УДК 616.24-006.6:615.849.19-06:615.38

ВІРА ВАСИЛІВНА КАРВАСАРСЬКА, НАТАЛІЯ АНДРІЇВНА МІТРЯЄВА,
ЛІДІЯ ВОЛОДИМИРІВНА ГРЕБІНИК, НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА БІЛОЗОР,
ТЕТЯНА СТАНІСЛАВІВНА БАКАЙ, ВІКТОР ПЕТРОВИЧ СТАРЕНЬКИЙ,
ВАСИЛЬ ГРИГОРОВИЧ ШЕВЦОВ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ОСОБЛИВОСТІ ВМІСТУ VEGF У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА НДРЛ У ДИНАМІЦІ КОНФОРМНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Мета дослідження. Визначити особливості експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF) у сироватці крові хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) у динаміці конформної променевої терапії (ПТ) для оцінки реакції на лікування.

Матеріали і методи. Обстежено 30 хворих на НДРЛ віком 40–79 років, які лікувались в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» і отримали курс дистанційної променевої терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600C в плані послідовного хіміопроменевого лікування. У групу контролю увійшли 20 практично здорових осіб. Проведено загальне клінічне, морфологічне і рентгенологічне обстеження всіх пацієнтів. Вміст сироваткового VEGF в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів «Вектор-Бест» (Росія) до і після ПТ.

Результати. Вміст сироваткового VEGF був підвищеним у 90 % хворих на НДРЛ до лікування. Встановлено зв'язок між експресією сироваткового VEGF і такими клініко-морфологічними характеристиками, як стадія захворювання, ступінь злоякісності процесу і ураження лімфовузлів. Не виявлено вірогідної різниці між вмістом VEGF та гістологічним варіантом раку легені, локалізацією пухлини, віком та статтю пацієнтів з НДРЛ. Доведено взаємозв'язок між концентрацією ангіогенного фактора — VEGF та об'єктивною відповіддю на конформну ПТ у хворих на НДРЛ.

Висновки. Динамічні зміни показників VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ у процесі ПТ на фоні аналізу об'єктивної відповіді (прогресії, регресії або стабілізації процесу) можуть бути використані як додаткові критерії оцінки ефективності лікування. Гіперекспресія VEGF як визначальний фактор оцінки агресивності процесу є прогностичним маркером ефективності ПТ НДРЛ.

Хворим зі стабілізацією процесу після ПТ доцільно використовувати як додатковий критерій для визначення подальшої тактики лікування коефіцієнт співвідношення рівнів VEGF до та після лікування ($K = VEGF_1/VEGF_2$). При $K < 1,5$ рекомендоване проведення ад'ювантної поліхіміотерапії, при значенні $K > 1,5$ — рекомендоване продовження курсу ПТ з подальшим динамічним спостереженням та проведенням КТ через один місяць.

Ключові слова: променева терапія, фактор росту ендотелію судин (VEGF), ангіогенез, недрібноклітинний рак легені.

Рак легені (РЛ) упродовж багатьох років залишається найбільш розповсюдженою злоякісною пухлиною в усьому світі і водночас дуже складною проблемою сучасної онкології. Насамперед це зумовлено труднощами ранньої діагностики та не високою ефективністю лікування [1, 2].

З метою підвищення ефективності променевої терапії (ПТ) РЛ застосовуються сучасні радіаційні методики з використанням конформного планування і опромінення, зокрема, при поєднанні з хіміопрепаратами [3, 4]. Проте існує чимало труднощів у визначенні прогностичних ознак для індивідуального підходу до вибору тактики променевого лікування і призначення протипухлинних препаратів.

Необхідно впроваджувати в практику нові предиктори терапії РЛ, які дозволять оптимізувати стратегію лікування і, таким чином, покращити його результати. У зв'язку з цим є очевидною актуальність пошуку нових маркерів для моніторингу ефективності променевого лікування недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) на підставі сучасних поглядів на молекулярно-біологічні аспекти канцерогенезу і досягнень радіаційної онкології.

