

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ А (VEGFA) И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В КРОВИ У МУЖЧИН СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ОТВЕТА НА КОМБИНИРОВАННУЮ ТЕРАПИЮ

И.В. Каплиева, Е.А. Шейко, С.Г. Власов, П.Г. Сакун, Е.М. Франциянц, М.А. Енгибарян, Ю.А. Погорелова, Л.К. Трепитаки

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России; Россия, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63.

Контакты: Шейко Елена Александровна, esheiko@inbox.ru

Реферат

Актуальность: Глиальные опухоли (ГО) составляют около 60 % всех первичных опухолей ЦНС. ГО высоко экспрессируют VEGF. Стандартные подходы лечения ГО не подразумевают модификацию плана лучевой терапии. Адаптивная стереотаксическая лучевая терапия (АСЛТ) делает возможным такую коррекцию. Комбинация АСЛТ с бевацизумабом (Б) или дексаметазоном (Д) улучшает исходы пациентов с ГО, но эффективность терапии у разных пациентов отличается. Известно, что Б и Д по-разному влияют на злокачественные клетки глиом и компоненты системы VEGF.

Цель: Изучить особенности содержания компонентов системы VEGF в крови у мужчин с ГО головного мозга при разной эффективности комбинированной АСЛТ.

Материал и методы: Через месяц после радикальной операции у мужчин с ГО (G4) проводили АСЛТ в режиме стандартного фракционирования на линейном ускорителе Novalis Tx фирмы Varian: РОД = 2 Гр, СОД = 60 Гр — 30 фракций, с использованием трехслойной стереотаксической маски. АСЛТ комбинировали с Б (в/в, 5 мг/кг, 1 раз в 2 нед), $n = 30$, и с Д (в/м, 4,0 мг, 2 раза в день, 45 дней), $n = 30$. До и после АСЛТ в крови методом ИФА изучали уровни VEGFA, sVEGFR1, sVEGFR2.

Результаты: До лечения (АСЛТ+Д) при последующем прогрессировании уровень VEGFA был в 1,5 раза ($p < 0,01$) больше, а sVEGFR1 в среднем в 3,1 раза меньше, чем при других ответах на лечение; при частичном ответе уровни sVEGFR были в 1,8 раза ($p < 0,01$) больше, чем у пациентов со стабилизацией. После лечения (АСЛТ+Д) уровень sVEGFR1 уменьшался при стабилизации в 1,4 раза ($p < 0,001$), при частичном ответе — в 2,2 раза, что сочеталось с увеличением VEGFA в 3,0 раза только при стабилизации; при прогрессировании уровень sVEGFR1 увеличивался в 2,3 раза. До лечения (АСЛТ+Б) уровни VEGFA при частичном и полном ответах были в среднем в 1,4 раза ($p < 0,01$) ниже, чем при стабилизации; уровень sVEGFR1 при частичном ответе был в 4,4 раза ниже, чем при стабилизации и в 2,2 раза ниже, чем при полном ответе; уровень sVEGFR2 при полном ответе был в 1,3 раза ($p < 0,02$) меньше, чем при частичном ответе. После лечения (АСЛТ+Б) уровень VEGFA увеличивался: при полном и частичном ответах в среднем — в 14,8 раза, при стабилизации процесса — в 9,7 раза.

Заключение: У мужчин с ГО головного мозга уровни компонентов системы VEGF в крови до лечения были специфичны для пациентов с тем или иным ответом на комбинированную АСЛТ с Б или Д, что делает возможным прогнозирование эффективности такой терапии еще до начала ее проведения. Особенно очевидна такая связь при проведении комбинированной АСЛТ с Б.

Ключевые слова: глиомы, головной мозг, лучевая терапия, бевацизумаб, дексаметазон, VEGF, кровь, мужчины

Для цитирования: Каплиева И.В., Шейко Е.А., Власов С.Г., Сакун П.Г., Франциянц Е.М., Енгибарян М.А., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К. Особенности содержания фактора роста эндотелия сосудов А (VEGFA) и его рецепторов в крови у мужчин со злокачественными глиомами головного мозга при разных вариантах ответа на комбинированную терапию. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(1):60-70.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-60-70

Введение

Злокачественные новообразования, исходящие из глии, являются наиболее распространенным типом первичных злокачественных опухолей головного мозга у взрослых. Число таких церебральных неоплазм в мире колеблется от 4,6 до 14,0 случаев на 100 тыс. населения в год и составляет около 50–60 % первичных опухолей центральной нервной системы [1]. В России в 2018 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы составила 6,08 на 100 тыс. населения. В 2019 г. в России было выявлено 8774 случая злокачественных опухолей головного мозга, по сравнению с 2018 г. прирост составил 2,5 % [2].

