

*А. Н. Рыбас<sup>1</sup>, Е. В. Левченко<sup>2</sup>, А. В. Рыбас<sup>3</sup>*

## **Прогнозирование эффекта неоадьювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии на этапах комбинированного лечения**

<sup>1</sup>ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь;

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Обследовано 100 больных немелкоклеточным раком легкого. Пациентам помимо оперативного вмешательства выполнялась неоадьювантная химиотерапия (2–3 цикла) в режимах EP (цисплатин в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> в первый день + этопозид в дозе 120 мг/м<sup>2</sup> в 1,3,5 дни). Изучали уровни сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) в качестве факторов прогноза при использовании неоадьювантной химиотерапии у больных с немелкоклеточным раком легкого. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев. Определение исходных значений уровня bFGF необходимо для прогнозирования комбинированного лечения у больных НМРЛ III стадии. Пороговое значение bFGF ≥ 10,2 пг/мл позволяет прогнозировать хороший эффект от проводимой химиотерапии с чувствительностью 71,4% и специфичностью 80,6%, в то же время чувствительность VEGF в плане прогнозирования НХТ составила 42,9%. Полученный алгоритм прогнозирования эффекта НХТ у больных НМРЛ открывает перспективы в улучшении результатов лечения больных НМРЛ.

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

Рак лёгкого является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний, которое характеризуется агрессивностью течения, неудовлетворительными результатами не только классической, но и современной таргетной терапии, трудностью прогноза исхода болезни и высокой смертностью. В Российской Федерации рак лёгкого остается главной причиной смертности онкологических больных мужского пола, на долю немелкоклеточного рака лёгкого

(НМРЛ) приходится около 80% всех случаев заболевания, причем 65% больных на момент постановки диагноза имеют распространённую стадию болезни [1,2,4], что ставит перед клиницистами проблему выбора лечебного алгоритма [1,2,5].

Мировой опыт комбинированного лечения рака легкого подтверждает принципиальную возможность повышения радикальности проводимого лечения путем сочетания хирургического вмешательства с неоадьювантной химиотерапией (НХТ). Преимущества того или иного режима химиотерапии в настоящее время находятся в процессе изучения и пока нет однозначной точки зрения в плане рекомендаций по ее применению в лечении НМРЛ [3-5,8,9]. Проблемой является недостаточно эффективный выбор химиопрепаратов для лечения конкретного больного, основанный на использовании стандартных прогностических и предсказательных критериев. Это говорит о необходимости поиска новых маркеров для оптимизации выбора химиопрепаратов, которые будут учитывать индивидуальные молекулярно-генетические особенности опухоли больного [13,15]. Использование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) в качестве факторов прогноза при НМРЛ изучалось многими исследователями. У большинства пациентов с НМРЛ наблюдалась повышенная экспрессия VEGF и bFGF, высокие уровни ростовых факторов коррелировали с неблагоприятным прогнозом и худшими показателями выживаемости [6,10-14]. В настоящее время вопрос влияния уровня ростовых факторов на чувствительность к НХТ в комбинированном лечении НМРЛ остается малоизученным. Разработка алгоритмов прогнозирования эффекта НХТ открывает перспективы в улучшении результатов лечения больных НМРЛ.

Таким образом, целью нашего исследования стало прогнозирование эффекта неоадьювант-

ной химиотерапии у больных НМРЛ III стадии с помощью сывороточных факторов VEGF и bFGF, что в дальнейшем позволит улучшить результаты лечения больных НМРЛ.

