ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.24-006.6+615.849:576.385.5

НАТАЛІЯ АНДРІЇВНА МІТРЯЄВА, НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА БІЛОЗОР,
ВІКТОР ПЕТРОВИЧ СТАРЕНЬКИЙ, ЛІДІЯ ВОЛОДИМИРІВНА ГРЕБІНИК

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

ВМІСТ VEGF, ЦОГ-2 ТА ПГЕ-2 ЗАЛЕЖНО ВІД ОБ'ЄКТИВНОЇ ВІДПОВІДІ НА ПРОМЕНЕВУ ТЕРАПІЮ В ПОЄДНАННІ З ІНГІБІТОРОМ ЦОГ-2 У ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ

Мета роботи. Оцінити рівні ЦОГ-2, ПГЕ-2, VEGF у зіставленні з ефективністю променевої терапії без інгібітора ЦОГ-2 або з ним.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 38 хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) віком від 32 до 80 років (медіана — 66 років), переважала III стадія процесу (50 %), гістологічно переважав плоскоклітинний рак (74 %). Для оцінки результатів дослідження пацієнти були поділені на 2 підгрупи: 1 підгрупа — 20 хворих, які отримали ПТ у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 — ранселексом, 2 підгрупа — 18 хворих, які отримали лише ПТ. Променеву терапію проводили на лінійному прискорювачі Clinac 600C. Протягом променевого лікування пацієнти отримували інгібітор ЦОГ-2 — ранселекс (100 мг на добу). Для визначення вмісту факторів ангіогенезу VEGF, ЦОГ та ПГЕ-2 забір крові у пацієнтів проводили до початку опромінення та після курсу лікування. Рівень показників визначали у сироватці крові хворих методом ІФА з використанням стандартних наборів реактивів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія), комерційних наборів реактивів фірми «Invitrogen COX-2 ELISA Kit» (Great Britain) та «Prostaglandin T2 ELISA Kit» (Німеччина).

Результати. Виявлено підвищений рівень VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ до лікування, що вказує на активність процесів неоангіогенезу в пухлині. Встановлено, що у хворих на НДРЛ після променевого лікування з інгібітором ЦОГ-2 ранселексом спостерігається зниження рівня VEGF у 1,9 разу на фоні зниження вмісту ЦОГ-2 у 2,4 разу та ПГЕ-2 у 1,7 разу, тоді як при ПТ без ранселексу VEGF знижується у 1,4 разу, а рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2 не змінюються, що свідчить про гальмування інгібітором ЦОГ-2 ангіогенезу. Визначено взаємозв'язок між концентрацією проангіогенного фактора VEGF і рівнями ЦОГ-2, ПГЕ-2 та об'єктивною відповіддю, за якою оцінювали безпосередній ефект променевої терапії. У випадку регресії пухлини спостерігається вірогідне зниження рівня VEGF, більш значне при ПТ з ранселексом, що свідчить про ефективність ПТ, при прогресії — спостерігали стабільно високий рівень VEGF, що є несприятливою ознакою та пов'язано, можливо, з резистентністю пухлини до проведеної терапії і подальшим несприятливим перебігом хвороби.

Висновки. Визначено взаємозв'язок між концентрацією проангіогенних факторів — VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 й об'єктивною відповіддю, за якою оцінювали безпосередній ефект променевої терапії (регресія, стабілізація, прогресія). Показано, що більш виражене зниження вмісту VEGF спостерігається після ПТ з ранселексом у порівнянні з ПТ без ранселексу, що свідчить про гальмування інгібітором ЦОГ-2 ангіогенезу, і тим самим обумовлює підвищення ефективності променевого лікування.

Ключові слова: променева терапія, інгібітор ЦОГ-2 — ранселекс, фактор росту ендотелію судин, ангіогенез, циклооксигеназа-2, простагландин Е-2, недрібноклітинний рак легені.

