

Wojciech Żurek

***WPLYW PRZETOCZENIA KRWI OBCEJ
I WŁASNEJ NA ODPORNOŚĆ OPEROWANYCH
CHORYCH NA RAKA PŁUCA***

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej

Akademia Medyczna w Gdańsku

Promotor: Prof. dr hab. med. Jan Skokowski

Gdańsk 2007

1. Spis skrótów	4
2. Wstęp	5
2.1. Definicja i epidemiologia raka płuca	5
2.2. Biologia niedrobnokomórkowego raka płuca.....	6
2.2.1. Etapy rozwoju raka płuca	6
2.2.2. Podział histopatologiczny raka płuca	7
2.2.3. Stopniowanie raka płuca	8
2.2.4. Objawy NDRP	10
2.2.5. Drogi szerzenia się NDRP	12
2.2.6. Rola odporności komórkowej w rozwoju raka płuca	12
2.2.7. Leczenie raka płuca	16
2.2.7.1. Chemioterapia	17
2.2.7.2. Radioterapia	17
2.2.7.3. Leczenie chirurgiczne	18
2.3. Przetoczenie krwi – rys historyczny	20
2.3.1. Przetoczenie krwi własnej (autologicznej)	21
2.3.2. Przetoczenie krwi dawców obcych (homologicznej) ..	23
3. Cele i założenia pracy.....	25
4. Materiał i metody	26
4.1. Materiał	26
4.2. Charakterystyka kliniczna badanych grup chorych ..	30
4.2.1. Charakterystyka kliniczna grupy chorych bez przetoczenia krwi	30
4.2.2. Charakterystyka kliniczna grupy chorych z przetoczeniem krwi autologicznej	31
4.2.3. Charakterystyka kliniczna grupy chorych z przetoczeniem krwi homologicznej	33
4.3. Metody laboratoryjne	34
4.3.1. Definicja cytometrii przepływowej	34
4.3.2. Opis badania	35
4.4. Metody statystyczne	36
5. Wyniki	37
5.1. Wyniki wczesne	37

5.2. Wyniki odległe	39
5.2.1. Wyniki leczenia operacyjnego chorych z grupy bez przetoczenia krwi	39
5.2.2. Wyniki leczenia operacyjnego chorych z przetoczeniem krwi autologicznej	40
5.2.3. Wyniki leczenia operacyjnego chorych z przetoczeniem krwi homologicznej	41
6. Analiza wybranych czynników rokowniczych	42
6.1. Analiza wieloczynnikowa wybranych czynników rokowniczych	60
7. Omówienie wyników i dyskusja	61
8. Wnioski	66
Streszczenie	67
10. Piśmiennictwo	70

1. Spis skrótów

CD	Cluster of Differentiation
cm	centymetr
DNA	kwasy deoksynukleinowe
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
EKG	elektrokardiogram
FITC	fluoresceina (barwnik zielony)
g/L	gram na litr
jednostka krwi	500 ml krwi pełnej lub 330 ml koncentratu krwinek czerwonych
kg	kilogram
k.k.cz.	koncentrat krwinek czerwonych
komórka NK	komórka „naturalny zabójca”
Limfocyt Tc	limfocyt T cytotoksyczny
Limfocyt Th	limfocyt T pomocniczy
Limfocyt Treg	limfocyt T regulatorowy
Limfocyt B	limfocyt B
mc.	masa ciała
ME	masa erytrocytarna, koncentrat krwinek czerwonych
MHC	major histocompatibility complex
mln.	milion
ml/kg	mililitr na kilogram
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
n	liczba
np.	na przykład
PE	fikoerytryna (barwnik czerwony)
PS	Performance Status
RNA	kwasy rybonukleinowe
SPSK Nr1	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1
TNM	tumor, nodule, metastasis
tys.	tysiąc
vs	versus
WHO	World Health Organisation

2. Wstęp

2.1. Definicja i epidemiologia raka płuca.

Rak płuca jest obecnie najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym u mężczyzn a drugim co do częstości u kobiet zarówno w Polsce, jak i na świecie [2, 91, 17]. Cechuje się wysokim współczynnikiem zapadalności i śmiertelności. Rak płuca jest przyczyną 1/3 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych w ciągu roku. Palacze tytoniu stanowią ponad 85% chorych na raka płuca. U 15% chorych, wg WHO, przyczyną powstania nowotworu jest ekspozycja na działanie szkodliwych czynników zawodowych lub środowiskowych, takich jak: węglowodory aromatyczne, substancje radioaktywne, pyły azbestu oraz fluorytu, związki metali; nie bez znaczenia są również uwarunkowania genetyczne.

Według danych zawartych w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 1999 roku w Polsce stwierdzono 19230 nowych zachorowań (15 350 mężczyzn i 3880 kobiet) [91]. Współczynnik zachorowalności na raka płuca w Polsce wyniósł w 1999 roku 67/100000 mężczyzn i 12,7/100000 kobiet i wzrósł w ciągu ostatnich 30 lat pięciokrotnie. Podobny trend widoczny jest również w innych wysoko uprzemysłowionych krajach świata, np. w USA rocznie rozpoznaje się około 170 tys. nowych zachorowań i około 157 tys. zgonów spowodowanych rakiem płuca [2].

W Europie, pomimo zakrojonej na szeroką skalę kampanii przeciwnikotynowej, nadal widoczny jest wzrost umieralności z powodu raka płuca, o około 10-15 % co 5 lat. Podobnie w Polsce, odnotowuje się jedno z najwyższych na świecie tempo wzrostu zachorowalności, zwłaszcza wśród mężczyzn. Wzrost ten wynosi około 4 % w skali rocznej, co w ciągu najbliższych 10 lat może spowodować wzrost liczby nowych zachorowań o około 40% w stosunku do obecnego poziomu [91]. Powyższe spostrzeżenia świadczą o skali problemu i tłumaczą zainteresowanie wielu badaczy problemem raka płuca.

Etiopatogeneza raka płuca nie jest dokładnie poznana. Jednym z najważniejszych czynników etiologicznych raka płuca jest palenie tytoniu, zarówno czynne (trzynastokrotnie wyższe ryzyko zachorowania niż u osób niepalących) jak i bierne (trzykrotnie wyższe ryzyko) [2, 22, 26]. Dym tytoniowy oraz substancje smoliste

powstałe w wyniku spalania tytoniu zawierają około 3500 znanych substancji chemicznych, spośród których co najmniej 40 to karcynogeny – wykazano to w wielu badaniach doświadczalnych i epidemiologicznych [22,26].

2.2. *Biologia niedrobnokomórkowego raka płuca*

2.2.1. *Etapy rozwoju raka płuca*

Spośród wielu hipotez dotyczących powstania raka płuca na uwagę zasługuje koncepcja Mabry'ego i wsp. [51]. Hipoteza ta zakłada, że wszystkie typy histologiczne raka płuca powstają ze wspólnej, zmienionej patologicznie, komórki macierzystej. Na poparcie tej hipotezy autorzy przytaczają doniesienia kliniczne dotyczące budowy histologicznej drobnokomórkowego raka płuca, w którym dość często stwierdza się mieszane utkanie, zarówno drobnokomórkowe jak i niedrobnokomórkowe.

Dzięki współczesnym metodom diagnostyki cytologicznej ustalono cztery stadia rozwoju raka płuca:

- ***inicjacja*** – ekspozycja na czynnik rakotwórczy powoduje powstanie nieodwracalnych zmian w materiale genetycznym komórki,
- ***promocja*** – podział zmienionej komórki powoduje ujawnienie się przy współdziałaniu czynników ułatwiających, cech somatycznych (ekspresja fenotypowa genomu),
- ***konwersja*** – ujawniają się cechy inwazyjności,
- ***progresja*** – niepohamowane mnożenie się komórek nowotworowych i tworzenie przerzutów.

Obecnie dostępne metody diagnostyczne umożliwiają rozpoznanie raka płuca jedynie na etapie konwersji i progresji.

2.2.2. Podział histopatologiczny raka płuca

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), wyróżnia się 8 grup złośliwych guzów nabłonkowych płuca:

- 1.** Rak płaskonabłonkowy (carcinoma planoepitheliale)
 - a. rak wrzecionokomórkowy (carcinoma fusocellulare)
- 2.** Rak drobnokomórkowy (carcinoma microcellulare)
 - a. rak owsianokomórkowy (carcinoma avenocellulare)
 - b. rak pośrednokomórkowy (carcinoma intermediocellulare)
 - c. rak mieszany owsianokomórkowy (carcinoma avenocellulare mixtum)
- 3.** Rak gruczołowy (adenocarcinoma)
 - a. rak zrazikowy (carcinoma acinare)
 - b. rak brodawczakowaty (carcinoma papilare)
 - c. rak oskrzelikowo-pęcherzykowy (carcinoma bronchoalveolare)
 - d. rak lity wytwarzający śluz (carcinoma solidum muciparum)
- 4.** Rak wielkokomórkowy (carcinoma macrocellulare)
 - a. olbrzymiokomórkowy (carcinoma gigantocellulare)
 - b. jasnokomórkowy (carcinoma claro-cellulare)
- 5.** Rak mieszany (carcinoma adenoplanoepitheliale)
- 6.** Rakowiak (carcinoid)
- 7.** Raki gruczołów oskrzelowych
 - a. carcinoma cysticum adenoides
 - b. carcinoma mucoepidermalis
 - c. inne
- 8.** Inne

W potocznym rozumieniu określenie rak płuca odnosi się do guzów o wysokim stopniu złośliwości [69, 90].

Wśród raków płuca o wysokim stopniu złośliwości rozróżnia się 5 głównych typów histologicznych: rak płaskonabłonkowy (40-50%), rak gruczołowy (20%), rak wielkokomórkowy (10-20%), rak mieszany (1-2%) oraz rak drobnokomórkowy

(20-25%) [38]. Cztery pierwsze typy określane są wspólnym mianem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – taki podział związany jest z odmienną biologią nowotworu i różnicami w sposobie leczenia – ma to istotne znaczenie kliniczne.

2.2.3. Stopniowanie raka płuca

W 1946 roku Denoix zaprezentował opracowany przez siebie system określania stopnia zaawansowania nowotworu w oparciu o 3 cechy: wielkość i lokalizacja guza pierwotnego (T), zajęcie węzłów chłonnych (N) oraz występowanie przerzutów odległych (M). W intencji autora, ujednolicony system określania stopnia zaawansowania nowotworu przy pomocy klasyfikacji TNM miał ułatwić podejmowanie decyzji terapeutycznych oraz stworzyć jednolity system wymiany informacji pomiędzy różnymi ośrodkami badawczymi [3, 58, 59, 60, 69].

W 1987 roku wprowadzono zmodyfikowaną wersję klasyfikacji TNM raka płuca, opracowaną w oparciu o klasyfikację American Joint Committee on Cancer (AJCC) oraz Union International Contre Cancer (UICC). Obecnie obowiązujący system klasyfikacji TNM raka płuca został ponownie zmodyfikowany i zaakceptowany przez AJCC oraz UICC w 1997 roku [47,59, 86].

Dla celów praktycznych opracowano 5 kategorii klasyfikacji zaawansowania raka płuca opartych na systemie TNM, w zależności od etapu diagnostyki i leczenia [61, 62]:

1. **cTNM** klasyfikacja kliniczna określana w oparciu o dane zgromadzone przed leczeniem operacyjnym,
2. **sTNM** klasyfikacja śródoperacyjna ustalana przez chirurga w trakcie zabiegu operacyjnego,
3. **pTNM** klasyfikacja patologiczna, określona na podstawie oceny mikroskopowej materiału uzyskanego podczas zabiegu operacyjnego,
4. **rTNM** klasyfikacja po leczeniu, ustalana jest po każdym leczeniu przeciwnowotworowym w celu podjęcia decyzji co do dalszego leczenia lub określa ostateczny wynik leczenia,
5. **aTNM** klasyfikacja sekcyjna ustalana jest na podstawie wyników sekcji zwłok.

Konsekwencją opracowania klasyfikacji TNM było wyodrębnienie, z grup o podobnym rokowaniu, 5 stopni zaawansowania raka warunkujących postępowanie terapeutyczne:

Tabela 1. Stopnie zaawansowania klinicznego NDRP w oparciu o klasyfikację TNM[86]

<i>Stopień zaawansowania</i>	<i>Klasyfikacja TNM</i>
Stopień 0	carcinoma in situ
Stopień 1A	T1 N0 M0
Stopień 1B	T2 N0 M0
Stopień 2A	T1N1M0
Stopień 2B	T2 N1 M0, T3 N0 M0
Stopień 3A	T3 N1 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N2 M0
Stopień 3B	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0, T1 N3 M0, T2 N3 M0, T3 N3 M0, T4 N3 M0
Stopień 4	każde T, każde N, M1

Powyższa klasyfikacja dotyczy oceny stopnia zaawansowania NDRP. Rak drobnokomórkowy jak wcześniej wspomniano, cechuje się odmienną od pozostałych postaci raka płuca dynamiką rozwoju. Cechuje go szybki wzrost oraz wczesne tworzenie przerzutów odległych - w momencie ujawnienia się klinicznego ogniska pierwotnego u 70-80% chorych stwierdza się cechy uogólnienia procesu nowotworowego [64]. Dlatego chorzy z DRP zazwyczaj nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego. Również system TNM nie znajduje tutaj praktycznego zastosowania.

Dla celów klinicznych, w określeniu stopnia zaawansowania raka drobnokomórkowego, przyjęto uproszczony, dwustopniowy system klasyfikacji

1. choroba ograniczona – LD, *limited disease*: zmiany nie przekraczające połowy klatki piersiowej z ewentualnym wysiękiem w jamie opłucnej i zajęciem węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia oraz nadobojczykowych po tej samej stronie.
2. choroba uogólniona – ED, *extensive disease*: wszystkie zmiany nie mieszczące się w definicji choroby ograniczonej.

2.2.4. Objawy raka płuca

Wyniki odległe leczenia raka płuca są nadal niezadowalające. Najlepszym wskaźnikiem wczesnego rozpoznania raka płuca jest odsetek chorych leczonych chirurgicznie – w Polsce wynosił on około 15,4% w 1996 r. i odpowiednio 17,2% w 2003 r. [55, 67].

W porównaniu z innymi krajami jest to wynik nadal niezadowalający, wynikający z dużego opóźnienia diagnostycznego w rozpoznaniu choroby, której pierwsze objawy są często bagatelizowane przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Dodatkowym czynnikiem, negatywnie wpływającym na proces diagnostyczny jest niska świadomość społeczna zagrożenia tą chorobą pomimo prowadzonej w mediach akcji edukacyjnej. Nie bez znaczenia jest również fakt, że rak płuca objawowy klinicznie cechuje się większą dynamiką rozwoju niż jego postać utajona, co wobec dużego opóźnienia diagnostycznego ogranicza rolę chirurga w jego leczeniu.

Objawy raka płuca zależą od etapu jego rozwoju i związane są z:

- a. miejscowym rozrostem guza,
- b. przerzutami w obrębie klatki piersiowej lub/i poza nią,
- c. zespołami paranowotworowymi,
- d. objawami ogólnymi.

Dolegliwości zgłaszane przez chorych najczęściej są sumą różnych objawów

Tabela 2. Objawy raka płuca [1]

<i>Objaw</i>	<i>Częstość występowania (%)</i>
Kaszel	45 – 75
Utrata masy ciała	45 - 70
Duszność	40 – 60
Ból w klatce piersiowej	30 – 45
Krwioplucie	25 – 35
Bóle o innym umiejscowieniu	25
Osteoartropatia przerostowa	21.5
Chrypka	5 – 18
Zaburzenia połykania	2

Tabela 3. Umiejscowienie przerzutów u chorych na raka płuca [1]

<i>Lokalizacja</i>	<i>Częstość występowania (%)</i>
<i>W obrębie klatki piersiowej</i>	
Oplucna	10 – 25
Serce	20 - 30
<i>Poza klatką piersiową</i>	
Wątroba	15 – 45
Mózg	20 – 45
Kości	25 – 30
Szpik	17 – 23
Węzły chłonne	15 – 60
Nadnercza	20

2.2.5. Drogi szerzenia się NDRP

Zgodnie ze współczesnymi poglądami rak płuca szerzy się na drodze:

- a. naciekania przez ciągłość,
- b. przerzutów drogą limfatyczną
- c. przerzutów drogą krwionośną
- d. przerzutów drogami oddechowymi.

NDRP rozprzestrzenia się w organizmie chorego głównie poprzez układ limfatyczny oraz poprzez bezpośrednie naciekanie, droga krwionośna ma większe znaczenie w szerzeniu się drobnokomórkowego raka płuca.

W 1978 r. Naruke [63] opublikował opracowaną przez siebie mapę węzłów chłonnych płuc i śródpiersia, która po zmodyfikowaniu przez Mountain i Dresler została uznana w 1997 r. za punkt wyjścia do obowiązującego obecnie, zgodnego z klasyfikacją TNM, sposobu określania stopnia zaawansowania nowotworu oraz określania planu terapeutycznego [59, 60, 61].

2.2.6. Rola odporności komórkowej w rozwoju raka płuca

Odpowiedź immunologiczna to reakcja organizmu na kontakt z antygenem. Tradycyjnie wyróżnia się odpowiedź typu humoralnego oraz odpowiedź typu komórkowego. W odpowiedzi typu humoralnego główną rolę odgrywają przeciwciała produkowane i uwalniane do środowiska wewnętrznego przez limfocyty B oraz różnicujące się z limfocytów B plazmocyty.

W odpowiedzi typu komórkowego w miejscu wniknięcia antygeny do organizmu gromadzą się limfocyty T oraz makrofagi i granulocyty. W odpowiedzi tej główna rola przypada limfocytom T zdolnym zarówno do uwalniania cytokin, jak i bezpośrednio do zniszczenia komórek docelowych.

Reakcja organizmu na obecność komórek nowotworowych jest procesem złożonym, w którym swój udział mają zarówno komórki odporności humoralnej jak i komórkowej,

z istotną przewagą tej ostatniej [70, 74]. Z pewnym uproszczeniem można założyć, że głównym typem odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym jest odpowiedź typu komórkowego oparta na subpopulacjach limfocytów T oraz na komórkach NK.

Na podstawie występowania specyficznych antygenów na powierzchni limfocytów, wyróżnia się ich subpopulacje mające określone zadania w mechanizmach obronnych organizmu.