### Материалы и методы

В исследование включено 100 больных НМРЛ, возраст больных варьировал от 19 до 74 лет, средний возраст составил  $50,15 \pm 8,25$  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, рентгенографию и компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости. С целью морфологической верификации диагноза выполнялась биопсия легкого по общепринятым методикам. Определение факторов VEGF и bFGF в сыворотке осуществлялось с помощью наборов (hVEGF) и (FGF-b) ELISA фирмы BIOSOURCE иммуноферментным анализом. Пациентам помимо оперативного вмешательства выполнялась НХТ (2-3 цикла) в режимах EP (цисплатин в дозе  $80 \text{ мг/м}^2$  в первый день + этопозид в дозе  $120 \text{ мг/м}^2$  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. Забор крови проводился до начала лечения, перед операцией и после оперативного лечения. В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев. 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. Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках и сопоставления диагностической ценности различных показателей применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности (Se) и специфичности (Sp) исследуемых признаков. Показатель информативности диагностического теста получали путём определения площади под ROC-кривой. Прогностическая ценность присутствовала при площади выше 0,5. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Патогистологическая характеристика опухоли у больных НМРЛ чаще всего соответствовала плоскоклеточному раку – в 73% случаев, аденокарцинома наблюдалась у 21% больного, железисто-плоскоклеточный рак отмечен у 5% пациентов, реже всего встречался бронхиолоальвеолярный рак – у 1% больного. Больных с аденокарциномой и плоскоклеточным раком разделили по степени дифференцировки опухоли: у 56% больных НМРЛ встречалась умеренная степень дифференцировки опухоли, реже наблюдалась низкая степень – в 6% случаев, высокая определялась у 21% пациентов, соответственно. После проведения двух

циклов НХТ на основании контрольного клинического, рентгенологического и бронхоскопического обследования проводилась оценка эффекта. У 21 (21%) больного после двух 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 прогрессирование опухолевого процесса, этим больным дополнительно проведен курс лучевой терапии до суммарной дозы 70 Грей с последующим проведением двух 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 перцентили  $P_{25}$  и  $P_{74}$ . Значения показателей в интервале от  $P_1$  до  $P_{24}$  относили к низким, от  $P_{75}$  до  $P_{99}$  – к высоким. Подгруппы со средним, низким и высоким уровнем изучаемых ростовых факторов представлены в табл. 1.

После проведения НХТ концентрация VEGF ( $p=0,000$ ) и bFGF ( $p=0,005$ ) достоверно уменьшилась (критерий Вилкоксона для связанных выборок). Оказалось, что низкий уровень VEGF у здоровых людей встречался чаще, чем у пациентов с НМРЛ. Количество наблюдений высокого уровня VEGF и bFGF в группе больных НМРЛ превышало таковое в контроле. Взаимосвязи между плазменными уровнями ростовых факторов и гендерным фактором у пациентов с НМРЛ и здоровых людей не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Мы проанализировали содержание ростовых факторов в зависимости от эффекта НХТ в группе больных НМРЛ. Сравнительная оценка показателей (медианы и диапазон значений) VEGF и bFGF в зависимости от частичной регрессии или прогрессирования представлена на рис. 1 и 2.

Оказалось, что исходно сывороточный уровень VEGF не зависел от эффекта проводимой химиотерапии. Вместе с тем концентрация bFGF до лечения в группе больных с частичной регрессией определялась на более высоком уровне, чем у больных с отсутствием эффекта.

Полученные данные стали основой для оценки прогностической значимости VEGF и bFGF в отношении выявления больных НМРЛ с эффектом от проводимой терапии. Так, при пороговом значении  $VEGF \geq 245,0$  пг/мл, его чувствительность и специфичность в прогнозе достижения эффекта от химиотерапии составили соответ-

**Таблица 1.**  
**Диапазоны концентрации ростовых факторов**  
**и частота их встречаемости у пациентов с НМРЛ**  
**и здоровых людей**

Показатель	Концентрация (пг/мл)	Частота встречаемости (%)	
		Пациенты с НМРЛ (n=100)	Здоровые (n=30)
VEGF	низкая (< 228,6)	30	33,3
	средняя (228,6-331,5)	48	60,1
	высокая (>331,5)	22*	6,6
bFGF	низкая (< 4,2)	30*	50
	средняя (4,2-15)	50	43,3
	высокая (>15)	20*	6,6

\* – p<0,05 в сравнении со здоровыми (критерий  $\chi^2$ ).

