

Ocena aktywacji procesów zapalnych w oparciu o stężenie selektyn we krwi u chorych po resekcji mięszu płuca z powodu niedrobnokomórkowego raka

Evaluation of systemic inflammatory response to pulmonary resection for NSCLC based on serum selectin concentration



Joanna Świniarska¹, Janusz Kowalewski^{1,2}, Ewa Żekanowska³

¹Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz

²Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów, *Collegium Medicum*, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Zakład Zaburzeń Hemostazy Katedry Patofizjologii, *Collegium Medicum*, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2008; 5 (2): 146–153

Streszczenie

Wstęp: Odpowiedź zapalna jest istotnym czynnikiem procesów nowotworowych. Dotychczas nie udało się jednoznacznie określić wpływu resekcji anatomicznej mięszu płuca na stężenie selektyn, które bezpośrednio uczestniczą w procesach zapalnych, zaś pośrednio biorą udział w nadmiernej aktywacji krzepnięcia krwi i procesie progresji nowotworowej.

Cel: Ocena wpływu leczenia operacyjnego z powodu niedrobnokomórkowego raka na ekspresję selektyn. W szczególności uwzględniono stadium zaawansowania i typ histopatologiczny nowotworu oraz czas trwania zabiegu operacyjnego.

Materiał i metody: Badaną grupę stanowiło 21 chorych, u których wykonano resekcję anatomiczną mięszu płuca (17 lobektomii, 4 pneumonektomie) oraz usunięto węzły chłonne śródpiersia. Profilaktyka przeciwzakrzepowa obejmowała metody fizyczne i podskórne iniekcje heparyny drobnocząsteczkowej.

Grupę kontrolną stanowiło 39 zdrowych ochotników w zbliżonym przedziale wieku i udziale płci w stosunku do grupy badanej. Materiał do badań stanowiła krew żylna. Do przeprowadzenia pomiarów stężeń selektyn P, L, E wykorzystano test human sP-selectin, sL-selectin, sE-selectin Instant ELISA firmy Bender MedSystem Diagnostics GmbH. Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o test *U* Manna-Whitneya oraz Friedmana.

Wyniki: W grupie badanej przed operacją i w grupie kontrolnej poziomy wszystkich selektyn były podobne. Nie odnotowano istotnych różnic w stężeniach selektyn w zależności od typu histologicznego nowotworu, stopnia jego zaawansowania i czasu trwania operacji. Stwierdzono statystycznie znamienne obniżenie stężenia selektyny L w 1. dobie oraz selektyny E w 7. dobie po operacji.

Wnioski: U chorych na NDRP w I i II stopniu zaawansowania nie dochodzi do nasilenia procesów zapalnych. Pomimo rozległego

Abstract

Introduction: Inflammatory response is a key factor in carcinogenesis. Selectins are directly involved in this response, and indirectly in thrombosis and cancer progression, but the influence of pulmonary resection on serum selectin levels is not clearly defined so far.

Aim: The aim of the study was to assess the influence of pulmonary resection for lung cancer on selectin expression. Histological type of cancer, stage of the disease and duration of surgery were taken into consideration in particular.

Material and Methods: A prospective study was carried out on a group of 21 patients operated on for NSCLC. Seventeen of them underwent lobectomy and four pneumonectomy. In all of them systematic lymph node dissection was performed. Antithrombotic prophylaxis was covered by physical methods and by subcutaneous injection of low molecular heparin. The control group consisted of 39 healthy volunteers. The human tests of sP selectin, sL selectin and sE selectin, Instant ELISA Bender MedSystem Diagnostics GmbH, were used to measure the level of particular selectins in venous blood. The statistical analysis was based on Mann-Whitney U-test and Friedman test.

Results: The levels of particular selectins were similar in the control group and in the study group before surgery. Histological type, stage of NSCLC and duration of surgical procedure were of no influence on the level of selectins. However, a significant decrease of L selectin on the first postoperative day and E selectin on the seventh postoperative day was measured in the study group.

Conclusions: 1. There is no significant inflammatory response in patients with pathological stage I and II NSCLC. 2. Despite the extensive surgical procedure antithrombotic prophylaxis

Adres do korespondencji: Janusz Kowalewski, Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, ul. I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel. 052 374 35 73, faks 052 374 43 30, e-mail: kowalewski@co.bydgoszcz.pl

zabiegu operacyjnego profilaktyka przeciwzakrzepowa ogranicza nasiloną reakcję zapalną, w której uczestniczą selektyny.

Słowa kluczowe: rak płuca, odpowiedź zapalna, selektyny.

reduces the strong inflammatory response in which selectins are involved.

Key words: lung cancer, inflammatory response, selectins.

Wstęp

Leczenie operacyjne jest podstawową metodą terapii u chorych na NDRP we wczesnej fazie rozwoju choroby. Wycięcie mięszu płucnego ma charakter resekcji anatomicznej, a złotym standardem jest resekcja płata płuca wraz z guzem [1]. Uraz operacyjny wywołuje ograniczoną reakcję zapalną składającą się z następujących po sobie procesów w ramach kaskady adhezyjnej [2–16].