Відомо, що ангіогенез є обов'язковою умовою канцерогенезу, оскільки від нього залежить ріст пухлини, здатність її до інвазії і метастазування, тобто подальша її прогресія [5, 6]. Основний

© В. В. Карвасарська, Н. А. Мітряєва, Л. В. Гребінник, Н. В. Білозор, Т. С. Бакай, В. П. Старенький, В. Г. Шевцов, 2016

регулятор ангіогенезу — фактор росту ендотелію судин (VEGF — vascular endothelial growth factor), який має специфічну мітогенну дію по відношенню до ендотелію судин [7].

Такий факт, що ріст солідних пухлин залежить від ангіогенезу, дозволяє залучити ймовірні значення маркерів ангіогенезу для визначення агресивності та прогнозування перебігу захворювання. Втім, ще недостатньо досліджена експресія регуляторів факторів ангіогенезу, зокрема й VEGF, за умов дії променевої терапії (ПТ) на НДРЛ.

Мета дослідження — визначити особливості експресії VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ у динаміці конформної ПТ для оцінки реакції на лікування.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 30 хворих на НДРЛ віком 40–79 років (медіана — 64,1 р.), які лікувались в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» протягом 2014–2015 років і отримали курс ПТ на лінійному прискорювачі Clinac 600C у плані послідовного хіміопроменевого лікування. Групу контролю складали 20 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю. Серед хворих на НДРЛ налічувалося 10 жінок (31 %) та 20 чоловіків (69 %). Хворі за стадіями розподілялися таким чином: II стадія (T1–2N1M0) діагностована у 8 хворих, III стадія (T3N0–1M0, T2–3N2–3M0) — у 17, IV стадія (Тбудь-яка Nбудь-яка M1) — 5 хворих. Взагалі у 22 пацієнтів (73 %) визначена III–IV стадія хвороби, II стадія діагностована у 8 хворих (27 %). Ураження регіонарних лімфатичних вузлів виявлені у 27 (90 %) хворих. Найчастіше визначалась периферична форма зростання пухлини — у 17 хворих (57 %), а центральна — у 13 (43 %). Загальний соматичний статус пацієнтів оцінювався не менш як 70 балів за Карновським. Серед пацієнтів превалював плоскоклітинний РЛ, зокрема у 20 хворих (70 %), аденокарцинома діагностована у 7 (23 %), недиференційований рак — у 3 (7 %). Всі пацієнти пройшли загальне клінічне обстеження. Отримано морфологічне та цитологічне підтвердження діагнозу, проведено рентгенологічне дослідження органів грудної, черевної порожнини, малого таза та головного мозку на комп'ютерному томографі Toshiba Aquilon 64 з метою виявлення поширеності пухлинного процесу в усіх хворих на НДРЛ. Пацієнти були проінформовані про дослідження і дали згоду на його проведення.

Конформну ПТ проводили на лінійному прискорювачі Clinac 600C. Використовували режим класичного фракціонування (разова осередкова доза 2 Гр 1 раз на день, 5 разів на тиждень). Опромінення проводили в 2 етапи: 1-й етап включав опромінення первинного осередку і зон регіонарного метастазування РОД 2 Гр, СОД 40 Гр, після перерви в 2 тижні проводили 2-й етап опромінення первинного осередку — РОД 2 Гр до СОД 60 Гр.

В усіх пацієнтів визначали рівень онкомаркера VEGF у сироватці крові до ПТ та через місяць після опромінювання первинного осередку та зон регіонарних лімфатичних вузлів до СОД 40 Гр класичним фракціонуванням. Для визначення рівня VEGF у сироватці крові використовували метод твердофазового імуноферментного аналізу зі стандартними наборами реактивів ЗАО «Вектор-Бест», Росія.

