©Коллектив авторов, 2014
УДК616.24-616-006-615.2.03

Вопросы онкологии, 2014. Том 60, № 6

А.Н. Рыбас[1,2], В.А. Шутов[2], А.В. Рыбас[1], Н.В. Левченко[3], М.В. Клочков[2], А.А. Тришин[2], Е.В. Левченко[3]

Изучение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов в комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с использованием неоадъювантной химиотерапии и хирургического лечения

[1] ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
[2] ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»
[3]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Обследовано 198 больных немелкоклеточным раком легкого. Изучали уровни сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) в качестве факторов прогноза при использовании неоадъювантной химиотерапии у больных с немелкоклеточным раком легкого. Определение исходных значений уровней VEGF и bFGF необходимо для прогнозирования комбинированного лечения у больных НМРЛ III стадии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), основной фактора роста фибробластов (bFGF), неоадъювантная химиотерапия

Стремительный рост заболеваемости раком легкого приобретает характер эпидемического явления, в связи с чем, его профилактика, своевременная диагностика и лечение являются не только медицинской, но и социальной проблемой [1-3, 6]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) встречается у 80-85% больных раком легкого. При этом, у подавляющего большинства пациентов при первичном обращении диагностируется III стадия процесса; в таких случаях хирургическое лечение, как правило, носит условно-радикальный характер. Пятилетняя выживаемость больных НМРЛ III стадии после хирургического вмешательства составляет 16-28%, поэтому лечение III стадии НМРЛ до сих пор остается сложной задачей [1,2,5].

Комбинированное лечение, включающее помимо операции лучевую терапию, способствует уменьшению риска возникновения местного рецидива, но не оказывает влияния на развитие отдаленного метастазирования и общую выживаемость [3,5]. Неоадъювантная химиотерапия (НХТ) имеет определенные преимущества перед адъювантной химиотерапией (АХТ). Так, проведение НХТ на предоперационном этапе позволяет осуществлять раннее системное воздействие на, вероятно, уже существующие микрометастазы и снижать биологическую агрессивность опухоли. Другим аргументом является тот факт, что проведение НХТ происходит в условиях ненарушенной сосудистой структуры и адекватного кровоснабжения с обеспечением доставки к очагам опухоли максимальных доз цитостатиков.

Клинические исследования, представленные в последние годы, показали повышение выживаемости после проведения НХТ [1, 4, 5]. Противники же проведения НХТ, в свою очередь, аргументируют отказ от использования индукционных режимов химиотерапии «потерей времени» для исходно операбельной подгруппы больных, опухоли которых могут оказаться нечувствительными к проводимой терапии [5]. Поэтому задача поиска критериев чувствительности к проведению химиотерапии остается актуальной проблемой современной онкологии. Исследования последних лет указывают на возрастающий интерес к потенциально прогностическим bcl-2 [13] и предиктивным маркерам — ERCC1 [12], BCCA-1 [14], способным повлиять на выбор тактики и химиопрепаратов при лечении НМРЛ.

Изучение сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) в качестве факторов прогноза при немелкоклеточном раке легкого проводили многие исследователи. По данным литературы, у большинства пациентов с НМРЛ наблюдалась повышенная экспрессия VEGF и bFGF, высокие уровни ростовых факторов коррелировали с неблагоприятным прогнозом и худшими показателями выживаемости, причем, достоверно более высокие уровни наблюдались у больных с метастатическим поражением лимфоузлов [7–11]. Однако, остается неизученным вопрос о связи уровня ростовых факторов с чувствительностью к цисплатинбазовой химиотерапии в комбинированном лечении НМРЛ с использованием НХТ, что явилось целью нашего исследования.

