

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO
VISUOMENĖS SVEIKATOS INSTITUTAS

MAGISTRO DARBAS

IgM klasės specifinių natūralių endotoksinui antikūnų poveikis sergančiuju gerklų
ir ryklės vėžiu, išgyvenamumui

Leidžiama ginti _____

Visuomenės sveikatos instituto direktorius

prof. dr. Rimantas Stukas

Studentė: Vilma Kaluinaitė

Darbo įteikimo data _____

Registracijos Nr. _____

2011

TURINYS

SANTRUMPOS	4
SUMMARY	6
1. Įvadas	7
2. LITERATŪROS APŽVALGA	9
2.1 Endotoksinas	9
2.2. Endotoksinas egzogeninis priešvėžinio imuniteto stimulatorius	10
2.3. Natūralių antikūnų prieš endotoksiną įtaka vėžio rizikai	13
3. TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI	16
4. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	18
4.1. Tiriamosios grupės charakteristika	18
4.1.1. Tiriamųjų grupės charakteristika pagal vėžio rūšį	18
4.1.2. Pacientų pasiskirstymas pagal IgMNAE nustatymą	18
4.1.3. Pacientų pasiskirstymas pagal rūkymą	19
4.1.4. Pacientų pasiskirstymas pagal alkoholio suvartojimą	21
4.1.5. Pacientų pasiskirstymas pagal darbo sąlygas	22
4.1.6. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių	23
4.1.7 Pacientų pasiskirstymas pagal ląstelinio imuniteto parametrus	23
4.1.8 Pacientų pasiskirstymas pagal gerklų ir ryklės vėžio stadijas (FIGO)	26
4.1.9 Pacientų pasiskirstymas pagal TNM klasifikaciją	27
4.2. Išgyvenimo analizė	30
4.2.1. IgMNAE kiekio kraujyje įtaka pacientų, sergančių gerklų ir ryklės vėžiu, išgyvenamumui	30
4.2.2. Vėžio išplitimo stadijos (FIGO) ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaka išgyvenamumui ..	31
4.2.3. Ligos išplitimo stadijos (TNM) ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaka išgyvenamumui ...	35
4.2.4. Ląstelinio imuniteto įtaka išgyvenamumui	41

4.2.5. Išorinių vėžio rizikos veiksnių (alkoholio ir rūkymo) IgMNAE kiekio įtaka išgyvenamumui	47
5. REZULTATŲ APTARIMAS	55
6. IŠVADOS	57
7. Pasiūlymai	58
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	59
PRIEDAS NR 1	61

SANTRUMPOS

TNM Tarptautinė piktybinių navikų klasifikacija (angl. Tumor, node, metastasis)

Proc. procentai

PLNA populiacinis lygis natūralių antikūnių procentais

NA – naturalūs antikūnai

Ig - imunoglobulinas

IgMNAE – IgM natūralūs antikūnai endotoksinui

SANTRAUKA

Onkologinėmis ligomis suserga vis daugiau žmonių tiek Lietuvoje, tiek pasaulyje. Todėl svarbu išsiaiškinti veiksnius, kurie gali pagerinti ankstyvą diagnostiką, gydymą.

Tyrimo tikslas: ištirti, ar IgM klasės specifiniai natūralūs antikūniai endotoksinais sąlygoja ilgesnį asmenų, sergančių gerklų ir ryklės vėžiu, išgyvenamumą

Tyrimo uždaviniai: 1) Nustatyti, ar IgMNAE kiekis kraujo serume turi įtakos sergančiųjų gerklų ir ryklės vėžiu išgyvenamumui. 2) Įvertinti vėžio išplitimo stadijos (FIGO) ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaką išgyvenamumui³)Ligos išplitimo stadijos (TNM) ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaką išgyvenamumui. 4) Ląstelinio imuniteto ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaką išgyvenamumui. 5) Iššorinių vėžio rizikos veiksnių (alkoholio ir rūkymo) ir IgMNAE kiekio įtaka išgyvenamumui.

Metodai: naudotasi Navikų imunologinės laboratorijos 1988 – 1990 m. darbo žurnalais, Onkologijos institute esančiomis ambulatorinių kortelių ir vėžio registro duomenimis. Rinkti duomenys apie 78 vyrus, sergančius gerklų ir ryklės vėžiu. Duomenų analizė atlikta naudojantis SPSS 17.0 versijos statistiniu duomenų analizės paketu. Skirtumui tarp grupių įvertinti taikytas (Chi-kvadrato) metodas, Kruscal-Wallis H testas. Visoms hipotezėms tikrinti taikytas reikšmingumo lygmuo 0,05. Išgyvenamumo analizė atlikta naudojant Kaplan - Meier metodą.

Rezultatai: Asmenims, kurie nerūko ar surūko nedidelį cigarečių kiekį per dieną didesnė galimybė, kad susidarys specifiniai IgMNAE $p < 0,05$. Piktnaudžiaujantiems alkoholiu dažniausiai buvo nustatytas didelis kiekis IgMNAE kiekis kraujyje $p < 0,05$. Pacientų, turinčių nustatytą kraujyje IgMNAE išgyvenimo laiko mediana 17 lygi mėn., o neturinčių 11 mėn. Iki stebėjimo laiko pabaigos išgyveno 13,6 proc. pacientų, su IgMNAE, ir be IgMNAE 13 proc.. Vėžio išplitimo stadijos (FIGO) ir IgMNAE kiekis kraujyje neįtakojo išgyvenamumo. Pacientų su IgMNAE kraujyje vienerių metų išgyvenamumas II stadijoje - 66 proc., III - 75 proc., IV - 50 proc. stadijoje ir atitinkamai be IgMNAE 50 proc., 57 proc., 14 proc.. Nebuvo gauta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp T ir IgMNAE kiekio kraujyje ir išgyvenamumo. N stadija nulėmė sergančiųjų vėžiu išgyvenamumą. Asmenys, kuriems buvo nustatyta N₀ stadija, išgyveno ilgiau, IgMNAE kiekis kraujyje neįtakojo $p < 0,05$. Leukocitų kiekis kraujyje ir IgMNAE neturėjo įtakos sergančiųjų gerklų ir ryklės vėžiu išgyvenamumui ($p > 0,05$). Limfocitų kiekiui kraujyje didėjant, gerėja išgyvenamumas $p < 0,05$ nepriklausomai nuo IgMNAE kiekio pacientų kraujyje.

Išvada: IgM klasės specifinių natūralių antikūnų endotoksiniui kiekis kraujo serume neturi teigiamos įtakos sergančiųjų gerklės ir ryklės vėžiu išgyvenamumui. Išgyvenamumas priklauso nuo navikinio proceso išplitimo į limfmazgius (N) ir limfocitų kiekio kraujyje.

Raktažodžiai: IgMNAE, endotoksinais, vėžys, išgyvenamumas

SUMMARY

Cancer develops more and more people in Lithuania and the world. Therefore important to find out factors that may improve early diagnosis, treatment.

The aim of research: To investigate, does the special natural IgM class antibodies to endotoxins leads longer people suffering from larynx and pharynx cancer survival

The task of (the) research: 1. to establish, does IgMNAE content in blood affect survival of patients with larynx and pharynx cancer. 2. To assess the spread of cancer stage (FIGO) and IgMNAE content in blood influence to survival. 3. To investigate the of the disease stage (TNM) and IgMNAE content in blood influence to survival. 4. Cellular immunity and IgMNAE in blood influence to survival. 5. Investigate external cancer risk factors (smoking and alcohol) and IgMNAE content in blood influence to survival

Methods: Was used tumor immunological laboratories 1988-1990 routine work “Cancer risk and oncological patients immunological researches” magazines, Vilnius University Oncology institute data of existing outpatients and cancer registry, following about: 78 trial men with larynx and pharynx cancer. Data analysis was performed using statistical package for data analysis SPSS version 17.0. To evaluate the difference between the groups used (chi-square method), Kruskal-Wallis H test with values of $p < 0,05$ being defined as significant. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method.

Results: For patients with the blood of survival time median equal to 17 months, without – 11 months. Until the end of the observation survived 13.6 percent with IgMNAE and without IgMNAE – 13 percent. The spread of cancer stage (FIGO) and IgMNAE content in blood do not contribute to survival. Patients with IgMNAE in blood with one-year survival in II 66%, III 75%, IV 50 % stage and accordingly without IgMNAE 50%, 57%, 14%. There was no statistically significant difference obtains between T and IgMNAE content in blood and survival. N stage determinated the survival of cancer patients. Persons having established No stage gone through longer regardless of was found IgMNAE in blood or not $p < 0,05$. Leukocytes in blood and IgMNAE had no effect to survival for patients with larynx and pharynx cancer. Increased ($P > 0.05$). Increased lymphocytes content in blood improves the survival rate $p < 0,05$, regardless of IgMNAE content in patients' blood.

Conclusion: The specific IgMNAE content in blood serum does not have a positive effect for patients with larynx and pharynx cancer survival. Survival depends from the tumor spread to lymph nodes (N) and lymphocytes content in the blood.

Key words: IgMNAE, endotoxin, cancer, survival

1. Įvadas

Paskutiniaisiais metais onkologinės ligos kelia vis didesnę grėsmę visame pasaulyje ir Lietuvoje. Mirštamumas nuo vėžio pasaulio mastu yra 7,6 mln. atvejų per metus, o tai sudaro 13 proc. visų mirties atvejų. Kasmet pasaulyje išaiškinama daugiau nei 10 mln. naujų susirgimų piktybiniais navikais. 2008 metais buvo nustatyta 12 mln. naujų vėžio atvejų pasaulyje. Prognozuojama, kad 2020 m. šis rodiklis pasieks 16,9 mln. [1]. Lietuvoje 2009 m. pirmąkart susirgusių piktybiniais navikais skaičius buvo 16 603 [2].

Daugiau kaip 30 proc. visų vėžio atvejų galima išvengti. Mirtingumą nuo vėžio galima sumažinti, jei jis bus diagnozuojamas ir pradėtas gydyti ankstyvose vėžio stadijose. JAV penkerių metų išgyvenimo tikimybė nuo visų vėžio rūšių pagerėjo nuo 51 proc. (1975 – 1977 m.) iki 69 proc. (1999 – 2005 m.) – tai siejama su pagerėjusia vėžio diagnostika pirminėse stadijose ir jo gydymu [3].

Praeityje pasiūlyta daug vėžio kilmės teorijų. Jos visos, nors ir atitiko savo laikmečio mokslo išsivystymo lygmenį, tačiau neieškojo pirminio vėžinės ląstelės susiformavimo mechanizmo jos vidinėje terpėje. Dažniausiai tyrinėjo etiologinius veiksnius ir atsakymų ieškojo genų mutacijose. Vienok tai yra antriniai mechanizmai.

2002- 2005 m. metais pripažinta ir paskelbta E. Moncevičiūtės – Eringienės nauja navikinės ląstelės formavimosi teorija apie vėžinį procesą kaip lėtiniam žalojimui atsparių ląstelių evoliucinė atavistinė atmaina. Tai vėžio kilmės rezistentiškumo teorija. Rezistentiškumo teorijos esmė grindžiama bendrojo biologinio evoliucinio rezistentiškumo veiksniams mechanizmais, kurie bakterijose atsirado prieš 4,5 mlrd. Metų ir evoliucijos raidoje buvo laipsniškai perduoti pirmuonių bestuburių žinduolių, tarp jų ir žmogaus, ląstelėms. Be rezistentiškumo genų ir onkogenams vėžiniame procese yra svarbus kancerogenais pažeistos ląstelės struktūros ir funkcijų supaprastėjimo mechanizmai. Pažeista ląstelė grįžta evoliucijos laiptais atgal, kad išgyventu. Ji tampdama rezistentiška antibiotikams, kancerogenams, chemoterapiniams preparatams, priartėja prie savo protėvių mikroorganizmų atavistiniu būdu. Todėl vėžinės ląstelės nebeklauso organizmo augimą reguliuojančių mechanizmų ir neribotai dauginasi, skverbiasi į artimiausius audinius, metastazuoja kraujo ir limfos keliais į kitus organus, tampa parazite [4]. Anglų mokslininkas Čarltonas teigia, kad navikinis augimas yra endogeninio parazitizmo aiškus pavyzdys [5]. E. Moncevičiūtė – Eringienė savo darbuose iškėlė hipotezes ir netiesiogiai įrodė, kad vėžinės ląstelės gamina atavistinį endotoksiną, analogišką gamneigiamų bakterijų endotoksiniui [6]. Jis pagal autorę ir esąs onkologinių ligonių kacheksijos priežastimi. Organizmo imuninė sistema gamina

imunoglobulinus gindamasi nuo svetimo antigeno. Tačiau, būdama kancerogenų supresuota, nepajėgia apsisaugoti [4]. Kancerogenezės mechanizmai labai sudėtingi ir dar visai neišaiškinti. Todėl ir svarbūs šių mechanizmų tyrinėjimai. Šis darbas galėtų padėti vėžio profilaktikos, diagnostikos ir terapijos naujų metodų ieškojimui.

Tyrimo tikslas: ištirti, ar IgM klasės specifiniai natūralūs antikūnai endotoksinui sąlygoja ilgesnį asmenų, sergančių gerklų ir ryklės vėžiu išgyvenamumą.

Tyrimo uždaviniai:

1. Nustatyti, ar IgMNAE kiekis kraujo serume turi įtakos sergančiųjų gerklų ir ryklės vėžiu išgyvenamumui.
2. Įvertinti, vėžio išplitimo stadijos (FIGO) ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaką išgyvenamumui.
3. Ištirti, ligos išplitimo stadijos (TNM) ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaką išgyvenamumui.
4. Nustatyti, ląstelinio imuniteto ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaka išgyvenamumui.
5. Ištirti, išorinių vėžio rizikos veiksnių (alkoholio ir rūkymo) ir IgMNAE kiekio įtaka išgyvenamumui

Savarankiškas studento darbas:

1. Literatūros paieška ir analizė;
2. Duomenų rinkimo anketos sudarymas;
3. Tyrimo duomenų rinkimas iš ambulatorinių kortelių, Lietuvos vėžio registro Navikų imunologinės laboratorijos planinio darbo žurnalų;
4. Statistinis apdorojimas, analizė;
5. Darbo parašymas ir apipavidalinimas.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1 Endotoksinas

Endotoksinas yra gramneigiamų bakterijų išorinę membraną sudarantis lipopolisacharidas (LPS), kuris į aplinką išsiskiria, suirus ląstelei. Biologinis endotoksino aktyvumas yra susijęs su LPS. Polisacharidų sandas yra atsakingas už imunogeniškumą, o lipidų sandas (lipidas A) atsakingas už toksiškumą. Kol endotoksinas yra bakterijoje jis nėra kenksmingas organizmui. Jo molekulės iš išorinės membranos atsipalaiduoja tik bakterijai dalijantis ar žuvus. Tuomet sukeliama vietinis ar sisteminis uždegimas. Pastarasis vadinamas sepsiu, o jo sunkiausia forma vadinama endotokseminiu šoku [7,8].

Endotoksinas patekęs į organizmą endotoksinas stimuliuoja ląstelių imuninę sistemą, ypač makrofagų ir kraujagyslių sistemą. Pirmiausia endotelio ląsteles, jos aktyvuojamos sintetinti ir išskirti įvairias molekules, sukeliančias uždegiminį atsaką į bakterijų invaziją. Šios mediatorių molekulės skatina šeimininko atsaką, dėl kurio pradedama kovoti su mikrobu invazija. Taigi, galima daryti tokią prielaidą, kad LPS nėra labai žalingas ląstelei, bet tarnauja dalyvaudamas suaktyvinant organizmo imuninę būklę į organizmą patekus infekcijai [9].

Nors endotoksino sukelta imuniteto stimuliacija yra svarbi ir naudinga, kaip gynybos mechanizmas, tačiau, kai organizmas yra per daug suaktyvintas, atsiranda rimtos organizmo komplikacijos, tokios, kaip organų nepakankamumas, šokas, mirtis [9]. Taip pat endotoksinas sukelia tokias patofiziologines reakcijas kaip, karščiavimą, leukocitų skaičiaus pokyčius, intravazalinę koaguliaciją, hipotenziją [8].

Įkvėpus endotoksino, jis patenka į kvėpavimo takus, į plaučius. Po nusėdimo kvėpavimo takuose lipidų dalis—endotoksinas tampa opsonizuojamas lipopolisacharido surišančio baltymo (LBP), esančio kvėpavimo takų paviršiaus skystyje, tikriausiai pagamintos II tipo epitelio ląstelių ir eksudato, kuris atsiranda kraujagyslėse. Šis I tipo ūminės fazės baltymas, be kitų baltymų, yra organizmo imuniteto dalis, skirta gintis nuo išorinių aplinkos veiksnių. Makrofagai turi paviršiaus baltymų, CD14, prie kurio prisijungia LBP. CD14 taip pat yra laisvos, tirpios formos normaliame alveolių skystyje, kur jis palengvina endotoksino prisitvirtinimą prie ląstelių membranų, tokių, kaip epitelis ir dendritinės ląstelės. Endotoksinas slopina makrofagų antimikrobinį aktyvumą, tačiau skatina naviko nekrozės faktoriaus gamybą. Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad LPS ir dulkės, kuriose yra endotoksino, inicijuoja uždegiminių citokinų gamybą, kuri sukelia uždegiminį atsaką kvėpavimo takuose, kurio metu padidėja IL- 1, IL-6, IL-

8 Ir NNF – α gamyba. Antinavikinį atsaką-Antinavikinę reakciją didina ir makrofagų išskirti α ir β interferonai, kurie lemia NK citolitinį aktyvumą[7,10].

LPS taip pat veikia B ląstelių mitogenas, skatinantis B limfocitų dauginimąsi, taip pat imunoglobulinų išskyrimą, ypač IgM ir IgG [8].

2.2. Endotoksinas egzogeninis priešvėžinio imuniteto stimulatorius

Endotoksinas nespecifinis egzogeninis priešvėžinis imuniteto stimulatorius. Jo antinavikinis poveikis pastebimas žmonėms, dirbantiems aplinkoje, turinčioje organinių dulkių, kuriose yra endotoksino. Todėl medvilnės pramonės darbuotojams, galvijų augintojams ir kitiems žemdirbiams rizika susirgti plaučių, kepenų, krūties ir kitų formų vėžiu, su mažomis išimtimis, yra mažesnė, nei bendrai populiacijai. Jų mažesniu mirtingumu yra paaiškinamas apsauginis endotoksino poveikis, kuris aktyvuoja imuninius procesus plaučių alveolėje [6].

Tiriamieji vėžį ir ypač plaučių vėžį, yra aiškinamasi, koks endotoksino antivėžinis poveikis. Didžiausias dėmesys yra skiriamas tekstilės pramonei ir žemės ūkiui dėl ypatingo endotoksino kiekio šiose srityse dirbančiųjų aplinkoje. Kaip jau buvo minėta labai įvairūs tyrimai rodo sumažėjusią plaučių vėžio riziką tarp medvilnės darbuotojų JAV, D. Britanijoje, kurių bendras bruožas - ilgalaikis darbas šioje srityje. Pirmieji tyrimų rezultatai nustebino, nes buvo atrasta mažesnė negu tikėtasi plaučių vėžio rizika tarp tekstilės darbuotojų [10]. Buvo atliktas atvejo – kontrolės tyrimas su moterimis, kurios dirba tekstilės fabrikuose Šanchajuje, siekiant nustatyti endotoksino ekspozicijos ir plaučių vėžio riziką. Atliktas tyrimas su moterimis, kurios dirba tekstilės fabrikuose Šanchajuje, siekiant nustatyti endotoksino ekspozicijos ir plaučių vėžio riziką. Ilgą laiką ir dideliais kiekiais veikiant endotoksiniams, mažėja rizika susirgti plaučių vėžiu. Išdirbus 20 metų didelės ekspozicijos aplinkoje vėžio rizika sumažėja 40 proc. RR= 0,60 (95% PI 0,43 to 0,83); *ptrend* = .002), lyginant su nedirbusiomis. Šio tyrimo kokybę lemia išsamus endotoksino išplitimo įvertinimas. Tačiau šio tyrimo rezultatus reikėtų vertinti atsargiai, nes tiriamųjų moterų grupę sudarė didžioji dalis nerūkančių tiriamųjų, nuolat rūkančių tyrimo buvo tik 10 proc., o rūkymas yra stiprus priežastinis veiksnys atsirasti plaučių vėžiui [11,12]

Taip pat svarbūs tyrimai tekstilės pramonės šakos darbuotojų Italijoje ir Lenkijoje. Tokio pobūdžio tyrimai atliekami ir Lietuvoje, kur buvo tiriami tekstilės darbuotojai; tyrimo metu buvo nustatyta, kad priklausomai nuo darbo aplinkos užterštumo medvilnės dulkėmis kiekio vyrams sumažėjo plaučių vėžio rizika (SIR = 0,34; 95% PI 0,12–0,73) išdirbus iki 10

metų tekstilės pramonėje. Rizika susirgti plaučių vėžiu mažėjo priklausomai nuo užterštumo tekstilės dulkėmis [13].

Bendra visų tyrimų išvada atskleidžia tai, jog pastaruoju metu plaučių vėžio rizika tapo žymiai mažesnė. Tačiau reikėtų atsižvelgti vertinant rezultatus į tai, kad galbūt sveiki žmonės, kuriems pažeisti kvėpavimo takai palieka savo darbo vietas, o tyrimuose šis faktas, gali būti neįvertintas. Taip pat paskutiniuose tyrimuose po 2002 m. pastebimi mažiau reikšmingi rezultatai, negu ankstesniuose tyrimuose. Šiuos pasikeitusius rezultatus galima sieti su tuo, jog darbo vietose sumažėjo dulkių kiekis, pagerėjus darbo sąlygoms [10].