Променева терапія (ПТ) є важливим методом лікування недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) і часто єдиним методом лікування при III–IV стадії захворювання у зв'язку з неможливістю оперативного втручання [1]. НДРЛ характеризується невисокою

радіочутливістю, особливо на пізніх стадіях. П'ятирічна виживаність при проведенні променевого лікування в режимі класичного фракціонування становить не більше 3–9 % [2, 3]. У зв'язку з цим розширення пошуку нових технологій променевого лікування хворих на НДРЛ є актуальним та очевидним. Важливими та цікавими є розробки нових підходів направлено

модельовання радіочутливості пухлин НДРЛ. Однією з основних причин хіміорезистентності вважають гіперекспресію циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) — ферменту, що каталізує перетворення арахідонової кислоти в простагландин Е-2 (ПГЕ-2), який відіграє важливу роль на всіх етапах онкогенезу. Пухлини з гіперекспресією ЦОГ-2 втрачають здатність до апоптозу, і в них відбувається активація неоангіогенезу, що веде до несприятливого прогнозу онкологічного захворювання.

Наразі ЦОГ-2 розглядається як важлива мішень для протипухлинної терапії. Неоангіогенез також є ЦОГ-2-залежним механізмом, що призводить до активної проліферації пухлинної тканини [4]. Провідна роль серед регуляторів неоангіогенезу належить фактору росту ендотелію судин (VEGF) [5]. Рівень експресії VEGF має суттєве значення не тільки для прогнозування виникнення певних злоякісних новоутворень, а також впливає на чутливість пухлини до лікувальних заходів.

Таким чином, вивчення регуляторів ангіогенезу (VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2) відкриває можливості їх використання для оцінки ефективності променевої терапії раку легень, що може сприяти індивідуалізації терапевтичного підходу. Однак ще недостатньо досліджено їх експресія за умов дії ПТ, у тому числі з інгібіторами ЦОГ-2, на НДРЛ.

Тому метою дослідження є оцінка рівнів ЦОГ-2, ПГЕ-2, VEGF у зіставленні із ефективністю променевої терапії без інгібітора ЦОГ-2 або з ним.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Хворі на НДРЛ (38 пацієнтів) віком від 32 до 80 років (медіана — 66 років), які лікувалися в ДУ «ІМР НАМН України» протягом 2017–2019 рр., отримали курс дистанційної променевої терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600С. Використовувався режим класичного фракціонування (разова осередкова доза (РОД) 2 Гр 1 раз на добу, 5 разів на тиждень). Сумарні осередкові дози (СОД) при конформній променевій терапії хворих на НДРЛ склали 60–66 Гр. Після підведення СОД 40 Гр проводилася запланована перерва протягом двох тижнів. Пацієнти були проінформовані про дослідження і дали згоду на його проведення.

Залежно від схеми лікування всі пацієнти з НДРЛ були поділені на 2 підгрупи: 1 підгрупа дослідження — 20 хворих, які отримали курс променевої терапії в поєднанні з селективним інгібітором ЦОГ-2 — ранселексом (100 мг на добу), діюча речовина: цеlexоксид — синтетичний препарат, що належить до групи коксибів, які є представниками нестероїдних протизапальних препаратів. 2 — підгрупа порівняння (18 хворих), отримали лише курс дистанційної променевої терапії. Характеристика хворих за підгрупами представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна клінічна характеристика хворих на НДРЛ

Клінічна характеристика	Підгрупа хворих	
	1 (дослідження) абс. (%)	2 (порівняння) абс. (%)
<i>Стать</i>		
Чоловіки	19 (95)	15 (83,3)
Жінки	1 (5)	3 (16,7)
<i>Вік, років</i>		
до 40	—	1 (5,5)
41–50	1 (5)	—
51–60	3 (15,0)	3 (16,7)
61–70	14 (70,0)	11 (61,1)
71–80	2 (10,0)	3 (16,7)
<i>Гістологічна структура раку</i>		
Плоскоклітинна	19 (95,0)	9 (50,0)
Аденокарцинома	1 (5,0)	4 (22,2)
Недиференційована		5 (27,8)

Усі пацієнти пройшли загальне клінічне обстеження. У хворих на НДРЛ морфологічне або цитологічне підтвердження діагнозу отримано при проведенні фібробронхоскопії. За гістологічною класифікацією у більшості пацієнтів першої підгрупи встановлений плоскоклітинний тип НДРЛ — 19 хворих ((95,0 ± 4,9) %); (M ± m) %. У пацієнтів другої підгрупи плоскоклітинний тип НДРЛ виявлений у 9 хворих (50 ± 11,8) %; (M ± m) %.