Tabela 4. Niektóre specyficzne antygeny powierzchniowe limfocytów człowieka

<i>Rodzaj komórki</i>	<i>Specyficzny antygen</i>
Wszystkie limfocyty T	CD3, CD2
Limfocyty Th	CD4
Limfocyty Tc i T Reg	CD8, CD4
Wszystkie limfocyty B	CD19, CD20
Komórki NK	CD16, CD56

Prawidłowy stosunek liczby limfocytów Th do liczby limfocytów Tc we krwi ludzi zdrowych wynosi średnio ok. 1,3 [29]. Stosunek ten odzwierciedla prawidłową funkcję układu odpornościowego typu komórkowego jakkolwiek może wahać się w dość szerokim przedziale wartości (0,5 – 7). Badając układ odporności komórkowej należy raczej zwrócić uwagę na to czy stosunek ten wzrasta lub maleje w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 5. Rodzaj i rola komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej

<i>Rodzaj komórki</i>	<i>Rola w odpowiedzi immunologicznej</i>
Limfocyty B	rozpoznanie antygeny, wytwarzanie przeciwciał
Plazmocyty	wytwarzanie przeciwciał
Limfocyty Th	wspomaganie odpowiedzi immunologicznej, wydzielanie cytokin
Limfocyty T Reg	hamowanie odpowiedzi immunologicznej, wydzielanie cytokin
Limfocyty Tc	niszczenie komórek docelowych
Komórki K	niszczenie komórek zależne od przeciwciał
Komórki NK	spontaniczne niszczenie komórek nowotworowych i zainfekowanych wirusami
Komórki dendrytyczne	przedstawianie antygeny limfocytom Th
Monocyty, makrofagi	fagocytoza i niszczenie mikroorganizmów oraz innych obcych komórek, wydzielanie cytokin
Neutrofile	fagocytoza i niszczenie mikroorganizmów
Komórki tuczne	udział w reakcjach anafilaktycznych
Eozynofile	fagocytoza i niszczenie niektórych pasożytów z użyciem przeciwciał
Megakariocyty	wytwarzanie trombocytów uczestniczących w krzepnięciu krwi i reakcjach zapalnych
Erytrocyty	wiązanie kompleksów immunologicznych poprzez receptor dla dopełniacza

Powstanie nowotworu jest procesem wieloetapowym. Czynniki rakotwórcze oddziałujące na organizm, bezpośrednio nie powodują rozwoju nowotworu, ale indukują powstanie wewnątrzustrojowych czynników pośrednich, które mogą wywoływać mutacje punktowe lub chromosomalne, co z kolei może prowadzić do transformacji nowotworowej i w efekcie do powstania nowotworu [36]. Obronne

mechanizmy immunologiczne przejawiają swoją aktywność dopiero z chwilą powstania komórek nowotworowych a więc na etapie późnym. Rozwijający się nowotwór może wywoływać aktywność immunologiczną przeciw własnym komórkom. Reaktywność ta może polegać na wytwarzaniu przeciwciał przeciw komórkom nowotworowym lub na stymulacji limfocytów do odpowiedzi immunologicznej, np. cytotoksyczności przeciw komórkom nowotworowym. Większość nowotworów występujących u człowieka nie posiada swoistych antygenów nowotworowych. Do wyjątków należą występujące w niektórych nowotworach antygeny kodowane przez zmutowane onkogeny, między innymi onkogen Ras. U pacjentów, których nowotwory wykazują mutacje onkogenu Ras (20% wszystkich nowotworów), stwierdzono obecność zarówno przeciwciał, jak i limfocytów T (w tym limfocytów T_c) rozpoznających zmutowane białko Ras. Antygeny nowotworowe rozpoznawane są albo przez limfocyty T, albo przez przeciwciała, a rzadziej zarówno przez limfocyty T, jak i przez przeciwciała, np. antygeny: CEA, MAGE, Y-ESO-1a, gp100, MART-1. Wśród poznanych dotychczas antygenów nowotworowych rozpoznawanych przez limfocyty T przeważają antygeny prezentowane przez cząsteczki MHC klasy I limfocytom T CD8⁺, ale również antygeny prezentowane przez cząsteczki MHC klasy II limfocytom T CD4⁺. Przykładem antygeny wykrywanego zarówno przez limfocyty T, jak i przeciwciała jest antygen karcyno-embrionalny (CEA).

Jednocześnie stwierdzono, że choć ekspresja cząsteczek MHC na komórkach nowotworowych jest konieczna do rozpoznania ich przez limfocyty T, to z drugiej strony, brak tych cząsteczek uwrażliwia komórki nowotworowe na cytotoksyczne oddziaływanie komórek NK. Limfocyty T_c i komórki NK stanowią tym samym jak gdyby dwa uzupełniające się elementy obrony przeciwnowotworowej organizmu.

Tabela 6. Najważniejsze przeciwnowotworowe mechanizmy immunologiczne

<i>Rodzaj przeciwnowotworowej reakcji immunologicznej</i>
1. Aktywność komórek NK
2. Cytotoksyczność limfocytów T _c
3. Aktywność cytokin wydzielanych przez limfocyty T
4. Cytotoksyczność pobudzonych makrofagów i neutrofilów
5. Aktywność cytokin wydzielanych przez makrofagi

6. Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
7. Cytotoksyczność przeciwciał zależna od dopełniacza

Również istotnym elementem komórkowej odpowiedzi przeciwnowotworowej są swoiste limfocyty Th mające zdolność rozpoznania TAA (antygen związany z nowotworem) prezentowanych im w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy II. Aktywowane limfocyty Th wydzielają cytokiny, które wspomagają lub aktywują kolejne komórki układu odpornościowego, albo bezpośrednio niszczą komórki nowotworowe.

Tabela 7. Rola limfocytów Th [29]

<i>Mechanizm działania limfocytów Th</i>
1. Wspomagają wytwarzanie swoistych przeciwciał przez limfocyty B (IL-4, IL-5, IL-6)
2. Stymulują makrofagi do zniszczenia komórek nowotworowych (IFN- gamma)
3. Aktywują komórki NK (IL-2)
4. Wspomagają różnicowanie i aktywację limfocytów Tc (IL-2)
5. Niszczą bezpośrednio komórki nowotworowe lub hamują ich proliferację (TNF i limfotoksyny)

2.2.7. Leczenie raka płuca

Wyniki leczenia raka płuca wciąż są niezadowalające. W Polsce rocznie umiera z tego powodu około 20 tys. osób. Odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku raka niedrobnokomórkowego wynosi ok. 8%, a w przypadku raka drobnokomórkowego ok. 2% [38, 40]. U chorych z rozpoznaniem NDRP, leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia. W przypadku raka drobnokomórkowego wczesne uogólnienie choroby oraz względnie wysoka chemiowrażliwość decyduje o stosowaniu leczenia systemowego.

2.2.7.1. Chemioterapia

Chemioterapia jest metodą leczenia systemowego nowotworów [34]. Ma zastosowanie jako leczenie monoterapeutyczne. Może mieć również zastosowanie w skojarzeniu z radioterapią [16] lub leczeniem chirurgicznym [39, 44, 50, 76, 77] u chorych w niższym stopniu zaawansowania choroby. Jest podstawową metodą leczenia raka drobnokomórkowego płuca. Jej zastosowanie w leczeniu raku niedrobnokomórkowego jest ograniczone i stosowane głównie w stadium uogólnienia choroby. Obecnie stosowane cytostatyki nowej generacji, takie jak: winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, irynotekan i tirapazamina, wprowadzone pod koniec lat 90-tych dają sięgającą 40% odpowiedź na leczenie. Stosowanie tej generacji cytostatyków daje nadzieję na poprawę wyników leczenia [44].

2.2.7.2. Radioterapia

Radioterapia chorych na raka płuca jest jedną z metod leczenia miejscowego. Jako monoterapia stosowana jest u chorych, których z powodu zaawansowania miejscowego nowotworu lub z przyczyn ogólnomedycznych nie można poddać leczeniu operacyjnemu, np.: podeszły wiek, zły stan ogólny lub brak zgody na zbieg operacyjny. Jako metoda leczenia skojarzonego stosowana jest u chorych, u których ocena przedoperacyjna lub śródoperacyjna wyklucza możliwość wykonania doszczętnego zabiegu operacyjnego. Radioterapia wykorzystywana jest również, z dobrym rezultatem, jako metoda leczenia paliatywnego, głównie w leczeniu bólu, wywołanego naciekiem guza pierwotnego lub przerzutów oraz w celu udrożnienia nowotworowego zwężenia dróg oddechowych.

W przypadku guza szczytu płuca (*guz Pancoast'a*) radioterapia jest stosowana jako leczenie neoadjuwantowe, umożliwiając radykalne leczenie operacyjne lub zmniejszenie rozległości zabiegu operacyjnego.

Radioterapia pooperacyjna ma ustaloną pozycję w leczeniu chorych z przerzutami do węzłów chłonnych wnęki płuca i śródpiersia (cecha N1, N2) oraz u chorych, u których nie uzyskano miejscowej doszczętności zabiegu, bądź naciekanie sąsiadujących struktur uniemożliwiło przeprowadzenie radykalnego zbiegu. W pierwszym przypadku

radioterapia zwiększa odsetek wyleczeń miejscowych, lecz nie ma wpływu na przedłużenie czasu przeżycia.

2.2.7.3. Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne NDRP jest zarezerwowane dla chorych w I i II stopniu zaawansowania choroby [68] oraz w wybranych przypadkach w stadium IIIA [43]. W przypadku DRP zabiegi chirurgiczne wykonuje się wyjątkowo, zazwyczaj w procesie diagnostycznym, jako leczenie planowe może być zastosowane w szczególnych przypadkach [46].

Odsetek powikłań pooperacyjnych zależy od przyjętych kryteriów i kształtuje się na poziomie od 10% dla chorych w stopniu I i II do ok. 40% dla chorych w wyższych stadiach zaawansowania klinicznego [81]. Śmiertelność pooperacyjna wynosi 3 - 6% po wycięciu płuca oraz 2-4% po resekcji płata płuca [27, 28, 62].

Tabela 8. Kanony leczenia operacyjnego raka płuca [28]

1. Guz wraz z drenującymi go węzłami chłonnymi powinien być usunięty w całości
2. Należy unikać przecinania guza podczas zabiegu
3. Naciezione struktury powinny być usunięte wraz z guzem w jednym bloku
4. Usunięte lub pobrane do badania (<i>sampling</i>) węzły chłonne śródpiersia muszą reprezentować wszystkie grupy węzłowe.
5. Linia odcięcia oskrzela musi być oceniona badaniem mikroskopowym. W przypadku stwierdzenia komórek nowotworowych zabieg powinien być poszerzony o dalszą resekcję płuca.

Zabieg operacyjny powinien być przeprowadzony w obrębie jednostki anatomicznej, czyli usunięty powinien być segment, płat lub całe płuco. Zakres planowanej operacji zależy od wielkości oraz lokalizacji guza oraz stanu okolicznych węzłów chłonnych.

Standardowym rodzajem dostępu operacyjnego w chirurgii klatki piersiowej jest torakotomia tylno-boczna wykonana w IV-VI przestrzeni międzyżebrowej. Po otwarciu jamy opłucnej, uwalnia się całe płuco, przecinając zrosty opłucnowe. Pierwsze trudności mogą wystąpić już na tym etapie operacji. W razie obecności litych zrostów opłucnowych lub naciekania opłucnej ściennej przez nowotwór konieczne może być oddzielenie płuca od ściany klatki piersiowej w płaszczyźnie zewnątrzopłucnowej. Warstwa ta nie zawiera wprawdzie większych naczyń krwionośnych, jednak krwawienie z licznych drobnych naczyń wymaga dokładnego zaopatrzenia, ponieważ pozostawienie wielu niewielkich punktów krwawienia, może doprowadzić w okresie pooperacyjnym do krwawienia, którego opanowanie niejednokrotnie wiąże się z retorakotomią.

Wykonanie resekcji mięszu płucnego wymaga zaopatrzenia naczyń tętnicznych i żylnych, oskrzela oraz ewentualnie mięszu płucnego. Preparowanie tętnicy płucnej lub jej gałęzi musi być wykonane delikatnie i precyzyjnie, ponieważ ściana tętnicy płucnej jest cienka i krucha, łatwo ulega uszkodzeniu. Ciśnienie tętnicze w krążeniu płucnym jest niskie ale przepływ krwi jest bardzo duży, dlatego w razie rozdarcia ściany tętnicy płucnej dochodzi do masywnego krwotoku trudnego do opanowania. Szczególnie łatwo może dojść do uszkodzenia tętnicy płucnej podczas preparowania zmienionych pogruźliczo lub nacieczonych przez nowotwór, okołoskrzelowych węzłów chłonnych. Nieco łatwiejsze jest zaopatrzenie żył płucnych, których ściana jest bardziej elastyczna niż tętnicza. Tutaj poważnym problemem jest zsuwanie się podwiązek je zaopatrujących co może być przyczyną wystąpienia we wczesnym okresie pooperacyjnym nagłego, wtórnego krwotoku, często ze skutkiem śmiertelnym.

Naciekanie przez nowotwór ściany klatki piersiowej, przepony lub śródpiersia może zmuszać do rozszerzenia zabiegu o wycięcie fragmentu ściany klatki piersiowej, przepony, odcinków dużych naczyń (żyła próżna górna, dolna) czy struktur śródpiersia (ściana przetyku, trzon kręgosłupa). Tego typu zabiegi nazywane są resekcjami rozszerzonymi [28, 69]. Obarczone są wyższym ryzykiem powikłań śród- i pooperacyjnych, w tym krwawienia wymagającego przetoczenia krwi.

W okresie pooperacyjnym istotna jest kontrola drenażu opłucnowego. Stwierdzenie obfitego drenażu, ponad 200 ml na godzinę, zmusza do rozważenia konieczności reoperacji co pozwala uniknąć dalszej utraty krwi przez chorego.

2.3. Przetoczenie krwi – rys historyczny

W 1616 roku Wiliam Harvey opublikował wyniki prowadzonych przez siebie badań nad budową układu krwionośnego i mechanizmami rządzącymi krążeniem krwi w organizmie człowieka. Publikacja ta stała się punktem zwrotnym w rozwoju transfuzjologii opartej na naukowych podstawach. Zainspirowała wielu ówczesnych lekarzy do podejmowania prób przetoczenia krwi zwierzęcej ludziom co najczęściej kończyło się śmiercią biorców. Wynikało to z ogólnego braku wiedzy na temat reakcji immunologicznych a w szczególności związanych z grupami głównymi krwi ludzkiej. Niepowodzenia te zniechęciły do przetaczania krwi przez następne dwa stulecia. Dopiero odkrycie przez Landsteinerja w 1901 roku trzech głównych grup krwi ludzkiej, uzupełnione o określenie czwartej grupy krwi przez Decastellego i wsp., dało podwaliny pod krwiolecznictwo we współczesnym rozumieniu tego pojęcia [41].

Ogrom ofiar w czasie I i II wojny światowej stał się impulsem do rozwoju nowych technik chirurgicznych, a to z kolei spowodowało intensywny rozwój transfuzjologii oraz opracowanie podstaw funkcjonowania banków krwi i zasad krwiodawstwa.

Okres powojenny z dynamicznym rozwojem nauk medycznych, to również rozwój transfuzjologii w obecnym jej kształcie - udoskonalono metody badania zgodności antygenowej krwi biorcy i dawcy, poznano mechanizmy rządzące odczynami poprzetoczeniowymi oraz opracowano bezpieczne metody przechowywania i przetaczania krwi oraz preparatów krwiopochodnych. Gromadzone doświadczenia związane z ryzykiem i powikłaniami występującymi w czasie przetoczenia krwi dawców obcych (homologicznej) stały się impulsem do opracowania i wdrożenia alternatywnych metod krwiolecznictwa – przetoczenia krwi autologicznej (krwi własnej pobranej w okresie przedoperacyjnym) a w późniejszym okresie przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych zamiast krwi pełnej.

W Polsce rocznie wykonuje się ok. 1,8 mln. przetoczeń krwi. Decyzja o przetoczeniu krwi uzależniona jest od stanu klinicznego biorcy, z uwzględnieniem możliwych korzyści i powikłań, a także możliwości zastosowania innego postępowania. Mimo, że

obecnie przetoczenie krwi jest zabiegiem względnie bezpiecznym, to powszechna świadomość ewentualnych powikłań związanych z tą procedurą oraz obawa przed przeniesieniem chorób zakaźnych nakłada obowiązek poinformowania biorcy o ryzyku związanym z tą procedurą oraz uzyskania jego zgody na przetoczenie krwi.

W Polsce pobieranie, przechowywanie oraz przewożenie krwi regulowane jest przez odrębne przepisy opublikowane w Dzienniku Ustaw Nr 106 z 1998 roku [18] opracowane w oparciu o Dyrektywę Europejską dotyczącą pobierania, przechowywania i przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych [19].

2.3.1. Przetoczenie krwi własnej (autologicznej)

Transfuzja autologiczna to przetoczenie krwi, której biorcą jest jednocześnie jej dawca [87]. Z niewielkim uproszczeniem można przyjąć, że krew autologiczna w przeciwieństwie do krwi pochodzącej od dawców obcych nie powoduje wytwarzania przeciwciał przeciw krwinkom czerwonym, krwinkom białym, krwinkom płytkowym i białkom osocza. Zapobiega przeniesieniu takich chorób, jak różnego typu wirusowe zapalenia wątroby lub HIV. Autotransfuzja stanowi zabezpieczenie krwi dla chorych z „rzadką” grupą krwi lub dla chorych odmawiających, z różnych względów, przyjęcia krwi dawców obcych.

Wyróżnia się trzy rodzaje autotransfuzji:

1. **przedoperacyjna** – krew chorego pobierana jest przed planowaną operacją i przechowywana w banku krwi do czasu operacji,
2. **przedoperacyjna hemodilucja** – krew pobierana jest bezpośrednio przed rozpoczęciem operacji, przechowywana jest przez krótki okres czasu (blok operacyjny) a po zakończeniu operacji podlega reinfuzji,
3. **pooperacyjna** – krew odzyskiwana jest z rany pooperacyjnej przy pomocy specjalnych zestawów działających w systemie zamkniętym a następnie przetaczana choremu.

Decyzję o wykonaniu przedoperacyjnego, autologicznego pobrania krwi należy podejmować, gdy planowany zabieg operacyjny obarczony jest wysokim ryzykiem konieczności przetaczania krwi. Wybór chorych, jak również ocena, czy ich stan

pozwała na pobranie krwi, zależy od lekarza planującego sposób leczenia w porozumieniu z lekarzem - transfuzjologiem. Lekarz ten musi omówić z chorym właściwości transfuzji auto- i homologicznej oraz uzyskać pisemną zgodę chorego na tego rodzaju procedurę.

Osoby zakwalifikowane do przedoperacyjnego pobrania krwi własnej nie muszą spełniać wszystkich kryteriów wymaganych od ogółu krwiodawców. Wskazania i przeciwwskazania ustala lekarz prowadzący. Decyzję, czy stan chorego pozwala na pobranie wymaganej objętości krwi, podejmuje lekarz nadzorujący zabieg. W przypadku donacji autologicznej nie obowiązują normy wieku. Czynnikiem decydującym jest dokładna ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta. W przypadku osób starszych należy zwrócić szczególną uwagę na stan układu sercowo- naczyniowego i krążenia mózgowego. Bezwzględny przeciwwskazaniem do autotransfuzji są: niestabilna choroba wieńcowa, zwężenie aorty dużego stopnia, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przebyty w ostatnim okresie zawał serca, niewydolność krążenia mózgowego, padaczka oraz guz mózgu.

Osoby, u których stwierdzono obecność markerów zakażeń wirusowych (HBV, HCV, HIV) nie powinny być kwalifikowane do zabiegu autotransfuzji. Czynne zakażenie bakteryjne, ze względu na możliwość bakteriemii i namnażania się bakterii w czasie przechowywania krwi, również stanowi przeciwwskazanie do zabiegu.

Pobieranie krwi do celów autotransfuzji może odbywać się co 3-7 dni, z uwzględnieniem zalecanych stężeń hemoglobiny. Ostatnie pobranie należy przeprowadzić nie krócej niż 72 godziny przed zabiegiem operacyjnym. Do zabiegu autotransfuzji nie powinny być kwalifikowane osoby ze stężeniem hemoglobiny poniżej 11g%. Objętość pobranej jednorazowo krwi nie powinna przekraczać 450 ml., jest uzależniona od masy ciała pacjenta. U osób ważących mniej niż 50 kg objętość krwi pobranej w celu autotransfuzji nie powinna przekroczyć 12% (ok. 8 ml/kg mc.) objętości krwi krążącej.

Autologiczne preparaty krwiopochodne należy pobierać z zachowaniem takich samych procedur, jakie obowiązują w przypadku pobierania preparatów homologicznych. Zalecenia, co do sposobu i okresu przechowywania są również takie same jak dla preparatów homologicznych. Krew autologiczną należy przechowywać w specjalnie do

tego celu wyodrębnionych miejscach tak, aby nie była przechowywana razem z krwią homologiczną.

Niewykorzystana krew autologiczna nie może być użyta do przetoczenia innemu biorcy ani do fabrycznego frakcjonowania; należy ją zniszczyć, w sposób określony odpowiednimi przepisami jak dla krwi homologicznej [18].

2.3.2. Przetoczenie krwi dawców obcych (homologicznej)

Pobieranie krwi od dawców obcych reguluje ustawa z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. Nr 106, poz. 681, z 1998 r. Nr 117, poz. 756, z 2001 r. Nr 126, poz. 1382 oraz z 2003 r. Nr 223, poz. 2215) [18] oraz Dyrektywa 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej ustanawiająca normy jakości pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi [19]

Te dwa dokumenty szczegółowo określają wymagania zdrowotne, jakie powinien spełniać kandydat na dawcę krwi i dawca krwi, wykaz badań lekarskich i pomocniczych badań diagnostycznych, jakim powinien być poddany kandydat na dawcę krwi i dawca krwi oraz przeciwwskazania do pobierania krwi, dopuszczalną ilość oddawanej krwi i częstotliwość jej oddawania. Powyższe dokumenty szczegółowo określają również sposób przechowywania i dystrybucji krwi i preparatów krwiopochodnych.

