

На правах рукописи

Рыбас Андрей Николаевич

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА
РОСТА И ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ У
БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ
ЛЕГКОГО В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ С
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Левченко Евгений Владимирович

Официальные оппоненты:

Горбунова Вера Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отделения химиотерапии

Завьялов Александр Александрович - доктор медицинских наук, государственное бюджетное научное учреждение «Томский научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения торако-абдоминальной онкологии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при Научно-исследовательском институте онкологии имени Н.Н.Петрова (197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России и на сайте <http://www.niioncologii.ru/science/thesis>.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук **Бахидзе Елена Вильевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Рак легкого занимает одно из ведущих мест в заболеваемости и смертности взрослого населения в мире и представляет значимую медицинскую и социальную проблему. Более чем в 35 странах мира рак этой локализации является ведущей причиной смерти мужчин от злокачественных новообразований (Вагнер Р.И., 2008, Аксель Е.М. и соавт., 2002, Трахтенберг А.Х., 2014).

Несмотря на активную разработку вопросов предупреждения, диагностики и лечения, именно рак легкого занимает первое место среди причин смерти онкологических больных в России. Причем, у подавляющего большинства больных заболевание диагностируют в III и IV стадиях, что неминуемо ведет к неудовлетворительным результатам лечения (Мерабишвили В.М., 2006, Трахтенберг А.Х., 2014).

Мировой опыт комбинированного лечения рака легкого подтверждает принципиальную возможность повышения эффективности проводимого лечения путем сочетания хирургического вмешательства с неoadьювантной химиотерапией (НХТ) (De Marinis F., 2005, Depierre A., 2002). 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 немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III стадии. (Давыдов М.И., 2003, Миллер С.В., 2009, Переводчикова Н.И., 2011). 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 особенности опухоли больного (Завьялов А. А., 2005, Левченко Е.В., 2005, Полежаев А.А., 2008).

Разработка алгоритмов прогнозирования эффекта НХТ открывает перспективы в улучшении результатов лечения больных НМРЛ III стадии. (Юмов Е. Л., 2014, Полежаев А.А., 2008). Учитывая важность прогнозирования эффекта неoadьювантной химиотерапии у больных НМРЛ III стадии, вполне очевидно, что изучение уровней эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и фактора роста фибробластов (bFGF) могло бы оптимизировать тактику ведения данной категории пациентов. Следует также отметить, что исследования, позволяющие неинвазивно идентифицировать пациентов с предполагаемым положительным эффектом от неoadьювантной химиотерапии, актуальны и востребованы.

В связи с этим изучение диагностического значения эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов сыворотки крови при раке легкого представляет несомненный теоретический и прак-

тический интерес, так как позволит обосновать новые критерии дифференцированного лечебного алгоритма.

Цель: оценить прогностическую и предиктивную значимость эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов сыворотки крови у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неоадьювантной химиотерапией.

Задачи исследования:

1. Определить уровни VEGF и bFGF в сыворотке крови оперированных больных немелкоклеточным раком легкого III стадии, получающих неоадьювантную химиотерапию.

2. Изучить зависимость эффективности химиотерапии от исходных уровней сывороточных VEGF и bFGF, гистологического типа и типа дифференцировки опухоли у пациентов немелкоклеточным раком легкого III стадии.

3. Провести сравнительную оценку осложнений при использовании неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении у больных немелкоклеточным раком легкого.

4. Оценить общую и безрецидивную выживаемость у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии в группе с применением неоадьювантной химиотерапии в сравнении с пациентами без использования неоадьювантной химиотерапии.

5. Провести оценку выживаемости у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии в зависимости от исходных уровней VEGF и bFGF после проведения неоадьювантной химиотерапии.

6. Создать алгоритм прогнозирования эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого на основании определения исходных сывороточных уровней VEGF и bFGF.

Научная новизна.

Впервые представлены данные по сывороточным уровням VEGF и bFGF у больных НМРЛ после проведения нескольких циклов НХТ.

Выявлены высокие уровни VEGF и bFGF у больных НМРЛ, что отражает существующие представления о роли ростовых факторов в ангиогенезе и васкуляризации опухолевых заболеваний легких.

Впервые представлена динамика сывороточных уровней VEGF и bFGF у больных НМРЛ III стадии после проведения НХТ в разные сроки после оперативного лечения. Выявлено уменьшение концентрации VEGF и bFGF после проведения двух циклов НХТ. Показана зависимость уровней ростовых факторов от гистологического типа и типа дифференцировки опухоли у пациентов с НМРЛ. Впервые проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от уровней ростовых факторов на фоне проведения НХТ.