Wzajemne przyleganie do siebie komórek oraz elementów macierzy międzykomórkowej odgrywa kluczową rolę zarówno w zjawiskach fizjologicznych (np. gojenie ran pooperacyjnych), jak i zjawiskach patofizjologicznych, takich jak onkogeneza, tworzenie przerzutów nowotworowych i nadmierne krzepnięcie krwi. Za zjawisko przylegania strukturalnie odpowiedzialne są cząsteczki adhezyjne, a wśród nich selektyny [2–28]. Selektynę L po raz pierwszy rozpoznano na limfocytach, selektynę E na endotelium, a selektynę P na płytkach krwi. Są one integralnymi białkami błonowymi, w których strukturze wyróżnia się domenę cytoplazmatyczną, dzięki której może ona łączyć się z cytoszkieletem komórki, fragment śródbłonkowy oraz rozbudowaną domenę zewnątrzkomórkową, odpowiedzialną za swoiste wiązania cząsteczki z ligandem [2–3]. Selektyny determinują szereg ważnych procesów wewnątrzustrojowych, takich jak adhezja trombocytów w procesie krzepnięcia krwi, wędrówka elementów morfotycznych krwi w układzie naczyniowym, migracja leukocytów z łożyska naczyniowego do tkanek [2–3, 25–26].

Selektyny mogą występować na powierzchni komórek stale lub też ulegać ekspresji po zadziałaniu bodźców w postaci: cytokin, mediatorów reakcji zapalnej, aktywnych składników układu dopełniacza lub endotoksyn [14–15, 26]. Oprócz selektyn obecnych na powierzchni komórek wykrywa się także ich formy rozpuszczalne we krwi lub płynach ustrojowych oznaczane skrótem „s” (ang. *soluble*) lub „c” (ang. *circulating*) [2–3]. Selektyny w formie rozpuszczalnej wiążąc się z białkami obecnymi na powierzchni komórek, mogą aktywować te komórki lub zmieniać ich zdolność przylegania. Stężenie rozpuszczalnych form selektyn może być określane we krwi i płynach ustrojowych metodami immunoenzymatycznymi (ELISA) [2–3].

Znamienne obniżenie stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L w osoczu pacjentów z ciężkimi urazami stwierdzono już w ciągu pierwszych 12 godzin, co sugeruje rozległą aktywację śródbłonka naczyniowego, współistniejącą ze wzrostem migracji neutrofilów poza naczynia [15]. Najniższe stężenia krążącej selektyny L w osoczu stwierdzano u pacjentów z urazami i obecnością ostrego uszkodzenia płuc [14–15]. Ligandem związanym przez selektynę L jest sialyl Lewis X (Sle^x, CD15s) [27]. Selektyny L i P, jako ligand wiążący, rozpoznają także heparynę. W wyniku tej reakcji dochodzi do przeciwzapalnego działania heparyny [29–30]. Selektyna E jest uważana za biochemiczny wyznacznik

stopnia aktywacji lub uszkodzenia śródbłonka naczyń krwionośnych [2–18].

Selektyna P jest także receptorem dla neutrofilów i makrofagów. Czynniki wzbudzającymi jej szybką ekspresję na powierzchni komórki, po uwolnieniu z ziarnistości cytoplazmatycznych, są: trombina, histamina, aktywatory kinazy białkowej C, czynnik C5q układu dopełniacza, leukotrien C4, bradykinina [2–3, 14]. Drugi mechanizm ekspresji selektyny wiąże się z aktywacją genu transkrypcyjnego, który jest indukowany przez cytokiny. Receptory dla selektyny P stwierdzono na niektórych liniach komórek nowotworowych. Wykazano, że selektyna P uczestniczy także w początkowej fazie adhezji komórek nowotworowych do płynących płytek krwi [2–19].

Zapalenie jest krytycznym czynnikiem progresji guza. Leukocyty stanowią również integralną część nacieku komórkowego w masie guza. Przebieg procesu, określanego mianem kaskady przerzutowania, zależy od wzajemnych pośrednich i bezpośrednich kontaktów między komórkami nowotworowymi a komórkami krwi (leukocytami, płytkami krwi), w których również biorą udział selektyny [20–23].

Dotychczas nie udało się jednoznacznie określić wpływu resekcji anatomicznej mięszu płuca na stężenie selektyn, które bezpośrednio uczestniczą w procesach zapalnych, zaś pośrednio uczestniczą w nadmiernej aktywacji krzepnięcia krwi i procesie progresji nowotworowej.

Cel pracy

Celem badania jest ocena wpływu resekcji mięszu płuca z powodu raka niedrobnokomórkowego na ekspresję selektyn. W szczególności uwzględniono stadium zaawansowania i typ histopatologiczny nowotworu oraz czas trwania zabiegu operacyjnego.

Materiał i metody

Badaną grupę stanowiło 21 chorych. U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu wykonano resekcję anatomiczną mięszu płuca (u 17 – lobektomia, u 4 pneumonektomia) oraz usunięto węzły chłonne śródpiersia po stronie operowanej.