Jednym z głównych wskazań do przetoczenia krwi w chirurgii jest obfity krwotok i konieczność przywrócenia odpowiedniej objętości krwi po jej masywnej utracie [75]. W powyższej sytuacji najważniejsze jest przywrócenie prawidłowej objętości krwi krążącej a nie utrzymanie prawidłowego poziomu krwinek czerwonych. Przywrócenie prawidłowej objętości krwi krążącej można uzyskać poprzez przetaczanie drogą dożylną płynów krwiozastępczych, np. roztworu krystaloidów. Na podstawie wielu analiz stwierdzono, że utrata do 20 % objętości krwi dorosłego człowieka (około 1 litra) nie wywołuje istotnych objawów klinicznych pod warunkiem przetoczenia odpowiedniej ilości płynów krwiozastępczych. U pacjentów po masywnym krwotoku poziom hemoglobiny oraz hematokryt nie odzwierciedlają stanu rzeczywistego do 72 godzin od wydarzenia. Ocena kliniczna układu krążenia (pomiar tętna, ciśnienia krwi),

liczba oddechów, wydzielanie moczu oraz stan świadomości chorego są istotnymi wskaźnikami rzeczywistej utraty krwi.

Tabela 9 . *Kliniczne objawy utraty krwi*

<i>ml</i>	<i>% utraty krwi</i>	<i>Objawy kliniczne</i>
500	10	brak, ew. zaburzenia naczyniowo - wegetatywne
1000	20	w spoczynku brak, tachykardia wysiłkowa, zaburzenia naczyniowo – wegetatywne
1500	30	zapadnięte żyły szyjne w pozycji leżącej, spadek ciśnienia przy pionizacji
2000	40	centralne ciśnienie żyłne, rzut serca, ciśnienie skurczowe poniżej normy w pozycji leżącej i spoczynku, tachykardia, duszność, zimna skóra
2500	50	objawy wstrząsu: tachykardia, hipotonia, oliguria, zaburzenia świadomości , śpiączka

Decyzja o przetoczeniu krwi w czasie lub po zabiegu chirurgicznym zależy od stanu ogólnego pacjenta oraz od przebiegu operacji [73]. Transfuzja rzadko jest konieczna jeżeli poziom hemoglobiny jest wyższy niż 100 g/L ale zazwyczaj jest konieczna gdy stężenie hemoglobiny jest niższe niż 60 g/L [75].

Obecnie głównym preparatem krwi wykorzystywanym w transfuzjologii jest koncentrat krwinek czerwony (k.k.cz.) z niewielką domieszką krwinek białych. Objętość standardowej jednostki koncentratu krwinek czerwonych wynosi 330 ml, a wartość hematokrytu ok. 0,6 – 0,7. Głównym wskazaniem do przetoczenia krwinek czerwonych jest niedostateczny transport tlenu do tkanek związany z niedokrwistością i w wybranych przypadkach hypowolemia.

3. *Cele i założenia pracy*

W latach 70-tych XX wieku w prasie medycznej pojawiło się wiele doniesień na temat wpływu przetoczenia krwi homologicznej w okresie okołoperacyjnym, na dłuższe przeżycie przeszczepu u chorych - biorców nerek [11, 23, 24, 66, 88]. Zjawisko to tłumaczono immunosupresyjnym wpływem przetoczonej w okresie okołoperacyjnym krwi dawców obcych. Powyższą hipotezę potwierdzono w badaniach doświadczalnych na zwierzętach.

W 1982 roku Burrows i Tartter [9] opublikowali wyniki przeprowadzonych przez siebie badań, w których wykazali istotne pogorszenie wyników wczesnych i odległych u chorych operowanych na raka okrężnicy, którym w okresie okołoperacyjnym przetoczono krew homologiczną. W późniejszej swojej pracy Tartter ponownie stwierdził znamienne obniżenie odsetka przeżyć pięcioletnich (57% vs 77 %) i zwiększenie częstości nawrotu nowotworu (40% vs 22 %) po przetoczeniu preparatów krwi homologicznej. Podobne zjawisko zaobserwowali inni autorzy[10, 24, 25, 30, 52]. Zaobserwował również, że chorym ze wznową nowotworu przetoczono w okresie okołoperacyjnym nie mniej niż dwie jednostki krwi [84]. Podobne doniesienia pojawiły się również w odniesieniu do chorych operowanych na raka płuca [57, 65]. Hagemuller i wsp. [32] w analizie wielowariantowej na dużej liczbie grupie chorych stwierdzili natomiast, że transfuzja krwi nie miała istotnego wpływu jako niezależny czynnik prognostyczny na rokowanie chorych z rakiem jelita grubego. Taką opinię podzielali również inni autorzy [48] w odniesieniu do nowotworów zlokalizowanych poza przewodem pokarmowym. Powyższe rozbieżności skłoniły mnie do przeprowadzenia prospektywnej analizy danych dotyczących ewentualnego wpływu rodzaju przetoczenia krwi na odporność operowanych chorych w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Gdańsku.

Celem pracy jest prospektywna analiza wybranych parametrów odporności komórkowej oraz określenie wpływu rodzaju przetoczenia krwi na wyniki odległe leczenia operowanych chorych na NDRP w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Gdańsku w okresie od 08. 01. 2001 r. do 04. 06. 2002 r.

Cele niniejszej pracy:

- 1. Ocena wpływu rodzaju przetoczenia krwi na odporność komórkową i występowanie powikłań infekcyjnych u operowanych chorych na raka płuca.*
- 2. Ocena wczesnych wyników chirurgicznego leczenia chorych na raka płuca w zależności od rodzaju przetoczenia krwi.*
- 3. Ocena odległych wyników leczenia chirurgicznego chorych na raka płuca z uwzględnieniem rodzaju przetoczenia krwi w zależności od wybranych czynników rokowniczych.*

4. *Material i metoda*

4.1. *Material*

Wstępnie do badania zakwalifikowano 156 chorych. Każdy chory został poinformowany o celu badania oraz o zasadach przetoczenia krwi homologicznej i autologicznej. Warunkiem dalszego uczestnictwa w prowadzonym badaniu było wyrażenie przez chorego zgody. Zakwalifikowani chorzy przed planowanym leczeniem operacyjnym poddani byli badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu oraz badaniom dodatkowym. Do wymaganych przedoperacyjnych badań laboratoryjnych należały: badanie morfologii krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek, OB, grupa krwi, układ krzepnięcia, badania biochemiczne krwi uwzględniające parametry czynności wątroby, nerek oraz jonogram. Wszystkim chorym, przed leczeniem operacyjnym wykonano

badanie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji P-A i bocznej, jak również badanie tomokomputerowe klatki piersiowej. Do innych, obligatoryjnych badań dodatkowych należało badanie elektrokardiograficzne, spirometria płuc, bronchoskopia oraz ocena ultrasonograficzna jamy brzusznej. Stan sprawności chorych (PS) oceniano według skali WHO (PS 0 - 4), wszyscy chorzy byli w dobrym stanie ogólnym (PS 0, 1). Warunkiem zakwalifikowania chorych do badania było przedoperacyjne ustalenie rozpoznania histopatologicznego – rozpoznanie NDRP było jednym z wymaganych kryteriów włączenia do badania. Stwierdzone w badaniu podmiotowym zaburzenia odporności, wcześniej przeprowadzona terapia przeciwnowotworowa, przewlekłe choroby metaboliczne (cukrzyca, dna moczanowa, przewlekłe choroby nerek) oraz przewlekła terapia lekami wpływającymi na układ odpornościowy (sterydy, cytostatyki, leki stymulujące układ odpornościowy) dyskwalifikowały chorego z dalszego uczestnictwa w badaniu.

Przed planowanym leczeniem operacyjnym badanych chorych przydzielono losowo do jednej z trzech podgrup:

- 1. bez przetoczenia krwi w okresie okołoperacyjnym**
- 2. z przetoczeniem krwi autologicznej w okresie okołoperacyjnym**
- 3. z przetoczeniem krwi homologicznej w okresie okołoperacyjnym**

Po leczeniu operacyjnym, z dalszego udziału w badaniu wykluczono część chorych ze względu na niespełnienie założonych przedoperacyjnie wymogów (konieczność przetoczenia krwi chorym z grupy chorych bez transfuzji lub brak wskazań do transfuzji u chorych z grupy z przetoczeniem homologicznym lub autologicznym).

Ostatecznie, po etapie leczenia chirurgicznego, do dalszej obserwacji zakwalifikowano 79 chorych na raka płuca, w tym 15 kobiet i 64 mężczyzn, leczonych operacyjnie od 08.01.2001 do 04.06.2002 r. w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej AM w Gdańsku – kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jan Skokowski.

Obserwację zakończono 31.12.2005 roku. Czas obserwacji wynosił od 0,23 do 60,37 miesięcy. Dane zebrano na podstawie dokumentacji chorych znajdującej się w archiwum Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej oraz Poradni Chirurgii Klatki Piersiowej SPSK nr 1 ACK AM w Gdańsku, w Biurze Ewidencji Ludności lub bezpośrednio od chorych.

U każdego z badanych chorych wykonano anatomiczną resekcję mięszu płucnego wraz z usunięciem węzłów chłonnych śródpiersia: 41 chorym usunięto płat płuca, 6 chorym usunięto dwa płaty płuca a 32 usunięto całe płuco.

Niemal połowa operowanych chorych (44,3%) była w siódmej dekadzie życia, średnia wieku operowanych chorych wynosiła 64,84 lat, mediana 63,04 lat.

Tabela 10 . Liczba i odsetek chorych leczonych operacyjnie z uwzględnieniem płci i wieku, n(%)

Wiek Płeć	do 40 lat	40 – 50 lat	50 – 60 lat	60 – 70 lat	70 – 80 lat	Razem
Kobiety	-	-	6 (7,6)	7 (8,9)	2 (2,5)	15 (19)
Mężczyźni	1 (1,3)	7 (8,9)	16 (20,3)	28 (35,4)	12 (15,2)	64 (81)
Razem	1 (1,3)	7 (8,9)	22 (27,9)	35 (44,3)	14 (17,7)	79 (100)

U 44 (55,7%) badanych chorych, w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rozpoznano raka płaskonabłonkowego, wśród kobiet wiodącym typem nowotworu był gruczolakorak.

Tabela 11 . Zestawienie pooperacyjnych rozpoznań histopatologicznych z uwzględnieniem płci, n(%)

Typ raka Płeć	Płaskonabłonkowy	Gruczolakorak	Wielkokomórkowy	Razem
Kobiety	6 (7,6)	9 (11,3)	-	15 (19,0)
Mężczyźni	38 (48,1)	21 (26,5)	5 (6,3)	64 (81,0)
Razem	44 (55,7)	30 (37,8)	5 (6,3)	79 (100)

Na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego prawie połowę chorych (45,5%) stanowili chorzy w II stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu (pTNM). We wszystkich badanych preparatach pooperacyjnych margines chirurgiczny był wolny od komórek nowotworowych – R 0.

Tabela 12. Liczba i odsetek chorych w zależności od pooperacyjnego stopnia zaawansowania klinicznego raka płuca, n(%)

Stopień Płeć	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	Razem
Kobiety	-	6(7,6)	2(2,5)	2(2,5)	3(3,8)	2(2,5)	-	15 (19,0)
Mężczyźni	7(8,9)	12(15,2)	3(3,8)	29(36,7)	9(11,4)	4(5,1)	-	64 (81,0)
Razem	7(8,9)	18(22,8)	5(6,3)	31(39,2)	12(15,2)	6(7,6)	-	79 (100)

Analizie poddano częstość występowania powikłań infekcyjnych. Powikłania infekcyjne podzielono na dwie kategorie: „lekkie” np. powierzchowna infekcja brzegów rany operacyjnej, zakażenie cewki moczowej, itp. – nie zagrażające życiu pacjenta oraz na „ciężkie” potencjalnie groźne dla zdrowia i życia pacjenta, powodujące wyższą ciepłoty ciała powyżej 38 stopni Celsjusza, wzrost ilości krwinek białych w badaniu krwi bądź stwierdzone na podstawie badania mikrobiologicznego ropnej wydzieliny z drzewa oskrzelowego, treści ropnej z rany pooperacyjnej lub bakteriurii. Do powikłań „ciężkich” zaliczono zakażenie rany pooperacyjnej z wyciekami ropnej wydzieliny, zakażenie dróg moczowych z ropomoczem, zapalenie płuc oraz ropniak jamy opłucnej. Powikłania infekcyjne stwierdzono u 22 chorych, co stanowi 27,8% ogółu badanych chorych.

Tabela 13. Liczba i odsetek powikłań infekcyjnych w poszczególnych grupach badanych z uwzględnieniem płci, n(%), n=22

Przetoczenie Płeć	Brak	Autologiczne	Homologiczne	Razem

Kobiety	-	5(22,73)	7(31,82)	12 (54,55)
Mężczyźni	5(22,73)	3(13,64)	2(9,09)	10 (45,45)
Razem	5(22,73)	8(36,36)	9(40,91)	22 (100)

39 (49,37%) chorych żyło z chwilą zakończenia okresu obserwacji.

Tabela 14. Liczba i odsetek przeżyć 4-o letnich z uwzględnieniem płci, n(%)

Płeć	Zgony	Przeżycie	Razem
Kobiety	7(8,86)	8(10,13)	15 (19,0)
Mężczyźni	33(41,77)	31(39,24)	64 (81,0)
Razem	40(50,63)	39(49,37)	79 (100)

W badanych grupach chorych analizie statystycznej poddano następujące wskaźniki rokownicze:

1. wiek operowanych chorych,
2. płeć operowanych chorych,
3. czas trwania operacji,
4. palenie tytoniu,
5. rodzaj zabiegu operacyjnego,
6. rodzaj przetoczenia krwi,
7. objętość przetoczonej krwi,
8. typ histopatologiczny raka płuca,
9. stopień zaawansowania klinicznego chorych,
10. stosunek liczby limfocytów Th/Tc,
11. rodzaj i częstość występowania powikłań infekcyjnych.

4.2. Charakterystyka kliniczna badanych grup chorych

4.2.1. Charakterystyka kliniczna grupy bez przetoczenia krwi

Do grupy chorych bez przetoczenia krwi zakwalifikowanych zostało ostatecznie 26 osób.

Struktura wiekowa tej grupy chorych z uwzględnieniem płci została przedstawiona w tabeli 15:

Tabela 15 . Struktura wiekowa chorych z grupy bez przetoczenia krwi z uwzględnieniem płci, n(%)

Wiek Płeć	Do 40 lat	40 – 50 lat	50 – 60 lat	60 – 70 lat	70 – 80 lat	Razem
Kobiety	-	-	1 (3,8)	2 (7,7)	-	3 (11,5)
Mężczyźni	-	5 (19,2)	8 (30,8)	7 (26,9)	3 (11,5)	23 (88,5)
Razem	-	5 (19,2)	9 (34,6)	9 (34,6)	3 (11,5)	26 (100)

W tej grupie badanej, całe płuco usunięto u 10 (38,5%) chorych, a jeden lub dwa płaty płuca usunięto u 16 (61,5%) chorych.

Tabela 16. Zakres resekcji miąższu płucnego w grupie chorych bez przetoczenia krwi z uwzględnieniem płci, n(%)

Resekcja Płeć	Lobektomia	Bilobektomia	Pneumonektomia	Razem
Kobiety	2 (7,7)	-	1 (3,8)	3 (11,5)
Mężczyźni	11 (42,3)	3 (11,5)	9 (34,6)	23 (88,5)
Razem	13 (50)	3 (11,5)	10 (38,5)	26 (100)

21 osób, co stanowi 80,8% chorych z tej grupy, nałogowo paliło papierosy.

Czas hospitalizacji zawierał się między 5 a 19 dni, średnio 10 dni.

4.2.2. Charakterystyka kliniczna grupy z przetoczeniem krwi autologicznej

Do grupy chorych z przetoczeniem krwi własnej zakwalifikowano ostatecznie 26 osób.

Większość chorych (69,2%) w tej grupie badanej była w 6 i 7 dekadzie życia..

Tabela 17. Struktura wiekowa chorych w grupie z przetoczeniem krwi autologicznej z uwzględnieniem płci, n(%)

Wiek \ Płeć	Do 40 lat	40 – 50 lat	50 – 60 lat	60 – 70 lat	70 – 80 lat	Razem
Kobiety	-	-	4 (15,4)	3 (11,5)	1 (3,8)	8 (30,8)
Mężczyźni	-	1 (3,8)	4 (15,4)	9 (34,6)	4 (15,4)	18 (69,2)
Razem	-	5 (19,2)	9 (34,6)	9 (34,6)	3 (11,5)	26 (100)

Całe płuco usunięto 7 (26,9%) chorym, resekcję ograniczoną do jednego lub dwóch płatów wykonano u 19 (73%) chorych.

Tabela 18. Zakres resekcji miąższu płucnego w grupie chorych z przetoczeniem krwi autologicznej z uwzględnieniem płci, n(%)

Resekcja \ Płeć	Lobektomia	Bilobektomia	Pneumonektomia	Razem
Kobiety	6 (23,1)	1 (3,8)	1 (3,8)	8 (30,8)
Mężczyźni	10 (38,5)	2 (7,7)	6 (23,1)	18 (69,2)
Razem	16 (61,5)	3 (11,5)	7 (26,9)	26 (100)

20 osób, czyli 76,9% chorych z tej grupy, nałogowo paliło papierosy.

Czas hospitalizacji chorych zawierał się między 6 a 22 dni, średnio 9,5 dnia. W tej 26 osobowej grupie chorych, jedną jednostkę krwi przetoczono 9 chorym a 17 chorym 2 jednostki krwi. 20 chorym z tej grupy, krew przetoczono w trakcie zabiegu operacyjnego.. Kryterium przetoczenia krwi w czasie operacji stanowiła jej utrata większa niż 1000 ml, mierzona w zbiorniku ssaka operacyjnego. 6 chorym przetoczono krew w 2 dobie pooperacyjnej. Wskazaniem do jej przetoczenia był przedłużony drenaż treści krwistej z jamy opłucnej oraz niskie wartości morfologii krwi – poziom hemoglobiny poniżej 90 g/L.

4.2.3. *Charakterystyka kliniczna grupy z przetoczeniem krwi homologicznej*

Grupa chorych z przetoczeniem krwi homologicznej liczyła 27 osób, z czego ponad połowę stanowili chorzy w 7 dekadzie życia.

Tabela 19 . Struktura wiekowa chorych w grupie z przetoczeniem krwi homologicznej z uwzględnieniem płci, n(%)

Wiek Płeć	Do 40 lat	40 – 50 lat	50 – 60 lat	60 – 70 lat	70 – 80 lat	Razem
Kobiety	-	-	1 (3,7)	3 (11,1)	-	4 (14,8)
Mężczyźni	-	3 (11,1)	4 (14,8)	11 (40,7)	5 (18,5)	23 (85,2)
Razem	-	3(11,1)	5 (18,5)	14 (51,6)	5 (18,5)	27 (100)

U ponad połowy badanych – 15 (55,6%), usunięto całe płuco a u 12 chorych usunięto jeden lub dwa płaty płuca.

Tabela 20. Zakres resekcji miąższu płucnego w grupie chorych z przetoczeniem krwi homologicznej z uwzględnieniem płci, n(%)

Resekcja Płeć	Lobektomia	Bilobektomia	Pneumonektomia	Razem

Kobiety	2 (7,4)	-	2 (7,4)	4 (14,8)
Mężczyźni	10 (37,0)	-	13 (48,2)	23 (85,2)
Razem	12 (44,4)	-	15 (55,6)	27 (100)

18 chorych, czyli 66,7% osób z tej grupy nałogowo paliło papierosy.

Czas hospitalizacji chorych zawierał się między 4 a 42 dni, średnio 13,5 dnia.

W tej grupie chorych, dwóch chorych otrzymało 1 jednostkę krwi, 2 jednostki krwi przetoczono 15 chorym a więcej niż 2 jednostki krwi 10 chorym z tej grupy. W czasie operacji krew przetoczono 17 chorym – głównym wskazaniem było nasilone krwawienie lub krwotok śródoperacyjny. 10 chorym przetoczono krew w okresie pooperacyjnym; u 4 chorych wskazaniem był przedłużony drenaż treści krwistej a 6 chorym przetoczono krew z powodu niskich wartości hemoglobiny, poniżej 90 g/L oraz klinicznych objawów niedokrwistości.