У мужчин глиомы головного мозга встречаются чаще и в среднем обуславливают более высокие показатели смертности, чем у женщин [3]. Несмотря на достижения в области онкологии и нейрохирургии, лучевая терапия по-прежнему является способом, обеспечивающим локальный контроль в лечении большинства злокачественных новообразований центральной нервной системы [4]. Расширение доступности использования высокотехнологической объемной визуализации открыло возможность определения и отслеживания целевых и критических структур головного мозга с высоким разрешением до и во время курса лучевой терапии. Усовершенствованные методы доставки дозы посредством нового поколения линейных ускорителей электронов обеспечивают высокоселективное распределение дозы для заранее определенных структур. В процессе проведения лучевой терапии изменяется конфигурация целевых объемов облучения вследствие реакции опухоли и перитуморальной зоны на воздействие ионизирующего излучения. В связи с этими особенностями может возникнуть необходимость в корректировке плана лечения на этапах лучевой терапии. Однако стандартные подходы лечения не подразумевают модификацию плана лучевой терапии [3].

Адаптивная стереотаксическая лучевая терапия (АСЛТ) делает возможным такую коррекцию [5, 6].

Глиомы относятся к числу наиболее широко васкуляризованных опухолей человека, поэтому они становятся мишенью для антиангиогенной терапии. Фактор роста эндотелия сосудов А (VEGFA) — один из членов семейства структурно близких между собой белков, являющихся лигандами для соответствующих тирозинкиназных рецепторов VEGF-R1 и -R2, связываясь с которыми он стимулирует образование новых кровеносных сосудов (неоангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка). Благодаря этим эффектам он участвует в регуляции нормальных и патологических ангиогенных процессов, является основным индуктором ангиогенеза. VEGFA оказывает миогенное и антиапоптотическое действие на эндотелиальные клетки, повышает проницаемость сосудов, способствует миграции клеток и т.д. Свои эффекты VEGFA реализует, связываясь со своими мембранными рецепторами 1 и 2 (VEGFR1 и VEGFR2) [7–9].

Существует теоретическое обоснование использования антиангиогенных препаратов в схемах противоопухолевой терапии злокачественных глиом. Ингибирование экспрессии VEGF посредством антител к нему в эксперименте приводило к существенному прямому подавлению роста глиальных клеток [8]. Антиангиогенная терапия позволяет восстанавливать нормальный кровоток, уменьшать гипоксию и таким образом делать клетки более чувствительными к химио- и лучевой терапии [7]. Одним из препаратов антиангиогенной терапии, используемым в схемах лечения глиом, является бевацизумаб, который может действовать также как и кортикостероид-сберегающий агент, уменьшая перитуморальный отек [10]. Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое при связывании с VEGFA предотвращает его взаимодействие с соответствующими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что в конечном ито-

ге приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухолей [11]. Известно, что дексаметазон, традиционно используемый в схемах лечения глиом для уменьшения отека тканей мозга при лучевом воздействии, может влиять на компоненты системы VEGF, в частности, блокировать рецепторы VEGF [12–14].

В связи с наличием у подавляющего большинства пациентов с глиомами головного мозга выраженного интерстициального отека и наличия остаточной опухоли, согласно литературным данным, в качестве альтернативного противоотечного и противоопухолевого препарата принято решение применять бевацизумаб в качестве первой линии терапии [15, 16]. Комбинация АСЛТ с бевацизумабом при лечении злокачественных глиом головного мозга помогает увеличить локальный контроль опухоли, уменьшить потребность в применении глюкокортикоидов, улучшить когнитивные функции, повысить эффективность и переносимость адъювантной лучевой терапии благодаря снижению нагрузки на здоровые ткани головного мозга, в том числе, важные регуляторные центры [5, 6]. В то же время ряд противоопухолевых эффектов комбинированной АСЛТ с бевацизумабом, в том числе частичный ответ и стабилизация злокачественного процесса, регистрируется и при применении комбинированной АСЛТ с дексаметазоном.

Исходя из изложенного выше, представляется актуальным изучение общих противоопухолевых механизмов влияния комбинированной АСЛТ на систему VEGF, а также особенностей, зависящих от применяемого препарата — дексаметазона или бевацизумаба, для оптимизации противоопухолевого лечения глиом головного мозга.

Цель — изучить особенности содержания компонентов системы VEGF в крови у мужчин со злокачественными глиомами головного мозга при разной эффективности комбинированной АСЛТ.