Впервые определены возможности индивидуального прогнозирования эффекта неoadъювантной химиотерапии у больных НМРЛ III стадии использованием пороговых значений VEGF и bFGF.

Практическая значимость работы.

Результаты исследований могут быть использованы как основа формирования более эффективных методов комбинированного лечения у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

Разработан новый оригинальный алгоритм, основанный на определении ростовых факторов в сыворотке. Использование данного алгоритма позволяет проводить неинвазивную оценку дисбаланса ростовых факторов и способствует раннему выделению больным с планируемым положительным эффектом от НХТ, что позволяет индивидуализировать стратегию комбинированного лечения НМРЛ III стадии.

Доказана целесообразность определения «пороговых» значений ростовых факторов с целью выделения пациентов с высокой вероятностью положительного эффекта проводимой предоперационной химиотерапии у пациентов с НМРЛ.

Результаты исследований могут быть использованы как основа формирования более эффективных лечебных подходов к пациентам НМРЛ III стадии в комбинированном лечении.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Увеличение концентраций VEGF и bFGF у больных НМРЛ III стадии;
2. Уменьшение концентраций VEGF и bFGF после проведения двух циклов неoadъювантной химиотерапии;
3. Корреляция исходных уровней ростовых факторов с эффектом от неoadъювантной химиотерапии и положительный эффект от проведения неoadъювантной химиотерапии у больных с плоскоклеточным раком и умеренной и высокой степенями дифференцировки;
4. Проведение неoadъювантной химиотерапии не увеличивает количество осложнений в послеоперационном периоде у больных НМРЛ;
5. Увеличение общей актуальной выживаемости, медианы безрецидивной выживаемости и общей выживаемости у больных НМРЛ III стадии при использовании неoadъювантной химиотерапии. Увеличение общей выживаемости у больных с исходно высоким уровнем VEGF и низким уровнем bFGF;
6. Разработанный алгоритм является чувствительным инструментом прогнозирования и эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных НМРЛ III стадии.

Личный вклад автора.

Диссертантом лично составлен обзор литературы, охватывающий современные представления о роли ростовых факторов в ангиогенезе при немелкоклеточном раке легкого. Автор самостоятельно провел сбор и анализ жалоб обследуемых, анамнестических данных, выполнил оперативные вмешательства, провел циклы неоадьювантной химиотерапии. Курировал больных в течение всего времени наблюдения, участвовал в проведении всех лабораторных и инструментальных исследований. Результаты исследований зафиксированы в индивидуальных картах больных. Статистическая обработка и анализ полученных данных выполнены автором самостоятельно. На основе всего сделаны достоверные, обоснованные выводы и практические рекомендации.

Практическое использование полученных результатов. Результаты исследования внедрены в практику работы врачей ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» г. Ставрополя.

Теоретические положения и практические рекомендации используются при обучении студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета, клинических ординаторов, аспирантов на кафедрах госпитальной хирургии, онкологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации и апробация работы.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (Вопросы онкологии, 2010, 2014, 2016). Материалы исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 70-летию Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера (Ставрополь, 2015), XXII всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии-2016» (Санкт-Петербург, 2016), XIV ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии» (Санкт-Петербург, 2016).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр госпитальной хирургии и онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета (Ставрополь, 2016).

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, клиническую характеристику больных и методы исследования, результаты собственных наблюдений, и обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 197 источников, из которых 40 отечественных и 157 иностранных. Работа изложена на 122 страницах компьютерного текста,

иллюстрирована 26 таблицами и 20 рисунками, 4 клиническими примерами.

Диссертационное исследование выполнено на кафедре госпитальной хирургии Ставропольского государственного медицинского университета в соответствии с планом научных исследований университета. Номер государственной регистрации 01201452909.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 198 больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Среди наблюдавшихся нами пациентов было 17 женщин и 181 мужчины. Больные НМРЛ были разделены на две группы: первой группе (100 пациентов) помимо оперативного вмешательства выполнялась неоадьювантная химиотерапия, второй группе (98 больных) проводилось стандартное лечение. Возраст больных варьировал от 19 до 74 лет, средний возраст составил $50,15 \pm 8,25$ лет. Контрольную группу составили 30 здоровых людей. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Критерии включения: больные НМРЛ III стадии.