4.3. Metody laboratoryjne

4.3.1. Definicja cytometrii przepływowej

Cytofotometria przepływowa to metoda pomiaru charakterystycznych cech chemicznych bądź fizycznych komórek lub cząsteczek, które po odpowiednim oznakowaniu mijają punkt pomiarowy [20]. Do oznakowania komórek używa się różnego rodzaju fluorochromów.

Nowoczesny cytometr przepływowy składa się ze źródła światła, zbierającego odbite fale świetlne, układu optycznego oraz układu elektronicznego połączonego z komputerem przetwarzającym uzyskane dane. Źródłem światła jest laser emitujący spójne światło o określonej długości fali. Wielkością mierzona jest ilość wzbudzonego światła fluorescencyjnego, układ soczewek naprzeciwko źródła światła wraz z drugim układem umieszczonym pod kątem prostym przekazują promień do dalszych elementów optycznych, w których ulega on filtrowaniu i rozszczepieniu przed dalszymi pomiarami. W zależności od ilości mierzonego przez detektor światła, przy odpowiednim zaprogramowaniu komputera można ocenić takie parametry komórek,

jak: rozmiar, kształt, budowa wewnętrzna, zawartość wybranych, znakowanych elementów. Cytometr może być połączony z sortownikiem komórek, który automatycznie rozdziela komórki wg wcześniej zadanego programu, w ten sposób można otrzymać dane dotyczące komórek o różnej zawartości, np. DNA lub RNA, jaki odsetek komórek syntetyzuje badane kwasy nukleinowe lub jaki odsetek zawiera na powierzchni badane antygeny.

We współczesnej medycynie i naukach biologicznych zastosowania cytometrii przepływowej są bardzo liczne, dzięki niej jest możliwe na przykład dokładne określenie cech populacji badanych komórek [20].

4.3.2. Opis badania

Przed rozpoczęciem właściwego badania losowo wybrano, z zachowaniem kryteriów wykluczenia z badania, pilotażową grupę 5 osób, którym wykonano resekcję mięszu płuca z powodu zmian łagodnych. Grupa ta posłużyła do ustalenia przedziałów czasowych w jakich należy kontrolować poziom badanych populacji limfocytów. Normalizację poziomu limfocytów T stwierdzono w siódmym dniu po operacji, co zaobserwowali również inni autorzy [85].

Na tej podstawie wyznaczono przedziały czasowe w których pobierano badane próbki krwi, to jest w dniu operacji - „0”, w pierwszym dniu po operacji - „1”, w siódmym dniu - „7” i w 28 dniu - „28”.

Immunofenotypowanie limfocytów przeprowadzono w cytometrze przepływowym firmy Becton-Dickinson (USA). Do oznaczenia antygenów powierzchniowych badanych limfocytów stosowano przeciwciała monoklonalne wyprodukowane przez firmę Becton – Dickinson (USA). Odczytu badanych próbek dokonano z wykorzystaniem cytometru przepływowego FACSCalibur Becton-Dickinson (USA).

Do oznaczenia badanych subpopulacji limfocytów T użyto następujących kombinacji przeciwciał:

FITC – ***anty CD3***

PE – ***anty CD4***

PE – ***anty CD8***

PE – anty CD3(-)CD16CD56

FITC – fluoresceina (barwnik zielony)

PE – fikoerytryna (barwnik czerwony)

Indeks limfocytarny określano dla krwi pełnej.

Krew badaną przygotowano z zachowaniem zalecanego przez producenta protokołu, tzn. do próbki krwi dodawano EDTA, następnie inkubowano bez dostępu światła przez 20 minut w temperaturze pokojowej. W kolejnym etapie, dodawano do krwi badanej roztwór wywołujący rozpad krwinek czerwonych (fabrycznie przygotowany roztwór chlorku sodu o odpowiedni stężeniu) celem usunięcia hemoglobiny cechującej się naturalną luminescencją. Do tak przygotowanej próbki krwi dodawano przeciwciała przeciwko badanym populacjom limfocytów T, których liczbę określano na podstawie kierunku i stopnia rozproszenia promienia lasera, padającego na komórki ustawione w igle cytometru.

Uzyskane wyniki przeliczano na wartości bezwzględne w oparciu o kontrolne badanie morfologii krwi pobieranej równoległe z badanymi próbkami krwi.

Kontrolne badania morfologii krwi wykonywano w Laboratorium Centralnym SPSK Nr 1. Do tego celu używano automatu hematologicznego LH 750 firmy Beckman – Coulter oznaczając morfologię krwi z pięcioczęściowym rozmazem.

Tabela 21. Wartości referencyjne badanych populacji limfocytów zalecane przez Zakład Immunopatologii SPSK nr 1 ACK AMG

Subpopulacja badana	Wartości referencyjne
Limfocyty	1,30 – 1,90 g/l
Limfocyty T	1,00 – 1,50 g/l (71-79%)
Limfocyty NK	0,13 – 0,25 g/l (8 – 15%)
Limfocyty CD4+	0,60 - 0,98 g/l (43-54%)
Limfocyty CD8+	0,42 – 0,66 g/l (28-37%)
Stosunek CD4/CD8	1,20 – 1,90

4.4. Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego STATISTICA 7,1 (Statsoft, Tulsa, USA).

Wyniki przedstawiono jako wartości średnie i/lub medianę, zakres, liczbę badanych osób lub jako odsetek liczebności badanej grupy.

Czas przeżycia nie podlega rozkładowi normalnemu. W celu jego określenia wybrano metodę Kaplana - Meiera, która nie wymaga założeń dotyczących rozkładu czasów przeżycia i pozwala na oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia, z uwzględnieniem obserwacji niezakończonych zgonem [14]. W analizie jednoczynnikowej przeżycia porównano z zastosowaniem testu log - rank. Odsetki porównywano testem χ^2 .

W celu ustalenia czynników ryzyka wystąpienia zgonu, przeprowadzono analizę metodą regresji logistycznej wykorzystując metodę estymacji quasi - Newtona. W pierwszym etapie przeprowadzono analizę jednoczynnikową, na podstawie której dla wartości wykazujących istotność statystyczną stworzono model wieloczynnikowy włączając i wyłączając dane metodą analizy krokowej wstecznej.

Za poziom istotności przyjęto wartość $p = 0,05$. Podawane przedziały ufności odnoszą się do 95% opisywanego zbioru.

5. Wyniki

5.1. Wyniki wczesne

W badanej grupie chorych stwierdzono 2 zgony wczesne, jeden spowodowany ostrą niewydolnością krążenia w przebiegu migotania komór, przyczyną drugiego zgonu była niewydolność krążeniowo-oddechowa u chorej z przetoką w kikucie oskrzela po pneumonektomii [27].

Czas trwania operacji wynosił od 120 minut do 330 minut, średnio 185 minut.

U dwóch chorych wystąpiło krwawienie pooperacyjne, z tego powodu jeden z nich wymagał ponownego otwarcia klatki piersiowej w trybie pilnym.

W okresie pooperacyjnym u 34 (43,03%) osób stwierdzono wczesne powikłania nieinfekcyjne, których charakterystykę przedstawiono w tabeli 22.

Wśród powikłań „lekkich” dominował przedłużony przeciek powietrza w drenażu opłucnowym oraz zaleganie wydzieliny w drzewie oskrzelowym.

Powikłania „ciężkie” najczęściej dotyczyły układu krążenia, głównie pod postacią zaburzeń rytmu serca (migotanie przedsionków bądź migotanie komór).

Tabela 22. Liczba i odsetek powikłań wczesnych w badanej grupie chorych, n= 79

Rodzaj powikłania	Liczba i odsetek pacjentów z powikłaniami wczesnymi n (%)
Zgon wczesny	2 (2,5%)
Migotanie przedsionków	7 (8,9%)
Migotanie komór	2 (2,5%)
Zawał mięśnia sercowego	1 (1,3%)
Krwotok pooperacyjny	2 (2,5%)
Przetoka w kikucie oskrzela	2 (2,5%)
Porażenie nerwu krtaniowego zwrotnego	2 (2,5%)
Niewydolność oddechowa	2 (2,5%)
Przedłużony przeciek powietrza	7 (8,9%)
Zaleganie wydzieliny w drzewie oskrzelowym	7 (8,9%)
Zatrzymanie moczu	1 (1,3%)

Powikłania infekcyjne wystąpiły u 22 (27,8%) chorych, były to zakażenia w obrębie układu oddechowego, moczowego oraz rany pooperacyjnej. Szczegółową lokalizację powikłań infekcyjnych przedstawiono w tabeli 23.

U 14 (17,7 %) chorych wystąpiły zarówno powikłania infekcyjne jak i nie związane z wystąpieniem infekcji.

Tabela 23. Lokalizacja powikłań infekcyjnych w badanej grupie chorych, z uwzględnieniem rodzaju przetoczenia krwi, n (%)

<i>Grupa chorych</i> <i>Lokalizacja</i>	<i>Liczba i odsetek pacjentów z grupy bez przetoczenia krwi</i>	<i>Liczba i odsetek pacjentów z grupy z przetoczeniem autologicznym</i>	<i>Liczba i odsetek pacjentów z grupy z przetoczeniem homologicznym</i>
<i>Układ oddechowy</i>	2 (2,5%)	2 (2,5%)	5 (6,3%)
<i>Układ moczowy</i>	2 (2,5%)	4 (5,1%)	3 (3,8%)
<i>Rana pooperacyjna</i>	1 (1,3%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)
<i>Jama opłucnej</i>	-	-	2(2,5%)
	5 (6,3%)	8 (10,1%)	9 (13,9%)

5.2. Wyniki odległe

5.2.1. Wyniki leczenia operacyjnego chorych bez przetoczenia krwi

Czas trwania operacji w tej grupie chorych wynosił od 120 minut do 220 minut, średnio 170 minut.

Tabela 24. Liczba i odsetek operacji w odpowiednich przedziałach czasowych z uwzględnieniem płci, n(%)

<i>Czas</i> <i>Płeć</i>	150 – 180 minut	180 – 220 minut	<i>Razem</i>
<i>Kobiety</i>	2(7,7)	1 (3,8)	3 (11,5)
<i>Mężczyźni</i>	17 (65,4)	6 (23,1)	23 (88,5)
<i>Razem</i>	19 (73,1)	7 (26,9)	26 (100)

Obniżenie stosunku liczby limfocytów Th/Tc poniżej dolnej granicy normy stwierdzono u 2 (7,7 %) operowanych chorych z tej grupy.

U dwóch chorych stwierdzono obniżenie liczby komórek NK poniżej wartości wyjściowej, nie wiązało się to z wystąpieniem infekcji pooperacyjnej ani nie dotyczyło chorych z obniżonym stosunkiem liczby limfocytów Th/Tc.

Powikłania infekcyjne stwierdzono łącznie u 5 chorych (tylko mężczyźni) w tym u jednego z obniżonym stosunkiem liczby limfocytów Th/Tc, stanowiło to 19,2% osób w tej grupie chorych.

15 (57,69%) chorych z badanej grupy chorych żyło z chwilą zakończenia okresu obserwacji.

Tabela 25. Przeżycie 4-o letnie z uwzględnieniem płci, n(%)

Płeć	Zgony	Przeżycie	Razem
Kobiety	-	3(11,54)	3 (11,54)
Mężczyźni	11(42,31)	12(46,15)	23 (88,46)
Razem	11(42,31)	15(57,69)	26 (100)

5.2.2. Wyniki leczenia operacyjnego w grupie chorych z przetoczeniem krwi autologicznej

Czas trwania operacji w tej grupie badanej wynosił od 120 min. do 330 min., średnio 166 minut.

Tabela 26. Liczba i odsetek operacji w odpowiednich przedziałach czasowych z uwzględnieniem płci, n(%)

Czas	150 – 180 minut	180 – 330 minut	Razem
Płeć			
Kobiety	7 (26,9)	1 (3,8)	8 (30,7)
Mężczyźni	12 (46,2)	6 (23,1)	18 (69,3)
Razem	19 (73,1)	7 (26,9)	26 (100)

Zmniejszenie stosunku liczby limfocytów Th/Tc poniżej normy stwierdzono u 4 (5,1 %) operowanych chorych z tej grupy.

U trzech chorych stwierdzono obniżenie liczby komórek NK poniżej wartości wyjściowej, u tych chorych nie stwierdzono wystąpienia infekcji pooperacyjnej ani obniżenia stosunku liczby limfocytów Th/Tc.

Powikłania infekcyjne w tej grupie wystąpiły u 2 z 4 chorych z obniżonym współczynnikiem Th/Tc.

W sumie, u 8 osób wystąpiły powikłania infekcyjne, stanowiło to 30,8% liczebności tej grupy.

9 chorym z tej grupy, przetoczono 1 jednostkę krwi a 17 chorym 2 jednostki krwi.

W dniu zakończenia obserwacji żyło 12 (46,15%) chorych.

Tabela 27. Przeżycie 4-o letnie z uwzględnieniem płci, n(%)

Płeć	Zgony	Przeżycie	Razem
Kobiety	4(15,38)	4(15,38)	8 (30,77)
Mężczyźni	10(38,46)	8(30,77)	18 (69,23)
Razem	15(57,69)	12(46,15)	26 (100)

5.2.3. Wyniki leczenia operacyjnego w grupie chorych z przetoczeniem krwi homologicznej

Czas trwania operacji w tej grupie chorych wynosił od 120 min. do 300 min., średnio 193 minut.

Tabela 28 . Liczba operacji w odpowiednich przedziałach czasowych z uwzględnieniem płci, n(%)

Czas	120 – 180 minut	180 – 300 minut	Razem
Płeć			
Kobiety	1 (3,7)	3 (11,1)	4 (14,8)

Mężczyźni	13 (48,2)	10 (37,0)	23 (85,2)
Razem	14 (51,9)	13 (48,1)	27 (100)

Zmniejszenie stosunku liczby limfocytów Th/Tc poniżej normy laboratoryjnej stwierdzono u 9 (33,3 %) operowanych chorych z tej grupy.

U dwóch chorych stwierdzono spadek liczby komórek NK poniżej wartości wyjściowej, nie miało to związku z wystąpieniem infekcji pooperacyjnej lub obniżeniem stosunku liczby limfocytów Th/Tc.

Powikłania infekcyjne wystąpiły u 4 z 9 chorych z obniżonym współczynnikiem Th/Tc. Łącznie, powikłania infekcyjne rozpoznano u 9 chorych, co stanowiło 33,3% chorych z tej grupy i 11,4% wszystkich chorych.

Dwóm chorym przetoczono 1 jednostkę krwi, 15 chorym 2 jednostki krwi a 10 więcej niż 2 jednostki krwi.

W dniu zakończenia obserwacji żyło 44,44% badanych chorych.

Tabela 29 . Przeżycie 4-o letnie z uwzględnieniem płci n(%), n=27

Płeć	Zgony	Przeżycie	Razem
Kobiety	3(11,11)	1(3,70)	4 (14,81)
Mężczyźni	12(44,44)	11(40,74)	23 (85,19)
Razem	15(55,56)	12(44,44)	27 (100)

6. Analiza wybranych czynników rokowniczych

6.1. Wiek chorych

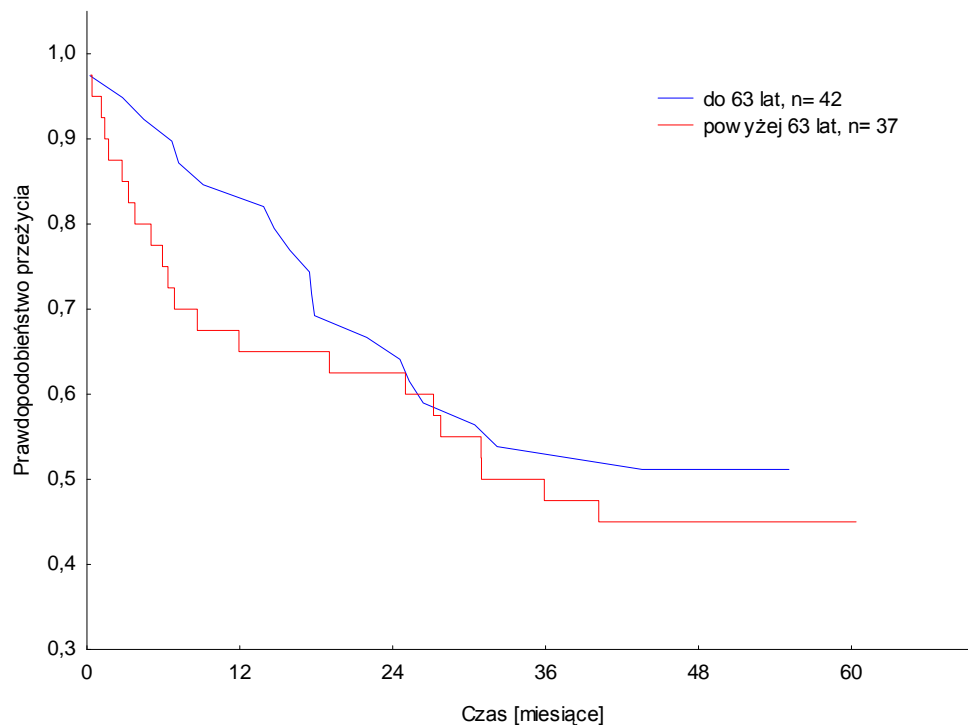
Przedział wiekowy operowanych chorych zawierał się pomiędzy 35 rokiem życia a 75 rokiem życia. Mediana wieku całej grupy wynosi 63,04 lat.

Prawdopodobieństwo przeżycia jedno-, trzy- i pięcioletniego w analizowanej grupie chorych (n=79) przedstawiało się następująco: 74,68%, 50,63% oraz 48%.

Mediana wieku dla kobiet i dla mężczyzn, wynosiła odpowiednio 65,82 lat i 62,98 lat.

W grupie kobiet przeżycie jedno-, trzy- i pięcioletnie wynosiło odpowiednio: 80%, 53,33% i 46,67% a w grupie mężczyzn przeżycie jedno-, trzy- i pięcioletnie wynosiło odpowiednio 73,44%, 50% i 48,33%.

W badanej grupie chorych nie wykazano wpływu wieku chorych na czas przeżycia, $p=0,445$.

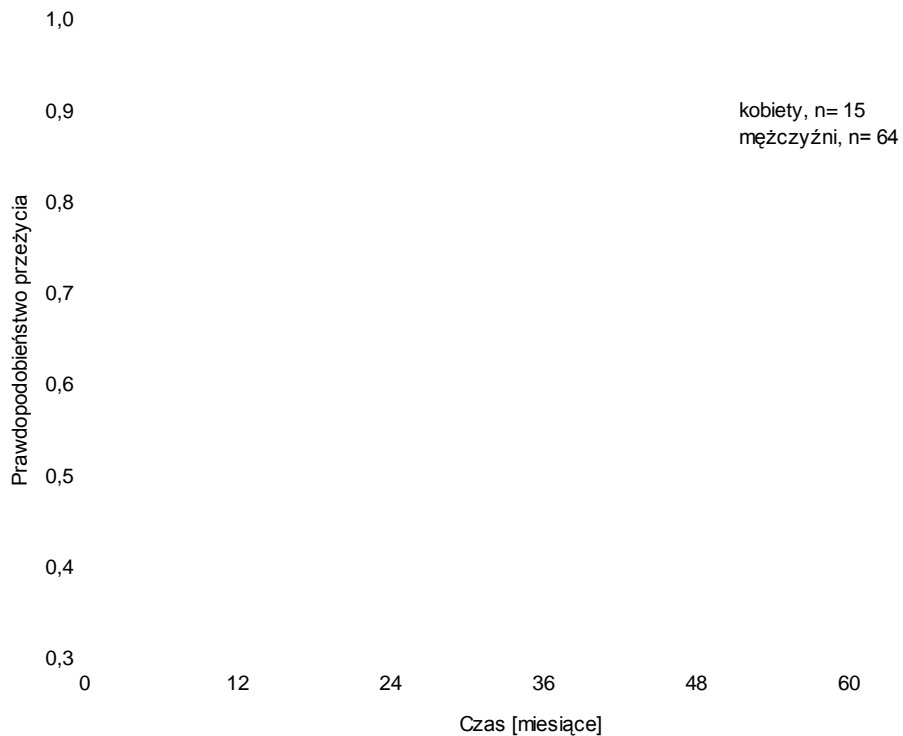


Ryc.1. Czas przeżycia chorych w zależności od wieku, $n=79$, $p=0,445$

6.2. Płeć chorych operowanych

W badanym materiale nie stwierdzono znamienności statystycznej pomiędzy płcią operowanych chorych a czasem przeżycia, $n= 79$, $p= 0,916$.