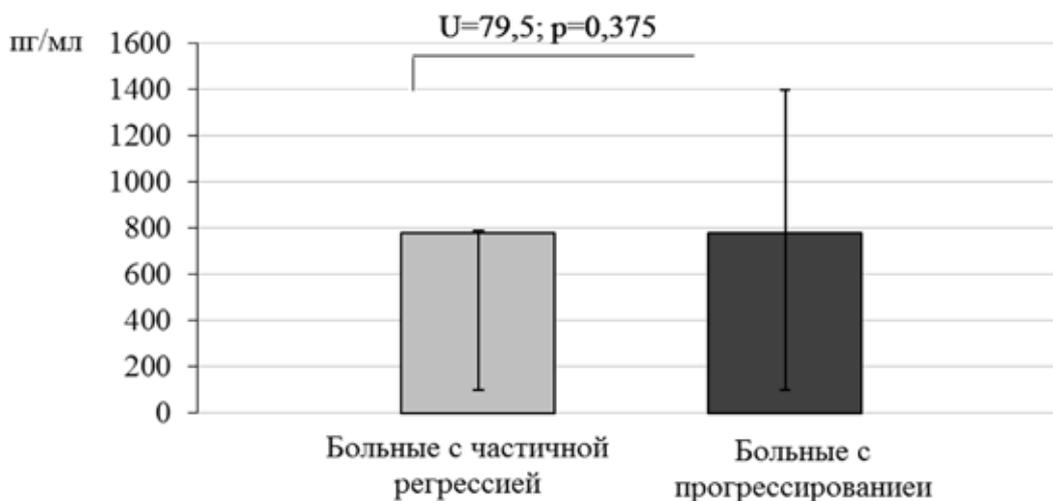


Рис. 1. Медианы VEGF в группах больных с частичной регрессией и прогрессированием

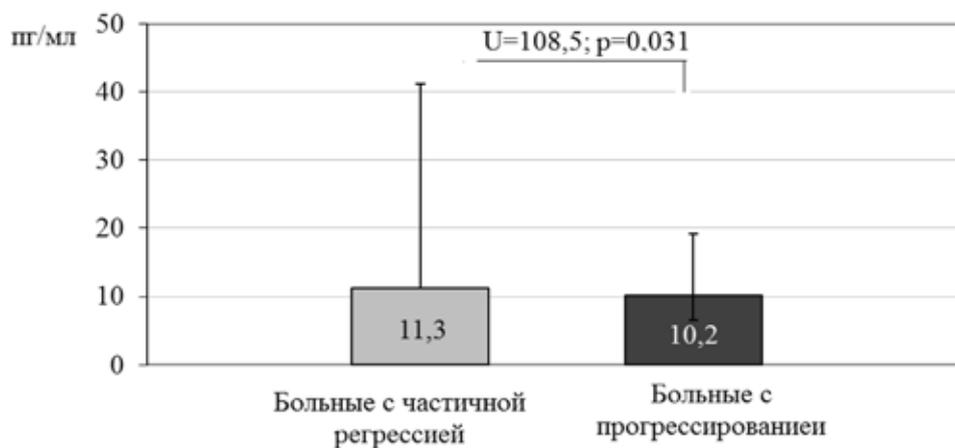


Рис. 2. Медианы bFGF в группах больных с частичной регрессией и прогрессированием