Na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego usuniętego guza określano typ raka, a także stopień jego zaawansowania w oparciu o klasyfikację patomorfologiczną TNM (TNM wg AJCC – *American Joint Committee on Cancer* z 1997 r.). Chorym nie przetaczano krwi i preparatów krwiopochodnych, a także przed zabiegiem operacyjnym nie stosowano chemioterapii ani radioterapii.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa stosowana u wszystkich chorych obejmowała metody fizyczne (pończochy elastyczne TED) i metody farmakologiczne (podskórne iniekcje heparyny drobnocząsteczkowej). U wszystkich chorych stosowano sól sodową enoksaparyny (Clexane) w dawce 40 mg (4000 j.m. przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi). Iniekcje heparyny

Tab. I. Charakterystyka kliniczna chorych na NDRP uczestniczących w badaniu

	Badana cecha	Wartość cechy (n=21)
czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych	wiek (lata) (M ±SD) (min.; maks.)	62,13±7,54 (45; 75)
	płeć (mężczyźni/kobiety) (%)	16/5 (76/24)
	palacze papierosów n (%)	19 (90,5)
	czas trwania operacji (min) (M ±SD) (min.; maks.)	150,98±37,25 (60–270)
zakres operacji	lobektomia n (%)	17 (81)
	pneumonektomia n (%)	4 (19)
zaawansowanie raka płuca	I stopień zaawansowania raka płuca n (%)	9 (43)
	II stopień zaawansowania raka płuca n (%)	12 (57)
typ histologiczny raka płuca	rak płaskonabłonkowy n (%)	11 (52)
	rak gruczołowy n (%)	10 (48)

drobnocząsteczkowej wykonywano 1 raz na dobę o stałej porze (godzina 20.00). Profilaktykę farmakologiczną rozpoczynano w przeddzień zabiegu operacyjnego i kontynuowano przez minimum 7 dni po operacji. Kliniczną charakterystykę chorych na NDRP poddanych ocenie wybranych parametrów układu hemostazy przedstawia tabela I. Grupę kontrolną stanowiło ogółem 39 zdrowych ochotników w zbliżonym przedziale wieku i udziale płci w stosunku do grupy badanej.

Materiał do badań stanowiła krew żylna pobierana od uczestników badania zawsze w godzinach rannych, między godziną 6.00–8.00 z czystego naktucia żyły odtokowej, przy minimalnym zastoju żylnym.

W grupie badanej krew do oznaczenia wybranych parametrów hemostazy pobierano 3 razy:

- przed rozpoczęciem profilaktyki przeciwzakrzepowej i leczeniem operacyjnym,
- w 1. dobie po resekcji anatomicznej mięszu płuca,
- w 7. dobie po resekcji anatomicznej mięszu płuca.

W grupie kontrolnej krew żylną pobierano raz. Każdorazowo do próbki zawierającej antykoagulant w postaci 3,2% roztworu cytrynianu sodowego pobierano 5 ml krwi żyłnej. Bezpośrednio po pobraniu próbkę krwi wirowano w temperaturze 4°C, z szybkością 3000 obrotów/godz. przez 20 min w celu uzyskania osocza ubogopłytkowego. Osocze porcjowano i przechowywano w temperaturze –30°C do chwili przeprowadzenia oznaczeń. Stężenia poszczególnych białek adhezyjnych oznaczano zgodnie z zaleceniami producentów. Do przeprowadzenia pomiarów stężeń selektyn P, L, E wykorzystano test human sP-selectin, sL-selectin, sE-selectin Instant ELISA firmy Bender MedSystem Diagnostics GmbH.

Średnie stężenie rozpuszczalnych form selektyny L, selektyny E oraz selektyny P:

1. Oceniono w zależności od:

- typu histopatologicznego (rak płaskonabłonkowy czy gruczołowy),

- stopnia zaawansowania raka (I lub II stopień zaawansowania),

- czasu trwania zabiegu operacyjnego.

2. Porównano także:

- wartości wyjściowe tych selektyn oraz uzyskane stężenia w 1. i 7. dobie po operacji,
- wyniki uzyskane w grupie badanej (przed rozpoczęciem profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz leczeniem operacyjnym) oraz w grupie kontrolnej zdrowych ochotników.

Na podstawie wstępnego badania testem Shapiro-Wilka stwierdzono, że rozkład badanych białek adhezyjnych jest niezgodny z normalnym. Z tego powodu w dalszej analizie wykorzystano testy nieparametryczne. Do porównania ocenianych selektyn pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną wykorzystano test *U* Manna-Whitneya. Natomiast do porównania stężenia wybranych białek przylegania, uzyskanych u tych samych chorych w poszczególnych dobach – przed operacją i po zabiegu operacyjnym, wykorzystano test Friedmana. Do badania wpływu określonych czynników ryzyka na badane selektyny wykorzystano test *U* Manna-Whitneya. Zmienność oznaczanych selektyn przedstawiono w postaci mediany (Me) oraz kwartyli: dolnego (Q1) i górnego (Q3). Przyjęto poziom istotności $p \leq 0,05$ za statystycznie istotny. Wartości $p > 0,05$ określano jako nieistotne statystycznie (ns). Do analizy statystycznej wykorzystano testy dostępne w pakiecie statystycznym STATISTICA for Windows 6.0 firmy StatSoft®.

