

УДК 611.91+611.93]-006.4+615.849:576.385.5

НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА БІЛОЗОР, СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ АРТЮХ,  
НАТАЛІЯ АНДРІЇВНА МІТРЯЄВА, ВІКТОР ПЕТРОВИЧ СТАРЕНЬКИЙ,  
ЛІДІЯ ВОЛОДИМИРІВНА ГРЕБІНИК

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

## ВМІСТ VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ПУХЛИНИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ В ДИНАМІЦІ КОНФОРМНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

**Мета роботи.** Вивчення вмісту фактора росту ендотелію судин (VEGF), циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та простагландину Е-2 (ПГЕ-2) у сироватці крові хворих на пухлини голови та шиї (ПГШ) у динаміці конформної променевої терапії.

**Матеріали і методи.** Обстежено 22 пацієнти з плоскоклітинним раком віком від 29 до 79 років. Променеву терапію (ПТ) проводили із застосуванням методик багатопільного конформного опромінювання на лінійному прискорювачі Clinac 600С, використовували режим класичного фракціонування. Вибір обсягів опромінення у планувальній системі (Varian Eclipse 8.9) проводили відповідно до керівництва ICRU 50 & 62. Для визначення вмісту факторів ангіогенезу VEGF, ЦОГ та ПГЕ-2 забір крові у пацієнтів проводили до початку опромінення та після курсу лікування.

**Результати.** Доведено, що вміст VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові 91 та 86,4% хворих на пухлини голови та шиї до початку конформної променевої терапії є вірогідно вищим, ніж у групі порівняння. Після курсу ПТ у хворих на ПГШ при регресії пухлини (77,3%) визначали зниження рівня VEGF у 1,8 разу порівняно з показниками до лікування, а вміст ЦОГ-2, ПГЕ-2 практично не змінювався. При цьому місцеві променеві реакції не перевищували II ступеня, гематологічна токсичність — I ступеня. Спостерігали високий рівень VEGF до лікування у групі хворих з прогресією (22,7%) пухлинного процесу, після лікування у них рівень VEGF залишався високим на фоні незмінно високих рівнів ЦОГ-2 та ПГЕ-2. Аналіз отриманих результатів показав, що зміни рівня VEGF збігалися з об'єктивною відповіддю на променеве лікування. При регресії пухлини спостерігається вірогідне зниження рівня VEGF, що свідчить про ефективність ПТ, у разі прогресії спостерігали стабільно високий рівень VEGF, що є несприятливою ознакою та пов'язано, можливо, з резистентністю пухлини до проведеної терапії.

**Висновки.** Визначено динамічні зміни показників VEGF у сироватці крові хворих на ПГШ під час променевої терапії на фоні об'єктивної відповіді на лікування. З'ясовано, що рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2 залишаються високими після променевої терапії у хворих на ПГШ.

**Ключові слова:** променева терапія, фактор росту ендотелію судин, ангіогенез, циклооксигеназа-2, простагландин Е-2, пухлини голови та шиї.

Важливим напрямком розвитку сучасної онкології є вивчення молекулярних механізмів проліферативних процесів та розробка шляхів їх ефективної корекції. Керування проліферативною активністю неможливе без визначення причин клітинного росту в умовах пухлинної трансформації клітин. Нині в онкології активно вивчається циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2).

Циклооксигенази (ЦОГ) є ферментами, які беруть участь у метаболізмі простагландинів, тромбоксану та простацикліну. На початку 90-х років були ідентифіковані два види ферментів — ЦОГ-1 та ЦОГ-2, які кодуються різними генами. Останнім часом з'явилися роботи, що стосуються ще одного ферменту — ЦОГ-3.

Фермент ЦОГ-2 є індукцибельною формою і в звичайних умовах присутній у невеликій кількості в речовині головного мозку та кірковому шарі нирок. В інших тканинах експресія ЦОГ-2 є патологічним процесом, що індукується стимулюючими факторами: цитокінами, вільними радикалами кисню, ліпополісахаридами, мітогенними факторами, онкогенами, канцерогенами та ін. [1, 2].

Збільшення ЦОГ-2 має велике значення для пухлинної прогресії та трансформації. Надлишкова експресія маркера ЦОГ-2 спостерігається при раку шийки матки, колоректальному раку, раку простати, стравоходу, легень, сечового міхура, грудної залози, при різноманітних новоутвореннях голови та шиї та ін. Встановлено, що експресія ЦОГ-2 більш виражена у швидко зростаючих пухлинах. Фермент

локалізується у пухлинних, ендотеліальних, імунних клітинах та стромальних фібробластах. Слід зазначити, що пухлини з гіперекспресією ЦОГ-2 втрачають здатність до апоптозу, в них відбувається активація неангіогенезу та підвищення адгезії ракових клітин до екстрацелюлярного матриксу, а також активний синтез тромбоксану А<sub>2</sub>, який відіграє важливу роль у процесі метастазування та фіксації пухлинних тромбів у здорових тканинах, що веде до підвищення метастатичного потенціалу і несприятливого прогнозу онкологічного захворювання. Проангіогенні ефекти ЦОГ-2 опосередковані головним чином трьома продуктами метаболізму арахідонової кислоти: тромбоксаном А<sub>2</sub>, простагландином Е<sub>2</sub> і простагландином І<sub>2</sub> [3].

Встановлено, що терапія з використанням інгібіторів ЦОГ-2 (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)) є ефективною профілактикою рецидивування і малігнізації новоутворень [4]. Гальмування ЦОГ-2 НПЗП призводить до обмеженого неангіогенезу та порушення регуляції продукції ангіогенних факторів, таких як VEGF. Нині проводяться клінічні дослідження з вивчення можливості використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 як компонентів протипухлинного лікування.

Використання інгібіторів ЦОГ-2 у поєднанні з променевою терапією приводить до значної затримки росту пухлини в експериментальних моделях раку передміхурової залози, голови та шиї, головного мозку. Радіосенсибілізуючий вплив інгібіторів ЦОГ-2 на нормальні тканини доки не спостерігався, що має важливе значення для розширення радіотерапевтичного інтервалу. Механізми радіаційної відповіді у поєднанні з антиангіогенними агентами, які включають оксигенацію пухлини, зменшення васкулярної щільності і можливість радіосенсибілізації ендотеліальних клітин, направлені на антипроліферативний ефект. Отже, сполучення фармакологічних інгібіторів ангіогенезу, у тому числі інгібіторів ЦОГ-2 та іонізуючої радіації, має суттєве значення для протипухлинної терапії солідних пухлин [5].

Відомо, що для росту пухлини та розвитку метастазів в організмі необхідний ангіогенез. VEGF є ключовим медіатором цього процесу і, враховуючи, що ЦОГ-2 відіграє велику роль у індукції ангіогенезу пухлини, а одним із продуктів метаболізму ЦОГ-2 є простагландин Е<sub>2</sub> (ПГЕ-2), який також підтримує ріст пухлини за рахунок стимуляції ангіогенезу, метою дослідження стало вивчення вмісту VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на ПГШ (пухлини голови та шиї) у динаміці конформної променевої терапії.

## МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до завдання дослідження обстежено 22 пацієнти з плоскоклітинним раком голови і шиї. Пацієнти були проінформовані про дослідження і дали згоду на його проведення.

Хворі на ПГШ віком від 29 до 79 років (медіана — 61 рік) лікувалися в ДУ «ІМР НАМН України»

протягом 2017 р., де отримали курс дистанційної променевої терапії. Променева лікування проводили з використанням методик багатопільного конформного опромінювання. Для фіксації хворих використовували термопластичні маски. Вибір обсягів опромінення у планувальній системі (Varian Eclipse 8.9) проводили відповідно до керівництва ICRU 50 & 62.

Для пухлин голови та шиї GTV включав первинний об'єм пухлини і лімфатичні вузли понад 10 мм у діаметрі або меншого розміру округлої форми, з некрозом у центрі, підозрілі на метастазування. Для отримання STV проводили автоматичне збільшення GTV на 10 мм з подальшим його коригуванням, за винятком м'яких тканин, повітряних просторів та кісток, що є природним бар'єром на шляху поширення пухлини. PTV формували шляхом додавання до STV додаткових контурів (3–5 мм) для обліку неточностей укладання пацієнта при щоденному фракціонуванні. Як органи ризику (OR) контурували стовбур мозку і спинний мозок.

При 3D-плануванні проводили підбір полів опромінювання таким чином, щоб дозовий розподіл у PTV не перевищував 105% запланованої дози (D max) і не був нижчим за 95% дози (D min). При пухлинах голови та шиї враховували середню дозу (D mean — не більше 45 Гр) та максимальну дозу (D max — не більше 50 Гр) на спинний мозок [6]. Планування опромінення здійснювали на TPS Eclipse з обов'язковою 3D-реконструкцією вогнища або вогнищ ураження як однієї патологічної зони, що охоплюється 90% ізодозою.

Опромінення проводилось фотонами з енергією випромінювання 6 MeV на лінійному прискорювачі Clinac 600C. Використовувався режим класичного фракціонування (разова осередкова доза (РОД) 2 Гр раз на добу, 5 разів на тиждень). Сумарні осередкові дози (СОД) при конформній променевій терапії хворих із ПГШ склали 60–70 Гр. Після підведення СОД 40 Гр проводилася запланована перерва протягом двох тижнів.

При аналізі клінічних факторів встановлено, що серед пацієнтів превалювали чоловіки — 19 хворих ((86,4 ± 7,3)%). Більша кількість пацієнтів була віком 51–70 років — 15 хворих ((68,2 ± 9,9)%). Загальний соматичний статус хворих оцінювали за Карновським у 70 балів і більше.

За гістологічною класифікацією в усіх хворих на ПГШ було виявлено плоскоклітинний рак: з ороговінням — у 15 хворих ((68,2 ± 9,9)%), без ороговіння — у 7 хворих ((31,8 ± 9,9)%); (M ± m)%.

При аналізі ступеня розповсюдженості пухлинного процесу встановлено, що початкова стадія захворювання (I — T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) діагностована в 9,1% випадків. Кількість пацієнтів, які мали II (T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) або III стадію (T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>1-3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>) захворювання, була однаковою — 27,3%. Найбільша кількість пацієнтів була з IV стадією (T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>1-4</sub>N<sub>2-3</sub>M<sub>0</sub>) захворювання.

Серед локалізацій пухлин голови та шиї превалював рак гортані та гортаної глотки (40,9% — 9 хворих), на другому місці пухлини ротоглотки

(36,4% — 8 хворих), рідше зустрічалися пухлини порожнини рота (22,7% — 5 хворих).

Для визначення вмісту факторів ангиогенезу VEGF, ЦОГ та ПГЕ-2 забір крові у пацієнтів проводили до початку опромінення та після курсу лікування (5 мл периферичної крові центрифугували при 3 тис. об/хв протягом 15 хв). Отриману сироватку заморозували і зберігали при температурі мінус 20 °С. Рівень факторів визначали у сироватці крові хворих методом ІФА з використанням стандартних наборів реактивів ЗАО «Вектор-Бест» (Росія), комерційних наборів реактивів фірми Invitrogen COX-2 ELISA Kit (Велика Британія) та 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  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка безпосередніх результатів лікування показала, що при застосуванні 3D-конформної променевої терапії відзначена частота випадків повної та часткової регресії пухлинного процесу у 17 з 22 хворих на ПГШ ((77,3 ± 8,9)%). Прогресування хвороби у вигляді збільшення розмірів осередків на 20% і більше та/або поява нових віддалених вогнищ виявлено у 5 з 22 пацієнтів ((22,7 ± 8,9)%).

У результаті повної та часткової регресії пухлин у процесі лікування зменшувалася, насамперед, компресія первинної пухлини або конгломерату лімфатичних вузлів на судини та нерви, що сприяло зниженню вираженості або зникненню основних симптомів (наприклад, больового симптому). Зменшення порушення голосу та акту ковтання відзначено з однаковою частотою. Так, відновлення голосу відзначено у 6 з 8 хворих (75,0%), зменшення порушення акту ковтання визначено у 5 з 7 хворих (71,4%). Повне зникнення больового симптому відзначено у 81,3% ( $p > 0,05$ ).

Переносимість променевого лікування хворих оцінювали на основі вираженості променевої реакції і ускладнень. Розбіжність у розподілі

за інтенсивністю та частотою клінічних проявів реакції слизової та шкіри у хворих на ПГШ представлена у таблиці 1.

Згідно з даними, представленими в таблиці 1, найчастіше спостерігалися місцеві променеві реакції II ступеня: шкіри — в 5 разів та слизової — в 1,7 разу. Однак слід зазначити, що при застосуванні режиму класичного фракціонування частота променевих дерматитів та радіоепітелітів не перевищувала II ступеня.

Серед загальних променевих реакцій найчастіше спостерігалася гематологічна токсичність: анемія та лейкопенія I ступеня вираженості. Гематологічні реакції не привели до перерви в лікуванні і не завадили завершенню курсу опромінення в повному обсязі.

Базуючись на положенні, що ангиогенез вкрай необхідний для росту пухлини та розвитку метастазів, а VEGF є ключовим медіатором цього процесу, і враховуючи, що ЦОГ-2 та продукт його метаболізму ПГЕ-2 відіграють значну роль у індукції ангиогенезу пухлини, досліджено вміст VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 у сироватці крові 22 хворих на ПГШ у динаміці променевої терапії та у 10 практично здорових пацієнтів (група порівняння).

Під час дослідження встановлено, що у хворих на ПГШ до лікування підвищений рівень VEGF зустрічався у 91% (у 20 з 22 пацієнтів). Рівень VEGF був вірогідно вищим у 4,8 разу, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ), і складав від 195 до 653 пг/мл (медіана — 480,5 пг/мл). У групі порівняння рівень VEGF був у межах від 48 до 169 пг/мл (медіана — 132 пг/мл).

Рівень ЦОГ-2 визначено у 19 з 22 хворих на ПГШ (86,4% випадків). У групі порівняння у практично здорових людей рівень ЦОГ-2 не визначався. На основі отриманих результатів дослідження виявлено, що вміст ЦОГ-2 у сироватці крові хворих на ПГШ коливався в межах від 51,3 до 80,2 нг/мл.

Відзначено, що рівень ПГЕ-2 коливався від 498,5 до 764,2 пг/мл (медіана 654 пг/мл) у хворих на ПГШ, у контрольній групі цей рівень був у межах від 198 до 369 пг/мл (медіана 311 пг/мл). На даному етапі роботи не знайдено залежності між показниками ЦОГ-2 та ПГЕ-2 та клініко-морфологічними характеристиками захворювань. Ймовірно, це пов'язано з невеликою вибіркою досліджень. Разом з тим виявлено кореляцію між підвищеними рівнями ЦОГ-2 та VEGF

Таблиця 1

### Частота та ступінь місцевих променевих реакцій 3D-конформної терапії хворих на ПГШ

Місцеві променеві реакції	Ступінь вираженості, абс. (% ± m%)		Усього абс. (% ± m%)
	I	II	
Променеві реакції шкіри	3 (13,6 ± 7,3)	15 (68,2 ± 9,9)	18 (81,8 ± 8,2)
Радіоепітеліти	8 (36,4 ± 10,3)	14 (63,6 ± 10,3)	22 (100,0)

у хворих на ПГШ ( $r = 0,5$ ). У хворих з рівнем VEGF у межах норми вміст ЦОГ-2 не визначався.

Далі проведено дослідження вмісту VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на ПГШ залежно від об'єктивної відповіді на лікування. Дані

щодо співвідношення між об'єктивною відповіддю і рівнем VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у динаміці конформної променевої терапії у хворих на ПГШ представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

## Співвідношення між об'єктивною відповіддю і рівнем VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у хворих на ПГШ

		Регресія		Прогресія		Порівняння	
		n	медіана	n	медіана	n	медіана
VEGF (пг/мл)	До лікування	15	426,5#	4	437,9#	10	132,8
	Після лікування	15	235,1*	4	587,1#		
ЦОГ-2 (нг/мл)	До лікування	15	65,2	4	76,8	10	—
	Після лікування	15	58,6	4	71,7		
ПГЕ-2 (пг/мл)	До лікування	15	602,2#	4	734,2#	10	311,0
	Після лікування	15	584,1#	4	658,7#		

*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).

Як видно із таблиці, після проведення курсу ПТ у хворих на ПГШ при регресії пухлини визначали зниження рівня VEGF у 1,8 разу порівняно з показниками до лікування. При цьому рівні ЦОГ-2, ПГЕ-2 практично не змінювались. Спостерігали високий рівень VEGF до лікування у групі хворих з прогресією пухлинного процесу, після лікування у них рівень VEGF залишався високим на фоні незмінно високих рівнів ЦОГ-2 та ПГЕ-2.

Аналіз отриманих результатів показав, що зміни рівня VEGF збігалися з об'єктивною відповіддю на променево лікування. Так, у випадку регресії пухлини спостерігається вірогідне зниження рівня VEGF, 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.

Представлені дані дозволяють припустити, що у більшості хворих на ПГШ підвищена активність ЦОГ-2 та підсилено синтезується ПГЕ-2 до лікування. Результати даного дослідження підтверджуються іншими дослідниками, які довели, що трансформовані клітини мають підвищену здатність до синтезу ЦОГ-2 [1]. Дані досліджень показують, що не відбувається суттєвого зниження цих показників під впливом ПТ, що є несприятливим прогнозом відносно строків метастазування, індукції ангиогенезу та рецидиву захворювання, враховуючи роль ЦОГ-2 у прогресії пухлинного процесу [7]. Аналіз отриманих даних щодо

співвідношення об'єктивної відповіді на лікування і рівнів ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у динаміці конформної променевої терапії у хворих на ПГШ 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, вважається доцільним виділення ЦОГ-позитивних пухлин в окрему групу для оптимізації проведення ПТ із використанням інгібіторів ЦОГ-2, які можуть змінити проліферативну активність пухлинних клітин та впливати на неоангіогенез та можливість до метастазування.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що позитивний ефект при проведенні конформної ПТ спостерігався у 77,3% хворих на ПГШ. При цьому місцеві променеві реакції не перевищували II ступеня, гематологічна токсичність — I ступеня.

2. Доведено, що вміст VEGF у сироватці крові 91% хворих на ПГШ до початку конформної променевої терапії є вірогідно вищим, ніж у групі порівняння.

3. Виявлено, що рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові у 86,4% хворих на ПГШ підвищені до лікування.

4. Визначені динамічні зміни показників VEGF у сироватці крові хворих на ПГШ при променевої терапії на фоні об'єктивної відповіді на лікування.

5. З'ясовано, що рівні ЦОГ-2 та ПГЕ-2 залишаються високими після променевої терапії у хворих ПГШ.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. *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. — N 37. — P. 28–33.
2. *Simmons COX-3*, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression / N. V. Chandrasekharan, Hu Dai, K. Lamar Turepu Roos et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — USA, 2002. — Vol. 99, N 21. — P. 13926–13931.
3. *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.
4. *Thun M. J.* The role of aspirin in cancer prevention / M. J. Thun, E. J. Jacobs, C. Patrono // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2012 — Apr. 3, Vol. 9, N 5. — P. 259–67. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.199.
5. *Гладиліна І. А.* Радиосенсибілізація в лучевій терапії злоякісних новообразовань / І. А. Гладиліна // *Радиологія.* — 2011. — № 1. — С. 46–68.
6. *Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (Проект QUANTEC): Обзор толерантности нормальных тканей / пер. с англ.; под общ. ред. С. И. Ткачева.* — 2015. — 250 с.
7. *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 03.05.2018.

Н. В. БЕЛОЗОР, С. В. АРТЮХ, Н. А. МИТРЯЕВА, В. П. СТАРЕНЬКИЙ, Л. В. ГРЕБЕНИК

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

**СОДЕРЖАНИЕ VEGF, ЦОГ-2, ПГЕ-2 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ В ДИНАМИКЕ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

**Цель работы.** Изучение содержания фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландина E-2 (ПГЕ-2) в сыворотке крови больных опухолями головы и шеи (ОГШ) в динамике конформной лучевой терапии.

**Материалы и методы.** Обследовано 22 пациента с плоскоклеточным раком головы и шеи в возрасте от 29 до 79 лет. Лучевая терапия (ЛТ) проводилась с применением методик многопольного конформного облучения на линейном ускорителе Clinac 600C с использованием режима классического фракционирования. Выбор области облучения в планирующей системе (Varian Eclipse 8.9) проводился соответственно руководству ICRU 50 & 62. Для определения содержания факторов ангиогенеза VEGF, ЦОГ и ПГЕ-2 кровь у пациентов набирали до начала облучения и после курса терапии.

**Результаты.** Доказано, что содержание VEGF, ЦОГ-2 и ПГЕ-2 в сыворотке крови 91 и 86,4% больных ОГШ до начала конформной ЛТ значительно выше, чем в группе сравнения. После курса ЛТ у больных ОГШ при регрессии опухоли (77,3%) уровень VEGF понижался в 1,8 раза по сравнению с показателями до лечения, а содержание ЦОГ-2, ПГЕ-2 практически не изменялось. При этом местные лучевые реакции не превышали II степени, гематологическая токсичность — I степени. Наблюдался высокий уровень VEGF до лечения в группе больных с прогрессией (22,7%) опухолевого процесса, после лечения у них уровень VEGF оставался высоким на фоне неизменно высоких показателей ЦОГ-2 и ПГЕ-2. Анализ полученных результатов показал, что изменение уровня VEGF совпадало с объективным ответом на лучевую терапию. При регрессии опухоли отмечено существенное снижение уровня VEGF, что свидетельствует об эффективности ЛТ, при прогрессии наблюдался стабильно высокий уровень VEGF, что является неблагоприятным признаком и связано, вероятно, с резистентностью опухоли к проведенной терапии.

**Выводы.** Определены динамические изменения показателей VEGF в сыворотке крови больных ОГШ при лучевой терапии на фоне объективного ответа на лечение. Выяснилось, что уровни ЦОГ-2 и ПГЕ-2 остаются высокими после лучевой терапии у больных ОГШ.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, циклооксигеназа-2, простагландин E-2, опухоли головы и шеи.

N. V. BELOZOR, S. V. ARTYUKH, N. A. MITRYAEVA, V. P. STARENKY, L. V. GREBENIK

*SI Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkov*

## **VEGF, COX-2 AND PGE-2 CONTENT IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER WITHIN CONFORMAL RADIATION THERAPY OVER TIME**

The purpose of the research is to study VEGF, COX-2 and PGE-2 content in blood serum of patients with head and neck carcinoma (HNC) within conformal radiation therapy over time.

**Materials and methods.** The study enrolled 22 patients with head and neck squamous cell carcinoma aged from 29 to 79. Radiation therapy (RT) was carried out applying the methods of multiple conformal irradiation on Clinac 600C linear accelerators via the classical fractionation regime. The selection of the irradiation area in the planned system (Varian Eclipse 8.9) was conducted according to ICRU 50 & 62 guidelines. To determine the content of angiogenesis factors for VEGF, COX and PGE-2, blood was collected from patients before the beginning of irradiation and after the course of therapy. The level of factors was estimated in blood serum by polarization fluoroimmunoassay using CJSC Vector-Best standard reagent kits (Russia), Invitrogen COX-2 ELISA Kit commercial reagent kits (Great Britain) and Prostaglandin T2 ELISA Kit (Germany).

**Outcomes.** It has been proved that VEGF, COX-2 and PGE-2 content in blood serum of 91% and 86.4% of patients with HNC before the start of conformal radiation therapy is significantly higher than in the comparison group. After the course of radiation therapy in patients with HNC in tumor regression (77.3%), the level of VEGF decreased was decreased by 1.8 times compared with the indices before treatment, and COX-2 and PGE-2 content remained practically unchanged. At the same time local radiation reactions did not exceed II degree, hematological toxicity - I degree. A high level of VEGF was observed before treatment in the group of patients with progression (22.7%) of the neoplastic process, after treatment they had a high VEGF level against the consistently high values of COX-2 and PGE-2. The analysis of the obtained outcomes showed that the change in VEGF level coincided with an objective response to radiation therapy. When the tumor regressed, there was a significant reduction in VEGF level, which indicates the effectiveness of RT; in the course of progression, a stably high level of VEGF was observed, which is an unfavorable sign and is probably associated with tumor resistance to the therapy.

**Conclusions.** Dynamic changes in VEGF indices in blood serum of patients with HNC in radiation therapy were determined against an objective response to treatment. It has been found that the levels of COX-2 and PGE-2 remain high after radiotherapy in patients with HNC.

**Keywords:** radiation therapy, vascular endothelial growth factor (VEGF), angiogenesis, cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E-2 (PGE-2), head and neck cancer (HNC).

### **Контактна інформація:**

Білозор Наталія Володимирівна

канд. мед. наук, лікар-радіолог відділення променевої терапії ДУ «ІМП НАМН України»

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

тел.: +38 (057) 704-14-61

e-mail: belgrinata@rambler.ru