

Етіологія та патогенез раку гортаноглотки: генетичні та імунологічні фактори розвитку. Огляд

Гринь Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-0970-3194>

Бурлака Ю.Б. <https://orcid.org/0000-0003-0821-4268>

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка», Київ, Україна

burlakaiuliia@yahoo.com

Актуальність. Злоякісні новоутворення гортаноглотки є однією з актуальних і соціально значущих проблем в сучасній онкології і однією з найбільш частих локалізацій серед органів голови і шиї. Важливим фактором, що впливає на високу частоту випадків у популяції, є безсимптомний перебіг хвороби, у зв'язку з чим хворі звертаються до спеціалізованих установ з уже поширеним пухлинним процесом.

Ціль: узагальнити та систематизувати дані літератури щодо етіології та патогенезу раку гортаноглотки.

Методи. Аналіз наукових публікацій в міжнародних електронних наукометричних базах даних Scopus, PubMed за ключовими словами. Глибина пошуку – 20 років (2001-2020 рр.).

Результати. В останні роки погляд на механізми розвитку канцерогенезу кардинально змінився, пухлина більше не розглядається як маса злоякісних клітин, а скоріше як самодостатня біологічна структура зі складним мікрооточенням, в яке залучені інші субпопуляції клітин, пошкоджені раковими. Стромальний компонент мікрооточення пухлини складається з різних типів клітин, таких як асоційовані з раком фібробласти, нейтрофіли, макрофаги, регуляторні Т-клітини, мієлоїдні клітини-супресори, НК-клітини тощо. Ці субпопуляції клітин взаємодіють один з одним, а також з раковими клітинами. Крім того, одним з перспективних напрямків в створенні панелі маркерів ризику розвитку раку гортаноглотки можуть виступати ампліфікація, делеція, втрата гетерозиготності, а також поліморфізм деяких генів, які безпосередньо беруть участь в клітинному циклі або виступають у ролі регуляторів посттранскрипційних модифікаторів їх продуктів на ранніх етапах канцерогенезу.

Висновки. Мікрооточення пухлини складається з безлічі різних популяцій клітин. Ці частини навколишньої стромы можуть функціонувати як позитивні, так і негативні регулятори всіх ознак розвитку раку, включаючи ухилення від апоптозу, індукцію ангиогенезу, дерегуляцію енергетичного метаболізму, стійкість до виявлення і руйнування імунною системою, а також активацію інвазії та метастазування. Дослідження відмінностей у складі мікрооточення пухлини при ПРГГ і їх вплив на розвиток і прогресування раку може допомогти краще зрозуміти механізми, що лежать в основі різних відповідей на терапію, а отже допомагають визначити можливі цілі для клінічного втручання.

Ключові слова: рак гортаноглотки, етіологія та патогенез раку гортаноглотки, генетичні та імунологічні фактори розвитку раку гортаноглотки.

Актуальність. Злоякісні новоутворення гортаноглотки є однією з актуальних і соціально значущих проблем в сучасній онкології і однією з найбільш частих локалізацій серед органів голови і шиї. Важливим фактором, що впливає на високу частоту випадків у популяції, є безсимптомний перебіг хвороби, у зв'язку з чим хворі звертаються до спеціалізованих установ з уже поширеним пухлинним процесом [1, 2]. Залишаються незадовільними і віддалені результати лікування цих пацієнтів, оскільки 5-річна виживаність при III стадії пухлинного процесу не перевищує 50 %, а при IV – 30 % [1]. Тому є актуальним подальше вивчення і всебічний аналіз зазначеної проблеми.

Ціль: узагальнити та систематизувати дані літератури щодо етіології та патогенезу раку гортаноглотки.

МЕТОДИ

Аналіз наукових публікацій в міжнародних електронних наукометричних базах даних Scopus, PubMed за ключовими словами. Глибина пошуку – 20 років (2001-2020 рр.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Плоскоклітинний рак гортаноглотки (ПРГГ) зустрічається в 95 % випадків злоякісних пухлин гортаноглотки. Злоякісна трансформація проходить в базальних клітинах у вигляді гіперплазії, низько- та високо диференційованої дисплазії та мікроінвазивної карциноми. Дисплазія виникає як наслідок молекулярної альтерації [3, 4]. Інвазивна плоскоклітинна карцинома звичайного типу є найпоширенішим гістологічним типом злоякісних пухлин голови та шиї. Однак існує ряд її гістологічних варіантів, які характеризуються специфічними гістоморфологічними ознаками та/або унікальною біологічною поведінкою. Найбільш поширені варіанти плоскоклітинної карциноми є папілярний плоскоклітинний рак (8052/3), веррукозна форма раку (8051/3), веретеноклітинна плоскоклітинна (8074/3) і базалоїдна плоскоклітинна карциноми (8083/3), плоскоклітинний аденоїдний (8075/3), лімфоепітеліальний (8082/3) та залозисто-плоскоклітинний рак (8082/3) [5].

На даний момент не визначені параметри включення осіб до групи ризику по розвитку раку цієї

локалізації, не налагоджена система динамічного контролю за групою хворих з підвищеним ризиком його виникнення. Відсутні адекватні заходи безпеки на підприємствах, чия діяльність пов'язана з впливом шкідливих та потенційно канцерогенних речовин. Онкологічна служба не має в своєму розпорядженні чітких молекулярно-генетичних критеріїв оцінки і діагностичних/прогностичних маркерів ризику, що дозволяють проводити ранню діагностику раку гортаноглотки і здатні прогнозувати перебіг злоякісного захворювання [1].

Численними епідеміологічними дослідженнями було показано, що індукторами трансформації епітелію гортаноглотки є тютюнопаління та зловживання спиртними напоями [1, 6, 7]. Встановлено, що нікотин не є канцерогеном, але поліциклічні ароматичні вуглеводні та нітрозаміни, які виділяються при тлінні тютюну, сприяють розвитку раку гортаноглотки. Погане харчування і гігієна порожнини рота, дефіцит вітамінів, цироз печінки і супресія імунної системи часто зустрічається у алкоголіків і можуть також сприяти розвитку онкологічного процесу [6, 7].

Факторами ризику розвитку раку гортаноглотки також вважають лейкоплакію слизової оболонки гортаноглотки, дискератози, пахідермію, фіброму, а також ряд хронічних запальних захворювань. До важливих етіологічних факторів також належить гастроєзофагеальний рефлюкс, анатомічні вади розвитку, анемія Фанконі, термічні опіки, вплив іонізуючого випромінювання, та ряд отруйних хімічних речовин, таких як азбест, нікель, формальдегід, вінілхлорид, бензопірени тощо [7, 8].