Проведено також рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, черевної порожнини, малого таза та головного мозку на комп'ютерному томографі Toshiba Aquilon 64 з метою виявлення поширеності процесу, ураження регіонарних лімфовузлів та віддаленого метастатичного процесу.

Розподіл хворих у підгрупах залежно від ступеня місцевої поширеності пухлини представлений у таблиці 2.

Розподіл хворих на НДРЛ у підгрупах залежно від ступеня поширеності пухлини

Підгрупа хворих (n — кількість хворих)	Стадія							
	I		II		III		IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n = 20)	—	—	2	10	13	65	5	25,0
2 (n = 18)	2	11,1	6	33,3	6	33,3	4	22,3
Усього (38)	2	5,3	8	21,0	19	50,0	9	23,7

Класифікація НДРЛ за стадіями та системою TNM: I стадія — $T_1N_0M_0$, II стадія — $T_{1-2}N_1M_0$, $T_{2-3}N_0M_0$, III стадія — $T_{1-3}N_{2-3}M_0$, $T_3N_1M_0$, $T_4N_{0-3}M_0$, IV стадія — $T_{1-4}N_{0-3}M_1$.

Таким чином, підгрупи були зіставні за віком, статтю, локалізацією пухлини та загальним станом.

Оцінка безпосередніх результатів лікування хворих на НДРЛ проводилася з огляду на ступінь регресії пухлинного процесу на основі даних рентгенологічних досліджень (КТ) грудної клітки через місяць після завершення ПТ відповідно до критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, 2008 р., нова версія 1.1). Кількісна оцінка основних осередків здійснювалася за такими критеріями:

а) повна регресія — зникнення всіх основних осередків. Будь-який зі збільшених лімфатичних вузлів повинен мати коротку вісь менше 10 мм;

б) часткова регресія — зменшення суми діаметрів основних осередків (пухлини та лімфатичних вузлів) не менш ніж на 30 %;

в) стабілізація процесу — невідповідність критеріям 1 і 2 при відсутності прогресування захворювання;

г) прогресування процесу — збільшення на 20 % і більше суми діаметрів основних осередків, яка в абсолютному вираженні становить не менше 5 мм; поява одного або кількох нових осередків.

Для визначення вмісту факторів ангиогенезу VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 забір крові у пацієнтів проводився до початку та після закінчення курсу променевої терапії. Рівень VEGF визначали у сироватці крові хворих на НДРЛ методом ІФА з використанням стандартних наборів реактивів ЗАТ «Вектор-Бест», Росія, рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2 визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційних наборів реактивів фірми «Invitrogen COX-2 ELISA Kit» (Велика Британія), «Prostaglandin T2 ELISA Kit» (Німеччина).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета статистичних програм для ПК Statistica при використанні параметричних (Ст'юдента–Фішера) та непараметричних методів для малих вибірок, дані порівнювали між групами за допомогою критерію Манна–Уїтні або критерію Вілкоксона при порівнянні парних вибірок, розходження вважали статистично

значущим при $p < 0,05$. Коефіцієнт рангової кореляції визначали методом Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів дослідження вмісту VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 у сироватці крові у хворих на НДРЛ показав, що вміст VEGF у сироватці крові у 34 (89 %) з 38 пацієнтів, 4 жінки (10,5 %) та 34 чоловіки (89,5 %), до початку ПТ був у 5,7 разу вірогідно вищим, ніж у групі здорових осіб ($p < 0,05$), і складав від 214 до 1652 пг/мл (медіана — 762,3 пг/мл). У групі здорових осіб рівень VEGF був у межах від 48 до 169 пг/мл.