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» при використанні параметричних (Стьюдента–Фішера) та непараметричних методів для малих вибірок. Дані подавали як медіану, мінімальне і максимальне значення та порівнювали їх між групами за критеріями Манна–Уїтні або критерієм Вілкоксона при порівнянні парних вибірок. Розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Упродовж дослідження у загальній групі хворих встановлено, що вміст VEGF у сироватці крові 90 % хворих на НДРЛ (у 27 з 30 пацієнтів) до початку ПТ був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), і складав 287–1853 пг/мл (медіана — 726 пг/мл). У 10 % хворих рівень VEGF був у межах норми. У контрольній групі рівень показників склав 24,5–246,7 пг/мл (медіана — 162 пг/мл).

Вміст VEGF до початку ПТ залежно від основних клініко-морфологічних характеристик НДРЛ представлений у табл. 1. Значимих взаємозв'язків рівня VEGF з віком, статтю і гістологічним типом пухлини не знайдено. Виявлена залежність між підвищенням вмісту VEGF та стадією захворювання, ступенем злоякісності, наявністю метастазів.

Таблиця 1

Вміст VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ залежно від клініко-морфологічних характеристик захворювання, пг/мл

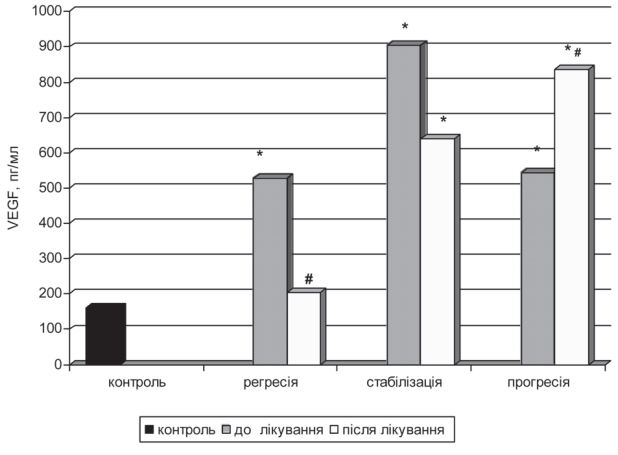
Група	VEGF, пг/мл			
	n	Медіана	Min	Max
Контроль	20	162	24,5	246,7
Хворі на НДРЛ	27	726	257	1853
Стадія				
II	7	663,4*	284	1853
III–IV	20	820,7*#	257	1640
Локалізація				
Периферична	14	726,4*	257	1853
Центральна	13	863,2*	287	1605
Гістологічний тип пухлини				
Плоскоклітинний	19	900*	287	1640
Аденокарцинома	6	694,8*	284,5	1853
Недиференційований	2	641*	543	729
Ступінь диференціювання				
G_2	15	613,5*	287	900
G_3, G_4	12	768,4*#	257	1853
Ураження лімфовузлів (критерій N)				
N-	3	518,6*	284	900
N+	24	797,7*#	257	1853

Примітки: * — вірогідність різниці відносно контрольної групи, $p < 0,05$; # — вірогідність різниці у групах відносно розподілу за клініко-морфологічними показниками, $p < 0,05$.

За даними клініко-інструментальних досліджень, у 18,5 % пацієнтів була визначена регресія пухлини

(< 50 %), у 63 % — стабілізація пухлинного процесу, у 18,5 % — його прогресування.

На наступному етапі дослідження проаналізовано зміни рівня VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ залежно від об'єктивної відповіді на лікування, за якою оцінювали безпосередній ефект ПТ через один місяць. Аналіз отриманих даних показав, що у випадку регресії пухлини спостерігається вірогідне зниження рівня VEGF, при стабілізації — незначне зниження або відсутність вірогідних змін VEGF, у разі прогресії — вірогідне підвищення рівня VEGF (рис. 1).



Примітки: * — вірогідність відмінностей відносно контрольної групи ($p < 0,05$) (критерій Манна–Уїтні); # — вірогідність відмінностей відносно лікування ($p < 0,05$) (критерій Вілкоксона).

