

УДК 617.76:616-006.522-039.35-073-084

Сучасні уявлення про метастазування та можливості прогнозування перебігу плоскоклітинного раку голови та шиї

Д. І. Заболотний, д-р мед наук, проф., академік НАМН України; Е. В. Лукач, д-р мед наук, проф.;
М. Б. Самбур, д-р мед наук

ДУ «Інститут отоларингології
ім. проф. О. С. Коломійченка
НАМН України»;
Київ (Україна)

E-mail: erwin@lukach.org

В огляді представлені останні дослідження механізмів метастазування злоякісних новоутворень, зокрема при плоскоклітинному раку голови та шиї. Відзначено участь циркулюючих пухлинних клітин, пухлинних стовбурових клітин, роль епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП) та зворотного мезенхімально-епітеліального переходу в процесі метастазування. Основними ознаками програми ЕМП є втрата епітеліальними клітинами Е-кадгерин-залежної міжклітинної адгезії, збільшення їх рухливості, здатності до міграції та інвазії в навколишні тканини та віддалені органи. Визначення гуморальних та клітинних чинників мікрооточення епітеліальних клітин, які індукують та регулюють їх здатність до злоякісної трансформації, важливо не тільки для розуміння механізмів онкогенезу, а і з'ясування можливості їх використання як прогностичних маркерів або мішеней для терапевтичного впливу, що має важливе значення для клінічної практики.

В огляді наводяться дані про роль циркулюючих пухлинних клітин (ЦПК) в перебігу плоскоклітинного раку голови та шиї. Показано, що присутність в крові пацієнтів ЦПК корелює з більшою стадією захворювання, що свідчить про значну прогностичну цінність визначення їх рівня у хворих на рак голови та шиї, можливість використовувати цей показник для моніторингу стану пухлини, визначення поширеності захворювання та наявності метастазів, оцінки терапевтичного ефекту.

Одним із сучасних методів визначення характеру та прогнозу клінічного перебігу злоякісних новоутворень є показник відносної кількості метастатичних лімфатичних вузлів до усіх виявлених лімфовузлів (LNR), який, за даними багатьох авторів, є інформативним прогностичним чинником у хворих на рак голови та шиї і може використовуватися разом з TNM класифікацією для визначення прогнозу перебігу захворювання, вибору ад'ювантної терапії та контролю її ефективності.

Ключові слова:

плоскоклітинний рак голови та шиї,
метастазування, циркулюючі пухлинні
клітини, пухлинні стовбурові клітини,
показник LNR

Злоякісні пухлини голови та шиї є поширеним захворюванням і, за даними Pagan S. V. et al. (2017), посідають шосте місце серед провідних причин захворюваності та смерті, пов'язаних з онкологією [1]. В Україні вони складають близько 6% усіх пухлин людини [2], серед яких 45% новоутворень параназальних синусів та носоглотки проростають в орбіту, що робить діагностику та лікування цієї патології міждисциплінарною проблемою [3]. За гістологічною формою серед пухлин голови та шиї переважає плоскоклітинний рак.

Як відомо, клінічний перебіг та ефективність лікування хворих із злоякісними новоутвореннями великою мірою залежать від виникнення та поширення метастазів пухлини, коли стаціонарні ракові клітини мігрують через судинне русло, екстравазуються, адаптуються до нового середовища та ініціюють віддалені

осередки пухлинного росту, що значно погіршує прогноз для пацієнтів.

В останні роки в науковій літературі з'явилися нові дані про роль стовбурових клітин у виникненні злоякісних новоутворень. Збагатились новими відомостями уявлення про механізми онкогенезу, які, спираючись на доведені факти про гетерогенність первинних пухлин за генетичними, антигенними та іншими ознаками, дозволяють стверджувати, що розвиток метастазів та рецидивів злоякісних пухлин великою мірою опосередковується окремими клонами клітин – пухлинними стовбуровими клітинами (ПСК) [4-6].

Основними ознаками ПСК є їх висока міграційна здатність, хіміо- та радіорезистентність, здатність до

диференційної мімікрії, злиття з клітинами господаря, здатність до індукції росту судин, пригніченню деяких реакцій системи імунітету та росту пухлин в експерименті [7-9].