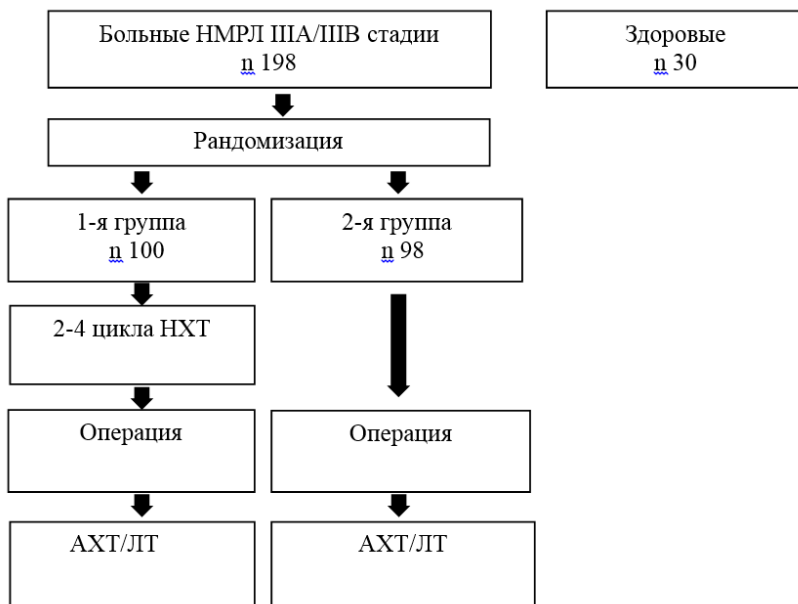


Рис. 1 Дизайн исследования.

Из числа наблюдений исключались случаи с сопутствующими заболеваниями, оказывающими влияние на течение основного заболе-

вания: злокачественные новообразования других локализаций, патология центральной нервной системы, а также больные НМРЛ с I-II стадией заболевания при послеоперационном рестадировании с использованием патоморфологических критериев.

Всем больным проводили общепринятые лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимическое исследование крови, компьютерную спирографию, электрокардиографию, фибробронхоскопию, эхокардиоскопию, ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной полости. С целью морфологической верификации диагноза выполняли (в зависимости от локализации опухоли) прямую или периферическую биопсию по общепринятым методикам. У всех пациентов выполнено УЗИ печени, почек, надпочечников, забрюшинного пространства и надключичных областей для уточнения истинной распространенности опухолевого процесса. УЗИ проводилось с использованием сонолайнеров Siemens SL-400 (Германия), Siemens SONOLINE G40 (Германия), SSD-500 и SSD-900 «Алоса» (Япония). До операции выполнялась обзорная рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях, томография в плоскости пораженных бронхов (для решения вопроса о состоянии бронхиального дерева), томография в плоскости бифуркации трахеи (для уточнения состояния лимфоузлов корней легких и средостения), контрастное исследование пищевода в 2-х проекциях, в боковой проекции совместно с боковой рентгенограммой грудной клетки (для оценки состояния бифуркационных лимфоузлов). После операции: на 2-е, 7-е сутки и перед выпиской – обзорная рентгенография органов грудной полости в 2-х проекциях. Исследования проведены на компьютерных томографах Somatom-2 и Somatom Ar.star «Siemens» (Германия) и рентген-телевизионной установке Diagnost-93 и Compactdiagnost фирмы «Philips» (Германия). Оценка функции внешнего дыхания проводилась до начала лечения на спироанализаторе «ЭТОН-01» с предварительной отменой бронхорасширяющих препаратов. Определение факторов VEGF и bFGF в сыворотке выполнялось с помощью наборов (hVEGF) и (FGF-b) ELISA фирмы BIOSOURCE иммуноферментным анализом. Всем пациентам выполнялось оперативное вмешательство. В первой группе больных НМРЛ проводилось 2-3 цикла полихимиотерапии в режимах EP (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. Пациентам с объективным эффектом или стабилизацией опухолевого процесса, через 21-25 дней после последнего курса химиоте-

рапии, выполняли оперативное вмешательство. В послеоперационном периоде пациентам с рN2-3 и рТ4 проводился послеоперационный курс дистанционной гамма-терапии по стандартной методике СОД до 62-70 Грей и 2 курса полихимиотерапии в режиме EP.

Таблица 1

Стадирование и локализация первичной опухоли

Критерий		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	IIIА	60	60	65	66,3
	IIIВ	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

Опухолевый процесс в IIIА стадии выявлен у 125 (63,1 %) и IIIВ стадии у 73 (36,9 %) больных, соответственно. Первичная опухоль оценена

как T1 – у 1 (0,5 %) пациента, количество больных с T2- (33,3 %), T3- (34,3 %) и T4 (31,8 %)-поражением было примерно одинаковым (таблица 1).

В исследование включены только патогистологические формы, соответствующие немелкоклеточному раку легкого. Распределение больных по гистологическому типу опухоли и степени дифференцировке опухоли представлены на рисунках 2 и 3.