Крім того, останні роки все більшу увагу вчених привертає вірусна теорія канцерогенезу слизової гортаноглотки, що пов'язана з частим виявленням послідовностей геному та протеїнів онкогенних вірусів папіломи людини і Епштейна-Барр, як в патологічно змінених, так і в морфологічно нормальній слизовій оболонці хворих передпухлинними захворюваннями і раком [9-11].

Одним з перспективних напрямків в створенні панелі маркерів ризику розвитку раку гортаноглотки можуть виступати ампліфікація, делеція, втрата гетерозиготності, а також поліморфізм деяких генів, які безпосередньо беруть участь в клітинному циклі або виступають у ролі регуляторів посттранскрипційних модифікаторів їх продуктів на ранніх етапах канцерогенезу [1].

З метою пошуку маркерів ризику розвитку раку гортаноглотки проводили аналіз втрати гетерозиготності генів-регуляторів клітинного циклу і онкосупресорів, делеція яких може ініціювати процес малігнізації. Встановлено, що втрата гетерозиготності такими сайтами, як 3p, 3q, 5q12-23, 8p22-p238q, 11q13, зустрічається в декілька разів частіше у хворих зі злоякісними новоутвореннями, порівняно з па-

цієнтами з доброякісними пухлинами [12]. Також було виявлено, що втрата гетерозиготності у хворих на ПРГГ асоційована з розповсюдженням пухлинного процесу та низьким ступенем диференціювання пухлини, тобто з несприятливим прогнозом [13].

У пухлинній та морфологічно зміненій тканинах хворих на злоякісні новоутворення голови та шиї встановлено значне підвищення рівня експресії гену NF-kB та мітоген-активованої протеїнкінази (Ki-67) [14-16]. Крім того, відзначена асоціація рівня експресії цих генів з цілою низкою клінічно значущих параметрів, таких як лімфогенне метастазування, стадія захворювання, а також загальна виживаність хворих, у яких було виявлено цей феномен. Проведений авторами регресійний аналіз підтвердив можливість використання підвищеного рівня експресії гену NF-kB в якості незалежного фактора прогнозу загального виживання хворих на рак гортаноглотки [18-20], і вважається, що Ki-67 може бути надійним маркером радіорезистентності вищевказаного типу пухлини [21].

Дослідженнями ряду авторів [22-24] було встановлено кореляцію між рівнем Ki-67 і експресією цикліну D1 при ПРГГ. Більшість дослідників вважає експресію цикліну D1 маркером агресивного перебігу пухлини і пропонує враховувати ці дані для оптимізації схем лікування [22, 25, 26].

У канцерогенезі раку гортаноглотки також відіграє роль регуляторний протеїн p53. Мутація гена TP53 виявляється у 42 % хворих ПРГГ, а надекспресія протеїну p53, за даними різних досліджень, виявляється у 36-68 % випадків [22, 27-29]. Загальноприйнято є точка зору про важливість регуляторного протеїну p53 для канцерогенезу, а от єдина думка про його клінічне і прогностичне значення досі відсутня. Деякі автори виявляють кореляцію між експресією p53 і ступенем диференціювання пухлини, а також рівнем Ki-67. Коекспресія p53 і рівня Ki-67 понад 55 % є фактором несприятливого прогнозу, пов'язаного з наявністю метастазів в регіонарних лімфовузлах, розвитком рецидиву захворювання, низьким специфічним і безрецидивним виживанням [22, 30].

У якості критерію прогнозування відповіді на терапію препаратами платини у хворих на плоскоклітинний рак голови та шиї важливим і найбільш часто використовуваним тестом виступає оцінка рівня експресії протеїну Bcl-2, що належить до родини антиапоптотических протеїнів. Відомо, що одні протеїни цієї родини (Bax, Bak, Bad, Bid) є індукторами апоптозу, а інші – його антагоністами (Bcl2 та Bcl-x). При цьому пухлинний супресор – p53 на транскрипційному рівні здійснює одночасно активацію індукторів та репресію антагоністів апоптозу [31, 32]. Рівень синтезу протеїну Bcl2 при ПРГГ є важливим прогностичним фактором, який корелює із ступенем диференціювання, розміром пухлини, регіонарним метастазуванням, раннім роз-

витком рецидивів та підвищеною резистентністю до цисплатину [1, 31, 33-36].

Відомо, що ген p53 впливає на пухлинний ангиогенез через регуляцію фактора росту ендотелію судин – VEGF. У неопластичних клітинах гени VEGF експресуються під впливом мутованих онкогенів родини RAS. У результаті такої експресії посилюється міграція та адгезія ендотеліальних клітин, що стимулює ангиогенез. Враховуючи важливе значення неоангіогенезу, як основного процесу для росту та метастазування пухлини, в якості неспецифічного прогностичного показника онкозахворювання можна використовувати експресію гена VEGF. При цьому високий рівень його експресії достовірно погіршує прогноз перебігу онкологічного захворювання [22, 37-39].

В останні роки погляд на механізми розвитку канцерогенезу кардинально змінився, пухлина більше не розглядається як маса злоякісних клітин, а скоріше, як самодостатня біологічна структура зі складним мікрооточенням, в яке залучені інші субпопуляції клітин, пошкоджені раковими. Стромальний компонент мікрооточення пухлини складається з різних типів клітин, таких як асоційовані з раком фібробласти, нейтрофіли, макрофаги, регуляторні Т-клітини, мієлоїдні клітини-супресори, НК-клітини, тромбоцити і тучні клітини. Ці субпопуляції клітин взаємодіють один з одним, а також з раковими клітинами за допомогою цитокінів, хемокинів, факторів росту і білків позаклітинного матриксу [40].

Асоційовані з раком фібробласти (CAFs) є переважаним типом клітин в стромі пухлини, і їх основна функція полягає в підтримці сприятливого мікрооточення для росту і проліферації пухлинних клітин. CAF модулюють мікрооточення за рахунок секреції факторів росту, таких як епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту гепатоцитів (HGF) та ендотелію судин, а також цитокінів і хемокинів. Хемокинові ліганди (мотив CXC) – CXCL12 і CXCL14 та (мотив CC) – CCL5 і CCL7, а також інтерлейкіни (IL) – IL-6 і IL-17A [41-46]. CAF також є важливими продуцентами матриксних металопротейназ (ММР) а, отже, відіграють важливу роль в модуляції мікрооточення шляхом ремоделювання і деградації позаклітинного матриксу (ЕСМ), що призводить до розвитку інвазивного фенотипу ракових клітин [47-49]. Таким чином, всі ці речовини сприяють розвитку пухлини, оскільки необхідні для проліферації пухлинних клітин, ангиогенезу, інвазії, запалення, метастазування та лікарської резистентності.