Материал и методы

В исследование включено 60 мужчин, средний возраст которых составил $62,5 \pm 0,8$ года, с впервые выявленной мультиформной глиобластомой (G4, IDH-1 дикий тип (-)), супратенториальной локализации. Операционное лечение в объеме циторедуктивного удаления проводилось в срок не более двух недель с момента лабораторно-инструментальной верификации. Начало АСЛТ варьировали в промежутке от 30 до 40 дней после проведенного хирургического лечения и осуществляли в режиме стандартного фракционирования на линейном ускорителе Novalis Tx фирмы Varian: РОД = 2 Гр, СОД = 60 Гр — 30 фракций, дозное покрытие мишени $D_{95} \% = 98 \%$, $V_{107} \% \leq 2 \%$, один раз в день, пять дней в неделю, курс лечения шесть недель. Фиксация головы обеспечивалась трехслойной стереотаксической маской. Топометрическая СРКТ головного мозга выполнялась с шагом 1 мм. Топометрическая МРТ с контрастным усилением с включением — режимов (T_1 контрастное усиление, T_1 без контраста и T_2 /FLAIR). Совмещение мультимодальных изображений производилось в системе планирования Eclipse, Varian. Объемы GTV определяли по данным визуализации T_1 контрастному усилению и T_2 /FLAIR с захватом постоперационной кисты. Для клинического объема мишени CTV отступ составлял 20 мм от GTV с границами по анатомическим барьерам головного мозга и исключением критических структур (согласно клиническим рекомендациям Минздрава России). Отступ для PTV от CTV составлял 1 мм в связи с использованием сверхжесткой фиксации трехслойной термопластической маской.

Топометрическую МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением проводили накануне 10-ой, 20-ой и 30-ой фракций лучевой терапии. Непосредственно на 10-ой и 20-ой фракции лучевой терапии приводили пересмотр плана лечения. На 30-ую фракцию проводили контрольную МРТ с целью определения динамики визуализируемых объемов лечения. На используе-

мую методику получен патент Российской Федерации № 2759405 от 12.11.2021 г.

В основной группе ($n = 30$) АСЛТ комбинировали с внутривенной инфузией бевацизумаба в разовой дозе 5 мг/кг один раз в две недели. Схема введения бевацизумаба на фоне АСЛТ: первое введение в день перед началом лечения, первая фракция лучевой терапии, второе введение перед одиннадцатой фракцией лучевой терапии (третья неделя лучевой терапии), третье введение на двадцать первую фракцию лучевой терапии (пятая неделя лучевой терапии). В группе сравнения ($n = 30$) АСЛТ проводили на фоне введения дексаметазона в дозе 4,0 мг два раза в день внутримышечно на протяжении 43–45 дней.

Все больные подписали информированное согласие на проведение лечения. Применение бевацизумаба и дексаметазона в схемах АСЛТ было одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии Минздрава России.

Для точной оценки эффективности терапии глиом в настоящее время используют критерии RANO (международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology) [17]. Согласно этим критериям, полный ответ включал регресс всех измеряемых и не измеряемых контрастируемых очагов, стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые очаги в $T_2/FLAIR$ режиме, неврологически — улучшение или стабилизацию. Такой ответ был получен у 13 % больных основной группы (АСЛТ с бевацизумабом). Частичный ответ — уменьшение суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов не менее чем на 50 %, прогрессия неизмеряемых очагов отсутствует, стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые очаги в $T_2/FLAIR$ режиме, неврологически — улучшение или стабилизация, — включал 54 % пациентов с бевацизумабом и 29 % с дексаметазоном. Стабилизация заболевания характеризуется отсутствием перечисленных выше изменений, она была отмечена у 58 % пациентов с дексаметазоном и у 33 % с бевацизумабом. Прогрессирование заболевания в виде уве-

личения более чем на 25 % суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов, значимого увеличения неконтрастируемых очагов в $T_2/FLAIR$ режиме, появление новых очагов, нарастание неврологической симптоматики было отмечено у 13 % больных только в группе с дексаметазоном (см. табл. 1 и 2). Эффект от лечения посредством критерия RANO оценивали через месяц после окончания комбинированной АСЛТ.

Таким образом, в основной группе положительный клинический эффект был получен в 67 % случаев, что в 2,3 раза выше показателя в группе сравнения (29 %). Проведенное исследование определило четкую направленность увеличения доли пациентов с положительным результатом (частичный или полный ответы) в группе с бевацизумабом, по сравнению с группой пациентов, получавших дексаметазон. В то же время у части пациентов, получающих комбинированную АСЛТ с бевацизумабом, отмечались такие же эффекты, как и у пациентов, получающих комбинированную АСЛТ с дексаметазоном, в виде стабилизации процесса и частичного ответа на терапию.

Перед началом комбинированной АСЛТ и на следующий день после тридцатой фракции АСЛТ и прекращения введения препаратов у всех пациентов производили забор венозной крови. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли содержание VEGFA (Bender Med System, Австрия) и его растворимых рецепторов 1 и 2 (sVEGFR1 и sVEGFR2) (R&D System, США).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 12,0 (StatSoft Inc., США). Предварительно ряды были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка (для малых выборок). Поскольку часть рядов соответствовала нормальному распределению, а часть — нет, для сравнения применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. Результаты представлены в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q2]$). Значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Особенности динамики содержания VEGFA и его растворимых рецепторов 1 и 2 (нг/мл) в крови мужчин с глиомами головного мозга на фоне комбинированной АСЛТ с бевацизумабом

