

*Е.М. Франциянц, И.В. Нескубина, Л.Ю. Владимирова, А.А. Льянова, Ю.А. Погорелова,
Е.И. Сурикова, М.А. Енгибарян*

Изучение инсулиноподобных факторов роста в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта при терапии моноклональными антителами — цетуксимабом

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону

Целью данного исследования явилось изучение уровня инсулиноподобных факторов роста в крови у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта в зависимости от эффективности химиотерапии в сочетании с цетуксимабом. В исследование были включены данные 50 больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта T3-4N0-1M0. Основную группу составили 30 пациентов с проведением курса химиотерапии с цетуксимабом и контрольную группу — 20 пациентов с проведением курса химиотерапии без цетуксимаба. Одновременно было обследовано 20 доноров без онкопатологии. Обе группы были поделены на две подгруппы: со стабилизацией и частичной регрессией. Выявлено, что в сыворотке крови больных до начала противоопухолевого лечения уровень двух инсулиноподобных факторов роста IGF-1 и IGF-2 был ниже донорских значений на 53,5% и 20,3% соответственно. Проведение курса стандартной ХТ в подгруппе с частичной регрессией способствовало статистически значимому повышению уровня IGF-1 на 33% относительно фона до лечения, при этом уровень IGF-2 находился в пределах донорских и фоновых значений, а коэффициент IGF-1/IGF-2 был на фоновом уровне, но ниже донорского на 33,3%. При ХТ с цетуксимабом у больных с частичной регрессией 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. Используемые в работе виды терапии показали, что при ХТ с цетуксимабом происходит нормализация IGF-1 у больных с частичной регрессией опухоли, о чем свидетельствует повышение IGF-1 до уровня нормальных

значений в крови при наличии эффекта от проводимого лечения.

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

Введение

Возникновение плоскоклеточной карциномы языка и слизистой дна полости рта связывают с генетическими нарушениями, обусловленными факторами экологического риска, особенно с чрезмерным употреблением алкоголя и табака. Высокая смертность от данного заболевания связана в основном с локорегионарным развитием болезни [1, 2, 3]. С развитием биотехнологий появились реальные возможности создания препаратов, направленно действующих на белки, которые участвуют в канцерогенезе и определяют способность опухоли к прогрессии и метастазированию. Мишенями таргетных препаратов являются факторы роста и их рецепторы, в первую очередь рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул, нерцепторные тирозинкиназы (ТК), белки семейства Ras, циклинзависимые киназы, молекулы, контролируемые апоптоз (Bcl2, p53 и др.) и ангиогенез [4].

Объединяемые общим принципом молекулярно-нацеленного действия таргетные препараты по своей природе относятся к различным соединениям. Большую группу представляют моноклональные антитела, к которым среди многих других относится цетуксимаб [5]. По принципу действия таргетные препараты могут быть разделены на две основные группы: 1) нацеленные на пути передачи сигнала в опухолевой клетке и 2) нацеленные на уникальный фенотип опухолевой клетки. Основным принципом действия таргетных препаратов первой

группы базируется на том, что в норме лиганды взаимодействуют с рецепторами клетки, а последние передают сигнал через сеть молекул, преимущественно белковых киназ, к ядру, что определяет способность клетки к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, адгезии, ангиогенезу. Семейство трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста состоит из четырех членов: EGFR1 (син.: HER1, ErbB1), EGFR2 (HER2, ErbB2), EGFR3 (HER3, ErbB3), EGFR4 (HER4, ErbB4). Во время связывания лиганда, например, EGF, с экстрацеллюлярным доменом рецептора происходит димеризация, т. е. объединение двух связанных с лигандом рецепторов в единый функциональный комплекс с последующим аутофосфорилированием ТК-внутриклеточного домена рецептора, что обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки и далее внутриклеточную передачу его к ядру. Ко второй группе препаратов относятся моноклональные антитела (МКА), способные распознавать и блокировать специфические нерепторные антигены поверхности клеток и тем самым оказывать прямое цитотоксическое действие на злокачественные клетки [6, 7].