Рис. 1. Рівень VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ у динаміці конформної променевої терапії залежно від об'єктивної відповіді на лікування

Доведено, що регресія пухлини супроводжувалась у 100 % випадків зниженням рівня VEGF у 2,6 разу ($p < 0,05$), стабілізація пухлинного процесу в 47 % — зниженням у 2 рази ($p < 0,05$) або відсутністю вірогідних змін у 41 %, у 2 (12 %) хворих зі стабілізацією спостерігали підвищення вмісту VEGF, при прогресуванні процесу у 100 % випадків рівень VEGF підвищувався у 1,5 разу (табл. 2).

Таблиця 2

Співвідношення між об'єктивною відповіддю і рівнем VEGF у динаміці конформної променевої терапії в різних групах обстежених

Об'єктивна відповідь	VEGF, пг/мл				
	n		Медіана		K
			До лікування	Після лікування	
Регресія	5		528#	204*	2,6
Стабілізація	17	8	904#	447*	2,0
		7	753#	642	1,2
		2	648#	822	0,8
Прогресія	5		543#	837*	0,6
Контроль	20		162		

Примітки: * — вірогідність різниці між показниками до та після лікування ($p < 0,05$) (критерій Вілкоксона); # — вірогідність відмінностей відносно контрольної групи, ($p < 0,05$) (критерій Манна–Уїтні).

На основі отриманих даних нами запропоновано спосіб моніторингу індивідуальної оцінки ефективності ПТ у хворих на НДРЛ. Визначали рівень VEGF до лікування ($VEGF_1$) та після опромінення ($VEGF_2$), потім розраховували коефіцієнт співвідношення рівнів VEGF ($K = VEGF_1/VEGF_2$).

Доведено, що К коливався від 1,23 до 4,10. Значення коефіцієнта порівнювали з результатами об'єктивної відповіді ПТ. При значенні $K < 1,5$ (стабілізація або прогресування) рекомендовано проведення ад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ). За умов стабілізації процесу при значенні $K > 1,5$ рекомендоване продовження курсу ПТ з подальшим динамічним спостереженням та проведенням КТ через один місяць.

Аналіз результатів індивідуальних змін експресії VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ у динаміці конформної ПТ залежно від об'єктивної відповіді на лікування показав, що у пацієнтів з регресією пухлини рівень VEGF знижувався і коливався від 17,7 до 75,4 % (відсоток від рівня VEGF до лікування), медіана — 49,8 % (рис. 2).

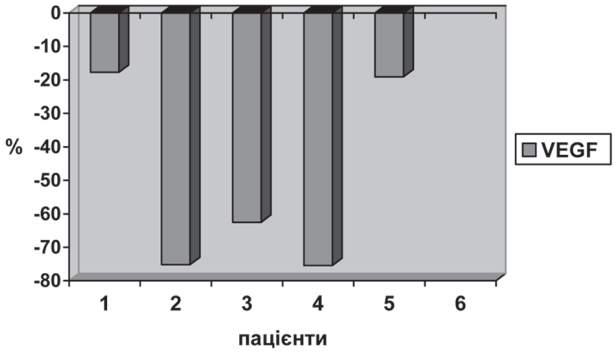


Рис. 2. Зміни рівня VEGF у групі хворих з регресією пухлини (відсоток від рівня VEGF до лікування)

У хворих із прогресією пухлинного процесу рівень VEGF підвищувався, діапазон значень становив від 13 до 55,7 %, медіана — 31,3 % (рис. 3).