До проведення курсу ПТ у 38 хворих на НДРЛ визначали рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові. Рівень ЦОГ-2 та ПГЕ-2 визначено у 36 із 38 хворих на НДРЛ (94,7 %). Вміст ЦОГ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ коливався в межах від 49,0 до 83,8 нг/мл. За даними літератури у практично здорових людей рівень ЦОГ-2 не визначається [5]. Рівень ПГЕ-2 становив від 513,2 до 795,4 пг/мл (медіана 676,8 пг/мл) у хворих на НДРЛ, у групі здорових осіб цей рівень був у межах від 198 до 369 пг/мл (медіана 311 пг/мл).

Залежно від схеми лікування пацієнти з підвищеним рівнем VEGF до лікування (34 особи) були розподілені на дві підгрупи. У першу підгрупу увійшли 18 хворих на НДРЛ, які отримали ПТ у поєднанні з ранселексом, у другу підгрупу — 16 осіб, які отримали ПТ без ранселексу (підгрупа порівняння). У всіх цих хворих визначали рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2. Аналіз результатів порівняння рівнів VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 показав, що виявлено кореляцію між підвищеними рівнями ЦОГ-2 та VEGF у хворих на НДРЛ ($r = 0,4$; $p < 0,05$). У пацієнтів з рівнем VEGF у межах норми вміст ЦОГ-2 не визначався. У хворих на НДРЛ також визначена кореляція між підвищеними рівнями VEGF та ПГЕ-2 ($r = 0,5$; $p < 0,05$).

У хворих на НДРЛ з підвищеним рівнем VEGF до проведення ПТ у поєднанні з ранселексом доведено, що після лікування спостерігається не тільки зниження рівня ЦОГ-2 у 2,4 разу, ПГЕ-2 у 1,7 разу, але й зниження рівня VEGF у 1,9 разу (таблиця 3). У той же час у хворих на НДРЛ після проведення ПТ без ранселексу спостерігається зниження рівня VEGF лише у 1,4 разу, а рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2 майже не змінюються.

Таблиця 3

**Рівні VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові у хворих на НДРЛ
у динаміці променевого лікування без інгібітора ЦОГ-2 — ранселексу або з ним**

Показник	Термін обстеження	Променева терапія + ранселекс		Променева терапія (підгрупа порівняння)	
		n	медіана	n	медіана
VEGF (пг/мл)	До лікування	18	498,6	16	562
	Після лікування	18	264,2*	16	385
ЦОГ-2 (нг/мл)	До лікування	18	78,6	16	69,8
	Після лікування	18	33,1*	16	59,7
ПГЕ-2 (пг/мл)	До лікування	18	632,1	16	676
	Після лікування	18	375,5*	16	559

Примітка: * — значущість відмінностей між показниками до та після лікування, $p < 0,05$ (критерій Вілкоксона).

Отже гальмування інгібітором ЦОГ-2 призводить, ймовірно, до обмеження ангиогенезу за рівнем VEGF в онкологічних хворих. Дані літератури підтверджують, що ЦОГ-2 моделює ангиогенез за рахунок підвищення звільнення пухлинними клітинами ангиогенних пептидів, таких як VEGF.

На наступному етапі дослідження проаналізовано зміни рівня VEGF, ПГЕ-2 та ЦОГ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ залежно від об'єктивної відповіді на лікування, за якою оцінювали безпосередній ефект ПТ через один місяць. За даними клініко-інструментальних досліджень у 11 (32,3 %) пацієнтів була визначена часткова регресія пухлини, у 15 (44,1 %) —

стабілізація пухлинного процесу, у 8 (23,5 %) — його прогресування. У першій підгрупі (ПТ з ранселексом) регресія визначена у 10 (55,6 %) хворих на НДРЛ, стабілізація у 4 (22,2 %) пацієнтів, прогресія у 4 (22,2 %) хворих. У другій підгрупі з опроміненням без інгібітора ЦОГ-2 регресія пухлини була у одного пацієнта (6,3 %), стабілізація у 11 (68,7 %), а прогресія у 4 (25 %) хворих на НДРЛ.

