 przy przyjęciu i w 8 dobie pooperacyjnej oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 33. TAC (A), TOS (B), OSI (C) i FRAP (D) w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1 - Yes) i bez immunożywienia (grupa 2 - No) oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 34. AGE (A), AOPP (B), MDA (C) w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1 - Yes) i bez immunożywienia (grupa 2 - No) oraz w grupie kontrolnej.

Rycina 35. IL1 α (A), IL1 β (B), IL6 (C), IL10 (D) w 8 dobie pooperacyjnej w grupie z immunożywieniem (grupa 1 - Yes) i bez immunożywienia (grupa 2 - No) oraz w grupie kontrolnej.

ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

UNIwersYTET MEDYCZNY
w Białymstoku
KOMISJA BIOETYCZNA
15-089 Białystok, ul. Jana Kilińskiego 1

Białystok, 25.06.2020 r.

Uchwała nr: APK.002.237.2020

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, po zapoznaniu się z projektem badania zgodnie z zasadami GCP/ Guidelines for Good Clinical Practice /- **w y r a ż a z g o d ę** na prowadzenie tematu badawczego: „Stres oksydacyjny podczas okołoperacyjnego leczenia żywieniowego wspomagającego odporność u chorych operowanych na raka trzustki” przez dr hab. Zbigniewa Kamockiego wraz z zespołem badawczym z UMB.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej przy UMB

prof. dr hab. Otylia Kowal-Bielecka

Potwierdzam, że Pan Przemysław Kostvo jest członkiem zespołu badawczego w w.w. projekcie badawczym.

UNIwersYTET MEDYCZNY
w Białymstoku
KOMISJA BIOETYCZNA
15-089 Białystok, ul. Jana Kilińskiego

Katarzyna Piłk