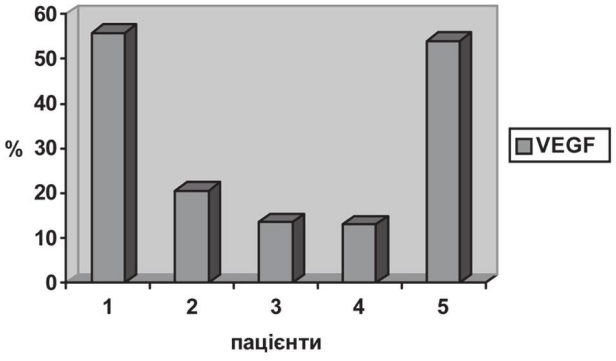


Рис. 3. Зміни рівня VEGF у групі хворих із прогресією пухлини (відсоток від рівня VEGF до лікування)

При стабілізації пухлинного процесу після ПТ у 8 хворих спостерігали вірогідне зниження вмісту VEGF, у 7 його рівень залишався без змін або незначно знижувався, у 2 хворих — підвищувався (рис. 4).

Згідно зі шкалою RECIST, стабілізація процесу свідчить про необхідність динамічного спостереження, щоб вирішити питання подальшої тактики лікування. Для визначення ймовірності індивідуальної оцінки ефективності ПТ при стабілізації процесу, як було зазначено вище, використовували коефіцієнт співвідношення $K = VEGF_1/VEGF_2$. При стабілізації процесу,

враховуючи неоднорідність показників VEGF після опромінення в цій групі, при К < 1,5 рекомендовано проведення ад'ювантної поліхіміотерапії, при значенні К > 1,5 слід продовжувати курс ПТ з подальшим динамічним спостереженням та проведенням КТ через один місяць (рис. 5).

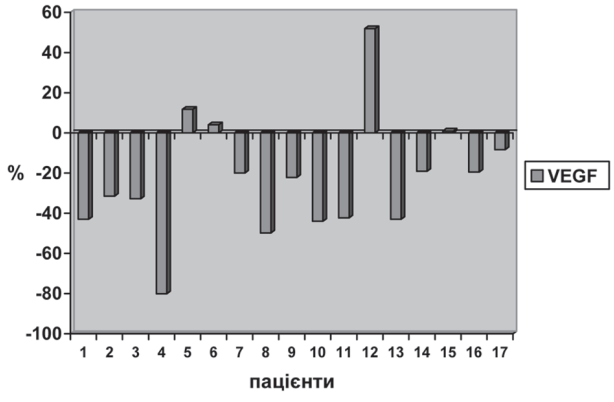


Рис. 4. Зміна рівня VEGF (%) у групі хворих зі стабілізацією процесу

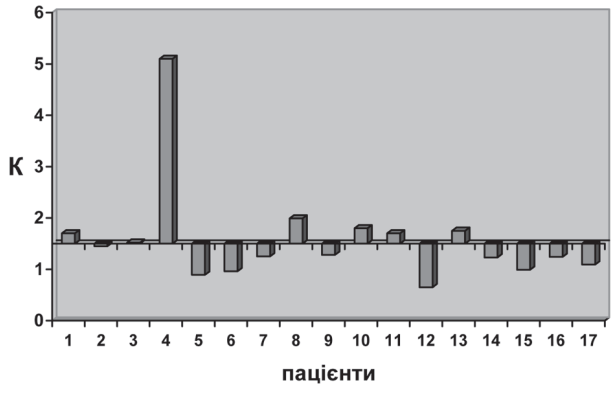


Рис. 5. Коефіцієнт співвідношення К = $VEGF_1/VEGF_2$ у групі хворих зі стабілізацією процесу

Визначена залежність концентрації ангіогенного фактора від ефекту проведеної ПТ. Встановлено, що відсутність динаміки VEGF частіше спостерігалась у резистентних випадках. У разі прогресування захворювання не зареєстровано жодного випадку зниження рівня VEGF після ПТ. Зменшення концентрації ангіогенного фактора за умов регресії пухлини розглядається як сприятливий фактор, що вказує на позитивний ефект ПТ у хворих на НДРЛ та на можливість використання динаміки рівня маркера ангіогенезу VEGF для моніторингу ефективності лікування.