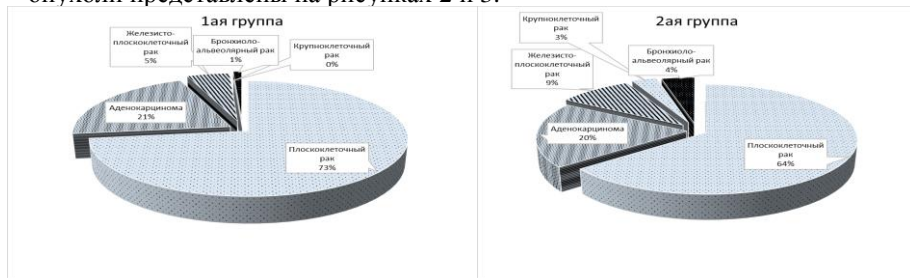


Рис. 2. Распределение больных по гистологическому типу опухоли

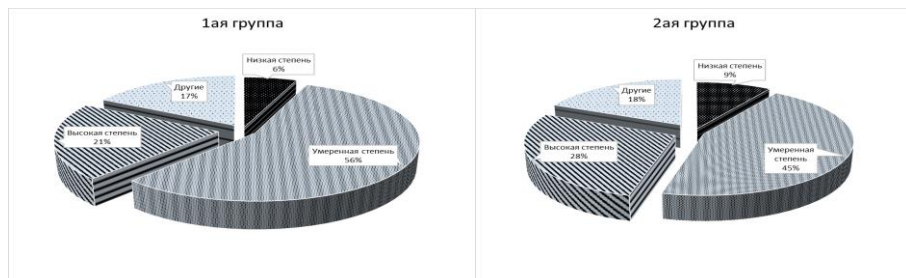


Рис. 3. Распределение больных по степени дифференцировке опухоли

Для статистической обработки материала использовалась компьютерная программа статистического анализа «SPSS» (Statistical Package for Social Science), версия 11.0 для Windows. Статистическая обработка выполнена с использованием средней величины и стандартного отклонения по выборке. Достоверность разницы между значениями определяли по методу Вилкоксона, Манна-Уитни. Расчеты продолжительности жизни выполнены актуриальными методами и проанализированы при помощи статистического программного обеспечения. Для сравнения выживаемости между группами использован log-rang тест. При анализе качественных при-

знаков использовали критерии χ^2 , Фишера (Fisher's exact test). Для выявления связей вычисляли коэффициент ранговой корреляции Пирсона (r).

Для оценки степени влияния прогностических факторов на зависимую переменную определяли 95 % доверительный интервал (CI). 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. Для выявления динамики показателей ростовых факторов использовали однофакторный дисперсионный анализ. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные НМРЛ проводимую НХТ в целом переносили хорошо, летальных исходов из-за токсичности не наблюдалось. Гематологическая токсичность у пациентов НМРЛ носила легкий и обратимый характер. Нейтропения III степени выявлена только у 10 пациентов, IV степени – у 2. Тромбоцитопения III степени выявлена у 1 больного, анемия III/IV степени наблюдалась у 6 больных.

У 21 (21%) пациента после 2-х циклов НХТ выявлен частичный регресс опухоли, этим больным проведен 3 цикл химиотерапии в выбранном режиме; у 72 (72%) больных отмечалась стабилизация опухолевого процесса, в 7% случаев определялось прогрессирование опухолевого заболевания, пациентам с прогрессированием опухолевого процесса дополнительно проведен курс лучевой терапии до суммарной общей дозы 70 Грей с последующим проведением 2-х циклов химиотерапии со сменой режима. Мы провели оценку лекарственного патоморфоза опухоли у больных НМРЛ после проведения НХТ. У 11% больных наблюдалась I степень лекарственного патоморфоза, в 41% случаев определялась II степень, у 48% пациентов – III степень.

Мы проанализировали эффект НХТ у больных НМРЛ в зависимости от типа дифференцировки опухоли. Оказалось, что у больных с низкокодифференцированным раком достоверных различий по эффекту НХТ не выявлено, однако у больных с умеренной ($\chi^2=32,18$, $p=0,000$) и высокой степенями ($\chi^2=34,6$, $p=0,000$) дифференцировки достоверно чаще отмечена стабилизация. Мы проанализировали эффект НХТ у больных НМРЛ в зависимости от гистологического типа опухоли (таблица 2).

У больных с плоскоклеточным раком легкого достоверно чаще отмечалась стабилизация после проведения НХТ ($\chi^2=39,6$, $p=0,000$). В то же время у больных с аденокарциномой не получено достоверных различий, хотя отмечалась тенденция к увеличению эффекта стабилизации после двух циклов НХТ ($p>0,05$).