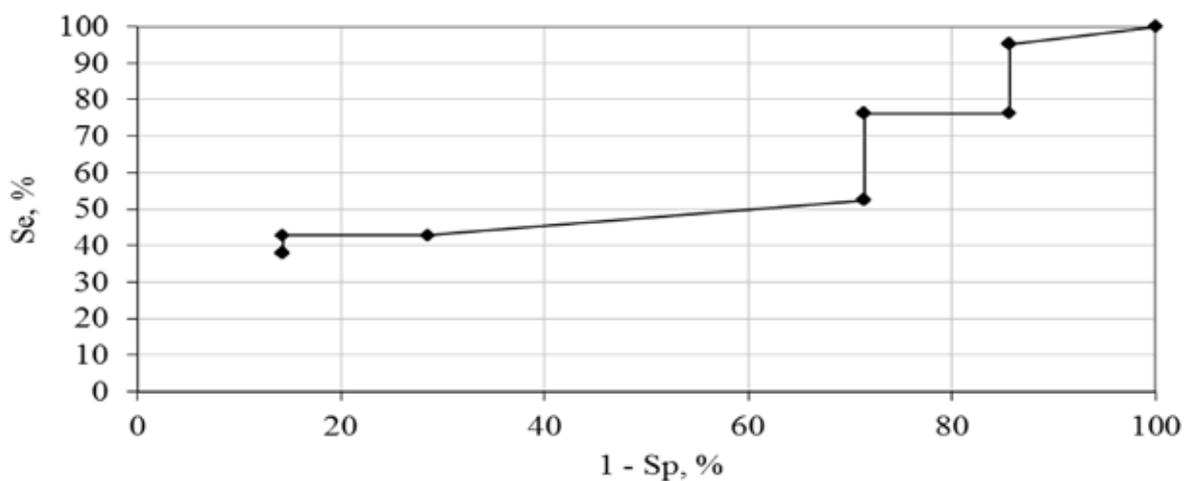


Рис. 3. ROC-кривая, полученная при использовании уровня VGF в качестве прогностического критерия эффективности терапии

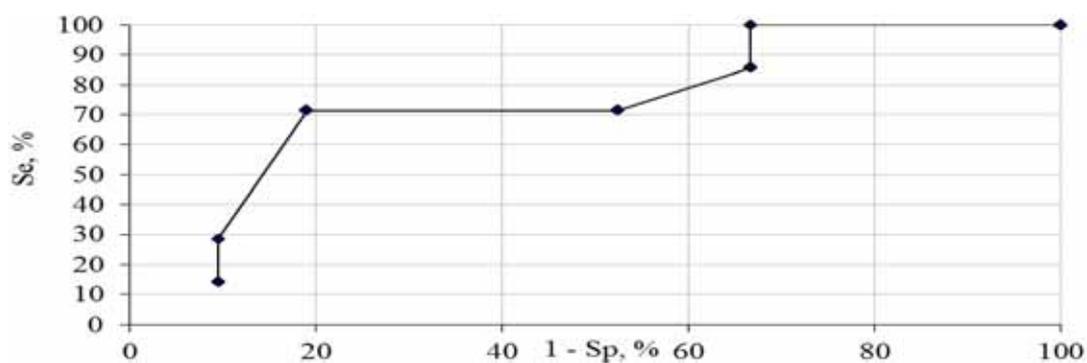


Рис. 4. ROC-кривая, полученная при использовании уровня bFGF в качестве прогностического критерия эффективности терапии

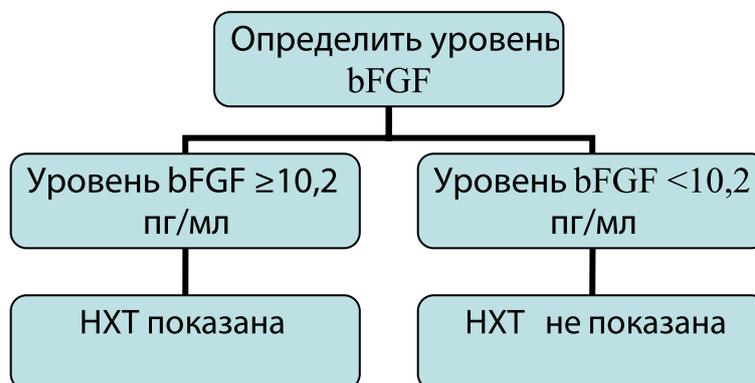


Рис. 5. Алгоритм стратификации больных НМРЛ в плане прогнозирования НХТ

ственно 42,9% и 85,7% ( $S=0,514$ ; CI 95%: 0,264-0,763) (рис. 3).

Пороговое значение  $bFGF \geq 10,2$  пг/мл позволяет прогнозировать хороший эффект от проводимой химиотерапии с чувствительностью 71,4% и специфичностью 80,6% ( $S=0,731$ ; CI 95 %: 0,497-0,966) (рис. 4).