Приклад 1. Хвора Л., 1974 р. н., іст. хв. №76353. Хворій встановлено діагноз: центральний рак правої легені T3N2M0, стадія IIIB, 2-га клінічна група. Гістологічно (№24888–90) — плоскоклітинний рак легені. Згідно зі способом, що заявляється, хворій перед проведенням ПТ визначали рівень онкомаркера $VEGF_1$ в сироватці крові, який дорівнює 1410 пг/мл.

Проведено курс дистанційної променевої терапії (ДПТ) на ділянку декольте, середостіння та корінь правої легені на апараті Clinac 600C, РОД 2 Гр, класичним фракціонуванням (1 раз на день, 5 разів на тиждень) до СОД 40 Гр.

Було визначено рівень $VEGF_2$ після ПТ, який дорівнював 1600 пг/мл. Потім розраховано коефіцієнт співвідношення рівнів $VEGF_1$ до та після ПТ $VEGF_2$, тобто К = $VEGF_1/VEGF_2$ = 1410/1600 = 0,88.

При проведенні первинної КТ у прикореневих відділах правої легені виявлено утворення об'ємом 111 см³, в корені легені — конгломерат лімфатичних вузлів об'ємом 161 см³.

При проведенні контрольної КТ у прикореневих відділах правої легені виявлено утворення об'ємом 314 см³, в корені легені — конгломерат лімфатичних вузлів 223 см³ (прогресування процесу).

Приклад 2. Хвора К., 1935 р. н., іст. хв. №6052. Хворій встановлено діагноз: периферичний рак нижньої частки правої легені T2NxM0, 2-га клінічна група. Цитологічно (№1646) — залозистий рак легені G2. Хворій перед ПТ визначали рівень онкомаркера $VEGF_1$ в сироватці крові, який дорівнює 371,2 пг/мл.

Проведено 1-й етап курсу ДПТ на ділянку нижньої частки правої легені і середостіння на апараті Clinac 600C, РОД 2 Гр, класичним фракціонуванням (1 раз на день, 5 разів на тиждень) до СОД 40 Гр.

Було визначено рівень $VEGF_2$ після ПТ, який дорівнював 91,42 пг/мл. Потім розраховано коефіцієнт співвідношення рівнів $VEGF_1$ до та після ПТ $VEGF_2$, тобто К = $VEGF_1/VEGF_2$ = 371,2/91,42 = 4,06.

При первинному КТ в S6 правої легені утворення об'ємом 26,8 см³, лімфатичні вузли середостіння до 13 мм. При контрольному КТ в S6 правої легені утворення об'ємом 4,2 см³, лімфатичні вузли середостіння до 10 мм в діаметрі (регресія процесу).

Таким чином, показано, що рівень експресії VEGF — потужного стимулятора ангіогенезу впливає на чутливість РЛ до ПТ. За даними наукової літератури, гіперекспресія маркера пов'язана з погіршенням прогнозу захворювання через агресивність пухлинного процесу [8–10]. Отже результати досліджень дозволяють припустити можливість використання визначення експресії VEGF у динаміці для моніторингу ефективності конформної ПТ, що стає підставою для подальших досліджень. Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок відносно значущості й доцільності застосування показників експресії VEGF як маркера стану злоякісної пухлини і прогнозу подальшого перебігу захворювання за умов променевої терапії. Відомо, що підвищення концентрації VEGF в сироватці крові хворих на НДРЛ корелює з ростом пухлини, метастазуванням та несприятливим клінічним прогнозом.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що вміст VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ у 90 % випадків є вірогідно вищим, ніж у контрольній групі.
2. Доведено взаємозв'язок між концентрацією ангіогенного фактора — VEGF та об'єктивною відповіддю на конформну променеву терапію у хворих на НДРЛ.
3. Динамічні зміни показників VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ у процесі ПТ на фоні аналізу

об'єктивної відповіді (прогресії, регресії або стабілізації процесу) можуть бути використані як додаткові критерії оцінки ефективності лікування. Гіперекспресія VEGF як визначальний фактор оцінки агресивності процесу є прогностичним маркером ефективності променевої терапії НДРЛ.

