

Увеличение продукции фактора роста эндотелия сосудов и дистресс у больных раком яичников: есть ли связь? Пилотное исследование

Г.П. Генс¹, И.Н. Олейникова¹, А.С. Казанова², Л.И. Коробкова¹, И.И. Селезнева³, В.В. Киркин^{1, 3}

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; Россия, 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а;

³НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»»; Россия, 129128, Москва, ул. Будайская, 2

Контакты: Ирина Николаевна Олейникова i.n.oleynikova@yandex.ru

В данном пилотном исследовании изучалась связь между процессами неоангиогенеза и психологическим состоянием у больных раком яичников. Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) между уровнем фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови больных раком яичников и уровнем депрессии составил 0,42 (95 % доверительный интервал 0,01–0,72; $p < 0,05$), что свидетельствует о прямой статистически значимой связи между этими параметрами.

Ключевые слова: рак яичников, фактор роста эндотелия сосудов, дистресс, депрессия, тревога, неоангиогенез

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-79-83

Elevation of vascular endothelial growth factor and distress in ovarian cancer patients: are they correlated? The pilot trial

G.P. Guens¹, I.N. Oleynikova¹, A.S. Kazanova², L.I. Korobkova¹, I.I. Selezneva³, V.V. Kirkin^{1, 3}

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia;

²I.I. Mechnikov Scientific-Research Institute of Vaccines and Serums; 5a Malyy Kazenny Per., Moscow, 105064, Russia;

³N.A. Semashko Central Clinical Hospital No 2, JSC "Russian Railways"; 2 Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

In this pilot trial we analyzed the correlation between neoangiogenesis and psychological status in ovarian cancer patients. We found the correlation between depression levels and serum vascular endothelial growth factor levels in ovarian cancer patients – coefficient of rank correlation (ρ) was 0.42 (95 % confidence interval 0.01–0.72; $p < 0,05$), that suggests the relationship between this parameters.

Key words: ovarian cancer, vascular endothelial growth factor, distress, depression, anxiety, neoangiogenesis

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает 1-е место по смертности среди онкогинекологических заболеваний. Среди женщин с впервые установленным диагнозом РЯ 76 % имеют III–IV стадию, что, безусловно, отражается на прогнозе заболевания [1].

Сам факт постановки диагноза онкологического заболевания и процесс его лечения травмируют психику пациенток и являются причиной дистресса различной степени выраженности. Дистресс — это мультифакториальное неприятное эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справляться с болезнью, ее симптомами и переносить лечение [2]. В настоящее время диагностика дистресса у онкологических больных является частью международного стандарта онкологической помощи [3]. Скрининг на наличие дистресса у онкологических пациентов на этапе госпитализации

внедрен в рутинную клиническую практику в США, Канаде, Австралии и ряде европейских стран. По данным исследования, проведенного J. Zabora и соавт. в 2001 г. ($n = 4496$), 35,1 % онкологических больных испытывают дистресс значительной степени выраженности [4].

Хронический дистресс приводит к активации симпатической нервной системы. В результате в сыворотке крови и в опухолевой ткани повышается уровень катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина), которые связываются с адренорецепторами. На поверхности опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения обнаружены α - и β -адренорецепторы. Хроническая адренергическая стимуляция активизирует рост опухоли, инвазию и миграцию опухолевых клеток, усиливает неоангиогенез [5].

Ключевую роль в процессе неоангиогенеза играет фактор роста эндотелия сосудов семейства А (vas-

cular endothelial growth factor A, VEGF-A). VEGF-A стимулирует инвазию и миграцию клеток эндотелия сосудов [6]. В 2013 г. в метаанализе 16 исследований L. Yu и соавт. показали, что повышенный уровень VEGF-A в сыворотке крови и в опухолевой ткани у больных РЯ является независимым фактором, связанным с меньшей общей и безрецидивной выживаемостью [7].