Mažesnė rizika susirgti plaučių vėžiu pastebima ir tarp dirbančiųjų skirtinguose žemės ūkio objektuose; galima išvelgti tendenciją, jog mažiausia rizika tenka auginantiems galvijus ir ypač užsiimantiems pienininkyste, lyginant su kitose srityse besispecializuojančiais ūkininkais. Palyginus gaunamą endotoksino kiekį tarp bendros populiacijos, ūkininkų, užsiimančių augalininkyste, ir ūkininkų, užsiimančių gyvulininkyste, ir sergamumą plaučių vėžiu, nustatyta, kad mažiausiai gauna endotoksino bendra populiacija ir vėžio rizika yra lygi 1, vidutinišką kiekį endotoksino gauna augalininkystę užsiimantys ir jų plaučių vėžio rizika yra 0,80 (0,78-0,81), o didžiausią kiekį endotoksino gauna gyvulininkystę užsiimantys ir jų plaučių vėžio rizika mažiausia 0,70 (0,67-0,73). Ūkininkai, auginantys javus ir daugiausia veikiami tik 4 mėnesius per metus, negauna tokio dulkių kiekio, kurį gauna ūkininkai, užsiimantys gyvulininkyste visus metus iš eilės [10, 14]. Galima daryti prielaidą, kad vėžio rizikos mažėjimą lemia endotoksino ekspozicijos didėjimas, t.y. tarp endotoksino kiekio kraujyje ir plaučių vėžio išsivystymo yra dozės atsako ryšys.

Tiriant plaučių vėžio riziką kitose pramonės šakose, išskyrus tekstilę ir ūkininkavimą, epidemiologiniai duomenys yra labai riboti. Darbo grupės Lietuvoje ir Šanchajuje atliko kiekybinius istorinių duomenų santykinius įverčius, tirdamos endotoksino poveikį rizikai susirgti plaučių vėžiu. Pagal gautus duomenis endotoksino poveikis, kai kvėpuojant gaunami dideli kiekiai medvilnės dulkių bei tarp tų tiriamųjų, kurie užsiima pienininkyste, mažina riziką susirgti plaučių vėžiu [10].

Rezultatai, kurie buvo gauti tiriant poveikį rizikai atsirasti piktybiniais navikams, išskyrus plaučių vėžį, yra riboti ir nenuoseklūs. Daug informacijos apie poveikį pramonės darbuotojams buvo gauta iš Šanchajaus grupės tyrimo apie moteris-tekstilės darbuotojas. Pirmojoje publikacijoje tirta šios grupės, profesinio vėžio rizika visų tekstilės pramonės darbuotojų, su selektyviais vėžio susirgimų rezultatais, siekiant įvertinti tekstilės sektorių. Buvo atrasta sumažėjusi visų rūšių vėžio rizika, kurios pagrindas – sumažėję susirgimai stemplės, skrandžio, tiesiosios žarnos, gimdos kaklelio, kiaušidžių, šlapimo pūslės vėžio. Vėlesnės publikacijos, tiriančios šią grupę, įvertino ryšius suvestinių kiekybinių endotoksino

poveikio duomenų, taip pat profesinio poveikio trukmę, klasifikuojamą pagal darbo pozicijų matricą, ir atskirų vėžio poveikių konkrečius atvejus, įskaitant kepenų, stemplės, skrandžio, tiesiosios žarnos, kasos, krūties, smegenų, kiaušidžių, nosiaryklės ir skydliaukės vėžius. Aiškiose šių studijų išvadose galima išskirti sumažėjusį pavojų susirgti ir stemplės vėžiu $RR = 0,5$, (95% $PI, 0,2-1,1$) ir padidėjusi rizika sirgti nosiaryklės vėžiu ($RR = 2,5$, 95% $PI 1,1-5,4$) [10]. Tačiau buvo ir prieštaraujančių tyrimų. Mastrangelo atliktas tyrimas siekė įrodyti plaučių ir kitų sričių vėžio rizikos sumažėjimą. Jo metu buvo tiriami Italijos medvilnės verpimo fabriko darbuotojai. Jie buvo suskirstyti į grupes: viena grupė, kurioje tiriamieji turėjo didelę ekspoziciją endotoksino, gaunamo iš medvilnės dulkių, ir kita tiriamųjų grupė buvo sudaryta iš tokių darbuotojų, kurie turėjo mažą ekspozicijos dozę. Gauti duomenys lyginti su bendros populiacijos duomenimis. Buvo patvirtinta, kad sumažėja plaučių vėžio rizika, tačiau nebuvo rasta statistiškai patikimo skirtumo nuo populiacijos apie sumažėjusią kitų vėžių riziką [15].

Lenkų tautybės autorė Šešėnė-Dombrovska ištyrė ir atrado sumažėjusią riziką susirgti virškinimo organų vėžiu vyrams ir moterims, dirbantiems verpimo ir audimo sektoriuose. Tiriant dirbančius vyrus, buvo atrasta padidėjusi storosios žarnos, kepenų, skrandžio vėžio atvejai, nors tyrimo duomenų buvo, palyginti, nedaug. Individualūs moterų vėžių atvejai parodė sumažėjusią tiesiosios žarnos ir kepenų, tulžies pūslės ir kiaušidžių vėžio atvejus [10]. Buvo tirta moterų, dirbančių mažiausiai metus, verpimo, audimo ir audinių dažymo cechuose Lietuvos lino ir tekstilės fabrikuose. Tirtas 24 metų periodas. Bendras vėžio ir ne melanomos odos vėžio dažnis tarp linų verpimo, audimo darbuotojų buvo mažesnis, lyginant su bendra Lietuvos gyventojų populiacija. Tačiau rizika susirgti burnos ertmės ir ryklės vėžiu, buvo žymiai padidėjusi verpėjoms ir audėjoms, kurios dirbo iki 10 metų (SIR 5,71 95% $PI 1,56$ iki 14,60). Tyrimo rezultatais nelabai pilnai galima remtis, nes tyrimo imtis maža, nebuvo ištirtas ne su darbu susijusi rizika, nebuvo ištirti rūkymo įpročiai [16].

Kiti tekstilės fabrikų darbuotojų grupių tyrimai, kurie apibrėžė darbuotojus, dirbančius gamyboje, parodė krūties ir virškinamo trakto organų vėžio rizikos sumažėjimą ir padidėjusią šlapimo pūslės, ryklės ir virškinamojo trakto vėžio susirgimų riziką [10].

Visi šie tyrimai įrodo antinavikinį endotoksino poveikį. Galima teigti, kad endotoksiniui patekus į plaučių alveoles, suaktyvinamos imuninės reakcijos, kurių pasekoje sumažėja plaučių vėžio rizika. Dėl endotoksino antinavikinio poveikio kitų rūšių vėžiams dar reiktų atlikti platesnius tyrimus dėl prieštaringų įvairių autorių tyrimų rezultatų ir kitokio veikimo mechanizmo organizme.

2.3. Natūralių antikūnų prieš endotoksiną įtaka vėžio rizikai

Gramneigiamų bakterijų endotoksinas skatina ne tik vietines, bet ir sisteminės imunines reakcijas, tokias kaip IgM klasės specifinių natūralių antikūnų endotoksinui (IgMNAE) sintezę. Tyrimai parodė, kad natūralaus imuniteto funkcijos, nepriklausomai nuo to ar žmogus yra imunosupresinėje ar imunostimuliuotos yra glaudžiai susijusios su IgM klasės specifiniais natūraliais antikūniais bendram antibakteriniam antigenui (EBA) [6]. EBA išskiriamas iš gramneigiamų *Enterobacteriaceae* šeimos bakterijų, kurios natūraliai gyvena žmogaus ir daugumos žinduolių virškinamajame trakte. IgM yra antikūniai, kurie susidaro prieš LPS be ilgalaikės imunizacijos [17]. Natūralūs antikūnai prieš endotoksiną individo kraujo plazmoje randasi nuolat, net ir nesant gramneigiamų bakterijų infekcijos. Tyrimai parodė, kad praktiškai sveikų žmonių kraujo serume randami antikūniai prieš EBA yra IgM klasės. E. Moncevičiūtė – Eringienė 1979 m. ištyrė 1030 praktiškai sveikų žmonių, siekiant nustatyti specifinio IgMNAE endotoksinui lygi precipitacijoje, jo metu buvo nustatytas IgMNAE 67 proc. tiriamųjų [18,19].

Suaugusio žmogaus organizme natūraliųjų antikūnų lygis didėja su amžiumi, ir tai atspindi imuninės sistemos kompensacines reakcijas. Ląsteliniam imunitetui su amžiumi neišvengiamai silpnėjant (viena iš priežasčių yra čiobraliukės involiucija) ar veikiant imunosupresijos faktoriams, natūralus imunitetas endotoksinui, kaip ir bendrai humoralinis imunitetas stiprėja [18, 6]. 1979 m. buvo ištirta 1030 praktiškai sveikų žmonių, tyrimo metu buvo palygintas tiriamųjų PLNA proc. (populiacinis lygis natūralių antikūnių procentais) įvairiose amžiaus grupėse; gauta, kad, kuo vyresnis asmuo, tuo daugiau jo kraujyje yra randama IgMNAE. Palyginus 20 – 34 m. amžiaus grupę su trimis kitomis amžiaus grupėmis (tyrime buvo sudarytos trys grupės: 35 – 49 m., 50 – 64 m. ir 65 – 79 m.) buvo nustatyti šie rodikliai: PLNA buvo aukštesnis vyresnėse amžiaus grupėse: 10 proc., 18 proc., 40 proc. atitinkamai ($p \leq 0,05$) [19].

Taip pat specifinio IgMNAE sintezę įtakoja gyvenimo, darbo sąlygos, gyvenimo ir darbo sąlygos. Rūkymas yra neigiamas imunomodulatorius, jis slopina IgM koncentraciją kraujo serume, tačiau padidina leukocitų ir limfocitų absoliučius kiekius periferiniame kraujyje. Rūkymas skatina ir slopina ląstelinio imuniteto funkcijas [20].

Alkoholis veikia slopinančiai organizmo imuninę funkciją. 1988 -1990 m. ištyrus Vilniaus miesto kraujo perpylimo stoties donorų kraują, IgM koncentracija kraujyje piktnaudžiaujančiu alkoholiu buvo mažesnė 33 proc., lyginant su retai vartojančių alkoholi donorų atitinkamais rodikliais ($p < 0,05$) [20].

Tabako rūkymas ir alkoholio vartojimas padidina leukocitų ir limfocitų skaičių periferiniame kraujyje ir sumažina PLNA proc. Asmenims, kurie surūko 15- 20 cigarečių per dieną, leukocitų skaičius buvo padidėjęs 17 proc., PLNA sumažėjo 24 proc. ir IgM kiekis kraujyje buvo padidėjęs 31 proc., lyginant su asmenimis, kurie visai nerūkė. Tabako ir alkoholio vartojimas suardo NA endotoksinui balansą. Ši tendencija ypač išryškėja 20 – 34 amžiaus asmenims, kuriems PLNA sumažėjo 21 proc. [17].

Padaugėja NA prieš EBA, esant stresinėms situacijoms, formuojantis ligai. NA kiekis kraujyje sumažėja, kai organizme atsistato normali imuninė būklė arba formuojantis didesnei imunosupresijai [18]. E. Moncevičiūtė – Eringienė atliko imunologinius bandymus su Wistar rūšies žiurkėmis. Tyrimo metu buvo nustatyta, kad suleidus Wistar veislės žiurkėms imunosupresantus, tokius kaip cheminės kancerogeninės medžiagos benzopyrenas, metilcholaninas, N-nitrozodietilaminas, ar aktyvius antivėžinius preparatus, triskart per 30 dienų atlikus IgMNA endotoksinui testą, pastebėta, kad iš pradžių žiurkėms buvo nustatyta imunostimuliacinė būklė, tada sekė imunosupresinė būseną, tada vėl atsirado antrinė imunostimuliacija [19].

Veikiant kancerogenams ir citostatinėms medžiagoms, kinta NA kiekis prieš EBA[18]. Nustatyta, kad, duodant žiurkėms dimetilbenzantraceno (DMBA), benzopyreno (BP) ar metilcholanteno (MCH), NA buvo nustatyti serume 108 (58,7±3,6 proc.) iš 184 žiurkių, kurios gavochemines kancerogenines medžiagas, ir 15 (20,8 ± 4,8 proc.) iš 72 negavusių žiurkių ($p < 0,05$) endotoksinų skirtingų štamų *E.coli* ir *Acaligenes faecalis* 415 ekstraktams. Taigi, aktyvavus sintezę antikūnių endotoksinui, prieš suleidžiant injekciją su karcenogeninėmis medžiagomis ar serumą, kurių sudėtyje yra antikūniai, pradinėje karcinogeninio proceso vystymosi stadijoje galima žymiai nuslopinti šio proceso vystymąsi, taip pat galima sulėtinti navikų vystymąsi [19].

Jeigu yra slopinama IgMNA sintezė, tada tikėtina, kad galima nepalanki ligos eiga dėl komplikacijų ar dėl didesnio paskatinto endotoksemijos mirtingumo. Sergantiems vėžiu imunosupresinės ir kompensacinės organizmo reakcijos yra ryškesnės nei tiems, kurie serga lėtinėmis chroninėmis ligomis ar patiria pavojingą profesinę ekspoziciją [17]. Buvo atlikti tyrimai, kurių metu buvo tiriamas onkologinių ligonių imunitetas, susijęs su endotoksinu. Kontrolinę grupę sudarė: sveiki kraujo donorai, dirbantys cheminėje gamykloje, ir pacientai su chroninėmis, bet ne onkologinėmis ligomis. Rezultatai parodė, kad ląstelinio imuniteto funkcijos yra slopinamos, lyginant su kontrolinėmis grupėmis ($p < 0,05$). Sergantiems 50 – 64 m. gerklų ir ryklės vėžiu PLNA buvo slopinama (39 proc.), lyginant su tokio pačio amžiaus kraujo donorais. Tarp grupių nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas $p < 0,05$. PLNA skirtumų tarp

onkologinėmis ligomis sergančių ir chroninėmis ligomis sergančiųjų bei chemijos pramonės darbuotojų nenustatyta [17].

Onkologiniai ligoniai, kuriems yra nustatyti sumažėję leukocitų ir limfocitų skaičiai po chemoterapijos bei sumažėjęs NA kiekis endotoksinui, periferinio kraujo rodikliai buvo daug blogesni jų objektyvioje ir subjektyvioje būklėje nei tų onkologinių ligonių, kurie turėjo normalų leukocitų ir limfocitų skaičių bei nepasikeitusį ar padidėjusį NA endotoksinui kiekį ($\chi^2=5,7$, $df=5,5$ $p<0,05$) [17].

Navikinis augimas gali būti susietas su endotoksino sinteze vėžinėje ląstelėje.

3. TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Tyrimo populiaciją sudaro asmenys, sergantys gerklų ir ryklės vėžiu, kuriems buvo nustatytas vėžys pirmąkart ir nebuvo taikymas joks gydymas. Tiriamieji atrinkti nuo 1988 m. sausio mėnesio 5 dienos iki 1990 m. liepos mėnesio 4 dienos laikotarpiu, kurie atvyko į Lietuvos onkologijos institutą.

Tyrimui buvo panaudoti duomenys iš Navikų imunologinės laboratorijos 1988 – 1990 m. planinio darbo „Vėžio rizikos ir onkologinių ligonių imunologinių tyrimų“ žurnalų, ambulatorinių kortelių ir Lietuvos vėžio registro.

Atliktas kohortinis retrospektyvinis tyrimas.

Į tyrimą įtraukti pacientai atrinkti nuo 1988 m. sausio mėnesio 5 dienos iki 1990 m. liepos mėnesio 4 dienos gydyti onkologijos instituto galvos ir kaklo skyriuje. Į tyrimą pateko 78 tiriamieji. Visi tiriamieji buvo vyrai.

Tyrimo atrankos kriterijai:

- Pirmą kartą diagnozuotas gerklų arba ryklės vėžys.
- Nebuvo taikytas spindulinis ar operacinis gydymas.
- Diagnozės laikotarpis: 1988 m. sausio mėnesio 5 diena - 1990 m. liepos mėnesio 4 diena.

Paskutinė stebėjimo diena (cenzūravimo data) 2010 gruodžio 31 diena. Duomenys apie pacientus buvo pildomi į specialiai šiam tyrimui parengtas anketas (Žr. Priedas 1).

Tiriamieji suskirstyti į dvi grupes pagal tai, (nebūtina) priklausomai nuo IgMNA precipitacijos reakcijos agare rezultatų:

- I sudarė visi respondentai, kuriems gavosi stipri precipitacijos arba vidutiniškai stipri reakcija agare (nuo 0 iki 6). Buvo nustatytas didelis kiekis IgMNAE kraujyje;
- II grupę sudarė visi respondentai, kuriems gavosi silpna reakcija agare, t.y. rastas mažas kiekis IgMNAE.
- III sudaryta iš respondentų, kuriems precipitacijos reakcija agare gavosi neigiama, nenustatyta specifinių IgMNA endotoksinui.

Pacientai taip pat buvo suskirstyti į tris grupes pagal leukocitų kiekį kraujyje:

- Iki normos $<4299 \cdot 10^6/l$
- Norma $4300-8000 \cdot 10^6/l$
- Virš normos $>8001 \cdot 10^6/l$

Pacientai taip pat buvo suskirstyti į tris grupes pagal limfocitų kiekį kraujyje, pateikti duomenys pagal leukocitų formulės diferencinius skaičiavimus.:

- Iki normos <24 proc.
- Norma 24-40 proc.
- Virš normos >41 proc.

Duomenų analizė atlikta naudojantis SPSS 17.0 versijos statistiniu duomenų analizės paketu ir programa excel.

Išgyvenamumo analizė atlikta naudojant Kaplan – Meier modelį. Taip pat skaičiuotos procentinės dydžių reikšmės (proc.), standartiniai nuokrypiai (SD), medianos, 95 proc. pasikliautiniai intervalai (PI), patikimumo lygmuo (p). Skirtumui tarp grupių įvertinti taikytas statistikos metodas – χ (Chi-kvadratas).

Išgyvenimo analizei buvo pasirinktos dvi kraštutinės grupės, t.y. grupė, kuri turėjo nustatyta didelį ir vidutinį kiekį IgMNAE kraujyje ir kita grupė tiriamųjų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE. Išgyvenimo analizė atlikta naudojantis Kaplan - Meier metodu, kuriuo buvo įvertintos išgyvenamumo ypatybės, atlikti palyginimai tarp grupių, apskaičiuoti metiniai išgyvenamumo rodikliai. Bendrasis išgyvenamumas buvo apskaičiuotas remiantis laiku nuo ligonių atvykimo laiko į Onkologijos instituto galvos ir kaklo skyrių iki paskutinio stebėjimo laiko arba mirties.

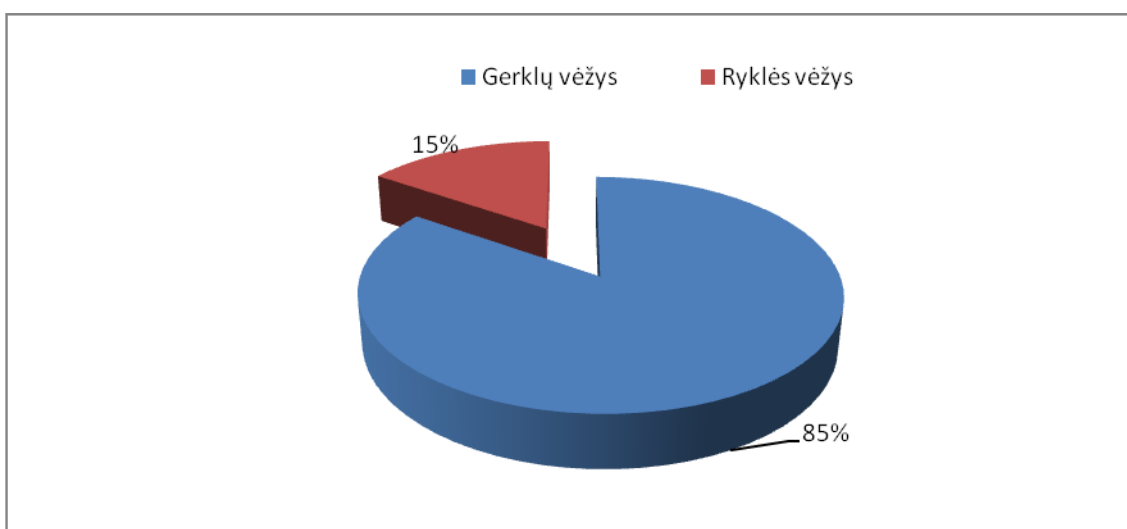
Buvo paskaičiuota išgyvenamumo priklausomybė nuo stadijos (FIGO) ir IgMNAE kiekio kraujyje, TNF ir IgMNAE kiekio kraujyje, ląstelinio imuniteto ir IgMNAE kiekio kraujyje. Skirtingoms nominaliųjų kintamųjų arba ranginių (su nedideliu kategorijų skaičiumi) kintamųjų reikšmių grupėms palyginti sudarytos požymių dažnių lentelės (angl. *Crosstabs*). Visoms hipotezėms tikrinti taikytas reikšmingumo lygmuo 0,05. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

4. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

4.1. Tiriamosios grupės charakteristika

4.1.1. Tiriamųjų grupės charakteristika pagal vėžio rūšį

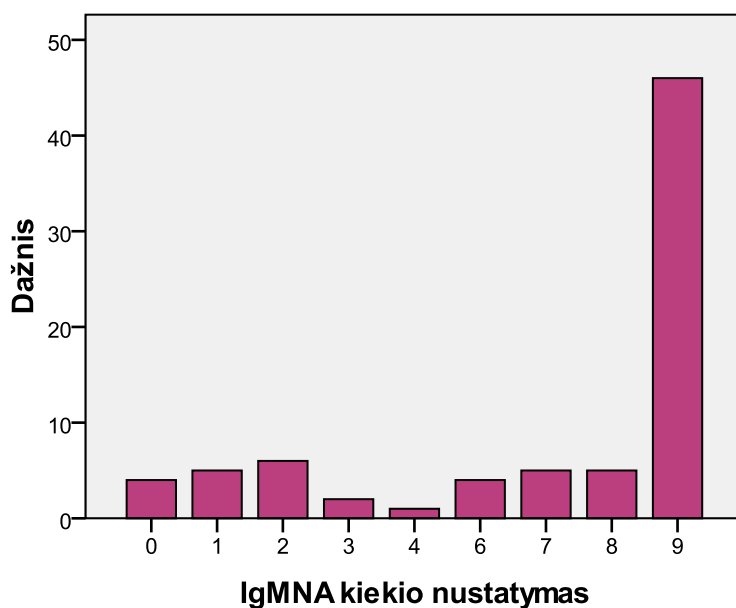
Tyrimo dalyvavo 78 tiriamieji, sergantys gerklų ir ryklės vėžiu. Gerklų vėžys buvo diagnozuotas 67 – iems pacientams, tai sudarė 84,6 proc. tiriamųjų, o 12 – kai ryklės vėžys, jie sudarė 15,4 proc. tiriamųjų (4.1.1. pav.).