Таблица 2

Эффект НХТ в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип опухоли	Эффект НХТ					
	Частичный регресс		Стабилизация		Прогрессирование	
	п	%	п	%	п	%
Плоскоклеточный рак (n=73)	14	19,2	53 ^{*/**}	72,6	6	8,2
Аденокарцинома (n=21)	7	33,3	13	61,9	1	4,8
Железисто-плоскоклеточный рак (n=5)	0	0	5	100	0	0
Бронхиоло-альвеолярный рак (n=1)	0	0	1	100	0	0

* – $p < 0,05$ в сравнении с частичным регрессом (χ^2); ** – $p < 0,05$ в сравнении с больными с прогрессированием (χ^2).

Таблица 3

Исходное содержание VEGF и bFGF (M±SD) у больных НМРЛ и здоровых добровольцев

Фактор	1-ая группа (n=100)	2-ая группа (n=98)	Здоровые (n=30)
VEGF (пг/мл)	780±471,2*	930±560,1**	290±166,81
bFGF (пг/мл)	17,03±13,6*	16,8±12,5**	12,6±6,06

* – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми добровольцами (критерий Вилкоксона); ** – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми добровольцами (критерий Вилкоксона).

Статистический анализ показал, что уровень VEGF и bFGF у больных НМРЛ как первой, так и второй группы был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (таблица 3).

Мы проанализировали содержание исходных уровней ростовых факторов в зависимости от степени дифференцировки опухоли у больных с аденокарциномой и плоскоклеточным раком. Оказалось, что у больных с низкой и высокой степенями дифференцировки достоверно чаще встречался средний уровень VEGF, у больных с умеренной степенью дифференцировки также превалировал средний уровень VEGF, но различия были статистически незначимы ($p > 0,05$).

При аналогичном анализе уровня bFGF выявлено, что превалирует средний уровень фактора у всех больных НМРЛ, однако только у пациентов с низкой и высокой степенями дифференцировки различия оказались статистически достоверны. У больных с высокой степенью дифференцировки достоверно реже встречался высокий уровень фактора.

Динамика уровня bFGF в 1-ой группе представлена на рисунке 3. Однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями показал достоверное снижение уровня bFGF после второго курса НХТ и через 1 месяц после оперативного лечения ($p < 0,05$), в то же время через 6 месяцев наблюдалось достоверное увеличение концентрации bFGF в сравнении с предыдущим значением, однако через 12 месяцев уровень bFGF так не достиг исходных значений.

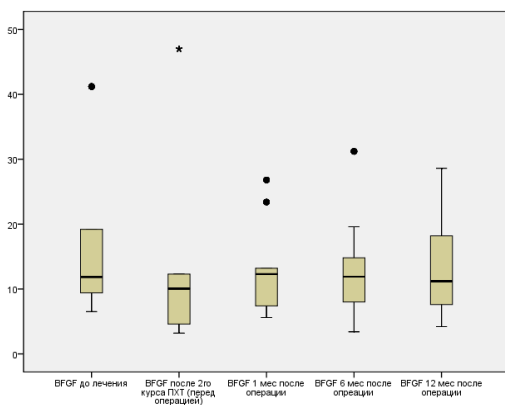


Рис. 3. Динамика уровня bFGF в 1-ой группе.

Аналогичным образом с помощью однофакторного дисперсионного анализа определялась динамика уровня VEGF в 1-ой группе в разные сроки комбинированного лечения (рис. 4). Достоверное снижение уровня VEGF наблюдалось после проведения второго курса НХТ. Максимальное содержание фактора наблюдалось через 1 месяц после операции, через 6 месяцев уровень VEGF снизился (в сравнении с предыду-

щим измерением), через год после операции содержание VEGF снижается, однако остается более высоким в сравнении с исходным уровнем.

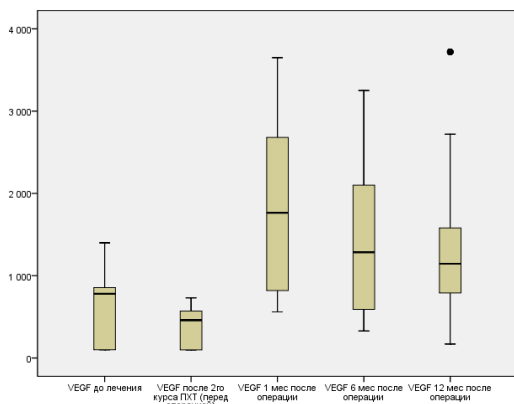


Рис. 4. Динамика уровня VEGF в 1-ой группе.

При анализе общей актуриальной выживаемости у больных НМРЛ было выявлено, что в группе с использованием НХТ отмечено достоверное увеличение 3-х-летней выживаемости с 40,9% во 2-ой группе до 49,5% в 1-ой 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-ой группой (медиана общей выживаемости – 13). Медиана безрецидивной выживаемости также оказалась выше в 1-ой группе и составила 11 месяцев, во 2-ой группе – 9,7 месяцев, соответственно. Мы провели анализ выживаемости в зависимости от перцентильных значений уровней ростовых факторов в каждой группе.