Для ПСК різних типів пухлин визначаються різні поверхневі маркери. Основними маркерами для ПСК солідних пухлин вважають CD133, CD44 и CD24 та антиген фенотипу клітин епітелію (epithelial specific antigen - ESA+) при тому, що для конкретної локалізації можуть визначатися і більш специфічні білки. Здатність до експресії онкомаркерів властива і злоякісним пухлинам голови та шиї [10, 11]. Недавні дослідження вказують на те, що мультипотентні стовбурові клітини, які мають високий пухлинний потенціал, приймають участь у формуванні метастазів плоскоклітинного раку голови та шиї (ПРГШ). Зокрема, показано, що у пацієнтів з ПРГШ ПСК знаходяться в периваскулярних нішах, характеризуються високою активністю ферменту альдегіддегідрогенази (ALDH) та високою експресією CD44 (ALDH high, CD44 high) [12].

Група дослідників із Массачусетського технологічного інституту і Гарвардського університету (США) створила перший атлас різних видів клітин в тканинах пухлин та метастазів лімфатичних вузлів при онкологічних захворюваннях голови та шиї. Вони також охарактеризували структурний перехід, що включає злоякісні та нормальні клітини в їх мікрооточенні і дозволяє пухлині поширюватися. Клітини, що експресують програму злоякісної трансформації, просторово локалізовані на передньому краї первинних пухлин [1].

Існує все більше доказів, що вказують на роль епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП) в процесі метастазування, за умов якого пухлинні клітини послаблюють E-кадгерин-залежну міжклітинну адгезію, внаслідок чого вони втрачають здатність формувати щільні міжклітинні контакти, знижуються їх адгезивні властивості, підвищується рухливість, збільшується їх здатність до міграції та інвазії в навколишні тканини та віддалені органи [13], де ракові клітини зазнають зворотного мезенхімально-епітеліального переходу (МЕР) та відновлюють епітеліальні ознаки, що обумовлює формування метастазів [14, 15].

Одним із чинників, які впливають на процес ЕМТ, є пригнічення експресії гена CDH1, що призводить до зниження регуляції E-кадгеринів [16]. Як довели дослідження Beerling et al. (2016) [17], пухлинні клітини, які втратили мембранний E-кадгерин та мають мезенхімальний фенотип, здатні до міграції *in vivo*.

Індукторами епітеліально-мезенхімального переходу вважають розчинні фактори росту, цитокіни, фактор некрозу пухлин α (TNF- α), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор росту пухлин бета (TGF- β) [18, 19], та молекули позаклітинного матриксу, які активують низку транскрипційних факторів - Snail, Twist, Slug, ZEB1, ZEB2, Lef-1 та ін., що було доведено як в дослідженнях на клітинних лініях *in vitro* [20], так і в модельних системах *in vivo* [21, 22].

У хворих на ПРГШ ендотеліальні клітини, які віділяють регуляторний протеїн апоптозу Bcl-2, стимулюють епітелій до мезенхімального переходу та посилюють інвазивну здатність ПСК.

Одним із механізмів прогресування пухлини є секреція ендотеліальними клітинами інтерлейкіну-6 (IL-6), який стимулює здатність ПСК до міграції та виживання. Аналіз тканинних зразків, що брались із інвазивних пухлин 77 пацієнтів з ПРГШ, яких спостерігали протягом 11 років, показав, що висока експресія рецептора до IL-6 або корецептора gp130 корелює з низьким виживанням пацієнтів з ПРГШ. Блокада IL-6-опосередкованого шляху антитілами до IL-6R (тоцилізумаб) пригнічує міграційну активність ПСК, індуковану ендотеліальними клітинами *in vitro*, і зменшує фракцію пухлинних стовбурових клітин *in vivo*. В експерименті доведено, що пухлини ксенотрансплантату ПРГШ, васкуляризовані судинами з ендотеліальними клітинами із заблокованим IL-6, ростуть більш повільно та мають меншу фракцію ракових стовбурових клітин.