Макрофаги вважають одними з найбільш важливих імунних клітин, головним чином, через їх активну роль в гомеостазі тканин, а також вродженій та набутій імунній відповіді [50]. Вони демонструють велику пластичність і представлені двома різними фенотипами, які характеризуються різною експресією рецепторів, функціями і продукуванням цито-

кинів та хемокинів [51-52]. «Прозапальні» класично активовані макрофаги беруть участь у протипухлинному імунітеті, впливаючи на відповідь Т-хелперу типу 1 (Th1) на інфекцію, інгібують проліферацію і проявляють цитотоксичну активність [53, 54]. «Противапальні» альтернативно активовані макрофаги відіграють імунорегуляторну роль і беруть участь у ремоделюванні тканин, загоєнні ран, ангиогенезі і прогресуванні пухлини [55-57].

Пухлино-асоційовані макрофаги (TAMs) – група у популяції макрофагів, що в значній мірі сприяє проліферації, інвазії і метастазуванню злоякісного новоутворення, шляхом пригнічення протипухлинної імунної відповіді Т-клітин. Рядом досліджень було встановлено кореляцію між рівнем інфільтрації TAMs і поганим прогнозом у хворих на ПРГГ. Отже, цей показник можна використовувати в якості потенційного прогностичного маркера [58-60].

Нейтрофіли, або поліморфноядерні лейкоцити (PMNs), є важливими ефektorними клітинами вродженого імунітету. Встановлено, що PMNs здатні утворювати позаклітинні пастки нейтрофілів (NETs), вивільняючи свої цитотоксичні цитозольні і гранулярні протеїни на каркас з неконденсованого хроматину в процесі загибелі клітин, що отримав назву NETosis [61–63]. Відомо також, що NETs активують тромбоцити і сприяють тромбозу. Підвищений ризик венозної тромбоемболії був виявлений при багатьох типах раку, включаючи ПРГГ [64-66].

Внесок нейтрофілів, асоційованих з пухлиною (TANs) в прогресування раку, залишається нез'ясованим, оскільки вони проявляють як про-, так і протипухлинні властивості. У TANs, за аналогією з TAMs, також спостерігається подвійність фенотипу в формі станів поляризації [67]. Пропухлинний фенотип характеризується підвищеною експресією факторів, що сприяють ангиогенезу і інвазії, зокрема CXCR4, VEGF та MMP-9 за відсутності інтерферону- β (IFN- β). Не менш важливим фактором для індукції TANs, з цим типом фенотипу, у мікрооточенні пухлини є трансформуючий фактор росту- β (TGF- β) [67, 68]. Однак ці нейтрофіли можуть повернутися до цитотоксичного фенотипу при блокуванні TGF- β або у присутності IFN- β , експресуючи при цьому високі рівні молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM1) і фактору некрозу пухлини (TNF- α), а також збільшуючи формування NETs [69].

Мієлоїдні клітини-супресори (MDSCs) є гетерогенною популяцією незрілих інгібуючих імунних клітин на різних стадіях мієлопоезу. Ця популяція клітин відіграє вирішальну роль у негативній регуляції імунної відповіді при багатьох патологічних станах, таких як рак та запалення, пригнічуючи як адаптаційний, так і вроджений імунітет. MDSCs індукуються різними факторами в мікрооточенні пухлини, такими як гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулю-

ючий фактор (GM-CSF), VEGF та IL-6 [70]. Вони модулюють запалення за рахунок виснаження багатьох амінокислот (зокрема L-аргініну, L-триптофану і L-цистеїну), збільшення продукування оксиду азоту, активних форм кисню, індукцельної NO-синтази та аргінази-1, а також за допомогою експресії ліганда рецептора запрограмованої смерті 1 (PD-L1), який інгібує активацію та проліферацію Т-клітин і призводить до їх загибелі шляхом апоптозу [71-74]. MDSCs також регулюють активність NK-клітин та індукцію імуносупресивних регуляторних Т-клітин, стимулюють ангиогенез шляхом продукування проангіогенних факторів. Вони також сприяють деградації ЕСМ шляхом продукування значних рівнів MMPs, особливо MMP-9, та утворенням преметатсатичних ніш [40, 75-77].

Мастоцити (MCs) – є мієлоїдним компонентом імунної системи, який сприяє як вродженій, так і набутій імунній відповіді. Їх активація опосередкована перехресним зв'язуванням рецептора IgE (FcεRI), який експресується на їх поверхні, що призводить до вивільнення з гранул, в позаклітинний простір, ряду речовин. Крім того MCs можуть селективно вивільняти свій вміст за допомогою часткової дегрануляції. Вона була виявлена у ділянках хронічного запалення та пухлинах і є кращим секреторним шляхом для асоційованих з пухлиною мастоцитів (TAMCs) [40, 78].

TAMCs можуть відігравати як про-, так і проти-пухлинну роль у розвитку раку. Їх функції, що сприяють розвитку пухлини, включають ангиогенез за рахунок продукції VEGF та фактору росту фібробластів-2 (FGF-2) [40], деградацію ЕСМ внаслідок продукції MMP і різних протеаз, що призводить до інвазії і міграції пухлинних клітин [79], і індукція проліферації пухлинних клітин шляхом продукування гістаміну [80]. Крім того, мастоцити продукують безліч хемотаксичних факторів, щоб залучити у пухлину інші імунні клітини [81, 82]. Навпаки, в деяких типах пухлин було виявлено супресивні пухлинні ефекти TAMCs, в основному за рахунок підтримки відторгнення пухлини, опосередковуючи апоптоз клітин пухлини внаслідок продукції IL-4 і TNF-α [40, 83].

Природні клітини-кілери (NK-клітини) – компоненти системи вродженого імунітету і є великими гранулярними CD3-лімфоцитами, які можна розділити на дві підгрупи, в залежності від рівнів експресії їх поверхневих маркерів CD16 і CD56. Їх основна функція – виявляти і знищувати інфіковані вірусом або злоякісні клітини. Субпопуляція CD56dim/CD16bright становить приблизно 90 % всіх NK-клітин периферичної крові, характеризується більш високими рівнями експресії безлічі імуномодуючих цитокінів та відповідальна за високу природну цитотоксичність [40]. Найбільш відомими цитокінами, які секретуються NK-клітинами, є IFN-γ і TNF-α, а також такі важливі фактори як GM-CSF, IL-5, IL-8,

IL-10, IL-13, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 і CXCL10 [40, 84]. Функція NK-клітин жорстко регулюється співвідношенням сигналів від активуючих та інгібуючих рецепторів, присутніх на поверхні клітини. Молекули власного МНС класу I, експресуються на здорових клітинах, діють як гальмуючі стимули, що запобігають активації NK-клітин [85]. Злоякісні або інфіковані вірусом клітини пригнічують експресію МНС-I, щоб уникнути цитотоксичних Т-клітин; однак це призводить до їх розпізнавання NK-клітинами. Крім того, активуючі рецептори на поверхні клітин-мішеней активуються у відповідь на злоякісну трансформацію [86]. За активацією NK-клітин відбувається ряд можливих індукцій апоптозу клітинами-мішенями, включаючи екзоцитоз перфोरину і гранзимів, Fas ліганда (FasL), активації TNF-пов'язаного апоптоз-індукуючого ліганда (TRAIL) або анти-тіло-залежної клітинної цитотоксичності (ADCC) [40, 87]. На відміну від цитотоксичних Т-клітин, NK-клітини не вимагають попередньої сенсibiliзації або стимуляції для їх ефекторної функції.