Как видно из рисунка 5, в группе больных, не получающих НХТ (2-ая группа) не выявлено значимых различий в общей выживаемости в зависимости от уровня VEGF. Однако, у больных 1-ой группы с исходно высоким уровнем VEGF общая 5-летняя выживаемость составила 48 % против 41 % и 38% со средним и низким содержанием ростового фактора (Log Rank-тест, $p=0,006$).

Также выявлено, что общая 5-летняя выживаемость составила 29% у больных 2-ой группы, имеющих низкий уровень bFGF против 26 % и 18 % со средним и высоким уровнями ростового фактора (Log Rank-тест, $p=0,005$, рис. 6). Отмечена тенденция к увеличению 5-летней выживаемости после НХТ у больных с исходно более низким уровнем

bFGF до 44 % против 40 % со средним и высоким содержанием данного ростового фактора, соответственно.

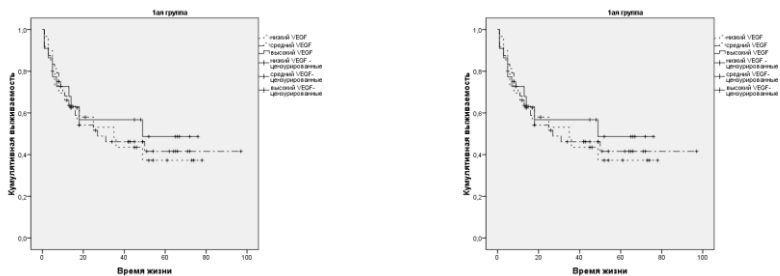


Рис. 5. Общая выживаемость по Каплану-Майеру у больных НМРЛ в зависимости от уровня VEGF.

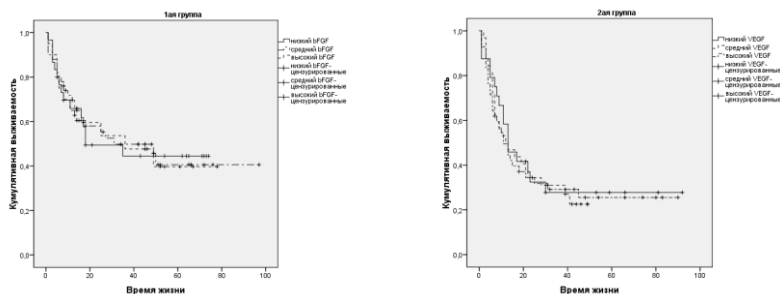


Рис. 6. Общая выживаемость по Каплану-Майеру у больных НМРЛ в зависимости от уровня bFGF.

Мы проанализировали содержание ростовых факторов в зависимости от эффекта НХТ в группе больных НМРЛ. Сравнительная оценка показателей VEGF и bFGF в зависимости от частичной регрессии или прогрессирования представлена на рисунках 7 и 8.

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.

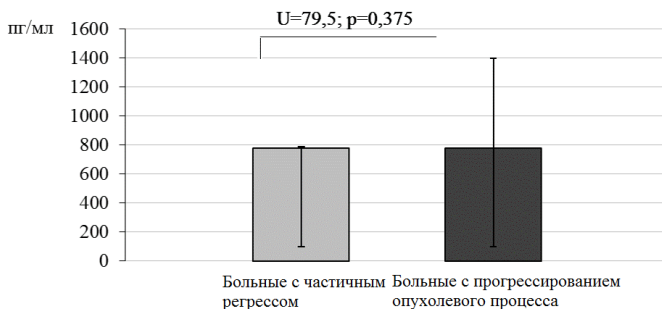


Рис. 7. Уровень VEGF в группах больных с частичной регрессией и прогрессированием.

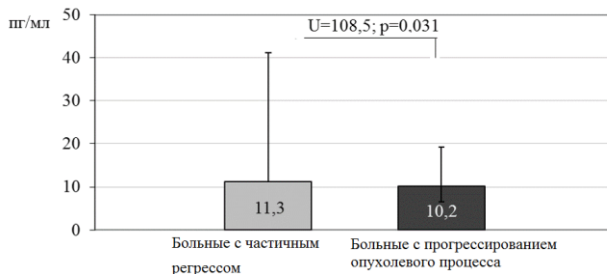


Рис. 8. Уровень bFGF в группах больных с частичной регрессией и прогрессированием.

