DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.106-117>
УДК: 616.24-006.6-031.14-036.8

Ефективність променевого лікування в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 у хворих на недрібноклітинний рак легенів

Білозор Н. В., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1201-3410>, e-mail: belgrinata@rambler.ru

Старенький В. П., ORCID: 0000-0002-6600-3381, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com

Мітряєва Н. А., ORCID: 0000-0001-7641-3133, e-mail: radoncol_lab@ukr.net

Гребіник Л. В., ORCID: 0000-0001-5010-5407, e-mail: radoncol_lab@ukr.net

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна

Efficacy of radiation treatment in combination with COX-2 inhibitor in patients with NSCLC

Bilozor N. V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1201-3410>, e-mail: belgrinata@rambler.ru

Starenkiy V. P., ORCID: 0000-0002-6600-3381, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com

Mitryayeva N. A., ORCID: 0000-0001-7641-3133, e-mail: radoncol_lab@ukr.net

Grebinyk L. V., ORCID: 0000-0001-5010-5407, e-mail: radoncol_lab@ukr.net

State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

НДРЛ, променева терапія, VEGF, ЦОГ-2

Для цитування:

Білозор Н. В., Старенький В. П., Мітряєва Н. А., Гребіник Л. В. Ефективність променевого лікування в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 у хворих на недрібноклітинний рак легенів. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. 28. № 2. С. 106–117. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.106-117>

Для кореспонденції:

Гребіник Лідія Володимирівна, молодший науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024
e-mail: radoncol_lab@ukr.net

© Білозор Н. В., Старенький В. П., Мітряєва Н. А., Гребіник Л. В., 2020

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Інгібітори ЦОГ-2 сприяють порушенню продукції ангіогенних факторів, використання яких у сполученні з променевою терапією (ПТ) приводить до значної затримки росту пухлини в експериментальних моделях раку.

Мета роботи. Оцінка ефективності ПТ у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 у хворих на НДРЛ.

Матеріали і методи. Обстежено 38 хворих на НДРЛ, які поділені на 2 підгрупи: 1 – 20 хворих, які отримали курс ПТ та целекоксиб 100 мг/д, 2 – 18 хворих, які отримали тільки ПТ. Підгрупи порівнянні за статтю, віком, локалізацією пухлини, загальним станом. Плоскоклітинний тип виявлений у 19 (95,0 %) хворих 1-ї підгрупи, у 9 (50 %) пацієнтів 2-ї підгрупи. I–II стадії діагностовано в 4,4 разу частіше в 2-й підгрупі, III стадія – 1,9 разу частіше в 1-й підгрупі, ($p < 0,05$).

Вміст VEGF, ЦОГ-2 визначали до/після курсу ПТ методом «сендвіч»-варіанту твердофазного ІФА.

Результати. Позитивний ефект (часткова регресія, стабілізація) спостерігався однаково в підгрупах: 80,0 % та 77,8 %. У 1-й підгрупі часткова регресія спостерігалася у 5 разів частіше, загальна річна та безрецидивна виживаність зростали на 15 та 29 %, відповідно.

У хворих 1-ї підгрупи спостерігалася зниження ЦОГ-2 у 2,4 разу, у хворих 2-ї підгрупи ЦОГ-2 майже не змінився. Блокування ЦОГ-2 супроводжувалося зниженням VEGF: у 1-й підгрупі у 1,9 разу, в 2-й підгрупі – у 1,4 разу. Зміни рівня ЦОГ-2 та VEGF збігалися з об'єктивною відповіддю після ПТ із целекоксибом: при позитивному ефекті рівень ЦОГ-2 достовірно зменшувався (в 2,3–1,9 разу), рівень VEGF достовірно зменшився (в 2,3–1,7 разу); прогресивне зростання пухлини поєднувалося з незначним зниженням ЦОГ-2 та VEGF (в 1,5–1,4 разу).

Висновки. ПТ у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 підвищує ефективність лікування за рахунок зростання часткових регресій та безрецидивної виживаності. Об'єктивна відповідь корелює з рівнем ЦОГ-2 та VEGF, що дозволяє використовувати їх для оцінки ефективності ПТ та прийняття рішення про подальшу тактику лікування.

Keywords:

NSCLC, radiotherapy, VEGF, COX-2.

For citation:

Bilozor NV, Starenkiy VP, Mitryayeva NA, Grebinyk LV. Efficacy of radiation treatment in combination with COX-2 inhibitor in patients with NSCLC. *Ukrainian journal of radiological and oncological.* 2020;28(2):106–117. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.106–117>

For correspondence:

Grebinyk Lidiia Volodymyrivna, junior researcher, radiation oncology laboratory, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Pushkinska street, Kharkiv, Ukraine, 61024.
e-mail: radoncol_lab@ukr.net

© Bilozor N. V., Starenkiy V. P., Mitryayeva N. A., Grebinyk L. V., 2020

ABSTRACT

Background. COX-2 inhibitors facilitate disruption of the production of angiogenic factors, the use of which in combination with RT leads to a significant delay in tumor growth in experimental models of cancer.

Purpose. Evaluation of the effectiveness of RT in combination with COX-2 inhibitor in patients with NSCLC (non-small-cell lung carcinoma).

Materials and methods. The study involved 38 patients with NSCLC divided into 2 subgroups: Subgroup 1 was represented by 20 patients who received a RT course and celecoxib 100 mg/d, Subgroup 2 enrolled 18 patients who received only RT. The subgroups were comparable by sex, age, tumor location, general condition. Squamous cell carcinoma was detected in 19 (95.0%) patients of Subgroup 1 and in 9 (50%) patients of Subgroup 2. Stages I – II were diagnosed 4.4 times more frequently in Subgroup 2, stage III was 1.9 times more frequently detected in Subgroup 1 ($p < 0.05$).

VEGF, COX-2 content was assessed before/after the RT course by means of a sandwich immunoassay (ELISA).

Results. A positive effect (partial regression, stabilization) was observed equally in the subgroups: 80.0% and 77.8%. In Subgroup 1, partial regression was 5 times more frequent, the overall annual and recurrence-free survival increased by 15 and 29%, respectively.