Материал и методы

В исследование включено 198 больных НМРЛ (7 женщин и 181 мужчина), возраст больных варьировал от 19 до 74 лет, средний возраст составил 50,15±8,25 лет. Всем больным проводили лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимическое исследование крови, компьютерную спирографию, электрокардиографию, фибробронхоскопию, эхокардиоскопию, ультразвуковое исследование печени, почек, надпочечников, забрюшинного пространства и надключичных областей для уточнения истинной распространенности опухолевого процесса, рентгенографию и компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости. С целью морфологической верификации диагноза выполняли (в зависимости от локализации опухоли) прямую или периферическую биопсию по общепринятым методикам.

Определение факторов VEGF и bFGF в сыворотке выполнялось с помощью наборов (hVEGF) и (FGF-b) ELISA фирмы BIOSOURCE иммуноферментным анализом. Больные НМРЛ были разделены на две группы: 1-й группе (100 пациентов), помимо оперативного вмешательства, выполнялась НХТ (2-3 цикла) в режимах ЕР (цисплатин в дозе 80 мг/м2 в первый день + этопозид в дозе 120 мг/м2 в 1,3,5 дни). Интервал между курсами составлял 3 недели, на 19-21 сутки после последнего курса химиотерапии по рентгенологическим, КТ и эндоскопическим данным производилась оценка эффекта. Второй группе (98 больных) проводилось хирургическое лечение без проведения НХТ. Забор крови проводился до начала лечения, перед операцией, после оперативного лечения на 7-е, 21-е сутки, также через 1,4,7,10,12 мес. после операции.

В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, гистологическому типу и степени дифференцировки опухоли. Пациентам с объективным эффектом или стабилизацией опухолевого процесса через 21-25 дней после последнего курса химиотерапии выполняли оперативное вмешательство. Для статистической обработки материала использовалась компьютерная программа статистического анализа «SPSS», версия 11.0 для Windows. Достоверность разницы между значениями определяли методами Вилкоксона, U-тестом Манна-Уитни и Log Rank — тестом. Общую выживаемость определяли по Каплану-Майеру. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Патогистологическая характеристика опухоли у больных НМРЛ чаще всего соответствовала плоскоклеточному раку — в 68,7% случаев, аденокарцинома наблюдалась у 40 (20,2%) больных, железисто-плоскоклеточный рак отмечен у 14 пациентов (7,1%), бронхиоло-альвеолярный рак выявлен у 5 больных (2,5%), реже всего встречался крупноклеточный рак — в 1,5% случаев. Локализация и стадия опухоли легкого пациентов НМРЛ представлена в табл. 1. У 50,5% больных НМРЛ встречалась умеренная степень дифференцировки опухоли, реже наблюдалась низкая степень — в 14,7% случаев, высокая определялась у 34,8% пациентов, соответственно.

После проведения 2-х циклов НХТ на основании контрольного клинического, рентгенологического и бронхоскопического обследования проводилась оценка эффекта. У 21 (21%) больного после 2-х циклов НХТ выявлена частичная регрессия опухоли, этой категории пациентов проведен третий цикл химиотерапии в выбранном режиме; у 72 (72%) больных отмечалась стабилизация опухолевого процесса, в 7% случаев определялось его прогрессирование. Этой категории больных дополнительно проведен курс лучевой терапии до СОД 70 Грей с последующим проведением 2-х циклов химиотерапии со сменой режима. У пациентов с НМРЛ уровни VEGF и bFGF были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$).

Для более детальной характеристики плазменного уровня ростовых факторов проводили анализ в перцентильных диапазонах их концентраций. Диапазон средних значений ограничивался значениями перцентилей P_{25} и P_{74}. Значения показателей в интервале от P_1 до P_{24} относили к низким, от P_{75} до P_{99} — к высоким. Низкие уровни VEGF в 1-ой группе наблюдались у 30% больных, высокие — в 22% случаев, средние определялись у 48% больных. Во 2-й группе низкие уровни наблюдались у 24,5% пациентов, высокие — в 42,9% случаев, средние — у 32,7% больных, соответственно, различия между группами статистически недостоверны ($p=0,28$, U-тест Манна-Уитни). Низкие уровни bFGF наблюдались у 30% больных, высокие — в 22% случаев, средние определялись у 48% больных. Во 2-ой группе, соответственно: 24,5%, 42,9%, 32,7%, различия статистически недостоверны ($p=0,9$, U-тест Манна-Уитни).