Цель исследования – провести анализ корреляции между повышением уровня VEGF-A в сыворотке крови и дистрессом у больных, страдающих РЯ.

Материалы и методы

В исследование были включены 33 женщины. Основную группу ($n = 21$) составили пациентки с гистологически верифицированным РЯ. Возраст больных находился в пределах 39–74 лет, медиана – $55 \pm 5,3$ года. Хирургическое лечение было в анамнезе у 20 (95,2 %) пациенток, химиотерапия – у 19 (90,5 %), антиангиогенную терапию (бевацизумаб) получали 2 (9,6 %) больные. Распределение пациенток по стадиям по классификации Международной федерации гинекологов и акушеров (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO; 7-е издание, 2010 г.) отражено в табл. 1.

В контрольную группу были включены 12 женщин без онкологических заболеваний в возрасте 24–63 лет, медиана возраста – $26,5 \pm 14,9$ года.

Определение VEGF-A в сыворотке крови пациенток опытной и контрольной групп проводили методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментной тест-системы «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) согласно методическим рекомендациям производителя. Результаты выражали в пг/мл. Чувствительность для данной тест-системы составила 10 пг/мл. Нормальными считались значения 10–246 пг/мл.

Все пациентки, включенные в основную группу, в день забора венозной крови заполняли бланки Скринингового опросника дистресса (Screening Tools for Measurement Distress [8]) и Госпитальной шкалы тре-

воги и депрессии (ГШТД) (Hospital Anxiety and Depression Scale, A.S. Zigmond и R.P. Snaith, 1983 г.).

Скрининговый опросник дистресса был валидирован на различных группах онкологических пациентов [9, 10]. Данный опросник состоит из 2 частей. Первая часть – «Термометр дистресса», на котором пациенты отмечают уровень дистресса за прошедшую неделю по шкале от 0 до 10, где 0 – отсутствие дистресса, а 10 – экстремальный дистресс. «Термометр» показывает степень выраженности дистресса (клинически доказано, что при отметке менее 4 присутствует легкая степень дистресса, при отметке более 4 – дистресс средней степени тяжести или тяжелый дистресс). Вторая часть опросника – список из 39 вопросов, которые касаются социальной, психической, духовной сферы и физического состояния пациента и позволяют выявить причины дистресса.

ГШТД широко используется для выявления эмоционального дистресса у онкологических больных. Шкала состоит из 14 вопросов и делится на 2 субшкалы: «Тревога» – 7 вопросов и «Депрессия» – 7 вопросов.

Для сравнения концентраций VEGF-A в сыворотке крови опытной и контрольной групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Полученные данные обрабатывали с использованием статистического пакета MedCalc. Статистически значимыми считали показатели при $p \leq 0,05$.

Исследование было поддержано Независимой лабораторией ИНВИТРО.

Результаты

Концентрация VEGF-A в сыворотке крови пациенток основной группы колебалась от 10 до 3400 пг/мл. Повышение уровня сывороточного VEGF-A выше нормальных значений (10–246 пг/мл) наблюдалось у 12 (57,14 %) больных.

Концентрация VEGF-A в сыворотке крови женщин контрольной группы колебалась от 100 до 560 пг/мл. Повышение уровня сывороточного VEGF-A выше нормальных значений наблюдалось у 5 (41,67 %) женщин, 4 из них были репродуктивного возраста и находились в фолликулярной фазе менструального цикла.