4.1.1. paveikslas Tiriamųjų pasiskirstymas pagal vėžio rūšį

4.1.2. Pacientų pasiskirstymas pagal IgMNAE nustatymą

Tyrimo dalyvavusių tiriamųjų precipitacijos reakcijos IgMNAE rezultatų pasiskirstymas pateiktas histogramoje (Žr. 4.1.2.1. pav.). Matoma neigiama asimetrija. 46 (59 proc.) tiriamiesiems gautas neigiamas specifinių IgMNAE natūralių endotoksinų antikūnų precipitacijos reakcijos rezultatas. 32 (41 proc.) tiriamiesiems nustatytas IgMNAE.

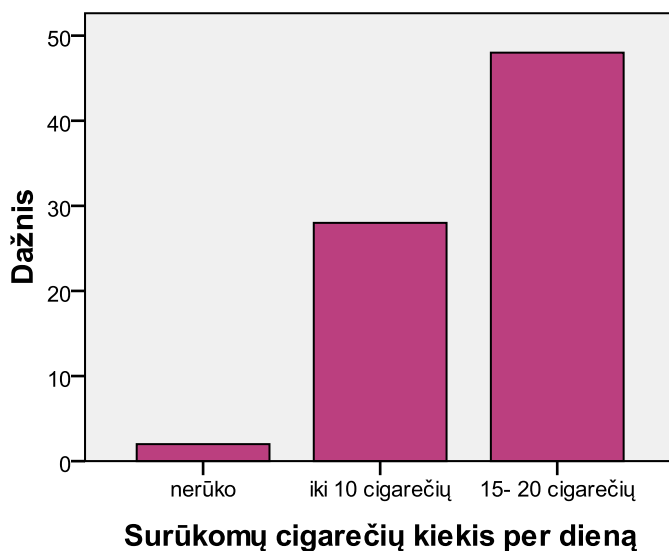


4.1.2.1. paveikslas Tiriamųjų pasiskirstymas pagal IgMNA precipitacijos reakciją agare

Daugiau pacientų, sergančių gerklų ir ryklės vėžiu, buvo iš miesto - 56,4 proc. nei iš kaimo - 43,6 proc. Didžiausią 54,5 proc. kaimo gyventojų dalį sudarė tie tiriamieji, kuriems buvo nustatytas didelis IgMNAE kiekis, o 80 proc. miestiečių dažniausiai pateko į tą grupę, kuriai buvo nustatytas mažas IgMNAE kiekis. Tarp grupių negautas statistikai reikšmingas skirtumas ($\chi^2 = 3,337$; $df =$, $p = 0,189$).

4.1.3. Pacientų pasiskirstymas pagal rūkymą

Tyrime dalyvavusių tiriamųjų pasiskirstymas pagal rūkymą pateiktas 4.1.3.1. paveiksle. Iš paveikslo matome, kad tik 2 (2,6 proc.) pacientai, kuriems buvo nustatytas ryklės arba gerklų vėžys nerūkė. Daugiausiai tiriamieji kasdien surūkydavo po 15-20 cigarečių per dieną, jie sudarė daugiau nei pusę visų tiriamųjų (61,5 proc.)



4.1.3.1. paveikslas **Tiriamųjų pasiskirstymas pagal surūkomų cigarečių kiekį per dieną**

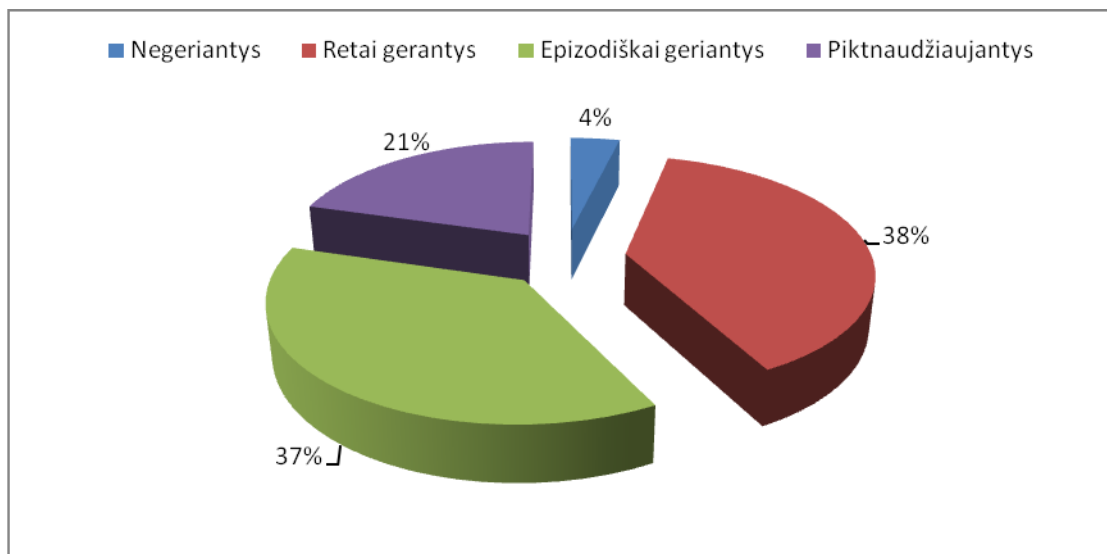
Iš 4.1.3.1 lentelės matome, kad nerūkantiems asmenims nustatytas IgMNAE, o tiems tiriamiesiems 54,5 proc., kurie surūko mažesnę kiekį cigarečių (iki 10) buvo nustatytas didelis IgMNAE kiekis precipitacijos agare. Tiems 73,9 proc. pacientų, kurie surūkydavo po 15 – 20 cigarečių per dieną nebuvo nustatytas IgMNA endotoksinui. Tarp grupių gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($\chi^2 = 9,967$, $df=4$, $p=0,041$), todėl galima teigti, kad asmenims, kurie nerūko ar surūko nedidelį cigarečių kiekį per dieną didesnė galimybė, kad specifinių IgMNA endotoksinui sintezė nėra slopinama, o piktnaudžiaujantiems tabaku – vystėsi imunosupresija.

4.1.3.1 lentelė. **IgMNAE precipitacijos reakcijos agare nustatymo metu tiriamųjų pasiskirstymas pagal surūkomų cigarečių skaičių**

Surūkomų cigarečių sk. per dieną	Nustatytas IgMNAE didelis kiekis		Nustatytas mažas IgMNAE kiekis		Nenustatytas IgMNAE		Viso	
	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.
Nerūko	1	4,5	1	10	0	0	2	2,6
Iki 10	12	54,5	4	40	12	26,1	28	35,9
15-20	9	40,9	5	50	34	73,9	48	61,5
Viso	22	100	10	100	46	100	78	100

4.1.4. Pacientų pasiskirstymas pagal alkoholio suvartojimą

Tarp tiriamųjų daugiausiai buvo tokių, kurie išgerdavo retai po 6-7 kartus per metus po 100 – 200 gr. alkoholio, tai sudarė 38,5 proc. pacientų. Taip pat nemaža dalis pacientų išgerdavo epizodiškai (1-3 kartus per mėnesį ne daugiau kaip 250 gr.), tai sudarė 37,3 proc. Tik 3,8 proc. tiriamųjų nevartojo alkoholio. Net 20,5 proc. visų tiriamųjų piktnaudžiavo alkoholiu (į savaitę ne mažiau kaip 1 kartą po 250 gr.) (4.1.4.1. pav).



4.1.4.1. paveikslas **Tiriamųjų pasiskirstymas pagal suvartojamo alkoholio kiekį proc.**

Alkoholi retai vartojantiems ir nevartojantiems pacientams dažniausiai buvo nustatytas mažas IgMNAE kiekis (negeriantiems 20 proc. ir retai geriantiems 60 proc. tiriamųjų). Epizodiškai išgeriantiems daugiausiai buvo nerasta IgMNAE kraujyje - 41,3 proc., kiek mažiau - 40,9 proc. tiriamųjų didelis IgMNAE kiekis. Piktnaudžiaujantiems alkoholiu dažniausiai buvo nustatytas didelis IgMNAE kiekis kraujyje - 27,3 proc. Alkoholio vartojimas įtakoja IgMNAE kiekio susidarymą, tarp grupių buvo rastas statistiškai patikimas skirtumas ($\chi^2 = 13,838$, $df=6$, $p=0,031$). (lent.4.1.4.1).

4.1.4.1 lentelė. **IgMNAE kiekio precipitacijos reakcijos metu agare nustatymo pasiskirstymas pagal tiriamųjų išgeriamo alkoholio kiekį**

Suvartojamo alkoholio kiekis per dieną	Nustatytas IgMNAE didelis kiekis		Nustatytas mažas IgMNAE kiekis		Nenustatytas IgMNAE		Viso	
	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.
Retai geriantys	6	27,3	6	60	18	39,1	30	38,5
Epizodiškai	9	40,9	1	10	19	41,3	29	37,2
Piktnaudžiaujantys	6	27,3	1	10	9	19,6	16	20,5
Viso	22	100	10	100	46	100	78	100

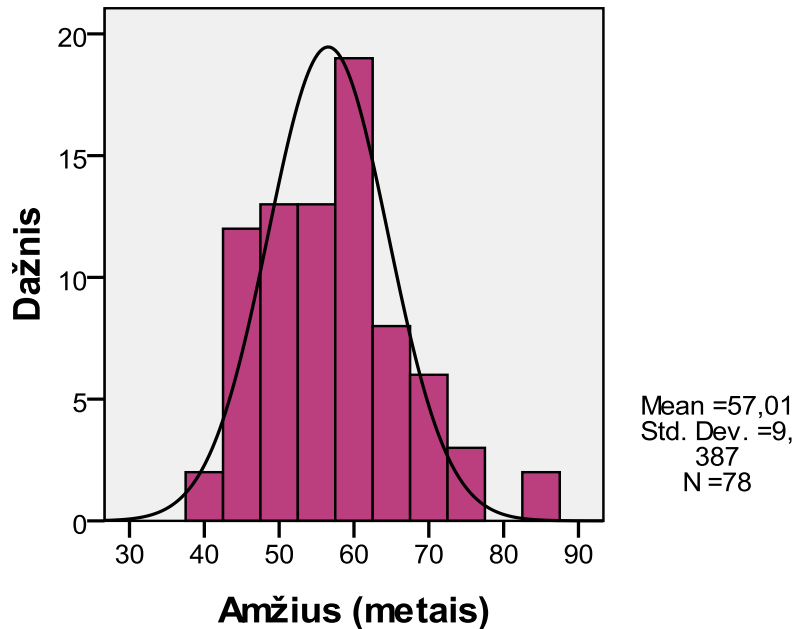
4.1.5. Pacientų pasiskirstymas pagal darbo sąlygas

Nėra žinomas 9 tiriamųjų darbo sąlygų kenksmingumas, tai sudaro 11,5 proc. visų tiriamųjų. 35 (50,7 proc.) tiriamieji dirbo kenksmingomis darbo sąlygomis ir 34 (49,3 proc.) tiriamieji dirbo nekenksmingomis darbo sąlygomis.

Darbo sąlygos neįtakoja specifinio IgMNA endotoksinui kraujyje susidarymo. Susidarė didelis kiekis IgMNAE 52,6 proc., mažas IgMNAE kiekis 50 proc. ir nebuvo nustatytas IgMNAE 50 proc. pacientams, kurie dirbo kenksmingomis sąlygomis. Nekenksmingose sąlygose dirbantiems pacientams susidarė didelis kiekis IgMNAE 47,4 proc., mažas IgMNAE kiekis 50 proc. ir nebuvo nustatytas IgMNAE 50 proc. Tarp grupių nesudarė statistiškai reikšmingi skirtumai ($\chi^2 = 0,038$, $df=2$, $p=0,981$).

4.1.6. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių

Tyrimė dalyvavusių tiriamųjų amžiaus pasiskirstymas pateiktas Histogramoje (Žr. 4.1.6.1. pav.). Jauniausio tiriamojo amžius buvo 40, o vyriausiojo 84 metai. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 57 metai.

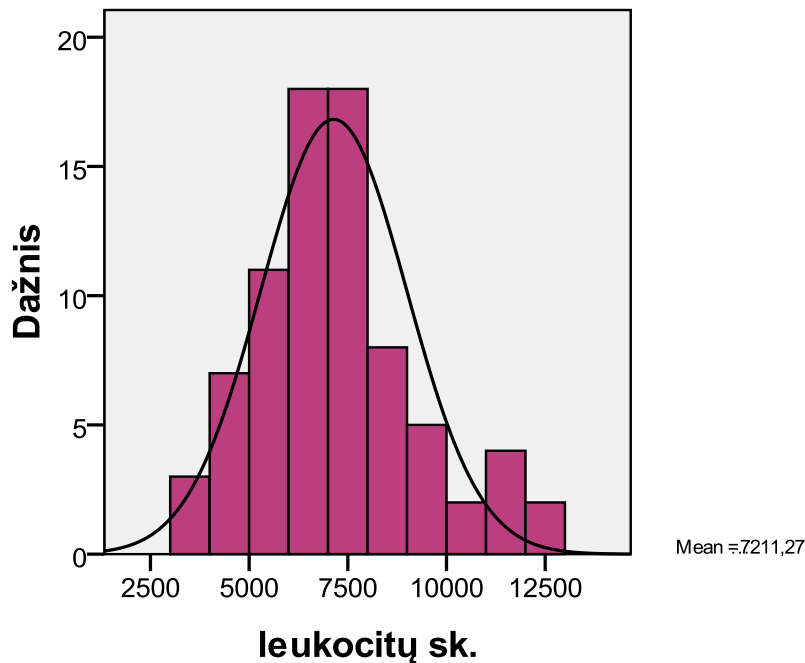


4.1.6.1. paveikslas Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių

4.1.7 Pacientų pasiskirstymas pagal ląstelinio imuniteto parametrus

4.1.7.1 Pacientų pasiskirstymas pagal leukocitų skaičių kraujyje

Tyrimė dalyvavusių tiriamųjų leukocitų pasiskirstymas pateiktas histogramoje (Žr. 4.1.7.1.1. pav.). Mažiausias nustatytas leukocitų kiekis buvo $3210 \cdot 10^6/l$, o didžiausias kiekis - $12360 \cdot 10^6/l$. Pacientų kraujyje rastų leukocitų skaičiaus vidurkis $7211,27 \cdot 10^6/l \pm 1985,15$.



4.1.7.1.1. paveikslas. Leukocitų skaičius *10⁶

Leukocitų skaičius buvo didžiausias toje pacientų grupėje, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE, mažesnis kiekis buvo tarp tų respondentų, kuriems buvo nustatyta mažas IgMNAE kiekis. Mažiausias leukocitų kiekis kraujyje buvo nustatytas tiems respondentams, kurie turėjo didžiausią kiekį IgMNAE kraujyje. Tačiau tarp leukocitų kiekio kraujyje ir IgMNAE kiekio nebuvo rasta jokio statistiškai patikimo skirtumo (pacientų, su dideliu IgMNAE kiekiu, Mean Rank = 35,66, pacientų grupė, su mažu IgMNAE kiekiu, Mean Rank = 46,60, o pacientų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE, Mean Rank=37,97, $\chi^2 = 2,875$; $df=2$, $p = 0,238$, Kruskal Wallis H-testas).

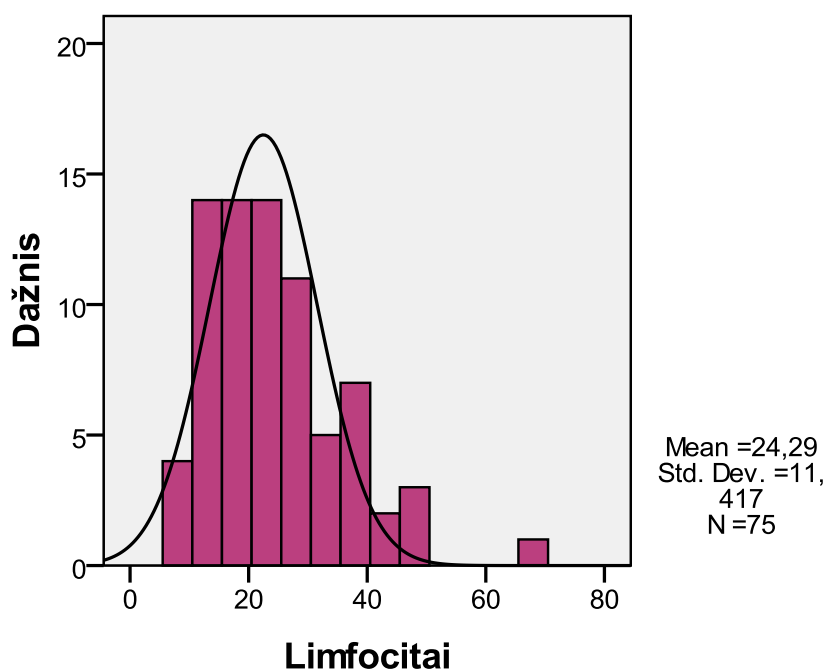
Rezultatai rodo, kad iki normos 8,7 proc. ir virš normos 28,3 proc. esantys leukocitų kiekis yra didžiausias grupėje, kurioje nenustatytas IgMNAE. O normoje didžiausias leukocitų kiekis yra tiems asmenims, sergantiems ryklės ir gerklų vėžiu, kurie turėjo nustatytą didžiausią ir vidutinį IgMNAE kiekį 81,8 proc. (lent. 4.1.7.1.1.) Tačiau tarp rezultatų nėra statistiškai patikimo skirtumo ($\chi^2 = 4,178$, $df=4$, $p=0,383$).

4.1.7.1.1. lentelė. IgMNA kiekio precipitacijos reakcijos agare metu nustatymo pasiskirstymas pagal leukocitų kiekį kraujyje

Leukocitų kiekis	Nustatytas IgMNAE didelis kiekis		Nustatytas mažas IgMNAE kiekis		Nenustatytas IgMNAE		Viso	
	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.
Mažiau normos	1	4,5	0	0	4	8,7	5	6,4
Norma	18	81,8	6	60	29	63	53	67,9
Viršija normą	3	13,6	4	40	12	28,3	20	25,6
Viso	22	100	10	100	46	100	78	100

4.1.7.2 Pacientų pasiskirstymas pagal limfocitų kiekį kraujyje

Tyrimo dalyvavusių tiriamųjų limfocitų pasiskirstymas pateiktas histogramoje (Žr. 4.1.7.2.1. pav.). Limfocitų kiekis kraujyje pateiktas procentais pagal Leukocitų formulės diferencinius skaičiavimus. Mažiausias kiekis limfocitų nustatytas pacientams buvo 6 proc., o didžiausias kiekis 68 proc. Limfocitų vidurkis $24,29 \pm 11,417$.



4.1.7.2.1. paveikslas. Limfocitų kiekis proc.

Limfocitų skaičius pacientų grupėje, kurioje buvo nustatytas didelis kiekis IgMNAE, buvo didesnis, nei tarp tų pacientų, kuriems buvo nustatytas mažesnis IgMNAE, ar kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE, tačiau tarp grupių statistiškai patikimas skirtumas nenustatytas (pacientų, su dideliu IgMNAE kiekiu, Mean Rank = 40,83, pacientų grupė, su mažu IgMNAE kiekiu, Mean Rank = 35,28, o pacientų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE, Mean Rank = 37,22, $\chi^2 = 2888$; $df=2$, $p = 0,236$, Kruskal Wallis H-testas).

Limfocitai normoje buvo dažniau nustatyti tiems pacientams, kuriems buvo nustatytas didelis IgMNA kiekis precipitacijos reakcijos metu 47,6 proc. Iki normos ar virš normos esantis limfocitų kiekis kraujyje dažniausiai nustato pacientams, su mažu IgMNAE kiekiu (lent. 4.1.7.2.1), tačiau skirtumas tarp limfocitų pasiskirstymo ir IgMNAE kiekio nėra statistiškai patikimas ($\chi^2 = 2,549$, $df=4$, $p=0,636$).

4.1.7.2.1. lentelė. IgMNAE kiekio pasiskirstymas pagal limfocitų kiekį kraujyje

Limfocitų kiekis	Nustatytas IgMNAE didelis kiekis		Nustatytas mažas IgMNAE kiekis		Nenustatytas IgMNAE		Viso	
	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.
Iki normos	10	47,6	6	66,7	27	60,2	43	57,3
Norma	10	47,6	2	22,2	14	31,1	26	34,7
Viršija normą	1	4,8	1	11,1	4	8,9	6	8
Viso	21	100	9	100	45	100	75	100

4.1.8 Pacientų pasiskirstymas pagal gerklų ir ryklės vėžio stadijas (FIGO)

Pacientams buvo nustatytos II, III ir IV gerklų ir ryklės vėžys. Iš 75 pacientų 11 (14 proc.) - kai buvo nustatytas antros stadijos vėžys, daugiausia tiriamųjų turėjo trečios stadijos vėžį – 53 (68 proc.), 14 (18 proc.) -kai tiriamųjų buvo nustatytas ketvirtos stadijos vėžys.