Dynamics of blood levels of VEGFA and its soluble receptors 1 and 2 (ng/ml) in men with brain gliomas receiving combination ASRT with bevacizumab

Показатели		VEGFA	sVEGFR1	sVEGFR2
Стабилизация n = 10	До лечения	0,32 [0,25; 0,38]	0,22 [0,13; 0,31]	12,05 [11,06; 12,12]
	После лечения	3,10* [2,64; 3,12]	0,19 [0,09; 0,35]	12,48 [10,68; 15,05]
Частичный ответ n = 16	До лечения	0,24* [0,17; 0,25]	0,05* [0,04; 0,09]	13,73 [11,37; 14,12]
	После лечения	3,60*+ [3,45; 3,67]	0,07* [0,06; 0,12]	12,28 [11,94; 15,43]
Полный ответ n = 4	До лечения	0,23* [0,22; 0,25]	0,11 ^Δ [0,11; 0,13]	10,87 ^Δ [8,25; 12,47]
	После лечения	3,39*+ [3,39; 3,48]	0,15* ^Δ [0,14; 0,16]	9,30 [7,45; 12,62]

Примечание: Статистически значимые отличия от:

* — уровня до лечения в пределах одной группы,

+ — от уровня соответствующего показателя в группе пациентов со стабилизацией процесса,

Δ — от уровня соответствующего показателя в группе с частичным ответом

Результаты

Необходимо отметить, что у всех пациентов со злокачественными глиомами, входящих в исследование, уровень VEGFA в крови превышал референсные значения (0–0,043 нг/мл) как до, так и после комбинированного лечения, тогда как содержание sVEGFR, за некоторым исключением, практически не выходило за пределы референсного диапазона, который составлял для sVEGFR1 — 0–0,42 нг/мл, для sVEGFR2 — 6,42–14,50 нг/мл.

Установлено, что до лечения у пациентов основной группы с частичным и полным ответами на терапию содержание VEGFA в крови было в среднем в 1,4 раза ($p < 0,009$) ниже, чем при стабилизации процесса (см. табл. 1). Уровень sVEGFR1 был самым низким в группе с частичным ответом — в 4,4 раза ($p = 0,0001$) ниже по сравнению со стабилизацией процесса и в 2,2 раза ($p = 0,0107$) ниже по сравнению с полным ответом. Сывороточная концентрация sVEGFR2 у

пациентов со стабилизацией процесса и частичным ответом была одинаковой, тогда как у пациентов с полным ответом в 1,3 раза ($p = 0,0143$) ниже, чем у пациентов с частичным ответом на комбинированное лечение (см. табл. 1).

После комбинированной АСЛТ с бевацизумабом у пациентов с полным и частичным ответами содержание VEGFA в сыворотке крови возрастало в среднем в 14,8 раза ($p < 0,01$), при стабилизации процесса — в 9,7 раза ($p = 0,0002$), в то же время содержание sVEGFR1 и sVEGFR2 в крови у всех пациентов (стабилизация, частичный ответ или полный ответ) статистически значимо не изменялось (см. табл. 1). Надо отметить, что у части мужчин со стабилизацией процесса и частичным ответом на АСЛТ с бевацизумабом уровень sVEGFR2 после лечения превышал верхнюю границу референсного диапазона, содержание другого рецептора соответствовало референсным значениям.

Таблица 2

Особенности динамики содержания VEGFA и его растворимых рецепторов 1 и 2 (нг/мл) в крови у мужчин с глиомами головного мозга на фоне комбинированной АСЛТ с дексаметазоном

Dynamics of blood levels of VEGFA and its soluble receptors 1 and 2 (ng/ml) in men with brain gliomas receiving combination ASRT with dexamethasone

Показатели		VEGFA	sVEGFR1	sVEGFR2
Прогрессия <i>n</i> = 4	До лечения	0,26 [0,22; 0,27]	0,06 [0,04; 0,07]	7,68 [5,36; 10,25]
	После лечения	0,27 [0,16; 0,30]	0,14* [0,12; 0,15]	5,28 [3,47; 8,12]
Стабилизация <i>n</i> = 17	До лечения	0,18+ [0,15; 0,22]	0,13+ [0,11; 0,14]	7,86 [7,07; 8,58]
	После лечения	0,54* [0,23; 0,85]	0,09* [0,05; 0,10]	8,18 [6,32; 12,64]
Частичный ответ <i>n</i> = 9	До лечения	0,17+ [0,14; 0,23]	0,24+, Δ [0,22; 0,25]	14,23+, Δ [11,05; 17,00]
	После лечения	0,11 [0,08; 0,60]	0,11* [0,10; 0,12]	15,96+, Δ [10,85; 20,05]

Примечание: Статистически значимые отличия от: * — уровня до лечения в пределах одной группы, + — от уровня соответствующего показателя в группе пациентов с прогрессированием процесса, Δ — от уровня соответствующего показателя в группе со стабилизацией процесса

Коэффициент VEGFA/sVEGFR2 при стабилизации, частичном и полном ответах до терапии составлял 0,027, 0,017 и 0,021 отн. ед. соответственно. После терапии значение коэффициента увеличивалось: при стабилизации процесса — в 9,3 раза (0,25 отн. ед.), при частичном и полном ответе — в 17,0 и 17,6 раза (0,29 и 0,37 отн. ед. соответственно). Значение коэффициента sVEGFR2/sVEGFR1 было самым высоким при частичном ответе (175 отн. ед.), при стабилизации и полном ответе на терапию бевацизумабом коэффициент был в три раза ниже.