In patients of Subgroup 1, COX-2 was 2.4-fold decreased, in patients of Subgroup 2, COX-2 almost did not change. COX-2 blocking was accompanied by decreased VEGF: 1.9-fold in Subgroup 1, 1.4-fold in Subgroup 2. Changes in COX-2 and VEGF levels were consistent with the objective response after RT with celecoxib: in case of a positive effect, COX-2 level was significantly decreasing (2.3–1.9-fold), VEGF level was significantly decreasing (2.3–1.7-fold); progressive tumor growth was combined with a minor decrease in COX-2 and VEGF (1.5–1.4-fold).

Conclusions. Radiation therapy in combination with COX-2 inhibitor enhances the effectiveness of treatment by increasing partial regressions and relapse-free survival. An objective response correlates with COX-2 and VEGF levels, which makes it possible to use them to assess RT effectiveness and decide on further treatment strategy.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.07.2020

Отримано після рецензування
Received after review
20.08.2020

Прийнято до друку
Accepted for printing
24.09.2020

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Наукова тема ДУ «ІМРО НАМН України» «Визначити роль селективних інгібіторів циклооксигенази-2 у поєднанні з іонізуючим випромінюванням у блокуванні ангиогенезу пухлин для розробки нових технологій комбінованої променевої і антиангіогенної терапії онкозахворювань», № 0117U001045, термін виконання 01.2017–12.2019.

ВСТУП

Важливою умовою для злоякісної трансформації клітин, підтримання їх проліферативного потенціалу та збільшення популяції є неоангіогенез. Розвиток нових кровоносних судин має велике значення в пухлинній прогресії, сприяє зростанню злоякісного новоутворення і розвитку метастазів, тому в онкології велика увага приділяється вивченню факторів, які мають здатність впливати на процес неоангіогенезу.

Дані досліджень показують, що одним із проангіогенних факторів є фермент циклооксигеназа-2

Connection with research programs, plans and projects

The research project of SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» is “To Define the Role of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Combination with Ionizing Radiation in Tumor Angiogenesis Blocking to Develop New Technologies of Combined Radiation and Antiangiogenic Therapy of Cancer”, #0117U001045, schedule time: 01/2017 – 12/2019.

INTRODUCTION

Neoangiogenesis is an important condition for malignant cell transformation, maintenance of its proliferative potential and population growth. The development of new blood vessels is essential to tumor progression, promotes the growth of malignant neoplasms and metastasis development. Therefore, in oncology, special attention is paid to studying the factors that are able to influence neoangiogenesis process.

The findings show that one of the proangiogenic factors is enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2),

(ЦОГ-2), експресія якого спостерігається при багатьох злоякісних новоутвореннях. Так, підвищена експресія ЦОГ-2 відзначена при раку передміхурової залози, сечового міхура, шийки матки, стравоходу, при колоректальному раку, а також при раку легені та пухлинах голови і шиї. В основному гіперекспресія ферменту активує неопангенез через продукти метаболізму арахідонової кислоти, а саме: тромбоксан А2, простагландини Е2 і І2, які сприяють експресії фактора зростання ендотелія судин (VEGF) [1]. Завдяки розвитку нових судин пухлина отримує поживні речовини, кисень і втрачає здатність до апоптозу.

Гіперекспресія ЦОГ-2 у клітинах раку легенів, особливо при аденокарциномах, вважається негативним прогностичним фактором для виживання. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що інгібітор ЦОГ-2 має певну ефективність при нелінійному раку легенів (НДРЛ) [2]. На підставі цих результатів були проведені два рандомізовані дослідження фази ІІ з використанням інгібітора ЦОГ-2 у поєднанні з хіміотерапією. Однак, як показав ретроспективний аналіз, у пацієнтів з НДРЛ, з позитивними або негативними пухлинами за експресією ЦОГ-2, не було виявлено статистичних відмінностей щодо загальної виживаності [3, 4]. У такій ситуації виправдані нові підходи до застосування інгібіторів ЦОГ-2 у поєднанні з протипухлинною терапією.

Використання фармакологічних інгібіторів ЦОГ-2, до яких належать нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), сприяє порушенню продукції ангіогенних факторів і обмеженню ангіогенезу. Особливий інтерес становить вивчення групи селективних інгібіторів ЦОГ-2, зокрема целекоксибу, який має високу антиканцерогенну та протипухлинну активність у дослідженнях *in vivo* та *in vitro*. Можливість використання НПЗП в онкології визначається суттєвою роллю ЦОГ-2, яка активно експресується пухлинними клітинами у процесі онкогенезу. Групою дослідників під керівництвом R. E. Harris показана роль селективних блоаторів ЦОГ-2 у зниженні ризику виникнення 4 розповсюджених найзлоякісніших пухлин: грудної залози (на 71 %), раку простати (на 55%), раку товстої кишки (на 70 %) та раку легені (на 79 %) [5]. Нині проводяться клінічні дослідження з вивчення можливості використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 як компонентів протипухлинного лікування.

Не викликає сумніву теоретичне обґрунтування використання інгібіторів ЦОГ-2 для профілактики розвитку та прогресування онкологічних захворювань. Існують дані, які свідчать про ефективність використання інгібіторів ЦОГ-2 у поєднанні з променевою терапією, що приводить до значної затримки росту пухлини в експериментальних моделях раку. Механізми радіаційної відповіді у сполученні з антиангіогенними агентами, які включають оксигенацію пухлини, зменшення васкулярної щільності та можливість радіосенсибілізації ендотеліальних клітин, направлені на антипроліферативний ефект. Тому поєднання фармакологічних інгібіторів ангіогенезу, зокрема інгібіторів ЦОГ-2 та іонізуючої радіації,

the expression of which is observed in many malignant neoplasms. Thus, increased COX-2 expression was observed in prostate, bladder, cervix, esophagus, colorectal cancer, as well as lung cancer and tumors of the head and neck. In general, hyperexpression of the enzyme activates neoangiogenesis through the products of arachidonic acid metabolism, namely: thromboxane A2, prostaglandins E2 and I2, which facilitate vascular endothelial growth factor (VEGF) expression [1]. Due to the development of new vessels, a tumor receives nutrients, oxygen and loses the ability to apoptosis.

COX-2 overexpression in lung cancer cells, especially in adenocarcinomas, is considered to be a negative prognostic factor for survival. Experimental and clinical studies have shown that the COX-2 inhibitor has some efficacy in non-small cell lung cancer (NSCLC) [2]. Based on these findings, two randomized phase III studies using COX-2 inhibitor in combination with chemotherapy were performed. However, as shown by retrospective analysis, in NSCLC patients, with positive or negative tumors in terms of COX-2 expression, no statistical differences were found in overall survival [3, 4]. In this situation, new approaches to the use of COX-2 inhibitors in combination with antitumor therapy are reasonable.

The use of pharmacological COX-2 inhibitors, which include nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), disrupts the production of angiogenic factors and limits angiogenesis. Studying selective COX-2 inhibitors group, particularly celecoxib, which has a high anticancer and antitumor activity in *in vivo* and *in vitro* studies, is of primary concern. The possibility of using NSAIDs in oncology is determined by a significant role of COX-2, which is actively expressed by tumor cells in oncogenesis process. A group of researchers led by Harris R. E. showed the role of selective COX-2 blockers in reducing the risk of 4 common malignancies: breast (71%), prostate cancer (55%), colon cancer (70%) and lung cancer (79%) [5]. Clinical studies are currently being conducted to investigate the use of selective COX-2 inhibitors as components of antitumor treatment.

There is no doubt regarding the theoretical justification for COX-2 inhibitors use to prevent cancer development and progression. There is evidence suggesting the effectiveness of COX-2 inhibitors in combination with radiation therapy, leading to significant tumor growth retardation in experimental cancer models. Mechanisms of the radiation response in combination with antiangiogenic agents, which include tumor oxygenation, decreased vascular density and the possibility of radiosensitization of endothelial cells, are aimed at antiproliferative effect. Therefore, the combination of pharmacological inhibitors of angiogenesis, including COX-2 inhibitors and ionizing radiation, is essential for antitumor therapy of solid tumors [6]. Hence, it is advisable to conduct further research to study COX-2 inhibitor impact on the effectiveness of radiation therapy of cancer, including lung cancer.

Purpose. Evaluation of the effectiveness of radiation therapy in combination with COX-2 inhibitor in patients with NSCLC.

має суттєве значення для протипухлинної терапії солідних пухлин [6]. У зв'язку з цим доцільне проведення подальших досліджень із вивчення впливу інгібіторів ЦОГ-2 на ефективність ПТ онкозахворювань, зокрема раку легені.

Мета роботи: оцінка ефективності променевого лікування в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 у хворих на НДРЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведене в ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», обстежено 38 хворих на НДРЛ. Усі пацієнти були поінформовані про дослідження і дали згоду на його проведення.

Відповідно до завдання дослідження хворі на НДРЛ віком від 32 до 80 років (медіана – 66 років) були поділені на 2 підгрупи: 1 підгрупа дослідження – 20 хворих, 2 підгрупа порівняння – 18 хворих. У підгрупі дослідження хворі отримали курс променевого лікування на лінійному прискорювачі Clinac 600C у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 (ранселекс 100 мг на добу, діюча речовина – целекоксиб), у підгрупі порівняння хворі отримали тільки курс дистанційної променевої терапії.

При аналізі клінічних факторів встановлено, що підгрупи порівнянні за статтю, віком, локалізацією пухлини та загальним станом. В усіх підгрупах превалювали чоловіки (89,5 %). Найчастіше НДРЛ зустрічався в осіб віком 61–70 років. За результатами аналізу клініко-анатомічної форми росту превалював центральний рак (55,3 %). Найчастіше (84,2 %) пухлина розташовувалася в правій легені. У більшості хворих (65,8 %) загальний стан відповідно до шкали Карновського оцінювався в 70 балів.

За гістологічною класифікацією в більшості пацієнтів першої підгрупи встановлений плоскоклітинний тип НДРЛ – 19 хворих ($95,0 \pm 4,9$ %). У пацієнтів другої підгрупи плоскоклітинний тип НДРЛ виявлений у 9 хворих ($50 \pm 11,8$ %).

При аналізі ступеня розповсюдженості пухлинного процесу (рис. 1) встановлено, що початкові стадії захворювання (I–II стадії) діагностовані частіше в підгрупі порівняння: 44,4 % проти 10 %, ($p < 0,05$). Кількість пацієнтів, які мали III стадію захворювання, була найбільшою в першій підгрупі (у 1,95 разу) проти другої підгрупи ($p < 0,05$). Хворі на НДРЛ IV стадії зустрічалися в підгрупах з однаковою частотою (25,0 та 22,3 % відповідно).

Топометрична підготовка КТ-сканування легень проводилася, починаючи від рівня перснеподібного хряща до верхньої межі L2 хребця, у двох режимах: на вдиху та видиху, за технікою затримки дихання. Для більш точного визначення обсягу опромінення у деяких випадках також були використані МРТ-скани та ПЕТ-скани, суміщені з планувальним КТ. При 3D-плануванні на TPS Eclipse проводили підбір полів опромінювання таким чином, щоб дозовий розподіл у PTV не перевищував 105 % запланованої дози (D max) і не був нижчим 95 % дози (D min). План опромінення вважався прийнятним за умови, коли середні дози (D mean) на органи ризику

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out at State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; thirty-eight NSCLC patients were examined. All patients were informed about the study and agreed on being enrolled.

According to the goal of the study, NSCLC patients aged from 32 to 80 (median: 66) were divided into 2 subgroups: study Subgroup 1 (20 patients), comparison Subgroup 2 (18 patients). In the study subgroup, patients received a radiation therapy course on a linear accelerator Clinac 600C in combination with a COX-2 inhibitor (ranselex 100 mg per day – the active substance is celecoxib), in the comparison subgroup, patients received only an external beam radiation course.

When analyzing clinical factors, it was found that the subgroups were comparable by sex, age, tumor location and general condition. Male patients predominated in all subgroups (89.5%). The most frequently NSCLC occurred in patients aged from 61 to 70. According to the findings of the clinical and anatomical form of growth, central cancer prevailed (55.3%). Mostly (84.2%) a tumor was located in the right lung. In most patients (65.8%) a performance status, according to the Karnofsky Performance Scale, was 70 points.

According to the histological classification, most patients of Subgroup 1 were diagnosed with the squamous cell type of NSCLC – 19 patients (95.0 ± 4.9 %). In patients of Subgroup 2, the squamous cell type of NSCLC was detected in 9 patients (50 ± 11.8 %).

Due to the analysis of the prevalence of the tumor process (Fig. 1), it was found that the initial stages of the disease (stages I – II) were diagnosed more frequently in the comparison subgroup: 44.4% vs. 10% ($p < 0,05$). The number of patients with stage III disease was the highest in Subgroup 1 (1.95-fold) vs Subgroup 2 ($p < 0.05$). Patients with stage IV of NSCLC were represented in the subgroups with the same frequency (25.0 and 22.3%, respectively).

During topometric preparation, CT scan of the lungs was performed from the level of the annular cartilage to the upper border of the L2 vertebra in two modes: inhalation and exhalation, via respiratory arrest technique. In some cases, MRI and PET scans combined with planned CT scans were also used to more accurately estimate radiation amount. During 3D planning on TPS Eclipse, the irradiation fields were selected in the way that the dose distribution in PTV did not exceed 105% of the planned dose (D max) and was not lower than 95% of the dose (D min). The irradiation plan was considered to be acceptable if the average doses (D mean) on the risk organs did not exceed the following values:

Рис. 1. Розподіл хворих на НДРЛ у підгрупах залежно від ступеня поширеності пухлини
 Fig. 1. Distribution of patients with NSCLC in subgroups depending on tumor prevalence degree

не перевищували такі значення: для здорової легеневої тканини D mean – не більше 20–23 Гр, для стравоходу D mean – не більше 34 Гр, для серця D mean – не більше 40 Гр.

Променева терапія проводилася на лінійному прискорювачі Clinac 600C фотонами з енергією випромінювання 6 MeV. Використовувався режим класичного фракціонування (разова осередкова доза (РОД) 2 Гр 1 раз на добу, 5 разів на тиждень). Сумарні осередкові дози (СОД) при конформній променевої терапії хворих на НДРЛ склали 60–66 Гр. У підгрупах дослідження протягом променевого лікування пацієнти отримували інгібітор ЦОГ-2 – ранселекс 100 мг на добу (діюча речовина – цецекоксиб).

Вміст факторів ангіогенезу VEGF, ЦОГ-2 визначали у сироватці крові хворих до початку та після курсу опромінення методом «сендвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів реактивів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) та комерційних наборів реактивів фірми «Invitrogen COX-2 ELISA Kit» (Велика Британія).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета статистичних програм для ПК «Statistica». Дані порівнювали за допомогою критерію Вілкоксона при порівнянні парних вибірок, розходження вважали статистично значущим при $p < 0,05$. Оцінку виживаності проводили за методом Каплан-Мейєра.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні результати проведеного дослідження оцінювалися на основі даних рентгенологічних досліджень (КТ) грудної клітки через місяць після завершення ПТ (рис. 2).

За результатами дослідження позитивний ефект (часткова регресія, стабілізація процесу) спостерігався з однаковою частотою в обох підгрупах: $(80,0 \pm 8,9) \%$ та $(77,8 \pm 5,9) \%$ відповідно. У той же час серед хворих першої підгрупи, що отримали променеву терапію в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2, часткова регресія спостерігалася у 5 разів частіше, тоді як у пацієнтів другої підгрупи в 2,7 разу превалювала стабілізація пухлинного процесу. Збільшення розмірів осередків на 20 % і більше та/або поява нових віддалених вогнищ виявлені з однаковою частотою

for the healthy lung tissue D mean it was no more than 20–23 Gy, for the esophagus D mean – no more than 34 Gy, for the heart D mean – not more than 40 Gy.

Radiation therapy was provided by means of Clinac 600C linear accelerator via photons with 6 MeV radiation energy. The mode of classical fractionation was used (single focal dose (SFD) 2 Gy 1 time a day, 5 times a week). Total focal doses (TFD) in conformal radiation therapy in patients with NSCLC were 60–66 Gy. In the subgroups of the study during radiation therapy, patients received COX-2 inhibitor – ranselex 100 mg per day (active substance – celecoxib).

The content of angiogenesis factors VEGF, COX-2 was determined in the serum of patients before and after the course of irradiation by sandwich-variant of solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay using standard reagent kits CJSC “Vector-Best” (Russia) and commercial reagent kits “Invitrogen COX-2 ELISA Kit” (United Kingdom).

Statistical analysis of data was performed by means of the statistical software package for PC “Statistica”. The data were compared using the Wilcoxon test, when comparing paired samples, the differences were considered to be statistically significant at $p < 0.05$. Survival assessment was performed by the Kaplan-Meier method.

RESULTS

The direct results of the study were assessed according to radiological examination (CT) of the chest a month after RT was completed (Fig. 2).

According to the findings, a positive effect (partial regression, stabilization) was observed equally in both subgroups: $(80.0 \pm 8.9)\%$ and $(77.8 \pm 5.9)\%$, respectively. At the same time, among patients of Subgroup 1 who received radiation therapy in combination with a COX-2 inhibitor, partial regression was observed 5 times more often, while in patients of Subgroup 2, stabilization of the tumor process 2.7-fold prevailed. An increase in cell size by 20% or more and/or the appearance of new distant foci was detected with equal frequency in patients of both subgroups: $(20.0 \pm 8.9)\%$ and $(22.2 \pm 5.9)\%$, respectively.

Рис. 2. Розподіл хворих на НДРЛ за безпосередніми результатами лікування
Fig. 2. Distribution of patients with NSCLC according to the direct results of treatment

у пацієнтів першої та другої підгруп: $(20,0 \pm 8,9) \%$ та $(22,2 \pm 5,9) \%$ відповідно.

Променеве лікування хворих на НДРЛ у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 сприяло значному посиленню терапевтичного впливу на первинну пухлину. Високу ефективність лікування демонструє регресія пухлини у хворого на НДРЛ, яка представлена на рисунку 3.

Radiation treatment of NSCLC patients in combination with COX-2 inhibitors contributed to a significant strengthening of therapeutic effect on the primary tumor. High efficiency of treatment is demonstrated by tumor regression in a NSCLC patient, which is presented in Fig. 3.

Рис. 3. Комп'ютерна томограма органів грудної клітки пацієнта з діагнозом: рак верхньої частки правої легені (периферична форма) ІІІА, Т3N1M0 (регресія пухлини 88 % після 1 етапу ДПТ) до і після променевого лікування в поєднанні з ранселексом

Fig. 3. Computed tomography of the chest before and after radiation therapy in combination with ranselex of a patient diagnosed with cancer of the upper lobe of the right lung (peripheral form) IIIA, T3N1M0 (tumor regression 88% after stage 1 of external beam therapy)

Найближчі результати ефективності проведеного лікування оцінювалися за безрецидивною виживаністю хворих шляхом побудови кривих за методом Каплан-Мейєра. На рисунку 4 представлено розподіл безрецидивної виживаності хворих на НДРЛ.

Аналізуючи безрецидивну виживаність, слід зазначити, що медіана безрецидивного періоду в 1-й підгрупі склала 11 міс. і перевищувала такий показник у 2-й підгрупі – 8 міс. ($p < 0,05$). Згідно з отриманими даними встановлено, що однорічний безрецидивний період подолато 40 % хворих на НДРЛ при променевому лікуванні в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2, а при ПТ без ранселексу цей показник склав 11 %. Тобто річна безрецидивна виживаність у хворих на НДРЛ при ПТ з ранселексом зростала на 29 % у порівнянні з пацієнтами, які отримали тільки ПТ. Таким чином, променева терапія в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 забезпечує поліпшення показників безрецидивної виживаності.

The closest treatment efficiency outcomes were assessed according to the recurrence-free survival of patients via forming the curves by the Kaplan-Meier method. Fig. 4 shows the distribution of disease-free survival in patients with NSCLC.

Analyzing the recurrence-free survival, it should be noted that the median recurrence-free period in Subgroup 1 was 11 months and it exceeded this figure in Subgroup 2–8 months ($p < 0.05$). According to the data obtained, it was found that a one-year recurrence-free period was overcome by 40% of NSCLC patients receiving radiation therapy in combination with COX-2 inhibitor, while in RT without ranselex, this figure was 11 %. In other words, the annual recurrence-free survival in NSCLC patients undergoing RT with ranselex increased by 29% in comparison with patients who received only RT. Thus, radiation therapy in combination with COX-2 inhibitor improves relapse-free survival.

Рис. 4. Криві безрецидивної виживаності хворих на НДРЛ за методом Каплан-Мейєра залежно від способу лікування
Fig. 4. Recurrence-free survival curves of patients with NSCLC according to Kaplan-Meier depending on the method of treatment

Для оцінки ефективності променевого лікування в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 (ранселексом) проведено також порівняльний аналіз загальної виживаності хворих на НДРЛ. Променева терапія в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 (перша підгрупа) підвищувала рівень річної виживаності до $70,0 \pm 10,2 \%$ проти $55,5 \pm 11,7 \%$ у групі порівняння ($p > 0,05$). До того ж позитивний ефект променевого лікування в усіх хворих супроводжується поліпшенням якості життя завдяки зниженню частоти таких симптомів, як біль, задишка, кашель, а також зникненню кровохаркання.

Вибір показників був зумовлений тим, що VEGF є ключовим медіатором ангиогенезу, а ЦОГ-2 відіграє важливу роль в індукції ангиогенезу пухлини.

Для з'ясування механізмів впливу променевої терапії з ранселексом на динаміку експресії ЦОГ-2 у сироватці крові було відібрано 34 неоперабельних хворих на НДРЛ: 18 пацієнтів 1-ї підгрупи; 16 пацієнтів 2-ї підгрупи.

Доведено, що у хворих на НДРЛ після проведення ПТ у поєднанні з ранселексом (підгрупа 1) спостерігалось зниження рівня ЦОГ-2 у 2,4 разу, у той же час у хворих після проведення ПТ без ранселексу (підгрупа 2) рівень ЦОГ-2 майже не змінився (рис. 5).

Блокування ЦОГ-2 супроводжувалося зниженням і проангіогенного фактора VEGF, що свідчить про активність ангиогенезу пухлини. Так, у першій підгрупі зареєстровано достовірне зниження рівня VEGF у 1,9 разу проти другої підгрупи, де спостерігалось зменшення експресії VEGF лише в 1,4 разу (рис. 6).

Променева лікування завдяки антиангіогенній дії інгібітора ЦОГ-2 ранселексу мало позитивний результат. Під час дослідження встановлено, що у хворих на НДРЛ після променевої терапії в поєднанні

To assess the effectiveness of radiation therapy in combination with COX-2 inhibitor (ranselex), a comparative analysis of the overall survival of patients with NSCLC was also performed. Radiation therapy in combination with a COX-2 inhibitor (Subgroup 1) increased the annual survival rate up to $70.0 \pm 10.2 \%$ vs $55.5 \pm 11.7 \%$ in the comparison group ($p > 0.05$). In addition, a positive effect of radiation therapy in all patients is accompanied by improved quality of life of patients by reducing the frequency of symptoms such as pain, shortness of breath, cough, as well as the disappearance of hemoptysis.

The choice of indicators was due to the fact that VEGF is a key mediator of angiogenesis, and COX-2 plays an important role in the induction of tumor angiogenesis.

To ascertain the mechanisms of the effect of radiation therapy with ranselex on the dynamics of COX-2 expression in blood serum, 34 inoperable patients with NSCLC were selected: 18 patients of Subgroup 1; 16 patients of Subgroup 2.

It has been proved that in patients with NSCLC after RT in combination with ranselex (Subgroup 1) there was 2.4-fold decrease in COX-2, while in patients after RT without ranselex (Subgroup 2) the level of COX-2 almost did not change (Fig. 5).

COX-2 blocking was accompanied by a decrease in the proangiogenic factor VEGF, which indicates the activity of tumor angiogenesis. Thus, in Subgroup 1 there was a significant 1.9-fold decrease in VEGF levels vs Subgroup 2, where there was only a 1.4-fold decrease in VEGF expression (Fig. 6).

Radiation therapy due to the antiangiogenic action of COX-2 inhibitor, ranselex, had a positive outcome. The study showed that in NSCLC patients after

Рис. 5. Динаміка рівня ЦОГ-2 після лікування
 Fig. 5. Time course of COX-2 levels after treatment

Рис. 6. Динаміка рівня VEGF після лікування
 Fig. 6. Time course of VEGF level after treatment

з ранселексом, зменшення експресії ЦОГ-2 супроводжувалося позитивними клінічними показниками, а саме регресією пухлинного процесу. Співвідношення ступеня регресії пухлини та динаміки ферменту представлені в таблиці 1.

radiotherapy combined with ranselektom, reduced expression of COX-2 was accompanied by positive clinical parameters such as tumor regression. The ratio of the degree of regression of the tumor and the enzyme time course are presented in Table 1.

Таблиця 1. Співвідношення ступеня регресії пухлини та динаміки експресії ферменту в сироватці крові хворих на НДРЛ

Table 1. The ratio of tumor regression degree and dynamic expression of the enzyme in the serum of NSCLC patients

Підгрупа Subgroup	Ступінь регресії Stage of regression	n	До лікування ЦОГ-2 (нг/мл) Before treatment COX-2 (ng/ml) $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Після лікування ЦОГ-2 (нг/мл) After treatment COX-2 (ng/ml) $\bar{X} \pm S\bar{x}$	К
1 (n = 18)	регресія regression	10	69,5 ± 14,3	30,1 ± 9,1*	2,3
	стабілізація stabilization	4	68,6 ± 8,3	36,2 ± 7,6*	1,9
	прогресія progression	4	76,3 ± 9,2	49,2 ± 8,3	1,5
2 (n = 16)	регресія regression	1	70,4	58,3	1,2
	стабілізація stabilization	11	69,5 ± 14,6	61,3 ± 11,8	1,1
	прогресія progression	4	74,2 ± 7,5	72,4 ± 6,8	1,0

Примітки: 1. К – коефіцієнт співвідношення експресії ЦОГ-2 до та після лікування.

2. n – кількість хворих.

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

Notes: 1. K – the ratio of COX-2 expression before and after treatment.

2. n – number of patients.

3. * – significance of differences between indicators before and after treatment, $p < 0.05$ (Wilcoxon criterion).

Як видно із таблиці 1, зміни рівня ЦОГ-2 збіглися з об'єктивною відповіддю після променевого лікування в поєднанні з ранселексом. Так, при регресії або стабілізації пухлинного процесу рівень ЦОГ-2 у сироватці крові достовірно зменшувався (в 2,3–1,9 разу) у хворих на НДРЛ першої підгрупи, тоді як експресія ферменту в пацієнтів, які отримали тільки ПТ, змінилася не суттєво, незалежно від відповіді пухлини на проведене лікування (в 1,2–1,0 разу).

Зміни рівня VEGF також збігалися з об'єктивною відповіддю на променеве лікування. Співвідношення ступеня регресії пухлини та динаміки рівня VEGF представлені в табл. 2.

As Table 1 shows, changes in COX-2 levels were consistent with an objective response after radiation therapy in combination with ranselex. Thus, in regression or stabilization of the tumor process, the level of COX-2 in the serum significantly decreased (2.3–1.9-fold) in patients with NSCLC of Subgroup 1, while the expression of the enzyme in patients who received only radiation therapy, did not change significantly, regardless of the tumors response to treatment (1.2–1.0-fold).

Changes in VEGF levels were also consistent with an objective response to radiation therapy. The ratio of tumor regression degree and VEGF level time course are presented in Table 2.

Таблиця 2. Співвідношення ступеня регресії пухлини та динаміки рівня VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ

Table 2. The ratio of tumor regression degree and VEGF level time course in the serum of NSCLC patients

Підгрупа Subgroup	Ступінь регресії Stage of regression	n	До лікування VEGF (пг/мл) Before treatment VEGF (pg/ml) $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Після лікування VEGF (пг/мл) After treatment VEGF (pg/ml) $\bar{X} \pm S\bar{x}$	K
1 (n = 18)	регресія regression	10	482,8 ± 113,2	214,2 ± 59,4*	2,3
	стабілізація stabilization	4	498,5 ± 96,8	289,3 ± 49,8*	1,7
	прогресія progression	4	658,0 ± 82,2	480,6 ± 67,9	1,4
2 (n = 16)	регресія regression	1	487,2	264,1 *	1,8
	стабілізація stabilization	11	528,9 ± 124,4	345,5 ± 103,2	1,5
	прогресія progression	4	649,1 ± 87,6	654,4 ± 64,2	0,9

Примітки: 1. K – коефіцієнт співвідношення рівня VEGF до та після лікування.

2. n – кількість хворих.

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

Notes: 1. K – VEGF ratio before and after treatment.

2. n – number of patients.

3. * – significance of differences between indicators before and after treatment, $p < 0,05$ (Wilcoxon criterion).

Відповідно до даних, представлених у таблиці 2, рівень VEGF достовірно зменшився (у 2,3–1,7 разу) при регресії і стабілізації пухлинного процесу після ПТ із ранселексом (підгрупа 1) та в одного хворого другої підгрупи, у якого діагностовано регресію понад 30 %. Це може вказувати на ефективність проведеного лікування. Слід відзначити, що у хворих, які отримали тільки променеву терапію (підгрупа 2) стабілізація пухлинного процесу супроводжувалася зниженням рівня VEGF тільки в 1,5 разу ($p > 0,05$). Прогресивне зростання пухлини поєднувалося з незначним зниженням вмісту VEGF при ПТ із ранселексом та високими показниками фактора судинного росту після лікування, що може свідчити про агресивність пухлини, її радіорезистентність та несприятливий перебіг захворювання.

Раніше проведені експериментальні дослідження показали, що поєднана дія опромінення та селективного інгібітора ЦОГ-2 значно зменшує рівень VEGF і тим самим впливає на процес ангиогенезу (викликає антиангіогенний ефект) [7]. Це знайшло підтвердження у хворих на НДРЛ. Отримані результати

According to the data presented in Table 2, VEGF level significantly decreased (2.3–1.7-fold) with regression and stabilization of the tumor process after RT with ranselex (Subgroup 1) and one patient of Subgroup 2, who was diagnosed with regression more 30%. This may indicate the effectiveness of the treatment. It should be noted that in patients who received only radiation therapy (Subgroup 2), stabilization of the tumor process was accompanied by decreased VEGF levels only 1.5-fold ($p > 0.05$). Progressive tumor growth was combined with a slight decrease in VEGF levels during RT with ranselex and high rates of vascular growth factor after treatment, which may indicate tumor aggressiveness, radioresistance and adverse disease course.

The previous experimental studies have shown that the combined effect of radiation and a selective inhibitor of COX-2 significantly reduces the level of VEGF, and thus affects the process of angiogenesis (causes antiangiogenic effect) [7]. This was confirmed in patients with NSCLC. The results suggest that the use of COX-2 inhibitors in combination with radiation therapy leads to a significant delay in tumor growth in patients.

свідчать, що використання інгібіторів ЦОГ-2 у поєднанні з променевою терапією приводить до значної затримки росту пухлини в пацієнтів. Антипроліферативний ефект ранселексу пов'язаний, у першу чергу, з обмеженням ангиогенезу і порушенням регуляції експресії проангіогенних факторів, одним із яких є онкомаркер VEGF. Регресія пухлини на фоні динаміки продукції онкомаркера після променевого лікування в поєднанні з інгібітором проангіогенних факторів, можливо, обумовлена зменшенням васкулярної щільності та радіосенсибілізацією ендотеліальних клітин. Тому поєднання іонізуючої радіації та інгібіторів ЦОГ-2, які пригнічують ангиогенез, підвищує терапевтичний ефект при лікуванні злоякісних пухлин [8].

У результаті клінічного дослідження встановлено, що опромінювання на лінійному прискорювачі в режимі класичного фракціонування в поєднанні з селективним інгібітором ЦОГ-2 підвищує ефективність лікування за рахунок зростання кількості часткових регресій та безрецидивної виживаності, тому може бути розглянуто як один зі способів оптимізації променевого лікування хворих на НДРЛ. Об'єктивна відповідь пухлини на лікування корелює з рівнем ферменту ЦОГ-2 та експресією онкомаркера VEGF у процесі лікування, що дозволяє використовувати їх для оцінки ефективності проведеного лікування та прийняття рішення про подальшу тактику ведення пацієнта.

ВИСНОВКИ

1. Установлено, що при застосуванні ПТ у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2, позитивний ефект спостерігається у 80 % хворих на НДРЛ. Превалюють часткові регресії, частота яких зростає в 5 разів.

2. Визначено, що безрецидивна однорічна виживаність при опроміненні з інгібітором ЦОГ-2 була вищою на 29 % у порівнянні з променевою терапією, а загальна річна виживаність зросла на 15 %.

3. Виявлено залежність ступеня регресії пухлини від рівня експресії факторів ангиогенезу – VEGF, ЦОГ-2. Використання інгібітора ЦОГ-2 при опромінюванні достовірно зменшує вміст ферменту ЦОГ-2 та проангіогенний фактор VEGF при регресії пухлини в 2,3 разу, при стабілізації – в 1,9 і 1,7 разу відповідно.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Підвищення ефективності променевого лікування хворих на НДРЛ за рахунок використання проангіогенних факторів, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з метою подолання проліферативного потенціалу злоякісних клітин. Аналіз віддалених результатів протипухлинного лікування (загальної виживаності) та пізніх променевих ушкоджень після променевої терапії в поєднанні з селективними інгібіторами ЦОГ-2. Вивчення одночасного використання хіміопрепаратів як радіомодифікаторів та інгібіторів ЦОГ-2 при проведенні опромінення хворих на НДРЛ.

The antiproliferative effect of ranselex is associated primarily with limited angiogenesis and impaired regulation of the expression of proangiogenic factors, one of which is the tumor marker VEGF. Tumor regression on the background of time course of tumor marker production after radiation therapy in combination with an inhibitor of proangiogenic factors may be due to a decrease in vascular density and radiosensitization of endothelial cells. Therefore, the combination of ionizing radiation and COX-2 inhibitors, which inhibit angiogenesis, increases the therapeutic effect in the treatment of malignant tumors. [8].

Due to the clinical study it has been established that irradiation on a linear accelerator in classical fractionation mode in combination with a selective COX-2 inhibitor increases the effectiveness of treatment by increasing the number of partial regressions and recurrence-free survival, so it can be considered as one of the ways to optimize radiation treatment of NSCLC. The objective response of the tumor to treatment correlates with the level of the enzyme COX-2 and the expression of the tumor marker VEGF during treatment, which allows them to be used to assess the effectiveness of treatment and decide on further management strategy.

CONCLUSIONS

It has been found that when administering RT in combination with a COX-2 inhibitor, a positive effect is observed in 80% of NSCLC patients. Partial regressions prevail, the frequency of which five-fold increases.

It has been determined that the recurrence-free one-year survival when irradiated with COX-2 inhibitor was higher by 29% compared with radiation therapy, and the overall annual survival increased by 15%.

The dependence of tumor regression degree on the level of expression of angiogenesis factors VEGF, COX-2 has been detected. The use of COX-2 inhibitor in irradiation significantly reduces the content of COX-2 enzyme and proangiogenic factor VEGF in tumor regression 2.3-fold, in stabilization – 1.9-fold and 1.7-fold, respectively.

PROSPECTS FOR FURTHER RESEARCH

Improving the effectiveness of radiation therapy in NSCLC patients via proangiogenic factors, including COX-2 inhibitors, in order to overcome the proliferative potential of malignant cells. Analysis of long-term results of antitumor treatment (overall survival) and late radiation injury after radiation therapy in combination with selective COX-2 inhibitors. Study of the simultaneous use of chemotherapeutics as radiomodifiers and COX-2 inhibitors in the irradiation of patients with NSCLC.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Gately S., Li W. W. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Seminars in Oncology*. 2004. Vol. 31, № 7. P. 2–11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.03.040>
2. Yokouchi H., Kanazawa K. Revisiting the role of COX-2 inhibitor for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015. Vol. 4, № 5. P. 660–664. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.04.03>
3. Groen H. J., Sietsma H., Vincent A. et al. Randomized, placebo-controlled phase III study of docetaxel plus carboplatin with celecoxib and cyclooxygenase-2 expression as a biomarker for patients with advanced non-small-cell lung cancer: the NVALT-4 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011. № 29. P. 4320–4326. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5214>
4. Koch A., Bergman B., Holmberg E. et al. Effect of celecoxib on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a double blind randomised clinical phase III trial (CYCLUS study) by the Swedish Lung Cancer Study Group. *European Journal of Cancer*. 2011. № 47. P. 1546–1555. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.035>
5. Harris R. E., Beebe-Donk J., Alshafie G. A. Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies. *Subcell Biochem*. 2007. Vol. 42. P. 193–212. DOI: https://doi.org/10.1007/1-4020-5688-5_9
6. Гладилина И. А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований. *Радиология*. 2011. № 1. С. 46–68.
7. Мітрянєва Н. А., Гребіник Л. В., Узленкова Н. Є. Вплив комбінованої дії ікс-випромінювання та інгібітора ЦОГ-2 – мелоксивету на вміст VEGF та ПГЕ-2 у сироватці крові щурів-пухлиноносців. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2019. Вип. 24. С. 261–269. DOI: <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2019-24-261-269>
8. Vala I. S., Martins L. R., Imaizumi N. et al. Low Doses of Ionizing Radiation Promote Tumor Growth and Metastasis by Enhancing Angiogenesis. *PLoS One*. [Електронний ресурс]. 2010 June 21. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011222>

REFERENCES

1. Gately S, Li WW. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Seminars in Oncology*. 2004;31(7):2–11. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.03.040>
2. Yokouchi H, Kanazawa K. Revisiting the role of COX-2 inhibitor for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):660–4. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.04.03>
3. Groen HJ, Sietsma H, Vincent A et al. Randomized, placebo-controlled phase III study of docetaxel plus carboplatin with celecoxib and cyclooxygenase-2 expression as a biomarker for patients with advanced non-small-cell lung cancer: the NVALT-4 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:4320–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5214>
4. Koch A, Bergman B, Holmberg E et al. Effect of celecoxib on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a double blind randomised clinical phase III trial (CYCLUS study) by the Swedish Lung Cancer Study Group. *European Journal of Cancer*. 2011;47:1546–55. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.035>
5. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies. *Subcell Biochem*. 2007;42:193–212. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/1-4020-5688-5_9
6. Hladylyna YA. Radyosensybylyzatsiya v luchevoi terapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy. [Radiosensitization in radiation therapy of malignant neoplasms]. *Radiology*. 2011;1:46–68. (In Russian).
7. Mitriaieva NA, Hrebinyk LV, Uzlenkova NYe. Vplyv kombinovanoi dii iks-vyprominennia ta inhibitora TsOH-2 – meloksivetu na vmist VEGF ta PHE-2 u syrovattsi krovi shchuriv-pukhlynosiiv. [Effect of the combined action of X-rays and the COX-2 inhibitor meloxyvet on the content of VEGF and PGE-2 in the serum of tumor-bearing rats]. *Problems of radiation medicine and radiobiology*. 2019;24:261–9. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2019-24-261-269>
8. Vala IS, Martins LR, Imaizumi N et al. Low Doses of Ionizing Radiation Promote Tumor Growth and Metastasis by Enhancing Angiogenesis. *PLoS One*. [Electronic resource]. 2010 June 21. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011222>

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Білозор Наталія Володимирівна – кандидат медичних наук, лікар–променевий терапевт відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 64024;
e-mail: belgrinata@rambler.ru,
моб.: +38(097) 811-23-46.

Внесок автора: клінічний аналіз результатів променевої терапії у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2, написання тексту статті.

Старенький Віктор Петрович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 64024;
e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
моб.: +38(067) 578-21-47.

Внесок автора: збір та обробка літератури.

Мітряєва Наталія Андріївна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 64024;
e-mail: radoncol_lab@ukr.net,
моб.: +38(066) 558-43-92.

Внесок автора: аналіз динаміки проангіогенних факторів при променевій терапії.

Гребіник Лідія Володимирівна – науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 64024;
e-mail: radoncol_lab@ukr.net,
моб.: +38(050) 934-05-94.

Внесок автора: статистична обробка даних з оцінкою отриманих результатів.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Bilozor Nataliia Volodymyrivna – PhD, Radiologist of Department of Radiation Therapy, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Pushkinska Street, 82, Kharkiv, Ukraine;
e-mail: belgrinata@rambler.ru,
tel.: +38(097) 811-23-46.

Author's contribution: clinical analysis of radiation therapy outcomes in combination with COX-2 inhibitor; writing the article.

Starenkiy Viktor Petrovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Head of Radiotherapy Department, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Pushkinska Street, 82, Kharkiv, Ukraine;
e-mail: starenkiy.victor@gmail.com,
tel.: +38(067) 578-21-47.

Author's contribution: collection and processing of literature.

Mitryayeva Nataliia Andriyivna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Radiation Oncology, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Pushkinska Street, 82, Kharkiv, Ukraine;
e-mail: radoncol_lab@ukr.net,
tel.: +38(066) 558-43-92.

Author's contribution: analysis of time course of proangiogenic factors in radiation therapy.

Grebinyk Lidiia Volodymyrivna – Researcher, Laboratory of Cancer Oncology, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Pushkinska Street, 82, Kharkiv, Ukraine;
e-mail: radoncol_lab@ukr.net,
tel.: +38(050) 934-05-94.

Author's contribution: statistical data processing with evaluation of the obtained results.