II stadijos pacientams, sergantiems gerklų ir ryklės vėžiu, daugiausiai buvo nustatytas didelis kiekis IgMNAE 27,3 proc., mažesnis kiekis buvo nustatyta mažo kiekio IgMNAE - 10 proc. Pacientų sergančių II stadijos vėžiu buvo tokių, kuriems nebuvo rastas IgMNAE - 8,7 proc. Panaši tendencija, tik atvirkštinė pastebima III – aja stadija sergančių pacientų, dažniausiai - 76,1 proc. jiems kraujyje nebuvo nustatytas IgMNAE, rečiau - 60 proc. buvo nustatytas mažas IgMNAE kiekis pacientams ir mažiausiai nustatyta didelio kiekio IgMNAE - 54,5 proc. IV stadijos ligoniams dažniausiai - 30 proc. buvo nustatytas mažas kiekis IgMNAE. Negautas statistiškai patikimas skirtumas ($\chi^2 = 5,903$, $df=4$, $p=0,207$) tarp vėžio stadijos ir IgMNAE kiekio nustatyto precipitacijos reakcijos agare metu nėra (lent. 4.1.8.1).

4.1.8.1 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal vėžio stadijas priklausomai nuo precipitacijos reakcijos agare rezultatų

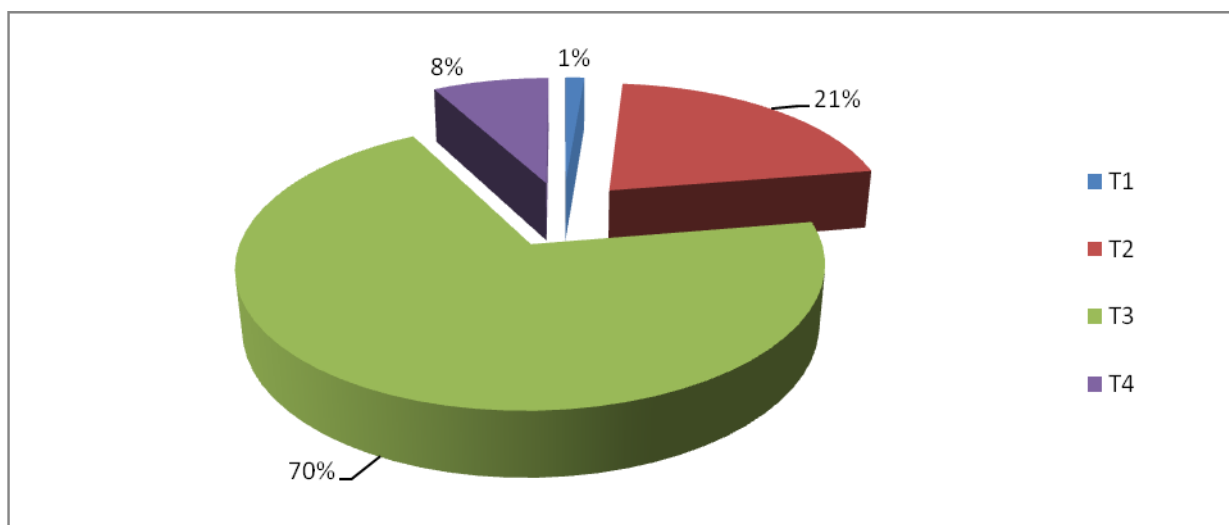
Vėžio stadijos	Nustatytas IgMNA didelis kiekis		Nustatytas mažas IgMNA kiekis		Nenustatytas IgMNA		Viso	
	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.
II	6	27,3	1	10	4	8,7	11	14,1
III	12	54,5	6	60	32	76,1	53	67,9
IV	4	18,2	2	30	7	17,9	14	17,9
Viso	22	100	10	100	46	100	78	100

4.1.9 Pacientų pasiskirstymas pagal TNM klasifikaciją

4.1.9.1. Pacientų pasiskirstymas pagal T stadijas

Pagal naviko dydį bei infiltraciją į gretimus organus tiriamieji pasiskirstė taip: T₁ lygmenį turėjo tik vienas pacientas, T₂ lygmens - 16, iš viso 17 tiriamųjų turėjo nedidelius navikus, kurie nebuvo infiltravęsi į gretimus organus ir tai sudarė 20,5 proc. T₃ lygmens navikus, peraugusius organo sienelę turėjo 55 tiriamieji ir tai sudarė 60,5 proc. T₄ lygmens navikus

peraugusius į kitus organus turėjo 6 tiriamieji ir jie sudarė 7,7 proc. visų tiriamųjų (4.1.9.1.1. grafikas).



4.1.9.1.1. grafikas **Tiriamųjų pasiskirstymas pagal T proc.**

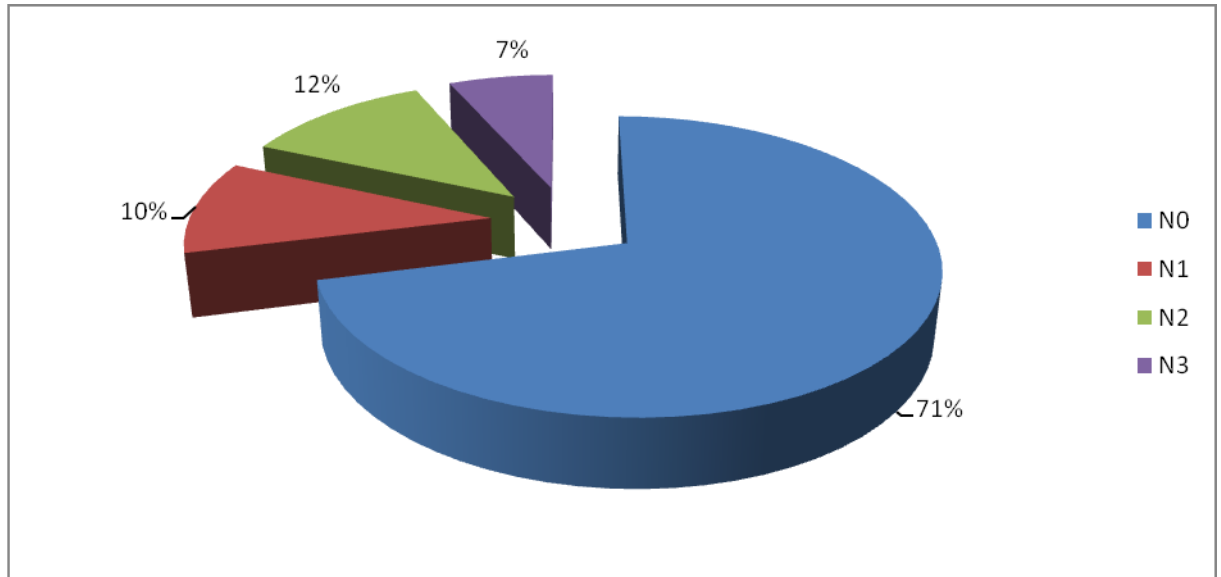
4.1.9.1.1. lentelėje pateiktas priklausomai nuo IgMNA nustatymo T pasiskirstymas. Didelis IgMNA kiekis precipitacijos reakcijos metu agare dažniausiai - 27,3 proc. nustatytas tiems pacientams, kuriems turėjo T₂ lygmenį. Pacientams, kuriems buvo nustatytas T₃ dažniausiai 78,3 proc. buvo nerasta IgMNA. Tačiau tarp grupių negautas statistikai reikšmingas skirtumas ($\chi^2 = 6,905$ df= 6, p=0,330).

4.1.9.1.1. lentelė **IgMNA precipitacijos reakcijos pasiskirstymas pagal T**

Naviko dydis bei infiltracija į gretimus organus	Nustatytas IgMNA didelis kiekis		Nustatytas mažas IgMNA kiekis		Nenustatytas IgMNA		Viso	
	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.
T ₁	1	4,5	0	0	0	0	1	1,3
T ₂	6	27,3	2	20	8	17,4	16	20,5
T ₃	13	59,1	6	60	36	78,3	55	70,5
T ₄	2	9,1	2	20	2	4,3	6	7,7
Viso	22	100	10	100	46	100	78	100

4.1.9.2. Pacientų pasiskirstymas pagal N stadijas

Pagal navikų išplitimą į limfmazgius tiriamieji pasiskirstė taip: pažeistų limfmazgių N₀ neturėjo net 55 tiriamieji, N₁ išplitimas buvo nustatytas 9 pacientams, N₂ turėjo 9 tiriamieji, o N₃ išplitimas buvo nustatytas 5 respondentams (pav. 4.1.9.2.1).



4.1.9.2.1 grafikas **Tiriamųjų pasiskirstymas pagal N proc.**

Pacientams, kurie turėjo N₀ 77,3 proc, N₂ 20 proc., N₃ 13,6 proc. dažniausiai buvo nustatytas didelis arba mažas kiekis IgMNA precipitacijos reakcijos metu agare, išskyrus N₁, taip yra, todėl, kad visi tiriamieji pateko į nenustatytą IgMNA grupę (lent. 4.1.9.2.1). Tačiau tarp naviko išplitimo į limfmazgius ir IgMNA kiekio grupių negautas statistikai reikšmingas skirtumas ($\chi^2 = 10,205$ df= 6, p=0,116).

4.1.9.2.1 lentelė IgMNA precipitacijos reakcijos pasiskirstymas pagal N

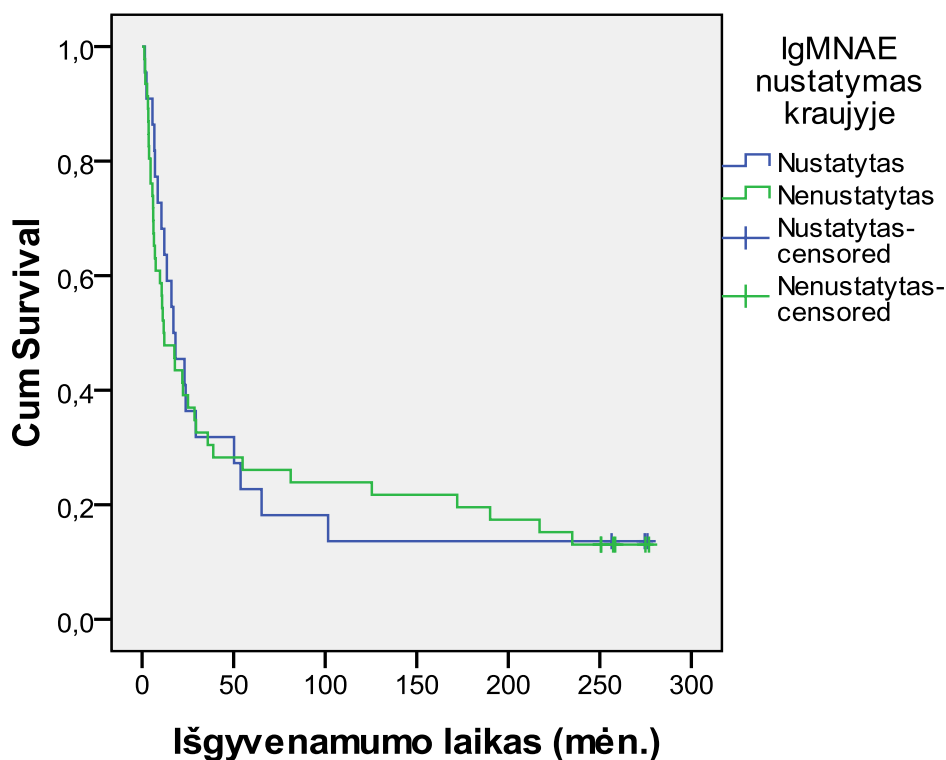
Naviko išplitimas į limfmazgius	Nustatytas IgMNA didelis kiekis		Nustatytas mažas IgMNA kiekis		Nenustatytas IgMNA		Viso	
	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.	Abs. Sk.	Proc.
N ₀	17	77,3	8	80	30	65,2	55	70,5
N ₁	0	0	0	0	9	19,6	9	11,5
N ₂	2	9,1	2	20	5	10,9	9	11,8
N ₃	3	13,6	0	0	2	4,3	5	6,6
Viso	22	100	10	100	46	100	76	100

4.2. Išgyvenimo analizė

4.2.1. IgMNAE kiekio kraujyje įtaka pacientų, sergančių gerklų ir ryklės vėžiu, išgyvenamumui

Bendras visų sergančių gerklų ir ryklės vėžiu pacientų išgyvenamumas yra lygus 13,2 proc., išgyvenamumo mediana lygi 16 mėn. (95% PI 9,53 – 22,52). Pacientų, kurie turėjo didelį kiekį IgMNAE, iki stebėjimo pabaigos išgyveno 13,6 proc., o pacientų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE kraujyje išgyveno 13 proc.

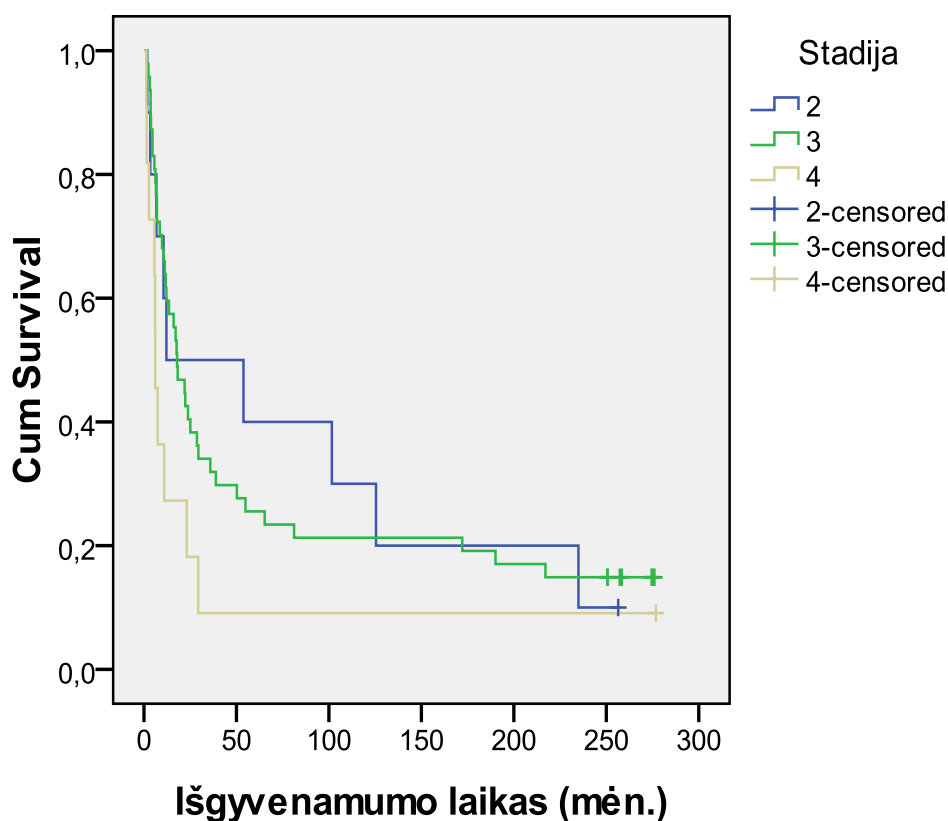
Recenzentų turėjusių didelį IgMNAE kiekį išgyvenamumo mediana lygi 17 mėn. (95% PI 6,02 – 28,17), neturėjusių IgMNAE kraujyje išgyvenimo mediana lygi 11 mėn. (95% PI 3,82 – 19,77). Palyginus abiejų grupių išgyvenamumą, matoma, kad geresnis išgyvenimas pirmais metais yra toje grupėje respondentų, kurie turėjo kraujyje IgMNAE, tačiau tarp grupių nenustatytas statistiškai patikimas skirtumas ($\chi^2 = 0,439$, $df=1$, $p=0,507$ Breslow testas). Pacientai, turintys kraujyje IgMNAE, turi didesnę išgyvenimo tikimybę pirmaisiais ligos metais, nei pacientai, kurie neturi IgMNAE. Pirmaisiais metais turinčių IgMNAE išgyvenimo tikimybė 68 proc., antrųjų 36 proc., penktųjų metų 22 proc., o tiriamųjų neturinčių IgMNAE 50 proc., 39 proc., 26 proc. atitinkamai (4.2.1.1. pav.).



4.2.1.1. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal IgMNAE kiekį kraujyje

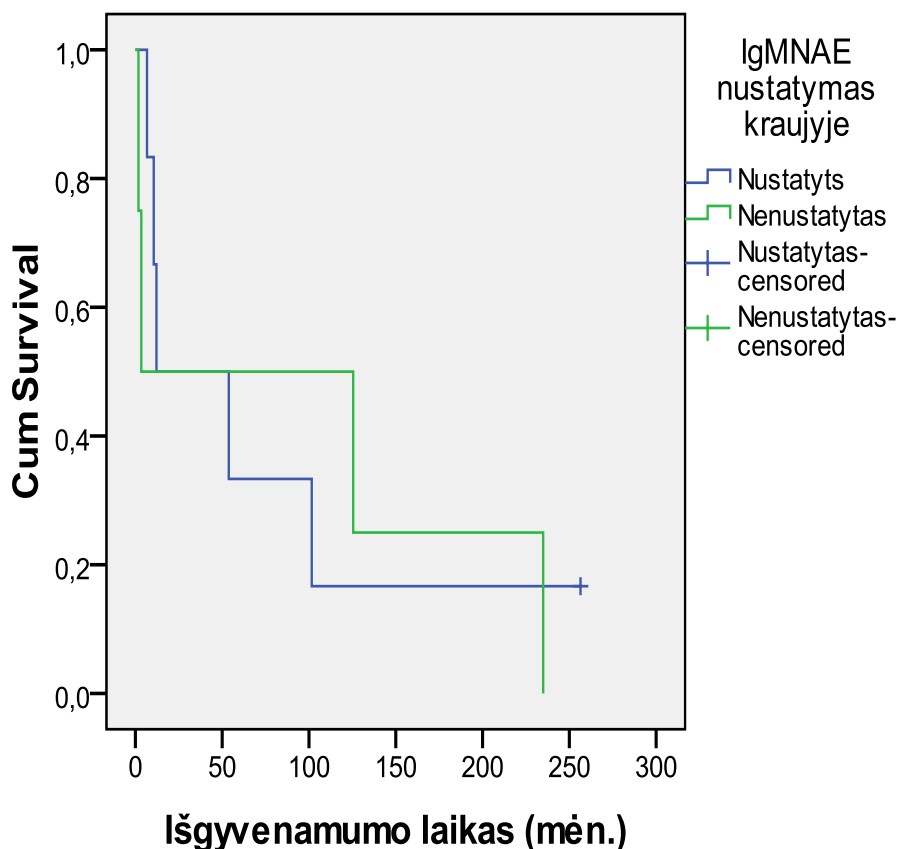
4.2.2. Vėžio išplitimo stadijos (FIGO) ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaka išgyvenamumui

Darbe toliau analizuotas ir lygintas atskirai II, III ir IV stadijų gerklų ir ryklės vėžiu sergančiųjų ligonių išgyvenamumas. Antros stadijos gerklų ir ryklės vėžiu sergančiųjų išgyveno 10 proc. iki tyrimo pabaigos. Trečią stadiją turinčiųjų išgyveno 14,9 proc. Ketvirtos stadijos respondentų išgyveno 9,1 proc. Kaip matome iš grafiko (4.2.2.1. pav.) bendras geresnis išgyvenamumas sergančiųjų antros stadijos ryklės ir gerklų vėžiu, blogiausias yra ketvirtos stadijos. Penkerių metų išgyvenamumas tarp tų, kuriems buvo diagnozuotas II stadijos vėžys, buvo 40 proc., tarp III stadijos pacientų 25 proc., o tarp pacientų, kuriems buvo nustatytas IV vėžys, buvo 9 proc. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp stadijų nenustatyta ($\chi^2 = 5,333$, $df=2$, $p=0,069$ Breslow testas) (4.2.2.1. pav.).



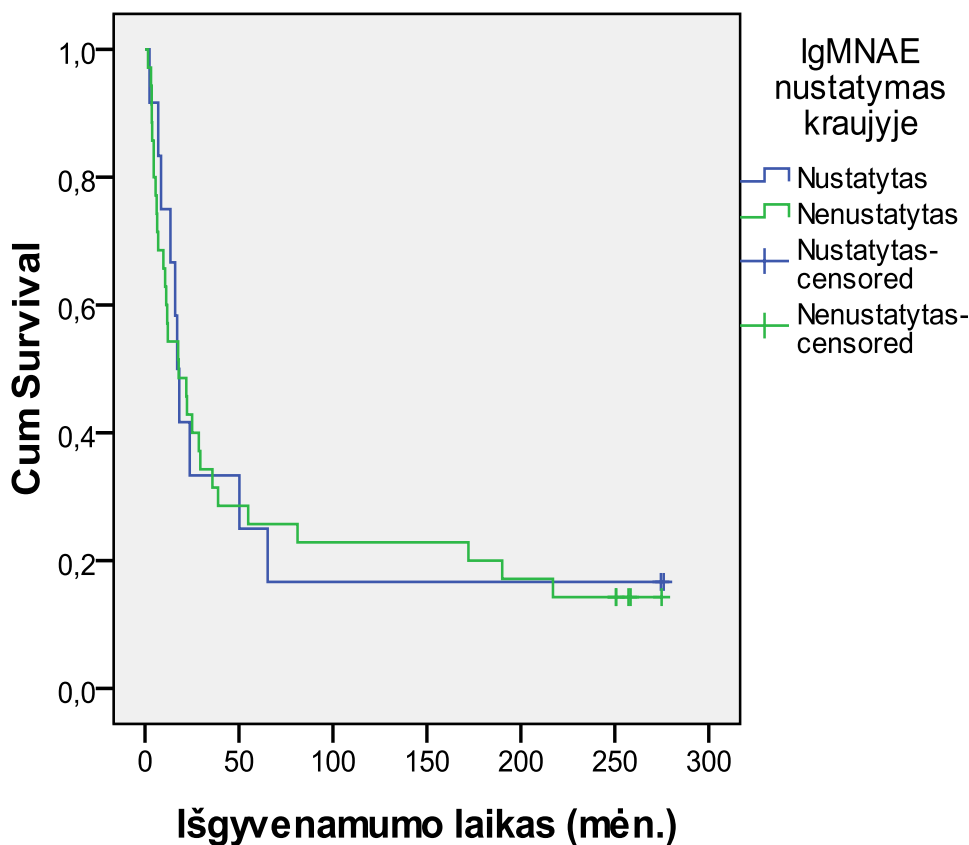
4.2.2.1. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal stadijas

Siekiant išsiaiškinti kaip sergančiųjų gerklų ir ryklės vėžiu išgyvenamumas priklauso nuo vėžio stadijos buvo atlikta stratifikuota analizė. Tiriamieji buvo suskirstyti į grupes pagal vėžio stadijas. 16,7 proc. II stadijos vėžio asmenų, kuriems buvo rastas didelis kiekis IgMNAE, išgyveno iki tyrimo pabaigos, o tiems kuriems nebuvo nustatytas, stebėjimo pabaigos neišgyveno, tai yra mirė visi respondantai. II stadijos vėžio išgyvenamumo mediana asmenims, kuriems buvo nustatytas IgMNAE yra 12 mėn. (95% PI 0,00 – 64,01), o tiems, kuriems nėra nustatytas 3 mėn. (95% PI 0,00 – 124,62). Tarp medianų nėra statistiškai reikšmingo skirtumo ($\chi^2 = 0,188$ df=1, $p=0,664$ Breslow testas). Iš grafiko 4.2.2.2. matyti, kad išgyvenimo didesnę tikimybę turėjo tie respondantai, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE kraujyje. Vienerių metų išgyvenimo tarp turinčių kraujyje IgMNAE buvo 66 proc., tarp neturinčių 50 proc., dviejų metų išgyvenimo tikimybės, tiek turintiems IgMNAE ir jo neturintiems buvo vienodos - 50 proc. Turinčiųjų IgMNAE penkerių metų išgyvenimo tikimybė sumažėjo iki 33 proc., o neturintiems išliko ta pati - 50 proc.