В результате полученных данных смоделирован алгоритм прогнозирования эффекта НХТ у больных НМРЛ (рис. 5).

### Выводы

Проведение НХТ у больных НМРЛ достоверно уменьшает уровень изучаемых ростовых факторов.

Пороговое значение  $bFGF \geq 10,2$  пг/мл позволяет прогнозировать хороший эффект от проводимой химиотерапии с чувствительностью 71,4% и специфичностью 80,6%, в то же время чувствительность VEGF в плане прогнозирования НХТ составила 42,9%.

Полученный алгоритм прогнозирования эффекта НХТ у больных НМРЛ открывает перспективы в улучшении результатов лечения больных НМРЛ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бисенков Л. Н., Гришаков С. В., Шалаев С. А. Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях заболевания. СПб. : Гиппократ, 1998. – 379 с.
2. Миллер С. В., Тузиков С. А., Гольдберг В. Е. и др. Неoadъювантная химиотерапия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Росс. онкол. журнал. – 2009. – № 2. – С. 31-34.
3. Поддубная И. В. Онкология. Справочник практического врача. М: Медпресс-Информ, 2009. – 768 с.
4. Полежаев А. А., Ступина С. В., Булатова О. Н. Опыт комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с применением неoadъювантной полихимиотерапии // Росс. онкол. журнал. – 2008. – № 4. – С. 31-35.
5. Трахтенберг А. Х., Колбанов К. И. Рак легкого / Под ред. В. И. Чиссова. – М. :ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – 160 с.
6. Рыбас А. Н., Шутов В. А., Рыбас А. В. и др. Изучение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов в комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с использованием неoadъювантной химиотерапии и хирургического лечения // Вопр. онкол. – 2014. – Т. 60. – № 6. – С. 741-744.
7. 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. – № 49. – P. 3-23.
8. 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. – № 1. – P. 611-621.

9. Butts C., Murray N., Maksymiuk A. et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIB and IV nonsmall-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 6674-6681.
10. Cappuzzo F., Hirsch F. R., Rossi E. et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. – Vol. 97. – P. 643-655.
11. Eriksson P., Brattstrom D., Hesselius P. et al. Role of circulating cytokeratin fragments and angiogenic factors in NSCLC patients stage IIIa-IIIb receiving curatively intended treatment // Neoplasma. – 2006. – № 53 (4). – P. 285-290.
12. 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. Surg. – 2004. – № 25 (3). – P. 442-448.
13. Hansen H. H., Bunn P. A. Lung cancer therapy // Taylor&Francis. – 2005. – P. 65-105.
14. Linderholm B., Grankvist K., Wilking N. 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.
15. Olausson K. A., Dunant A., Fouret P. et al. DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy // The New England journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355. – P. 983-991.

Поступила в редакцию 02. 11. 2016 г.

*A. N. Rybas<sup>1</sup>, E. V. Levchenko<sup>2</sup>, A. V. Rybas<sup>3</sup>*

### Prediction of the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer of stage III at phases of combined treatment

<sup>1</sup> Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary, Stavropol

<sup>2</sup> N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

<sup>3</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol

We examined 100 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). In addition to surgery there was performed neoadjuvant chemotherapy (2-3 cycles) EP (cisplatin at a dose of 80 mg/m<sup>2</sup> on first day + etoposide at a dose of 120 mg/m<sup>2</sup> on days 1,3,5). There were studied the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) as prognostic factors in the use of neoadjuvant chemotherapy in patients with NSCLC. The control group consisted of 30 healthy volunteers. The baseline level of bFGF was necessary for the prediction of combined treatment in patients with NSCLC stage III. The threshold value  $bFGF \geq 10,2$  ng/ml allowed predicting a good effect from chemotherapy with a sensitivity of 71,4% and specificity of 80,6%, while the sensitivity of VEGF in terms of forecasting bicycles reached 42,9 %. The resulting algorithm for predicting of the effect of neoadjuvant chemotherapy of patients with NSCLC provided perspectives to improve the outcomes of such patients.

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