

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА НЕОАНГИОГЕНЕЗА VEGF В БИОПТАТАХ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРАПИИ ЦЕТУКСИМАБОМ И ХИМИОТЕРАПИИ

А. А. Льянова<sup>✉</sup>, Л. Ю. Владимирова, Е. П. Ульянова, Н. А. Абрамова, А. Э. Сторожакова, И. Л. Попова, Н. М. Тихановская, М. А. Теплякова, Л. А. Рядинская, И. А. Удаленкова, Е. А. Калабанова, С. Н. Кабанов

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ [blackswan-11@mail.ru](mailto:blackswan-11@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить изменение экспрессии фактора неоангиогенеза VEGF в ткани опухоли при проведении таргетной терапии цетуксимабом и химиотерапии у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

**Пациенты и методы.** Было проведено иммуногистохимическое исследование образцов опухолевой ткани, полученных от 60 больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта T3-4N0-1M0. Основную группу составили 30 пациентов, которым была проведена лекарственная терапия препаратами цисплатин и фторурацил с добавлением цетуксимаба. Контрольную группу также составили 30 больных, которые подвергались стандартной химиотерапии без таргетной терапии. По степени эффективности каждая из исследуемых групп была поделена на две подгруппы: по чувствительности к лечению ( $n = 17$  в группе с цетуксимабом и  $n = 12$  в группе без цетуксимаба) и по резистентности к лечению ( $n = 13$  в группе с таргетной терапией и  $n = 18$  в группе со стандартной химиотерапией).

**Результаты.** При количественной оценке экспрессии VEGF было выявлено, что минимальное количество сосудов, эндотелий которых окрашен данным маркером в поле зрения, наблюдалось у пациентов основной группы с чувствительностью к ХТ и цетуксимабу. Данный показатель был ниже в 5,3 раза по сравнению с исходными значениями и в 4,3 раза по сравнению с подгруппой пациентов, у которых наблюдалась резистентность к данному лечению (данные статистически значимы  $p = 0,0132$  и  $p = 0,0455$ , соответственно). Что касается контрольной группы, то было отмечено, что при чувствительности к проводимому лечению значения были в 1,4 раза ниже исходных цифр ( $p = 0,921$ ), а при резистентности – в 1,1 раза ниже относительно исходных цифр ( $p = 0,936$ ). Данные оказались статистически не значимы.

**Заключение.** В ходе исследования нами выявлено, что при наличии резистентности к химиотерапии и цетуксимабу количество сосудов в микроциркуляторном русле было в 4,3 раза выше по сравнению с больными, у которых наблюдался эффект от таргетной терапии ( $p = 0,0455$ ). В контрольной группе значения оказались статистически незначимыми.

### Ключевые слова:

плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, чувствительность, резистентность, VEGF, неоангиогенез, таргетная терапия, цетуксимаб

### Для корреспонденции:

Льянова Аза Ахметовна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: [blackswan-11@mail.ru](mailto:blackswan-11@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>

SPIN: 5292-6017, AuthorID: 734487

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Льянова А. А., Владимирова Л. Ю., Ульянова Е. П., Абрамова Н. А., Сторожакова А. Э., Попова И. Л., Тихановская Н. М., Теплякова М. А., Рядинская Л. А., Удаленкова И. А., Калабанова Е. А., Кабанов С. Н. Динамика изменения экспрессии фактора неоангиогенеза VEGF в биоптатах опухолевой ткани у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта при проведении терапии цетуксимабом и химиотерапии. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(4):40-48. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-4>

Статья поступила в редакцию 02.06.2022; одобрена после рецензирования 01.11.2022; принята к публикации 12.12.2022.

© Льянова А. А., Владимирова Л. Ю., Ульянова Е. П., Абрамова Н. А., Сторожакова А. Э., Попова И. Л., Тихановская Н. М., Теплякова М. А., Рядинская Л. А., Удаленкова И. А., Калабанова Е. А., Кабанов С. Н., 2022

## DYNAMICS OF CHANGES IN EXPRESSION OF VEGF NEOANGIOGENIC FACTOR IN TUMOR TISSUE BIOPSTATES IN PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF ORAL MUCOSA RECEIVING CETUXIMAB TREATMENT AND CHEMOTHERAPY

A. A. Lyanova<sup>✉</sup>, L. Yu. Vladimirova, E. P. Ulyanova, N. A. Abramova, A. E. Storozhakova, I. L. Popova, N. M. Tikhanovskaya, M. A. Teplyakova, L. A. Ryadinskaya, I. A. Udalenkova, E. A. Kalabanova, S. N. Kabanov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ [blackswan-11@mail.ru](mailto:blackswan-11@mail.ru)

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** An analysis of changes in the expression of the VEGF neoangiogenic factor in the tumor tissue of patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa receiving targeted therapy with cetuximab and chemotherapy.

**Patients and methods.** We performed an immunohistochemical study of tumor samples obtained from 60 patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa T3-4N0-1M0. The main group comprised 30 patients who received therapy with cisplatin and fluorouracil plus cetuximab. The control group included 30 patients receiving standard chemotherapy without targeted therapy. Each group was divided into two subgroups with different treatment efficacy: patients sensitive to treatment ( $n = 17$  in the group with cetuximab and  $n = 12$  in the group without cetuximab) and resistant to treatment ( $n = 13$  in the group with targeted therapy and  $n = 18$  in the group with standard chemotherapy).

**Results.** Quantification of the VEGF expression demonstrated minimal numbers of vessels stained positively for this marker in the field of view in patients of the main group sensitive to chemotherapy and cetuximab. The value was 5.3 times lower than initial values, and 4.3 times lower than in the subgroup of patients resistant to the treatment (the data were statistically significant,  $p = 0.0132$  and  $p = 0.0455$ , respectively). In the control group, patients who were sensitive to the treatment showed 1.4 times lower values than initially ( $p = 0.921$ ), and patients who were resistant to the treatment had 1.1 times lower values than initial values ( $p = 0.936$ ). The data were not statistically significant.

**Conclusions.** The study showed that the number of microvessels in patients resistant to chemotherapy and cetuximab was 4.3 times higher than in patients with effective targeted therapy ( $p = 0.0455$ ). The differences in the control group were not statistically significant.

### Keywords:

oral squamous cell cancer, sensitivity, resistance, VEGF, neoangiogenesis, targeted therapy, cetuximab

### For correspondence:

Aza A. Lyanova – Cand. Sci. (Med.), MD, oncologist at the department of antitumor drug therapy, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: [blackswan-11@mail.ru](mailto:blackswan-11@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>

SPIN: 5292-6017, AuthorID: 734487

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Lyanova A. A., Vladimirova L. Yu., Ulyanova E. P., Abramova N. A., Storozhakova A. E., Popova I. L., Tikhanovskaya N. M., Teplyakova M. A., Ryadinskaya L. A., Udalenkova I. A., Kalabanova E. A., Kabanov S. N. Dynamics of changes in expression of VEGF neoangiogenic factor in tumor tissue biopstates in patients with squamous cell carcinoma of oral mucosa receiving cetuximab treatment and chemotherapy. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(4): 40-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-4>

The article was submitted 02.06.2022; approved after reviewing 01.11.2022; accepted for publication 12.12.2022.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Онкологические заболевания являются одной из частых причин смертности и инвалидизации во всем мире.

Рак головы и шеи занимает шестое место по распространенности среди всех злокачественных новообразований во всем мире. Рак слизистой полости рта является одной из актуальных проблем в онкологии. Каждый год диагностируется около 630 000 новых случаев, и ежегодно умирает более 350 000 больных данной патологией. Более 90 % случаев рака головы и шеи – это плоскоклеточная карцинома, которая в основном встречается в полости рта и ротоглотке [1; 2].

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта характеризуется агрессивным течением, ранним метастазированием и составляет 90–95 % всех злокачественных новообразований полости рта [3]. Большую часть из них составляют опухоли языка и дна полости рта. Даже после радикального хирургического вмешательства с последующей адъювантной химиолучевой терапией выживаемость таких больных остается крайне низкой в связи с развитием раннего рецидивирования и регионарного метастазирования [4–6].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – это сигнальный белок, наиболее известный своей ролью в развитии патологической сосудистой сети. Он является ключевым медиатором ангиогенеза (образования новых кровеносных сосудов) и связывает два рецептора VEGF (рецептор VEGF-1 и рецептор VEGF-2), которые экспрессируются на эндотелиальных клетках сосудов. Продукция VEGF и других факторов роста опухолью приводит к «ангиогенному переключению», где новая сосудистая сеть формируется внутри и вокруг опухоли, что позволяет ей расти в геометрической прогрессии [7; 8]. Поэтому очень важно понимать основную клеточную биологию таких опухолей.

Термин ангиогенез был впервые применен в 1971 г. Фолкманом. Исследователи сообщили, что опухоли могут расти, образуя новые кровеносные сосуды из существующей сосудистой системы, и что ангиогенез тесно связан не только с опухолями, но и с различными другими заболеваниями, такими как пролиферативная ретинопатия и тд. [9; 10]. Между клетками происходят различные многочисленные взаимодействия, опосредуемые с помощью аутокринных путей, которые способствуют

неоангиогенезу, неконтролируемой пролиферации опухоли и метастазированию [11].

Известно, что цетуксимаб при злокачественных опухолях способен блокировать не только EGFR-сигнальный путь, но и опосредованно влиять на секрецию VEGF-A, тем самым подавляя неоангиогенез

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) чрезмерно экспрессируется при плоскоклеточном раке полости рта и находится в центре внимания при создании новых таргетных препаратов, которые находятся в стадии разработки поскольку повышенная пролиферация клеток и богатая сосудистая сеть принимают непосредственное участие в прогрессировании опухоли.

Сложность механизмов при развитии и прогрессировании злокачественной опухоли требует различного подхода для улучшения диагностики, принятия терапевтических решений и мониторинга заболевания в персонифицированной онкологии. Хотя показатели выживаемости при плоскоклеточном раке полости рта улучшились за последние два десятилетия, прогноз все еще остается неблагоприятным по сравнению с развитием терапии и успехом, достигнутым для других видов злокачественных опухолей. Прогностические факторы многочисленны, а их взаимодействия сложны и до сих пор неясны [12–14].

Основные достижения в лечении онкологических заболеваний связаны, с основным, с появлением молекулярно-нацеленных препаратов, а именно, действующих на различные молекулы, циклин-зависимые киназы, факторы роста VEGF, эпидермальный фактор роста EGF, а также на молекулы, подавляющие апоптоз bcl-2, регуляторы клеточного цикла P53 и тд.

Цетуксимаб – моноклональное антитело иммуноглобулина G1, которое связывает рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который активируется примерно у 90 % пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Моноклональные антитела против EGFR, такие как цетуксимаб, конкурируют с природными лигандами, препятствуя тем самым их связыванию с рецептором и, следовательно, блокируя индукцию сигналов клеточного роста и ингибируя сигнальный путь RAS и активацию ERK. Цетуксимаб связывается с внеклеточным доменом EGFR с более высокой аффинностью, чем естественные лиганды, блокируя тирозинкиназозависимый путь передачи сигнала, индуцированный активацией внутриклеточного домена. Следовательно, противо-

опухолевый эффект цетуксимаба частично обусловлен прямым онкогенным сигнальным стрессом, который блокирует выживание клеток, индуцирует апоптоз и снижает продукцию матриксной металлопротеиназы и фактор роста эндотелия сосудов [15–17]. Понимание молекулярных основ канцерогенеза опухолей полости рта и идентификации потенциальных молекулярных маркеров, которые могут повлиять на прогноз и выживаемость пациентов с раком полости рта, являются актуальной задачей современной онкологии. Неоангиогенез стимулирует рост опухоли и способствует возникновению рецидивов и метастазов за счет нарушения баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является основным регулятором ангиогенеза, активируя проангиогенные сигнальные пути и регулируя образование новых кровеносных сосудов путем связывания с его основным рецептором. Ангиогенез играет ключевую роль в прогрессировании заболевания и опосредует резистентность к лечению. Таким образом, понимание неоангиогенеза, особенно пути VEGF, крайне необходимо для стратификации риска у пациентов с раком полости рта и разработки новых терапевтических мишеней [18].

**Цель исследования:** изучить изменение экспрессии фактора неоангиогенеза VEGF в ткани опухоли при проведении терапии таргетной, терапии цетуксимабом и химиотерапии у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были проанализированы данные о 60 больных с раком слизистой оболочки полости рта, со степенью распространенности опухолевого процесса T3-4N0-1M0. В обследованных группах преобладали лица мужского пола (в основной группе было 22 мужчины (73,3 %) и 8 женщин (26,7 %); в контрольной – 19 мужчин (63,3 %) и 11 (36,7 %) женщин). Большая часть пациентов имели плоскоклеточный рак умеренной степени дифференцировки (в основной у 23 пациентов – 76,6 %) и у 25 больных контрольной – 83,3 %). Средний возраст больных в основной группе составил 62 года, а в контрольной – 60 лет. По стадии опухолевого процесса в основной группе 17 пациентов были с III стадией заболевания и 13 пациентов с IV стадией; в контрольной группе цифры распределились следующим образом: 15 пациентов с III стадией

и 15 пациентов с IV стадией заболевания. Таким образом, мы видим, что больные в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, степени дифференцировки опухоли, стадии заболевания. Основную группу составили 30 больных, которые подвергались химиотерапии препаратами платины цисплатином и фторурацилом с таргетной терапией блокатором EGFR: цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки, внутривенно, 96-часовой непрерывной инфузией в сочетании с таргетной терапией (цетуксимаб 400 мг/м<sup>2</sup> в 1 день в нагрузочной дозе, затем по 250 мг/м<sup>2</sup> в 8-й и 15-й дни). В группу контроля также вошло 30 пациентов, которым были проведены курсы стандартной химиотерапии без цетуксимаба- цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки, внутривенно с 96-часовой непрерывной инфузией в 1–4 дни. По степени эффективности и основная и контрольная группы были поделены на две подгруппы: с чувствительностью и резистентностью. В основной группе при лечении цетуксимабом эффект от лечения наблюдался у 17 пациентов, а резистентность у 13 человек. В контрольной группе чувствительными к лечению оказались 12 человек, а с резистентностью к химиотерапии – 18 соответственно [19].

Был применен раствор 10 % нейтрального забуференного формалина, которым фиксировали материал. Далее выполнялась стандартная проводкой и парафинизация ткани. Следующим этапом готовились срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином (Accu-Cut SRM 200, Sakura (Япония)). Срезы нанесли на высокоадгезивные стекла и высушивали вертикально в термостате при температуре 37 °C в течение ночи или при 60 °C в течение 1 часа. ИГХ проводили на срезах с парафиновых блоков, предназначенных для стандартного морфологического исследования. В работе использовались первичные моноклональные мышинные и кроличьи антитела. Степень экспрессии VEGF определяли подсчетом количества сосудов в каждом поле зрения с применением объективов 40 (антитело VG1 Diagnostic BioSystems, разведение 1:200, 10 мМ Tris, буфер для «демаскировки антигенов» – 1 мМ EDTA (pH 9,0)). Подсчет вели в 10 полях зрения, затем вычисляли среднее количество в препарате [19].

Для обработки статистических данных применялась прикладная программа Statistica 10.0 [20]. Изучаемые данные проверялись на соответствие

нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка. Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего, за уровень достоверности или статистической значимости принимали  $p \leq 0,05$ . В случае, если распределение оказывалось далеко от нормального, сравнение групп проводилось с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U-критерий) [19].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных до начала лечения была выполнена биопсия опухоли с дальнейшим иммуногистохимическим исследованием биоптатов опухолевой ткани. В ходе обработки полученных результатов принципиальных различий в исходных значениях выявлено не было между группами, в связи с чем было принято решение при описании результатов не разделять фоновые значения исследуемых маркеров по группам больных в зависимости от чувствительности, а рассматривать в единой группе как фоновые. Был проведен анализ результатов лечения пациентов по ответу на проводимое лечение согласно критериям RECIST 1.1 и сопоставлен с уровнем VEGF по каждому больному.

В основной группе после терапии цетуксимабом при наличии эффективности от проводимого лечения разброс сосудов был от 0 до 1, в группе без цетуксимаба при наличии чувствительности эти цифры составили от 2 до 15 сосудов. При отсутствии эффективности от цетуксимаба разброс количества сосудов составил до 0 до 8 сосудов в поле зрения, в группе, где цетуксимаб не применялся – от 0 до 10 сосудов [19].

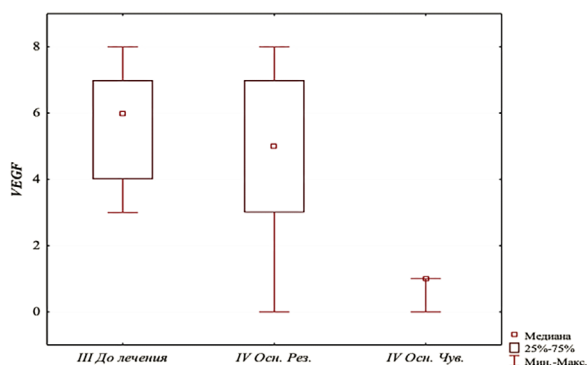


Рис. 1. Диаграмма размаха экспрессии VEGF в сосудах опухолевых клеток у пациентов основной группы.

Среднее количество сосудов, эндотелий которых окрашен маркером VEGF, в поле зрения представлено в таблице.

При количественной оценке экспрессии VEGF было выявлено, в основной группе больных, которым проводили химиотерапию с таргетной терапией цетуксимабом при наличии чувствительности к проводимому лечению, наблюдалось минимальное количество сосудов, эндотелий которых окрашен маркером VEGF. По сравнению с исходными значениями данный показатель был ниже в 5,3 раза. А при наличии резистентности к химиотерапии и цетуксимабу данный показатель был ниже в 4,3 раза относительно исходных значений (данные статистически значимы  $p = 0,0132$  и  $p = 0,0455$ , соответственно). В группе химиотерапии без цетуксимаба были отмечены следующие показатели: при наличии чувствительности к химиотерапии минимальное количество сосудов, окрашенных VEGF, было в 1,4 раза ниже относительно исходных цифр ( $p = 0,921$ ), а при наличии резистентности в данной группе – в 1,1 раза ( $p = 0,936$ ). Данные оказались статистически не значимы [19].

При сравнении данных мы получили следующие результаты: в основной группе, где применялась химиотерапия с таргетной терапией цетуксимабом, при наличии чувствительности к лечению количество сосудов, окрашенных маркером VEGF в опухолевых клетках было в 4,1 раз статистически ниже относительно контрольной группы пациентов, у которых так же отмечалась чувствительность к проводимому лечению ( $p = 0,0035$ ). При возникновении резистентности к химиотерапии и цетуксимабу в основной группе количество сосудов, окрашенных маркером VEGF в опухолевых клетках, было в 1,3 раза ниже относительно больных, у которых так

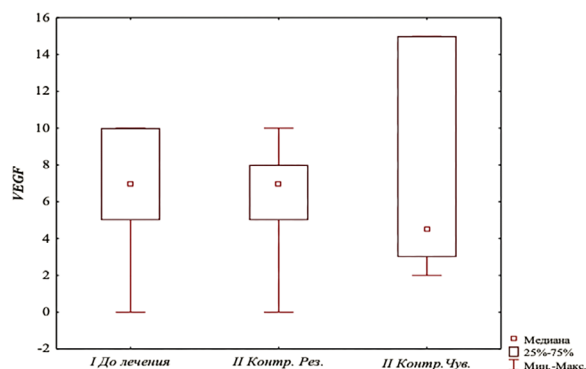


Рис. 2. Диаграмма размаха экспрессии VEGF в сосудах опухолевых клеток у пациентов контрольной группы.

же наблюдалась резистентность к проводимому лечению ( $p = 0,3699$ ) [19].

Проведенный статистический анализ на действие таргетной терапии (сравнение групп контрольная-основная) выявил статистически значимое действие препарата цетуксимаба по данному маркеру ( $p = 0,028$ ).

Варианты экспрессии VEGF в опухолевых клетках пациентов представлены на рисунках 3 и 4.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и его рецепторы играют важную роль как в физиологическом, так и в патологическом ангиогенезе. VEGF-A широко экспрессируется почти во всех злокачественных опухолях и считается наиболее важным фактором ангиогенеза опухоли. Передача сигналов VEGF-A также играет важную роль в развитии заболеваний, связанных с ангиогенезом, особенно при злокачественных новообразованиях.

VEGF вызывает глубокий ангиогенез при образовании опухоли. В данном исследовании мы

проследили, как изменялась плотность сосудов, окрашенных маркером VEGF, в опухолевых клетках пациентов исследуемых групп.

Множественные факторы роста/цитокнины и их сигнальные рецепторы часто сосуществуют в одном и том же микроокружении опухоли и коллективно модулируют рост, инвазивность и метастазирование опухоли. Среди всех известных ангиогенных факторов сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), который модулирует ангиогенез, сосудистую проницаемость, выживание сосудов и сосудистое ремоделирование, вероятно, лучше всего охарактеризован.

Транскрипция гена VEGF активируется в условиях гипоксии фактором HIF1a (Hypoxia-inducible factor 1a). Гипоксия – одна из главных причин активации VEGF-сигнализации в тканях VEGF – повышает уровень экспрессии рецептора VEGFR2 эндотелиоцитами опухолевых микрососудов, что активизирует рост клеток и пролиферацию эндотелиаль-

Таблица 1. Экспрессия с использованием среды VEGF в опухолевых клетках исследуемых групп (среднее количество сосудов в 1 поле зрения)

Маркер ангиогенеза	Основная группа (n = 30)		
	Исходные значения (n = 30)	Чувствительность (n = 17)	Резистентность (n = 13)
VEGF	5,86 ± 0,72	1,1 ± 0,28* **↓ * p = 0,0132 ** p = 0,0455	4,8 ± 1,3
	Контрольная группа (n = 30)		
	Исходные значения (n = 30)	Чувствительность (n = 12)	Резистентность (n = 18)
VEGF	6,5 ± 1,52	4,5 ± 1,71	6,1 ± 1,5

Примечание: \* – статистически значимые различия по отношению к фоновым значениям, \*\* – статистически значимые различия по отношению к подгруппе с резистентностью.

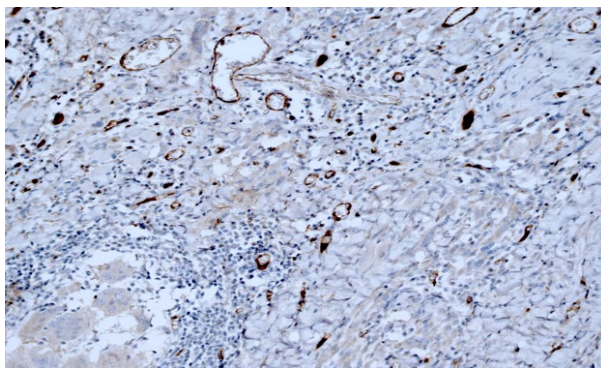


Рис. 3. Сосуды, окрашенные VEGF, в опухолевых клетках пациентов исследуемых групп. Ув. × 200.

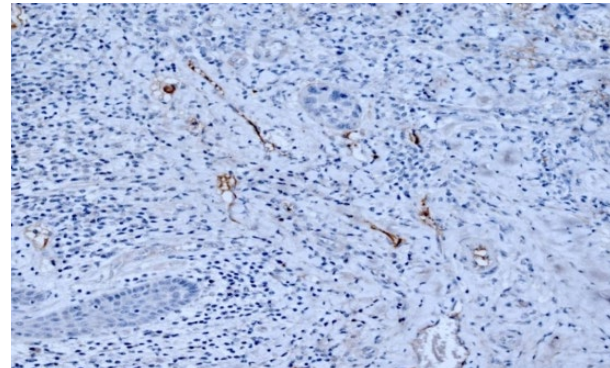


Рис. 4. Единичные сосуды, окрашенные VEGF, в опухолевых клетках пациентов исследуемых групп. Ув. × 200.

ных клеток [20]. Недавние достижения в области молекулярной биологии выявили множественные изменения генов в канцерогенезе при раке полости рта, которые вызывают аберрантную экспрессию и функцию белков в ряде клеточных процессов, включая ангиогенез.

Ангиогенез – образование новых сосудов из ранее существовавших – имеет решающее значение для опухолевого роста, инвазии и метастазирования солидных опухолей. По мере роста опухоли клетки в опухолевой массе лишаются кислорода из-за их удаленности от ближайших кровеносных сосудов. Генерация гипоксического состояния в опухолях индуцирует выработку фактора роста эндотелия сосудов VEGF-ключевого медиатора ангиогенеза. VEGF сверхэкспрессирован в большом количестве карцином человека, включая плоскоклеточный рак головы и шеи, в частности при раке слизистой оболочки полости рта [21; 22].

Метастазирование рака является причиной смертности онкологических больных и включает сложные взаимодействия, модулируемые различными факторами и цитокинами между злокачественными клетками и клетками-хозяевами. Сосудистые структуры в солидных опухолях имеют решающее значение для интраваскулярной миграции опухолевых клеток в кровотоки [23].

Хотя генетические изменения злокачественных клеток определяют внутренние характеристики инвазивности, клеточные и молекулярные компоненты хозяина могут играть преобладающую роль в инвазии и метастазировании рака [24].

Например, сосудистая сеть опухоли необходима для роста опухоли и метастазирования, а блокировка ангиогенеза опухоли успешно используется для лечения рака у животных и человека.

Последующее образование метастатических ниш и повторный рост метастатических узлов до клинически выявляемых масс зависят от ангиогенеза и ремоделирования сосудов. Опухоли часто экспрессируют ангиогенные факторы на высоких уровнях, вызывая неоваскуляризацию.

В электронных базах данных был проведен поиск соответствующих исследований. Был проведен метаанализ исследований, в которых количественно оценивалась взаимосвязь между сверхэкспрессией VEGF и выживаемостью пациентов с раком ротовой полости. Данные о выживаемости были количественно проанализированы. Результаты этих исследований позволяют предположить, что избыточная экспрессия VEGF оказывает неблагоприятное влияние на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у больных плоскоклеточным раком полости рта, у больных аденокистозным раком и мукоэпидермоидным раком слюнных желез. Во всех исследованиях не наблюдалось значительной гетерогенности. Сверхэкспрессия VEGF указывает на неблагоприятный прогноз для пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, аденокистозным и мукоэпидермоидным раком слюнных желез [25; 26]. В эпоху персонифицированной медицины и лечения злокачественных новообразований на основе выявления биомаркеров важно найти те терапевтические мишени, на которые необходимо воздействовать для достижения максимального ответа на терапию, в особенности для плоскоклеточного рака полости рта, поскольку данная патология является весьма гетерогенной и малоизученной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного иммуногистохимического исследования биоптатов опухолевой ткани можно сделать вывод о том, что при наличии резистентности к цетуксимабу повышается количество сосудов, окрашенных маркером VEGF в микроциркуляторном русле. Были получены статистически значимые результаты, демонстрирующие взаимосвязь степени экспрессии VEGF и ответа на проводимую терапию теми или иными препаратами. Полученные данные представляют особый клинический интерес и могут быть использованы для прогнозирования результатов лечения у больных плоскоклеточным раком полости рта.

## Список источников

1. Mohideen K, Krithika C, Jeddy N, Balakrishnan T, Bharathi R, Sankari SL. A Meta-analysis of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Adults with a Comparison to the Older Group Patients (2014-2019). *Contemp Clin Dent*. 2021 Jul-Sep;12(3):213–221. [https://doi.org/10.4103/ccd.ccd\\_466\\_20](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_466_20)
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

3. Гельфанд И. М., Романов И. С., Минкин А. У. Тактика лечения плоскоклеточного рака полости рта стадий cT1–2cN0M0. 2014;(2):33–36. Опухоли головы и шеи. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2014-0-2-33-36>
4. Льянова А. А., Владимиров Л. Ю., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Енгибарян М. А., Абрамова Н. 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. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-1-29-36>
5. Brown JS, Shaw RJ, Bekiroglu F, Rogers SN. Systematic review of the current evidence in the use of postoperative radiotherapy for oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Sep;50(6):481–489. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.08.014>
6. Zhang YY, Wang DC, Su JZ, Jia LF, Peng X, Yu GY. Clinicopathological characteristics and outcomes of squamous cell carcinoma of the tongue in different age groups. *Head Neck*. 2017 Nov;39(11):2276–2282. <https://doi.org/10.1002/hed.24898>
7. Supic G, Jovic N, Zeljic K, Kozomara R, Magic Z. Association of VEGF-A genetic polymorphisms with cancer risk and survival in advanced-stage oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncol*. 2012 Nov;48(11):1171–1177. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.05.023>
8. Льянова А. А., Владимиров Л. Ю., Франциянц Е. М., Кутилин Д. С., Енгибарян М. А. Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами. Злокачественные опухоли. 2017;7(4):77–87. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87>
9. Kurihara T, Westenskow PD, Friedlander M. Hypoxia-inducible factor (HIF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in the retina. *Adv Exp Med Biol*. 2014;801:275–281. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3209-8\\_35](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3209-8_35)
10. Kim SK, Park SG, Kim KW. Expression of vascular endothelial growth factor in oral squamous cell carcinoma. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2015 Feb;41(1):11–18. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2015.41.1.11>
11. Batelja-Vuletic L, Tomasovic-Loncaric C, Ceppi M, Bruzzone M, Fucic A, Krstanac K, et al. Comparison of Androgen Receptor, VEGF, HIF-1, Ki67 and MMP9 Expression between Non-Metastatic and Metastatic Stages in Stromal and Tumor Cells of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Life (Basel)*. 2021 Apr 10;11(4):336. <https://doi.org/10.3390/life11040336>
12. Itashiki Y, Harada K, Takenawa T, Ferdous T, Ueyama Y, Mishima K. Antitumor effects of bevacizumab in combination with fluoropyrimidine drugs on human oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2021 Oct;22(4):730. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12991>
13. Льянова А. А., Владимиров Л. Ю., Кутилин Д. С., Абрамова Н. А., Попова И. Л., Тихановская Н. М. и др. Влияние лекарственной терапии и цетуксимаба на мутационный статус гена KRAS у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта. *Фарматека*. 2021;7:68–76. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.68-76>
14. Pérez Sayáns M, Chamorro Petronacci CM, Lorenzo Pouso AI, Padín Iruegas E, Blanco Carrión A, Suárez Peñaranda JM, et al. Comprehensive Genomic Review of TCGA Head and Neck Squamous Cell Carcinomas (HNSCC). *J Clin Med*. 2019 Nov 7;8(11):1896. <https://doi.org/10.3390/jcm8111896>
15. Perez RP, Chen E, Thaddeus Beck J, Shirai K, Neil Hayes D, Shen T, et al. Evaluation of pharmacokinetics and safety of cetuximab with cisplatin/carboplatin in patients with advanced solid tumor: Result from phase II studies. *Pharmacol Res Perspect*. 2019 Nov 25;7(6):e00519. <https://doi.org/10.1002/prp2.519>
16. Vassilakopoulou M, Psyrris A, Argiris A. Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2015 May;51(5):409–515. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.006>
17. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013, 384 с.
18. Чехонин В. П., Шейн С. А., Корчагина А. А., Гурина О. И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. *Вестник РАМН*. 2012;67(2):23–34. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i2.119>
19. Льянова А. А. Изучение резистентности к анти-EGFR моноклональному антителу у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.12. Ростов-на-Дону, 2020, 212 с.
20. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev*. 2004 Dec;56(4):549–580. <https://doi.org/10.1124/pr.56.4.3>
21. Seki S, Fujiwara M, Matsuura M, Fujita S, Ikeda H, Asahina I, et al. Prediction of outcome of patients with oral squamous cell carcinoma using vascular invasion and the strongly positive expression of vascular endothelial growth factors. *Oral Oncol*. 2011 Jul;47(7):588–593. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.04.013>
22. Yang X, Zhang Y, Hosaka K, Andersson P, Wang J, Tholander F, et al. VEGF-B promotes cancer metastasis through a VEGF-A-independent mechanism and serves as a marker of poor prognosis for cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jun 2;112(22):E2900–2909. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503500112>



23. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
24. Cao Y, Arbiser J, D'Amato RJ, D'Amore PA, Ingber DE, Kerbel R, et al. Forty-year journey of angiogenesis translational research. *Sci Transl Med*. 2011 Dec 21;3(114):114rv3. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003149>
25. Jubb AM, Pham TQ, Hanby AM, Frantz GD, Peale FV, Wu TD, et al. Expression of vascular endothelial growth factor, hypoxia inducible factor 1alpha, and carbonic anhydrase IX in human tumours. *J Clin Pathol*. 2004 May;57(5):504–512. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.012963>
26. Zhao SF, Yang XD, Lu MX, Sun GW, Wang YX, Zhang YK, et al. Prognostic significance of VEGF immunohistochemical expression in oral cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumour Biol*. 2013 Oct;34(5):3165–3171. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0886-9>

---

#### Информация об авторах:

Льянова Аза Ахметовна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>, SPIN: 5292-6017, AuthorID: 734487  
Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Ульянова Елена Петровна – научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154, Scopus Author ID: 57203357998

Абрамова Наталия Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>, SPIN: 1784-8819, AuthorID: 734048, ResearcherID: U-6181-2019, Scopus Author ID: 56737398800

Сторожакова Анна Эдуардовна – к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>, SPIN: 2804-7474, AuthorID: 734057, ResearcherID: U-6202-2019, Scopus Author ID: 57045921800

Попова Ирина Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>, SPIN: 4542-1937, AuthorID: 413304

Тихановская Наталья Михайловна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>, SPIN: 9000-4877, AuthorID: 734051

Теплякова Мария Андреевна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>, SPIN: 5495-5264, AuthorID: 902234

Рядинская Людмила Алексеевна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>, SPIN: 6146-2396, AuthorID: 795116

Удаленкова Ирина Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>, SPIN: 2175-4570, AuthorID: 974753

Калабанова Елена Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>, SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992, ResearcherID: V-2943-2019, Scopus Author ID: 57046062200

Кабанов Сергей Николаевич – к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>, SPIN: 6369-0824, AuthorID: 794858, ResearcherID: V-3023-2019, Scopus Author ID: 57045732600

---

#### Вклад авторов:

Льянова А. А. – концепция исследования, написание исходного текста, развитие методологии, участие в разработке учебных программ и их реализации;

Владимирова Л. Ю. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, развитие методологии, участие в разработке учебных программ и их реализации;

Ульянова Е. П. – концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы;

Попова И. Л. – доработка текста, развитие методологии;

Сторожакова А. Э. – доработка текста, развитие методологии;

Абрамова Н. А. – доработка текста, развитие методологии;

Тихановская Н. М. – доработка текста, развитие методологии;

Теплякова М. А. – доработка текста, развитие методологии;

Рядинская Л. А. – доработка текста, развитие методологии;

Удаленкова И. А. – доработка текста, развитие методологии;

Калабанова Е. А. – доработка текста, развитие методологии;

Кабанов С. Н. – доработка текста, развитие методологии.