ВИСНОВОК

Таким чином, мікрооточення пухлини складається з безлічі різних популяцій клітин. Ці частини навколишньої стромы можуть функціонувати як позитивні, так і негативні регулятори всіх ознак розвитку раку, включаючи ухилення від апоптозу, індукцію ангиогенезу, дерегуляцію енергетичного метаболізму, стійкість до виявлення і руйнування імунною системою, а також активацію інвазії та метастазування. Дослідження відмінностей у складі мікрооточення пухлини при ПРГГ і їх вплив на розвиток і прогресування раку може допомогти краще зрозуміти механізми, що лежать в основі різних відповідей на терапію, а отже допомагають визначити можливі цілі для клінічного втручання.

REFERENCES

1. Shilova OYu, Urazova LN. [Molecular genetic methods for the prognosis and course of laryngeal cancer]. Siberian Journal of Oncology. 2010;5(41):64-70. [in Russian]. View at: Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-metody-prognoza-i-techeniya-raka-gortani>
2. Paches A.I. [Tumors of the head and neck]. Moscow: Medicine, 2013. 478p. [in Russian]. View at: Publisher site: <https://www.mmbook.ru/catalog/onkologija/106421-detail>
3. Hulst AM, Kroon W, Linden ES, Nagtzaam L, Ottenhof SR, Wegner I, Gunning AC, Grolman W, Braunius W. Grade of dysplasia and malignant transformation in adults with premalignant laryngeal lesions. Head Neck. 2016;38(1):2284-90. DOI: [org/10.1002/hed.24185](https://doi.org/10.1002/hed.24185). View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.24185>

4. Ali SA, Smith JD, Hogikyan ND. The white lesion, hyperkeratosis and dysplasia. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019;52(4):703-12. DOI: 10.1016/j.otc.2019.03.014.
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0030666519300556?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31078307/>
5. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: dysplasia and select variants. *Modern Pathology.* 2017;30:112-8. DOI: 10.1038/modpathol.2016.207.
View at: Publisher site: <https://www.nature.com/articles/modpathol2016207>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/28060368>
6. Brennan JA., Boyle JO, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH, Eby YJ, Couch MJ, Forastiere AA, Sidransky D. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 1995;332(11): 712-7. DOI: 10.1056 / NEJM199503163321104.
View at: Publisher site: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199503163321104>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7854378/>
7. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 2007;29(8):779-92. DOI: 10.1002/hed.20573.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.20573>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/17230556>
8. Mastronikolis NS, Papadas TA, Goumas PD., Triantaphyllidou I-E, Theocharis A, Papageorgakopoulou N, Vynios DH. Head and neck: Laryngeal tumors: an overview. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2009;13(11): 888-93. DOI: 10.4267/2042/44625.
9. Shilova OYu. [Association of laryngeal cancer with human papillomaviruses and Epstein-Barr viruses]. *Siberian Journal of Oncology.* 2007;2;126-7. [in Russian].
View at: Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-raka-gortani-s-virusami-papillomycheloveka-i-epshteyna-barr>
10. Fakhry C, Gillison ML. Clinical Implications of Human Papillomavirus in Head and Neck Cancers. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(17):2606-11. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.1291.
View at: Publisher site: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.06.1291>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16763272/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4696042/>
11. Tran N, Rose BR, O'Brien CJ. Role of human papillomavirus in the etiology of head and neck cancer. *Head Neck.* 2007;29(1):64-70. DOI: 10.1002/hed.20460.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.20460>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16823878/>
12. Abou-Elhamd KE, Habib TN. The role of chromosomal aberrations in premalignant and malignant lesions in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008;265(2):203-7. DOI: 10.1007/s00405-007-0420-z.
View at: Scopus: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-007-0420-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17701417/>
13. El-Naggar AK, Steck K, Batsakis JG. Heterogeneity of the proliferative fraction and cyclin D1/CCND1 gene amplification in head and neck squamous cell carcinoma. *Cytometry.* 1995;21(1):47-51. DOI: 10.1002/cyto.990210110
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cyto.990210110>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8529470/>
14. Allen CT, Ricker JL, Chen Z, Van Waes C. Role of activated nuclear factor-kappa B in the pathogenesis and therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2007;29(10):959-71. DOI: 10.1002/hed.20615.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.20615>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/17405170>
15. Lee TL, Yeh J, Friedman J, Yan B, Yang X, Yeh NT, Waes CV, Chen Z. A signal network involving coactivated NF-kappa B and STAT3 and altered p53 modulates BAX/BCL-XL expression and promotes cell survival of head and neck squamous cell carcinomas. *Int. J. Cancer.* 2008;122(9):1987-98. DOI: 10.1002/ijc.23324.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.23324>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172861/>
16. Lothaire P, de Azambuja E, Dequanter D, Lalami Y, Sotiriou C, Andry G, Castro G, Awada A. Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: promising signs in need of prospective evaluation. *Head Neck.* 2006;28(3):256-69. DOI: 10.1002/hed.20326.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.20326>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16284973/>
17. Van Waes C. Nuclear factor-kappa B in development, prevention, and therapy of cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007;13(4):1076-82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2221
View at: Publisher site: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/4/1076>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17317814/>
18. McKenzie HA, Fung C, Becker TM, Irvine M, Mann GJ, Kefford RF, Rizos H. Predicting functional significance of cancer-associated p16 (INK4a) mutations in CDKN2A. *Hum. Mutat.* 2010;31(6):692-701. DOI: 10.1002/humu.21245.
View at:

- Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.21245>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20340136/>
19. Muşat M, Morris DG, Korbonits M., Grossman AB. Cyclins and their related proteins in pituitary tumourigenesis. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010;27:123-34. DOI: 10.1016/j.mce.2010.03.017.
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720710001644?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347931/>
20. Child ES, Hendrychová T, McCague K, Futreal A, Otyepka M, Mann DJ. A cancer derived mutation in the PSTAIRE helix of cyclin-dependent kinase 2 alters the stability of cyclin binding. *Biochem. Biophys. Acta.* 2010;1803(7):858-64. DOI: 10.1016/j.bbamer.2010.04.004.
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488910001102>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399812/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3111755/>
21. Motamed M, Banerjee AR, Bradley PJ, Powe D. MIB-1 and p53 expression in radiotherapy-resistant T1aN0M0 glottic squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26(3):227-30. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2001.00461.x.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2273.2001.00461.x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11437847/>
22. Gorban NA, Popuchiev VV, Baryshev VV. [Predictive criteria for the course of squamous cell carcinoma of the larynx (literature review)]. *Head and neck tumors.* 2013; 1: 33-8. [in Russian]. DOI: [org/10.17650/2222-1468-2013-0-1-33-38](https://doi.org/10.17650/2222-1468-2013-0-1-33-38).
View at: Publisher site: https://ogsh.abvpress.ru/jour/article/view/37?locale=ru_RU
Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskie-kriterii-techeniya-ploskokletchnogoraka-gortani-obzor-literatury>
23. Ioachim E, Peschos D, Goussia A, Mittari E, Charalabopoulos K, Michael M, Salmas M, Vougiouklakis Th, Assimakopoulos D, Agnantis NJ. Expression patterns of cyclins D1, E in laryngeal epithelial lesions: correlation with other cell cycle regulators (p53, pRb, Ki-67 and PCNA) and clinicopathological features. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2004;23(2):277-83. URL.
View at: PubMed: : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15354413/>
24. Mielcarek-Kuchta D, Olofsson J, Golusinski W. p53, Ki67 and cyclin D1 as prognosticators of lymph node metastases in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003;260(10):549-54. DOI: 10.1007/s00405-003-0651-6.
View at: Scopus: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00405-003-0651-6>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14551784/>
25. Kumar RV, Shenoy AM, Daniel R, Shah KV. Cyclin D1, p53, MIB1, intratumoral microvessel density, and human papillomavirus in advanced laryngeal carcinoma: association with nodal metastasis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(4):509-13. DOI: 10.1016/j.otohns.2004.03.029.
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0194599804003250>
Publisher site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.otohns.2004.03.029>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15467627/>
Volavsek M, Bracko M, Gale N. Distribution and prognostic significance of cell cycle proteins in squamous carcinoma of the larynx, hypopharynx and adjacent epithelial hyperplastic lesions. *J Laryngol Otol.* 2003;117(4):286-93. DOI: 10.1258/00222150360600896.
View at: Publisher site: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-otology/article/abs/distribution-and-prognostic-significance-of-cell-cycle-proteins-in-squamous-carcinoma-of-the-larynx-hypopharynx-and-adjacent-epithelial-hyperplastic-lesions/6BD92A7BF22A047D326D24B3DB5CEDDD>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12816218/>
26. Ataman OU, Bentzen SM, Wilson GD, Daley FM, Richman PI, Saunders MI, Dische S. Molecular biomarkers and site of first recurrence after radiotherapy for head and neck cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40(18):2734-41. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.08.019.
View at: Publisher site: [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(04\)00706-3/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(04)00706-3/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15571955/>
27. Teppo H, Soini Y, Melkko J, Koivunen P, Alho O-P. Prognostic factors in laryngeal carcinoma: the role of apoptosis, p53, proliferation (Ki-67) and angiogenesis. *APMIS.* 2003;111(4):451-7. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110401.x.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0463.2003.1110401.x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780518/>
28. Vielba R, Bilbao J, Ispizua A, Zabalza I, Alfaro J, Rezola R, Moreno E, Elorriaga J, Alonso I, Baroja A, de la Hoz C. p53 and cyclin D1 as prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope.* 2003;113(1):167-72. DOI: 10.1097/00005537-200301000-00031.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/00005537-200301000-00031>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12514403/>
29. Pastuszewski W, Dziegiel P, Krecicki T, Podhorska-Okolow M, Ciesielska U, Gorzyska E, Zabel M. Prognostic significance of metallothionein, p53 protein and Ki-67 antigen expression in laryngeal cancer. *Anticancer Res.* 2007;27(1A):335-42.
View at: Publisher site: <https://ar.iiarjournals.org/content/27/1A/335/tab-article-info>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17352251/>

30. Bezshapochny SB, Gasyuk YuA, Loburets VV. [Molecular markers in squamous cell carcinomas of the larynx]. *Journal of ear, nose and throat diseases*. 2011;4:69-74. [in Ukrainian].
31. Nylander K, Dabelsteen E, Hall PA. The p53 molecule and its prognostic role in squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Oral Pathol Med*. 2000;29(9):413-25. DOI: 10.1034/j.1600-0714.2000.290901.x
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0714.2000.290901.x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11016683/>
32. Boran C, Yildiz L, Kandemir B, Karagoz F, Baris S, Aydin O. Correlation of proliferating cell nuclear antigen and bcl-2 expression with tumor front grading and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Neoplasma*. 2003;50:139-43.
View at: PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12740649>
33. Hussein MR. Alterations of p53 and Bcl-2 protein expression in the laryngeal intraepithelial neoplasia. *Cancer biology and therapy*. 2005;4(2):213-7. DOI: 10.4161/cbt.4.2.1443. DOI: 10.4161/cbt.4.2.1443
View at: Publisher site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cbt.4.2.1443>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15684608/>
34. Urpegui G, Morandeira G, Soria N, Abenia I, Valencia J, Morales M, Vallés V. [Study of bcl-2 oncogene in squamous cell carcinoma of the larynx]. *Acta Otorrinolaringol. Esp*. 2000;51(3):228-34. [Article in Spanish]
View at: PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10867397/>
35. Michaud WA, Nichols AC, Mroz EA, Faquin WC, Clark JR, Begum S, Westra WH, Wada H, Busse PM, Ellisen LW, Rocco JW. Bcl-2 blocks cisplatin-induced apoptosis and predicts poor outcome following chemoradiation treatment in advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2009;15(5):1645-54. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2581.
View at: Publisher site: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/5/1645>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19240170/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2745309/>
36. Dvorak HF. Vascular permeability factor vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J. Clin. Oncol*. 2002;20:4368-80. DOI: 10.1200/JCO.2002.10.088.
View at: Publisher site: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.10.088>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12409337/>
37. Ferrara N. VEGF and the quest for tumor angiogenesis factors. *Nat. Rev. Cancer*. 2002;2:795-803. DOI: 10.1038/nrc909.
View at: Publisher site: <https://www.nature.com/articles/nrc909>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12360282/>
38. Boonkitticharoen V, Kulapaditharom B, Leopairut J, Kraiphikul P, Larbcharoensub N, Cheewaruangroj W, Chintrakarn C, Pochanukul L. Vascular endothelial growth factor and proliferation marker in prediction of lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. 2008;134(12):1305-11. DOI: 10.1001/archotol.134.12.1305.
View at: Publisher site: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/409594>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075127/>
39. Peltanova B, Raudenska M, Masarik M. Effect of tumor microenvironment on pathogenesis of the head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Mol Cancer*. 2019;18(1):2-24. DOI: 10.1186/s12943-019-0983-5.
View at: Publisher site: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-0983-5>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30927923/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441173/>
40. Jia CC, Wang TT, Liu W, Fu B-S, Hua XF, Wang G-Y, Li T-J, Li X, Wu X-Y, Tai Y, Zhou J, Chen G-H, Zhang Q. Cancer-associated fibroblasts from hepatocellular carcinoma promote malignant cell proliferation by HGF secretion. *PLoS One*. 2013;8(5):1-9. DOI: 10.1371/journal.pone.0063243.
View at: Publisher site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0063243>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667593/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647063/>
41. Luker KE, Lewin SA, Mihalko LA, Schmidt BT, Winkler JS, Coggins NL, Thomas DG, Luker GD. Scavenging of CXCL12 by CXCR7 promotes tumor growth and metastasis of CXCR4-positive breast cancer cells. *Oncogene*. 2012;31(45):4750-8. DOI: 10.1038/onc.2011.633.
View at: Publisher site: <https://www.nature.com/articles/onc2011633>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22266857/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3337948/>
42. Augsten M, Sjöberg E, Frings O, Vorrink SU, Frijhoff J, Olsson E, Borg Å, Östman A. Cancer-associated fibroblasts expressing CXCL14 rely upon NOS1-derived nitric oxide signalling for their tumor-supporting properties. *Cancer Res*. 2014;74(11):2999-3010. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2740.
View at: Publisher site: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/74/11/2999>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24710408/>
43. Bello IO, Vered M, Dayan D, Dobriyan A, Yahalom R, Alanen K, Nieminen P, Kantola S, Läärä E, Salo T. Cancer-associated fibroblasts, a parameter of the tumor microenvironment, overcomes carcinoma-associated parameters in the prognosis of patients with