Wyniki

Nie odnotowano istotnych różnic w stężeniu badanych selektyn w zależności od typu histopatologicznego nowotworu (rak płaskonabłonkowy lub gruczołowy) (tab. II). Nie zaobserwowano istotnych różnic w stężeniu badanych selektyn w zależności od stopnia zaawansowania raka (I lub II stopień zaawansowania) (tab. III). Nie stwierdzano także

Tab. II. Stężenie selektyny L, selektyny E i selektyny P w osoczu chorych na NDRP w zależności od typu histopatologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca

Parametr (ng/ml)	Typ niedrobnokomórkowego raka płuca						p
	płaskonabłonkowy			gruczołowy			
	N	Me	Q1; Q3	N	Me	Q1; Q3	
selektyna L	111	1752,40	1323,2; 18374	110	1706,00	1109,6; 2428,8	0,6727
selektyna E	111	30,21	18,94; 38,12	110	33,12	26,30; 44,24	0,3981
selektyna P	114	42,97	13,38; 68,22	4	66,94	54,08; 106,69	0,2025

Tab. III. Stężenie selektyny L, selektyny E i selektyny P w osoczu chorych na NDRP w zależności od zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca

Parametr (ng/ml)	Zaawansowanie niedrobnokomórkowego raka płuca						p
	stadium I			stadium II			
	N	Me	Q1; Q3	N	Me	Q1; Q3	
selektyna L	9	1940,40	1819,6; 2428,8	110	1568,60	1216,4; 1789,00	0,0550
selektyna E	9	30,21	26,30; 38,12	110	32,64	19,00; 42,76	0,8312
selektyna P	10	59,86	34,41; 74,65	8	33,09	6,09; 77,10	0,3284

Tab. IV. Analiza korelacji dla selektyny L, selektyny E i selektyny P w 1. i 7. dobie po operacji w zależności od czasu trwania zabiegu operacyjnego

Parametr (ng/ml)	Współczynnik korelacji w 1. dobie po operacji	p	Współczynnik korelacji w 7. dobie po operacji	p
selektyna L	-0,0311	0,894	-0,2598	0,255
selektyna E	0,1180	0,610	-0,0230	0,921
selektyna P	-0,0189	0,941	0,0914	0,718

wpływu czasu trwania zabiegu operacyjnego na poziom selektyn w 1. i w 7. dobie po resekcji mięszu płuca (tab. IV).

Stężenie selektyny L w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną było na zbliżonym poziomie (Me=1752,40 ng/ml vs Me=1936,40 ng/ml, p=0,1420) (ryc. 1.). Poziom stężenia selektyny E w grupie chorych na NDRP był nieznacznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (Me=31,70 ng/ml vs Me=22,91 ng/ml, p=0,2308) (ryc. 2.). Poziom selektyny P w grupie badanej był nieznacznie niższy w porównaniu z grupą kontrolną (Me=52,16 ng/ml vs Me=65,65 ng/ml, p=0,1289), co obrazuje rycina 3.

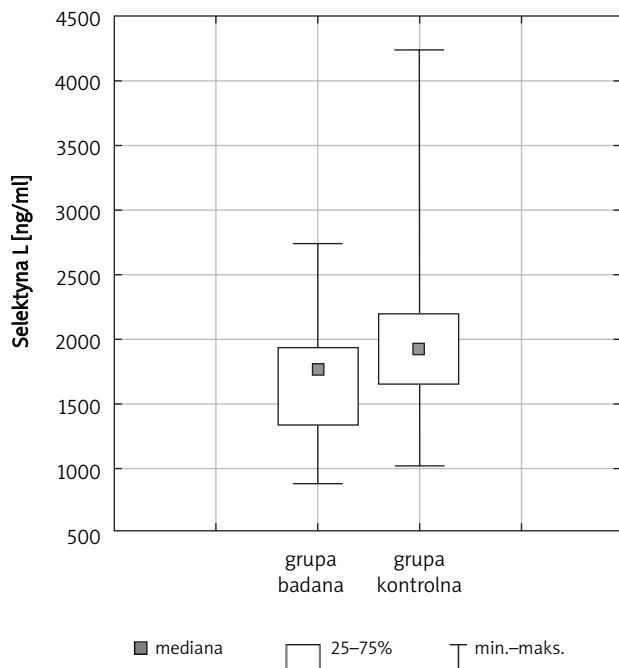
Stężenia selektyny L w poszczególnych dobach po operacji przedstawiono graficznie (ryc. 4.). Stwierdzono znamienne statystycznie niższe stężenia rozpuszczalnych form selektyny L w 1. dobie po operacji w porównaniu ze stężeniem przedoperacyjnym (Me=1438 ng/ml vs Me=1752,44 ng/ml, p=0,0273).

Stężenie selektyny E było nieznacznie niższe w 1. dobie po operacji w porównaniu z okresem przedoperacyjnym. Obniżony poziom selektyny E utrzymywał się także w 7. dobie

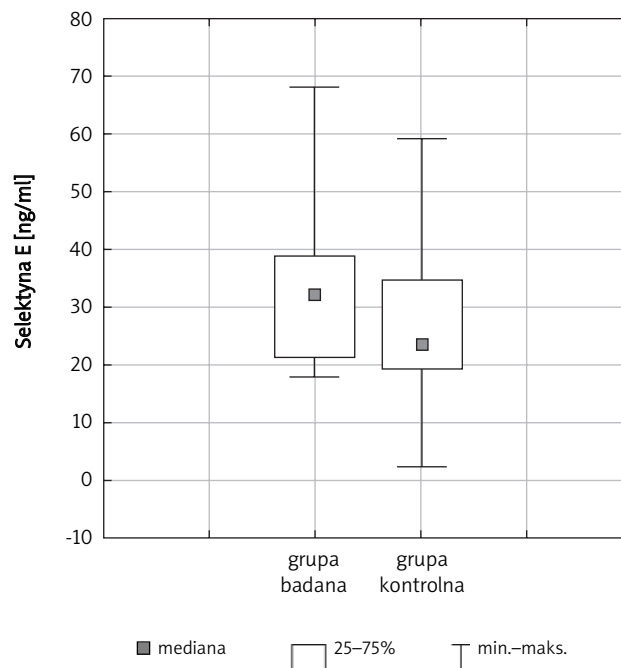
po zabiegu operacyjnym, a różnica w stosunku do wartości przedoperacyjnych okazała się już statystycznie istotna (p=0,0096) (ryc. 5.). W stosunku do okresu przedoperacyjnego stężenie selektyny P w 1. dobie po zabiegu kształtowało się na zbliżonym poziomie, natomiast w 7. dobie po operacji było nieznacznie wyższe (ryc. 6.).