На рисунку 1 представлено результати визначеного рівня VEGF у хворих на НДРЛ у динаміці променевої терапії залежно від об'єктивної відповіді на лікування.

* — значущість відмінностей між показниками до та після лікування, $p < 0,05$ (критерій Вілкоксона).

Рис. 1. Рівень VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ у динаміці променевої терапії та променевого лікування в поєднанні з ранселексом залежно від об'єктивної відповіді на ПТ

У хворих на НДРЛ після ПТ регресія пухлин супроводжувалась зниженням рівня VEGF у 1,8 разу ($p < 0,05$) при опроміненні без інгібітора ЦОГ-2 та у 2,3 разу ($p < 0,05$) при ПТ з інгібітором ЦОГ-2 ранселексом порівняно з показниками до лікування. При стабілізації пухлинного процесу рівень VEGF знижувався у 1,5 ($p > 0,05$) та 1,7 ($p < 0,05$) разу відповідно. При прогресуванні пухлинного процесу в усіх пацієнтів після лікування вміст VEGF залишався високим та незначно знижувався при ПТ з ранселексом.

Визначено кореляційний зв'язок між початковими значеннями VEGF у сироватці крові та його показниками після проведення обох видів променевої терапії. У хворих з регресією пухлини при ПТ ($r = 0,4$; $p < 0,05$), при ПТ + ранселекс ($r = 0,5$; $p < 0,05$); стабілізацією процесу — ($r = 0,4$; $p < 0,05$) в обох випадках.

На рисунку 2 представлені результати вмісту ПГЕ-2 у хворих на НДРЛ у динаміці променевої терапії залежно від об'єктивної відповіді.

* — значущість відмінностей між показниками до та після лікування, $p < 0,05$ (критерій Вілкоксона).

Рис. 2. Рівень ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ у динаміці променевої терапії та променевого лікування в поєднанні з ранселексом залежно від об'єктивної відповіді на ПТ

Як видно із представлених даних на рис. 2, у хворих на НДРЛ після ПТ рівень ПГЕ-2 практично не змінювався при регресії, стабілізації та прогресії пухлинного процесу. Поєднана дія ПТ з ранселексом привела до зниження рівня ПГЕ-2 у 1,6 разу при регресії, у 1,3 — стабілізації та у 1,2 разу при прогресуванні пухлинного процесу.

Аналіз результатів вмісту ЦОГ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ у динаміці лікування показав, що після ПТ його рівень практично не змінюється (рис. 3). Після комбінованої ПТ з ранселексом рівень ЦОГ-2 знижується при регресії у 2,3 разу, стабілізації — 1,9 і прогресії — 1,5 разу.

* — значущість відмінностей між показниками до та після лікування, $p < 0,05$ (критерій Вілкоксона).

Рис. 3. Рівень ЦОГ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ у динаміці променевої терапії та променевого лікування в поєднанні з ранселексом залежно від об'єктивної відповіді на ПТ

Слід відзначити, що чим вищою була концентрація VEGF (>700 пг/мл), ПГЕ-2 (>600 пг/мл) та ЦОГ-2 (>70 нг/мл) у хворих на НДРЛ до лікування, тим менше вона знижувалася після променевої терапії при прогресуванні та в деяких випадках стабілізації онкологічного процесу. Цей факт може вказувати на більший ступінь агресивності пухлини, що дозволяє віднести таких пацієнтів до групи ризику та необхідності вибору для них адекватної тактики лікування.