Исходное содержание VEGFA в крови у пациентов до лечения из группы сравнения со стабилизацией процесса и частичным ответом на терапию было в среднем в 1,5 раза ($p < 0,01$) меньше, чем при прогрессировании заболевания (см. табл. 2). Содержание sVEGFR1 было минимальным в группе пациентов с прогрессированием заболевания — в 2,2 раза ($p = 0,0027$) меньше, чем при стабилизации процесса и в 4,0 раза ($p = 0,0069$) мень-

ше, чем при частичном ответе. Уровни обоих рецепторов в крови у пациентов с частичным ответом до лечения были в 1,8 раза ($p < 0,01$) больше, чем у пациентов со стабилизацией процесса (см. табл. 2).

После комбинированной АСЛТ с дексаметазоном при стабилизации процесса или частичном ответе уменьшалось содержание sVEGFR1 соответственно в 1,4 раза ($p = 0,000029$) и в 2,2 раза ($p = 0,000412$), что сочеталось с трехкратным увеличением VEGFA в сыворотке крови только в случае стабилизации злокачественного роста (см. табл. 2). Уровень sVEGFR2 не изменялся в обоих случаях. При прогрессировании опухолевого процесса концентрация VEGFA в крови не изменялась, а экспрессия рецептора sVEGFR1 на фоне лечения возрастала в 2,3 раза ($p = 0,0304$). При сравнении показателей с референсными значениями установлено, что у части мужчин с прогрессированием заболевания сывороточный уровень sVEGFR2 как до, так и после лечения не достигал ниж-

ней границы референсной нормы, тогда как у мужчин с частичным ответом на лечение — превышал верхнюю границу референса. Другие показатели находились в пределах референсного диапазона (см. табл. 2). Значения коэффициента $sVEGFR2/sVEGFR1$ были самые высокие в группе с частичным ответом (145 отн. ед.), у остальных пациентов эти показатели снижались: при стабилизации процесса — в 2,8 раза, при прогрессировании заболевания — в 3,8 раза.

Обсуждение

Как видно из представленных выше данных, до лечения в крови у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга и с худшим вариантом ответа на проводимую АСЛТ: при комбинации с дексаметазоном — прогрессировании заболевания, при комбинации с бевацизумабом — стабилизации процесса, содержалось больше VEGFA, чем у пациентов других групп. На наш взгляд, больший уровень лиганда в крови мог быть обусловлен меньшей функциональной активностью эффекторных рецепторов, с которыми он мог бы связаться и обеспечить свои эффекты, и, напротив, меньший уровень лиганда — большей функциональной активностью рецепторов. По крайней мере, такое предположение является наиболее патогенетически обоснованным при применении бевацизумаба.

Действительно, у мужчин с полным ответом на комбинированную терапию с включением бевацизумаба оба эффекторных рецептора: VEGFR1 и VEGFR2, по всей видимости, изначально находились в активном состоянии, а значит легко могли связываться с лигандом. На это указывали исходно меньшие уровни VEGFA и растворимых форм этих рецепторов, а также значительно возросший уровень VEGFA и некоторое накопление $sVEGFR1$ в крови после лечения. Известно, что бевацизумаб является моноклональным антителом, которое блокирует VEGFA, не давая ему связаться с соответствующими эффекторными рецепторами. Как результат,

эффект от терапии, направленной на блокировку VEGFA, был максимальным.

У пациентов с частичным ответом только рецепторы VEGFR1 были в активном состоянии и могли связываться с VEGFA, тогда как рецепторы VEGFR2 были инертны. Об этом свидетельствовали низкие уровни VEGFA и $sVEGFR1$ в крови, как и у мужчин с полным ответом на проводимую терапию, но, в отличие от них, более высокий уровень $sVEGFR2$ и отсутствие динамики рецепторов на фоне лечения. Известно, что из двух рецепторов «рабочим» является VEGFR2, связывание с которым обеспечивает основные эффекты VEGFA: пролиферацию, ангиогенез и увеличение сосудистой проницаемости [19]. Поэтому эффект от антиангиогенной терапии с помощью бевацизумаба был частичным.