Omówienie

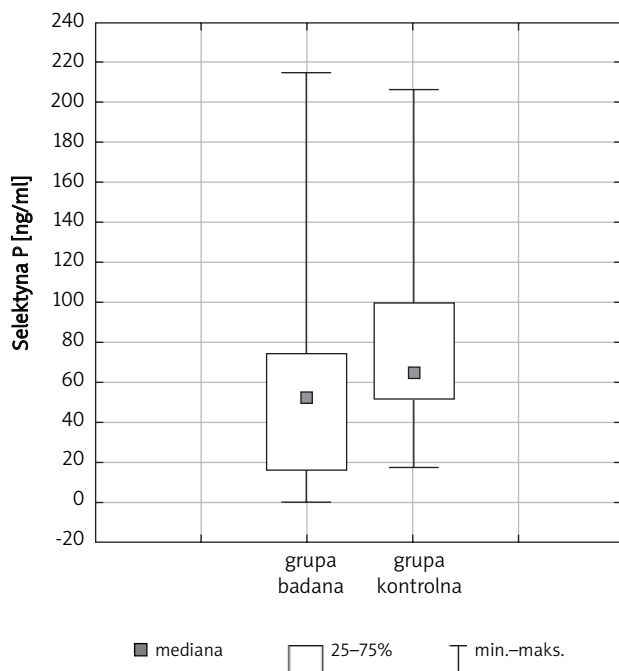
Sam rozwój nowotworu złośliwego płuca może wiązać się z miejscową reakcją zapalną. Również leczenie chirurgiczne może nasilać reakcję zapalną, w której uczestniczą selektyny [2–16]. Często cytokiny oraz endotoksyny bakteryjne stymulują ekspresję selektyn na powierzchni komórek. Znane są prozakrzepowe tendencje u chorych cierpiących na choroby, w których naturalnym przebiegu występuje wzmożona reakcja zapalna [2–3, 16–20]. Selektyny uczestniczą w początkowym procesie adhezji, regulując procesy przylegania między leukocytami, płytkami krwi i komórkami śródbłonna [2–28].



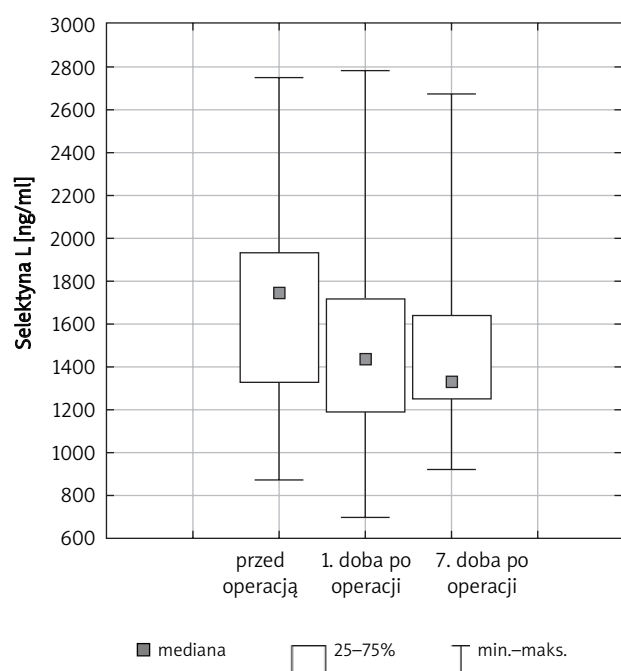
Ryc. 1. Porównanie stężeń selektyny L (ng/ml) między grupą badaną i grupą kontrolną ($p=0,1420$)



Ryc. 2. Porównanie stężeń selektyny E (ng/ml) między grupą badaną i grupą kontrolną ($p=0,2308$)



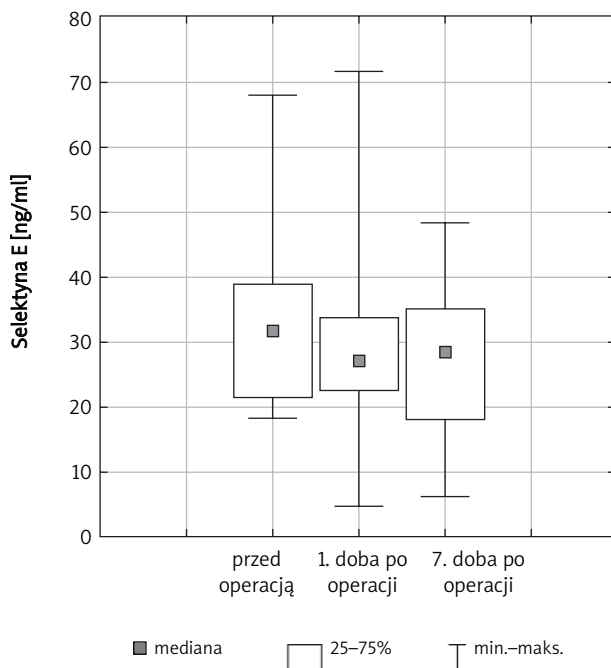
Ryc. 3. Porównanie stężeń selektyny P (ng/ml) między grupą badaną i grupą kontrolną ($p=0,1289$)