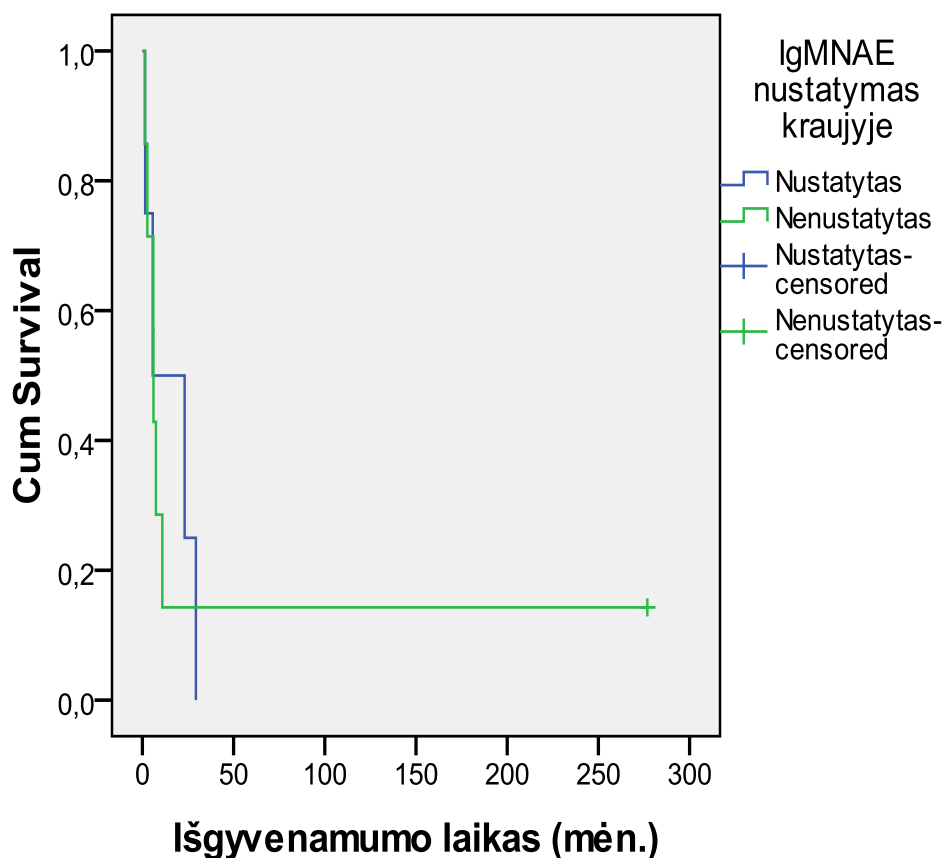
4.2.2.2. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal IgMNAE kiekį kraujyje II vėžio stadijoje

III stadijos 16,7 proc. pacientų, kuriems kraujyje rasta IgMNAE, išgyveno iki tyrimo pabaigos, o tų, kurie neturėjo IgMNAE - 14,3 proc. Išgyvenimo mediana III stadijos ryklės ir gerklų vėžiu sergantiems pacientams yra 17 mėn. (95% PI 9,92 – 25,88), turinčių 17 mėn. (95% PI 13,36 – 20,83) ir neturinčių IgMNAE mediana lygi 17 mėn. (95% PI 5,69 – 30,10). Turinčiųjų IgMNAE išgyvenimo tikimybė per pirmus metus buvo didesnė 75 proc., nei tų asmenų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE, 57 proc. Tačiau jau antraisiais metais, matoma, kad didesnė 42 proc. išgyvenimo tikimybė yra tarp tų pacientų, kuriems nebuvo nustatyto IgMNAE kraujo serume, kuri išsilaiko ir penktais metais 25 proc. Su nustatytu IgMNAE 33 proc. išgyvenimo tikimybė antrais metais ir 25 proc. penktaisiais metais (Pav. 4.2.2.3.). Tarp IgMNAE kiekio kraujyje ir III stadijos nenustatytas statistiškai patikimas skirtumas ($\chi^2 = 0,129$ $df=1$, $p=0,720$ Breslow testas).



4.2.2.3. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal IgMNAE kiekį kraujyje III vėžio stadijoje

IV stadijos tiriamųjų, turėjusių kraujyje IgMNAE, neišgyveno iki tyrimo pabaigos, o be IgMNAE išgyveno 14,3 proc. Turinčiųjų, IgMNAE kraujyje, išgyvenimo mediana yra 5 mėn (95% PI 0,00 – 26,86), o neturinčių 6 mėn (95% PI 5,89 – 6,25). Pirmaisiais metais ligoniai su IgMNAE išgyveno 50 proc., antrus 25 proc., o pacientų be IgMNAE 14 proc. miršta per pirmus metus (žr. 4.2.2.4. pav.). IV stadijos pacientų geresnis išgyvenamumas tų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE, tačiau negautas statistiškai patikimas skirtumas ($\chi^2 = 0,034$ df=1, $p=0,853$ Breslow testas).



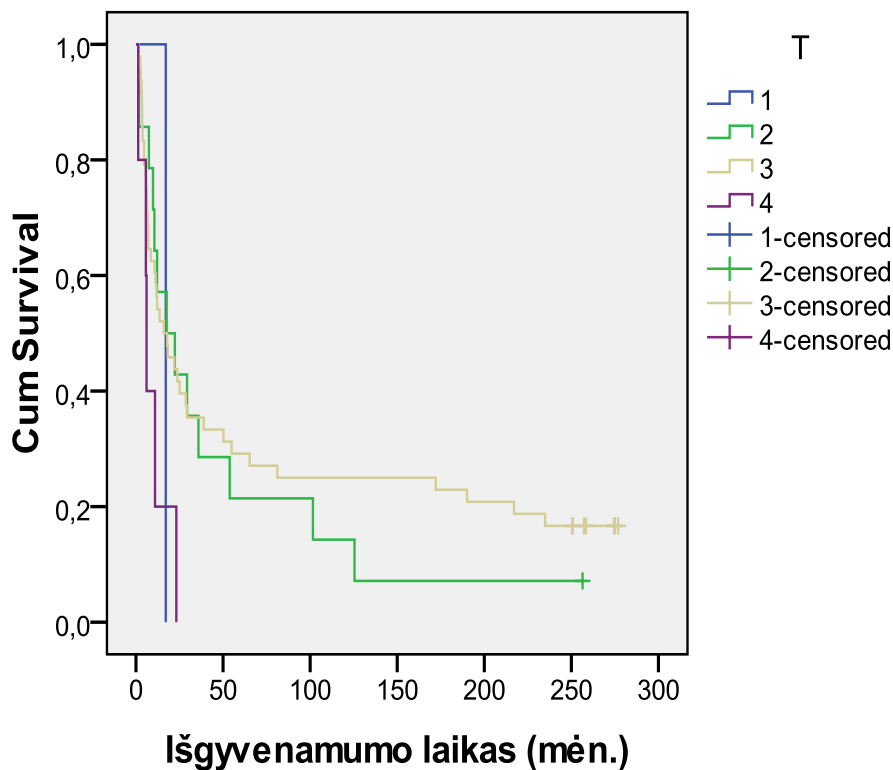
4.2.2.4. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal IgMNAE kiekį kraujyje IV vėžio stadijoje

4.2.3. Ligos išplitimo stadijos (TNM) ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaka išgyvenamumui

4.2.3.1. Naviko dydžio ir išplitimo į gretimus organus ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaka išgyvenamui

Nei vienas gerklų ir ryklės vėžiu sergantis pacientas turintis T_1 neišgyveno iki tyrimo pabaigos. 7,1 proc. pacientų turinčių T_2 išgyveno iki tyrimo pabaigos. T_2 turinčių tiriamųjų išgyvenimo mediana yra 17 mėn. (95% PI 0,00 – 36,33). 16,7 proc. respondentų turinčių T_3 išgyveno iki tyrimo pabaigos, jų išgyvenimo mediana 16 mėn. (95% PI 4,52 -27,53). Nei vienas pacientas neišgyveno iki tyrimo pabaigos, kuriam buvo nustatytas T_4 , o jų išgyvenimo mediana buvo trumpiausia - 6 mėn. (95% PI 5,22 –6,92). Kaip matome iš paveikslo

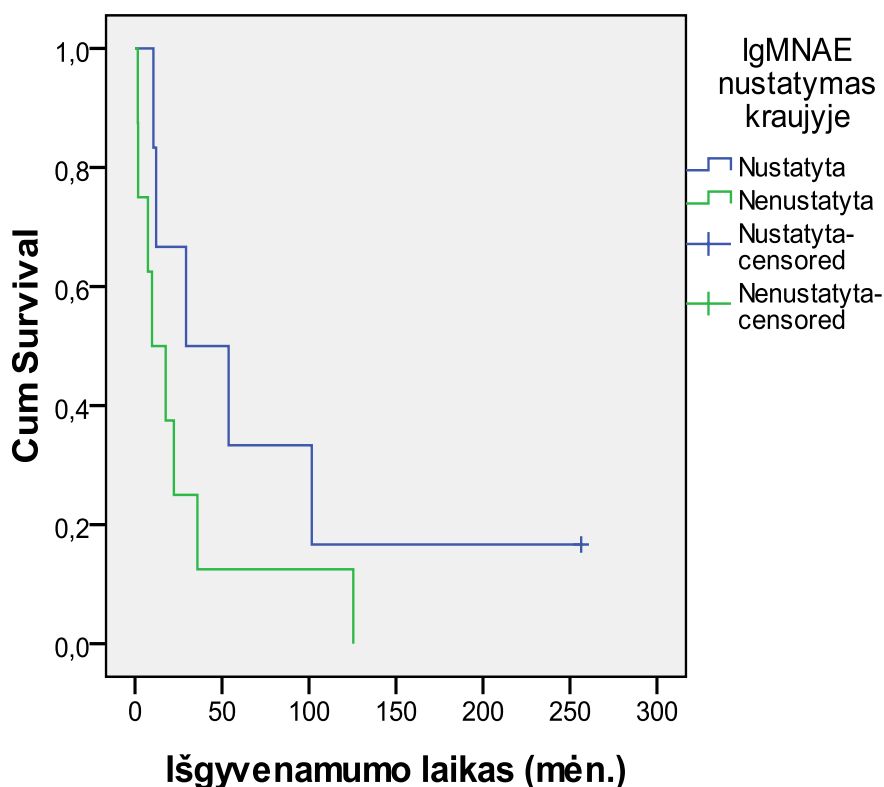
4.2.3.1.1. pav. ilgiau išgyvena sergantieji ryklės ir gerklų vėžiu pacientai turintys T₃, trumpiausiai - T₄. Geriausią išgyvenimo medianą turi T₂ blogiausią - turintieji T₄, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($\chi^2 = 3,852$, $df=3$, $p=0,278$ Breslow testas).



4.2.3.1.1. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal T

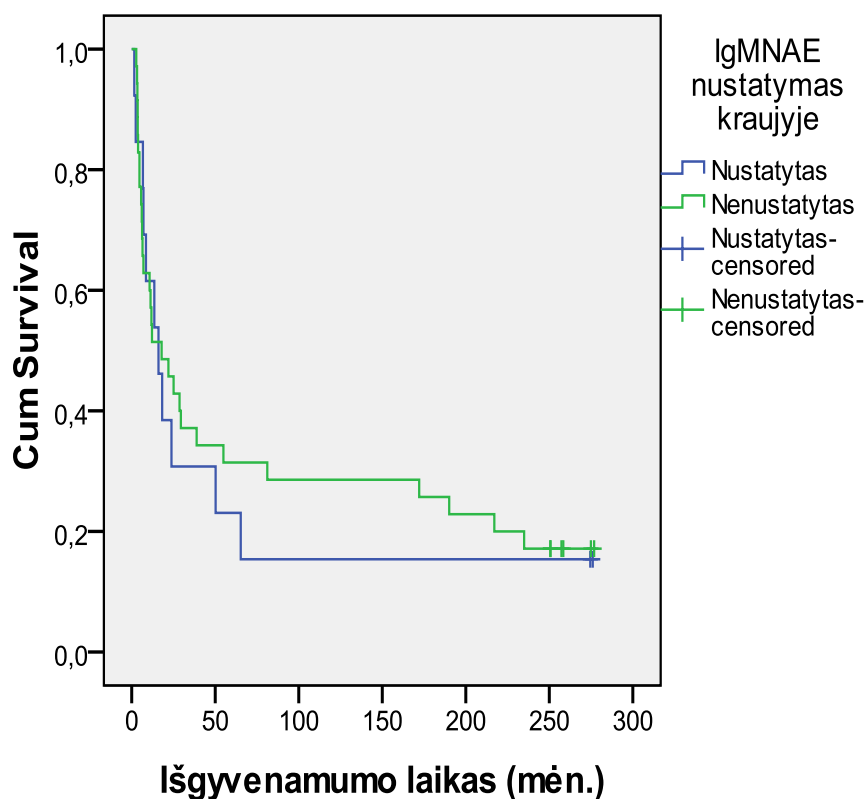
Stratifikuojant pagal naviko dydį bei infiltraciją į gretimus organus, nebuvo sudaroma atskira strata T₁, todėl, kad į šia strata pateko tik vienas atvejis.

Iš visų T₂ gupės pacientų, kuriems kraujyje rasta IgMNAE, išgyveno 16,7 proc., o kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE, nebuvo nei vieno išgyvenusio iki tyrimo pabaigos. Išgyvenimo mediana ryklės ir gerklų vėžiu sergantiems pacientams, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE, yra 9 mėn. (95% PI 0,00 – 23,90), turinčių IgMNAE 29 mėn. (95% PI 0,00 – 79,34) Per visą tyrimo laikotarpį T₂ pacientų, kuriems buvo nustatytas IgMNAE kraujyje (1 m. – 67 proc., 2 m – 67 proc., 5 m – 33 proc., ir iki tyrimo pabaigos 16 proc., išgyvenamumas buvo geresnis, nei neturinčiųjų (atitinkamai 50 proc., 25 proc., 13 proc., ir iki tyrimo pabaigos neišgyveno, nei vienas pacientas), tačiau nenustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($\chi^2 = 2,323$, $df=1$, $p=0,128$ Breslow testas). (4.2.3.1.2. pav).



4.2.3.1.2. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal T₂

Gerklų ir ryklės vėžiu sergantiems pacientams, kuriems kraujyje rasta IgMNAE, T₃ grupėje išgyveno iki tyrimo pabaigos 15,4 proc., o jų išgyvenimo mediana buvo 16 mėn. (95% PI 4,63 – 27,42), o tiems, kurie neturėjo IgMNAE išgyveno 17,1 proc., mediana 17 mėn. (95% PI 1,90 – 33,89). Pirmus tyrimo metus tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas IgMNAE 61 proc., išgyvenamumas buvo geresnis nei tų, kuriems jis nebuvo nustatytas 54 proc. Antraisiais metais situacija pasikeitė atvirkščiai ir tęsėsi iki tyrimo pabaigos. IgMNAE turinčių išgyvenamumo tikimybė 2 m – 30 proc., 5 m – 23 proc., ir iki tyrimo pabaigos 15 proc., ir atitinkamai pacientams, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE 45 proc., 31 proc. ir 17 proc. iki tyrimo pabaigos (4.2.3.1.3. pav.). Statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($\chi^2 = 0,030$, $df=1$, $p=0,862$ Breslow testas).



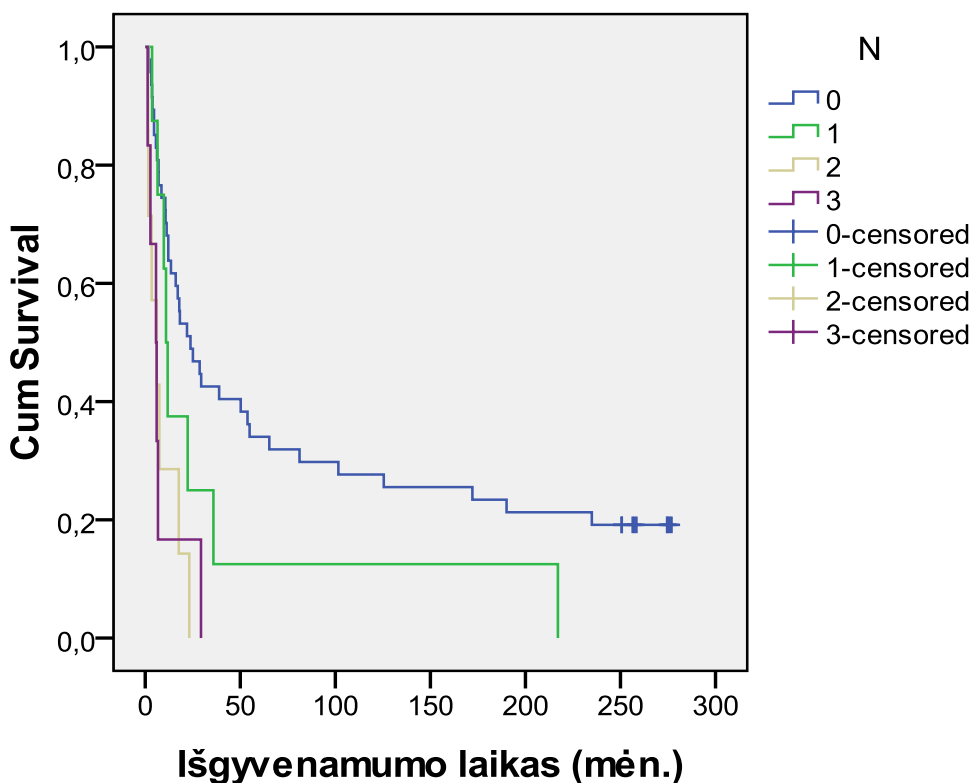
4.2.3.1.3. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal T₃

Pagal T₄ sudarytoje stratoje neišgyveno nė vienas pacientas abiejose grupėse iki tyrimo pabaigos. Asmenų grupėje, kurioje nebuvo nustatytas kraujyje esantis IgMNAE, išgyvenamumas buvo blogesnis. Tikimybė, kad jie numirs per pirmus metus lygi 100 proc. Pacientų, neturinčių IgMNAE tikimybė išgyventi buvo 50 proc. Statistiškai patikimo skirtumo tarp grupių nepavyko nustatyti ($\chi^2 = 0,380$, $df=1$, $p=0,574$ Breslow testas).

4.2.3.2. Naviko išplitimo į limfmazgius ir IgMNAE kiekio kraujyje įtaka išgyvenamui

Iki tyrimo pabaigos išgyveno tie pacientai, sergantys gerklų ir ryklės vėžiu, kurie turėjo N₀ 19,1 proc., visi kiti pacientai, kuriems buvo pažeisti limfmazgiai, mirė iki tyrimo pabaigos (4.2.3.2.1. pav.). N₀ išgyvenimo laiko mediana buvo 23 mėn. (95% PI 9,38 – 38,21), N₁ mediana buvo 10 mėn. (95% PI 8,11 – 13,74), N₂ mediana 6 mėn. (95% PI 0,00 – 12,92), N₃ mediana 5 mėn. (95% PI 1,74 – 9,59). Taigi, ilgiausiai išgyveno pacientai, kuriems buvo nustatytas N₀, navikų išplitimas į limfmazgius įtakojo sergančiųjų gerklų ir ryklės

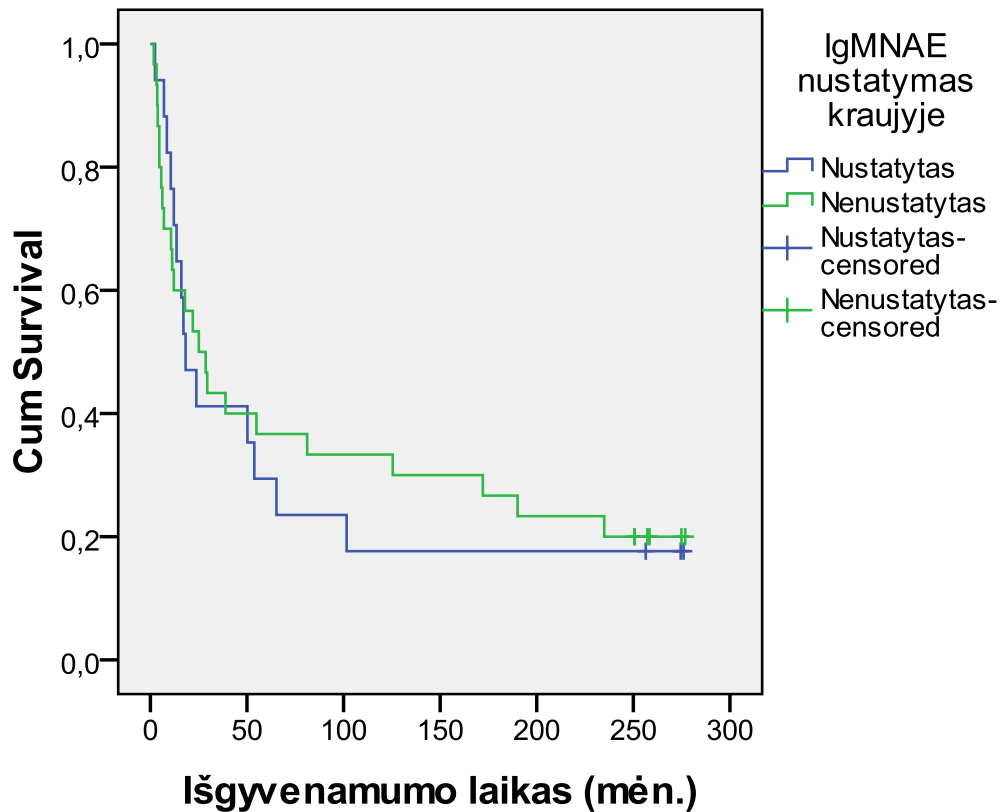
išgyvenamumą, gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($\chi^2 = 18,112$, $df=3$, $p=0,000$ Breslow testas).