- mobile tongue cancer. *Oral Oncol.* 2011;47(1):33-8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.10.013.
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837510003295?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21112238/>
44. Jung D-W, Che ZM, Kim J, Kim K, Kim K-Y, Williams D, Kim J. Tumor-stromal crosstalk in invasion of oral squamous cell carcinoma: a pivotal role of CCL7. *Int J Cancer.* 2010;127(2): 332-44. DOI: 10.1002/ijc.25060.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.25060>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19937793/>
45. Lotti F, Jarrar AM, Pai RK, Hitomi M, Lathia J, Mace A, Gantt Jr GA, Sukhdeo K, DeVecchio J, Vasanthi A, Leahy P, Hjelmeland AB, Kalady MF, Rich JN. Chemotherapy activates cancer-associated fibroblasts to maintain colorectal cancer-initiating cells by IL-17A. *J Exp Med.* 2013;210(13):2851-72. DOI: 10.1084/jem.20131195.
View at: Publisher site: <https://rupress.org/jem/article/210/13/2851/41506>
Chemotherapy-activates-cancer-associated
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24323355/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865474/>
46. Calon A, Tauriello DV, Batlle E. TGF-beta in CAF-mediated tumor growth and metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2014;25:15-22. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.12.008.
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044579X14000054?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412104/>
47. Glentis A, Oertle P, Mariani P, Chikina A, Marjou FEL, Attieh Y, Zaccarini F, Lae M, Loew D, Dingli F, Sirven P, Schoumacher M, Gurchenkov BG, Plodinec M, Vignjevic DM. Cancer-associated fibroblasts induce metalloprotease independent cancer cell invasion of the basement membrane. *Nature Communications.* 2017;8(1):1-13. DOI: 10.1038/s41467-017-00985-8.
View at: Publisher site: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-00985-8>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030636/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640679/>
48. Hawinkels LJ, Paauwe M, Verspaget HW, Wiercinska E, van der Zon JM, van der Ploeg K, Koelink PJ, Lindeman JHN, W Mesker, Dijke P, Sier CFM. Interaction with colon cancer cells hyperactivates TGF-beta signaling in cancer-associated fibroblasts. *Oncogene.* 2014;33(1):97-107. DOI: 10.1038/onc.2012.536.
View at: Publisher site: <https://www.nature.com/articles/onc2012536>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23208491/>
49. Netea MG, Mantovani A. Adaptive Characteristics of Innate Immune Responses in Macrophages. *Macrophages: Biology and Role in the Pathology of Diseases.* 2014;339-48.
View at: Scopus: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-1311-4_15
50. Murray PJ, Allenet JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* 2014;41(1):14-20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008.
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761314002283>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4123412/>
51. Melton DW, McManus LM, Gelfond JA, Shireman PK. Temporal Phenotypic features distinguish polarized macrophages in vitro. *Autoimmunity.* 2015;48(3):161-76. DOI: 10.3109/08916934.2015.1027816.
View at: Publisher site: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08916934.2015.1027816>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826285/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681525/>
52. Duluc D, Corvaisier M, Blanchard S, Catala L, Descamps P, Gamelin E, Ponsoda S, Delneste Y, Hebbar M, Jeannin P. Interferon- γ reverses the immunosuppressive and protumoral properties and prevents the generation of human tumor-associated macrophages. *International Journal of Cancer.* 2009;125(2):367-73. DOI: 10.1002/ijc.24401.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.24401>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19378341/>
53. Zhang S, Kim C, Batra S, McKerrow JH, Loke P. Delineation of Diverse Macrophage Activation Programs in Response to Intracellular Parasites and Cytokines. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2010;4(3):648. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000648.
View at: Publisher site: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000648>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20361029/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846935/>
54. Weber M, Butter-Herold M, Hyckel P, Moebius P, Distel L, Ries J, Amann K, Neukam FW, Wehrhan F. Small oral squamous cell carcinomas with nodal lymphogenic metastasis show increased infiltration of M2 polarized macrophages – An immunohistochemical analysis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2014;42(7):1087-94. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.01.035.
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1010518214000377?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556525/>
PubMed Central:
55. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero RM, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *The Journal of Pathology.* 2013;229(2):176-85. DOI: 10.1002/path.4133.
View at:
Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.4133>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23096265/>