И, наконец, в группе пациентов, у которых на фоне применения бевацизумаба происходила лишь стабилизация процесса, исходно больший уровень VEGFA сочетался с максимально большими уровнями всех растворимых рецепторов, причем после проведения лечения содержание VEGFA в крови увеличивалось в меньшей степени, чем в других группах, тогда как уровни $sVEGFR1$ и $sVEGFR2$ на фоне лечения не изменялись.

Как уже было отмечено, максимально высокий исходный уровень VEGFA регистрировался у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга при наихудшем ответе на комбинированную терапию. При этом у пациентов, получавших дексаметазон, фоновый уровень $sVEGFR1$ был минимальным, а у пациентов, получавших бевацизумаб, максимальный. При лучшем ответе на комбинированную АСЛТ: при применении дексаметазона — частичном ответе, при применении бевацизумаба — полном ответе на лечение, исходный уровень VEGFA, напротив, был минимальным. Меньший уровень VEGFA при лечении дексаметазоном сочетался с высоким уровнем $sVEGFR1$, при лечении бевацизумабом — с низким уровнем $sVEGFR1$. Следовательно, вне зависимости от механизмов, поддерживающих определенную концентрацию лиганда в крови при

проведении комбинированной АСЛТ, его бо́льший уровень являлся предпосылкой наихудшего ответа, а меньший уровень — предпосылкой наилучшего ответа на проводимое лечение.

Худший эффект у пациентов с дексаметазоном в виде прогрессирования заболевания, и лучший эффект у пациентов с бевацизумабом в виде полного ответа, скорее всего, были обусловлены тем, что дексаметазон в сочетании с лучевой терапией не уменьшает жизнеспособность опухолевых клеток, тогда как бевацизумаб уменьшает. Такой факт был установлен в эксперименте. У мышей с глиомами предварительная обработка дексаметазоном снижала пролиферацию опухолевых клеток, но не влияла на их жизнеспособность, в результате, при сочетании с лучевой терапией выживаемость мышей уменьшалась. Антитела против VEGFA, как и дексаметазон, снижали пролиферацию опухолей, но, в отличие от него, увеличивали гибель опухолевых клеток, в результате при сочетании с лучевой терапией выживаемость мышей не изменялась. Тем не менее, вызванные дексаметазоном антипролиферативные эффекты могут обеспечивать защиту от генотоксического стресса, вызванного лучевой терапией и химиотерапией. Это исследование подчеркивает важность выявления альтернативных агентов, таких как антагонисты VEGF, для лечения отеков у пациентов с глиомами головного мозга [20]. В основе неэффективной терапии с использованием дексаметазона могла лежать и его способность поддерживать энергетический метаболизм глиом, что обеспечивало возможность их повторного роста [21].

Заключение

Таким образом, у мужчин со злокачественными глиомами головного мозга уровни компонентов системы VEGF в крови до лечения были специфичны для пациентов с тем или иным ответом на комбинированную АСЛТ с бевацизумабом или дексаметазоном, что делает возможным прогнозирование эф-

фективности такой терапии еще до начала ее проведения. Особенно очевидна такая связь при проведении комбинированной АСЛТ с бевацизумабом.

Список литературы / References

1. Bauchet L, Ostrom QT. Epidemiology and Molecular Epidemiology. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(1):1-16. DOI: 10.1016/j.nec.2018.08.010. PMID: 30470396.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. М., 2020. 239 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Condition of the oncology aid to the population of Russia in 2019. Moscow. 2020. 231 p. (In Russian)].
3. Stabellini N, Krebs H, Patil NJ, et al. Sex Differences in Time to Treat and Outcomes for Gliomas. *Front Oncol*. 2021;11:630597. DOI: 10.3389/fonc.2021.630597. PMID: 33680971.
4. Кобяков ГЛ, Бекашев АХ, Голанов АВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2018;8:83-99. [Kobyakov GL, Bekyashev AH, Golanov AV, et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. Malignant tumors: Practical recommendation RUSSCO #3s2. 2018;8:83-99 (In Russian)].
5. Власов СГ, Енгибарян МА, Сакун ПГ и др. Клинический случай: возможности адаптивной стереотаксической лучевой терапии в лечении злокачественных глиом головного мозга на фоне модификации антиангиогенным препаратом бевацизумаб. Современные проблемы науки и образования. 2022;(4). [Vlasov SG, Engibaryan MA, Sakun PG, et al. Clinical case: potential of adaptive stereotactic radiation therapy in treatment for malignant brain gliomas modified by anti-angiogenic agent. Modern Problems of Science and Education. 2022;(4). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31883>. (In Russian)].
6. Vlasov SG, Yengibaryan MA, Shikhlyarova AI, et al. Development of adaptive stereotactic radiotherapy method in treatment of primary malignant glial tumors in the brain. *Cardiometry*. 2022;22:69-76. DOI: 10.18137/cardiometry.2022.22.697
7. Geindreau M, Ghiringhelli F, Bruchard M. Vascular Endothelial Growth Factor, a Key Modulator of the Anti-Tumor Immune Response. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4871. DOI: 10.3390/ijms22094871. PMID: 34064508.
8. Франциянц ЕМ, Росторгуев ЭЕ, Шейко ЕА. Некоторые аспекты ангиогенеза опухолей голов-