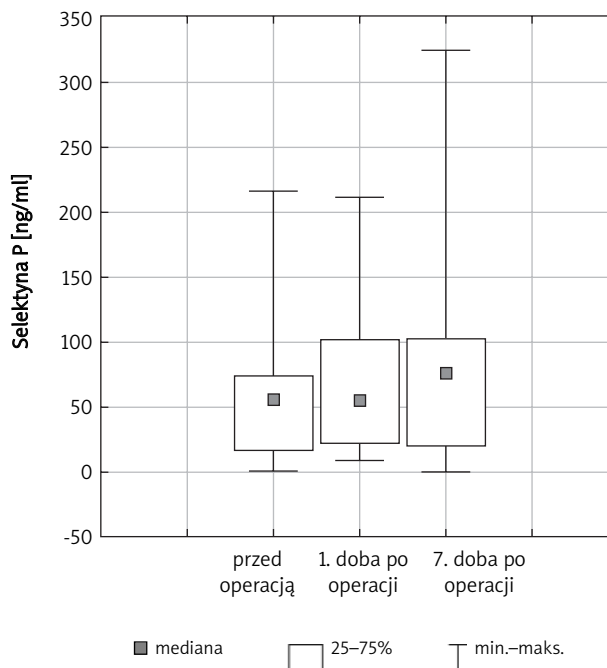
Ryc. 4. Porównanie stężeń rozpuszczalnych form selektyny L (ng/ml) u chorych na NDRP między okresami: przedoperacyjnym, w 1. dobie po operacji i w 7. dobie po operacji

W naszym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu selektyn przy porównaniu grupy badanej z grupą kontrolną. Typ histopatologiczny nie miał wpływu na analizowane parametry. Ostatnio wykazywano, że mucyna

produkowana przez komórki raka gruczołowego odpowiada za wystąpienie zespołu Trousseau. Przyczyną tego jest prawdopodobnie interakcja między mucyną (ważnym składnikiem śluzu) a selektyną L na powierzchni leukocytów



Ryc. 5. Porównanie stężeń rozpuszczalnych form selektyny E (ng/ml) u chorych na NDRP między okresami: przedoperacyjnym, w 1. dobie po operacji i w 7. dobie po operacji



Ryc. 6. Porównanie stężeń rozpuszczalnych form selektyny P (ng/ml) u chorych na NDRP między okresami: przedoperacyjnym, w 1. dobie po operacji i w 7. dobie po operacji

i selektyną P na powierzchni płytek krwi. W badaniu nie odnotowano również wpływu zaawansowania nowotworu na stężenie selektyln. Możliwe, że wczesne zaawansowanie nowotworu nie wiąże się z takim nasileniem reakcji zapalnej, której towarzyszyłyby istotne zmiany w stężeniu selektyln [26].

Selektyna L jest głównym elementem odpowiadającym za toczenie leukocytu po powierzchni śródbłonna naczyń. W trakcie toczenia leukocytu po komórkach śródbłonna w miejscu zapalenia ulega ona złuszczeniu, co powoduje wzrost jej rozpuszczalnej formy w osoczu [2, 17]. Uraz związany z leczeniem operacyjnym sprzyja reakcji zapalnej [2–17]. Jednakże stosowana u wszystkich uczestników badania profilaktyka przeciwzakrzepowa w postaci iniekcji heparyny drobnocząsteczkowej może odpowiadać za hamowanie reakcji zapalnej. Wynika to z faktu, że heparyna poprzez antytrombinę może blokować ligandy dla selektyny L i selektyny P. Przy zablokowanych receptorach nie dochodzi do toczenia leukocytu po ścianie naczynia krwionośnego i nie następuje złuszczenie selektyny L, co spowodowałoby wzrost stężenia jej rozpuszczalnej formy. Dodatkowe krążące selektyny mogą być wiązane przez swoje ligandy, co obniża ich stężenie w osoczu [4–5, 31]. Wykonane badanie uwidoczniło istotny spadek selektyny L w 1. dobie po operacji, kiedy równolegle stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową. To istotne obniżenie selektyny L mogło być właśnie następstwem hamowania reakcji zapalnej poprzez heparynę.

Selektyna E jest ekspozowana na komórkach śródbłonna w miejscu objętym reakcją zapalną. Jest ona biochemicznym wskaźnikiem stopnia aktywacji i uszkodzenia śródbłonna,

ponieważ występuje wyłącznie na aktywowanych komórkach śródbłonna [2, 18]. Oceniając badanych chorych, nie zaobserwowano wpływu typu histopatologicznego raka oraz zaawansowania choroby nowotworowej na stężenie selektyny E. Selektyna E jest w centrum zainteresowania jako immunohistochemiczny marker dla progresji raka płuca [21, 24].

Ostatnio przedstawiono prospektywną analizę korelacji pomiędzy stężeniem osoczym białek odgrywających rolę w tworzeniu przerzutów (w tym m.in. selektyny E) u chorych po leczeniu chirurgicznym z powodu NDRP we wczesnym stadium zaawansowania. Badanie stężenia selektyny E w osoczu wykonywano przed zabiegiem operacyjnym, a następnie po 1, 4, 6, 12, 18, 24 miesiącach po operacji. Wszyscy chorzy zakwalifikowani do badania byli w I stopniu zaawansowania NDRP. Po usunięciu raka płuca podlegali oni 5-letniej obserwacji pod kątem ewentualnej wznowy procesu nowotworowego. Nawrót choroby stwierdzono u 37% chorych. Autorzy badania stwierdzili, że wznowa procesu nowotworowego jeszcze przed wystąpieniem objawów lub zaobserwowaniem zmian w kontrolnych badaniach radiologicznych była poprzedzona istotnym spadkiem stężenia selektyny E ($p=0,0002$). Badanie to wskazuje, iż oznaczanie selektyny E pozwala wcześniej wychwycić nawrót choroby nowotworowej u osób po resekcji mięszu płuca. Autorzy tłumaczą, że w trakcie nawrotu choroby nowotworowej komórki rozwijającego się guza ekspozują na swojej powierzchni receptory dla selektyny E. Dochodzi wówczas do wiązania krążącej selektyny E przez swoiste dla nich receptory, co w efekcie powoduje spadek jej formy rozpuszczalnej w osoczu. Dzięki badaniu selektyny E

można wcześniej wyłonić pacjentów z nawrotem choroby, co może wpłynąć na skuteczność późniejszego leczenia adiuwantowego [21].

Ekspresja selektyny P może inicjować proces migracji leukocytów wielojądrowych w trakcie urazu związanego z interwencją chirurgiczną na mięszu płuca [9–13]. Ostatnie doniesienia podsumowujące dotychczasową wiedzę odnośnie selektyny P ukazują jej szerokie funkcje i istotną rolę w wielu procesach toczących się w organizmie. Selektyna P funkcjonuje jako mediator interakcji komórkowych w patogenezie zapalenia i zakrzepicy. Uczestniczy ona także we wzroście guza oraz tworzeniu przerzutów [2, 5, 25].

Selektyna P także indukuje powstawanie prozakrzepowych mikrocząsteczek i przyciąga je do zakrzepu [26]. Ze względu na fakt, że interakcja pomiędzy selektyną P i jej receptorem glikoproteinowym stanowi ważny mechanizm, strategię działania przeciwzakrzepowego są aktualnie ukierunkowane na hamowanie tej reakcji [3, 29–30].

W związku z zaangażowaniem cząsteczek adhezyjnych w liczne reakcje zapalne i onkogenetyczne określenie poziomu ekspresji poszczególnych cząsteczek, jak również próby wpływu na tę ekspresję były i są przedmiotem wielu badań [2–30]. Cząsteczki adhezyjne są rozpatrywane zarówno jako wskaźniki ciężkości przebiegu choroby, jak również potencjalne cele terapeutyczne [3, 29–30]. Heparyny chemicznie modyfikowane hamują adhezję komórek NDRP do selektyny. Analiza cytometrią przepływową z użyciem przeciwciała blokującego heparynę ujawniła, że komórki NDRP miały ekspresję receptorów glikoproteinowych. Według przeprowadzonej oceny stwierdzono, że leczenie heparyną osłabia wiązanie selektyny P. Wyniki te wskazują, że niektóre chemicznie modyfikowane heparyny mogą zasługiwać na dalsze eksperymentalne badania. W związku z tym pojawiają się opinie oparte na badaniach doświadczalnych mówiące o możliwości leczenia chorób zakrzepowych poprzez modulację ekspresji selektyny P [29].

Podsumowując, u chorych we wczesnej fazie NDRP nie obserwuje się istotnych różnic w stężeniu poszczególnych selektyn w porównaniu z osobami zdrowymi. Można zatem przypuszczać, że u chorych tych nie dochodzi do nasilenia procesów zapalnych związanych z procesem nowotworowym. Ponadto u chorych poddanych leczeniu operacyjnemu z powodu NDRP, objętych profilaktyką przeciwzakrzepową, zaobserwowano generalnie obniżenie poziomu selektyn, a co najwyżej utrzymywanie się poziomu zbliżonego do wartości przedoperacyjnych. Należy domniemywać, że pomimo rozległego urazu tkanek związanego z resekcją mięszu płuca wraz z guzem nowotworowym dzięki użyciu heparyny drobnocząsteczkowej nie dochodzi do nasilonej reakcji zapalnej, w której uczestniczą selektyny. To ograniczenie okotooperacyjnej reakcji zapalnej jest pośrednio korzystnym czynnikiem rokowniczym, gdyż nie sprzyja zmianom zakrzepowo-zatorowym i progresji nowotworowej.

Piśmiennictwo

- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-622.
- Kuebler WM. Selectins revisited: the emerging role of platelets in inflammatory lung disease. *J Clin Invest* 2006; 116: 3106-3108.
- Bock D, Aydt EM, Kuebler WM, Wolff G. The role of selectins during lung inflammation and their potential impact for innovative therapeutic strategies. *Curr Resp Med Reviews* 2006; 2: 339-354.
- Grünenfelder J, Zünd G, Schoeberlein A, Schmid ER, Schurr U, Frisullo R, Maly F, Turina M. Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 723-728.
- Inoue T, Hikichi Y, Morooka T, Yoshida K, Fujimatsu D, Komoda H, Kameda M, Nonaka M, Sohma R, Hashimoto S, Node K. Comparison of changes in circulating platelet-derived microparticles and platelet surface P-selectin expression after coronary stent implantation. *Platelets* 2006; 17: 416-420.
- Zarbock A, Singbartl K, Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J Clin Invest* 2006; 116: 3211-3219.
- Rainer TH, Lam NY, Chan TY, Cocks RA. Early role of neutrophil L-selectin in posttraumatic acute lung injury. *Crit Care Med* 2000; 28: 2766-2772.
- Hirose M, Murai T, Kawashima H. Elevation of rat plasma P-selectin in acute lung injury. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 382-389.
- Walker WS, Leaver HA. Immunologic and stress responses following video-assisted thoracic surgery and open pulmonary lobectomy in early stage lung cancer. *Thorac Surg Clin* 2007; 17: 241-249.
- Craig SR, Leaver HA, Yap PL, Pugh GC, Walker WS. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 455-463.
- Leaver HA, Craig SR, Yap PL, Walker WS. Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 230-238.
- Yim AP, Wan S, Lee TW, Arifi AA. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 243-247.
- Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy reduces cytokine production more than conventional open lobectomy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 161-165.
- Sasajima K, Onda M, Miyashita M, Nomura T, Makino H, Maruyama H, Matsutani T, Futami R, Ikezaki H, Takeda SH, Takai K, Ogawa R. Role of L-selectin in the development of ventilator-associated pneumonia in patients after major surgery. *J Surg Res* 2002; 105: 123-127.
- Seekamp A, van Griensven M, Hildebrandt F, Brauer N, Jochum M, Martin M. The effect of trauma on neutrophil L-selectin expression and sL-selectin serum levels. *Shock* 2001; 15: 254-260.
- Esposito V, Groeger AM, De Luca L, Di Marino M, Santini D, Marchei P, Baldi F, Wolner E, Baldi A. Expression of surface protein receptors in lung cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 4039-4043.
- Yamada M, Yanaba K, Hasegawa M, Matsushita Y, Horikawa M, Komura K, Matsushita T, Kawasuji A, Fujita T, Takehara K, Steeber DA, Tedder TF, Sato S. Regulation of local and metastatic host-mediated anti-tumour mechanisms by L-selectin and intercellular adhesion molecule-1. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 216-227.
- Eichbaum MH, de Rossi TM, Kaul S, Bastert G. Serum levels of soluble E-selectin are associated with the clinical course of metastatic disease in patients with liver metastases from breast cancer. *Oncol Res* 2004; 14: 603-610.
- Velikova G, Banks RE, Gearing A, Hemingway I, Forbes MA, Preston SR, Hall NR, Jones M, Wyatt J, Miller K, Ward U, Al-Maskatti J, Singh SM, Finan PJ, Ambrose NS, Primrose JN, Selby PJ. Serum concentrations of soluble adhesion molecules in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 1857-1863.
- Roselli M, Mineo TC, Martini F, Mariotti S, Ambrogi V, Spila A, D'Alessandro R, Basili S, Guadagni F, Ferroni P. Soluble selectin levels in patients with lung cancer. *Int J Biol Markers* 2002; 17: 56-62.
- D'Amico TA, Brooks KR, Joshi MB, Conlon D, Herndon J 2nd, Petersen RP, Harpole DH Jr. Serum protein expression predicts recurrence in patients with early-stage lung cancer after resection. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1982-1987.
- Yu CJ, Shih JY, Lee YC, Shun CT, Yuan A, Yang PC. Sialyl Lewis antigens: association with MUC5AC protein and correlation with post-operative recurrence of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 59-67.
- Tsumatori G, Ozeki Y, Takagi K, Ogata T, Tanaka S. Relation between the serum E-selectin level and the survival rate of patients with resected non-small cell lung cancers. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 301-307.
- Ortmann C, Brinkmann B. The expression of P-selectin in inflammatory and non-inflammatory lung tissue. *Int J Legal Med* 1997; 110: 155-158.
- Kanazawa S, Nomura S, Kuwana M, Muramatsu M, Yamaguchi K, Fukuhara S. Monocyte-derived microparticles may be a sign of vascular complication in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39: 145-149.

26. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003; 112: 853-862.
27. Mizuguchi S, Inoue K, Iwata T, Nishida T, Izumi N, Tsukioka T, Nishiyama N, Uenishi T, Suehiro S. High serum concentrations of Sialyl Lewisx predict multilevel N2 disease in non-small-cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1010-1018.
28. Shimada Y, Maeda M, Watanabe G, Imamura M. High serum soluble E-selectin levels are associated with postoperative haematogenic recurrence in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Oncol Rep* 2003; 10: 991-995.
29. Gao Y, Wei M, Zheng S, Ba X, Hao S, Zeng X. Chemically modified heparin inhibits the in vitro adhesion of nonsmall cell lung cancer cells to P-selectin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 257-264.
30. Stevenson JL, Varki A, Borsig L. Heparin attenuates metastasis mainly due to inhibition of P- and L-selectin, but non-anticoagulant heparins can have additional effects. *Thromb Res* 2007; 120 (Suppl 2): S107-111.