4.2.3.2.1. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal N

Stratifikuojant pagal naviko išplitimą į limfmazgius, nebuvo sudaroma strata N_1 , nes šioje grupėje buvo tiriamieji, tik tie, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE.

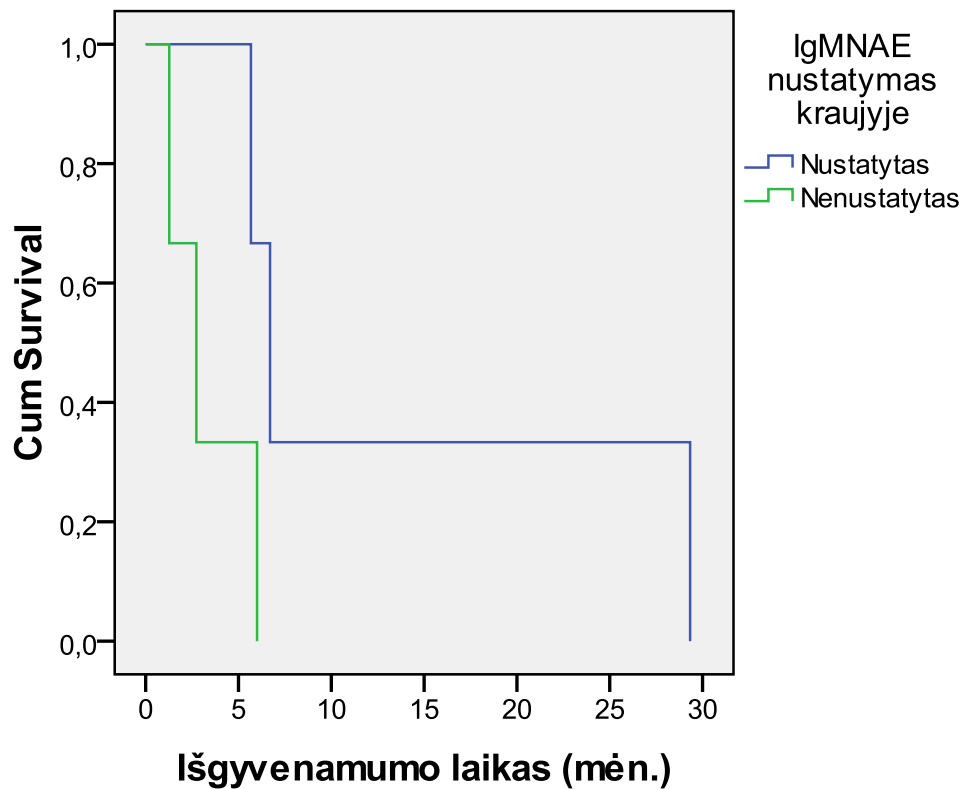
N_0 pacientų, kuriems kraujyje rasta IgMNAE, išgyveno 17,6 proc., o tiems, kurie neturėjo IgMNAE 20 proc. Išgyvenimo mediana ryklės ir gerklų vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo nustatytas IgMNAE, yra 18 mėn. (95% PI 7,78 – 28,67), neturinčių IgMNAE 25 mėn. (95% PI 9,59 – 40,54) Per visą tyrimo laikotarpį N_0 pacientų, kuriems buvo nustatytas IgMNAE kraujyje (1 m. – 76 proc., 2 m. – 41 proc., 5 m. – 29 proc., ir iki tyrimo pabaigos 17 proc.), išgyvenamumas buvo blogesnis, nei neturinčiųjų (atitinkamai 63 proc., 53 proc., 40 proc., ir iki tyrimo pabaigos 20 proc.), tačiau nenustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($\chi^2 = 0,006$, $df=1$, $p=0,939$ Breslow testas). (4.2.3.2.2. pav.).



4.2.3.2.2. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal N_0

Gerklų ir ryklės vėžiu sergantiesiems pacientams, kuriems kraujyje rasta IgMNAE, N_2 išgyvenimo mediana buvo 1,5 mėn., o tiems, kurie neturėjo IgMNAE išgyvenimo mediana 6 mėn. (95% PI 0,33 – 11,80). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta ($\chi^2 = 0,000$, $df=1$, $p=1,000$ Breslow testas).

Pagal N_3 sudarytoje stratoje iki tyrimo pabaigos neišgyveno abiejose grupėse esantys pacientai. Asmenų grupėje, kurioje nebuvo nustatytas kraujyje esantis IgMNAE, išgyvenamumas buvo blogesnis. Tikimybė, kad jie numirs per pirmus metus buvo beveik 100 proc. Pacientų, turinčių kraujo serume nustatyta IgMNAE tikimybė išgyventi metus buvo 33 proc (pav. 4.2.3.2.2.). Pacientų, kuriems buvo nustatytas IgMNAE, išgyvenimo trukmės mediana buvo 6 mėn. (95% PI 5,05 – 8,34), neturėjusių - 2 mėn. (95% PI 0,395 – 5,06). Taigi, N_3 stratoje išgyveno ilgiau tie pacientai, kuriems buvo rastas IgMNAE, tačiau statistiškai patikimo skirtumo tarp grupių nepavyko nustatyti ($\chi^2 = 2,450$, $df=1$, $p=0,118$ Breslow testas).

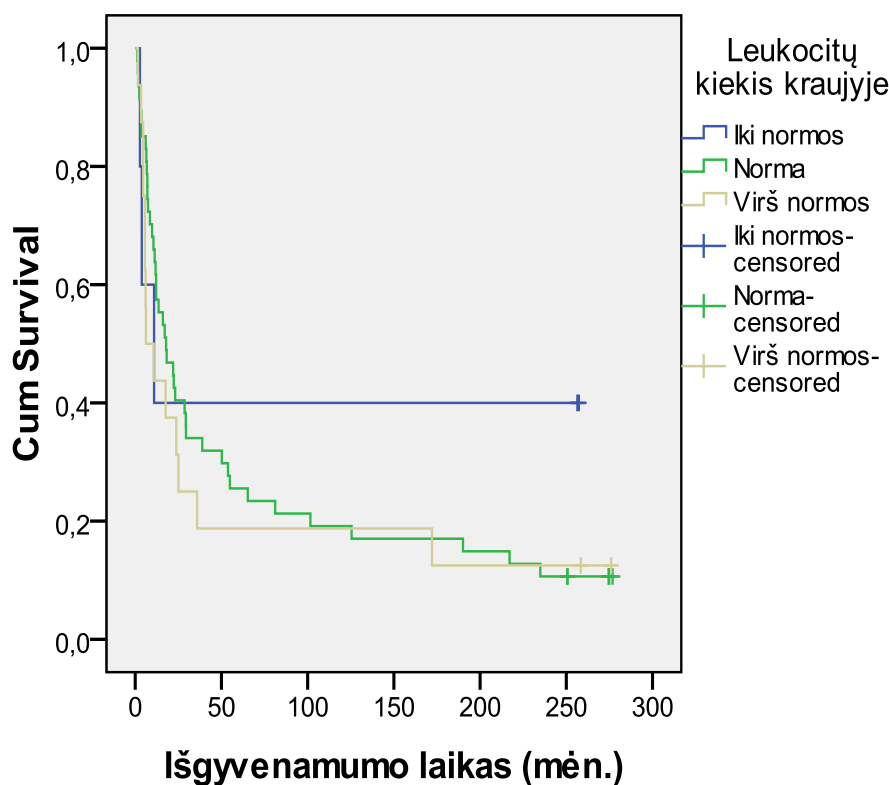


4.2.3.2.2. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal N₃

4.2.4. Ląstelinio imuniteto įtaka išgyvenamumui

4.2.4.1. Leukocitų kiekio kraujyje įtaka išgyvenamumui

Tie pacientai, kuriems buvo nustatytas leukocitų kiekis kraujyje žemiau normos, išgyveno 40 proc. iki tyrimo pabaigos. Pacientai, sergantys gerklų ir ryklės vėžiu, kuriems buvo nustatytas leukocitų skaičius normoje, išgyveno 10,6 proc., o tie pacientai, kuriems buvo nustatytas leukocitų kiekio padidėjimas virš normos, išgyveno 12,5 proc. Pacientų, kurie turėjo leukocitų kiekį kraujyje žemiau normos, išgyvenimo mediana buvo 10 mėn. (95% PI 0,00 – 26,23), normoje esančių pacientų mediana - 17 mėn. (95% PI 6,56 – 29,23), ir virš normos - 6 mėn. (95% PI 0,00 – 15,41) (4.2.4.1.1. pav.). Geresnis išgyvenamumas yra toje grupėje, kur leukocitų kiekis buvo normoje, o blogiausias, kai viršijo normos ribas, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp stadijų nenustatyta ($\chi^2=1,264$, $df=2$, $p=0,532$ Breslow testas).

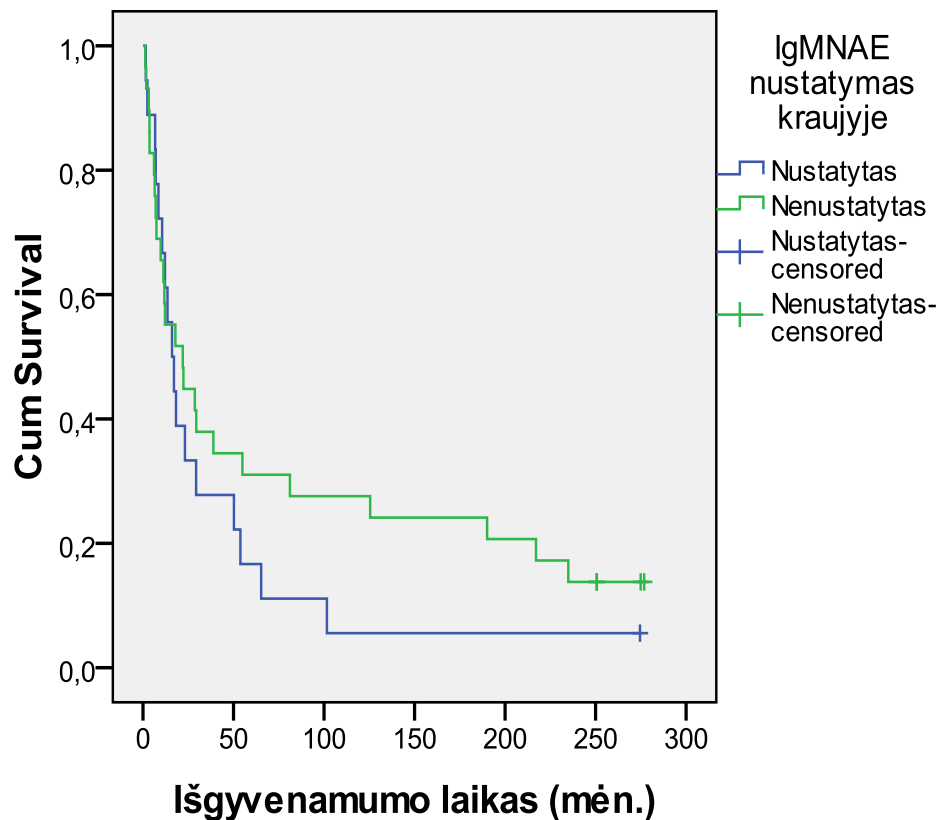


4.2.4.1.1. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal leukocitų kiekį kraujyje

Atsižvelgiant į leukocitų kiekį kraujyje, buvo sudarytos stratos, pagal leukocitų kiekį iki normos, normoje ir virš normos. Kadangi stratoje iki leukocitų kiekio kraujyje normos ribose buvo tik vienas asmuo, kuriam buvo nustatytas IgMNAE kraujyje, todėl ši strata nebus toliau nagrinėjama.

Esant leukocitų kiekiui kraujyje normos ribose pacientų, su esančiu nustatytu IgMNAE kiekiu, iki tyrimo pabaigos išgyveno 5,6 proc., tie, kuriems nebuvo nustatymas IgMNAE išgyveno 13,8 proc.

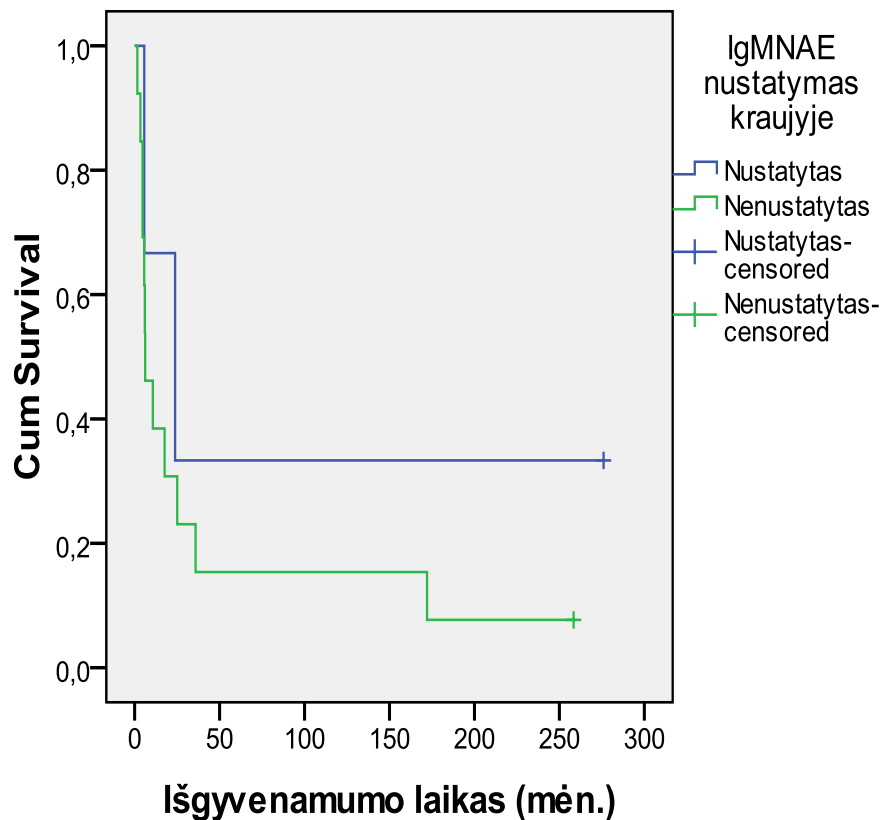
Pirmus tyrimo metus tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas IgMNAE 61 proc., išgyvenamumas buvo geresnis nei tiems, kuriems jis nebuvo nustatytas 58 proc. Antraisiais metais situacija pasikeitė atvirkščiai ir tęsėsi iki tyrimo pabaigos. IgMNAE turinčių išgyvenamumo tikimybė 2 m. – 33 proc., 5 m. – 16 proc., ir iki tyrimo pabaigos 5 proc., ir atitinkamai pacientams, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE 44 proc., 31 proc. ir 13 proc. iki tyrimo pabaigos (4.2.4.1.2. pav). Statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($\chi^2 = 0,182$, $df=1$, $p=0,670$ Breslow testas).



4.2.4.1.2. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) leukocitų kiekiui kraujyje esant normos ribose

Leukocitų kiekiui kraujyje esant virš normos ribų pacientai su esančiu nustatytu IgMNAE kiekiu, išgyveno 33,3 proc iki tyrimo pabaigos., o esant kraujyje IgMNAE , išgyveno 7,7 proc.

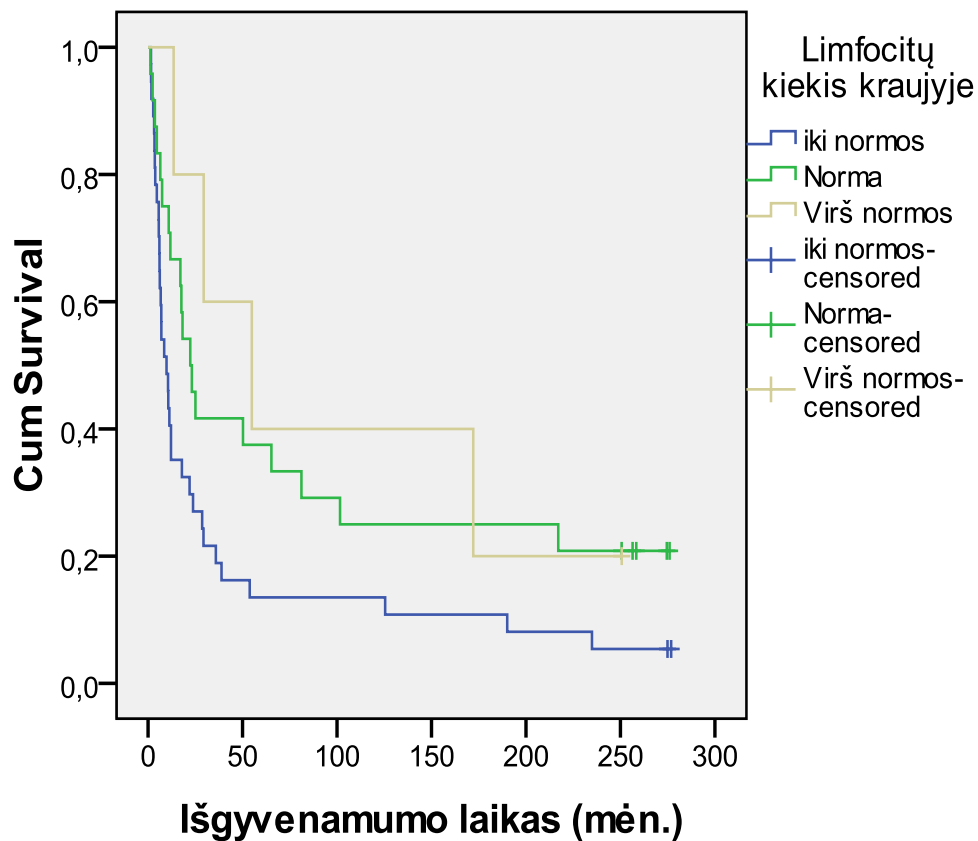
Asmenims, kuriems buvo nustatytas IgMNAE kiekis kraujyje, išgyvenamumas tiek pirmais metais 66 proc., tiek antrais 33 proc. (4.2.4.1.3. pav), buvo geresnis nei tų asmenų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE (atitinkamai 38 proc., 30 proc.). Taigi, matomas geresnis išgyvenamumas, kai leukocitų kiekis viršija normos ribas, tiems asmenims, kurie turėjo IgMNAE kraujyje, tačiau tarp grupių negautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($\chi^2 = 0,766$, $df=1$, $p=0,382$ Breslow testas).



4.2.4.1.3 paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) leukocitų kiekiui kraujyje viršijant normos ribas

4.2.4.2. Limfocitų kiekio kraujyje įtaka išgyvenamumui

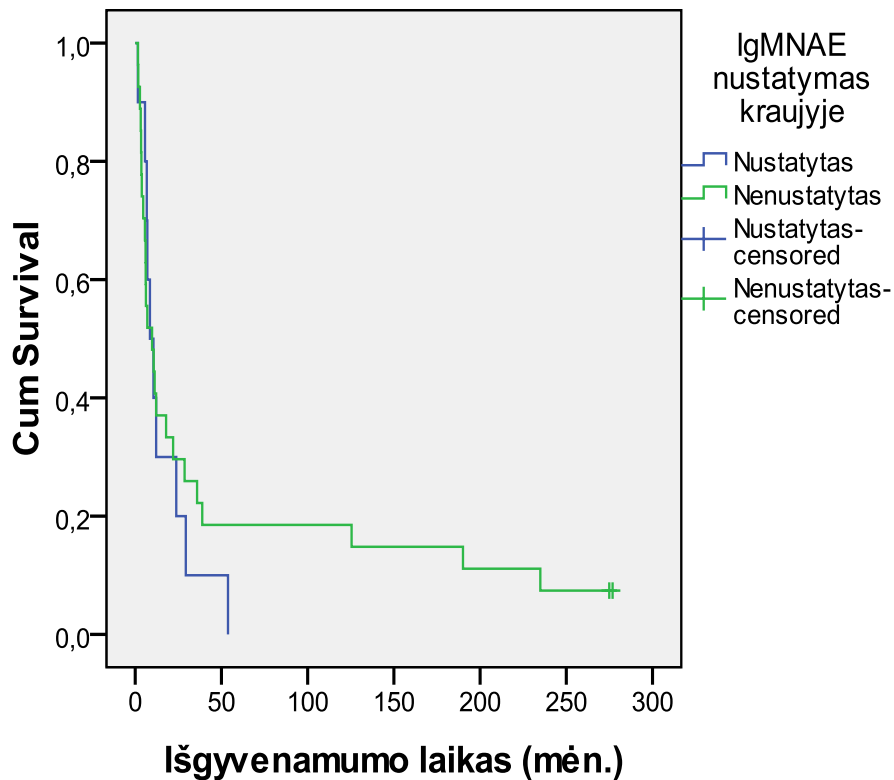
Tie pacientai, kuriems buvo nustatytas limfocitų kiekis kraujyje iki normos, išgyveno 5,4 proc. iki tyrimo pabaigos, jų išgyvenimo mediana buvo 9 mėn. (95% PI 5,36 – 14,18). Pacientai, sergantys gerklų ir ryklės vėžiu, kuriems buvo nustatytas limfocitų skaičius normoje išgyveno 20,8 proc., pacientų išgyvenimo mediana 22 mėn. (95% PI 13,40 – 31,26), o tie pacientai, kuriems buvo nustatytas leukocitų kiekio padidėjimas virš normos išgyveno 20 proc., mediana buvo 54 mėn. (95% PI 0,21 – 109,58) (4.2.4.2.1. pav.). Geresnis išgyvenamumas yra toje grupėje, kur limfocitų kiekis buvo virš normos, o blogiausias, kai neviršijo normos ribos ($\chi^2 = 7,548$, $df=2$, $p=0,023$ Breslow testas).