Таблица 1. Распределение пациенток по стадиям опухолевого процесса

Стадия опухолевого процесса	Число пациенток, n (%)
IB	2 (9,5)
IC	1 (4,8)
IIA	1 (4,8)
IIIB	9 (42,9)
IIIC	5 (23,8)
IV	3 (14,2)

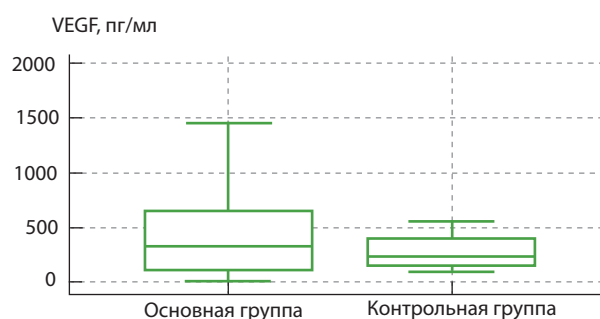


Рис. 1. Уровни VEGF-A в основной и контрольной группах

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа связи концентрации VEGF-A в сыворотке крови больных РЯ с показателями по Скрининговому опроснику дистресса и ГШТД

Показатель	Среднее значение	Коэффициент корреляции Спирмена	95 % доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
Уровень по «Термометру дистресса»	4,45 ± 2,89	0,11	–0,34–0,52	0,64
Сумма баллов по ГШТД	15,95 ± 8,32	0,18	–0,27–0,57	0,43
Уровень тревоги по ГШТД	9,38 ± 4,78	0,07	–0,37–0,48	0,77
Уровень депрессии по ГШТД	7,38 ± 4,58	0,42	0,01–0,72	< 0,05

Концентрация VEGF-A в сыворотке крови в основной группе была выше, чем в контрольной, однако различия были статистически незначимы ($p = 0,51$) (рис. 1). После исключения женщин в фолликулярной фазе менструального цикла из анализа результатов контрольной группы и женщин, получающих антиангиогенную терапию, из анализа результатов основной группы различия в концентрациях VEGF-A между группами стали статистически значимыми ($p = 0,03$).

Результаты, полученные при корреляционном анализе концентрации VEGF-A в сыворотке крови больных РЯ с показателями по Скрининговому опроснику дистресса и ГШТД, представлены в табл. 2. Как видно из данных таблицы, средний балл по «Термометру дистресса» среди опрошенных пациенток составил 4,45, что соответствует клинически значимому дистрессу. Клинически значимый дистресс наблюдался у 13 (61,9 %) пациенток.

При анализе результатов по ГШТД средний уровень тревоги составил 9,38 балла, средний уровень депрессии – 7,38 балла, что соответствует субклиническому уровню тревоги и депрессии.

Также мы провели анализ корреляционной связи между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и показателями по ГШТД у пациенток, включенных в исследование. Результаты представлены в табл. 3. При корреляционном анализе выявлена связь между показателем по «Термометру дистресса» и уровнем де-

Таблица 3. Результаты анализа корреляционной связи уровня дистресса по «Термометру дистресса» с показателями по ГШТД

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95 % ДИ	<i>p</i>
Сумма баллов по ГШТД	0,58	0,19–0,80	< 0,01
Уровень тревоги по ГШТД	0,43	0,01–0,73	< 0,05
Уровень депрессии по ГШТД	0,68	0,35–0,86	< 0,01

Уровень депрессии

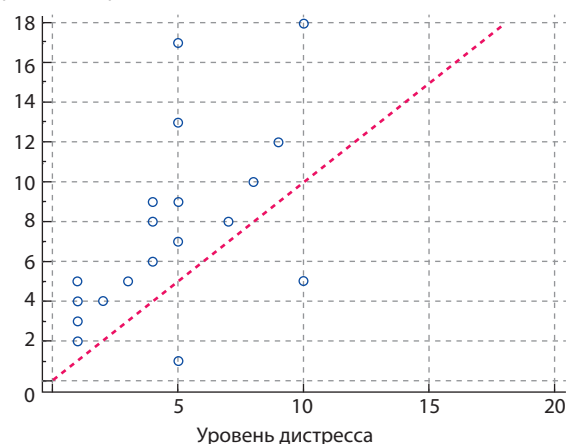


Рис. 2. Корреляция между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и уровнем депрессии по ГШТД

прессии по ГШТД, коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,68$ (95 % ДИ 0,35–0,86; $p < 0,01$) (рис. 2).