56. Lan C, Huang X, Lin S, Huang H, Cai Q, Wan T, Lu J, Liu J. Expression of M2-Polarized Macrophages is Associated with Poor Prognosis for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2013;12(3):259-67. DOI: 10.7785/tcrt.2012.500312. View at: Publisher site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.7785/tcrt.2012.500312> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23289476/>
57. Hu Y, He MY, Zhu LF et al. Tumor-associated macrophages correlate with the clinicopathological features and poor outcomes via inducing epithelial to mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016; 35(12):1-19. DOI: 10.1186/s13046-015-0281-z. View at: Publisher site: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-015-0281-z> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769084/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4714460/>
58. Li W, Zhang X, Wang J, Li M, Cao C, Tan J, Ma D, Gao Q. TGF β 1 in fibroblasts-derived exosomes promotes epithelial mesenchymal transition of ovarian cancer cells. *Oncotarget*. 2017;8(56):96035-47. DOI: 10.18632/oncotarget.21635. View at: Publisher site: <https://www.oncotarget.com/article/21635/text/> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221185/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707079/>
59. Seminerio I, Kindt N, Descamps G, Bellier J, Lechien JR, Mat Q, Pottier C, Journé F, Saussez S. High infiltration of CD68+ macrophages is associated with poor prognoses of head and neck squamous cell carcinoma patients and is influenced by human papillomavirus. *Oncotarget*. 2018;9(13):11046-59. DOI: 10.18632/oncotarget.24306. View at: Publisher site: <https://www.oncotarget.com/article/24306/text/> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29541395/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834277/>
60. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*. 2004; 303(5663):1532-5. DOI: 10.1126/science.1092385 View at: Publisher site: <https://science.sciencemag.org/content/303/5663/1532> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15001782/>
61. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, Weinrauch Y, Brinkmann V, Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *The Journal of Cell Biology*. 2007;176(2):231-41. DOI: 10.1083/jcb.200606027. View at: Publisher site: <https://rupress.org/jcb/article/176/2/231/44718/Novel-cell-death-program-leads-to-neutrophil> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210947/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2063942/>
62. Yipp BG, Petri B, Salina D. et al. Dynamic NETosis is Carried Out by Live Neutrophils in Human and Mouse Bacterial Abscesses and During Severe Gram-Positive Infection. *Nature medicine*. 2012;18(9):1386-93. DOI: 10.1038/nm.2847. View at: Publisher site: <https://www.nature.com/articles/nm.2847> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22922410/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529131/>
63. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers Jr DD, Wroblewski SK, Wakefield TW, Hartwig JH, Wagner DD. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(36):15880-5. DOI: 10.1073/pnas.1005743107. View at: Publisher site: <https://www.pnas.org/content/107/36/15880> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798043/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2936604/>
64. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, Scadden DT, Wagner DD. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(32):13076-81. DOI: 10.1073/pnas.1200419109. View at: Publisher site: <https://www.pnas.org/content/109/32/13076> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22826226/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3420209/>
65. Paneesha S, McManus A, Arya R, Scriven N, Farren T, Nokes T, Bacon S, Nieland A, Cooper D, Smith H, O'Shaughnessy D, Rose P. Frequency, demographics and risk (according to tumour type or site) of cancer-associated thrombosis among patients seen at outpatient DVT clinics. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103(2):338-43. DOI: 10.1160/TH09-06-0397. View at: Publisher site: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1160/TH09-06-0397> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20024496/#:~:text=In%20the%20current%20study%2C%20the,13.6%25%20in%20this%20outpatient%20population.>
66. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, Worthen GS, Albelda SM. Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF- β : "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*. 2009;16(3):183-94. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.06.017. View at: Publisher site: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(09\)00215-3](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(09)00215-3) PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19732719/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754404/>
67. Jablonska J, Leschner S, Westphal K, Lienenklaus

- S, Weiss S. Neutrophils responsive to endogenous IFN- β regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(4):1151-64. DOI: 10.1172/JCI37223.
View at: Publisher site: <https://www.jci.org/articles/view/37223>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20237412/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846036/>
68. Andzinski L, Kasnitz N, Stahnke S, Wu C-F, Gereke M, von Köckritz-Blickwede M, Schilling B, Brandau S, Weiss S, Jablonska J. Type IIFNs induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human. *International Journal of Cancer*. 2016;138(8):1982-93. DOI: 10.1002/ijc.29945.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29945>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26619320/>
69. Lechner MG, Liebertz DJ, Epstein AL. Characterization of cytokineinduced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of immunology*. 2010; 185(4):2273-84. DOI: 10.4049/jimmunol.1000901.
View at: Publisher site: <https://www.jimmunol.org/content/185/4/2273>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20644162/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2923483/>
70. Raber PL, Thevenot P, Sierra R, Wyczechowska D, Halle D, Ramirez ME, Ochoa AC, Fletcher M, Velasco C, Wilk A, Reiss K, Rodriguez PC. Subpopulations of myeloid-derived suppressor cells impair T cell responses through independent nitric oxide-related pathways. *Int J Cancer*. 2014:1097-2015. DOI: 10.1002/ijc.28622.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.28622>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24259296/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3980009/>
71. Corzo CA, Cotter MJ, Cheng P, Cheng F, Kusmartsev S, Sotomayor E, Padhya T, McCaffrey TV, McCaffrey JC, Gabrilovich DI. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor induced myeloid-derived suppressor cells: MDSC and ROS in cancer. *Journal of immunology*. 2009;182(9):5693-701. DOI: 10.4049/jimmunol.0900092.
View at: Publisher site: <https://www.jimmunol.org/content/182/9/5693>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19380816/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2833019/>
72. Zhang H, Li ZL, Ye ShB et al. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T cell proliferation in human extranodal NK/T cell lymphoma: a novel prognostic indicator. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2015;64(12):1587-99. DOI: 10.1007/s00262-015-1765-6.
View at: Scopus: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00262-015-1765-6>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497849/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643115/>
73. Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasmim M, Karray S, Dessen P, Bronte V, Chouaib S. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *The Journal of Experimental Medicine*. 2014;211(5):781-90. DOI: 10.1084/jem.20131916.
View at: Publisher site: <https://rupress.org/jem/article/211/5/781/41703/PD-L1-is-a-novel-direct-target-of-HIF-1-and-its>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24778419/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010891/>
74. Huang B, Pan PY, Li Q, Sato AI, Levy DE, Bromberg J, Divino CM, Chen S-H. Gr-1+CD115+ Immature Myeloid Suppressor Cells Mediate the Development of Tumor-Induced T Regulatory Cells and T-Cell Anergy in Tumor-Bearing Host. *Cancer Research*. 2006;66(2):1123-31. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1299.
View at: Publisher site: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/66/2/1123>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16424049/>
75. Hoechst B, Voiglaender T, Ormandy L, Gamrekelashvili J, Zhao F, Wedemeyer H, Lehner F, Manns MP, Greten TF, Korangy F. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor. *Hepatology*. 2009;1527-50. DOI: 10.1002/hep.23054.
View at: Publisher site: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.23054>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19551844/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357774/>
76. Du R, Lu KL, Petritsch C, Liu P, Ganss R, Passequé E, Song H, Vandenberg S, Johnson RS, Werb Z, Bergers G. HIF1 α Induces the Recruitment of Bone Marrow-Derived Vascular Modulatory Cells to Regulate Tumor Angiogenesis and Invasion. *Cancer cell*. 2008;13(3):206-20. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.01.034.
View at: Publisher site: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(08\)00041-X](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(08)00041-X)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18328425/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2643426/>
77. Hugle T. Beyond allergy: the role of mast cells in fibrosis. *Swiss Med Wkly*. 2014;1424-97. DOI: 10.4414/smw.2014.13999.
View at: Publisher site: <https://smw.ch/article/doi/smw.2014.13999>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184789/>
78. Baram D, Vaday GG, Salamon P, Drucker I, Hershkoviz R, Mekori YA. Human Mast Cells Release Metalloproteinase-9 on Contact with Activated T