Для определения прогностической значимости эффекта НХТ у больных НМРЛ был выполнен ROC-анализ. Полученные данные в результате ROC-анализа стали основой для оценки прогностической значимости VEGF и bFGF в отношении выявления больных НМРЛ с положительным эффектом от проводимой терапии.

Так, при пороговом значении VEGF $\geq 245,0$ пг/мл, его чувствительность и специфичность в прогнозе достижения положительного эффекта от химиотерапии составили соответственно 42,9% и 85,7% (S=0,514; CI 95 %: 0,264-0,763) (рис. 9).

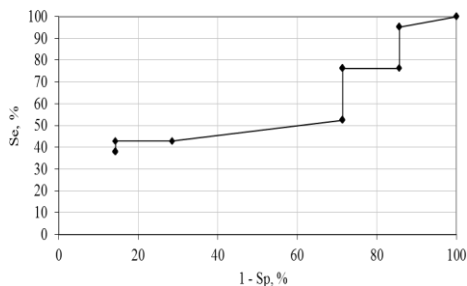


Рис. 9. ROC-кривая, полученная при использовании уровня VEGF в качестве прогностического критерия эффективности терапии.

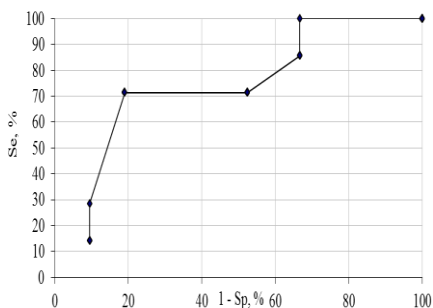


Рис. 10. ROC-кривая, полученная при использовании уровня bFGF в качестве прогностического критерия эффективности терапии.

Установлено, что 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. 10).

Мы также провели сравнительный анализ содержания ростовых факторов в зависимости от стабилизации или прогрессирования после проведения НХТ в группе больных НМРЛ. Полученный в результате ROC-анализа уровень VEGF $\geq 780,0$ нг/мл ($S=0,475$; ДИ 0,253-0,697) позволяет прогнозировать эффект стабилизации от проведения НХТ у больных НМРЛ с чувствительностью 71,4 % и специфичностью 51,4 %. Прогностическая значимость в отношении эффекта стабилизации от проводимой НХТ выявлена для порогового уровня bFGF $\geq 11,3$ нг/мл, что позволяет прогнозировать стабилизацию у больных НМРЛ с чувствительностью 56,9 % и специфичностью 71,4 % ($S=0,579$; ДИ 0,367-0,791).

Для подтверждения взаимосвязи исходных уровней ростовых факторов с эффектом от проведения НХТ в 1-ой группе больных НМРЛ был

проведен корреляционный анализ. Оказалось, что исходный уровень VEGF коррелирует с положительным эффектом от химиотерапии (коэффициент корреляции Пирсона – 0,77); также выявлена корреляция между уровнем bFGF и эффектом лечения (коэффициент корреляции Пирсона – 0,23).

Суммируя полученные данные, нами предложен алгоритм прогнозирования эффекта НХТ у больных НМРЛ (рис. 11).

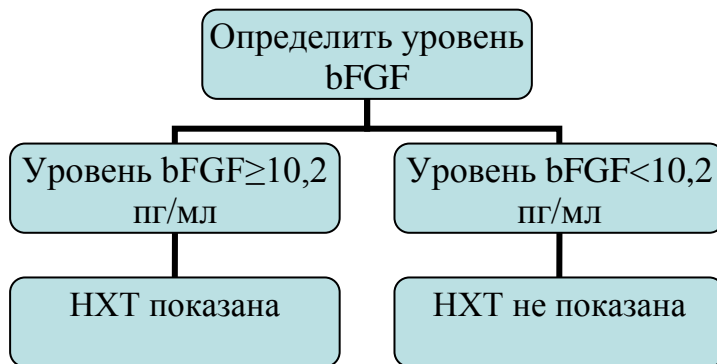


Рис. 11. Алгоритм стратификации больных НМРЛ в плане прогнозирования НХТ.

Таким образом, определен пороговый уровень ростовых факторов, позволяющий прогнозировать положительный (для VEGF $\geq 245,0$ пг/мл и для bFGF $\geq 10,2$ пг/мл) эффект НХТ, что позволяет выделить группу пациентов с планируемым положительным эффектом НХТ, также выявлена корреляция между исходными уровнями VEGF и bFGF и эффектом лечения. Изученные уровни ростовых факторов позволяют выделить группу пациентов с прогнозируемым положительным эффектом от НХТ, что в целом, приведет к улучшению результатов лечения больных НМРЛ. Полученные данные необходимы для оптимизации тактики ведения и лечения конкретного пациента с НМРЛ III стадии.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов немелкоклеточным раком легкого III стадии характерны повышенные уровни сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов, достоверно уменьшающиеся после проведения неoadьювантной химиотерапии.
2. Исходный уровень ростовых факторов коррелирует с эффектом от неoadьювантной химиотерапии. Стабилизация достоверно чаще отме-

чена у больных с плоскоклеточным раком ($\chi^2=39,6$, $p=0,000$) и умеренной ($\chi^2=32,18$, $p=0,000$) и высокой степенями ($\chi^2=34,6$, $p=0,000$) дифференцировки.