Авторами показано, що секреція IL-6 ендотеліальними клітинами підвищує рухливість та виживання пухлинних стовбурових клітин. Отримані дані дозволяють стверджувати, що хемотаксичний фактор ендотеліальних клітин IL-6 сприяє проникненню ракових клітин пухлини та ПСК до кровоносних судин, через них до оточуючих тканин, у яких виникають метастази, та обґрунтовують можливість контролювати процес метастазування пухлин призначенням препаратів, що блокують продукцію IL-6 (рис. 1) [12].

Гуморальні та клітинні чинники мікрооточення пухлинних клітин за епігенетичними механізмами регулюють їх проліферативну активність та фенотипічні характеристики, які, в свою чергу, визначають здатність злоякісного новоутворення до метастазування та його резистентність до медикаментозних засобів. З іншого боку, визначені білки, які беруть участь у епітеліально-мезенхімальному переході, можуть бути використані як прогностичні маркери або мішені для терапевтичного впливу, що має важливе значення для клінічної практики [23, 24].

В останні роки з'явилась концепція, що гібридні (або проміжні) епітеліально-мезенхімальні (Е/М) стани є більш важливими для прогресування метастазів порівняно із фіксованими епітеліальними чи мезенхімальними фенотипами [25-27].

Метастазування є складним процесом, в реалізації якого приймають участь багато типів клітин, включаючи метастатичні клітини, відомі як циркулюючі пухлинні клітини (ЦПК), більшість яких видаляються системою імунітету, а саме дендритними клітинами та макрофагами [28].

Ті ЦПК, що уникають руйнування та видалення імунологічними механізмами, формують метастатичні пухлини у віддалених органах та тканинах [18].

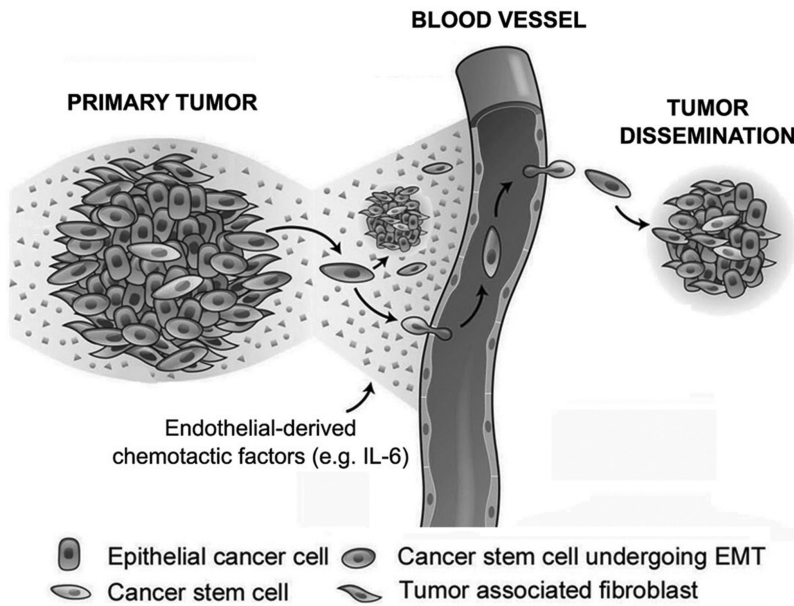


Рис. 1. Ракові стовбурові клітини первинної пухлини зазнають епітеліально-мезенхімального переходу, під впливом ендотеліальних хемотаксичних чинників (зокрема, ІЛ-6) набувають здатність мігрувати, потрапляють до кровообігу, осідають у віддалених органах, де зазнають зворотної мезенхімально-епітеліальної трансформації та проліферації, формуючи метастази [10].

Визначення ЦПК в зразках крові хворих є технічно складним завданням через низьку концентрацію цих клітин серед великої кількості інших клітин крові. Були проведені значні наукові дослідження, особливо в області хімії, матеріалознавства і біоінженерії, присвячені розробці технологій виявлення, виділення і визначення характеристик ЦПК. Зокрема, дослідницька група в Каліфорнії вперше розробила унікальну технологію з використанням наноструктурованих субстратів «NanoVelcro» для іммобілізації ЦПК, яка була використана для створення ефективних діагностичних тестів відстеження перебігу захворювань в режимі реального часу [29].

Більш пізні дослідження з використанням нової технології захоплення ЦПК *in vivo* системою CellCollector Zhang HD *et al.* (2018) довели важливу роль циркулюючих пухлинних клітин в перебігу плоскоклітинного раку голови та шиї при вивченні 24 пацієнтів з ПРГШ віком 47-81 років з первинними пухлинами та/або після рецидивування. Авторами показано, що загальна частота визначення ЦПК у пацієнтів з ПРГШ до лікування становила 70,8% (17/24), серед яких 40% (2/5) пацієнтів I-II стадії і 78,9% (15/19) пацієнтів IV стадії, і дорівнювала 0 у 9 здорових осіб контрольної групи [30].

Роботами різних авторів дано оцінку клінічному та прогностичному значенню ЦПК у хворих на ракові захворювання голови та шиї, проте останнє вважається ще точно не визначеним.

T. Sun *et al.* вивчали прогностичне значення ЦПК у хворих на ПРГШ за показниками загальної виживаності хворих, виживаності без хвороби та виживаності без прогресування захворювання, аналізуючи дані із різних джерел, зокрема, із Pub Med, MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Expanded та Кокранівської бібліотеки до лютого 2017 р.

До мета-аналізу було включено 17 досліджень. На основі отриманих результатів встановлено, що хворі, у яких виявлялись ЦПК, мали значно нижчі показники загальної виживаності, виживаності без хвороби та виживаності без прогресування захворювання. Пацієнти з наявністю в периферичній крові ЦПК, як правило, мали високі показники виникнення рецидивів захворювання та метастазів пухлини у регіональних лімфатичних вузлах. Присутність в крові хворих ЦПК також корелювала з більшою стадією захворювання, що, на думку авторів, свідчить про значну прогностичну цінність визначення рівня ЦПК у хворих на рак голови та шиї. Автори пропонують використовувати цей показник для моніторингу стану пухлини, особливо, для раннього виявлення рецидивів і прогресування раку, для визначення поширеності захворювання та наявності метастазів пухлини [31].

Крім того, показано, що динамічне визначення кількості ЦПК в крові є інформативним критерієм оцінки ефективності протипухлинної терапії хворих на ПРГШ. Так, Lou J.L *et al.* провели визначення ЦПК в процесі лікування у двадцяти пацієнтів з ПРГШ та восьми здорових осіб, підраховуючи кількість таких клітин до, через два тижні після та наприкінці лікування. Результати показали, що значно підвищений рівень ЦПК в крові у 71-75% хворих на ПРГШ суттєво зменшується у пацієнтів після індуктивної хіміотерапії, а після комплексного лікування досягає фонового рівня. Проведений аналіз показав кореляцію між кількістю ЦПК та віком хворих або стадією захворювання. Автори роблять висновок про те, що ЦПК можуть бути виявлені у периферичній крові пацієнтів з поширеним плоскоклітинним раком голови та шиї, особливо у хворих віком ≥ 60 років та пацієнтів з метастазами за TNM класифікацією $\geq N2$. Визначення змін кількості ЦПК

у крові хворих в динаміці лікування може бути допоміжним критерієм оцінки терапевтичного ефекту [32].

Іншим напрямком досліджень, проведених в останні роки для визначення тактики лікування та прогнозу захворювання при ПРГШ, було вивчення інформативності показника відносної кількості метастатичних лімфатичних вузлів серед усіх виявлених при операції (Lymph node ratio (LNR)).

Зокрема, можливість визначити прогностичну значимість LNR, була розглянута у 63 хворих з ПРГШ, які перенесли видалення первинної пухлини в поєднанні з дисекцією шиї. Показано, що пацієнти з показником $LNR \geq 0,068$ (6,8%) мали низьку загальну виживаність, виживаність без прогресії хвороби та місцеву безрецидивну виживаність після резекції первинної пухлини разом із дисекцією шиї. Одно- та багатомірний аналіз даних підтвердив, що LNR є прогностичним фактором виживаності без хвороби для пацієнтів з ПРГШ при T3 або T4 стадіях захворювання та при наявності трьох або більше метастатичних лімфовузлів [33].

В іншому дослідженні при визначенні прогностичного значення LNR у хворих на плоскоклітинний рак ротоглотки (ПРП) з ідентифікованим вірусом папіломи людини (ВПЛ) проаналізовано показники 137 пацієнтів, серед яких у 70% виявлено метастази у лімфатичні вузли шиї, а 42% були ВПЛ-інфікованими (p16-позитивні хворі). Показано, що у p16-позитивних пацієнтів показник метастазування був значно вищий порівняно з p16-негативними хворими на ПРП (86% проти 58%, $p = 0,007$).

Пацієнти з $LNR \leq 10\%$ мали значно кращу загальну виживаність та хворобо-специфічну виживаність. Проте, при стратифікації хворих за p16-статусом $LNR \leq 10\%$ суттєво вплинув на загальну виживаність у хворих лише з ВПЛ-асоційованими пухлинами, тоді як у p16-негативних пацієнтів $LNR \leq 10\%$ не мав значення для прогнозу захворювання. Автори роблять висновок, що показник LNR з граничним значенням 10% служить додатковим прогностичним параметром у хворих на ПРП, асоційований з ВПЛ, і може сприяти покращенню стратифікації ризику у поєднанні з переглянутою класифікацією TNM у AJCC [34].

Значення показника LNR для клінічної практики у хворих на ПРГШ вивчалось також і в роботах [35], які показали, що LNR є незалежним предиктором регіонального метастазування, специфічним для хвороби, корелює із загальною виживаністю, за цінністю переважає визначення стадії TNM і може використовуватися як більш точний предиктор, ніж постановка діагнозу за системою TNM, тоді як статус TNM ставиться під сумнів як точний показник виживаності в різних групах хворих на ПРГШ. Результати показали, що виживаність пацієнтів суттєво залежала від рівня LNR навіть у хворих з екстракапсулярним поширенням метастазів у лімфовузлах при тому, що хворі без метастазів (pN0) не відрізнялись кращою виживаністю в порівнянні з хворими, у яких діагностовані метастази (pN1) або вищих

стадій, якщо показник LNR був нижче, ніж 6%, що, на думку авторів, свідчить про те, що показник LNR є прогностичним інструментом у пацієнтів із статусом лімфатичного вузла pN0-pN2b, і залишається більш вірогідним навіть у пацієнтів з екстракапсулярним поширенням всупереч статусу TNM. Ці дані встановили, що показник LNR може бути корисним інструментом для визначення хворих на ПРГШ з несприятливим прогнозом. Автори пропонують використовувати його як рутинний в клінічній практиці для визначення пацієнтів на ПРГШ з високим ризиком при $LNR > 6\%$.

Отже, значна кількість досліджень доводить вагоме значення показника відносної кількості метастатичних лімфовузлів серед усіх виявлених при шийних дисекціях як інформативного для прогнозу захворювання та виживаності хворих. Різниця в значеннях показників, що беруться до уваги при окремих локалізаціях плоскоклітинного раку у різних авторів, коливається від 6 до 10,0%.

Таким чином, огляд літературних джерел останніх років свідчить про суттєвий прогрес у вивченні механізмів канцерогенезу та метастазування злоякісних пухлин, зокрема – плоскоклітинного раку голови та шиї.

Уявлення про пухлинні стовбурові клітини, роль ЕМП в розвитку пухлини та її метастатичного поширення мають не тільки теоретичне значення, а і стають основою розробки нових підходів в лікуванні раку, прогнозу його ефективності, а також створення нових препаратів та онковакцин для клінічного використання в складі комплексної терапії онкологічних хворих [4, 13, 24, 36].

Сучасного обґрунтування набуває розвиток методу таргетної терапії раку, який в комбінації з іншими методами дозволяє досягати суттєвого підвищення ефективності лікування хворих із агресивними формами раку, ставиться питання про профілактику метастазування пухлин шляхом створення методів блокування міграції пухлинних клітин [37-39].

Велика увага приділяється і пошуку нових ефективних методів діагностики, визначення характеру та прогнозу клінічного перебігу злоякісних новоутворень, серед яких, за даними багатьох авторів, показник відносної кількості метастатичних лімфатичних вузлів до усіх виявлених лімфовузлів (LNR) є інформативним прогностичним чинником у хворих на рак голови та шиї і може використовуватися разом з TNM класифікацією для визначення прогнозу перебігу захворювання, вибору ад'ювантної терапії та контролю її ефективності.

Продовження досліджень з використанням інноваційних технологій, доклінічних моделей та нових методів надасть нові можливості для ефективного використання в клінічній практиці сучасних знань про механізми онкогенезу на різних етапах виникнення та метастазування злоякісних пухлин.

Література

1. **Puram S. V.** Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer / S. V. Puram, I. Tirosh, A. S. Parikh, A. P. Patel, K. Yizhak, S. Gillespie et al. // *Cell*. – 2017. – V.171, №7. – P.1611–1624.
2. Рак в Україні, 2016–2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру. – К: Б. и., 2018. – №19. – 116 с.
3. **Бровкина А. Ф.** Болезни орбиты. – М.: Медицина. – 1993. – 238 с.
4. **Nassar D.** Cancer stem cells: basic concepts and therapeutic implications / D. Nassar, C. Blanpain // *Annu Rev Pathol Mech Dis*. – 2016. – V.11, №1. – P.47-73.
5. **Meacham C. E.** Tumor heterogeneity and cancer cell plasticity / C. E. Meacham, S. J. Morrison // *Nature*. – 2013. – № 501(7467). – P.328-37.
6. **Kreso A.** Evolution of the cancer stem cell model / A. Kreso, J.E. Dick // *Cell Stem Cell*. – 2014. – V.14, №3. – P. 75-91.
7. **Лисяний М. И.** Роль стволовых клеток в канцерогенезе и иммунотерапии опухолей / М. И. Лисяний, Ю. А. Гриневич // *Клин. онкол.* – 2017. – №1 (25). – С. 65–72.
8. **Zheng X.** Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer / X. Zheng, J.L. Carstens, J. Kim, M. Scheible, J. Kaye, H. Sugimoto, et al. // *Nature*. – 2015. – № 527 (7579). – P. 525–530.
9. **Fischer K. R.** Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance / K. R. Fischer, A. Durrans, S. Lee, J. Sheng, Li F., S. Wong, et al. // *Nature*. – 2015. – №527. – P.472–476.
10. **Гриневич Ю. А.** Пути развития иммунотерапии в онкологии. Обзор исследований, выполненных в Национальном институте рака / Ю. А. Гриневич // *Клин. онкол.* – 2016. – №1 (21). – С.76-80.
11. **Han J.** Identification and characterization of cancer stem cells in human head and neck squamous cell carcinoma / J. Han, T. Fujisawa, S. R. Husain, R. K. Puri // *BMC Cancer*. – 2014. – V.14, №1. – P.173.
12. **Kim H. S.** Endothelial-derived interleukin-6 induces cancer stem cell motility by generating a chemotactic gradient towards blood vessels / H. S. Kim, Y. C. Chen, F. Nör, K. A. Warner, A. Andrews, V. P. Wagner et al. // *Oncotarget*. – 2017. – №8 (59). – P.100339-100352.
13. **Кудрявец Ю. Й.** Мікроочення пухлинних клітин як джерело модифікаторів епітеліально-мезенхімального переходу та мішень для персоналізованої протипухлинної терапії / Ю. Й. Кудрявец, Н. О. Безденежних, Н. І. Семесюк, А. В. Жильчук, О. О. Лихова, О. А. Ковальова // *Онкология*. – 2016. – № 18(4). – P. 269-76
14. **Nieto M. A.** EMT: 2016 / M. A. Nieto, R.Y. Huang, R.A. Jackson, J.P. Thiery // *Cell*. – 2016. – V.166, №1. – P. 21-45.
15. **Jolly M. K.** EMT and MET: Necessary or permissive for metastasis? / M. K. Jolly, K. E. Ware, S. Gilja, J. A. Somarelli, H. Levine // *Mol. Oncol*. – 2017. – V.11, №7. – P. 755–769.
16. **Gall T.** Gene of the month: E-cadherin (CDH1) / T. Gall, A. E. Frampton // *J. Clin. Pathol*. – 2013. – V.66, №11. – P. 928–32. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201768. Epub 2013 Aug 12.
17. **Beerling E.** Plasticity between Epithelial and Mesenchymal States Unlinks EMT from Metastasis-Enhancing Stem Cell Capacity / E. Beerling, D. Seinstra, E. de Wit, L. Kester, D. van der Velden, C. Maynard, et al. // *Cell Reports*. – 2016. – V.14, №10. – P. 2281–2288.