Аналіз отриманих результатів показав, що зміни рівня VEGF збігалися з об'єктивною відповіддю на променеве лікування. Так, у випадку регресії пухлини спостерігається вірогідне зниження рівня VEGF, більш значне при ПТ з ранселексом, що свідчить про ефективність ПТ, при прогресії — спостерігали стабільно високий рівень VEGF, що є несприятливою ознакою та пов'язано, можливо, з резистентністю пухлини до проведеної терапії і подальшим несприятливим перебігом хвороби.

Результати наших досліджень підтверджуються даними інших авторів, які довели, що трансформовані клітини тварин та людини мають підвищену здатність до синтезу ейкозаноїдів та ЦОГ-2 [5]. Дані досліджень показують, що не відбувається суттєвого зниження цих показників під впливом ПТ, що є несприятливим прогнозом відносно строків метастазування, індукції ангіогенезу та рецидиву захворювання, враховуючи роль ЦОГ-2 у прогресії пухлинного процесу [6]. Аналіз отриманих даних зі співвідношення об'єктивної відповіді на лікування і рівнів ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у динаміці променевої терапії без ранселексу у хворих на НДРЛ показав, що при регресії, прогресії та стабілізації пухлинного процесу рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2 залишаються високими. Враховуючи вагому роль ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у пухлинній трансформації та проліферації клітин, представляється доцільним виділення хворих з ЦОГ-позитивними пухлинами в окрему групу для оптимізації проведення ПТ з використанням інгібіторів ЦОГ-2, які можуть змінити проліферативну активність пухлинних клітин, впливати на неоангіогенез і здатність до метастазування та підвищити ефективність променевої терапії.

Таким чином, у більшості хворих на НДРЛ виявлено підвищення синтезу VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 до лікування. Цей факт не є випадковим і ймовірно пов'язаний з тим, що ЦОГ-2 та ПГЕ-2 стимулюють механізми ангіогенезу, росту, поділу та процеси проліферації клітин, отже, мають пряме відношення до агресивності та метастазування злоякісних новоутворень [5]. Отримані в роботі дані свідчать, що гіперекспресія ЦОГ-2 корелює з рівнем VEGF при променевій терапії. Вважається, що координація експресії при рак-індукованому ангіогенезі може полегшити зростання пухлини через ангіогенез. Оскільки відомо, що неоангіогенез, без якого неможлива значна проліферація пухлинної тканини та її інвазивне зростання,

також є ЦОГ-2-залежним механізмом. Гальмування ЦОГ-2 ранселексом призводить до обмеження ангіогенезу і порушення регуляції продукції проангіогенного фактора VEGF, тобто ЦОГ-2 розглядається як важлива мішень для протипухлинної терапії. Тому блокування активності ЦОГ-2 інгібіторами є ефективним при ПТ НДРЛ.

Отже, доведено більшу ефективність променевого лікування з інгібітором ЦОГ-2 за частотою об'єктивної відповіді, що супроводжується уповільненням ангіогенезу за даними зниження VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у порівнянні з традиційним опроміненням хворих на НДРЛ.

Таким чином, використання нової технології опромінення з інгібітором ЦОГ-2 є одним із способів оптимізації променевого лікування злоякісних новоутворень. У зв'язку з цим доцільне подальше проведення досліджень з вивчення впливу інгібіторів ЦОГ-2 на ефективність ПТ онкозахворювань.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено підвищення вмісту VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ до лікування, що вказує на активність процесів неоангіогенезу в пухлині.

2. Визначено взаємозв'язок між концентрацією проангіогенних факторів — VEGF, ЦОГ-2 і ПГЕ-2 та об'єктивною відповіддю, за якою оцінювали безпосередній ефект променевої терапії (регресія, стабілізація, прогресія).