4. Хворим на НДРЛ зі стабілізацією процесу після ПТ доцільно використовувати як додатковий критерій для визначення подальшої тактики лікування коефіцієнт співвідношення рівнів VEGF до та після лікування ($K = VEGF_1/VEGF_2$). При $K < 1,5$ рекомендовано проведення ад'ювантної поліхіміотерапії, при значенні $K > 1,5$ — рекомендоване продовження курсу ПТ з подальшим динамічним спостереженням та проведенням КТ через один місяць.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Заридзе Д. Г.* Профилактика рака [Текст] / Д.Г. Заридзе // Рук-во для врачей. — М. : ИМА-ПРЕСС, 2009. — 224 с.
2. *Рак* в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Текст] // Бюл. нац. канцер-реєстру України № 14. — Київ, 2013. — 120 с.
3. *Аникеева О. Ю.* Изучение методов повышения эффективности лучевого лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого / О. Ю. Аникеева, Е. А. Самойлова, П. М. Иванов // Онкол. — 2012, № 4. — С. 336–340.
4. *Терапевтическая* радиология : рук-во для врачей [Текст] / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. — М. : ООО «МК», 2010. — 552 с.
5. *Ялкут С. И.* Биотерапия опухолей / С. И. Ялкут, Г. П. Потебня. — Киев : Книга плюс, 2010. — С. 125–147.
6. *Rozman A.* Angiogenin and vascular endothelial growth factor ecspression in lungs of lung cancer patients / A. Rozman, M. Silar, M. Kosnik // Radiol. Oncol. — 2012. — Vol. 46. N 4/ — P. 354–359.
7. *Alevizakos M.* The VEGF pathway in lung cancer / M. Alevizakos, K. Serfim, S. Konstantinos // Cancer Chemother Pharmacol. — 2013. — N 72. — P. 1169–1181.
8. *Jackson A. L.* HIF, hypoxia and the role of angiogenesis in non-small cell lung cancer / A. L. Jackson, B. Zhou, W. Y. Kim // Expert. Opin. Ther. Targets. — 2010. — Vol. 14, N 1. — P. 1047–1057.
9. *Is the vascular* endothelial growth factor responsible for the malignancy of lung cancer / P. Rogozinski, K. Brulinski, E. Malinovski et al. // Pol. Merkur. Lekarski. — 2012. — Vol.33, N 196. — P. 213–216.
10. *Salgia R.* Prognostic significance of angiogenesis and angiogenic growth factors in non-small-cell lung cancer / R. Salgia // Cancer. — 2011. — Vol. 117, N 17. — P. 3889–3899.

Стаття надійшла до редакції 12.10.2015.

В. В. КАРВАСАРСКАЯ, Н. А. МИТРЯЕВА, Л. В. ГРЕБЕНИК, Н. В. БЕЛОЗОР, Т. С. БАКАЙ, В. П. СТАРЕНЬКИЙ, В. Г. ШЕВЦОВ

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ VEGF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ НМРЛ В ДИНАМИКЕ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Цель исследования. Определить особенности экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных НМРЛ в динамике конформной лучевой терапии (ЛТ) для оценки реакции на лечение.

Материалы и методы. Обследовано 30 больных НМРЛ в возрасте от 40 до 79 лет, которые проходили лечение в ГУ ИМР НАМНУ. Пациенты прошли курс дистанционной ЛТ на линейном ускорителе Clinac 600C в плане последовательного химиолучевого лечения. В группу контроля вошли 20 практически здоровых людей. Проведено общее клиническое, морфологическое обследование всех пациентов. Содержание сывороточного VEGF в крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов «Вектор-Бест» (Россия) до и после лучевой терапии.