Коэффициент корреляции Спирмена между баллами по субшкале «Депрессия» ГШТД и уровнем VEGF-A в сыворотке крови больных РЯ составил 0,42 (95 % ДИ 0,01–0,72; $p < 0,05$) (см. табл. 2), что говорит о статистически значимой корреляции между этими параметрами (рис. 3).

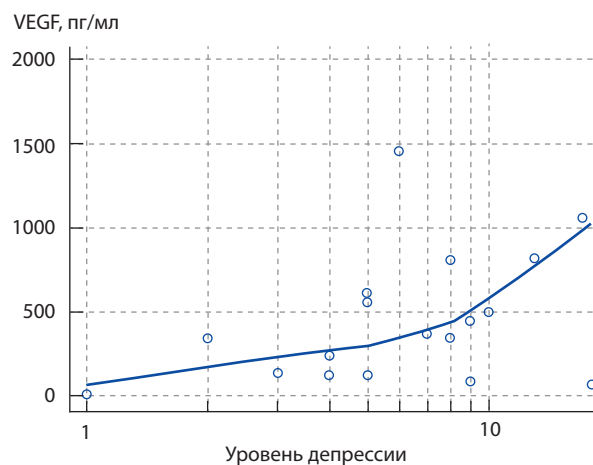


Рис. 3. Корреляция между уровнем сывороточного VEGF-A у больных РЯ и суммой баллов по субшкале «Депрессия» ГШТД

Обсуждение

В основной группе больных уровень VEGF-A был выше, но различия между значениями VEGF-A в основной и контрольной группах не являлись статистически значимыми. Это можно объяснить небольшим объемом выборки и тем, что в основную группу были включены 2 пациентки, получающие антиангиогенную терапию (бевацизумаб), нейтрализующую VEGF-A в сыворотке крови. Кроме того, в контрольную группу были включены женщины репродуктивного возраста, у которых уровень VEGF-A в сыворотке крови зависит от фазы менструального цикла – концентрация VEGF-A повышается в фолликулярную фазу, что обусловлено ростом эндометрия под влиянием эстрогенов [11]. Различия в концентрациях VEGF-A между 2 группами стали статистически значимыми после исключения из анализа женщин, находящихся в фолликулярной фазе менструального цикла, и пациенток, получавших антиангиогенную терапию.

Поскольку L. Yu и соавт. в 2013 г. показали, что повышение уровня VEGF-A в сыворотке крови у больных РЯ является независимым фактором плохого прогноза при данном заболевании, выявленное повышенное содержание VEGF-A в сыворотке крови у большинства пациенток с РЯ имеет большое клиническое значение [7].

В данной работе определено, что большая часть пациенток, страдающих онкологическими заболеваниями, испытывают дистресс, тревогу и депрессию субклинического уровня, что было показано и в ранее проведенных исследованиях [12]. Так, известно, что сам факт постановки диагноза онкологического заболевания является сильным психотравмирующим фактором [13].

Мы выявили достоверную корреляционную связь между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и показателями тревоги и депрессии по ГШТД. По данным проведенных ранее исследований, информативность «Термометра дистресса» признана сопоставимой с информативностью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Чувствительность «Термометра

дистресса» по сравнению с ГШТД составила 76 %, специфичность – 82 % [14].

Также мы получили статистически значимую корреляцию между уровнем депрессии и повышенной концентрацией VEGF-A в сыворотке крови пациенток, страдающих РЯ. По данным экспериментальных и клинических исследований, VEGF-A участвует в патогенезе стресс-индуцированных психических расстройств, к которым относится депрессивное расстройство [15]. По данным исследования B. Elfving и соавт. (2014), наличие депрессии и степень ее выраженности коррелируют с повышенным уровнем VEGF-A в сыворотке крови [16]. Это может быть объяснено в рамках нейротрофической модели депрессии, основанной на данных о вовлеченности нейротрофических факторов, к которым относится VEGF-A, регулирующих выживаемость нейронов, нейрогенез и нейрональную пластичность, в процессы, лежащие в основе возникновения депрессии [17].