3. Порівняльний аналіз змін VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 при різних схемах лікування показав, що більш виражене зниження вмісту VEGF спостерігається після ПТ з ранселексом у порівнянні з ПТ без ранселексу, що свідчить про гальмування інгібітором ЦОГ-2 ангіогенезу, і тим самим обумовлює підвищення ефективності променевого лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2016–2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. національного канцер-реєстру України № 19. — Київ, 2018. — 120 с.
2. Travis W. D. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials / W. D. Travis, E. Brambilla, G. J. Riely // J. Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 31, № 8. — P. 992–1001.
3. State of the art radiation therapy for lung cancer 2012: a glimpse of the future / D. De Ruyscher, J. Belderbos, B. Reymen [et al.] // Clin. Lung Cancer. — 2013. — Vol. 14, № 2. — P. 89–95.
4. Harris R. E. Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies / R. E. Harris, J. Beebe-Donk, G. A. Alshafie // Subcell Biochem. — 2007. — Vol. 42. — P. 193–212.
5. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in gastric cancer / Y. E. Joo, J. S. Rew, Y. H. Seo [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 37, № 1. — P. 28–33.
6. Investigation of radiation-induced transcriptome profile of radioresistant non-small cell lung cancer F 549 cells using RNA-seq / H. J. Yang, N. Kim, K. M. Seong [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, № 3. — P. 593–619.

Стаття надійшла до редакції 23.01.2020.

Н. А. МИТРИЯЕВА, Н. В. БЕЛОЗОР, В. П. СТАРЕНЬКИЙ, Л. В. ГРЕБЕНИК

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

СОДЕРЖАНИЕ VEGF, ЦОГ-2 И ПГЕ-2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕКТИВНОГО ОТВЕТА НА ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ В СОЧЕТАНИИ С ИНГИБИТОРОМ ЦОГ-2 У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Цель работы. Оценить уровни VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 в сопоставлении с эффективностью лучевой терапии без ингибитора ЦОГ-2 или с ним.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 38 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в возрасте от 32 до 80 лет (медиана — 66 лет), превалировала III стадия процесса (50 %), гистологические исследования выявили у 74 % плоскоклеточный рак. Для оценки результатов исследования пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа — 20 больных, которые получили лучевую терапию (ЛТ) в сочетании с ингибитором ЦОГ-2 — ранселексом, 2 подгруппа — 18 пациентов, получивших только ЛТ. Лучевую терапию проводили на линейном ускорителе Clinac 600C. Во время ЛТ пациенты получали ингибитор ЦОГ-2 — ранселекс (100 мг в сутки). Для определения содержания факторов ангиогенеза VEGF, ЦОГ-2 и ПГЕ-2 забор крови у пациентов проводили до начала облучения и после курса ЛТ. Уровень показателей определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием стандартных наборов реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), коммерческих наборов реактивов фирмы «Invitrogen COX-2 ELISA Kit» (Great Britain) и «Prostaglandin T2 ELISA Kit» (Германия).

Результаты. Выявлены повышенные уровни VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 в сыворотке крови больных НМРЛ до лучевого лечения, что указывает на активность процессов неоангиогенеза в опухоли. Выяснено, что у больных НМРЛ после ЛТ в сочетании с ингибитором ЦОГ-2 ранселексом наблюдалось снижение уровня VEGF в 1,9 раза на фоне снижения содержания ЦОГ-2 в 2,4 раза и ПГЕ-2 в 1,7 раза. При ЛТ без ранселекса уровень VEGF снизился в 1,4 раза, а уровни ЦОГ-2 и ПГЕ-2 не изменялись, что свидетельствует о торможении ингибитором ЦОГ-2 ангиогенеза. Установлена взаимосвязь между концентрацией проангиогенного фактора VEGF и уровнями ЦОГ-2, ПГЕ-2 и объективным ответом, с помощью которого оценивали непосредственный эффект ЛТ. При регрессии опухолевого процесса наблюдалось снижение уровня VEGF, более выраженное при ЛТ с ранселексом, что свидетельствует об эффективности ЛТ. При прогрессии наблюдали стабильно высокий уровень VEGF, что является неблагоприятным признаком и связано, возможно, с резистентностью опухоли к проведенной терапии и дальнейшим неблагоприятным течением заболевания.