- ного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(2):50-8 [Franciyan EM, Rostorguev EE, Sheiko EA. Certain aspects of brain tumor angiogenesis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(2):50-8. DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.7 (In Russian)].
9. Франциянц ЕМ, Бандовкина ВА, Каплиева ИВ и др. Факторы роста эндотелия сосудов и рецепторов в динамике развития перевиваемой меланомы B16/F10. *Российский онкологический журнал*. 2015;20(2):32-7. [Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, et al. Growth factors vascular of endothelial and receptors in the dynamic of transplantable melanoma B16/F10 development. *Russian Journal of Oncology*. 2015;20(2):32-7. (In Russian)].
 10. Diaz RJ, Ali S, Qadir MG, et al. The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol*. 2017;133:455-67. DOI:10.1007/s11060-017-2477-x. PMID: 28527008
 11. Detti B, Scoccianti S, Teriaca MA, et al. Bevacizumab in recurrent high-grade glioma: a single institution retrospective analysis on 92 patients. *Radiol Med*. 2021;126(9):1249-54. DOI: 10.1007/s11547-021-01381-5. PMID: 34081269.
 12. Kim SH, Pei QM, Jiang P, et al. Effects of dexamethasone on VEGF-induced MUC5AC expression in human primary bronchial epithelial cells: Implications for asthma. *Exp Cell Res*. 2020;389(2):111897. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.111897.
 13. Alawadhi M, Kilarkaje N, Mouihate A, et al. Role of progesterone on dexamethasone-induced alterations in placental vascularization and progesterone receptors in rats. *Biol Reprod*. 2022 Nov 2: ioac192. DOI: 10.1093/biolre/ioac192.
 14. Edlmann E, Giorgi-Coll S, Thelin EP, et al. Dexamethasone reduces vascular endothelial growth factor in comparison to placebo in post-operative chronic subdural hematoma samples: A target for future drug therapy? *Front Neurol*. 2022; 13: 952308. DOI: 10.3389/fneur.2022.952308.
 15. Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, et al. Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):361-9. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7562.
 16. Kenneth L. Pitter, corresponding author, Corticosteroids compromise survival in glioblastoma, *Brain*. 2016; 139(5): 1458-71, DOI: 10.1093/brain/aww046.
 17. Nowosielski M, Wen PY. Imaging Criteria in Neuro-oncology. *Semin Neurol*. 2018;38(1): 24-31. DOI: 10.1055/s-0038-1627468. PMID: 29548049.
 18. Бывальцев ВА, Степанов ИА, Белых ЕГ и др. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2017;63(1):19-27. [Byvaltsev VA, Stepanov IA, Belykh EG, et al. Molecular aspects of angiogenesis in brain glioblastomas. *Problems in Oncology*. 2017;63(1):19-27. (In Russian)].
 19. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(6):385-403. DOI: 10.1038/nrd.2015.17.
 20. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1458-71. DOI: 10.1093/brain/aww046.
 21. Bielecka-Wajdman AM, Ludyga T, Smyk D, et al. Glucose Influences the Response of Glioblastoma Cells to Temozolomide and Dexamethasone. *Cancer Control*. 2022;29:10732748221075468. DOI: 10.1177/10732748221075468.
- Вклад авторов**
Каплиева И.В.: научное руководство исследованием, коррекция содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи.
Е.А. Шейко: анализ и интерпретация результатов работы, написание текста.
С.Г. Власов: сбор клинического материала, осуществление комплексной лучевой терапии.
П.Г. Сакун: разработка концепции и дизайна исследования, коррекция содержания статьи.
Е.М. Франциянц: разработка концепции и дизайна исследования, коррекция содержания статьи.
М.А. Енгибарян, Ю.А. Погорелова, Л.К. Трепитаки: сбор, анализ и интерпретация результатов работы.
- Authors' contributions**
I.V. Kaplieva: scientific management of the research, correction of the content of the article, approval of the final version of the article for publication.
E.A. Sheiko: analysis and interpretation of the results of the work, writing the text.
S.G. Vlasov: collection of clinical material, the implementation of complex radiation therapy.
P.G. Sakun: study concept and design, manuscript correction.
study concept and design, manuscript correction.
E.M. Frantsiyants: development of the concept and design of the study, correction of the content of the article.
M.A. Yengibaryan, Yu.A. Pogorelova, L.K. Trepitaki: collection, analysis and interpretation of the results of the work.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Шейко Елена Александровна — к.б.н., м.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии Минздрава России, Author ID: 479978, SPIN-код: 7293-3480, esheiko@inbox.ru.

Сведения об остальных авторах статьи

Каплиева Ирина Викторовна — д.м.н., заведующий лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии Минздрава России, Author ID: 734116, SPIN-код: 5047-1541, kaplirina@yandex.ru.