Отсутствие статистически значимой корреляционной связи между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и концентрацией сывороточного VEGF-A можно объяснить малым объемом выборки пациенток. Однако о наличии связи этих двух параметров могут свидетельствовать, во-первых, статистически значимая корреляционная связь между содержанием VEGF-A и уровнем депрессии по ГШТД, во-вторых, статистически значимая корреляционная связь между уровнем дистресса и уровнем депрессии.

Необходимы дальнейшие исследования влияния дистресса, испытываемого онкологическими больными, на повышение уровня сывороточного VEGF-A с включением большего количества пациенток.

Заключение

Выявлена статистически значимая корреляционная связь между повышением уровня VEGF-A в сыворотке крови больных РЯ и уровнем депрессии у этих пациенток. Это может являться подтверждением связи процессов неоангиогенеза в опухоли и психологического статуса у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М., 2014. 226 с. [Davydov M.I., Akseľ E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Moscow, 2014. 226 p. (In Russ.).]
2. Holland J.C., Alici Y. Management of distress in cancer patients. *J Support Oncol* 2010;8(1):4–12.
3. Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psychooncology* 2011;20(7):677–80.
4. Zabora J., BrintzenhofeSzoc K., Curbow B. et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001;10(1):19–28.
5. Green McDonald P., O'Connell M., Lutgendorf S.K. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain Behav Immun* 2013;30 Suppl: S1–9.
6. Karamysheva A.F. Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry (Moscow)* 2008;73(7):751–62.
7. Yu L., Deng L., Li J. et al. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: a systematic review

- and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013;128(2):391–6.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Distress management. Version 2.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf (5 May 2014).
9. Graves K.D., Arnold S.M., Love C.L. et al. Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer* 2007;55(2):215–24.
10. Tuinman M.A., Gazendam-Donofrio S.M., Hoekstra-Weebers J.E. Screening and referral for psychosocial distress in oncologic practice: use of the Distress Thermometer. *Cancer* 2008;113(4):870–8.
11. Caccamo C., Nostro L., Giorgianni G. et al. Behavior of vascular endothelial growth factor and erythropoietin throughout the menstrual cycle in healthy women. *J Reprod Med* 2007;52(11):1035–9.
12. Meraner V., Gamper E.M., Grahmann A. et al. Monitoring physical and psychosocial symptom trajectories in ovarian cancer patients receiving chemotherapy. *BMC Cancer* 2012;12:77.
13. Генс Г.П., Коробкова Л.И., Вельшер Л.З. и др. Взаимосвязь посттравматического стрессового расстройства и психоиммунных нарушений у больных раком молочной железы. В сб.: Психология: современные направления междисциплинарных исследований. Материалы конференции. Под ред. А. Журавлева и Н. Тарабриной. М.: Институт психологии РАН, 2003. С. 163–74. [Gens G.P., Korobkova L.I., Vel'sher L.Z. et al. Interrelation of the post-traumatic stress disorder and psycho-immune diseases at patients with the mammary gland cancer. In: *Psychology: modern trends of interdisciplinary studies*. Conference materials. Ed. by A. Zhuravlev, N. Tarabrina. Moscow: Institut psikhologii RAN, 2003. Pp. 163–74. (In Russ.)].
14. Mitchell A.J. Short screening tools for cancer-related distress: a review and diagnostic validity meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(4):487–94.
15. Clark-Raymond A., Halaris A. VEGF and depression: a comprehensive assessment of clinical data. *J Psychiatr Res* 2013;47(8): 1080–7.
16. Elfving B., Buttenschön H.N., Foldager L. et al. Depression and BMI influences the serum vascular endothelial growth factor level. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(9):1409–17.
17. Duman R.S., Monteggia L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59(12):1116–27.