Выводы. Определена взаимосвязь между концентрацией проангиогенных факторов — VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 и объективным ответом, по которому оценивали непосредственный эффект лучевой терапии (регрессия, стабилизация, прогрессия). Показано, что более выраженное снижение содержания VEGF наблюдается после ЛТ с ранселексом в сравнении с ЛТ без ранселекса, что свидетельствует о торможении ингибитором ЦОГ-2 ангиогенеза, и тем самым обуславливает повышение эффективности ЛТ.

Ключевые слова: лучевая терапия, ингибитор ЦОГ-2 — ранселекс, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, циклооксигеназа-2, простагландин Е-2, немелкоклеточный рак легкого.

N. MITRYAEVA, N. BELOZOR, V. STARENKIY, L. GREBINYK

SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

THE CONTENT OF VEGF, COX-2 AND PGE-2 DEPENDING ON THE OBJECTIVE RESPONSE TO RADIATION THERAPY IN COMBINATION WITH A COX-2 INHIBITOR IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objective: to evaluate the levels of VEGF, COX-2, PGE-2 in comparison with the effectiveness of radiation therapy with or without a COX-2 inhibitor.

Materials and methods. The study involved 38 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) aged 32 to 80 years (median — 66 years), stage III of the process (50 %) prevailed, histological studies revealed squamous cell cancer in 74 %. To evaluate the results of the study, patients were divided into 2 subgroups: 1 — a subgroup (20 patients who received radiation therapy (RT) in combination with a COX-2 inhibitor — ranselex), 2 — a subgroup (18 patients who received RT). Radiation therapy was performed on linear accelerators Clinac 600C. During RT, patients received a COX-2 inhibitor — ranselex 100 mg per day. To determine the content of angiogenesis factors VEGF, COX-2, and PGE-2, blood sampling was performed in patients before irradiation and after a course of radiotherapy. The content of VEGF, COX-2, and PGE-2 was determined in blood serum by ELISA using standard reagent kits: of Vector-Best CJSC (Russia) for VEGF, commercial reagent kits of Invitrogen COX-2 ELISA Kit (Great Britain) and Prostaglandin T2 ELISA Kit (Germany).

Results. An elevated level of VEGF, COX-2, PGE-2 in the blood serum of patients with NSCLC before radiation treatment was revealed, which indicates the activity of neoangiogenesis processes in the tumor. It was found that in patients with NSCLC after RT in combination with the COX-2 inhibitor ranselex, a 1.9-fold decrease in VEGF was observed against a 2.4-fold decrease in the COX-2 content and 1.7-fold PGE-2. In RT without ranselex, VEGF decreased by 1.4 times and the levels of COX-2 and PGE-2 did not change, which indicates inhibition of the

COX-2 inhibitor of angiogenesis. The relationship between the concentration of the pro-angiogenic factor VEGF and the levels of COX-2, PGE-2 and the objective response with which the direct effect of RT was evaluated was established. With regression of the tumor process, a decrease in the level of VEGF was observed, more pronounced in RT with ranselex, which indicates the effectiveness of RT. With progression, a consistently high level of VEGF was observed, which is an unfavorable sign and is possibly associated with the tumor resistance to the therapy and the further unfavorable course of the disease.

Conclusions. The relationship between the concentration of pro-angiogenic factors — VEGF, COX-2, PGE-2 and the objective response was determined, for which the direct effect of radiation therapy with or without a COX-2 inhibitor of ranselex (regression, stabilization, progression) was evaluated. It was shown that a more pronounced decrease in VEGF content is observed after radiation therapy (RT) with ranselex compared with RT without ranselex, which indicates inhibition of COX-2 inhibitor angiogenesis, and thereby leads to an increase in the effectiveness of RT.

Keywords: radiation therapy, inhibitor of COX-2, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, cyclooxygenase-2, prostaglandin E-2, non-small-cell lung cancer.

Контактна інформація:

Мітряєва Наталія Андріївна

зав. лаб. радіац. онкології, д-р біол. наук., старш. наук. співроб. ДУ «ІМРО НАМН України»

тел.: +38 (057) 725-50-28

E-mail: radoncol_lab@ukr.net