Mediana czasu przeżycia dla całej grupy wynosiła 38,67 miesiąca, odpowiednio 40,17 miesiąca dla kobiet i 35,43 miesiąca dla mężczyzn.



Ryc. 2. Czas przeżycia operowanych chorych w zależności od płci, $n=79$, $p=0,916$

6.3. *Obniżenie stosunku liczby limfocytów Th/Tc a częstość występowania powikłań infekcyjnych*

W oparciu o analizowane populacje limfocytów T w badanej grupie chorych, określono liczbę i odsetek chorych z obniżonym stosunkiem limfocytów Th/Tc, analizując jednocześnie częstość występowania powikłań infekcyjnych w tej grupie chorych.

Stwierdzono, że u chorych z przetoczeniem krwi zarówno auto- jak i homologicznej liczba chorych z współczynnikiem Th/Tc poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej była znacznie wyższa niż u chorych bez przetoczenia krwi lecz nieznamienna statystycznie. Liczba i odsetek powikłań infekcyjnych w grupach chorych bez przetoczenia krwi oraz z przetoczeniem autologicznym była porównywalna, natomiast w grupie z przetoczeniem homologicznym niemal dwukrotnie wyższa, lecz nie nosiła cech znamienności statystycznej.

Tabela 30. Liczba i odsetek chorych z obniżonym stosunkiem liczby limfocytów Th/Tc

Rodzaj przetoczenia	Liczba i odsetek chorych z obniżonym współczynnikiem Th/Tc n(%)
Grupa bez przetoczenia krwi	2(2,5%)
Grupa z przetoczeniem autologicznej krwi	4(5,1%)
Grupa z przetoczeniem homologicznej krwi	9(11,4%)

Porównano liczbę i odsetek częstości występowania infekcji w okresie okołoperacyjnym pomiędzy grupą chorych z obniżonym współczynnikiem Th/Tc a grupą chorych z prawidłowym współczynnikiem Th/Tc. Stwierdzono większą liczbę i odsetek infekcji w grupie chorych z prawidłowym wskaźnikiem Th/Tc bez względu na rodzaj przetoczenia krwi.

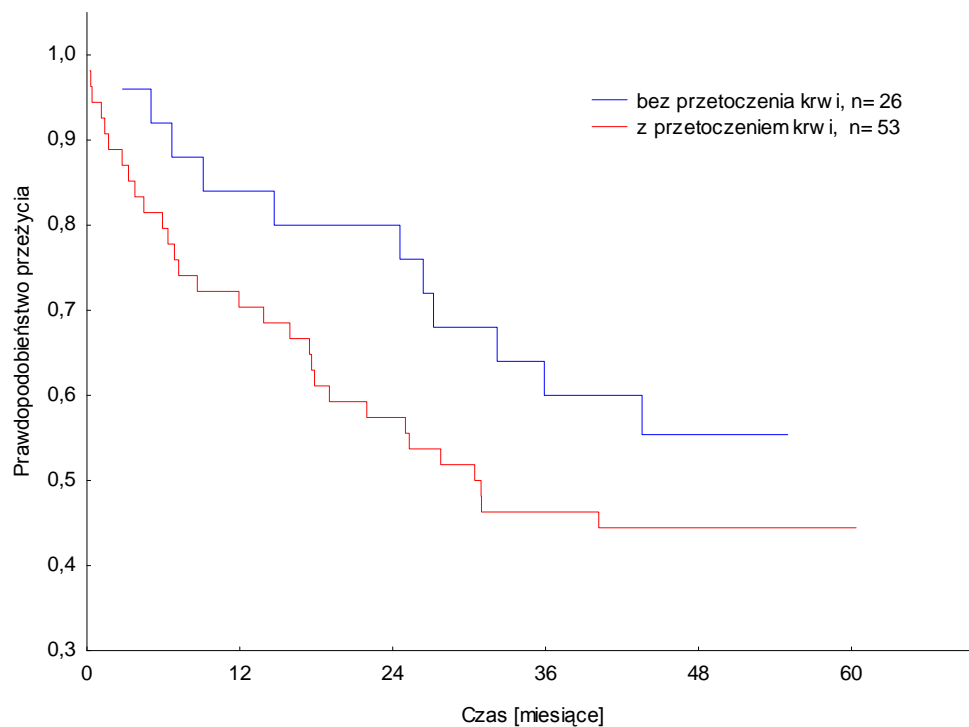
Tabela 31. Porównanie liczby i odsetka występowania infekcji u chorych ze zmniejszonym stosunkiem liczby limfocytów Th/Tc w porównaniu do chorych z prawidłowym stosunkiem liczby limfocytów Th/Tc

	Liczba i odsetek infekcji w grupie z obniżonym współczynnikiem Th/Tc n=22	Liczba i odsetek infekcji w grupie z prawidłowym współczynnikiem Th/Tc n=47
Grupa bez przetoczenia krwi	1(1,3%)	4(5,1%)
Grupa z przetoczeniem autologicznej krwi	2(2,5%)	6(6,7%)
Grupa z przetoczeniem homologicznej krwi	4(5,1%)	5(6,3%)

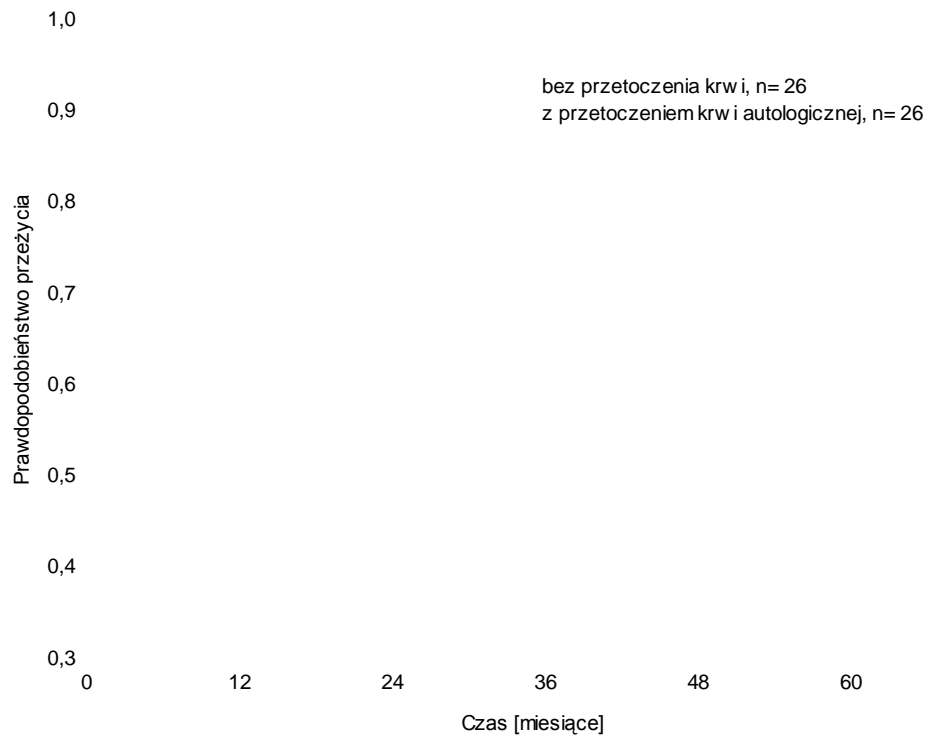
6.4. Czas przeżycia chorych z uwzględnieniem rodzaju przetoczenia krwi

Badaną grupę chorych poddano analizie statystycznej celem oceny wpływu rodzaju przetoczenia krwi na czas przeżycia chorych operowanych.

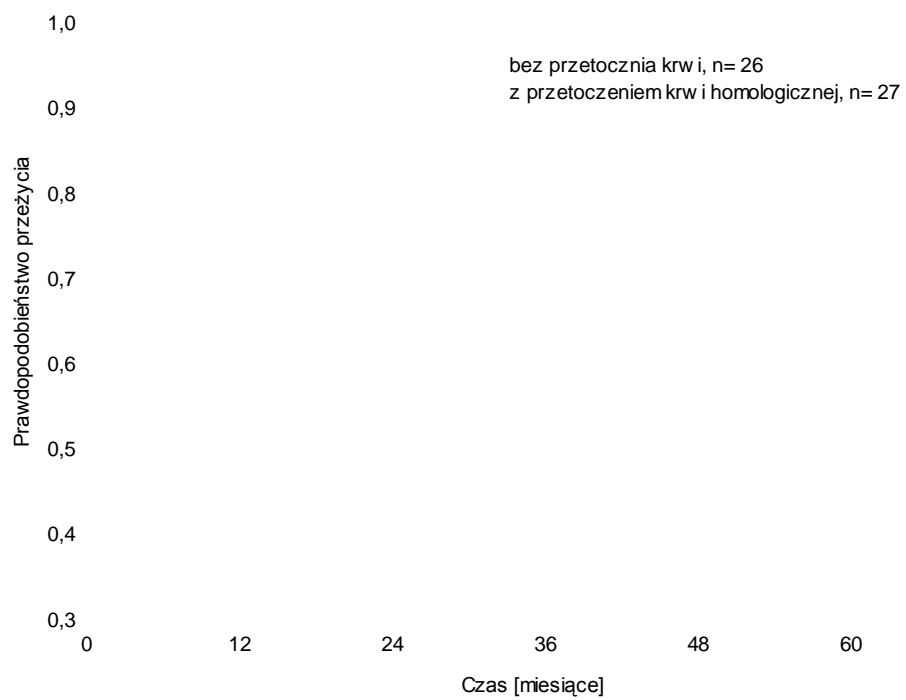
Oddzielnie analizowano wpływ przetoczenia krwi autologicznej w porównaniu z chorymi bez przetoczenia krwi ($p=0,567$), wpływ przetoczenia krwi homologicznej w porównaniu z chorymi bez przetoczenia krwi ($p=0,271$) oraz poddano analizie wpływ przetoczenia autologicznego w stosunku do przetoczenia homologicznego ($p=0,776$). W żadnym z powyższych przypadków nie stwierdzono znamienności statystycznej sugerującej wpływ rodzaju przetoczenia krwi na czas przeżycia chorych.



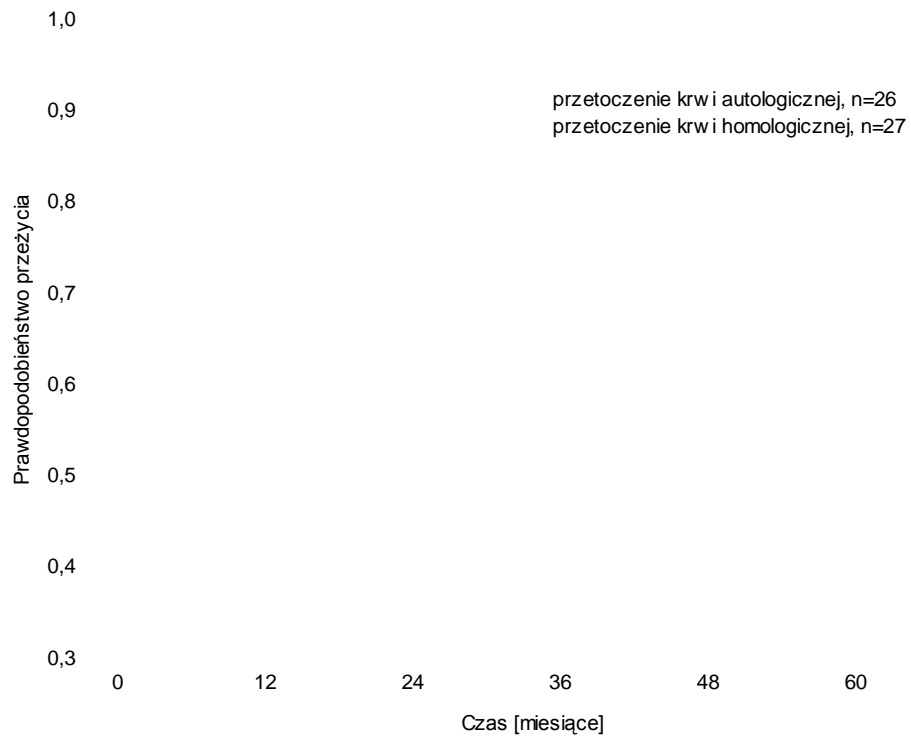
Ryc.3. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia grupy chorych bez przetoczenia krwi w stosunku do grupy chorych z przetoczeniem krwi, $p=0,209$



Ryc.4. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia chorych bez przetoczenia krwi do chorych z przetoczeniem autologicznym, $p=0,567$



Ryc.5. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia chorych bez przetoczenia krwi do chorych z przetoczeniem homologicznym, $p=0,271$

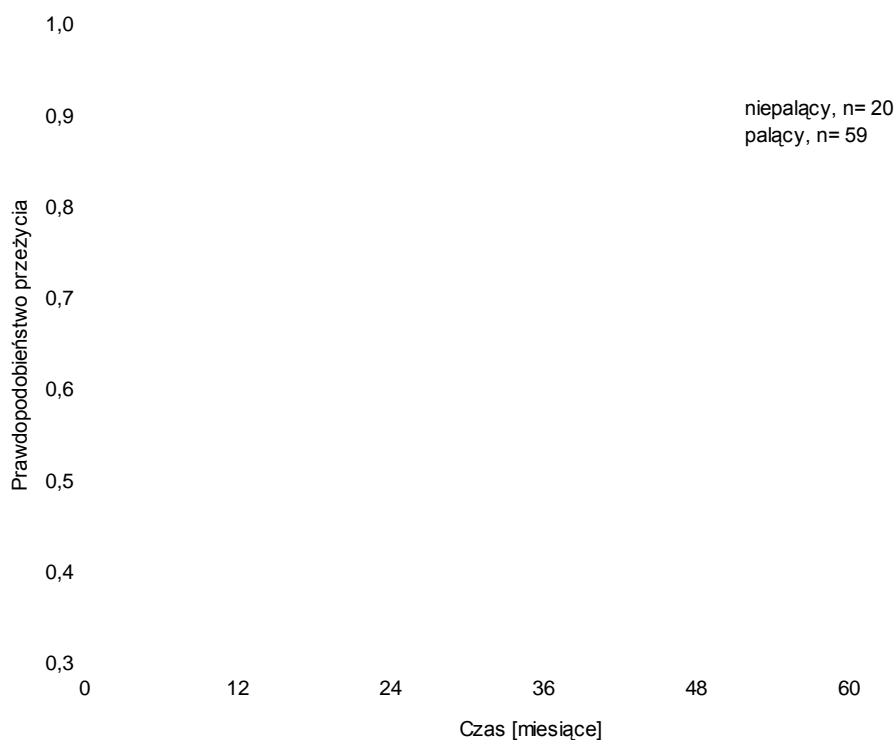


Ryc.6. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia chorych z przetoczeniem krwi autologicznej do chorych z przetoczeniem krwi homologicznej, $p=0,776$

6.5. Palenie tytoniu

Wpływ palenia tytoniu na czas przeżycia chorych to następny czynnik poddany analizie statystycznej w grupie 79 chorych.

W grupie badanej nie stwierdzono zależności między paleniem tytoniu a czasem przeżycia chorych ($p = 0,596$).



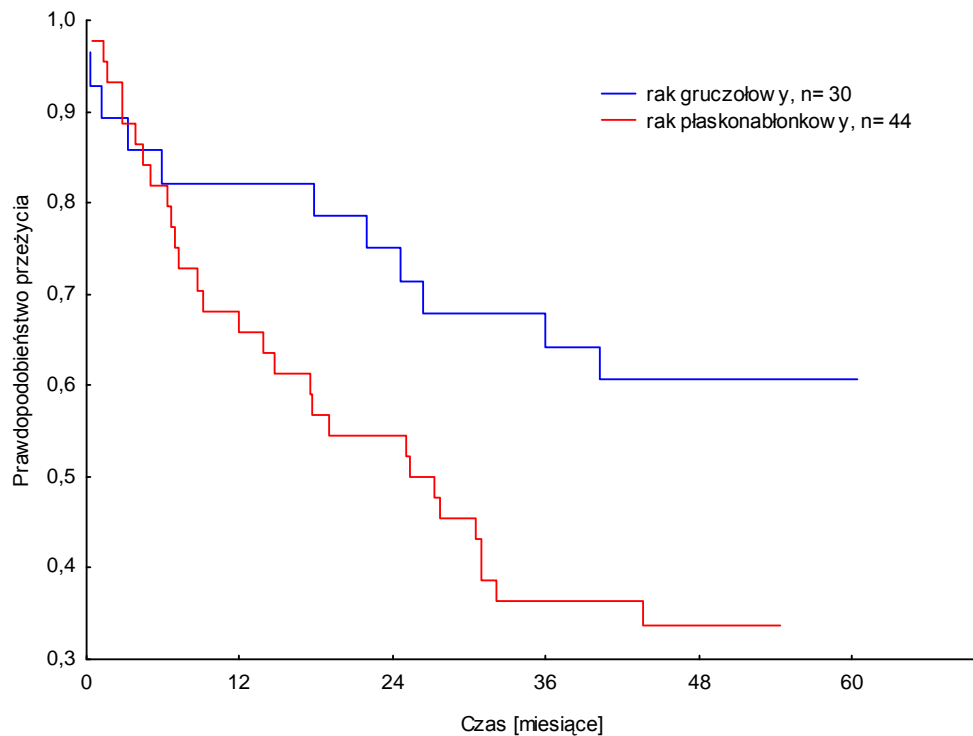
Ryc. 7. Czas przeżycia chorych w zależności od palenia tytoniu, $n=79$, $p=0,596$

6.6. Typ histopatologiczny raka płuca

Przed przystąpieniem do określenia wpływu typu histopatologicznego raka płuca na czas przeżycia, z grupy badanej wyłączonych zostało 5 osób z rozpoznaniem pooperacyjnie rakiem wielokomórkowym. Powodem była mała liczebność grupy chorych, której analiza statystyczna byłaby niewiarygodna.

Ostatecznie, analizie poddano grupę 74 chorych na raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka.

Stwierdzono, że rodzaj raka płuca ma statystycznie znamienne wpływy na czas przeżycia chorych leczonych operacyjnie, ($p= 0,007$). Chorzy z rozpoznaniem pooperacyjnie rakiem płaskonabłonkowym cechowali się krótszym czasem przeżycia w porównaniu z grupą chorych na raka gruczołowego; mediana czasu przeżycia dla chorych na raka płaskonabłonkowego wynosiła 26,25 miesiąca a mediana czasu przeżycia dla chorych na raka gruczołowego wynosiła 46,73 miesiąca.



Ryc.8. Typ histopatologiczny raka płuca a czas przeżycia, $n= 74$, $p=0,033$

6.7. Stopień zaawansowania raka

Na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego, każdego leczonego operacyjnie chorego, zakwalifikowano do jednego z trzech stopni zaawansowania klinicznego nowotworu.