4.2.4.2.1. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal limfocitų kiekį kraujyje

Atsižvelgiant į limfocitų kiekį kraujyje, buvo sudarytos stratos, pagal limfocitų kiekį iki normos, normoje ir virš normos. Kadangi stratoje virš normos limfocitų kiekio kraujyje buvo tik vienas asmuo, kuriam buvo nustatytas IgMNAE kraujyje, todėl ši strata nebus toliau nagrinėjama.

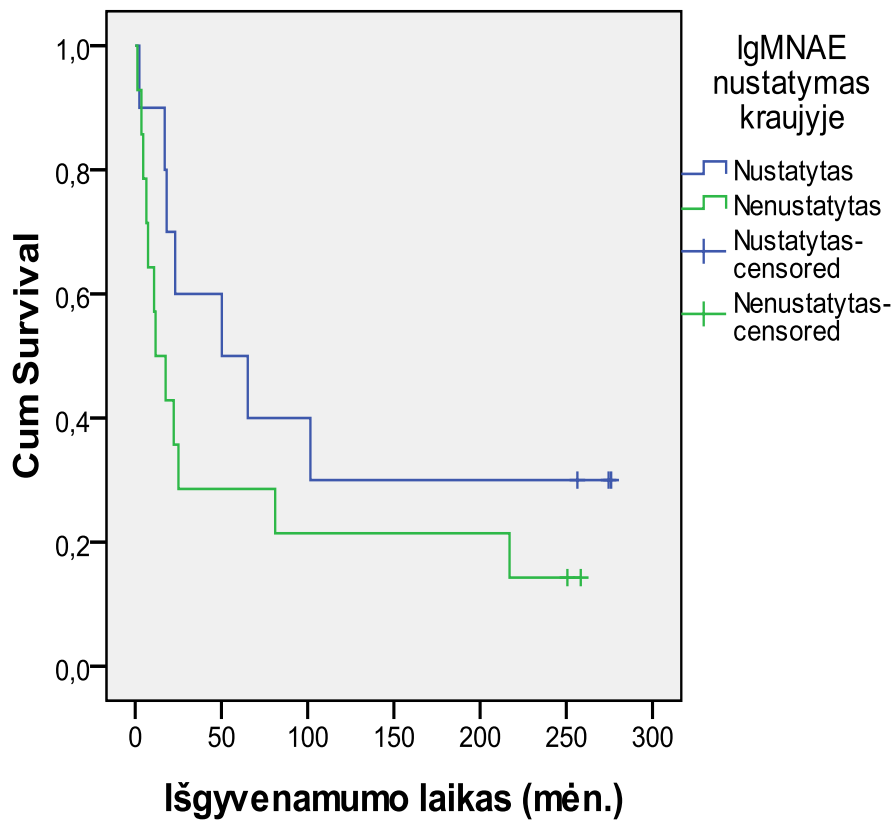
Kai limfocitų kiekis kraujyje yra iki normos ribos nei vienas iš tiriamųjų, turėjusių kraujyje IgMNAE, neišgyveno iki tyrimo pabaigos, o be IgMNAE 7,4 proc. Turinčiųjų, IgMNAE kraujyje, išgyvenimo mediana yra 8 mėn. (95% PI 3,04 – 14,01), o neturinčių 9 mėn. (95% PI 2,13 – 17,40). Pirmaisiais metais ligonių su IgMNAE išgyvenimo tikimybė yra 40 proc., antrus 20 proc., o pacientų be IgMNAE 60 proc. miršta per pirmus metus, per antrus 71 proc. Geresnis išgyvenamumas pacientų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE, tačiau negautas statistiškai patikimas skirtumas ($\chi^2 = 0,014$ $df=1$, $p=0,907$ Breslow testas) (4.2.4.2.2. pav.)



4.2.4.2.2. paveikslas **Išgyvenamumas (mėnesiais) esant limfocitų kiekiui kraujyje mažiau normos**

Esant limfocitų kiekiui kraujyje normos ribose, pacientų, su IgMNAE, išgyvenusių iki tyrimo pabaigos 30 proc., be IgMNAE - 14,3 proc. Pacientų, turinčių kraujyje IgMNAE išgyvenimo mediana 50 mėn. (95% PI 0,00 – 115,46), neturinčių 11 mėn. (95% PI 0,00 – 24,08).

Pirmus tyrimo metus tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas IgMNAE išgyvenamumas buvo geresnis 90 proc., nei tiems, kuriems jis nebuvo nustatytas 50 proc. IgMNAE turinčių išgyvenamumo tikimybė 2 m. – 60 proc., 5 m. – 50 proc., ir atitinkamai pacientams, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE 35 proc., 28 proc. (4.2.4.2.3. pav). Geresnis išgyvenamumas buvo toje pacientų grupėje, kuriai buvo nustatytas IgMNAE, tačiau statistiškai patikimo skirtumo nebuvo nustatyta ($\chi^2 = 2,097$ $df=1$, $p=0,148$ Breslow testas).



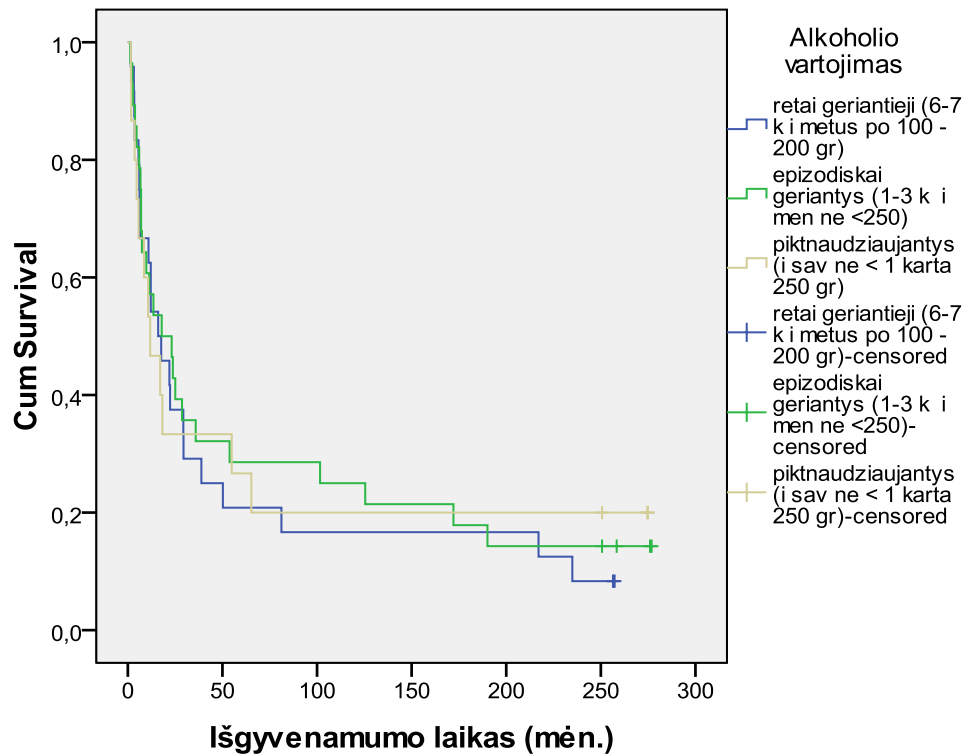
4.2.4.2.3. paveikslas **Išgyvenamumas (mėnesiais) limfocitų kiekiui kraujyje esant normos ribose**

4.2.5. Išorinių vėžio rizikos veiksnių (alkoholio ir rūkymo) IgMNAE kiekio įtaka išgyvenamumui

4.2.5.1. Alkoholio ir IgMNAE kiekio įtaka išgyvenamumui

Stratifikuojant pagal alkoholio suvartojimą, nebuvo sudaroma atskira strata tiriamiesiems, kurie nevartojo alkoholio, todėl, kad į šia stratą pateko tik vienas atvejis.

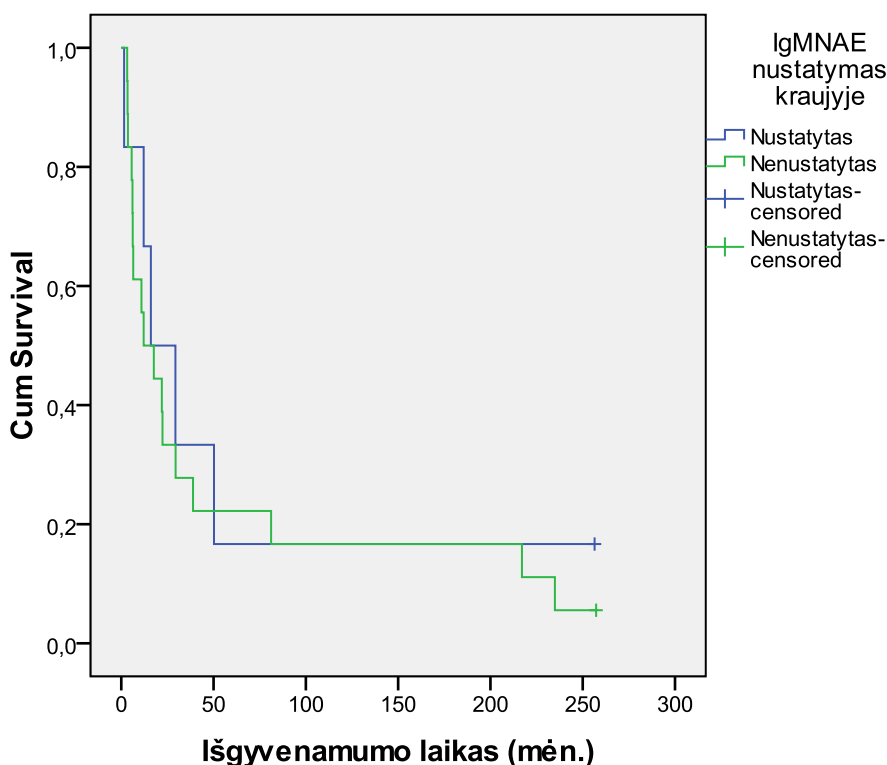
Pacientų, kurie retai vartojo alkoholi, išgyvenimo mediana buvo 16 mėn. (95% PI 5,429 – 26,631), epizodiškai geriančių pacientų mediana – 17,9 mėn. (95% PI 1,656 – 34,144), ir piktnaudžiaujančių - 11 mėn. (95% PI 0,98 – 22,618) (4.2.5.1.1. pav.). Ilgiausia išgyvenimo mediana yra tarp tų grupėje, kurie alkoholi vartojo epizodiškai, o trumpiausia tarp tų, kurie piktnaudžiavo alkoholiu, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp stadijų nenustatyta ($\chi^2 = 0,272$, $df=2$, $p=0,873$ Breslow testas).



5.2.5.1.1. paveikslas **Išgyvenamumas (mėnesiais) pagal alkoholio suvartojama kiekį**

Retai vartojant alkoholi, pacientų, su IgMNAE, išgyvenusių iki tyrimo pabaigos 16,7 proc., be IgMNAE – 5,6 proc. Pacientų, turinčių kraujyje IgMNAE išgyvenimo mediana 16 mėn. (95% PI 0,00 – 36,674), neturinčių 12 mėn. (95% PI 0,00 – 26,059).

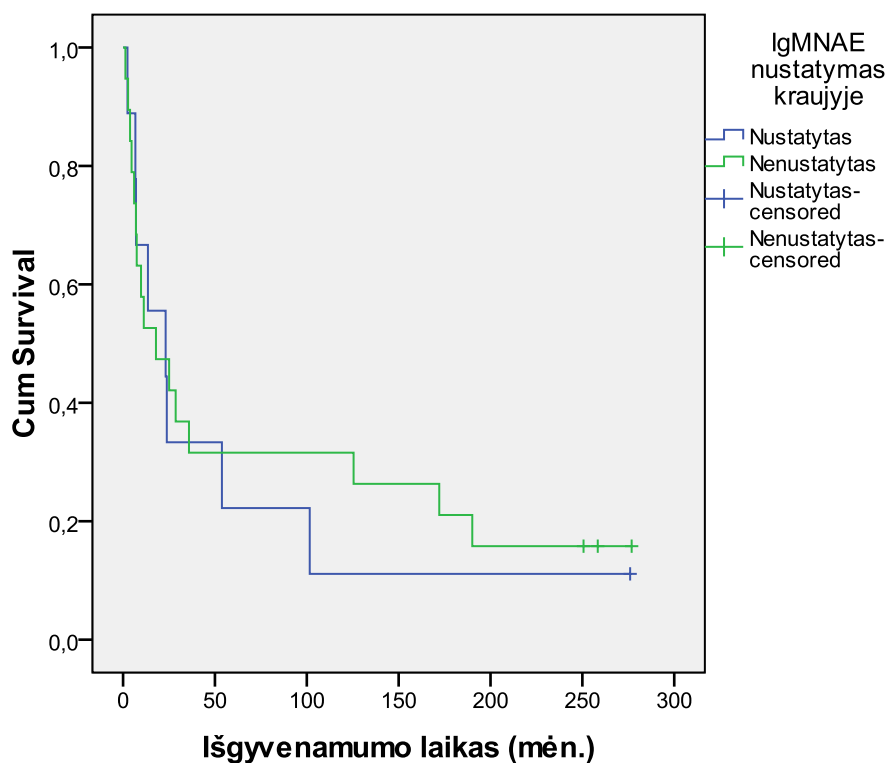
Pirmus tyrimo metus tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas IgMNAE išgyvenamumas buvo geresnis 83 proc., nei tiems, kuriems jis nebuvo nustatytas 56 proc. IgMNAE turinčių išgyvenamumo tikimybė 2 m. – 50 proc., 5 m. – 16 proc., ir atitinkamai pacientams, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE 33 proc., 22 proc. (4.2.5.1.2. pav). Geresnis išgyvenamumas buvo toje pacientų grupėje, kuriai buvo nustatytas IgMNAE, tačiau statistiškai patikimo skirtumo nebuvo nustatyta ($\chi^2 = 0,207$ $df=1$, $p=0,649$ Breslow testas).



4.2.5.1.2. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pacientams retai vartojantiems alkoholi

Gerklų ir ryklės vėžiu sergantiesiems pacientams, kuriems kraujyje rasta IgMNAE ir jie epizodiškai vartojo alkoholi išgyvenimo mediana buvo 23 mėn. (95% PI 0,00 – 51,336), o tiems, kurie neturėjo IgMNAE išgyvenimo mediana 17 mėn. (95% PI 0,00 – 26,059).

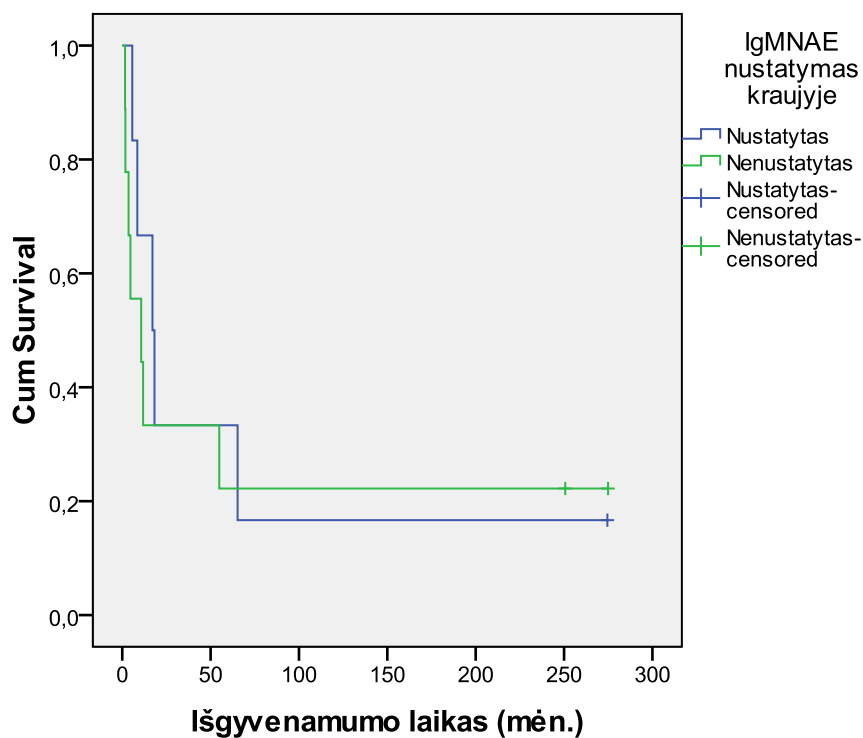
Asmenų grupėje, kurioje nebuvo nustatytas kraujyje esantis IgMNAE, pirmų metų išgyvenamumas buvo blogesnis. Tikimybė, kad jie numirs per pirmus metus buvo beveik 66 proc. Pacientų, turinčių kraujo serume nustatyta IgMNAE tikimybė išgyventi metus buvo 52 proc. (pav. 4.2.5.1.3.). Pacientų, kuriems buvo nustatytas IgMNAE, išgyvenimo tikimybė sumažėjo antrais metais iki 44 proc. ir buvo mažesnė negu neturėjusių 47 proc. Turinčių IgMNAE kraujyje išgyvenimo tikimybė iki tyrimo pabaigos buvo mažesnė 11 proc., nei neturinčių IgMNAE 15 proc. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta ($\chi^2 = 0,002$, $df=1$, $p=0,961$ Breslow testas).



4.2.5.1.3. paveikslas **Išgyvenamumas (mėnesiais) pacientams epizodiškai vartojantiems alkoholi**

Pacientams piktnaudžiaujant alkoholiu ir esančiu nustatytu IgMNAE kiekiu, išgyveno 16,7 proc. iki tyrimo pabaigos., o nesant kraujyje IgMNAE , išgyveno 22,2 proc. Turinčiųjų kraujyje IgMNAE išgyvenimo mediana 5 mėn. (95% PI 5,458– 28,742), o tarp tų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE išgyvenimo mediana 9 mėn. (95% PI 0,00 – 28,435).

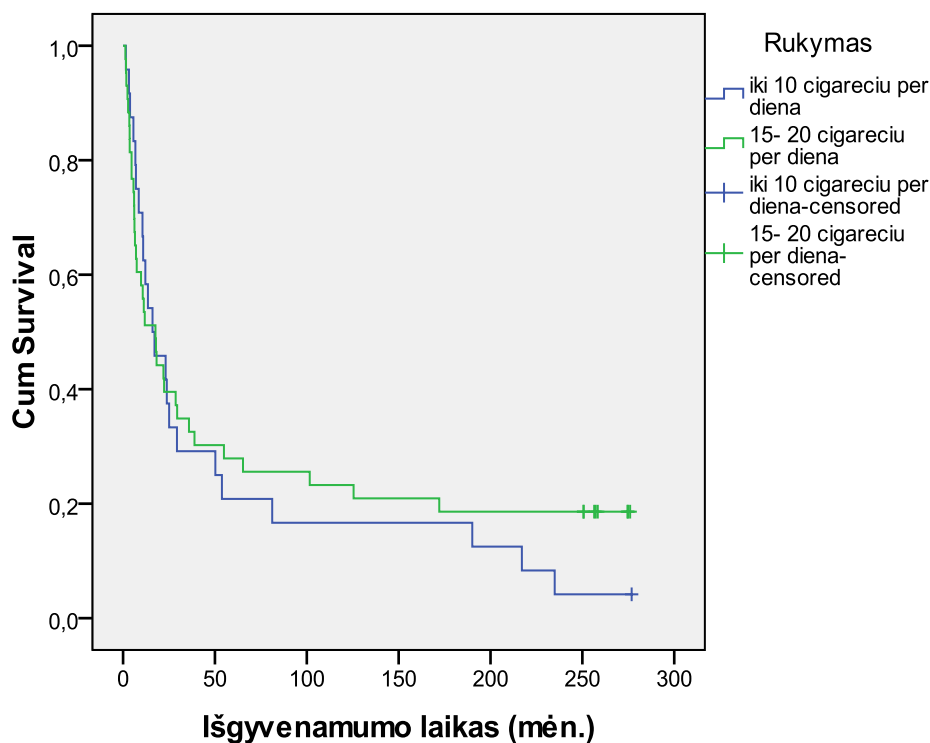
Asmenims, kuriems buvo nustatytas IgMNAE kiekis kraujyje, išgyvenamumas pirmais metais 66 proc. buvo geresnis nei tų asmenų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE 33 proc. Antrais metais tarp abiejų grupių buvo vienoda išgyvenimo tikimybė 33 proc., penktais metais geresnė išgyvenimo tikimybė buvo nustatyta tarp tų, kurie turėjo IgMNAE kraujyje (4.2.5.1.4. pav.). Tarp grupių negautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($\chi^2 = 0,848$, $df=1$, $p=0,357$ Breslow testas).