Таргетные препараты, являющиеся МКА, эффективно сочетаются с классическими цитостатиками. При плоскоклеточном раке головы и шеи, в 80–100% случаев характеризующимся повышенной экспрессией эпидермального фактора роста, применение МКА к рецепторам EGFR1 цетуксимаба в сочетании с традиционной химиотерапией 5-фторурацилом и лейковорином либо с лучевой терапией стало современным стандартом, достоверно увеличивающим общую и безрецидивную выживаемость больных [8]. Особое место среди факторов роста занимает семейство инсулиноподобных факторов роста. Известно, что IGF-1 и IGF-2 являются мощными митогенными факторами для клеток многих злокачественных опухолей, оказывают антиапоптотический эффект. Показана возможность продукции их злокачественными опухолями. Чрезмерная продукция инсулиноподобных факторов может приводить к избыточной пролиферации клеток, их пониженной чувствительности к проапоптотическим стимулам, повышенной клеточной подвижности. В опухолевых клетках это может привести к повышенной инвазии в нормальные ткани и отдаленному метастазированию [9].

Руководствуясь данными литературы о способности цетуксимаба блокировать передачу митогенных и антиапоптотических сигналов по EGF — EGFR и VEGF — VEGFR сигнальным путям [5], сочли целесообразным провести скрининг по некоторым факторам роста в крови больных, на которые препарат заведомо не способен оказывать блокирующее действие.

Ранее нами было проведено исследование с изучением других ростовых факторов в крови, таких как EGF, EGFR, VEGFA, VEGFR1, VEGFD, TGF методом иммуноферментного анализа. Было показано, что в случае достижения клинического эффекта в группе больных, пролеченных химиотерапией в сочетании с цетуксимабом показатели EGF, VEGFA, TGF в крови снижались, а уровень EGFR увеличился, тогда как содержание VEGFR1 и VEGFD не изменялось относительно контроля [10].

Целью данного исследования явилось изучение уровня инсулиноподобных факторов роста в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта в зависимости от эффективности ХТ в сочетании с цетуксимабом.

Материал и методы

В исследование были включены данные, полученные от 50 больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта T3-4N0-1M0. Основную группу составили 30 пациентов, которым были проведены курсы химиотерапии — 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 основной группе пациенты были разделены на две подгруппы: с частичной регрессией (n=19) и стабилизацией (n=11) опухолевого процесса. Контрольную группу составили 20 пациентов с проведением курса химиотерапии — цисплатин 100 мг/м², внутривенно, 1-й день, 5-Фторурацил 1000 мг/м²/сутки, внутривенно с 96-часовой непрерывной инфузией в 1-4 дни. Эта группа также была поделена на две подгруппы: с частичной регрессией (n=8) и стабилизацией процесса (n=12). Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных, поступивших на лечение в отделение опухолей головы и шеи ФГБУ РНИОИ. Все больные проходили обследование и лечение в стационаре ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России с 2015 по 2017 гг. Одновременно было обследовано 20 относительно здоровых мужчин и женщин без онкопатологии (доноры), сопоставимых по возрасту с обследованными больными.

В крови больных методом ИФА с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов IGF-1 (мкг/л), IGF-2 (нг/мл) (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 ходе исследования обнаружено, что у данной категории больных в сыворотке крови до начала противоопухолевого лечения уровень двух инсулиноподобных факторов роста IGF-1 и IGF-2 был ниже донорских значений на 53,5% и 20,3% соответственно. Коэффициент соотноше-

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

| Группа исследования IGF-1 мкг/л | | Показатель | | |
|---|---------------------------|---|--|---|
| | | IGF-2 нг/мл | IGF-1/IGF-2 | |
| Доноры, n=20 | | 176,25±11,6 | 812±71,3 | 0,21±0,014 |
| До лечения, n=50 | | 81,99±7,211 53,5% ¹ | 647,6±53,21 20,3% ¹ | 0,12±0,0111 43% ¹ |
| Контрольная группа (после ХТ), n=20 | Частичная регрессия, n=8 | 109,01±8,331,2 38,2% ¹ 33 % ² | 768±64,1 | 0,14±0,0121 33,3% ¹ |
| | Стабилизация, n=12 | 107,3±9,14 39,1% ¹ 30,8% ² | 717±58,7 | 0,15±0,0141 28,6% ¹ |
| Основная группа (после цетуксимаба), n=30 | Частичная регрессия, n=19 | 153,2±7,892 87% ² 40,5% ³ | 548±41,41,3 32,5% ¹ 28,6% ³ | 0,19±0,0172,3 58% ² 36% ³ |
| | Стабилизация, n=11 | 89,77±6,911 51% ¹ | 935±78,92,3 44,4 % ² 30,4% ³ | 0,09±0,0081,2,3 57,1% ¹ 25% ² 40% ³ |