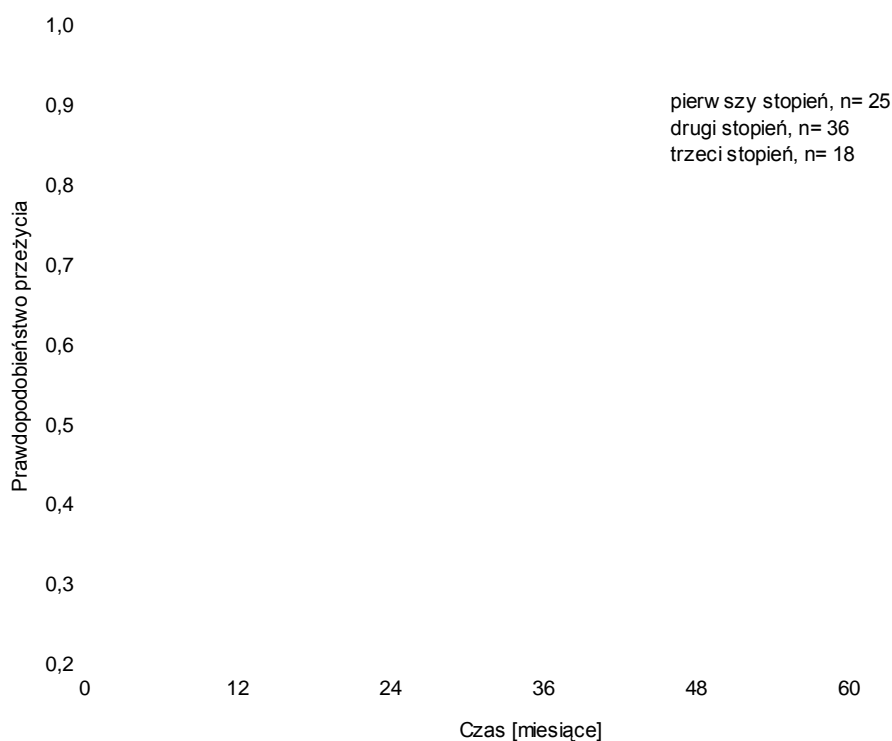
Przeżycie jedno-, trzy- i pięcioletnie w pierwszym, drugim i trzecim stopniu zaawansowania klinicznego przedstawia się następująco:

Tabela 32. Przeżycie w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego, n=79

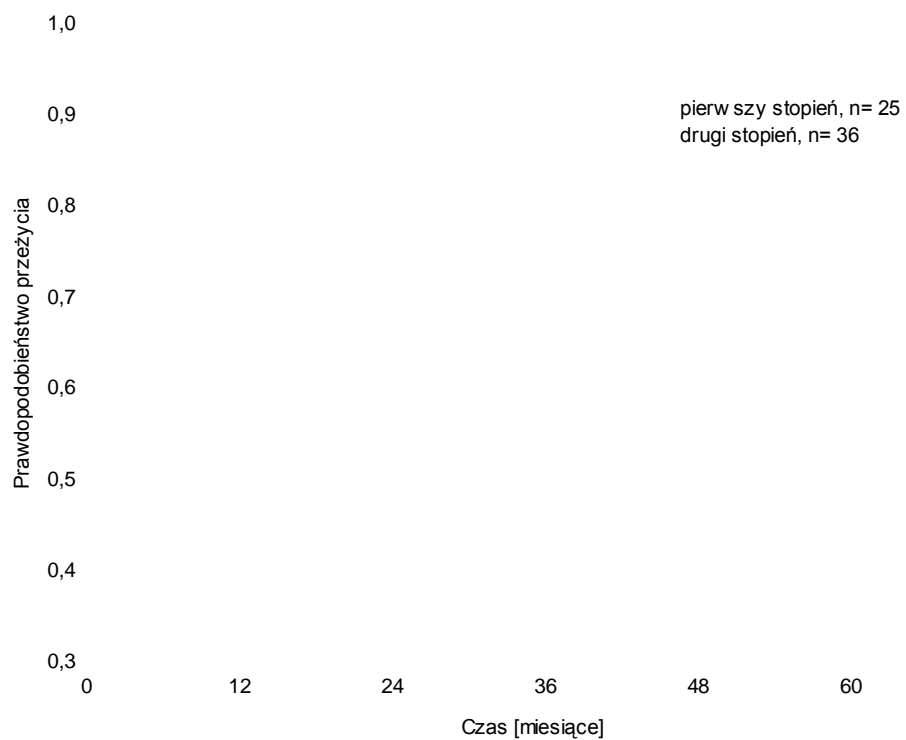
Pierwszy stopień zaawansowania n=25	12 miesięcy	88,00%
	36	72,00%
	60	68,00%
Drugi stopień zaawansowania n=36	12 miesięcy	77,78%
	36	50,00%
	60	47,06%
Trzeci stopień zaawansowania n=18	12 miesięcy	50,00%
	36	22,22%
	60	22,22%

Analiza wpływu stopnia zaawansowania choroby nowotworowej na przeżycie operowanych chorych, wykazała statystycznie znamienne różnice pomiędzy chorymi w I i III stopniu zaawansowania ($p=0,002$) oraz pomiędzy chorymi w II i III stopniu zaawansowania ($p=0,028$). Takiej zależności nie stwierdzono pomiędzy chorymi w I i w II stopniu zaawansowania ($p=0,112$).

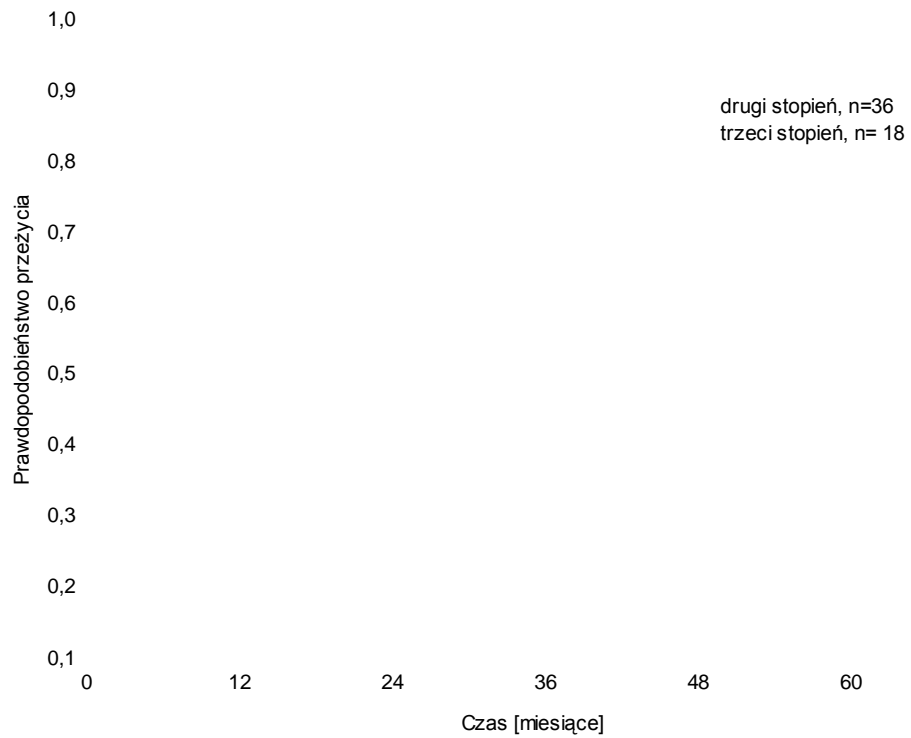
Mediany czasu przeżycia chorych w I, II, III stopniu zaawansowania choroby wynosiły odpowiednio 46,57 miesięcy, 35,43 miesięcy i 13,32 miesiące.



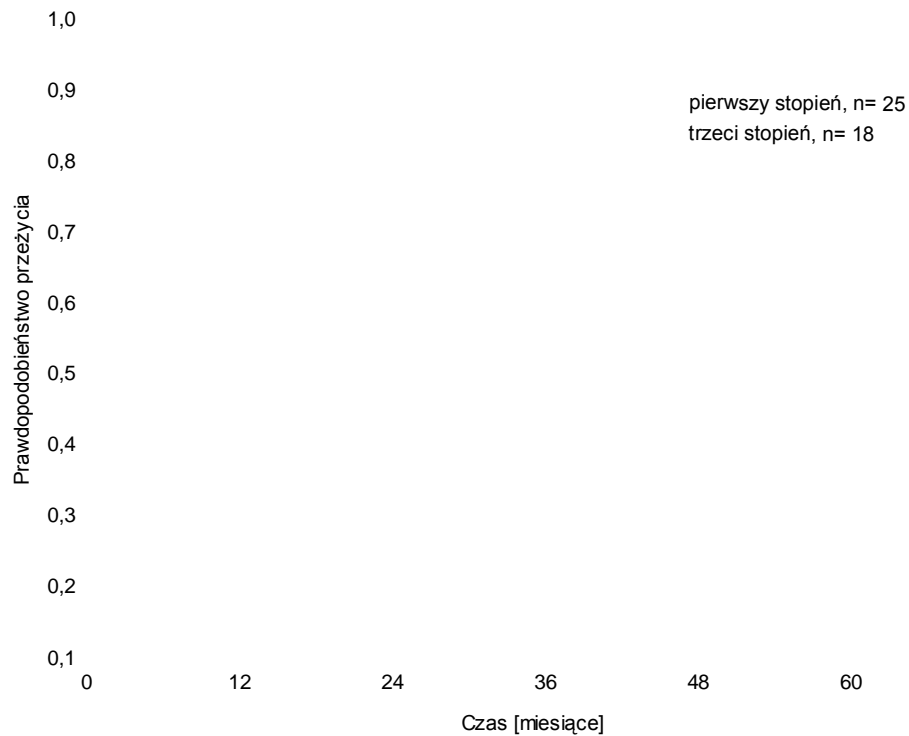
Ryc.9. Czas przeżycia chorych w zależności od stopnia zaawansowania raka płuca



Ryc.10. Czas przeżycia chorych w 1. i 2. stopniu zaawansowania klinicznego raka płuca, $p=0,112$



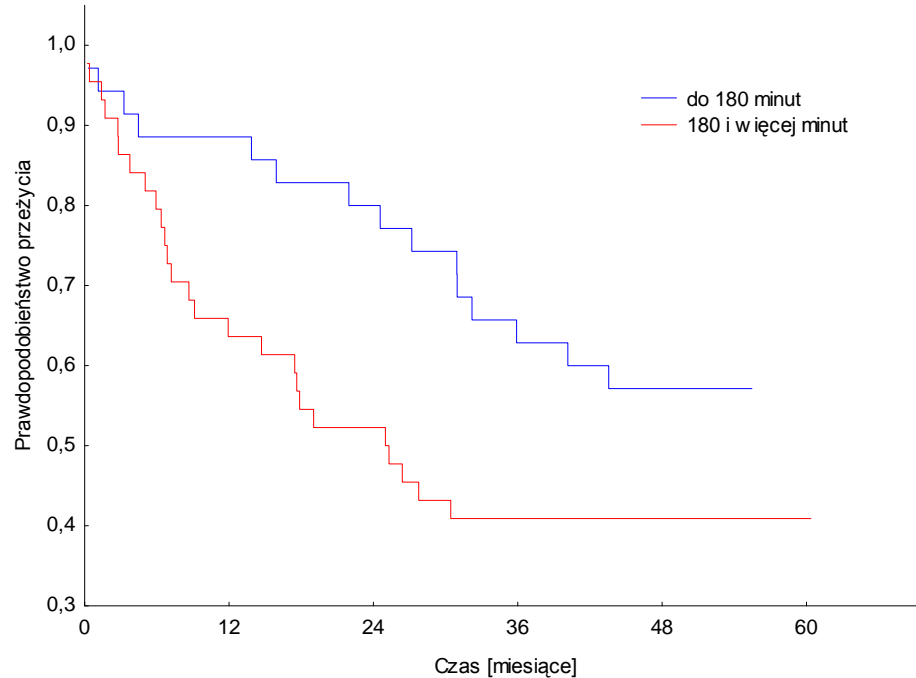
Ryc.11. Czas przeżycia chorych w 2. i 3. stopniu zaawansowania klinicznego raka płuca, $p=0,028$



Ryc.12. Czas przeżycia chorych w 1. i 3. stopniu zaawansowania klinicznego raka płuca, $p=0,002$

6.8. Czas trwania operacji

Oceniając czas przeżycia chorych w zależności od czasu trwania operacji w obu przedziałach czasowych, tj. do 180 minut i powyżej 180 minut nie stwierdzono znamienności statystycznej ($p=0,061$) chociaż wartość ta była bliska znamienności statystycznej.

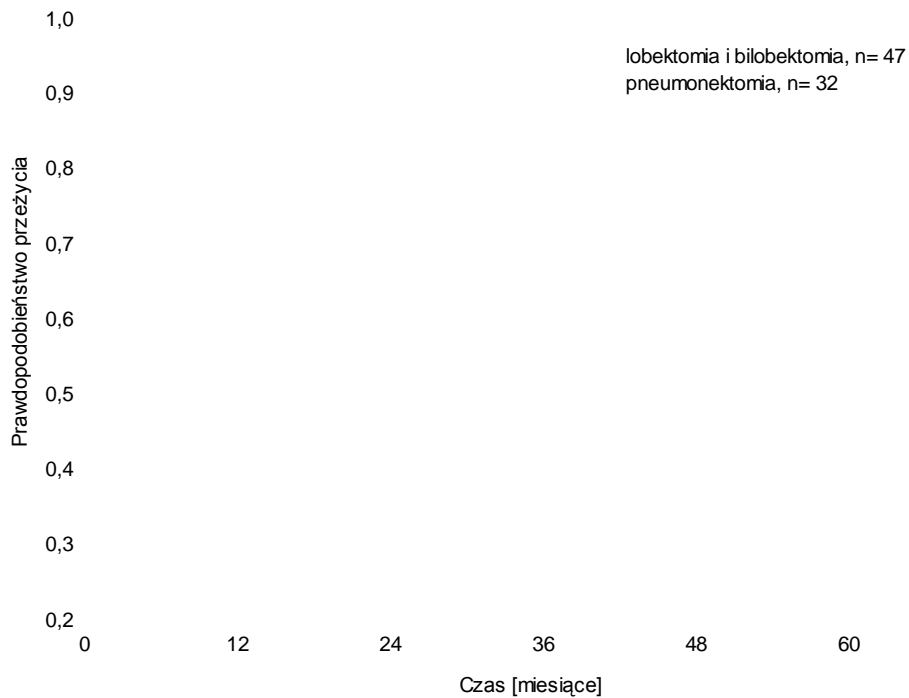


Ryc.13. Czas przeżycia w zależności od czasu trwania operacji, $n=79$, $p=0,061$

6.9. Rodzaj zabiegu operacyjnego

Analiza wpływu rodzaju zabiegu operacyjnego na przeżycie chorych wykazała istnienie statystycznie znamiennej zależności ($p=0,002$) pomiędzy czasem przeżycia chorych a rozległością zabiegu operacyjnego.

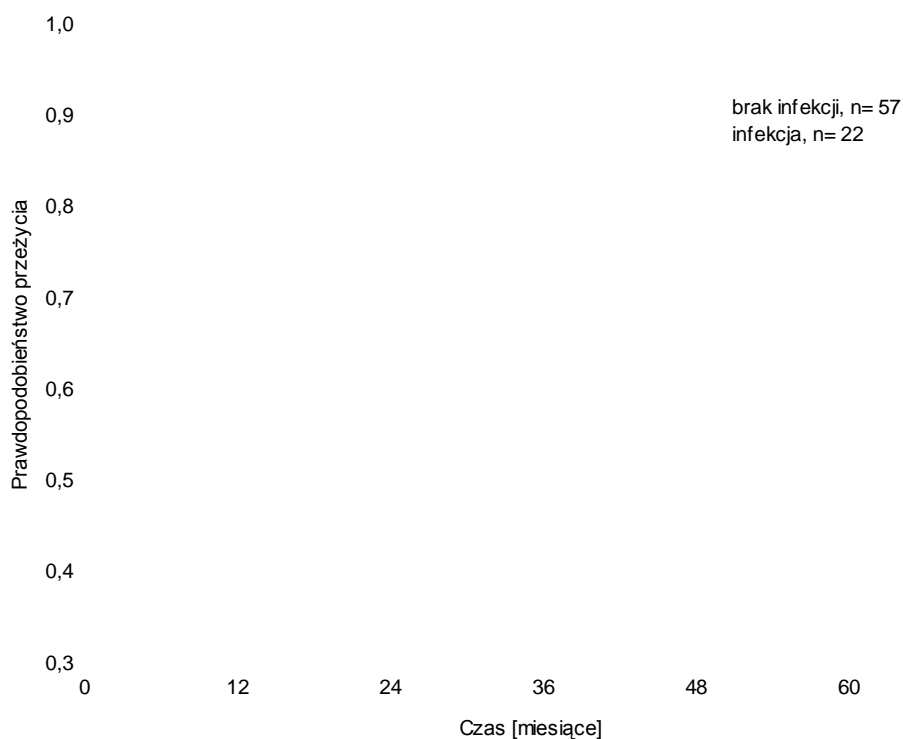
Mediana czasu przeżycia grupy chorych, którym usunięto płat lub dwa płaty płuca wynosiła 46,57 miesięcy. Mediana czasu przeżycia chorych, u których konieczne było wycięcie całego płuca wynosiła 18,33 miesięcy.



Ryc. 14. Czas przeżycia chorych w zależności od zakresu operacji, n=79, p=0,002

6.10. Infekcje pooperacyjne

Wpływ infekcji w okresie pooperacyjnym na czas przeżycia operowanych chorych był przedmiotem kolejnej analizy statystycznej. W badanej grupie chorych nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w czasie przeżycia chorych, bez względu na wystąpienie powikłań infekcyjnych (p=0,776).



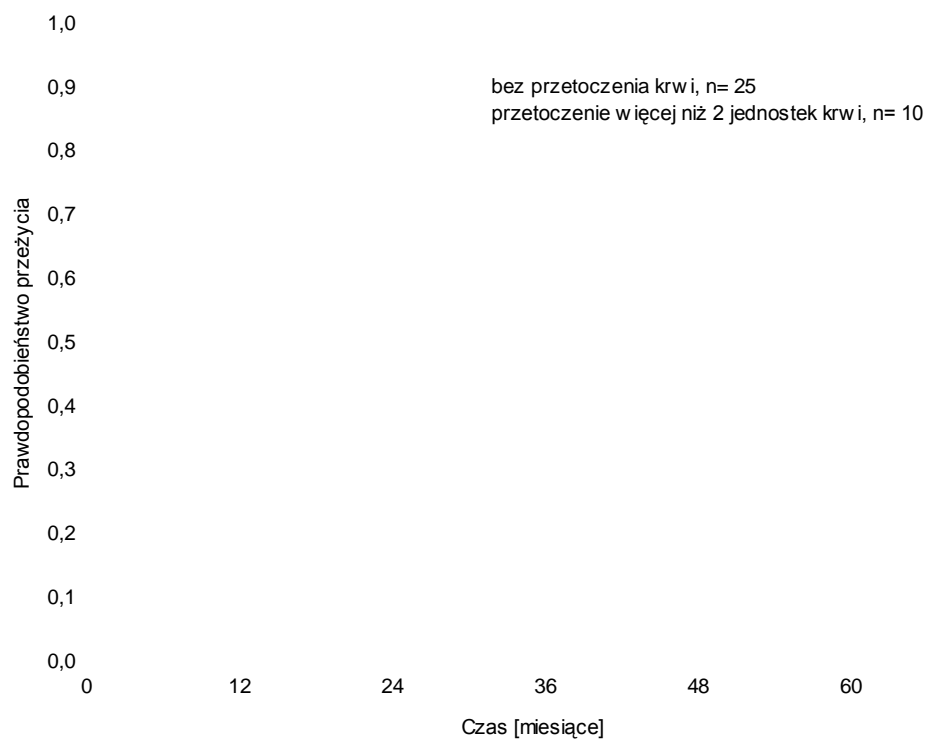
Ryc.15. Pooperacyjne powikłania infekcyjne a czas przeżycia chorych, $n=79$, $p=0,776$

6.11. Ilość przetoczony krwi

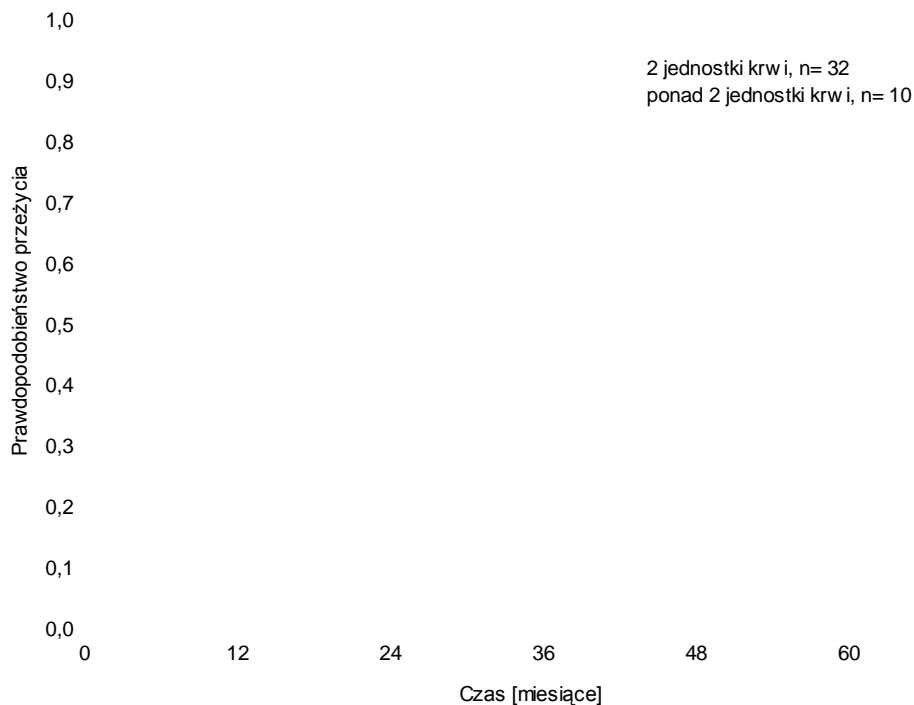
Badaną grupę chorych poddano analizie oceniając ewentualny wpływ ilości przetoczony krwi (bez uwzględnienia jej pochodzenia) na przeżycie operowanych chorych. Stwierdzono, że przetoczenie więcej niż 2 jednostek krwi niezależnie od jej pochodzenia, w istotny sposób wpływało na przeżycie operowanych chorych ($p=0,004$). Znamienności statystycznej nie stwierdzono w przypadku przetoczenia do 2 jednostek krwi ($p=0,521$).

Porównanie grupy chorych bez przetoczenia krwi do grupy chorych z przetoczeniem więcej niż 2 jednostek krwi, wykazało istotną statystycznie różnicę w czasie przeżycia ($p=0,003$).

Podobną zależność stwierdzono porównując grupę chorych, którzy otrzymali nie więcej niż 2 jednostki krwi z grupą chorych, którym przetoczono więcej niż 2 jednostki krwi ($p=0,006$).



Ryc.16. Porównanie czasu przeżycia operowanych chorych bez przetoczenia krwi z grupą chorych z przetoczeniem więcej niż 2 jednostek krwi, $p=0,003$



Ryc.17. Porównanie czasu przeżycia chorych z przetoczeniem 2 jednostek krwi do chorych z przetoczeniem więcej niż 2 jednostek krwi, $p=0,006$

6.12. Wybrane czynniki rokownicze – analiza wieloczynnikowa

Czynniki rokownicze, które na podstawie analizy jednoczynnikowej miały znamienne wpływ na czas przeżycia operowanych chorych na raka płuca poddano analizie wieloczynnikowej.

W wyniku przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej wyłoniono niezależny i statystycznie znamienne czynnik rokowniczy jakim było przetoczenie więcej niż 2 jednostek krwi, bez względu na jej pochodzenie, $p=0,039$.

Pośród innych czynników rokowniczych, bliskich znamienności statystycznej, był typ histopatologiczny raka płuca, $p=0,063$ - czas przeżycia chorych na raka płaskonabłonkowego był niemal dwukrotnie krótszy niż chorych na raka gruczołowego.

7. Omówienie wyników i dyskusja

Mimo stałego rozwoju dyscyplin medycznych, zwłaszcza w ostatnim półwieczu, rak płuca nadal stanowi wyzwanie dla lekarzy zajmujących się tym problemem. Niezadowalające efekty leczenia zarówno chirurgicznego jak i onkologicznego z niskim odsetkiem przeżyć pięcioletnich, kształtującym się na poziomie ok. 13% w krajach wysokorozwiniętych są impulsem do ciągłych poszukiwań skuteczniejszych sposobów leczenia. Mimo dynamicznego rozwoju metod leczenia onkologicznego, nadal największe szanse na długotrwałe przeżycie daje leczenie chirurgiczne guzów płuca w I i/lub II stopniu zaawansowania [37, 38, 40].

Wydaje się, że obecne techniki chirurgiczne stosowane w leczeniu operacyjnym raka płuca, udoskonalone przez pokolenia torakochirurgów, sięgnęły swojego optimum, trudno tutaj szukać możliwości poprawy wyników leczenia.

Również metody leczenia onkologicznego korzystające z nowoczesnej chemio- czy radioterapii stosowane w leczeniu raka płuca sięgnęły kresu swoich możliwości terapeutycznych.

Dlatego każde działanie, każda procedura, mająca nawet w niewielkim stopniu wpływ na poprawę wyników leczenia raka płuca powinna być ze wszech miar godna polecenia. Jednym z kontrowersyjnych zagadnień analizowanych w ostatnich latach, przez lekarzy zajmujących się leczeniem nowotworów, w tym raka płuca, był wpływ przetoczenia krwi w okresie okołoperacyjnym na układ odpornościowy chorych [4, 6, 7] a więc również na mechanizmy kontrolujące rozwój nowotworu. Na podstawie wyników licznych badań przeprowadzonych przez wielu autorów [9, 13, 82, 83], w latach dziewięćdziesiątych XX wieku dominował pogląd, że przetoczenie krwi dawców obcych powoduje obniżenie odporności komórkowej biorcy a co za tym idzie powoduje szybszy nawrót choroby nowotworowej lub szybszy rozwój przerzutów i pogorszenie wyników odległych leczenia. Część autorów znalazła również zależność pomiędzy przetoczeniem krwi homologicznej a zwiększonym odsetkiem powikłań infekcyjnych u operowanych chorych [35, 49]. Wprowadzenie autotransfuzji w miejsce transfuzji homologicznej miało pomóc w uniknięciu immunosupresji poprzetoczeniowej i w konsekwencji poprawić wyniki odległe leczenia raka płuca.

W ośrodku gdańskim, od czerwca 1993 roku stosuje się przetaczanie krwi autologicznej, chorym na raka płuca zakwalifikowanym do leczenia operacyjnego [80].

Główne cele tego rodzaju krwiodawstwa to chęć uniknięcia immunosupresyjnego wpływu przetoczenia krwi homologicznej, ochrona przed ewentualnymi zakażeniami przenoszonymi wraz z krwią oraz zabezpieczenie na czas zabiegu operacyjnego krwi o „rzadkim” lub „nietypowym” fenotypie.

W miarę gromadzenia doświadczeń pojawiły się w prasie medycznej doniesienia o braku wpływu rodzaju przetoczenia na odporność chorych operowanych na raka płuca [8, 21, 23, 53, 54, 78, 89, 93, 94]. Powyższe rozbieżności stały się impulsem dla przeprowadzenia badania dotyczącego potencjalnego wpływu rodzaju przetoczenia krwi na przeżycie odległe chorych operowanych w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej AMG.

Co roku w Województwie Pomorskim rejestruje się około 1200 – 1300 nowych zachorowań na raka płuca, jednocześnie około 250 – 300 chorych poddanych jest leczeniu operacyjnemu z tego powodu. Wskaźnik operacyjności w Województwie Pomorskim, w latach 2001-2002 wynosił odpowiednio 24,5% i 26,3% co świadczy o dużej aktywności ośrodka i dobrej organizacji lecznictwa torakochirurgicznego oraz stawia ośrodek gdański na jednym z czołowych miejsc w kraju. W analogicznym okresie czasu, średnia wartość wskaźnika operacyjności w Polsce wynosiła 17,2% [55, 56, 67].

Struktura wieku i płci opisywanej grupy pacjentów odpowiada wartościom podawanym przez innych autorów [12, 38, 40] z około trzykrotną przewagą mężczyzn w stosunku do kobiet oraz średnią wieku chorych około 64 lata.

Żadna z dotychczas opublikowanych prac nie potwierdza wpływu płci operowanych chorych na raka płuca. We własnym materiale również nie stwierdziłem takiej różnicy ($p = 0,916$).

Wpływ palenia tytoniu na rozwój raka płuca jest ogólnie znany, potwierdzono go w licznych badaniach klinicznych i epidemiologicznych. Uważa się że ok. 90% chorych na raka płuca uzależnionych jest od nałogu palenia tytoniu [72].

W badanej grupie spośród 79 chorych 59 (74,7%) było czynnymi palaczami tytoniu.

Zbliżony odsetek palaczy podają również inni autorzy [38, 69].

Analiza statystyczna wpływu palenia tytoniu na czas przeżycia badanej przez mnie grupy operowanych chorych nie potwierdziła istnienia takiej zależności ($p=0,596$).

Wydaje się, że brak znamienności statystycznej spowodowany jest małą liczebnością badanej przeze mnie grupy.

Typ histopatologiczny raka płuca to kolejny, analizowany przez mnie czynnik rokowniczy, potencjalnie mający wpływ na czas przeżycia operowanych chorych.

Udział poszczególnych typów histopatologicznych raka płuca faworyzuje raka płaskonabłonkowego, stwierdza się go w ok. 50% przypadków [38,72].

W ostatnich latach zauważalny jest wzrost zachorowań na gruczolakoraka a zmniejszenie odsetka zachorowań na raka płaskonabłonkowego przy zachowaniu stałego odsetka zachorowań na raka drobnokomórkowego płuca [72]. W materiale przeze mnie prezentowanym rak płaskonabłonkowy wystąpił u 55,7 % chorych. W grupie kobiet natomiast przeważał typ gruczołowy raka płuca.

Na podstawie analizy statystycznej jednoczynnikowej stwierdziłem, że rodzaj raka płuca ma wpływ na czas przeżycia chorych leczonych operacyjnie, ($p= 0,007$). Chorych, z ustalonym pooperacyjnie rozpoznaniem raka gruczołowego płuca, cechował dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą chorych z typem płaskonabłonkowym raka płuca, mediana czasu przeżycia dla chorych na gruczolakoraka wynosiła 46,73 miesiąca, natomiast mediana czasu przeżycia dla chorych na raka płaskonabłonkowego wynosiła 26,25 miesiąca. Taka tendencja jest sprzeczna ze spostrzeżeniami innych autorów [12, 38]. Wydaje się, że ten dość zaskakujący wynik jest spowodowany dwoma czynnikami, po pierwsze małą liczebnością grupy badanej, po drugie na czas przeżycia w badanej grupie chorych może mieć również wpływ zakres resekcji mięszu płuca; w grupie chorych z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym wykonano 23 pneumonektomie, natomiast w grupie chorych z rozpoznaniem gruczolakorakiem płuca wycięto tylko 7 chorym. Na podstawie doniesień innych autorów, pneumonektomia jest zaliczana do grupy czynników negatywnie wpływających na wyniki odległe u chorych po resekcji mięszu płuca.

Analiza wpływu stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej na przeżycie operowanych chorych, wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy I a III stopniem zaawansowania ($p=0,002$) oraz pomiędzy II a III stopniem zaawansowania ($p=0,028$). Takiej zależności nie stwierdzono pomiędzy chorymi w I i w II stopniu zaawansowania ($p= 0,112$).

Mediany czasu przeżycia chorych w I, II, III stopniu zaawansowania choroby wynosiły odpowiednio 46,57 miesięcy, 35,43 miesięcy i 13,32 miesięcy.

To spostrzeżenie pokrywa się z danymi zawartymi w literaturze, wielu autorów opisuje podobną zależność [12, 38, 72]. Brak znamiennej różnicy statystycznej czasu przeżycia, pomiędzy chorymi w I stopniu zaawansowania a chorymi w II stopniu zaawansowania klinicznego w badanej przez mnie grupie chorych wydaje się mieć związek z małą liczebnością całej grupy oraz brakiem analizy czasu przeżycia z uwzględnieniem podgrup wyodrębnionych w każdym ze stopni zaawansowania klinicznego raka płuca.

Uważa się, że zabiegi chirurgiczne w obrębie klatki piersiowej w 12 – 40 % obarczone są wystąpieniem powikłań infekcyjnych [5, 45]. W porównaniu z innymi specjalnościami chirurgicznymi odsetek ten jest jednym z najwyższych. W torakochirurgii, powikłania infekcyjne najczęściej dotyczą rany operacyjnej, dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych oraz jamy opłucnej.

Odsetek powikłań infekcyjnych, które wystąpiły w badanej grupie chorych, to jest 27,8 %, nie odbiega od wartości stwierdzanych przez innych autorów [5, 45, 79, 81]. W badanej grupie chorych nie stwierdziłem istotnych różnic w częstości występowania powikłań infekcyjnych w zależności od rodzaju przetoczenia krwi. Powikłania te najczęściej dotyczyły układu oddechowego oraz dróg moczowych.

Określenie stosunku liczby limfocytów Th do Tc jest cenną informacją na temat stanu odporności komórkowej człowieka.

Transfuzja krwi może wywołać dwa rodzaje odpowiedzi immunologicznej ze strony organizmu biorcy; immunosupresję oraz immunizację [42, 92]. Czynniki odpowiedzialne za te zjawiska nie są w pełni poznane [8]. Przypuszcza się, że ważną rolę w tego rodzaju zjawiskach odgrywa spadek odporności komórkowej z jednoczesną stymulacją odporności humoralnej. Zaobserwowano, że transfuzja krwi powoduje przesunięcie subpopulacji limfocytów Th1 w kierunku Th2 oraz spadek naturalnej aktywności cytotoksycznej i stosunku liczby limfocytów CD4/CD8 [8, 42, 85].

Stwierdzenie, że transfuzja krwi moduluje układ odpornościowy biorcy, nie podlega dyskusji.

Penn [71] w swojej pracy analizował czas przeżycia oraz odsetek nawrotów 78 chorych leczonych operacyjnie na różnego rodzaju nowotwory złośliwe, którym następnie w okresie do 3 miesięcy od operacji onkologicznej, przeszczepiono nerkę/nerki i poddano leczeniu immunosupresyjnym. W tej grupie chorych nowotwór rozwinął się przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego, dzięki czemu możliwa była ocena wpływu obniżonej odporności chorych na częstość wznowy nowotworu lub rozwój przerzutów. Penn zaobserwował interesujący fakt, u 63 % chorych nie stwierdzono nawrotu

choroby w czasie trwającego średnio 53 miesiące okresu obserwacji. Wartość tej pracy polega na wykazaniu, że nawet znaczącego stopnia immunosupresja układu odpornościowego, wywołana lekami, nie ma decydującego wpływu na rozwój nowotworu. Penn [71] w swojej pracy oceniającej 475 pacjentów operowanych na raka jelita grubego, stwierdził, że nie ma istotnej różnicy w czasie przeżycia pomiędzy grupami z przetoczeniem krwi autologicznej i homologicznej. Zauważył natomiast, że ryzyko nawrotu nowotworu było podwyższone w grupie pacjentów wymagających przetoczenia krwi, bez względu na jej pochodzenie, w porównaniu z grupą pacjentów, którzy nie wymagali przetoczenia krwi. Wniosek jaki z tego wyciągnął był dość jasny; gorsze rokowanie związane z przetoczeniem krwi prawdopodobnie wynikało z powodu okoliczności zmuszających do jej przetoczenia. Podobnie Fibak w swojej pracy wysuwa przypuszczenie, że okoliczności wymuszające przetoczenie krwi w trakcie operacji, są w dużej mierze odpowiedzialne za gorsze rokowanie chorych a nie przetoczenie krwi jako takiej [21]. Inni autorzy również stwierdzili podobną zależność [15, 31, 33].

W badanej przez mnie grupie chorych obniżenie stosunku liczby limfocytów Th/Tc wystąpiło u pacjentów w każdej z badanych podgrup, to jest w grupie bez transfuzji u 2 chorych, w grupie z przetoczeniem autologicznym u 4 chorych i w grupie z przetoczeniem homologicznym u 9 operowanych. U żadnego z powyższych chorych nie wystąpiły w okresie pooperacyjnym powikłania infekcyjne. Również zmniejszenie liczby komórek NK poniżej wartości wyjściowej nie miało związku z wystąpieniem infekcji w okresie pooperacyjnym.

Analizując wpływ ilości krwi przetoczony w okresie okołoperacyjnym na czas przeżycia operowanych chorych, stwierdziłem istotne różnice. Chorzy, którym przetoczono więcej niż 2 jednostki krwi, rokowali gorzej w stosunku do chorych bez przetoczenia ($p=0,003$) i do chorych z przetoczeniem do 2 jednostek krwi ($p=0,006$).

Analiza wieloczynnikowa potwierdziła to spostrzeżenie wskazując na przetoczenie więcej niż 2 jednostek krwi jako niezależny i statystycznie znamieny czynnik rokowniczy ($p=0,063$) negatywnie wpływający na czas przeżycia.

Na podstawie powyższych danych można założyć, że istnieje zależność między przetoczeniem ponad 2 jednostek krwi, bez względu na jej pochodzenie, a skróceniem czasu przeżycia. Brak natomiast potwierdzenia, że tego rodzaju zależność jest spowodowana przetoczeniem krwi homologicznej. Moim zdaniem, najbardziej prawdopodobne wytłumaczenie tego zjawiska to wystąpienie takich niekorzystnych czynników jak trudne warunki operacyjne w wyniku których doszło do uciskania guza i

„wyciskania” komórek nowotworowych do krwioobiegu (zrosty opłucnowe, wnękowa lokalizacja guza, masywny krwotok), przedłużający się czas operacji, wreszcie samo leczenie operacyjne będące obciążeniem dla organizmu.

8. Wnioski

1. Przetoczenie krwi homologicznej nie powoduje spadku odporności komórkowej u operowanych chorych na raka płuca.
2. Zarówno przetoczenie krwi homologicznej jak i autologicznej nie zwiększa częstości występowania powikłań infekcyjnych u operowanych chorych na raka płuca.
3. Wyniki wczesne i odległe chirurgicznego leczenia chorych na raka płuca nie zależą od rodzaju przetoczenia krwi.
4. Konieczność przetoczenia więcej niż 2 jednostek krwi, niezależnie od jej pochodzenia ma niekorzystny wpływ na czas przeżycia operowanych chorych na raka płuca.
5. Zaburzenia rytmu serca pod postacią migotania przedsionków i/lub komór, zaleganie wydzieliny w drzewie oskrzelowym oraz przedłużony przeciek powietrza z jamy opłucnej to najczęściej występujące powikłania okołoperacyjne u chorych poddanych resekcji mięszu płuca.

9. Streszczenie

Wprowadzenie: Przetoczenie krwi homologicznej według wielu autorów powoduje obniżenie odporności komórkowej operowanych chorych co jest szczególnie niepożądane u chorych na raka, w tym na raka płuca, gdyż może powodować nawrót nowotworu i/lub rozwój przerzutów oraz pogorszenie wyników odległych leczenia raka płuca.

Cel pracy: Ocena wpływu rodzaju przetoczenia krwi na odporność komórkową operowanych chorych na raka płuca ze zwróceniem uwagi na częstość występowania powikłań infekcyjnych. Ocena wyników wczesnych ze zwróceniem uwagi na powikłania i śmiertelność okołoperacyjną. Ocena odległych wyników leczenia chirurgicznego chorych na raka płuca z uwzględnieniem rodzaju przetoczenia krwi w zależności od wybranych czynników rokowniczych.

Material i metody: Do badania zakwalifikowano 79 chorych (15 kobiet i 64 mężczyzn), operowanych w latach 2001 – 2002. Średni wiek chorych wynosił 64,8 lat i wahał się od 35 do 75. Warunkiem zakwalifikowania do leczenia operacyjnego było uzyskanie, przed operacją, rozpoznania histopatologicznego NDRP oraz spełnienie kryteriów włączenia do udziału w badaniu.

Przed operacją każdego chorego przydzielono losowo do jednej z trzech grup: bez przetoczenia krwi (n=26), z przetoczeniem krwi autologicznej (n=26) oraz z przetoczeniem krwi homologicznej (n=27). Usunięcie płuca wykonano u 31 (39,2%) chorych, usunięcie płata lub dwóch płatów u 48(60,8%) chorych. W badaniu pooperacyjnym u 44 (55,7%) chorych rozpoznano raka płaskonabłonkowego, u 30 (38,0%) raka gruczołowego a u 5 (6,3%) raka wielkomórkowego.

Obserwację chorych zakończono 31.12.2005 roku.

Wyniki: W okresie pooperacyjnym stwierdzono 2 zgony wczesne; jeden spowodowany ostrą niewydolnością krążenia w przebiegu migotania komór, drugi z powodu niewydolności oddechowej związanej z wystąpieniem przetoki w kikucie oskrzela po pneumonektomii.

