

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-29-36

Цитирование: Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Енгибарян М.А. и др. Динамика изменения инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов в крови больных плоскоклеточным раком полости рта при проведении химиотерапии на фоне таргетной терапии цетуксимабом. Злокачественные опухоли. 2021; 11 (1), 29–36

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ПЕРВОГО И ВТОРОГО ТИПОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ НА ФОНЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ЦЕТУКСИМАБОМ

А.А. Льянова, Л.Ю. Владимирова, Е.М. Франциянц, И.В. Нескубина, М.А. Енгибарян, Н.А. Абрамова, И.Л. Попова, М.А. Теплякова, Н.М. Тихановская, В.С. Мягкова, К.А. Новоселова, Л.А. Рядинская, Ф.В. Алиева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация:

Цель. Изучение уровня инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов в крови пациентов плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта в зависимости от эффективности проводимой терапии.

Материал и методы. В исследование включены данные, полученные от 30 больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта со степенью распространенности опухолевого процесса T3–4N0–1M0, которым проводились курсы химиотерапии на фоне таргетной терапии цетуксимабом. Одновременно было обследовано 20 доноров без онкопатологии. В зависимости от эффективности пациенты были поделены на две подгруппы: с выявленной чувствительностью и резистентностью.

Результаты. Установлено, что в сыворотке крови больных до начала курсов химиотерапии и таргетной терапии цетуксимабом уровень двух инсулиноподобных факторов роста IGF-1 и IGF-2 был ниже донорских цифр на 53,5% и 20,3% соответственно. После проведения курсов химиотерапии и цетуксимаба у больных с чувствительностью отмечалась нормализация уровня IGF-1 и значительное его повышение по сравнению с фоновыми значениями — на 87%. Уровень IGF-2 статистически значимо не различался с фоновыми значениями и был на 32,5% ниже донорских. Коэффициент IGF-1/IGF-2 был на 58% выше фоновых значений.

Заключение. Показано, что при проведении химиотерапии и цетуксимаба происходит нормализация уровня IGF-1 у больных с чувствительностью к лечению, о чем свидетельствует повышение концентрации IGF-1 до уровня нормальных значений в крови при наличии эффекта от проводимого лечения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак языка и слизистой оболочки дна полости рта, цетуксимаб, IGF-1, IGF-2, чувствительность, резистентность.

ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточный рак полости рта является десятой по значимости причиной смертности от злокачественных новообразований. Девяносто процентов опухолей полости рта приходится на плоскоклеточные карциномы. У мужчин вероятность развития рака языка и слизистой оболочки дна полости рта в два раза выше, чем у женщин, кроме того, это заболевание развивается раньше у мужчин, чем у женщин (средний возраст: мужчины — 62 года, женщины — 66 лет). Пятилетняя общая выживаемость составляет около 60% и зависит от того, насколько рано опухоль обнаружена, а также от её анатомического расположения [1].

Были определены прогностические факторы рецидива и выживаемости при плоскоклеточном раке полости рта, включающие возраст, пол, стадию по системе TNM и объем опухоли [2–4].

Генетические нарушения, приводящие к трансформации нормальной слизистой оболочки слизистой полости рта в инвазивную плоскоклеточную карциному, представляют собой многоступенчатый сложный гетерогенный процесс, приводящий к канцерогенезу [5].

Мишенями для таргетных препаратов являются факторы роста и их рецепторы, а также молекулы, контролирующие апоптоз и неангиогенез.

Таргетные препараты молекулярно-нацеленного действия относятся к различным химическим соединениям.

Собственные исследования

Отдельную группу составляют моноклональные антитела, в частности, цетуксимаб [6]. Различают две основные группы таргетных препаратов: нацеленные на сигнальные пути в опухолевой клетке и нацеленные конкретно на фенотип клетки. Основной принцип действия таргетных препаратов первой группы основывается на том, что лиганды соединяются с клеточными рецепторами, передавая сигналы через молекулы. Ко второй группе относятся моноклональные антитела, которые блокируют специфические антигены на поверхности клеток.

Цетуксимаб — человеческое и мышинное моноклональное антитело, нацеленное на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), это таргетный препарат, который продемонстрировал свою клиническую активность и был одобрен для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи [7].

Препараты первой группы характеризуются тем, что в норме лиганды взаимодействуют с рецепторами клетки, а рецепторы, в свою очередь, передают сигнал через молекулы, что приводит к пролиферации, неоангиогенезу, дифференцировке, апоптозу. Обеспечивается передача сигнала в клетку и далее к его ядру. Моноклональные антитела (МКА) из второй группы способны оказывать прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки [8,9].

Плоскоклеточная карцинома языка и слизистой оболочки дна полости рта в 80–100% случаев характеризуется повышенной экспрессией эпидермального фактора роста (EGFR) [10]. Недавние успехи в лечении онкологических заболеваний с молекулярной направленностью показали некоторый успех. Системно циркулирующие и локально продуцируемые лиганды активируют EGFR и инициируют внутриклеточные сигнальные каскады. Эта передача сигналов приводит к повышенной пролиферации клеток, устойчивости к апоптотическим стимулам, усилению подвижности клеток и местной продукции ангиогенных факторов. Было показано, что блокада передачи сигналов EGFR посредством системного введения блокирующих антител эффективно снижает фенотипы агрессивных клеток, блокирует ангиогенез и вызывает гибель опухолевых клеток [11].

Особое место среди факторов роста занимает семейство инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов (IGF-1, IGF-2), оказывающих антиапоптотический эффект. IGF-1 и IGF-2 синтезируются в печени под контролем гормона роста [12]. Избыточная продукция инсулиноподобных факторов роста может приводить к повышенной клеточной пролиферации, а в опухолевых клетках — к повышенной инвазии в нормальные ткани и отдаленному метастазированию [13]. Однако, согласно данным литературы, имеются несколько противоречивые результаты, о которых мы упомянем несколько позднее в разделе «обсуждение».

Инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 типов являются лигандами для рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 и 2 типов (IGF-1-R и IGF-2-R). Активация лигандом (IGF-1 или IGF-2) приводит к активации много-

численных сигнальных каскадов, включая MAPK, AKT и mTOR. В клинических и доклинических исследованиях показано, что рецепторы IGF-1 (IGF-1R) и его лигандов IGF-1 и IGF-2 в развитии и прогрессировании целого ряда злокачественных опухолей человека [11]. Связывание IGF-1 или IGF-2 с IGF-1R инициирует конформационные изменения в трансмембранной рецепторной тирозинкиназе, которые инициируют аутофосфорилирование и последующую активацию Ras-Raf-митоген-активируемой протеинкиназы. IGF-1R может стимулировать широкий спектр ответов в клетках, включая пролиферацию и дифференцировку клеток, изменение размера клеток, адгезию и подвижность клеток, а также устойчивость к апоптотическим стимулам [11].

Рецептор IGF-1 (IGF-1R) и пути EGFR имеют общие нижестоящие эффекторы, такие как митоген-активированная протеинкиназа (MAPK) и фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), которые, в свою очередь, могут влиять на рост и выживание опухоли.

Передача сигналов через IGF-1R опосредует пролиферацию и устойчивость к апоптозу [14], а передача сигналов через IGF-1R приводит к активации EGFR и устойчивости к цетуксимабу [15].

IGF-2 является небольшим полипептидом, который действует как активирующий лиганд для тирозинкиназы рецептора IGF-1 (IGF-1R) и изоформы А рецептора инсулина [11]. Barnes С. J. с соавторами в 2007 году провели исследование на клеточных линиях опухолей головы и шеи, в котором изучали экспрессию рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 типа на фоне воздействия анти-EGFR блокатора цетуксимаба и анти-IGF-1 блокатора — IMC-A12. В результате исследования было показано, что рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 типа был чрезмерно экспрессирован в клеточных линиях рака головы и шеи, а также была выявлена функциональная гетеродимеризация IGF-1R и EGFR [11].

Что касается исследований по экспрессии инсулиноподобных факторов роста в сыворотке крови, то Schumacher В. с соавторами показали: у больных большими опухолевыми заболеваниями, а также метастатическими процессами наблюдались более низкие концентрации уровня IGF-1. Авторы высказали предположение о том, что при прогрессировании опухолевого процесса снижается выработка IGF-1 в ткани печени [16].

Путь IGF-1R, по-видимому, регулирует передачу сигналов EGFR. Действительно, сверхэкспрессия лиганда EGFR в клеточных линиях стимулирует IGF-1R, что приводит к секреции IGF-1 и ингибированию апоптоза [17].

Следовательно, разумно предположить, что молекулярные маркеры, связанные с путем IGF-1R, могут влиять на противоопухолевую активность ингибиторов EGFR.

В связи с этим нами было проведено исследование по изучению IGF-1 и IGF-2, и изменению их концентрации в крови больных при проведении химиотерапии в сочетании с цетуксимабом.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта в зависимости от эффективности терапии на фоне противоопухолевого лечения с применением препарата цетуксимаб.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта со степенью распространенностью опухолевого процесса T3–4N0–1M0, 22 из них — мужчины (73,3%) и 8 — женщины (26,7%). Средний возраст пациентов — 60–65 лет. По степени дифференцировки преимущественно встречалась умеренно-дифференцированная плоскоклеточная карцинома. Всем больным были проведены курсы химиотерапии по схеме цисплатин 100 мг/м² внутривенно, 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м²/сутки, внутривенно, 96-часовой непрерывной инфузией в сочетании с таргетной терапией (цетуксимаб 400 мг/м² в 1 день в нагрузочной дозе, затем по 250 мг/м² в 8-й и 15-й дни). В зависимости от эффективности все больные были разделены на две подгруппы: с чувствительностью (n=19), которая включала в себя частичную регрессию и стабилизацию процесса, и резистентностью (n=11), подразумевающую прогрессирование заболевания. Одновременно было обследовано 20 относительно здоровых доноров без онкопатологии, сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными. Оценка эффективности лечения производилась согласно критериям RECIST 1.1. Всем больным до начала противоопухолевого лечения и после двух циклов производился забор крови объемом 9 мл в два этапа.

В крови больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов IGF-1 (мкг/л), IGF-2 (нг/мл) системой Mediagnost (Германия).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M — арифметическое среднее значение, а m — стандартная ошибка среднего. Разницу отличий оценивали по критерию Стьюдента и считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования выявлено, что у больных в сыворотке крови до начала противоопухолевого лечения уровень инсулиноподобных факторов роста IGF-1 и IGF-2 был ниже значений доноров на 53,5% и 20,3% соответственно. Коэффициент соотношения IGF-1/IGF-2, характеризующий метаболизм лигандов, у больных до начала лечения был снижен на 43% (см. табл.).

В зависимости от эффективности на фоне проведенного лечения (чувствительности или резистентности), полученные данные распределились следующим образом.

В случае возникновения чувствительности к лечению отмечалась нормализация уровня IGF-1 и значительное его повышение по сравнению с фоновыми значениями (на 87%). Уровень IGF-2 статистически значимо не различался относительно фоновых значений и был на 32,5% ниже донорских. Коэффициент IGF-1/IGF-2 был на 58% выше фоновых значений и не имел статистически значимых различий со значениями у доноров. В подгруппе больных с резистентностью опухолевого процесса уровень IGF-1 остался в пределах фоновых значений, а IGF-2 вырос на 44,4%, что привело к снижению коэффициента IGF-1/IGF-2 на 25%.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Опираясь на опыт других исследователей по противоопухолевому лечению, мы установили, что выработка IGF-1 непосредственно в опухоли является неблагоприятным фактором, ассоциирующимся с плохой выживаемостью

Таблица. Уровень инсулиноподобных факторов роста в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта

Группа исследования		Показатель		
		IGF-1 (мкг/л)	IGF-2 (нг/мл)	IGF-1/IGF-2
Доноры n=20		176,25±11,6	812±71,3	0,21±0,014
Фоновые (исходные) значения n=30		81,99±7,21 ¹ 53,5% ¹	647,6±53,2 ¹ 20,3% ¹	0,12±0,011 ¹ 43% ¹
Общее количество пациентов, включенных в исследование n=30	Чувствительность n=19	153,2±7,89 ² 87% ²	548±41,4 ¹ 32,5% ¹	0,19±0,017 ² 58% ²
	Резистентность n=11	89,77±6,91 ¹ 51% ¹	935±78,9 ² 44,4% ²	0,09±0,008 ^{1,2} 57,1% ¹ 25% ²

¹ Статистически значимо по отношению к соответствующему показателю в крови доноров;

² Статистически значимо по отношению к соответствующему показателю до начала лечения.

Собственные исследования

у пациентов с колоректальным раком, которые получали цетуксимаб и иринотекан [18]. Авторы предполагают, что аутокринное продуцирование IGF-1 опухолью не влияет на уровень IGF-1 в крови. Повышение же уровня IGF-1 при проведении химиотерапии в крови больных является благоприятным признаком, на данный факт указывает ряд авторов [19], которые отмечали чувствительность к проводимой терапии при повышении IGF-1, но при прогрессировании уровень IGF-1 снижался. О другом благоприятном признаке — повышении IGF-1BP3 и IGF-2 в сыворотке — сообщают авторы применимо к саркоме Юинга [20]. В своем исследовании Shao Y. и соавторы указывают на повышение IGF1BP3 и IGF-2 при химиотерапевтическом лечении и полагают, что увеличение IGF1BP3 и IGF-2 во время лечения является системным отражением положительного ответа на лечение. Повышение этих маркеров при положительной динамике на фоне химиотерапии были отмечены и при раке молочной железы, и при колоректальном раке [18].

Так, Shao Y. с соавторами в 2012 году [20] и Elmashad N. с соавторами в 2015 году [21] показали, что низкая концентрация IGF-1 в крови наблюдались у пациентов с большей опухолевой нагрузкой. Также авторы утверждали, что самое низкое количество циркулирующих IGF-1 было у пациентов, у которых были метастазы, и высказывали предположение, что тяжелое течение заболевания сопровождается снижением выработки IGF-1 в печени [16]. То есть полученные нами данные о повышении уровня IGF-1 при возникновении чувствительности к лечению, согласуются с данными вышеуказанных авторов.

Представленные литературные свидетельства о столь противоречивом поведении компонентов инсулиноподобной сигнальной системы при опухолевой болезни ответа на химиотерапию вносят определенный дискомфорт и заставляют пересматривать уже сложившиеся теории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные об изменении уровня IGF-1 и IGF-2 в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта оказались сопоставимы с результатами ряда авторов, которые в своих исследованиях также указывают на пониженное содержание этих ростовых факторов. Авторы показали, что низкое содержание IGF-1 соответствует более низкой выживаемости. Интересные данные также получены и при других злокачественных новообразованиях [22–24]. Следует отметить, что более низкое содержание IGF-1 у пациентов наблюдается при метастатическом процессе. Существует мнение, что при прогрессировании злокачественной опухоли происходит независимая аутокринная стимуляция опухоли при низких системных концентрациях IGF-1. Инсулиноподобные факторы роста играют важную роль в организации таких функций, как нормальный клеточный метаболизм, пролиферация и защита от апоптотических стимулов. Однако в литературе имеются сведения, что

инсулиноподобные факторы роста, напротив, могут способствовать нарушению стимуляции, а также развитию и прогрессированию злокачественного роста. Было показано, что IGF-1 эффективен между фазами G1 и S клеточного цикла через рецептор IGF-1 и увеличивает риск клеточной трансформации за счет увеличения «обновления» клеток [12,25]. Повышение уровня IGF-1 в период проведения противоопухолевой лекарственной терапии в крови больных может являться благоприятным признаком, как считает ряд авторов, отмечавших эффективность на фоне лечения в виде частичной регрессии опухолевого процесса при повышенном содержании IGF-1, тогда как при прогрессировании уровень IGF-1 снижался. При этом авторы предполагают, что аутокринное продуцирование IGF-1 опухолью не влияет на уровень IGF-1 в крови. Можно предположить, что так как выработка IGF происходит в печени [26], то его повышение свидетельствует о более щадящем воздействии химиопрепаратов на гепатоциты с сохранением органом своих функций, следовательно, и способностью больного при необходимости получать большее количество курсов химиотерапии в дальнейшем. Другим объяснением полученных результатов может быть то, что на самом деле нет никакой связи между сывороточными значениями у больных злокачественными процессами и здоровыми людьми, и что современные технологии обнаружения молекул недостаточно надежны или чувствительны к уровням активных молекул, представляющих клинический интерес [16]. Полагаем, что действие цетуксимаба происходит через систему эпидермальных и эндотелиальных систем.

ВЫВОДЫ

Основываясь на всем вышесказанном, можно сделать следующий вывод: при совместном применении химиотерапии и цетуксимаба в случае возникновения чувствительности к проводимому лечению происходит нормализация уровня IGF-1 до нормальных значений, то есть нормализация уровня IGF-1 сопутствует лучшему клиническому эффекту на фоне проводимой терапии.

Полученные данные имеют определенную прогностическую ценность. Полагаем, что инсулиноподобный фактор роста первого типа может служить потенциальным маркером ответа опухоли на терапию, который, несомненно, представляет особый интерес в отношении данной категории пациентов.

Конечно, мы не можем с точностью утверждать, происходит ли нормализация уровня IGF-1 при наличии эффекта от терапии под действием конкретно цетуксимаба у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования в данном направлении с определением инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов в нескольких временных точках за время проводимого лечения с целью мониторинга и оценки изучаемых параметров.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аза А. Льянова, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Любовь Ю. Владимирова, д. м. н., профессор, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: vlu@aaanet.ru

Елена М. Франциянц, д. м. н., профессор, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Ирина В. Нескубина, старший научный сотрудник лаборатории «Изучения патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: nesjubina.irina@mail.ru

Марина А. Енгибарян, к. м. н., заведующая отделением опухолей головы и шеи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: rnioi@list.ru

Наталья А. Абрамова, к. м. н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: pylulkin@mail.ru

Ирина Л. Попова, к. м. н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: sofira09@rambler.ru

Мария А. Теплякова, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Наталья М. Тихановская, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Валерия С. Мягкова, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: Karnauhova.valeria@gmail.com

Кристина А. Новоселова, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: knovoselova@me.com

Людмила А. Рядинская, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Фаина В. Алиева, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: top.per@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-29-36

For citation: Lyanova A. A., Vladimirova L. Yu., Frantsiyants E. M., Neskubina I. V., Engibaryan M. A. et al. Dynamics of changes in type 1 and 2 insulin-like growth factors in the blood of patients with oral squamous cell cancer after targeted therapy with cetuximab. *Malignant Tumours*. 2021; 11 (1), 29–36 (In Russ.)

DYNAMICS OF CHANGES IN TYPE 1 AND 2 INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ORAL SQUAMOUS CELL CANCER AFTER TARGETED THERAPY WITH CETUXIMAB

A. A. Lyanova, L. Yu. Vladimirova, E. M. Frantsiyants, I. V. Neskubina, M. A. Engibaryan, N. A. Abramova, I. L. Popova, M. A. Teplyakova, N. M. Tikhanovskaya, V. S. Myagkova, K. A. Novoselova, L. A. Ryadinskaya, F. V. Alieva

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract:

Objective. Studying the blood levels of type 1 and 2 insulin-like growth factors in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa depending on the therapy effect.

Materials and Methods. The study included data from 30 patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa T3–4N0–1M0 who received chemotherapy cycles together with targeted therapy with cetuximab. Twenty non-cancer donors were examined as well. Depending on the therapy effect, patients were divided into two groups: sensitive and resistant ones.

Results. Initial levels of IGF-1 and IGF-2 in the blood serum of patients prior to chemotherapy and targeted therapy with cetuximab were lower than the levels in donors by 53.5% and 20.3%, respectively. After chemotherapy and cetuximab therapy, patients with sensitivity to the treatment showed normalization of IGF-1 and its significant increase compared to the initial levels — by 87%. Levels of IGF-2 were not statistically significantly different from the initial levels and were 32.5% lower than in donors. The IGF-1/IGF-2 coefficient was 58% higher than the initial value.

Conclusions. Chemotherapy and cetuximab therapy normalized levels of IGF-1 in patients with sensitivity to the treatment which was demonstrated by an increase in IGF-1 up to the normal blood levels in effective treatment.

Key words: squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa, cetuximab, IGF-1, IGF-2, sensitivity, resistance.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Aza A. Lyanova, oncologist, Anti-tumor Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Lyubov Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof., Head of Anti-Tumor Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: vlu@aaanet.ru

Elena M. Frantsiyants, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Tumor Immunophenotyping Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Irina V. Neskubina, senior research of the laboratory «Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors», National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: neskubina.irina@mail.ru

Marina A. Engibaryan, MD, PhD, Head of Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: rnioi@list.ru

Nataliya A. Abramova, MD, PhD, senior research fellow, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: pylulkin@mail.ru

Irina L. Popova, MD, PhD, senior research fellow, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: sofira09@rambler.ru

Maria A. Teplyakova, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Natalia M. Tikhonovskaya, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Valeria S. Myagkova, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: Karnauhova.valeria@gmail.com

Kristina A. Novoselova, MD, PhD, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: knovoselova@me.com

Lyudmila A. Ryadinskaya, MD, PhD, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Faina V. Alieva, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: top.per@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. M. A. Weinberg, D. J. Estefan Assessing oral malignancies *Am Fam Physician*, 65 (2002), pp. 1379–1384
2. R. Fietkau Tumor volume as a prognostic factor in the radiotherapy of carcinomas in the head-neck area, *Strahlenther Onkol*, 176 (2000), pp. 382–383
3. B. Jeremic, B. Milicic Pretreatment prognostic factors of survival in patients with locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy with or without concurrent chemotherapy *Am J Clin Oncol*, 32 (2009), pp. 63–68
4. Sundermann BV, Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 Feb;46 (2):177–182. doi: 10.1016/j.jcms. 2017.10.019. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29 242 026.
5. Foy JP, Saintigny P, Goudot P, Schouman T, Bertolus C. The promising impact of molecular profiling on treatment strategies in oral cancers. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2017 Sep;118 (4):242–247. doi: 10.1016/j.jormas. 2017.05.004. Epub 2017 May 30. PMID: 28 576 460
6. Чучалин А. Г. Инновационные лекарственные средства XXI века// Вестник Российской Академии наук.— 2016.— Т. 86.— № 6.— С. 480–483.
7. Ferrarotto R, William WN Jr, Tseng JE, Marur S, Shin DM, Murphy B, Cohen EEW, Thomas CY, Willey R, Cosaert J, Harun N, Jack Lee J, Wistuba IW, Haddad RI, Glisson BS. Randomized phase II trial of cixutumumab alone or with cetuximab for refractory recurrent / metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2018 Jul;82:83–90. doi: 10.1016/j.oraloncology. 2018.05.014. Epub 2018 May 19. PMID: 29 909 907.
8. Переводчикова Н. И., Горбунова В. А. Таргетные препараты и их клиническое использование: введение в проблему// Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии.— 2009.— № 2.— С. 6–13
9. Льянова А. А., Владимирова Л. Ю., Франциянц Е. М., Кутилин Д. С., Енгибарян М. А. Молекулярные механизмы основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами// Злокачественные опухоли. 2017.— Т. 7.— № 4.— С. 77–87.
10. Bonner J., Harari P., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck// *N. Eng. J. Med*. 2006; 354: 567–78.
11. Barnes CJ, Ohshiro K, Rayala SK, El-Naggar AK, Kumar R. Insulin-like growth factor receptor as a therapeutic target in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Jul 15;13 (14):4291–9. doi: 10.1158/1078–0432. CCR-06–2040. PMID: 17 634 559.
12. Arslan, I., Keles, E., Ozercan, I. H. et al. The role of insulin-like growth factor I–II receptor on development of pleomorphic adenoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274, 3443–3447 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4644-2>
13. Scartozzi M., Mandolesi A., Giampieri R. et. al. Insulin-growth factor 1 expression correlates with clinical outcome in K-RAS wild type colorectal cancer patients treated with cetuximab and irinotecan// *Int J Cancer*.— 2010.— Vol. 127 (8).— P. 1941–1947 /
14. Scalfani F, Kim TY, Cunningham D, Kim TW, Tabernero J, Schmoll HJ, Roh JK, Kim SY, Park YS, Guren TK, Hawkes E, Clarke SJ, Ferry D, Frödin JE, Ayers M, Nebozhyn M, Peckitt C, Loboda A, Mauro DJ, Watkins DJ. A Randomized Phase II/III Study of Dalotuzumab in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Chemorefractory, KRAS Wild-Type, Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Sep 23;107 (12):djv258. doi: 10.1093/jnci/djv258. PMID: 26 405 092.
15. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer*. 2012 Feb 16;12 (3):159–69. doi: 10.1038/nrc3215. PMID: 22 337 149.)
16. Schumacher B., Garinis G. A., Hoeijmakers J. H. Age to survive: DNA damage and aging// *Trends Genet*.— 2008.— Vol. 24 (2).— P. 77–85

Собственные исследования

17. De Mattia E, Bignucolo A, Toffoli G, Cecchin E. Genetic Markers of the Host to Predict the Efficacy of Colorectal Cancer Targeted Therapy. *Curr Med Chem*. 2020; 27 (25):4249–4273. doi: 10.2174/092986732666190712151417. PMID: 31298142.
18. Gallego R., Codony-Servat J., Garcia-Albeniz X. et al. Serum IGF-1, IGFBP-3, and matrix metalloproteinase-7 levels and acquired chemo-resistance in advanced colorectal cancer// *Endocr Relat Cancer*.— 2009.— Vol. 16 (1).— P. 311–317.
19. de Groot S., Geldebrom H., Fiocco M. et. al. Serum levels of IGF-1 and IGF-BP3 are associated with event-free survival in adult Ewing sarcoma patients treated with chemotherapy// *Onco Targets Ther*.— 2017.— Vol. 10.— P. 2963–2970.— doi: 10.2147/OTT.S123726.
20. Shao Y. Y., Huang C. C., Lin S. D. et al. Predictive value of serum insulin-like growth factor-1 levels predict outcomes of patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving antiangiogenic therapy// *Clin Cancer Res*.— 2012.— Vol. 18 (14).— P. 3892–3899
21. Elmashad N., Ibrahim W. S., Mayah W. W. et. al. Predictive value of serum insulin-like growth factor-1 in hepatocellular carcinoma// *Asian Pac. J. Cancer Prev*.— 2015.— Vol. 16(2).— p. 613–619.
22. Tas F, Karabulut S, Serilmez M, Ciftci R, Duranyildiz D. Clinical significance of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2014;35 (4):3125–3132. [PubMed] [Google Scholar]
23. Huang YF, Cheng WF, Wu YP, Cheng YM, Hsu KF, Chou CY. Circulating IGF system and treatment outcome in epithelial ovarian cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21 (2):217–229. [PubMed] [Google Scholar].
24. Minshall C, Arkins S, Straza J, Connors J, Dantzer R, Freund GG et al (1997) IL-4 and insulin-like growth factor-I inhibit the decline in Bcl-2 and promote the survival of IL-3-deprived myeloid progenitors. *J Immunol* 159:1225–1232].
25. Льянова, А. А. Изучение резистентности к анти-EGFR моноклональному антителу у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта, автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Льянова Аза Ахметовна,— Ростов-на-Дону, 2020.— С. 12.
26. Brahmkhatri, V. P., Prasanna, C., & Atreya, H. S. (2015). Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *BioMed research international*, 2015, 538 019. doi:10.1155/2015/538019; Pollak M. N., Schernhammer E. S., Hankinson S. E. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4 (7):505–518. doi: 10.1038/nrc1387.