3. Применение неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении не увеличивает количество осложнений у больных с немелкоклеточным раком легкого III стадии (23% против 26% в группе без использования неоадьювантной химиотерапии, $p \leq 0,05$).

4. Использование неоадьювантной химиотерапии у больных с немелкоклеточным раком легкого III стадии сопровождается увеличением 3-летней выживаемости (49,5% против 40,9%, $p=0,006$, $\chi^2=7,57$), медианы общей выживаемости (16 против 11 месяцев) и безрецидивной выживаемости (13 против 9,7) в сравнении с хирургическим лечением без неоадьювантной химиотерапии.

5. У больных после неоадьювантной химиотерапии общая 5-летняя выживаемость оказалась достоверно выше (48 % против 41 % и 38 %, $p=0,006$) с исходно высоким уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста и с исходно низким (29 % против 26 % и 18 %, $p=0,005$) уровнем основного фактора роста фибробластов.

6. Пороговое значение основного фактора роста фибробластов $\geq 10,2$ пг/мл позволяет прогнозировать хороший эффект от проводимой химиотерапии с чувствительностью 71,4 % и специфичностью 80,6 %, в то же время чувствительность и специфичность сосудистого эндотелиального фактора роста в плане прогнозирования неоадьювантной химиотерапии составила 42,9 % и 85,7%, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве прогностических и предиктивных маркеров у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии при планировании комбинированного лечения определять уровни сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов.

2. Уровень основного фактора роста фибробластов $\geq 10,2$ пг/мл указывает на необходимость проведения неоадьювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии.

3. Больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с исходным уровнем основного фактора роста фибробластов $< 10,2$ пг/мл рассматривать как кандидатов для хирургического лечения без неоадьювантной химиотерапии.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Levchenko E., Orlov S., Levchenko N., Trishin A., Shutov V., Clochkov M., Рыбас А. Lung cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy // Lung Cancer. 2005. Vol. 49(S2). P.171-172.**
2. Кулакова Ю.А., Рыбас А.Н. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в лечении местно-распространенного рака легкого / Материалы III международного молодежного медицинского конгресса 2-4 декабря 2009 г. / Санкт-Петербург, 2009. С. 157.
3. **Кулакова Ю.А., Арсеньев А.И., Барчук А.С., Имянитов Е.Н., Моисеенко В.М., Левченко Н.В., Левченко Е.В., Рыбас А.Н. Неоадьювантная химиотерапия в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого / Вопросы онкологии. 2010. №1. С. 107-108.**
4. Орлов С.В., Двораковская И.В., Шутов В.А., Левченко Н.В., Левченко Е.В., Рыбас А.Н. Предоперационная химиотерапия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого / Авиценна. Медицинский пульс Ставрополя. Спецвыпуск: «Онкология», 2011 г. №4. С. 36-38.
5. **Рыбас А.Н., Шутов В.А., Рыбас А.В., Левченко Н.В., Ключков М.В., Тришин А.А., Левченко Е.В. Изучение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов в комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с использованием неоадьювантной химиотерапии и хирургического лечения / Вопросы онкологии. Т. 60, № 6. 2014 г. С. 741-744.**
6. Рыбас А.Н., Рыбас А.В., Левченко Е.В. Паранеопластический синдром у больных немелкоклеточным раком легкого в дебюте заболевания / Сборник материалов XXV Национального Конгресса по болезням органов дыхания / Москва, 2015 г. С. 138.
7. Рыбас А.Н., Шутов В.А., Рыбас А.В. Прогностическая значимость сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неоадьювантной химиотерапией / Сборник матери-

алов XXII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии-2016» / Санкт-Петербург, 2016. С. 76-77.

8. **Рыбас А.Н., Левченко Е.В., Рыбас А.В. Прогнозирование эффекта неоадьювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии на этапах комбинированного лечения / Вопросы онкологии. Т. 62, № 4. 2016 г. С. 499-503.**

СОКРАЩЕНИЯ

АХТ – адьювантная химиотерапия

ЛТ – лучевая терапия

НХТ – неоадьювантная химиотерапия

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

УЗИ – ультразвуковое исследование

bFGF – основной фактор роста фибробластов

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов