

УДК 616.24-006.61

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

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

ВПЛИВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ КОНФОРМНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ТА ІНГІБІТОРА ЦОГ-2 НА ВМІСТ VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ

Мета роботи. Вивчити вплив поєднаної дії конформної променевої терапії та інгібітора ЦОГ-2 на ефективність лікування та вміст VEGF, ЦОГ-2 і ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ).

Матеріали і методи. Для оцінки результатів дослідження 28 хворих на НДРЛ віком від 54 до 73 років були поділені на 2 підгрупи: 1 підгрупа — 10 хворих, які отримали променево-терапію (ПТ) в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 — ранселексом, 2 підгрупа — 18 хворих, які отримали ПТ. ПТ проводили з використанням методик конформного опромінювання на лінійному прискорювачі Clinac 600С. Протягом першого етапу 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.

Результати. Встановлено, що при застосуванні конформної ПТ у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 позитивний ефект спостерігався у 80 % хворих на НДРЛ. Превалювали часткові регресії, частота яких зросла у хворих на НДРЛ в 4,5 разу. При цьому місцеві променеві реакції не перевищували II ступеня, гематологічна токсичність — I ступеня. Знайдено підвищення вмісту VEGF у сироватці крові 89 % хворих на НДРЛ, у 92,8 % — ЦОГ-2 та ПГЕ-2 до лікування, що вказує на активацію процесів неоангіогенезу. Виявлена залежність експресії VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 від стадії захворювання та ураження лімфовузлів у хворих на НДРЛ. З'ясовано, що рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2 залишаються високими після променевої терапії, що свідчить про їхню стійкість до опромінення у хворих на НДРЛ. Доведено, що під впливом поєднаної дії променевої терапії з інгібітором ЦОГ-2 — ранселексом знижується вміст VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ.

Висновки. Визначені динамічні зміни показників VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ при поєднаній дії променевої терапії та інгібітора ЦОГ-2 — ранселексу. Показано, що поєднана дія променевої терапії з інгібітором ЦОГ-2 — ранселексом знижує рівень VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ, що вказує на уповільнення пухлинного ангіогенезу.

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

Упродовж кількох десятків років рак легені (РЛ) займає провідне місце у структурі захворюваності населення більшості країн світу. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру станом на 2017 р., рак легені лідує у структурі онкозахворюваності серед чоловіків (15,8 % — 60,9 на 100 тис. населення), він же є і основною причиною смертності (22,5 % — 49,7 на 100 тис. населення). При цьому не проживають більше 1 року після встановлення діагнозу 61,8 % пацієнтів. Близько 75 % хворих на рак легень мають недрібноклітинний морфологічний

варіант, найбільш радикальними методами лікування якого є хірургічний та комбінований. Однак у зв'язку із пізньою діагностикою, наявністю протипоказань тільки 15–30 % хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) операбельні на момент постановки діагнозу. В інших пацієнтів методом вибору є дистанційна променево-терапія (ПТ), оскільки хімотерапевтичне лікування дозволяє отримати лише паліативний або симптоматичний ефект, а чутливість до нього не перевищує 30 %. Недрібноклітинний рак легені характеризується невисокою радіочутливістю, особливо на пізніх стадіях. П'ятирічна виживаність при проведенні променевого лікування в режимі класичного фракціонування становить не більше 3–9 %, разом

© Н. В. Білозор, Н. А. Мітряєва, В. П. Старенький,
Л. В. Гребіник, 2019

із тим останні досягнення у молекулярній радіобіології і радіаційній онкології створили передумови для розробки нових підходів до опромінення. У зв'язку з цим проблема удосконалення променевого протипухлинного лікування раку легені є актуальною і соціально значущою [1–4].

Перспективним напрямком розвитку променевої терапії НДРЛ видається селективне управління радіочутливістю пухлини з використанням агентів, що інгібують ангиогенез. Існує кілька шляхів блокування ангиогенезу, один із них — використання інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Циклооксигеназа-2 — фермент, проангіогенні ефекти якого опосередковані передусім трьома продуктами метаболізму арахідонової кислоти: тромбоксаном А2, простагландином Е-2 (ПГЕ-2) і простагландином І2. Доведено, що пухлини з гіперекспресією ЦОГ-2 втрачають здатність до апоптозу, в них відбувається активация неоангіогенезу та підвищення адгезії ракових клітин до екстрацелюлярного матриксу, що веде до підвищення метастатичного потенціалу та несприятливого прогнозу онкологічного захворювання [5, 6].

Експресія ЦОГ-2 збільшується при різноманітних пухлинах, включаючи НДРЛ, і корелює з радіо- та хіміорезистентністю. Наразі фермент ЦОГ-2 розглядається як важлива мішень для протипухлинної терапії, блокування якого посилює антиангіогенні ефекти. Зацікавлює вивчення групи селективних інгібіторів ЦОГ-2, зокрема целекоксибу, який має високу протипухлинну активність у дослідженнях *in vivo* та *in vitro*. Так, при використанні селективного інгібітора целекоксибу виявлено зменшення експресії ЦОГ-2 за рахунок індукції апоптозу та зниження рівня експресії гена численної лікарської резистентності (MRP-1) в епітеліальних клітинах [6]. Показано, що апоптоз індукувався в опромінені клітинах через 48 годин

після приймання целекоксибу [7]. Це може бути клінічно важливим для використання целекоксибу у хворих на НДРЛ при радіотерапії. Механізми радіаційної відповіді в поєднанні з антиангіогенними агентами, які включають оксигенацію пухлини, зменшення васкулярної щільності і можливість радіосенсибілізації ендотеліальних клітин, направлені на антипроліферативний ефект. Тому поєднання фармакологічних інгібіторів ангиогенезу, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, та іонізуючої радіації має суттєве значення для протипухлинної терапії солідних пухлин [8].

Механізми інгібування ангиогенезу за умов поєднаної дії високоенергетичного фотонного випромінювання та антиангіогенних факторів — селективних інгібіторів ЦОГ-2 у хворих на НДРЛ залишаються практично не вивченими. У зв'язку з цим метою дослідження стало вивчення впливу поєднаної дії конформної променевої терапії та інгібітора ЦОГ-2 на ефективність лікування та вміст фактора росту ендотелію судин (VEGF), ЦОГ-2 і ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

У ДУ «ІМР НАМН України» протягом 2017–2018 рр. отримали курс дистанційної променевої терапії 28 хворих на НДРЛ віком від 54 до 73 років (медіана — 66 років). Пацієнти були проінформовані про дослідження і дали згоду на участь у його проведенні.

Для оцінки клінічних результатів дослідження всі хворі на НДРЛ були поділені на 2 підгрупи: 1 підгрупа — 10 хворих, які отримали ПТ у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 — ранселексом, 2 підгрупа — 18 хворих, які отримали тільки ПТ. Характеристика хворих за підгрупами представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна клінічна характеристика хворих на НДРЛ

Клінічна характеристика	Підгрупа хворих	
	1 абс. (%)	2 абс. (%)
Стать		
Чоловіки	10 (100)	15 (83,3)
Жінки	–	3 (16,7)
Вік, років		
До 40	–	1 (5,5)
41–50	–	–
51–60	1 (10,0)	3 (16,7)
61–70	8 (80,0)	11 (61,1)
71–80	1 (10,0)	3 (16,7)
Гістологічна структура раку		
Плоскоклітинна	9 (90,0)	9 (50,0)
Аденокарцинома	1 (10,0)	4 (22,2)
Недиференційована	–	5 (27,8)

За аналізом клінічних факторів встановлено, що підгрупи порівнянні за статтю: чоловіки превалювали в усіх підгрупах — 25 хворих ((89,3 ± 6,2) %). Найчастіше НДРЛ зустрічався у хворих віком 61–70 років. Середній вік хворих у першій та другій підгрупах склав 65,1 та 63,4 років відповідно. Медіана — 66 та 61 рік відповідно.

Усі пацієнти пройшли загальне клінічне обстеження. За гістологічною класифікацією у більшості пацієнтів першої підгрупи встановлено плоскоклітинний тип НДРЛ — 9 хворих ((90,0 ± 9,5) %); (M ± m) %.

Проведено також рентгенологічне дослідження органів грудної, 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. Загальний соматичний статус хворих оцінювався не менш як 70 балів за шкалою Карновського.

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

Таблиця 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 = 10)	—	—	—	—	6	60	4	40,0
2 (n = 18)	2	11,1	6	33,3	6	33,3	4	22,3
Усього (28)	2	7,1	6	21,4	12	42,9	8	28,6

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 — $T_{1-4}N_{0-3}M_1$.

Аналіз ступеня розповсюдженості пухлинного процесу показав, що початкові стадії захворювання (I–II стадії) діагностовано тільки у другій підгрупі — у 44,4 % випадків.

Променеве лікування хворих проводили після ретельної топографічної і дозиметричної підготовки з використанням методик багатопільного конформного опромінювання. Підготовка до циклу ПТ включала сканування на комп'ютерному томографі Toshiba Aquilon 64 з широкою апертурою гентрі і плоскою декою столу, відкаліброваного та запрограмованого у планувальній системі відповідно до всіх необхідних для планування вимог. Комп'ютерні томографічні скани отримували починаючи від рівня перснеподібного хряща до верхньої межі L2 хребця. Сканування легень проводилося у двох режимах: на вдиху та видиху, за технікою затримки дихання, товщина зрізів — від 3 до 5 мм.

Вибір обсягів опромінення у планувальній системі (Varian «Eclipse 8.9») проводили відповідно до керівництва ICRU 50 & 62. Планування опромінення здійснювали на TPS Eclipse з обов'язковою 3D-реконструкцією вогнища або вогнищ ураження як однієї патологічної зони, що охоплюється 90 % ізодозою. Враховували також середню дозу (D mean) на органи ризику: стравохід, здорова легенева тканина, серце; відсоток об'єму критичного органа відносно толерантної дози: для стравоходу D mean — не більше 34 Гр, V20 < 35 %; для здорової легеневої тканини D mean — не більше 20–23 Гр, V20 < 30 %; для серця D mean — не більше 40 Гр.

Опромінення проводили фотонами з енергією випромінювання 6 MeV на лінійному прискорювачі Clinac 600C. Використовували 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. Після підведення СОД 40 Гр робили заплановану перерву протягом двох тижнів. Упродовж першого етапу променевого лікування пацієнти отримували інгібітор ЦОГ-2 — ранселек 100 мг на добу (діюча речовина целекоксиб).

Для визначення вмісту факторів ангіогенезу VEGF, ЦОГ та ПГЕ-2 забір крові у пацієнтів проводили до початку опромінення та після першого етапу опромінення (5 мл периферичної крові центрифугували при 3 тис. об/хв протягом 15 хв). Отриману сироватку заморожували і зберігали при температурі мінус 20 °С. Рівень VEGF визначали у сироватці крові методом ІФА з використанням стандартних наборів реактивів ЗАО «Вектор-Бест», Росія. Рівень ЦОГ-2 та ПГЕ-2 визначали у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційних наборів реактивів фірми «Invitrogen COX-2 ELISA Kit» (Велика Британія), «Prostaglandin T2 ELISA Kit» (Німеччина). Вибір показників був зумовлений тим, що VEGF є ключовим медіатором ангіогенезу, а ЦОГ-2 і ПГЕ-2 відіграють важливу роль в індукції ангіогенезу пухлини.

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 подавали як медіану, квартилі, мінімальне і максимальне значення та порівнювали їх між групами за допомогою критерію Манна–Уїтні або критерію Вілкоксона

при порівнянні парних вибірок, розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні результати ефективності лікування хворих на НДРЛ оцінювали 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).

Встановлено, що позитивний ефект (часткова регресія, стабілізація процесу) спостерігався з однаковою частотою в обох підгрупах: $(80,0 \pm 12,6) \%$ та $(77,8 \pm 5,9) \%$ відповідно. Однак серед хворих першої підгрупи, які отримали променеви терапію у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2, превалювала часткова регресія (в 4,5 разу), тоді як у пацієнтів другої підгрупи значно частіше спостерігалася стабілізація пухлинного процесу (в 2,2 разу). Прогресування хвороби у вигляді збільшення розмірів осередків на 20 % і більше та/або появи нових віддалених вогнищ виявлено з однаковою частотою у пацієнтів першої та другої підгруп: $(20,0 \pm 12,6) \%$ та $(22,2 \pm 5,9) \%$ відповідно (табл. 3).

Таблиця 3

Результати променевого лікування хворих на НДРЛ

Підгрупа (n — кількість хворих)	Часткова регресія		Стабілізація		Прогресія	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n = 10)	5	50	3	30	2	20
2 (n = 18)	2	11,1	12	66,7	4	22,2
Усього (n = 28)	7	25,0	15	53,6	6	21,4

Рівень однорічної виживаності у першій підгрупі склав 70,0 % проти 55,5 % у групі порівняння ($p > 0,05$).

Переносимість променевого лікування у хворих на НДРЛ оцінювали на основі вираженості променевих реакцій і ускладнень. Серед місцевих променевих реакцій найчастіше спостерігалися променеві пухлинні та променеві езофагіти. Гострих порушень

з боку серцево-судинної системи не виявлено. Як свідчать клінічні дані, при реалізації програм лікування на лінійному прискорювачі не спостерігалися променеві реакції з тяжким перебігом (III–IV ступеня). Розбіжність у розподілі за інтенсивністю та частотою клінічних проявів реакції нормальної легеневої тканини і слизової стравоходу у досліджуваних групах представлена у таблиці 4.

Таблиця 4

Місцеві променеві реакції у хворих на НДРЛ при 3D-конформній променевій терапії

Підгрупа (n — кількість хворих)	Променеві пухлинні, ступінь вираженості, абс. (%)		Променеві езофагіти, ступінь вираженості, абс. (%)	
	I	II	I	II
1 (n = 10)	2 (20,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	—
2 (n = 18)	6 (33,3)	2 (11,1)	6 (33,3)	—

Згідно з даними табл. 4, значної різниці в частоті діагностування променевих пухлиннів (ПП) I–II ступеня у підгрупах не спостерігалася (40 % у першій підгрупі проти 44,4 % у другій підгрупі). Поряд із загальною частотою побічних ефектів не менш важливим показником токсичності лікування є також ступінь тяжкості ПП, оскільки саме остання може істотно вплинути на якість життя пацієнта. Слід зазначити, що ПП I ступеня мали слабо виражені симптоми (сухий кашель, задишка при фізичному навантаженні) і не викликали труднощів у проведенні спеціального лікування. Посилення реакції здорової легеневої тканини II ступеня у хворих першої

підгрупи зумовлено більшим об'ємом опромінювання, який охоплює середостіння та первинний осередок, оскільки серед хворих цієї підгрупи спостерігалися тільки III або IV стадії НДРЛ. Оскільки розвиток ПП спостерігали в перші три місяці після закінчення радіотерапії, перерв у променевому лікуванні не відзначено. Частота променевих езофагітів в обох підгрупах була однаковою, але у хворих першої підгрупи клінічні прояви променевого езофагіту починалися на тиждень раніше, з кінця другого тижня лікування, після підведення 20 Гр. Реакції слизової стравоходу не завадили завершенню курсу опромінення в повному обсязі, купірувалися прийомом омезу 20 мг на добу.

Серед загальних променеви реакцій найчастіше спостерігалася гематологічна токсичність: анемія та лейкопенія I ступеня вираженості. Слід зазначити, що анемії діагностували в 2–3 рази рідше лейкопеній. Гематологічні реакції не привели до перерви в лікуванні

і не завадили завершенню курсу опромінення в повному обсязі. Частота гематологічних реакцій при опроміненні хворих на НДРЛ представлена в таблиці 5.

Таблиця 5

Частота гематологічної токсичності I ступеня при променевому лікуванні хворих на НДРЛ

Підгрупа (n — кількість хворих)	Лейкопенія, абс. (%)	Анемія, абс. (%)	Тромбоцитопенія, абс. (%)
1 (n = 10)	3 (30,0)	1 (10,0)	—
2 (n = 18)	10 (55,5)	5 (27,8)	—

У результаті клінічного дослідження хворих на НДРЛ встановлено, що при проведенні конформного опромінювання на лінійному прискорювачі в режимі класичного фракціонування в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 об'єктивний ефект досягнув 80,0 %, передусім за рахунок зростання кількості часткових регресій (до 50 %), при цьому річна виживаність зросла на 15 %. Крім того, у хворих на НДРЛ при проведенні конформної променевої терапії в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2, місцеві променеви реакції (пульмоніти та езофагіти) не перевищували I–II ступеня, гематологічні реакції не перевищували I ступеня та не заважали завершенню курсу опромінення в повному обсязі.

Таким чином, поєднання інгібітора ЦОГ-2 з конформною променевою терапією сприяє покращенню

безпосередніх результатів лікування, суттєво не впливає на прояви променеви реакцій.

У загальній групі хворих на НДРЛ (28 пацієнтів) було проведено аналіз рівня вмісту факторів ангіогенезу VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові до початку ПТ у порівнянні з групою пацієнтів без онкозахворювань (10 пацієнтів). При дослідженні вмісту цих факторів залежно від клініко-морфологічних характеристик не виявлено впливу віку та статі на рівень VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2; не знайдено значимих взаємозв'язків рівня факторів ангіогенезу з гістологічним типом та локалізацією пухлини. Виявлена залежність між підвищенням вмісту показників та розповсюдженням пухлинного процесу (стадією захворювання і ураженням лімфовузлів) (таблиця 6).

Таблиця 6

Вміст VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ залежно від розповсюженості пухлинного процесу

Показник	Група	n	Медіана	Розповсюженість пухлинного процесу					
				Стадія				Ураження лімфовузлів (критерій N)	
				I	II	III	IV	N+	N–
				Медіана, (n)	Медіана, (n)	Медіана, (n)	Медіана, (n)	Медіана (n)	Медіана, (n)
VEGF, пг/мл	Порівняння	10	132,8	—	—	—	—	—	—
	Хворі на НДРЛ	25	759,4*	—	514,2* (6)	856,7** (11)	972,4** (8)	929,8** (19)	489,1* (6)
ЦОГ-2, нг/мл	Порівняння	10	0	—	—	—	—	—	—
	Хворі на НДРЛ	26	69,4	—	54,2 (6)	69,7* (12)	72,4* (8)	72,8* (20)	54,2 (6)
ПГЕ-2, пг/мл	Порівняння	10	311,4	—	—	—	—	—	—
	Хворі на НДРЛ	26	698,8*	—	541,2* (6)	679,5** (12)	761,8** (8)	760,4** (20)	548,6* (6)

Примітки: * — значущість відмінностей відносно групи порівняння, $p < 0,05$; # — значущість відмінностей відносно розподілу за клінічними показниками, $p < 0,05$.

Встановлено, що початковий вміст VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ, виявлений у 25 (89 %) з 28 пацієнтів, був у 5,7 разу вірогідно вищим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$), і складав від 218 до 1652 пг/мл (медіана — 759,4 пг/мл). У групі порівняння рівень VEGF був у межах від 48 до 169 пг/мл (медіана — 132,8 пг/мл). Як видно з таблиці 6, медіанні значення VEGF були вище у 1,7 разу ($p < 0,05$) у хворих з III стадією та у 1,9 разу ($p < 0,05$) — з IV стадією порівняно з II стадією хворих на НДРЛ. Оцінка взаємозв'язків між експресією VEGF та ураженням лімфовузлів (критерій N) показала, що рівень ангіогенного фактора VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ з ураженням лімфовузлів (N+) вище, ніж у пацієнтів з відсутністю ураження лімфовузлів (N-) у 1,9 разу ($p < 0,05$).

Рівень ЦОГ-2 та ПГЕ-2 визначено у 26 із 28 хворих на НДРЛ (92,8 %). За даними літератури, у практично здорових людей рівень ЦОГ-2 не визначається [9]. У нашому дослідженні вміст ЦОГ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ коливався в межах від 49,0 до 83,8 нг/мл і був вище у 1,2 разу у хворих з III стадією та у 1,4 разу — з IV стадією порівняно з II стадією у хворих на НДРЛ. При порівнянні вмісту ЦОГ-2 з ураженням лімфовузлів (N+) показано, що він був вище,

ніж у пацієнтів з відсутністю ураження лімфовузлів (N-) у 1,3 разу.

У хворих на НДРЛ рівень ПГЕ-2 становив від 513,2 до 795,4 пг/мл (медіана 698,8 пг/мл), у контрольній групі цей рівень був у межах від 198 до 369 пг/мл (медіана 311 пг/мл). Виявлена залежність між рівнем ПГЕ-2 та стадією захворювання, ураженням лімфовузлів. Рівень ПГЕ-2 був вище у 1,3 разу у хворих з III та у 1,4 разу — з IV стадією порівняно з II стадією у хворих на НДРЛ, у хворих на пухлини голови і шиї (ПГШ) була аналогічна тенденція. Рівень ПГЕ-2 з ураженням лімфовузлів (N+) був вище, ніж у пацієнтів з відсутністю ураження лімфовузлів (N-) у 1,4 разу.

При аналізі початкових рівнів VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у хворих на НДРЛ виявлена кореляція між підвищеними рівнями ЦОГ-2 та VEGF ($r = 0,4$). 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 ($r = 0,5$).

У дослідженні визначена динаміка рівня вмісту факторів ангіогенезу у хворих на НДРЛ, які отримали променеве лікування в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 (табл. 7).

Таблиця 7

Рівні VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у хворих на НДРЛ до та після променевої терапії (I етап) у поєднанні з ранселексом

Показник	Термін обстеження	Хворі на НДРЛ		Група порівняння	
		n	медіана	n	медіана
VEGF (пг/мл)	До лікування	10	487,1 [#]	10	132,8
	Після лікування	10	264,2 [*]		
ЦОГ-2 (нг/мл)	До лікування	10	77,4	10	—
	Після лікування	10	31,8 [*]		
ПГЕ-2 (пг/мл)	До лікування	10	639,7 [#]	10	311,0
	Після лікування	10	354,5 [*]		

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

— значущість відмінностей відносно групи порівняння, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні).

Доведено, що у пацієнтів з підвищеним початковим рівнем VEGF після проведення ПТ з ранселексом спостерігалось не тільки зниження рівня ЦОГ-2 у 2,4 разу, ПГЕ-2 у 1,8 разу, але й зниження рівня VEGF у 1,8 разу, тобто інгібітор ЦОГ-2 призводить, ймовірно, до обмеження ангіогенезу у онкологічних хворих. Дані літератури підтверджують, що ЦОГ-2 моделює ангіогенез за рахунок підвищення звільнення пухлинними клітинами ангіогенних пептидів, таких як VEGF [10].

При поєднанні ПТ з інгібітором ЦОГ-2 — ранселексом після першого етапу променевого лікування спостерігається зниження рівня VEGF у хворих

на НДРЛ в 1,5 разу (підгрупа 1), порівняно з одним тільки опроміненням (підгрупа 2) (рис. 1).

Виявлено, що рівень ПГЕ-2 в аналогічних умовах знижувався у хворих на НДРЛ у 1,5 разу при проведенні ПТ з інгібітором ЦОГ-2 (рис. 2).

На основі отриманих даних дослідження рівнів ЦОГ-2 у хворих на НДРЛ знайдено, що за умов поєднання опромінення з ранселексом ЦОГ-2 (підгрупа 1) знижується в 2,0 рази відповідно порівняно з ізолюваним опроміненням (підгрупа 2) (рис. 3).

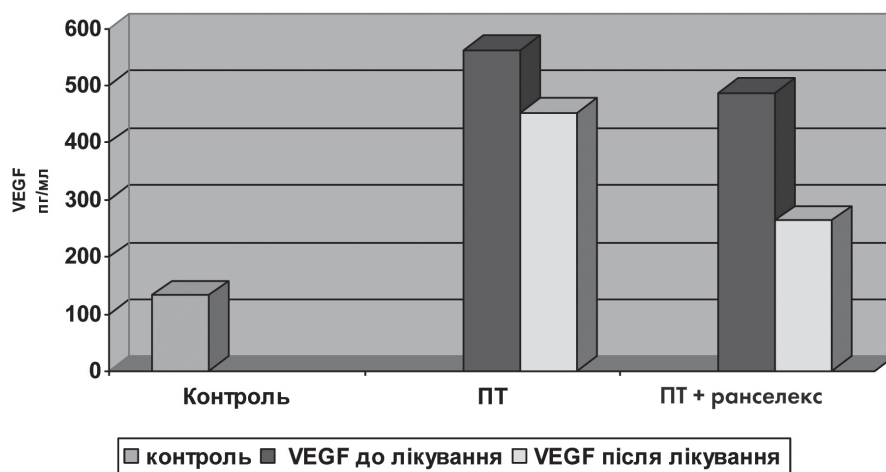


Рис. 1. Рівень VEGF у сироватці крові хворих на НДРЛ у динаміці конформної променевої терапії

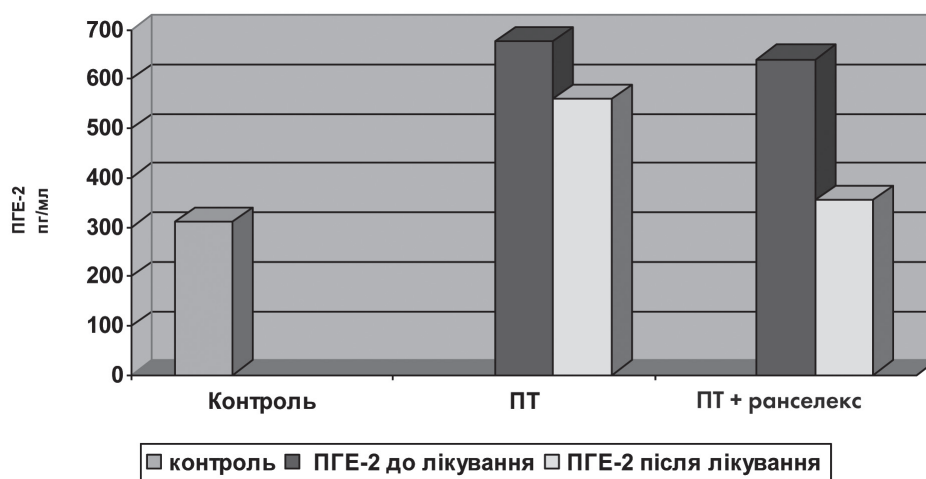


Рис. 2. Рівень ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ у динаміці конформної променевої терапії

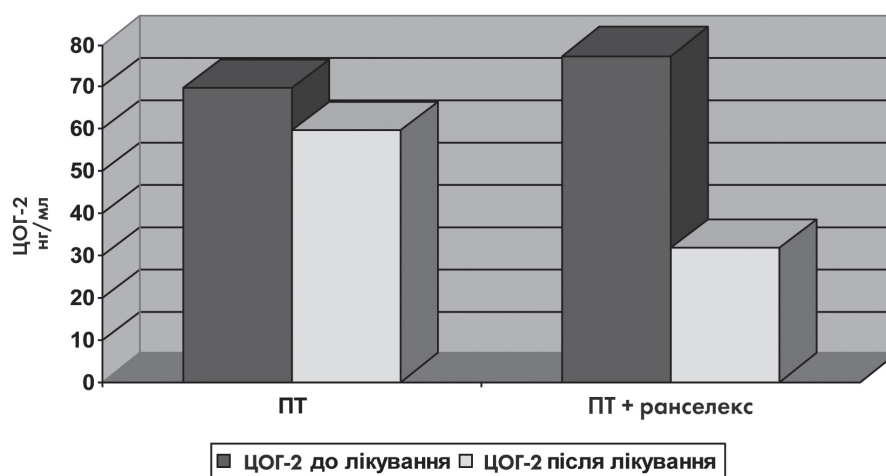


Рис. 3. Рівень ЦОГ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ у динаміці конформної променевої терапії

Таким чином, у більшості хворих на НДРЛ виявлено підвищення синтезу ЦОГ-2 та ПГЕ-2 до лікування. Цей факт імовірно пов'язаний із тим, що ЦОГ-2 та ПГЕ-2 стимулюють механізми росту, поділу та процеси проліферації клітин, отже, мають пряме відношення до метастазування злоякісних новоутворень [9]. Отримані в роботі дані свідчать, що гіперекспресія ЦОГ-2 корелює з VEGF. Вважається, що координація експресії при рак-індукованому ангиогенезі може полегшити зростання пухлини через ангиогенез [11]. Гальмування ЦОГ-2 ранселексом призводить до обмеження ангиогенезу і порушення регуляції продукції проангіогенного фактора VEGF. Отже, блокування активності ЦОГ-2 може бути ефективним при променевому лікуванні НДРЛ. Оскільки поєднання ПТ з ранселексом на першому етапі показало клінічну ефективність та задовільну переносимість лікування, доцільно продовжити дослідження на другому етапі опромінення.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що при застосуванні конформної ПТ у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 позитивний

ефект спостерігався у 80 % хворих на НДРЛ. Превалювали часткові регресії, частота яких зросла у хворих на НДРЛ у 4,5 рази. При цьому місцеві променеві реакції не перевищували II ступеня, гематологічна токсичність — I ступеня.

2. Знайдено підвищення вмісту VEGF у сироватці крові 89 % хворих на НДРЛ, у 92,8 % — ЦОГ-2 та ПГЕ-2 до лікування, що вказує на активацію процесів неангіогенезу.

3. Виявлена залежність експресії VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 від стадії захворювання та ураження лімфовузлів у хворих на НДРЛ.

4. З'ясовано, що рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2 залишаються високими після променевої терапії, це свідчить про їхню стійкість до опромінення у хворих на НДРЛ.

5. Показано, що поєднана дія променевої терапії з інгібітором ЦОГ-2 — ранселексом знижує рівень VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ, що вказує на уповільнення пухлинного ангиогенезу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Siegel R. Cancer statistics, 2011 / R. Siegel, E. Ward, O. Brawley, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* — 2011. — Vol. 61 (4). — P. 212–236.
2. Рак в Україні, 2016–2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. національного канцер-реєстру України № 19. — Київ, 2018. — 120 с.
3. 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, N 8. — P. 992–1001.
4. Youlden D. The International Epidemiology of Lung Cancer: Geographical Distribution and Secular Trends / D. Youlden, S. Cramb, P. Baade // *J. Thor. Oncol.* — 2008. — Vol. 3, N 8. — P. 819–831.
5. 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.
6. Jendrossek V. Targeting apoptosis pathways by Celecoxib in cancer / V. Jendrossek // *Cancer. Lett.* — 2013. — Vol. 28, N 2. — P. 313–324.
7. Kim Y. M. Different cell cycle modulation by celecoxib at different concentrations / Y. M. Kim, H. Pyo // *Cancer. Biother. Radiopharm.* — 2013. — Vol. 28, N 2. — P. 138–145.
8. Гладилина И. А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований / И. А. Гладилина // *Радиология.* — 2011. — № 1. — С. 46–68.
9. 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, N 1. — P. 28–33.
10. 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, N 3. — P. 593–619.
11. Zatelli M. C. Cyclooxygenase-2 inhibitors prevent the development of chemoresistance phenotype in a breast cancer cell line by inhibiting glycoprotein p-170 expression / M. C. Zatelli, A. Luchin, F. Tagliati [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2007. — Vol. 14, N 4. — P. 1029–1038.

Стаття надійшла до редакції 20.02.2019.

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

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

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ИНГИБИТОРА ЦОГ-2 НА СОДЕРЖАНИЕ VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Цель работы. Изучение влияния сочетанного действия конформной лучевой терапии и ингибитора ЦОГ-2 на эффективность лечения и содержания VEGF, ЦОГ-2 и ПГЕ-2 в сыворотке крови больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Матеріали і методи. Для оцінки результатів дослідження 28 больних НМРЛ в віці від 54 до 73 років були розділені на дві підгрупи: 1 підгрупа — 10 больних, яким проводили лучеву терапію (ЛТ) в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 — ранселексом, 2 підгрупа — 18 больних, яким проводили тільки ЛТ. Лучеву терапію проводили з використанням методик конформного облучення на лінійному ускорителі Clinac 600С. На першому етапі ЛТ пацієнти отримували інгібітор ЦОГ-2 — ранселекс 100 мг в сутки. Для визначення вмісту факторів ангиогенезу VEGF, ЦОГ-2 і ПГЕ-2 з крові у пацієнтів проводили до початку облучення і після курсу ЛТ. Рівень показників визначали в сироватці крові методом ІФА з використанням стандартних наборів реактивів.

Результати. Установлено, що при використанні конформної ЛТ в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 позитивний ефект спостерігався у 80 % больних НМРЛ. Преваливали частинні регресії, частота яких збільшилася у больних НМРЛ в 4,5 рази. При цьому місцеві лучеві реакції не перевищали II ступеня, гематологічна токсичність — I ступеня. Обнаружено підвищення вмісту VEGF в сироватці крові 89 % больних НМРЛ, в 92,8 % — ЦОГ-2 і ПГЕ-2 до лікування, що вказує на активацію процесів неоангиогенезу. Знайдено залежність експресії VEGF, ЦОГ-2 і ПГЕ-2 від стадії захворювання і ураження лімфоузлів у больних НМРЛ. Виявлено, що рівні ЦОГ-2 і ПГЕ-2 залишаються високими після ЛТ, що свідчить про їх стійкість до облучення у больних НМРЛ. Доведено, що під впливом поєдиного дії ЛТ і інгібітора ЦОГ-2 — ранселекса зменшується вміст VEGF, ЦОГ-2 і ПГЕ-2 в сироватці крові больних НМРЛ.

Висновки. Визначено динамічні зміни показників VEGF, ЦОГ-2 і ПГЕ-2 в сироватці крові больних НМРЛ при поєдиному дії ЛТ і інгібітора ЦОГ-2 — ранселекса. Показано, що поєдиное діє ЛТ і інгібітора ЦОГ-2 знижує рівень VEGF, ЦОГ-2 і ПГЕ-2 в сироватці крові больних НМРЛ, що вказує на уповільнення пухолового ангиогенезу.

Ключові слова: лучева терапія, інгібітор ЦОГ-2 — ранселекс, фактор росту ендотелію судин (VEGF), ангиогенез, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), простагландин E-2 (ПГЕ-2), немелкоклеточний рак легкого (НМРЛ).

N. BELOZOR, N. MITRYAEVA, V. STARENKY, L. GREBENIK

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

THE IMPACT OF THE COMBINED ACTIONS OF CONFORMAL RADIATION THERAPY AND COX-2 INHIBITOR ON CONTENTS OF VEGF, COX-2, PGE-2 IN SERUM OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

The purpose of the work. To study of influence of combined actions of conformal radiation therapy and COX-2 inhibitor on treatment effectiveness and content of VEGF, COX-2 and PGE 2 in serum of patients with non-small cell lung cancer.

Materials and methods. To assess the results of the study 28 NSCLC aged 54 to 73 years were divided into two subgroups: 1-subgroup (10 patients who received radiation therapy (RT) in combination with the inhibitor of COX-2-ranseleks), 2- subgroup (18 patients who conducted RT). Radiation therapy is conducted using the techniques of conformal irradiation on Clinac linear accelerator 600 c. In the first phase RT patients received an inhibitor of COX-2-ranseleks 100 mg per day. For the determination of factors of angiogenesis VEGF, COX-2 and PGE-2 patients blood sampling carried out prior to the exposure and after radiotherapy. Level indicators were determined in blood.

The results. Found that when using conformal radiotherapy combined with a COX-2 inhibitor positive effect was observed in 80 % of patients with NSCLC. Partial regression prevailed whose frequency increased in patients with NSCLC in 4.5 times. However, local radiation reactions do not exceed 2nd class, hematological toxicity-1st degree. Found raising the content of VEGF in serum of 89 % of NSCLC, in 92.8 % of COX-2 and PGE-2 before treatment, indicating the activation of the angiogenesis processes. The dependence of the expression of VEGF, COX-2 and PGE-2 from stage of the disease and lesions of lymph node in patients with NSCLC. Found that levels of COX-2 and PGE-2 remain high after RT, indicating their resistance to irradiation in patients with NSCLC. It has been proven that influenced by the combined action of RT and inhibitor of COX-2-ranseleks reduces the content of VEGF, COX-2 and PGE 2 in serum of patients with NSCLC.

Conclusions. Dynamic changes in VEGF, COX-2 and PGE 2 in serum of patients with NSCLC, with the combined action of RT and inhibitor of COX-2-ranseleks were defined. It is shown that the combined action of RT and inhibitor of COX-2 reduces the level of VEGF, COX-2 and PGE 2 in serum of patients with NSCLC that points to a slowing of tumor angiogenesis.

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

Контактна інформація:

Мітряєва Наталія Андріївна

д-р біол. наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії радіаційної онкології

ДУ «ІМР НАМН України»

вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна

тел.: +38 (057) 725-50-28