18. **Tsubakihara Y.** Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis under the Control of Transforming Growth Factor β . / Y. Tsubakihara, A. Moustakas // *Int. J. Mol. Sci*. – 2018. – V.19, №11. – P. 3672.
19. **Derynck R.** Signaling pathway cooperation in TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition / R. Derynck, B. P. Muthusamy, K. Y. Saetern // *Curr. Opin. Cell Biol*. – 2014. – №31. – P. 56–66.
20. **Yeung K.** Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis / K. Yeung, J. Yang // *Mol. Oncol*. – 2017. – V.11, №1. – P. 28–39.
21. **Tran H. D.** Transient SNAIL1 expression is necessary for metastatic competence in breast cancer / H. D. Tran, K. Luitel, M. Kim, K. Zhang, G. Longmore, D.D. Tran // *Cancer Res*. – 2014. – V.74, №21. – P. 6330–6340.
22. **Ye X.** Distinct EMT programs control normal mammary stem cells and tumour-initiating cells / X. Ye, W. Tam, T. Shibue, Y. Kaygusuz, F. Reinhardt, E. Ng Eaton, R. Weinberg // *Nature*. – 2015. – №525 (7568). – P. 256–260. d
23. **Satelli A.** Biologie of human tumors epithelial-mesenchymal transitioned circulating tumor cells capture for detecting tumor progression / A. Satelli, A. Mitra, Z. Brownlee, X. Xia, S. Bellister, M. Overman, et al. // *Clin Cancer Res*. – 2014. – №21. – P. 899–906.
24. **Yu M.** et al. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition / A. Bardia, B.S. Wittner, S.L. Stott, M.E. Smas, D.T. Ting // *Scienc*. – 2013. – №339 (6119). – P. 580–584.
25. **Santamaria P.** EMT: Present and future in clinical oncology / Santamaria P., Moreno-Bueno G., Portillo F., Cano A. // *Mol. Oncol*. – 2017. – V.11, №7.– P. 718–738. Doi: 10.1002/1878-0261.12091.
26. **Saitoh M.** Involvement of partial EMT in cancer progression / M. Saitoh // *J. Biochem*. – 2018. – V.164, №4. – P.257–264.
27. **Brabletz T.** EMT in cancer / T. Brabletz, R. Kalluri, M. A. Nieto, R. A. Weinberg // *Nat. Rev. Cancer*. – 2018. – V.18. №2 – P. 128–134.
28. **Massagué J.** Metastatic colonization by circulating tumour cells / J. Massagué, A. C. Obenauf // *Nature*. – 2016. – №529 (7586). – P. 298–306.
29. **Lin M.** Nanostructure embedded microchips for detection, isolation, and characterization of circulating tumor cells / M. Lin, J. Chen, Y. Lu Zhang Y., Song J., Hou S., et al. // *Acc. Chem. Res*. – 2014. – V.47, №10. – P.2941–50.
30. **Zhang H. D.** The significance of circulating tumor cells in head and neck squamous cell carcinoma: a preliminary study / H. D. Zhang, S. C. Gong, Y. Q. Liu, L. J. Liang, S. B. He, Q. X. Zhang, et al. // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2018. – V.53, №1. – P.39–44.
31. **Sun T.** Clinicopathological and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with head and neck cancer: a meta-analysis / T. Sun, K. Zou, Z. Yuan, C. Yang, X. Lin, B. Xiong // *Oncotargets Ther*. – 2017. –V. 4, №10. – P.3907–3916.
32. **Lou J. L.** Peripheral blood circulating tumor cells in local advanced head and neck squamous cell / Lou J. L., Guo L., Zheng W. H., Zhao J. Z., Zhao J. Q., Liang Z. et al. // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2017. – V. 52, №11. – P. 824–829.
33. **Sano D.** Lymph node ratio as a prognostic factor for survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma /

- D. Sano, K. Yabuki, H. Takahashi, Y. Arai., Y. Chiba, T. Tanabe, et al. // *Auris Nasus Larynx*. – 2017. – V.45, N4. – P.846–853.
34. **Jacobi C.** Prognostic value of the lymph node ratio in oropharyngeal carcinoma stratified for HPV-status / C. Jacobi, J. Rauch, J. Hagemann, T. Lautz, M. Reiter, P. Baumeister // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2017. – V.275, №2. – P.515–524.
35. **Reinisch S.** Gander Is Lymph-node Ratio a Superior Predictor than Lymph Node Status for Recurrence-free and Overall Survival in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma? / S. Reinisch, A. Kruse, M. Bredell, H. Lübbers, T. Gande, M. Lanzer // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – V.21, №6. – P. 1912–1919.
36. **Boumahdi S.** SOX2 controls tumour initiation and cancer stem-cell functions in squamous-cell carcinoma / S. Boumahdi, G. Driessens, G. Lapouge, S. Rorive, D. Nasar, M. Le Mercier, et al. // *Nature*. – 2014. – №511(7508). – P.246–50.
37. **Tan T. Z.** Epithelial-mesenchymal transition spectrum quantification and its efficacy in deciphering survival and drug responses of cancer patients / T. Z. Tan, Q. H. Miow, Y. Miki, T. Noda, S. Mori, Huang R., J. Thiery // *EMBO Mol. Med.* – 2014. – V. 6, №10. – P. 1279–1293.
38. **Marcucci F.** Epithelial-mesenchymal transition: a new target in anticancer drug discovery / F. Marcucci, G. Stassi., and De Maria R. // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2016. – V15, №5. – P.311–25.
39. **Pastushenko I.** Identification of the tumour transition states occurring during EMT / I. Pastushenko, A. Brisebarre, A. Sifrim, M. Fioramonti, T. Revenco, S. Boumahdi et al. // *Nature*. – 2018. – № 556 (7702). – P. 463–468.

Поступила 03.05.2019

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Современные взгляды на метастазирование и возможности прогнозирования течения плоскоклеточного рака головы и шеи

Заболотный Д. И., Лукач Э. В., Самбур М. Б.

ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко НАМН Украины»; Киев (Украина)

В обзоре представлены последние исследования механизмов метастазирования злокачественных новообразований, в частности при плоскоклеточном раке головы и шеи. Отмечено участие циркулирующих опухолевых клеток, опухолевых стволовых клеток, роль эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и обратного мезенхимально-эпителиального перехода в процессе метастазирования. Основными признаками программы ЭМП являются потеря эпителиальными клетками E-кадгерин-зависимой межклеточной адгезии, увеличение их подвижности, способности к миграции и инвазии в окружающие ткани и отдаленные органы. Определение гуморальных и клеточных факторов микроокружения эпителиальных клеток, которые индуцируют и регулируют их способность к злокачественной трансформации, важно не только для понимания механизмов онкогенеза, а и для выяснения возможности их использования в качестве прогностических маркеров или мишеней для терапевтического воздействия, что имеет важное значение для клинической практики

В обзоре приводятся данные о роли циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в течении плоскоклеточного рака головы и шеи. Показано, что присутствие в крови пациентов ЦОК коррелирует с большей стадией заболевания, что свидетельствует о значительной прогностической ценности определения их уровня у больных раком головы и шеи, возможности использовать этот показатель для мониторинга состояния опухоли, определения распространенности заболевания и наличия метастазов, оценки терапевтического эффекта.

Одним из современных методов определения характера и прогноза клинического течения злокачественных новообразований является показатель относительно количества метастатических лимфатических узлов ко всем выявленным лимфоузлам (LNR), который, по данным многих авторов, является информативным прогностическим фактором у больных раком головы и шеи и может использоваться вместе с TNM классификацией для определения прогноза течения заболевания, выбора адъювантной терапии и контроля ее эффективности.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, метастазирование, циркулирующие опухолевые клетки, опухолевые стволовые клетки, показатель LNR