Powikłania infekcyjne wystąpiły u 22 (27,8%) chorych, powikłania nieinfekcyjne u 34 (43,0%) chorych. Najczęściej występujące powikłania okołoperacyjne to zaburzenia

rytmu serca (11,4%) , przedłużony przeciek powietrza (8,9%) oraz zaleganie wydzieliny w drzewie oskrzelowym wymagające bronchofiberoaspiracji (8,9%).

W czasie obserwacji zmarło 40 chorych (50,6%) w przedziale 0,23-43,7 miesięcy od operacji.

W badanej grupie 79 chorych nie stwierdzono wpływu wieku ($p=0,445$) ani płci operowanych chorych ($p=0,916$) na czas przeżycia.

W grupie chorych z prawidłowym stosunkiem liczby limfocytów Th/Tc odsetek infekcji był nieznamienne wyższy niż w grupie chorych z obniżonym stosunkiem limfocytów Th/Tc.

Stwierdzono brak znamienności statystycznej wpływu rodzaju przetoczenia krwi na czas przeżycia ($p=0,209$).

Typ raka płuca miał statystycznie znamienny wpływ na czas przeżycia operowanych chorych ($p=0,007$), mediana czasu przeżycia chorych na raka płaskonabłonkowego wynosiła 26,25 miesiąca a mediana czasu przeżycia chorych na raka gruczołowego 46,73 miesiąca.

W analizie wpływu stopnia zaawansowania klinicznego raka płuca na przeżycie operowanych chorych, stwierdzono znamienne statystycznie różnice pomiędzy I a III stopniem zaawansowania klinicznego ($p=0,002$) oraz pomiędzy II a III stopniem zaawansowania klinicznego ($p=0,028$). Takiej zależności nie wykazano pomiędzy chorymi w I i II stopniu zaawansowania klinicznego ($p=0,112$).

Mediany czasu przeżycia chorych w I, II, III stopniu zaawansowania choroby wynosiły odpowiednio 46,57 miesięcy, 35,43 miesiące, 13, 32 miesiące.

Porównanie rodzaju zabiegu operacyjnego w badanym materiale, wykazało statystycznie znamienne różnice pomiędzy lobektomią a pneumonektomią ($p=0,002$). Mediana czasu przeżycia chorych po lobektomii oraz po pneumonektomii wynosiła odpowiednio: 46,57 miesięcy i 18,33 miesiące. Wystąpienie powikłań infekcyjnych nie miało wpływu na czas przeżycia chorych ($p=0,776$). Statystycznie znamiennej różnicy w czasie przeżycia operowanych chorych stwierdzono w przypadku przetoczenia więcej niż 2 jednostek krwi ($p=0,006$), niezależnie od jej pochodzenia.

W analizie wieloczynnikowej wyłoniono negatywny czynnik rokowniczy odległego przeżycia jakim było przetoczenie więcej niż 2 jednostek krwi, bez względu na jej pochodzenie ($p=0,039$).

Wnioski: Przetoczenie krwi homologicznej nie powoduje spadku odporności komórkowej u operowanych chorych na raka płuca.

Przetoczenie krwi homologicznej ani autologicznej nie zwiększa częstości występowania powikłań infekcyjnych u operowanych chorych na raka płuca.

Wyniki wczesne i odległe chirurgicznego leczenia chorych na raka płuca nie zależą od rodzaju przetoczenia krwi.

Konieczność przetoczenia więcej niż 2 jednostek krwi, niezależnie od jej pochodzenia ma niekorzystny wpływ na czas przeżycia operowanych chorych na raka płuca.

Zaburzenia rytmu serca pod postacią migotania przedsionków i/lub komór, zaleganie wydzieliny w drzewie oskrzelowym oraz przedłużony przeciek powietrza z jamy opłucnej to najczęściej występujące powikłania okołoperacyjne u chorych poddanych resekcji mięszu płuca.

9. Piśmiennictwo

1. Aisner J, Ariagada R, Green MR: *Comprehensive textbook of thoracic oncology*. Baltimore, Williams and Wilkins 1996; 388–533
2. Alberg AJ, Samet JM: *Epidemiology of lung cancer*. Chest 2003; 123: 21S-49S
3. Asamura H, Suzuki K, Kondo H: *Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer?* Ann Thorac Surg 2000; 70(6): 1839-1845.
4. Asiedu C., Meng Y., Huang Z., Contreras JL., George JF., Thomas JM. *Immunoregulatory role of CD8alpha in the veto effect*. Transplantation. 1999 15; 67(3):372-80
5. Bernard A., Millet M., Godet P., Viard H.: *Antibiotic prophylaxis In pulmonary surgery. A prospective randomized double- blind trial to of flush cefuroxime versus forty – eight hour cefuroxime*. J Thorac Cardiovasc Surg 1994, 107: 896-900.
6. Blumberg N., Heal J.M.: *Mortality risks, costs and decision making in transfusion medicine*. Am J Clin Pathol 2000; 114 (6): 944 – 7
7. Bordin J. O., Bardossy L., Blajchman M. A.: *Growth enhancement of established tumors by allogenic blood transfusion In experimental animals and its amelioration by leukodepletion: the importance of the timing of the leukodepletion*. Blood. 1994, 1; 84(1): 344-8
8. Brand A.: *Immunological aspects of blood transfusions*.

Transpl Immunol. 2002; 10 (2-3) : 183-9

9. Burrows L., Tartter P.; *Effect of blood transfusion on colonic malignancy recurrence rates*. Lancet 1982, 11, 662

10. Bush O., Hop W., Hoyneck van Papendrecht M., Marquet R.L., Jeekel J.; *Blood Transfusions and Prognosis in Colorectal Cancer*. The New England Journal of Medicine 1993, vol. 328: 1372 – 1376

11. Cecka JM. *The transfusion effect*. Clin TRanspl. 1987;287-301

12. Chwirot P.: *Chirurgiczne leczenie chorych na raka płuca w 50-letniej historii ośrodka gdańskiego*. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna w Gdańsku 2005.

13. Class FH., Roelen DL., van Rood JJ., Brand A. *Modulation of the alloimmune response by blond transfusion*. Transfus Clin Biol. 2001;8(3):315-7

14. Cox DR; *Regression models and life –tables*. J R Stat Soc (B) 1972; 34: 187-220

15. Craig S., Adam D., Yap PL., Leaver A., Elton R., Cameron E., Sang Ch., Walker W. *Effect of blood transfusion on survival after esophagogastrectomy for carcinoma* Ann Thorac Surg 1998; 66:356-61

16. Dewit L. *Combined treatment of radiation and cisdiamminedichloroplatinum (II) a revive of experimental and clinical data*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 403-426

17. Dzikowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Zakład Epidemiologii i Prewencji

Nowotworów. Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2001

18. (Dz. U. Nr 106, poz. 681, z 1998 r. Nr 117, poz. 756, z 2001 r. Nr 126, poz. 1382 oraz z 2003 r. Nr 223, poz. 2215)
19. *Dyrektywa 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej 27.01.1975r ustanawiająca normy jakości pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE*
20. *Encyklopedia internetowa oparta jest na tekstach Multimedialnej nowej encyklopedii powszechnej PWN z 1998 r.*
21. Fibak J. *Niekorzystne działanie przetoczenia krwi w operacjach nowotworów* Pol Tyg Lek 1986; XLI, Nr 13
22. Filley G.F.: *Molecular mechanism of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors.* Chest 1996; 109 (supl. 3): 14S-19S.
23. Francis D.M.: *Relationship between blood transfusion and tumour behavior.* Br J Surg. 1991;78(12):1420-8
24. Francis D.M., Clunie G.J.: *Influence of the timing of blood transfusion on experimental tumor growth.* J Surg Res. 1993; 54(3):237-41
25. Francis D.M., Hudson R.T.: *Blood transfusion and recurrence of cancer of the colon and rectum.* Br J Surg. 1987;74(1):26-30

26. Fry W.A., Menck H.R., Winchester D.P., *The National Cancer Data Base. Report of lung cancer.* Cancer 1996; 77(7), 1947-1955.

27. Ginsberg R.J., Hill L.D., Eagen R.T., Thomas P., Mountain C.F., Deslauries J., Fry W.A., Butz R.O., Goldberg M., Waters P.F., Jones D.P., Pairolero P., Rubinstein L., Pearson F.G.: *Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 654 – 658

28. Ginsberg R.J., Martini N.: *Non-Small Cell Lung Cancer, Surgical Management Thoracic surgery.* Churchill Livingstone 2001; 32: 837-859

29. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W. *Immunologia*, PWN 2002, 522-543

30. Grzebieniak Z., Szynglarewicz B.; *Czynniki prognostyczne w raku okrężnicy i odbytnicy.* Polski Przegląd Lekarski 2004/61/1, 43-53

31. Grzelak I., Zaleska M., Olszewski W.L.: *Blood transfusions downregulate hematopoiesis and subsequently downregulate the immune response.* Transfusion. 1998 Nov-Dec;38(11-12):1104-14

32. Hagmuller E., Printz J., Lorenz D.; *The influence of perioperative blood transfusion on long – term results of R O –resected colorectal carcinomas : results of univariate and multivariate analysis.* Br. J. Surg. 1994, 81, 27

33. Hoync van Papendrecht M.A., Busch O.R., Jeekel J., Marquet R.L.: *The influence of blood loss on tumour growth: effect and mechanizm In an experimental model.* Neth J Surg. 1991; 43(4):85-8

34. Ihde D.C.: *Is there a place for classical adjuvant treatment? Lung cancer* 1994; 11, supl. 3: 111-116
35. Jansen L., Kissmeyer-Nielsen P., Wolff B., Qvist N.: *Randomised comparison of leukocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery.* Lancet 1996; 348:841-45
36. Jassem E.: *Kliniczne znaczenie mutacji i zaburzeń ekspresji genu P53 u chorych na raka płuca.* Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna w Gdańsku. 1998.
37. Jassem E., Jassem J.: *Nowe metody obrazowe w rozpoznawaniu raka płuca.* Przegląd Lekarski 1997; 54: 854– 856
38. Jassem J.: *Rak płuca.* Medipress. Choroby Układu Oddechowego 1999; 4, 3: 3-9
39. Jassem J.: *Rola chemioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu I-III.* Nowotwory 1997; 47, supl. 3: 40-47
40. Jassem J., Skokowski J., Dziadziuszko R., Jassem E., Szymanowska A., Rzyman W., Roszkiewicz A.: *Results of surgical treatment of non-small cell lung cancer: validation of the postoperative pathologic TNM classification.* J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119, 6: 1141-1146
41. Keynes G.: *The history of blood transfusion.* Blood transfusion London, 1949

42. Kłos M., Korsak J.: *Immunomodulatory effect of blond components transfusions*. Pol Merkuriusz Lek. 2002; 13(77): 413-6
43. Koutsami M.K., Gorgoulis V.G., Kastrinakis N.G., Asimacopoulos P.J., Kittas C.: *Prognostic factors in non-small cell lung carcinoma*. Anticancer Res 2002; 22: 347-374
44. Krzakowski M.: *Niedrobnokomórkowy rak płuca – postępy w leczeniu*. Nowa Medycyna 2001; 5-6, 13: 6-12.
45. Krzywiński R., Pycz-Pyczewski M.: *Powikłania ropne po zabiegach operacyjnych w klatce piersiowej*. Pol. Przeg. Chir., 1972, 44, 1 :55-59
46. Kurowski K.: *Rola chirurgii w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca*. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych Akademia Medyczna w Gdańsku 2003
47. Lababede O., Meziane M.A., Rice T.W.: *TNM Staging of Lung Cancer. A Quick reference chart*. Chest 1999; 115, 1: 233 – 235
48. Lapierre V., Auperin A., Tiberghien P.: *Transfusion – induced immunomodulation following cancer surgery: fact or fiction?* Jour Nat Canc Inst, 1998, vol. 90, No. 90
49. Leal Noval S.R., Jara Lopez I.: *Do multiple blond transfusions predispose for a higher rate of non- blond- related infection complications?* Clin Microbiol Infect. 2002; 8(7):383-7
50. Lewiński T., Żuławski M., Meder J.: *Rak płuca. Zasady postępowania*

onkologicznego w praktyce ogólnolekarskiej. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1991; 1-38.

51. Mabry M., Nelkin B.D., Falco J.P.: *Transitions between lung cancer phenotypes – implications for tumor progression.* *Cancer Cells* 3: 53, 1991
52. Marquet R.L., Busch O.R.C., Jeekel J.: *Are allogenic blood transfusions acceptable in elective surgery in colorectal carcinoma?* *Eur Jour Canc*, 1998, vol. 35, no. 3, 352-360
53. Mc Alister F. A., Clark H., D., Wells P. S.: *Perioperative allogenic blood transfusion does not cause adverse sequel in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies.* *Brit Jour Surg*, 1998, 85, 171-178
54. Mizianty M., Kołodziejski L., Duda K.: *Przetoczenie krwi homologicznej a przeżycie chorych operowanych z powodu płaskonabłonkowego raka płuca.* *Pol Przeg Chir* 2002, 74, 1, 45 – 53
55. Mlekodaj S., Kupis W., Rudziński P.: *Działalność Klinik i Oddziałów Chirurgii Klatki Piersiowej w 1998 roku.* Warszawa 1999
56. Mlekodaj S., Kupis W., Rudziński P.: *Wyniki realizowanego programu „Poprawa skuteczności leczenia chirurgicznego raka w Polsce” (1981-1996).* *Zdr Pub* 1998; 108(1): 5 – 12

57. Moores D.W.O., Piantadosi S., McKneally M. F. : *Effect of perioperative blood transfusion on outcome in patients with surgically resected lung cancer* Ann Thorac Surg 1989; 47: 346-51
58. Motta G., Nahum MA., Testa T., Spinelli E.: *TNM staging system of lung carcinoma: historical notes, limitations and controwersies.* Ann Ital Chir. 1995; 66(4): 425-32
59. Mountain C.F.: *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer.* Chest 1997; 111(6): 1710-1717.
60. Mountain C.F., Dresler C.M.: *Regional lymph node classification for lung cancer staging.* Chest 1997; 111(6):1718-1723
61. Mountain C.F.: *A new international staging system for lung cancer.* Chest 1986; 89: 225-233
62. Mountain C.F.: *Leczenie operacyjne raka płuca.* Medycyna praktyczna 1992; 6:3- 22
63. Naruke T., Suemasu K., Ishikawa S.: *Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 76(6): 832-839
64. Noda K., Nishiwaki Y., Kawahara M., Negoro S., Sugiera T., Yokoyama A., Fukuoka M., Mori K., Watanabe K., Tamura T., Yamamoto S., Saijo N.: *Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive*

small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346:85-91

65. Nosotti M., Rebulli P., Riccardi D., Baisi A., Bellaviti N., Rosso L., Santambrogio L.: *Correlation Between Perioperative Blood Transfusion and Prognosis of Patients Subjected to Surgery for Stage I Lung Cancer*. Chest 124: 102-107
66. Opelz G., Terasami P.I.: *Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions*. N Eng J Med 1978;12; 299(15):799-803
67. Orłowski M.T., Kupis W., Rudziński P.: *Działalność Klinik i Oddziałów Chirurgii Klatki Piersiowej w 2004 roku*. Warszawa 2004.
68. Orłowski T.: *Forum torakochirurgiczne. Ograniczone resekcje w niedrobnokomórkowym raku płuca*. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2004; 1, 2: 94 - 101
69. Papliński Z., Jassem J.: *Rak płuca*. PZWL Warszawa 1994
70. Pączek L., Foroniewicz B.: *Tolerancja immunologiczna – wiodący problem transplantologii XXI wieku*. Postępy Nauk Medycznych Tom XVI (1-2/2003): 1-6
71. Penn I.: *The effect of immunosuppression on pre-existing cancers*. Transplantation, 1993, 55, 742-747
72. Pirożyński M.: *100 years of lung cancer*. Respir Med. 2006;100(12):2073-84.
73. *Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the*

American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Anesthesiology 1996;84:732–747.

74. Roelen D.L., van Rood J.J., Brand A., Claus F.H.: *Immunomodulation by blood transfusion. Vox Sang. 2000; 78 Suppl 2 : 273-5*
75. Ross S., Jeter E.: *Emergency surgery: trauma and massive transfusion. Clinical practice of transfusion medicine., 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996:563–579.*
76. Rossel R., Gomez-Codina J., Camps C.I., Maestre J., Padille J., Canto A., Mate J.L., Li S., Roig J., Olazabal A., Canela M., Ariza A., Skacel Z., Morera-Prat J., Abad A.: *A randomized trial comparing perioperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patient with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1994; 330: 153-158*
77. Roth J.A., Fosella F., Komaki R., Ryan M.B., Putnam J.B. Jr, Lee J.S., Dhingra H., De Caro L., Chasen M., McGavran.: *A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery alone in respectable stage IIIA non-small-cell lung cancer J Natl Cancer Inst 1994; 86: 673-680*
78. Rzyman W., Dziadziuszko R., Skokowski J., Wilimski R., Raiter A., Szymanowska A., Jassem J.: *The influence of blood transfusion on survival in operated non-small cell lung cancer patients. J Thorac Cardiovasc Surg 126: 755-760*
79. Skokowski J.: *Odległe wyniki operacyjnego leczenia raka płuca z uwzględnieniem nieswoistej odporności ustroju. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna w Gdańsku 1984.*

80. Skokowski J., Rzyman W., Kurowski K.: *Transfuzja autologiczna – metoda z wyboru w oddziale torakochirurgicznym* Lekarz Wojskowy Supplement II, 1995, 49-52
81. Skokowski J.: *Zakażenia okołoperacyjne w torakochirurgii*. Terapia, 11 cz.2, 1997
82. Tartter P.: *The asociacion of perioperative blond transfusion with colorectal cancer recurrence*. Ann. Surg. 1992,216, 633
83. Tartter P.I., Burrows L., Kirschner P.: *Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of Stage I (subset N0) non-oat cell lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg 1984, vol 88, 659-662
84. Tartter P.I., Francis D.M.: *Blond transfusion and tumor growth*. Transplant Proc. 1988;20(6):1108-11
85. Tatsumi H., Ura H., Ikeda S.: *Surgical influence on Th1/Th2 balance and monocyte surface antigen expression and its relation to infectious complications*. World Journal of Surgery 2003
86. *UICC TNM Classification of Malignant Tumors*. A John Wiley & Sons, Inc Publ.New York 1997
87. Vanderlinde E.S., Heal J. M., Blumberg N.: *Autologous transfusion*. BMJ 2002; 324; 772-775

88. Vincenti F., Duca R.M., Amend W., Perkins H.A., Cochrun K.C., Feduska N.J., Salvatierra O.: *Immunologic factors determining survival of cadaver – kidney transplants. The effect of HLA serotyping, cytotoxic antibodies and blood transfusions on graft survival.* N Eng J Med. 1978;12;299(15):793-8
89. Watering van de L.M.G.: *Okolooperacyjne przetoczenia krwi nie wpływają na odsetek nawrotów , wiążą się jednak z krótszym przeżyciem po operacji.* The Brit J Surg, 2001, 88, 267-272
90. Wick M.R, Ritter J.H.: *Lung Cancer, Pathology of lung cancer., Thoracic surgery.* Churchill Livingstone 2001; 31: 798-813
91. Zatoński W., Tyczyński J.: *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku.* Centrum Onkologii-Instytut im. M Skłodowskiej Curie. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa, 1999.
92. Zhang L., Conejo-Garcia J.,Katsaros D., Gimotty P.A., Massobrio M., Regnani G.: *Intratumoral T cells, recurrence and survival in epithelial ovarian cancer.* N Engl J Med 348; 3 Jan 16, 2003
93. Żurek W., Chwirot P., Zajac-Lenczewska I., Skokowski J., Czarniak E., Samet A.: *Infectious complications in patients after thoracic surgery with homologous blood transfusion* Ann Acad Med Gedan 2003, 33,301-309
94. Żurek W., Chwirot P., Sternau A.: *Przetoczenie krwi a powikłania infekcyjne u*

chorych po zabiegach torakochirurgicznych. Konferencja „ Chirurgiczne leczenie chorób infekcyjnych płuc, opłucnej, śródpiersia i ściany klatki piersiowej”
Trójmiasto 11-13. 10. 2002