Власов Станислав Григорьевич — аспирант НМИЦ онкологии Минздрава России, Author ID: 1087319, SPIN-код: 3001-7426, stasikvlasov1994rgmu@gmail.com.

Сакун Павел Григорьевич — к.м.н., заведующий отделения радиотерапии НМИЦ онкологии Минздрава России, SPIN-код: 3790-9852, Author ID: 734600, pavelsg78@gmail.com.

Франциянц Елена Михайловна — д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке НМИЦ онкологии Минздрава России, Author ID: 462868, SPIN-код: 9427-9928, super.gormon@yandex.ru.

Енгибарян Марина Александровна — д.м.н., заведующий отделением опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии Минздрава России, Author ID: 318503, SPIN: 1764-0276, rnioi@list.ru.

Погорелова Юлия Александровна — к.б.н., с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии Минздрава России, Author ID: 558241, SPIN: 2168-8737, flora-73@yandex.ru

Трепитаки Лидия Константиновна — к.б.н., м.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии Минздрава России, Author ID: 734359, SPIN-код: 2052-1248, legolab69@yandex.ru.

Characteristics of Blood Levels of Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGFA) and Its Receptors in Men with Malignant Brain Gliomas with Different Responses to Combination Therapy

I.V. Kaplieva, E.A. Sheiko, S.G. Vlasov, P.G. Sakun, E.M. Frantsiyants, M.A. Engibaryan, Y.A. Pogorelova, L.K. Trepitaki

National Medical Research Centre for Oncology;
63, 14 liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; esheiko@inbox.ru

Abstract

Relevance: Glial tumors (GTs) amount for about 60 % of all primary CNS tumors. GTs highly express VEGF. Standard approaches to GT treatment do not involve modification of the radiation therapy plan. Adaptive stereotactic radiotherapy (ASRT) allows such correction. The combination of ASRT with bevacizumab (B) or dexamethasone (D) improves the outcomes of patients with GTs, but the effectiveness of therapy varies from patient to patient. B and D are known to have different effects on malignant glioma cells and components of the VEGF system.

Purpose: To reveal specific levels of the VEGF system components in the blood of men with cerebral GTs with different effectiveness of combination ASRT.

Material and methods. One month after radical surgery, men with GTs received ASRT with standard fractionation on the Novalis Tx linear accelerator (Varian): single fraction dose = 2 Gy, total dose = 60 Gy, 30 fractions, using a three-layer stereotaxic mask. ASRT was combined with B (i/v, 5 mg/kg, once every 2 weeks), $n = 30$, and with D (i/m, 4 mg, twice a day during 45 days), $n = 30$. Blood levels of VEGFA, sVEGFR1 and sVEGFR2 were measured by IFA before and after ASRT.

Results: Before treatment (ASRT+D), levels of VEGFA were 1.5 times ($p < 0.01$) higher, and sVEGFR1 was 3.1 times lower in patients with future progression, compared with patients with other responses to treatment; in partial response, sVEGFR was 1.8 times ($p < 0.01$) higher than in stabilization. After treatment (ASRT+D), sVEGFR1 levels reduced by 1.4 times ($p < 0.001$) in stabilization and by 2.2 times in partial response, together with VEGFA increase by 3.0 times in stabilization only; in progression, sVEGFR1 increased by 2.3 times. Before treatment (ASRT+B), levels of VEGFA in patients with partial and complete responses were on average 1.4 times ($p < 0.01$) lower than in stabilization; sVEGFR1 in partial response was 4.4 times lower than in stabilization and 2.2 times lower than in complete response; sVEGFR2 in complete response was 1.3 times ($p < 0.02$) lower than in partial response. After treatment (ASRT+B), VEGFA levels elevated: in complete and partial responses on average by 14.8 times, in stabilization by 9.7 times.

Conclusions: In men with cerebral GTs, blood levels of the VEGF system components before treatment differed in patients with different future responses to combination ASRT with B or D, which allows prediction of the effectiveness of such therapy even before it is started. This connection is especially obvious for combination ASRT with B.

Key words: gliomas, brain, radiation therapy, bevacizumab, dexamethasone, VEGF, blood, men

For citation: Kaplieva IV, Sheiko EA, Vlasov SG, Sakun PG, Frantsiyants EM, Engibaryan MA, Pogorelova YA, Trepitaki LK. Characteristics of Blood Levels of Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGFA) and Its Receptors in Men with Malignant Brain Gliomas with Different Responses to Combination Therapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(1):60-70. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-60-70

Information about the authors:

Kaplieva I.V. <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Sheiko E.A. <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

Vlasov S.G. <https://orcid.org/0000-0002-4680-8991>

Sakun P.G. <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>

Frantsiyants E.M. <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Engibaryan M.A. <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>

Pogorelova Yu.A. <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Trepitaki L.K. <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>