Примечание: 1 — статистически значимо по отношению к соответствующему показателю в крови доноров; 2 — статистически значимо по отношению к соответствующему показателю до начала лечения; 3 — статистически значимо по отношению к соответствующему показателю контрольной группы (p<0,05)

ния IGF-1/IGF-2, характеризующий метаболизм лигандов, у больных до начала лечения был снижен на 43% (табл.).

В зависимости от полученного эффекта после лечения в виде стабилизации процесса или частичной регрессии данные биохимических исследований распределились следующим образом. Проведение больным курса ХТ (контрольная группа) в подгруппе с частичной регрессией способствовало статистически значимому повышению уровня IGF-1 на 33% относительно фона до лечения, при этом уровень IGF-2 находился в пределах донорских и фоновых значений, а коэффициент IGF-1/IGF-2 был на фоновом уровне, но ниже донорского на 33,3%. В подгруппе со стабилизацией опухолевого процесса изменения исследуемых факторов роста имели аналогичную направленность, что и в подгруппе с частичной регрессией. Так у больных со стабилизацией опухолевого процесса отмечалось повышение IGF-1 на 30,8%, IGF-2 был на уровне донорских и фоновых значений и IGF-1/IGF-2 на уровне фона, но ниже донорских значений на 28,6%.

В основной группе больных при проведении ХТ с цетуксимабом у больных с частичной регрессией 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 и не имел статистически значимых различий со значениями у доноров. В подгруппе больных со стабилизацией опухолевого процесса уровень IGF-1 остался в пределах фоновых значений, а IGF-2 вырос на 44,4%, что привело к снижению IGF-1/IGF-2 на 25%.

Сравнивая полученные результаты в зависимости от эффекта на проводимую ХТ, обнаружили, что у больных с частичной регрессией после ХТ с цетуксимабом уровень IGF-1 превышает на 40,5% соответствующие значения у больных с частичной регрессией после стандартной ХТ. При этом IGF-2 напротив снижен на 28,6%, а IGF-1/IGF-2 выше на 36%. В случае стабилизации опухолевого процесса различия исследуемых показателей между группами в зависимости от вида ХТ отмечались в уровне IGF-2, который был выше соответствующего показателя в контрольной группе на 30,4% и низкому коэффициенту IGF-1/IGF-2 — 40%.

Обсуждение

Полученные в работе данные по содержанию IGF-1 и IGF-2 в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта полностью согласуются с результатами группы авторов, которые также указывают на низкий уровень этих факторов [11]. Авторы утверждали, что их исследование является первым, которое показало низкое содержание IGF-1 в сыворотке крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта. В результате авторы пришли к выводу, что малые концентрации IGF-1 свидетельствуют о более низкой выживаемости, что может служить критерием для лучшей оценки выживаемости. Интересные и столь же противоречивые результаты были получены и при других злокачественных новообразованиях [12-20].

В соответствии с этими сообщениями низкие концентрации IGF-1 в крови наблюдались у пациентов с большей опухолевой нагрузкой. Кроме того, авторы отмечали более низкие циркулирующие уровни IGF-1 у пациентов с нали-

чием метастазов и высказывали предположение, что тяжелое течение заболевания снижает выработку IGF-1 в печени. Также авторы полагают, что низкий уровень IGF-1 может отражать эндокринную адаптацию к опухолевой болезни [21] и способен оказывать незначительное влияние на рост опухоли или вообще не влиять на него, поскольку аутокринная продукция IGF-1 (и IGF-2), по всей видимости, является достаточной. Опять же существует мнение, что при прогрессировании опухоли происходит независимая аутокринная стимуляция опухоли при низких системных концентрациях IGF-1 [22]. Биоактивность IGF зависит еще от одного дополнительного уровня регуляции, который осуществляется через систему IGF-связывающих белков [23]. Известно, что шесть IGF-связывающих белков эффективно предотвращают способность IGF взаимодействовать с рецепторами, тем самым ограничивают активность IGF и могут выступать в качестве опухолевых супрессоров, хотя их роль может быть более сложной [24].