Результаты. Содержание сывороточного VEGF до лечения было повышенным у 90 % больных НМРЛ. Установлена взаимосвязь между экспрессией сывороточного VEGF и такими клинико-морфологическими характеристиками, как стадия заболевания, степень злокачественности процесса и поражение лимфоузлов. Не обнаружено достоверной разницы между содержанием VEGF и гистологическим вариантом рака легкого, возрастом и полом пациентов. Доказана взаимосвязь между концентрацией ангиогенного фактора — VEGF и объективным ответом на конформную ЛТ у больных НМРЛ.

Выводы. Динамические изменения показателей VEGF в сыворотке крови больных НМРЛ в процессе ЛТ на фоне анализа объективного ответа (прогрессии, регрессии или стабилизации процесса) могут быть использованы как дополнительные критерии оценки эффективности лечения. Гиперэкспрессия VEGF в качестве решающего фактора агрессивности процесса является прогностическим маркером эффективности ЛТ НМРЛ.

Больным НМРЛ со стабилизацией процесса после ЛТ целесообразно использовать, как дополнительный критерий для определения дальнейшей тактики лечения, коэффициент соотношения уровней VEGF до и после лечения ($K = VEGF_1/VEGF_2$). При $K < 1,5$ рекомендовано проведение адьювантной полихимиотерапии, при $K > 1,5$ — рекомендовано продолжение курса ЛТ с дальнейшим динамическим наблюдением и проведением КТ через месяц.

Ключевые слова: лучевая терапия, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиогенез, немелкоклеточный рак легкого.

V. V. KARVASARSKAYA, N. A. MITRYAEVA, L. V. GREBENIK, N. V. BELOZOR, T. S. BAKAY, V. P. STARENKYI, V. G. SHEVTSOV

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

PECUIARITIES OF VEGF CONTENT IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH NSCLC OVER TYME OF CONFORMAL RADIOTHERAPY

Purpose. To define the peculiarities of VEGF expression in the blood serum in patients with NSCLC over time of conformal radiotherapy for treatment response assessment.

Materials and methods. The study involved 30 patients with NSCLC aged from 40 to 79 years who underwent treatment at Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine. The patients completed a course of remote radiation therapy by means of the linear accelerator Clinac 600C in terms of consecutive chemoradiotherapy. The control group included 20 apparently healthy people. The general clinical, morphological examination of all patients was carried out. The content of serum VEGF in the blood was estimated due to the method of enzyme multiplied immunoassay with the use of the standard «Vektor-Best» sets (Russia) before and after radiation therapy.

Results. The content of serum VEGF before treatment was increased in 90 % patients with NSCLC. The interrelation between serum VEGF expression and such clinical and morphological characteristics as disease stage, tumor grade and nodal involvement has been established. Significant difference between the content of VEGF and histological option of lung cancer, age and sex of patients has not been detected. The interrelation between concentration of angiogenic factor — VEGF and the objective response to conformal radiotherapy in patients with NSCLC has been proved.

Conclusions. Dynamic changes of VEGF indicators in the blood serum of patients with NSCLC in the course of radiation therapy associated with the analysis of the objective response (progression, regression or process stabilization) can be used as additional criteria of assessment of treatment efficiency. Hyperexpression of VEGF as a key factor of aggressive nature of the process is a predictive marker of radiation therapy efficiency of NSCLC. It is reasonable to use the ratio of VEGF before and after treatment ($K = VEGF_1/VEGF_2$) as an additional criterion for estimation of the further treatment approach for NSCLC patients with process stabilization after radiation therapy. In case of $K < 1,5$ the adjuvant polychemotherapy is recommended, if $K > 1,5$ the course of radiotherapy with further dynamic observation and CT in a month is recommended.

Keywords: radiotherapy, vascular endothelial growth factor (VEGF), angiogenesis, non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Контактна інформація:

Карвасарська Віра Василівна
лікар — променевий терапевт відділення дистанційної, поєднаної променевої та комплексної терапії
ДУ ІМР НАМН України
вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна
тел.: +38 (096) 292-30-71
kverav-78@bk.ru