После проведения НХТ в 1-й группе концентрация VEGF ($p=0,000$) и bFGF ($p=0,005$) достоверно уменьшилась (критерий Вилкоксона для связанных выборок). Проанализировано также содержание ростовых факторов в зависимости от эффекта НХТ в 1-й группе больных НМРЛ. Оказалось, что исходный уровень VEGF коррелирует с положительным эффектом от химиотерапии (коэффициент корреляции Пирсона — 0,77); в то же время, выявлена слабоположительная корреляция между уровнем bFGF и эффектом лечения (коэффициент корреляции Пирсона — 0,23).

При анализе общей актуриальной выживаемости выявлено, что в группе с использованием НХТ отмечено достоверное увеличение 3-х-летней выживаемости с 40,9% во 2-й группе до 49,5% в 1-й группе ($p=0,006$, $\chi^2=7,57$). В 1-ой группе медиана общей выживаемости составила 16 месяцев и оказалась достоверно выше по сравнению со 2-й группой (медиана общей выживаемости — 13). Медиана безрецидивной выживаемости также оказалась выше в 1-ой группе и составила 11 месяцев, во 2-й группе — 9,7 месяцев, соответственно (рис. 1).

Проведен анализ выживаемости в зависимости от перцентильных значений уровней ростовых факторов в каждой группе. В группе больных без НХТ (2-ая группа) не выявлено значимых различий в общей выживаемости в зависимости от уровня VEGF. Однако, у больных 1-ой группы с исходно низким уровнем VEGF общая 5-летняя выживаемость составила 48% против 41% и 38% у больных со средним и высоким содержанием ростового фактора (Log Rank-тест, p=0,006), (рис. 3). Также выявлено, что общая 5-летняя выживаемость составила 29% у больных 2-ой группы, имеющих низкий уровень bFGF против 26% и 18% у больных со средним и высоким уровнями ростового фактора (Log Rank-тест, p=0,005, рис. 4). Кроме того, отмечена тенденция к увеличению 5-летней выживаемости после НХТ у больных с исходно более низким уровнем bFGF до 44% против 40% у пациентов со средним и высоким содержанием данного ростового фактора, соответственно.

Выводы

1. Использование НХТ в комбинированном лечении позволяет добиться увеличения общей актуриальной выживаемости у больных НМРЛ.

2. Проведение НХТ у больных НМРЛ достоверно уменьшает уровень изучаемых ростовых факторов, причем исходный уровень VEGF коррелирует с эффектом от проведения химиотерапии.

3. Определение исходных значений уровней VEGF и bFGF у больных НМРЛ позволяет выделить группу пациентов с предполагаемым положительным эффектом от проведения НХТ, что может быть использовано при планировании комбинированного лечения у больных НМРЛ III стадии.

Таблица 1
Стадирование и локализация первичной опухоли у больных НМРЛ

Критерий	Градация критерия	1-я группа		2-я группа	
		абс. число (n=100)	%	абс. число (n=98)	%
Сторона поражения	справа	54	54	67	68,4
	слева	47	47	31	31,6
Клинико-анатомическая форма	центральный	80	80	57	58,2
	периферический	20	20	41	41,8
Локализация первичной опухоли	верхняя доля	58	58	48	49
	средняя доля	3	3	5	5,1
	нижняя доля	24	24	36	36,7
	промежуточный бронх	9	9	2	2,0
	главный бронх	6	6	7	7,2
Стадия	IIIA	60	60	65	66,3
	IIIB	40	40	33	33,6
Первичная опухоль	T1	0	0	1	1,02
	T2	23	23	43	43,88
	T3	39	39	29	29,6
	T4	38	38	25	25,5
Mts в региональные лимфоузлы (N)	N0	8	8	6	6,1
	N1	29	29	17	17,3
	N2	59	59	64	65,3
	N3	4	4	11	11,2

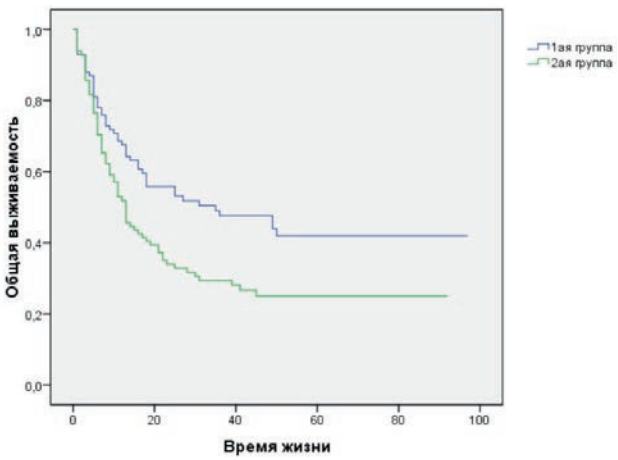


Рис.1 Общая выживаемость у больных НМРЛ

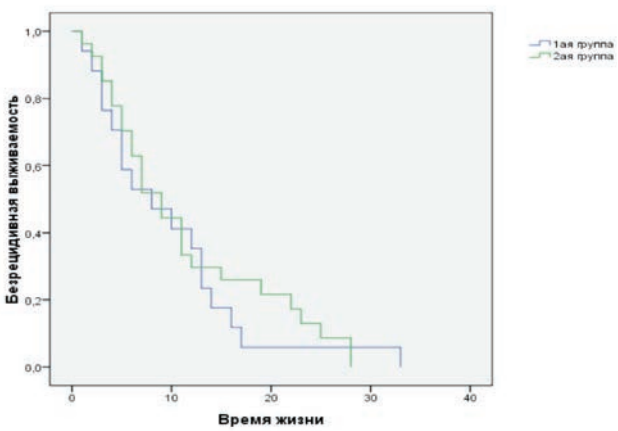


Рис.2 Безрецидивная выживаемость у больных НМРЛ

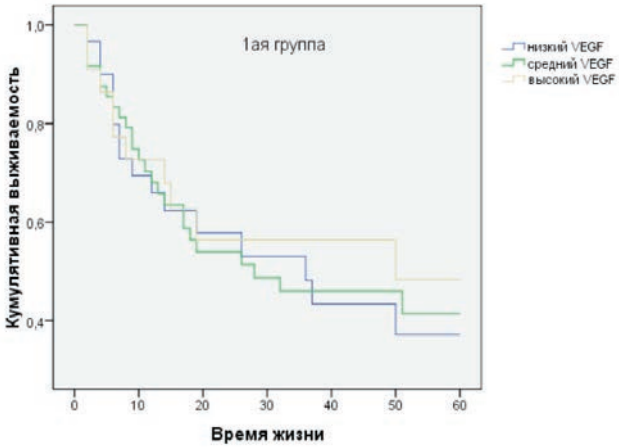


Рис.3. Общая выживаемость по Каплану-Майеру у больных НМРЛ в зависимости от уровня VEGF в крови.

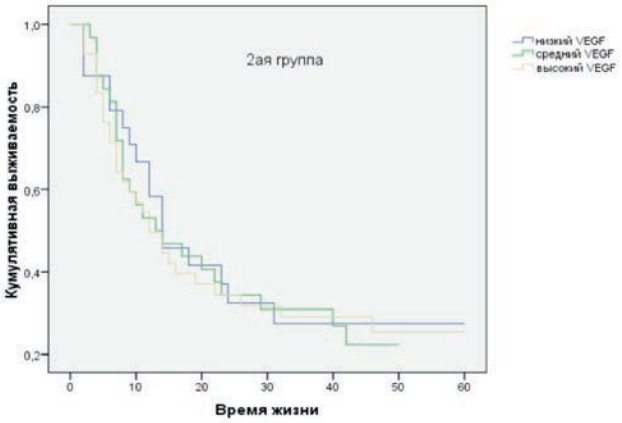


Рис.4. Общая выживаемость по Каплану-Майеру у больных НМРЛ в зависимости от уровня bFGF в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е. и др. Неоадъювантная химиотерапия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Росс. онкол. журнал. — 2009. — № 2. — С. 31-34.
2. Полежаев А.А., Ступина С.В., Булатова О.Н. Опыт комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с применением неоадъювантной полихимиотерапии // Росс. онкол. журнал. — 2008. — № 4. — С. 31-35.
3. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого // Под ред. В.И. Чиссова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2014. — 160 с.
4. Andre F., Grunenwald D., Pignon J.P. et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassifi cation and implications // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 2981-2989.
5. Berghmans T., Paesmans M., Meert A.P. et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo) adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature // Lung Cancer. — 2005. — Vol. 49. — P. 3-23.
6. Burdett S., Stewart L.A., Rydzewska L. A systematic review and metaanalysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer // J. Thorac. Oncol. — 2006. — Vol. 1. — P. 611-621.
7. Eriksson P., Brattstrom D., Hesselius P. et al. Role of circulating cytokeratin fragments and angiogenic factors in NSCLC patients stage IIIa-IIIb receiving curativeli intended treatment // Neoplasma. — 2006. — Vol. 53(4). — P. 285-290.
8. Iwasaki A., Kuwahara M., Yoshinaga Y. et al. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, as prognosis indicators in NSCLC // Eur. J. Cardiothorac. Susg. — 2004. — Vol. 25 (3). — P. 442-448.
9. Linderholm B., Grankvist K., Wilking N. et al. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment // J. Clin. Oncol. — 2000. –Vol. 18. — P. 1423-1431.
10. Lund E., Thorsen C., Petersen M.et al. Relationship between vessel density and expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in small cell lung cancer in vivo and in vitro // Clinical Cancer Research.– 2000.–Vol. 6.– P. 4287-4291.
11. Matsuyama W., Hashiguchi T., Mizoguchi A.et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor dependent on the stage progression of lung cancer // Chest. — 2000. — Vol. 118.– P. 948-951.
12. K.A. Olaussen, A. Dunant, P. Fouret et al. DNA Repair by ERCC1 in Non–Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy // New Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 983-991.
13. Renouf D.J., Wood-Baker R., Ionescu D.N. et al. BCL-2 Expression is Prognostic for Improved Survival in Non-small Cell Lung Cancer // J. Thorac. Oncol . — Vol. 4. — N. 4. — P. 486-491.
14. Rosell R., Boukovinas I., Papadaki C. et al. Tumor BRCA1, RRM1 and RRM2 mRNA Expression Levels and Clinical Response to First-Line Gemcitabine plus Docetaxel in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients // PLOS One. — 2008. — Vol. 3 (11). — e3695.

Поступила в редакцию 09.09. 2014 г.

A.N. Rybas[2], V.A. Shutov[2], A.V. Rybas[1], N.V. Levchenko[3], M.V. Klochkov[2], A.A. Trishin[2], E.V. Levchenko[3]

A study of the level of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in combined treatment of patients with stage III non-small cell lung cancer using neoadjuvant chemotherapy and surgery

[1]State Medical University
[2]Regional Clinical Oncology Dispensary, Stavropol
[3]N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

There were examined 198 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (BFGF) as predictors at using neoadjuvant chemotherapy in patients with NSCLC were studied. Determination of baseline levels of VEGF and BFGF were necessary to predict the combination treatment of patients with stage III NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer (NSCLC), vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (BFGF), neoadjuvant chemotherapy