В плане противоопухолевого лечения было показано, что аутокринное продуцирование IGF-1 непосредственно самой опухолью является отрицательным предиктором выживаемости у пациентов с колоректальным раком, получавших цетуксимаб и иринотекан [25], при этом авторы предполагают, что аутокринное продуцирование IGF-1 опухолью не влияет на уровень IGF-1 в крови. В свою очередь, определение аутокринных уровней IGF-1 (и IGF-2) и экспрессии IGF-1R в опухоли может выявить пациентов, которым необходимо лечение ингибиторами IGF-1R. Повышение же уровня IGF-1 при химиотерапии в крови больных является благоприятным признаком, на данный факт указывают ряд авторов [26], отмечавших стабилизацию или эффект после лечения при повышении IGF-1, но при прогрессировании уровень IGF-1 снижался. На другой благоприятный признак — повышение IGF-1R3 и IGF-2 в сыворотке, указывают ряд авторов при лечении саркомы Юинга [12]. В своем исследовании авторы отмечали повышение IGF1R3 и IGF-2 при химиотерапевтическом лечении и полагают, что увеличение IGF1R3 и IGF-2 во время лечения является системным отражением эффективности на лечение. Кроме того, повышение данных маркеров в случае стабилизации опухолевого процесса, были отмечены и при раке молочной железы, колоректальном раке [27-28]. В литературе имеется описанный случай с плоскоклеточной карциномой головы и шеи, при котором была выявлена гиперэкспрессия IGF-1 в ткани опухоли и нормальном эпителии слизистой оболочки, зная об этом факте, было проведено лечение комбинацией препаратов, направленных как против IGF-1

(AMG-479), так и против EGF (цетуксимаб) [29]. Однако это единичное наблюдение, что отличает его от данного группового анализа.

Представленные литературные данные свидетельствуют о неоднозначном содержании в крови компонентов инсулиноподобной сигнальной системы при опухолевой болезни и реакции на химиотерапию носят определенный противоречивый характер и заставляют пересматривать уже сложившиеся теории. Относительно химиотерапии можно предположить, что поскольку печень является продуцентом IGF [30-31], то его повышение свидетельствует о деликатном воздействии противоопухолевых агентов на клетки печени 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 раком и здоровыми контролями, и что современные технологии обнаружения молекул недостаточно надежны или чувствительны к уровням активных молекул, представляющих интерес [32].

Заключение

В связи с вышесказанным, результатом любого проводимого лечения данной категории больных должно быть повышение IGF-1 до нормальных значений. Используемые два вида терапии в работе показали, что в случае ХТ с цетуксимабом происходит нормализация IGF-1 у больных с частичной регрессией опухоли, т.е. повышение IGF-1 до уровня нормальных значений сопутствует более лучшему эффекту от проводимого лечения. Полагаем, что мониторинг уровня IGF-1 может служить потенциальным прогностическим инструментом, представляющий особый клинический интерес и персонифицированный подход для лучшей оценки результатов лечения. Кроме того, клиническое значение данного факта на этапе госпитализации может быть использовано для применения более агрессивного противоопухолевого лечения. Несмотря на то, что не обнаружено прямого действия цетуксимаба на IGF, полученные результаты представляют определенный интерес, однако требуют дальнейшего выяснения механизма по опосредованному действию цетуксимаба через систему эпидермальных и эндотелиальных сигнальных систем.

Конфликт интересов и вклад авторов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи и сообщают о вкладе каждого из авторов:

– Франциянц Елена Михайловна — разработка концепции и дизайна; окончательное утверждение для публикации рукописи;

– Нескубина Ирина Валерьевна — разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных;

– Владимировна Любовь Юрьевна — разработка концепции и дизайна; окончательное утверждение для публикации рукописи;

– Льянова Аза Ахметовна — разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных;

– Погорелова Юлия Александровна — анализ и интерпретация данных;

– Сурикова Екатерина Игоревна — анализ и интерпретация данных;

– Енгибарян Марина Александровна — анализ и интерпретация данных.

Conflict of interest and contribution of the authors

The authors declare that there are no apparent or potential conflicts of interest regarding the publication of this article, and specify the contribution of each author.

– Elena M. Frantsiyants — development of the concept and design; final approval of the manuscript for publication;

– Irina V. Neskubina — development of the concept and design; analysis and interpretation of the data;

– Liubov Yu. Vladimirova — development of the concept and design; final approval of the manuscript for publication;

– Aza A. Lyanova — development of the concept and design; analysis and interpretation of the data;

– Yulia A. Pogorelova — analysis and interpretation of the data;

– Ekaterina I. Surikova — analysis and interpretation of the data;

– Marina A. Engibaryan — analysis and interpretation of the data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Esteller M. Epigenetics in cancer // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 13. — P. 1148–1159. — doi: 10.1056/NEJMra072067.
2. Foy J.P., 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. — Vol. 118. — P. 242–247. — doi: 10.1016/j.jormas.2017.05.004.
3. Irimie A.I., Ciocan C., Gulei D. et al. Current Insights into oral cancer epigenetics // Int. J. Mol. Sci. — 2018. — Vol. 19. — P. 670. — doi: 10.3390/ijms19030670.
4. Переводчикова Н.И. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний // Клиническая гематология. — 2009. — Т. 2. — №4. — С. 367–373.

5. Чучалин А.Г. Инновационные лекарственные средства XXI века // Вестник Российской Академии наук. — 2016. — Т. 86. — № 6. — С. 480–483.
6. 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.
7. Льянова А.А., Владимировна Л.Ю., Франциянц Е.М. и др. 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.
8. 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. — Vol. 354. — P. 567–578.
9. Pollack M. Insulin and insulin-like growth factor-like signaling in neoplasia // Nature Rev Cancer. — 2008. — Vol. 8. — P. 915–928.
10. Agieva A.A., Kit O.I., Frantsiyants E.M. et al. Role of epidermal growth factors and its soluble receptor in re-activation of anti- EGFR monoclonal antibodies effect in patients with head and neck cancer // Annals of Oncology. — 2016. — Vol. 27(6). — 995 p. — DOI: 10.1093/annonc/mdw376.47.
11. Suzuki M., Ishikawa H., Tanaka A., Mataga I. Heterogeneity of anticancer drug sensitivity in squamous cell carcinoma of the tongue // Hum. Cell. — 2011. — Vol. 24. — P. 21–29. — doi: 10.1007/s13577-010-0004-x.
12. De Groot S., Gelderblom 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.
13. Shao YY, Huang C.C., Lin S.D. et al. 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. 3992–3997.
14. 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.
15. Kaseb A.O., Morris J.S., Hassan M.M. et al. Clinical and prognostic implications of plasma insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2011. — Vol. 29(29). — P. 3892–3899.
16. Tas F., Karabulut S., Bilgin E. et al. Clinical significance of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with breast cancer // Tumour Biol. — 2014. — Vol. 35(9). — P. 9303–9309.
17. Tas F., Karabulut S., Serilmez M. et al. 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. — Vol. 35(4). — P. 3125–3132.
18. Cho E.J., Lee J.H., Yoo J.J. et al. Serum insulin-like growth factor-I level is an independent predictor of recurrence and survival in early hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study // Clin Cancer Res. — 2013. — Vol. 19(15). — P. 4218–4227.

19. Gallego R., Codony-Servat J., Garcia-Albeniz X. et al. Serum IGF-I, 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.
20. Huang Y.F., Cheng W.F., Wu Y.P. et al. Circulating IGF system and treatment outcome in epithelial ovarian cancer // *Endocr Relat Cancer*. — 2014. — Vol. 21(2). — P. 217–229.
21. Schumacher B., Garinis G.A., Hoeijmakers J.H. Age to survive: DNA damage and aging // *Trends Genet*. — 2008. — Vol. 24(2). — P. 77–85.
22. Brady G., O'Regan E., Miller I. et al. Serum levels of insulin-like growth factors (IGFs) and their binding proteins (IGFBPs), -1, -2, -3, in oral cancer // *Int J Oral Maxillofac Surg*. — 2007. — Vol. 36(3). — P. 259–262.
23. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link // *Front Endocrinol (Lausanne)*. — 2015. — Vol. 6. — P. 77. —doi:10.3389/fendo.2015.00077.
24. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins // *Endocr Rev*. — 2002. — Vol. 23. — P. 824–854.
25. Scartozzi M., Mandolesi A., Giampieri R. et al. Insulin-like 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.
26. Gallego R., Codony-Servat J., Garcia-Albeniz X. et al. Serum IGF-I, 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.
27. Gallego R., Codony-Servat J., Garcia-Albeniz X. et al. Serum IGF-I, 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.
28. Kümmel S., Eggemann H., Luftner D. et al. Significant changes in circulating plasma levels of IGF1 and IGFBP3 after conventional or dose-intensified adjuvant treatment of breast cancer patients with one to three positive lymph nodes // *Int J Biol Markers*. — 2007. — Vol. 22(3). — P. 186–193.
29. Chung C.H., Pohlmann P.R., Rothenberg M.L. et al. Insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor, AMG-479, in cetuximab-refractory head and neck squamous cell carcinoma // *Head Neck*. — 2011. — Vol. 33 (12). — P. 1804–1808.
30. Brahmkhatri V. P., Prasanna, C., & Atreya, H. S. (2015). Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies // *BioMed research international*. — 2015. — 538019. — doi:10.1155/2015/538019.
31. Pollak M.N., Schernhammer E.S., Hankinson S.E. Insulin-like growth factors and neoplasia // *Nature Reviews Cancer*. — 2004. — Vol. 4(7). — P. 505–518. — doi: 10.1038/nrc1387.
32. Eik Schiegnitz, Peer W Kämmerer, Holger Schön, Christoph Gülle, Manfred Berres, Keyvan Sagheb, Bilal Al-Nawas. The matrix metalloproteinase and insulin-like growth factor system in oral cancer — a prospective clinical study // *OncoTargets and Therapy*. — 2017. — Vol. 10. — P. 5099–5105.

Поступила в редакцию 16.05.2019 г.

*E.M. Frantsiyants, I.V. Neskubina, L.Yu. Vladimirova,
A.A. Lyanova, Yu.A. Pogorelova, E.I. Surikova,
M.A. Engibaryan*

Study of insulin-like growth factors in the blood of patients with squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral mucosa receiving therapy with monoclonal antibodies — cetuximab

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don

The purpose of the study was to measure blood levels of insulin-like growth factors in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral mucosa depending of the efficacy of cetuximab chemotherapy. The study included the data on 50 patients with squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral mucosa T3-4N0-1M0. Patients received chemotherapy with cetuximab (n=30, main group) and without it (n=20, controls). Results were compared with the values in 20 non-cancer donors. Both groups of patients were divided into two subgroups: with stable disease and partial regression. Before treatment, blood serum levels of the two insulin-like growth factors IGF-1 and IGF-2 in patients were lower than in donors by 53.5% and 20.3%, respectively. A cycle of the standard chemotherapy in the subgroup with partial regression statistically significantly increased IGF-1 levels by 33% compared to the values before treatment, while IGF-2 was both within donor and initial values and the IGF-1/IGF-2 ratio was similar to the initial level but 33.3% lower than in donors. Cetuximab chemotherapy in patients with partial regression normalized IGF-1 levels increasing it compared to initial values — by 87%. IGF-2 levels did not differ statistically significantly from their initial values and were 32.5% lower than in donors. The IGF-1/IGF-2 ratio was 58% higher than before treatment. Two therapy types demonstrated than cetuximab chemotherapy normalized IGF-1 in patients with partial tumor regression shown by the IGF-1 increase up to normal blood levels in effective treatment.

Key words: squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral mucosa, cetuximab, IGF-1, IGF-2