

STRESZCZENIE:

Tytuł: Ocena przydatności pomiaru stężenia VEGF we krwi obwodowej jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego w leczeniu chorych na raka odbytnicy.

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, stężenie VEGF, stopień regresji guza, radioterapia przedoperacyjna, radiochemioterapia przedoperacyjna.

Cel: Zbadanie czy stężenie VEGF we krwi obwodowej chorych koreluje z odpowiedzią guza odbytnicy na leczenie przedoperacyjne. Planowana jest także analiza wpływu stężenia VEGF na czas przeżycia wolnego od wznowy i przeżycia całkowitego.

Materiał i Metoda: Grupa badana składała się ze 101 chorych na raka gruczołowego odbytnicy poddanych radioterapii lub radiochemioterapii przed leczeniem operacyjnym. Średnia wieku wynosiła 65 lat (+/-9.8 lat). Średni czas obserwacji wynosił 2,2 +/- 1,4 r. z medianą 1,8 r. Kliniczne zaawansowanie wynosiło T2N0 u 11%, T2N1-2 u 5%, T3N0 u 41%, T2N1 u 15% i T3N2 u 26%, T4N0-2 u 5% chorych. Samodzielną radioterapię zastosowano u 63,3% chorych, radiochemioterapię u 36,7%. U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia została pobrana krew i zamrożona do czasu wykonania pomiaru stężenia VEGF. Pomiar został wykonany w surowicy krwi z użyciem metody immunoenzymatycznej ELISA za pomocą zestawu Ray Biotech ELH-VEGF-001 z wykorzystaniem mikropłytek Wallac 1420 Victor. Próbkę krwi pobrano również od 24 zdrowych ochotników. Ocenę regresji guza w materiale pooperacyjnym prowadzono zgodnie z kryteriami PTP. Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o analizę regresji metodą Cox'a, analizę przeżyć metodą Kaplana-Meiera i testu F-Cox'a, współczynnik korelacji Spearmanna oraz test U Manna-Whitney'a przy użyciu programu Statistica.

Wyniki: Średnie stężenie VEGF we krwi obwodowej chorych na raka odbytnicy był statystycznie znamienne wyższy od stężenia we krwi osób zdrowych (332 pg/ml +/- 275 pg/ml vs 143 pg/ml +/- 135 pg/ml, p=0,01). Wśród chorych ze stężeniem VEGF < 200 pg/ml

odsetek znaczących regresji guza w badaniu pooperacyjnym był wyższy od niż u chorych ze stężeniem VEGF > 200 pg/ml (36% vs 18%, $p=0,04$). Wśród chorych ze stężeniem VEGF > 200 pg/ml odsetek znaczących regresji był znamienne wyższy wśród chorych poddanych radiochemioterapii niż samodzielnej radioterapii (30% vs 10%, $p=0,05$). Wśród chorych ze stężeniem VEGF < 200 pg/ml różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej (43% vs 32%, $p=0,5$). W analizie wieloczynnikowej metodą Cox'a wykazano znamienne statystycznie zależność czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS) od liczby białych krwinek ($p=0,04$), stężenia VEGF $\leq$ 200 pg/ml we krwi obwodowej ($p=0,05$) oraz stopnia regresji guza (TRG) ($p=0,03$). W analizie Kaplana-Meiera 4-letnie przeżycia wolne od nawrotu choroby (DFS) wśród chorych z VEGF < 200 pg/ml wynosiły 73% w porównaniu do 54% wśród chorych z VEGF > 200 pg/ml. Nie wykazano zależności między stężeniem VEGF we krwi obwodowej i przeżyciem wolnym od wznowy miejscowej, przeżyciem wolnym od rozsiewu odległego lub przeżyciem całkowitym.

Wnioski: Stężenie VEGF we krwi obwodowej koreluje ze stopniem regresji guza uzyskanej po leczeniu przedoperacyjnym. Oznaczenia VEGF we krwi obwodowej mogą więc być potencjalnie wykorzystane do indywidualizacji leczenia przedoperacyjnego: u chorych ze stężeniem VEGF < 200 pg/ml wystarczającym leczeniem przedoperacyjnym może być samodzielna radioterapia, natomiast w przypadku chorych ze stężeniem VEGF > 200 pg/ml zasadne wydaje się stosowanie radiochemioterapii. Znaczenie prognostyczne stężenia VEGF we krwi obwodowej wydaje się być ograniczone.