4.2.5.1.3. paveikslas Išgyvenamumas (mėnesiais) pacientams piknaudžiaujantiems alkoholiu

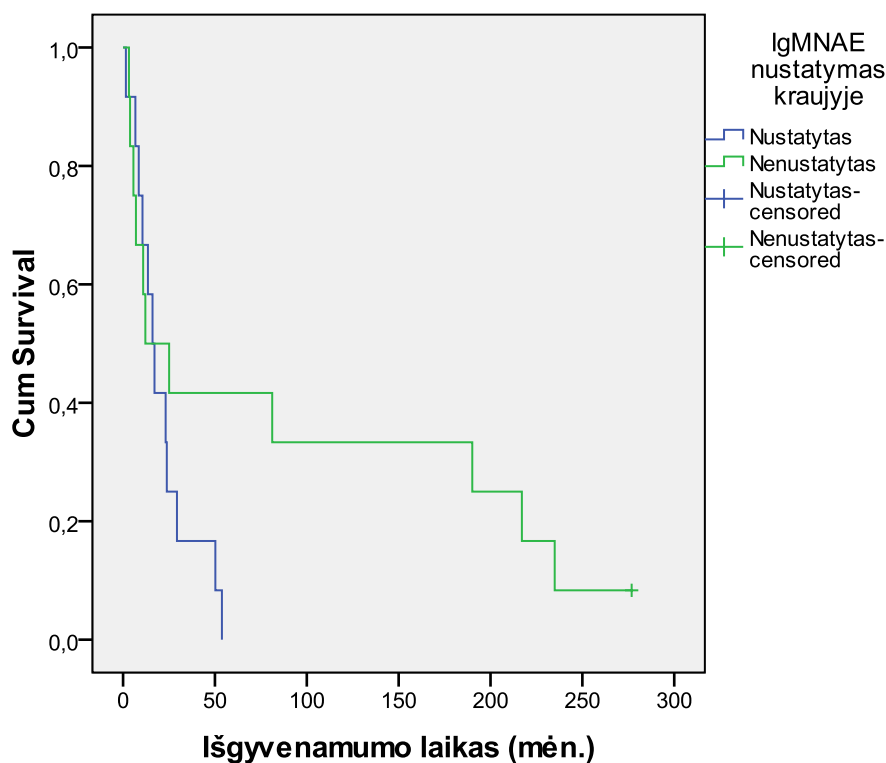
4.2.5.2. Rūkymo ir IgMNAE įtaka išgyvenamumui

Gerklų ir ryklės vėžiu sergančiųjų surūkančių per dieną iki 10 cigarečių išgyveno 4,2 proc. iki tyrimo pabaigos. Surūkantieji nuo 15 iki 20 cigarečių per dieną išgyveno 18,6 proc. Kaip matome iš grafiko (4.2.5.2.1. pav.) geresnis išgyvenamumas yra tų pacientų, kurie surūko 15 iki 20 cigarečių per dieną. Tie, kurie surūko per dieną iki 10 cigarečių išgyvenimo mediana 16 mėn. (95% PI 2,779– 29,281), o tarp tų, kurie surūko 15 iki 20 cigarečių per dieną išgyvenimo mediana 17 mėn. (95% PI 7,955 – 27,305). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp stadijų nenustatyta ($\chi^2 = 0,048$, $df=1$, $p=0,892$ Breslow testas).



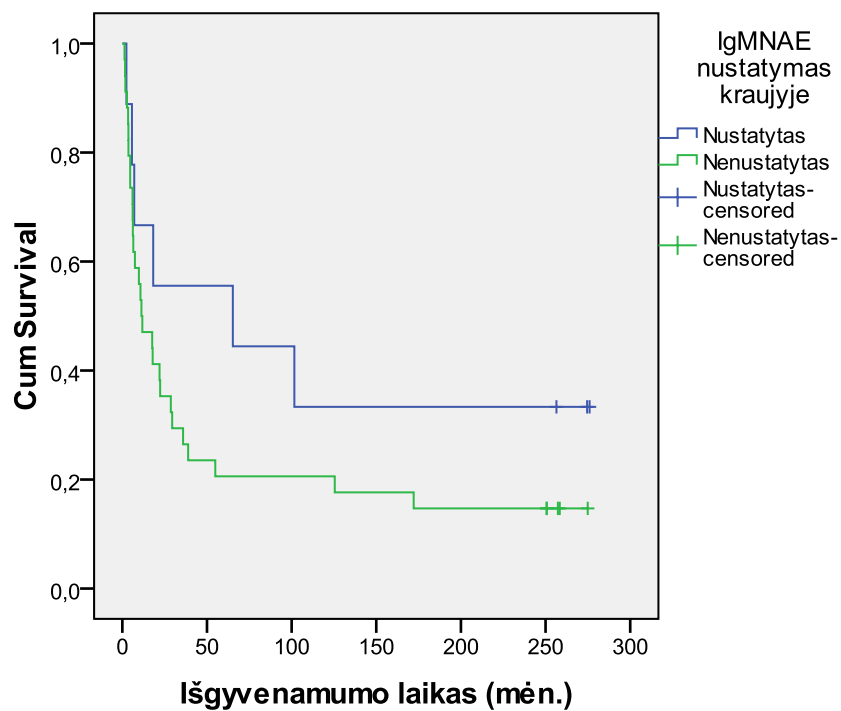
4.2.5.2.1. paveikslas **Išgyvenamumas (mėnesiais) pacientams pagal surūkomų cigarečių kiekį**

Siekiant išsiaiškinti kaip sergančiųjų gerklų ir ryklės vėžiu išgyvenamumas priklauso nuo surūkomų cigarečių skaičiaus buvo atlikta stratifikuota analizė. Tiriamieji buvo suskirstyti pagal surūkomu cigarečių kiekį, kadangi nerūkantis buvo tik vienas tiriamasis, nebuvo sudaryta nerūkančiųjų strata. 8,3 proc. surūkančiųjų per dieną iki 10 cigarečių asmenų, kuriems buvo nerastas IgMNAE, išgyveno iki tyrimo pabaigos, o tiems kuriems buvo nustatytas, stebėjimo pabaigos neišgyveno, tai yra mirė visi respondentai. Surūkančiųjų per dieną iki 10 cigarečių išgyvenamumo mediana asmenims, kuriems buvo nustatytas IgMNAE yra 16 mėn. (95% PI 9,97 – 22,09), o tiems, kuriems nėra nustatytas 12 mėn. (95% PI 0,00 – 36,131). Tarp medianų nėra statistiškai reikšmingo skirtumo ($\chi^2 = 0,334$ df=1, p=0,563 Breslow testas). Iš grafiko 4.2.5.2.2 matyti, kad išgyvenimo didesnę tikimybę turėjo tie respondentai, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE kraujyje. Vienerių metų išgyvenimo tarp turinčių kraujyje IgMNAE buvo 66 proc., tarp neturinčių 47 proc., dviejų metų išgyvenimo tikimybė, tiek turintiems IgMNAE 55 proc. ir jo neturintiems buvo - 35 proc. Turinčiųjų IgMNAE penkerių metų išgyvenimo tikimybė išliko tokia pati 50 proc., o neturintiems sumažėjo iki 20 proc.



4.2.5.2.2. paveikslas **Išgyvenamumas (mėnesiais) pacientams surūkantiesiems per dieną iki 10 cigarečių**

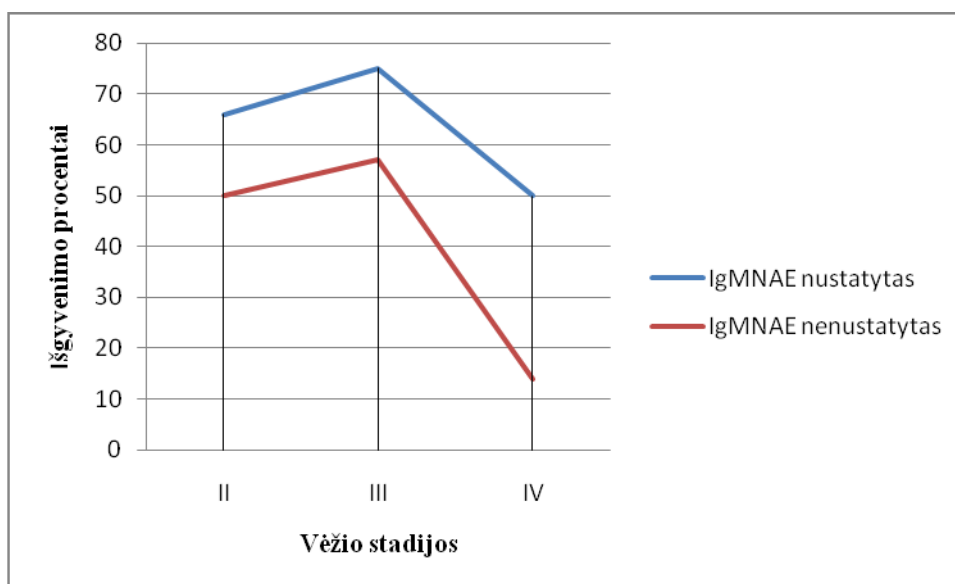
Surūkančių nuo 15 iki 20 cigarečių per dieną 33,7 proc. pacientų, kuriems kraujyje rasta IgMNAE, išgyveno iki tyrimo pabaigos, o tų, kurie neturėjo IgMNAE - 14,7 proc. Išgyvenimo mediana rūkančių nuo 15 iki 20 cigarečių per dieną ryklės ir gerklų vėžiu sergantiems pacientams yra 65 mėn. (95% PI 0,00 – 202,711), turinčių 17 mėn. (95% PI 13,36 – 20,83) ir neturinčių IgMNAE mediana lygi 5 mėn. (95% PI 0,41 – 22,499). Turinčiųjų IgMNAE išgyvenimo tikimybė per pirmus metus buvo didesnė 66 proc., nei tų asmenų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE, 47 proc. Antraisiais metais, matoma, kad didesnė 42 proc. išgyvenimo tikimybė yra tarp tų pacientų, kuriems buvo nustatyto IgMNAE kraujo serume, kuri išsilaiko ir penktais metais 50 proc. Su nenustatytu IgMNAE 35 proc. išgyvenimo tikimybė antrais metais ir 20 proc. penktaisiais metais (Pav. 4.2.5.2.3.). Surūkančių nuo 15 iki 20 cigarečių per dieną geresnis išgyvenamumas tų, kurie turi IgMNAE kiekio kraujyje, tačiau nenustatytas statistiškai patikimas skirtumas ($\chi^2 = 1,349$ df=1, p=0,246 Breslow testas).



4.2.5.2.3. paveikslas **Išgyvenamumas (mėnesiai) pacientams surūkantiems nuo 15 iki 20 cigarečių per dieną**

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Palygintu rezultatai tarp pacientų, kuriems buvo nustatytas kraujyje IgMNAE, ir tų, kuriems nebuvo nustatytas IgMNAE kraujyje išgyvenimo rodikliai – atsižvelgiant į vėžio stadiją, naviko dydį ir išplitimą į gretimus organus. Nustatyta, kad nepriklausomai nuo vėžio stadijos ar išgyvenimo medianos, pirmų metų asmenų, turėjusių kraujyje IgMNAE, išgyvenamumas buvo geresnis nei tų, kuriems nesigamino IgMNAE kraujyje (pav. 5.1.), šis skirtumas statistiškai nereikšmingas. Ta pati tendencija pastebima ir vertinant vėžio dydį ir išplitimą, tačiau duomenys vėl tarp grupių nesigavo statistiškai patikimi.



5.1 paveikslas Asmenų pasiskirstymas pagal pirmų metų išgyvenimo procentą atsižvelgiant į vėžio stadiją priklausomai nuo nustatyto IgMNAE kiekio kraujyje

Aptariame dar kita tendencija, kad antros stadijos pacientų, turinčių IgMNAE kraujyje išgyvenamumas yra didesnis, taip pat pacientų, kuriems nustatytas navikas buvo nedidelis, nepažeidęs aplinkinių audinių (T_2) išgyvenamumas buvo geresnis tų asmenų grupėje, kuriems buvo nustatytas kraujyje IgMNAE, tačiau duomenys nėra statistiškai patikimi. Tokias tendencijas galima sieti su tuo, kad susidaręs svetimasis organizmui endotoksinas paskatina imuniteto kompensacinius mechanizmus, suaktyvina asmenų supresuotą imunitetą. Esanti imunosupresija, pasikeičia imunostimuliacija ir taip pat padeda stiprinti imuniteto apsauginius mechanizmus prieš endogeninių vėžio ar kitų ligų rizikos faktorių formavimąsi [a]. Leukocitų skaičiui esant normos ribose išgyvenamumas buvo geresnis tarp tų pacientų, kuriems nebuvo nustatytas kraujyje IgMNAE, o leukocitų kiekiui padidėjus virš normos geresnis išgyvenamumas

buvo pacientų, kurie turėjo nustatytą IgMNAE, tačiau tarp grupių negautas statistiškai patikimas skirtumas. Limfocitų kiekis kraujyje įtakojo sergančiųjų gerklų ir ryklės vėžiu išgyvenamumą. Pacientai su didesniu limfocitų kiekiu, nei normoje pademonstravo geresnius išgyvenamumo rodiklius nepriklausomai nuo to ar pacientams buvo nustatytas IgM klasės specifinių natūralių antikūnų kraujyje. Nesant limfocitų kiekiui kraujyje normos ribose geresnis išgyvenamumas buvo tarp tų pacientų, kurie neturėjo IgMNAE kraujyje. O asmenims, kurie turėjo IgMNAE nustatytą kraujyje, buvo geresnis išgyvenamumas, kai kraujyje limfocitų kiekis buvo normos ribose. Atsižvelgus į gautas tendencijas, galima padaryti išvadą, kad endotoksino antigenų imuniteto suaktyvinimas stipriausias pirmais ligos metais, pačioj ligos vystymosi pradžioje, o po to išsenka organizmo kompensaciniai mechanizmai į svetimą organizmą endotoksina, ir išgyvenamumas asmenų, turinčių kraujyje nustatytą IgMNAE mažėja.

Gerklų ir ryklės vėžiu sergantiems pacientams buvo geresnis išgyvenamumas tarp tų, kuriems buvo nustatyta N_0 , t.y. kai navikas dar nebuvo išplitęs į limfmazgius. Lyginant IgMNAE turėjusių ir neturėjusių asmenų išgyvenimo medianas skirtingose navikų išplitimo į limfmazgius lygiuose, pastebėta ši tendencija. Pacientams be IgMNAE buvo geresnis išgyvenamumas, kai navikų išplitimo į limfmazgius dar nebuvo nustatytas (N_0). Kai navikas buvo pažeidęs vieną ar kelis limfmazgius N_2 , išgyvenamumo medianos buvo lygios abiejose grupėse pagal IgMNAE. Esant naviko išplitimui į regioninius limfmazgius ir kitų organų regioninius limfmazgius N_3 , tada išgyvenimo mediana didesnė buvo tarp tų pacientų, kuriems buvo nustatytas IgMNAE kraujyje, duomenys statistiškai nepatikimi. Metastazės yra matoma biologinė išraiška atavistinio vėžio ląstelių vystymosi. Atitinkamai hipotezei, kad atavistinės vėžio ląstelės gamina endotoksina, kuris užtikrina vėžinėms ląstelėms būdą tapti parazitinėmis, t.y. dalytūsi nelimituotai, būtų invazinės ir metastazuotų. Taip atavistinės naviko ląstelės prisitaikė išgyventi [a,b]. Todėl galima daryti prielaidą, kad esant vėžio išplitimo į limfmazgius lygmeniui esant N_0 , organizme yra dar mažas endotoksino kiekis, todėl organizmas kaip kompensacinę reakciją į jį nėra susintezavęs pakankamo kiekio IgMNAE, todėl jis išgyvenamumui įtakos nedaro. Vėliau didėjant išplitimui į limfmazgius ir į jų regionus, atsiranda daugiau endotoksino (kaip vėžinės ląstelės žalingas poveikis), kas skatina organizmo kompensacines reakcijas ir to pasėkoje didesnę IgMNAE kiekį kraujyje, todėl pacientų turinčių kraujyje IgMNAE išgyvenamumas yra geresnis, kai N_3 .

Galutinai apibendrinant darbo rezultatus reikia pasakyti, kad vėžio išoriniai rizikos veiksniai (rūkymas ir alkoholio vartojimas) reikšmingai įtakoja IgMNA endotoksinui sintezės mechanizmus.

Tyrimo metu buvo pastebėta keletas tendencijų, tačiau tarp gautų duomenų nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas. Tyrimo rezultatus įtakojo nedidelė tiriamųjų imtis, maži skaičiai grupėse, dėl to skirtumai ir galėjo būti statistiškai nereikšmingi.

6. IŠVADOS

1. IgM klasės specifinių natūralių antikūnų endotoksinui kiekis kraujo serume neturi teigiamos įtakos sergančiųjų gerklės ir ryklės vėžiu išgyvenamumui.
2. Vertinant ląstelinio imuniteto įtaką buvo nustatyta, kad, didėjant limfocitų kiekiui kraujyje, sergančiųjų išgyvenamumas gerėjo nepriklausomai ar jiems buvo aptikti IgMNAE kraujyje.
3. Nustatyta tendencija, kad visose pacientų grupėse pagal skirtingą ligos išplitimą (II, II ar IV stadijos) pirmųjų metų išgyvenimo tikimybė buvo didesnė tarp tų, kurių kraujo serume buvo aptikta specifinių IgMNA endotoksinui.
4. Asmenys, kuriems piktybinio naviko procesas neišplitęs į limfmazgius (N_0), išgyveno ilgiau, nei tie, kurių limfmazgiai buvo pažeisti (N_1 , N_2 , N_3) ($p > 0,05$). Be to, išgyvenamumo tikimybė tendencija buvo didesnė pacientams, kurių kraujyje neaptikta IgMNAE ($p = 0,069$).
5. Rūkymas įtakojo IgMNA endotoksinui sintezę. Asmenims, kurie surūko 15 – 20 cigarečių per dieną, rūkymas sukėlė antikūnų supresiją ($p < 0,05$).
6. Alkoholio vartojimas susijęs su IgMNAE kraujyje sintezės aktyvavimu. Piktnaudžiaujantiems alkoholiu buvo nustatytas didelis kiekis IgMNAE kiekis kraujyje ($p < 0,05$).

7. PASIŪLYMAI

Atlikti tokius pat tyrinėjimus su sveikais žmonėmis, siekiant išsiaiškinti kaip specifiniai IgM natūralūs antikūniai įtakotų sveikų žmonių išgyvenamumą.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. World health organization. Globocan 2008, IARC, 2010. <http://globocan.iarc.fr/>
2. Lietuvos vėžio registras. www.is.lt/cancer_reg/.
3. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2010: With Special Feature on Death and Dying. Hyattsville, MD. 2011.
4. Moncevičiūtė -Eringienė E. Neoplastic growth: the consequence of evolutionary malignant resistance to chronic damage for survival of cells (review of a new theory of the origin of cancer). *Med Hypotheses* 2005;65:595–604.
5. Charlton B G. Endogenous parasitism: a biological process with implications for senescence, *Evolutionary Theory* 1996; 11:119–124.
6. Moncevičiūtė-Eringienė E. The evolutionary atavistic endotoxin and neoplastic growth. *Med Hypotheses* 2011; 76(1): 128–31.
7. Rylander R. Endotoxin in the environment – exposure and effects. *Journal of Endotoxin Research*. 2002; 8 (4).
8. Pavilionis A. *Klinikinė Mikrobiologija*. Kaunas, KMU, leidykla 2006 m.
9. McGraw-Hill Encyclopedia of Science & Technology, 10th Edition. McGraw-Hill Professional; 2007.
10. Lundin J I, Checkoway H, Endotoxin and cancer (review). *Environ Health Perspect*. 2009; **117**: 1344–135.
11. Astrakianakis G, Seixas N S, Ray R et al. Lung cancer risk among female textile workers exposed to endotoxin, *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99:357–364.
12. Boffetta P. Endotoxins in Lung Cancer Prevention. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2007; 99 (5):339.
13. Kuzmickiene I, Stukonis M. Lung cancer risk among workers in Lithuania, *J Occup Med Toxicol* 2007;2:14.
14. Lange JH, Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Rylander R, Lee E. Endotoxin exposure and lung cancer mortality by type of farming: is there a hidden dose-response relationship? *Ann Agric Environ Med*. 2003; 10(2):229-232.
15. Mastrangelo G, Fada E, Rylander R et al. Lung and other cancer site mortality in a cohort of Italian cotton mill workers. *Occup Environ Med*. 2008; **65** (10):697–700.

16. Kuzmickiene I, Stukonis M. Cancer incidence among women flax textile manufacturing workers in Lithuania, *Occup Environ Med* 2010; 67:500.
17. Moncevičiūtė-Eringienė E, Kazbarienė B, Milašienė V, Characiejus D and Kemeklienė R. Natural antibodies to endotoxin in experimental and clinical oncology (point of view). *Exp Oncol*. 2006; 28:1–3.
18. Krikštaponienė A, ir kiti. Endotoksinai ir vėžio profilaktika, *Lietuvos mokslas* 2000; 124-160.
19. Moncevičiūtė-Eringienė E, Kazbarienė B, Milašienė V, Characiejus D and Kemeklienė R. Compensatory functions of suppressed immune system of the organism in experimental and clinical oncology: the impact of natural antibodies to endotoxin (review of a new conception and its methodological aspects). *Acta med Lituanica*. 2006; 13:63–76.
20. Moncevičiūtė – Eringienė E, Kemeklienė R, Milašienė V. Vėžio rizikos ir onkologinių ligonių imunologiniai tyrimai, *Medicina* 1991; 11-12:10 – 20.

PRIEDAS NR 1

1. Vardas Pavardė
2. Atvykimo data į onkologijos institutą
3. Gimimo data
4. Mirimo data
5. Diagnozė
6. Stadija
7. TNM
8. Surūkomų cigarečių kiekis (nerūko/surūko iki 10 cigarečių per dieną/ surūko nuo 15 iki 20 cigarečių per dieną)
9. Suvartojamo alkoholio kiekis (negeriantieji/ retai geriantys (6 – 7 kartai į metus po 100 – 200 gr.)/ epizodiškai geriantys (1 – 3 kartai į mėn ne < 250 gr.)/piktnaudžiaujantys alkoholiu (į savaitę ne < 1 kartą po 250 gr.) degtinės)
10. Gyvenama vieta (miestas/kaimas)
11. Darbo sąlygų kenksmingumas (kenksminga/nekenksinga)
12. Leukocitų kiekis kraujyje
13. Limfocitų kiekis kraujyje
14. Precipitacijos agare reakcijos rezultatas