- Cells: Juxtacrine Regulation by TNF- α . The Journal of Immunology. 2001;167(7):4008-16. DOI: 10.4049/jimmunol.167.7.4008.
View at: Publisher site: <https://www.jimmunol.org/content/167/7/4008>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11564820/>
79. Stoyanov E, Uddin M, Mankuta D, Dubinett SM, Levi-Schaffer F. Mast cells and histamine enhance the proliferation of non-small cell lung cancer cells. Lung Cancer. 2012;75(1):38-44. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.05.029
View at: Publisher site: [https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(11\)00329-1/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(11)00329-1/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21733595/>
80. Saleem SJ, Martin RK, Morales JM, Sturgill JL, Gibb DR, Graham L, Bear HD, Manjili MH, Ryan JJ, Conrad DH. Cutting edge: mast cells critically augment myeloid-derived suppressor cell activity. J Immunol. 2012;1550-606. DOI: 10.4049/jimmunol.1200647.
View at: Publisher site: <https://www.jimmunol.org/content/189/2/511>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22706087/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3392490/>
81. Yang Z, Zhang B, Li D, Lv M, Huang C, Shen G-X, Huang B. Mast Cells Mobilize Myeloid-Derived Suppressor Cells and Treg Cells in Tumor Microenvironment via IL-17 Pathway in Murine Hepatocarcinoma Model. PLOS ONE. 2010;5(1):e8922. DOI: 10.1371/journal.pone.0008922.
View at: Publisher site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008922>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20111717/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811741/>
82. Lätti S, Leskinen M, Shiota N, Wang Y, Kovanen PT, Lindstedt KA. Mast cell-mediated apoptosis of endothelial cells in vitro: A paracrine mechanism involving TNF- α -mediated down-regulation of bcl-2 expression. Journal of Cellular Physiology. 2003;195(1): 130-8. DOI: 10.1002/jcp.10235.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.10235>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12599216/>
83. Fauriat C, Long EO, Ljunggren HG, Bryceson YT. Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition. Blood. 2010;115(11): 2167-76. DOI: 10.1182/blood-2009-08-238469.
View at: Publisher site: <https://ashpublications.org/blood/article/115/11/2167/27060/Regulation-of-human-NK-cell-cytokine-and-chemokine>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19965656/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844017/>
84. Orr MT, Lanier LL. Natural Killer Cell Education and Tolerance. Cell. 2010; 142(6):847-56. DOI: 10.1016/j.cell.2010.08.031.
View at: Publisher site: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(10\)01000-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867410010007%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(10)01000-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867410010007%3Fshowall%3Dtrue)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850008/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945212/>
85. Chan CJ, Smyth MJ, Martinet L. Molecular mechanisms of natural killer cell activation in response to cellular stress. Cell Death and Differentiation. 2014;21:5-14. DOI: 10.1038/cdd.2013.26.
View at: Publisher site: <https://www.nature.com/articles/cdd201326>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579243/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857624/>
86. Wang W, Erbe AK, Hank JA, Morris ZS, Sondel PM. NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy. Frontiers in Immunology. 2015;6:368. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00368.
View at: Publisher site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00368/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284063/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515552/>

Article history
Received: 30.04.2021
Revision requested: 27.05.2021
Revision received: 18.06.2021
Accepted: 24.06.2021
Published: 30.06.2021

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РАКА ГОРТАНОГЛОТКИ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ. Обзор

Гринь Н.В., Бурлака Ю.Б.

ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.С. Коломийченко», Киев, Украина

burlakaiuliia @ yahoo.com

Актуальность. Злокачественные новообразования гортаноглотки являются одной из актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии и одной из наиболее частых локализаций среди органов головы и шеи. Важным фактором, влияющим на высокую частоту случаев в популяции, является бессимптомное течение болезни, в связи с чем больные обращаются в специализированные учреждения с уже распространенным опухолевым процессом.

Цель: обобщить и систематизировать данные по этиологии и патогенезу рака гортаноглотки.

Материалы и методы. Анализ научных публикаций в международных электронных наукометрических базах данных Scopus, PubMed по ключевым словам. Глубина поиска – 20 лет (2001-2020 гг.).

Результаты. В последние годы взгляд на механизмы развития канцерогенеза кардинально изменился, опухоль больше не рассматривается как масса злокачественных клеток, а скорее, как самодостаточная биологическая структура со сложным микроокружением, в которое вовлечены другие субпопуляции клеток, поврежденные раковыми. Стромальный компонент микроокружения опухоли состоит из различных типов клеток, таких как ассоциированные с раком фибробласты, нейтрофилы, макрофаги, регуляторные Т-клетки, миелоидные клетки-супрессоры, НК-клетки и т.д. Эти субпопуляции клеток взаимодействуют друг с другом, а также с раковыми клетками. Кроме того, одним из перспективных направлений в создании панели маркеров риска развития рака гортаноглотки могут выступать амплификация, делеция, потеря гетерозиготности, а также полиморфизм некоторых генов, которые непосредственно участвуют в клеточном цикле или выступают в роли регуляторов посттранскрипционных модификаторов их продуктов на ранних этапах канцерогенеза.

Выводы. Микроокружение опухоли состоит из множества различных популяций клеток. Эти части окружающей стромы могут функционировать как положительные, так и как отрицательные регуляторы всех признаков развития рака, включая уклонение от апоптоза, индукцию ангиогенеза, дерегуляцию энергетического метаболизма, устойчивость к выявлению и разрушению иммунной системой, а также активацию инвазии и метастазирования. Исследование различий в составе микроокружения опухоли и их влияние на развитие и прогрессирование рака гортаноглотки может помочь лучше понять механизмы, лежащие в основе различных ответов на терапию, а следовательно, поможет определить возможные цели для клинического вмешательства.

Ключевые слова: рак гортаноглотки, этиология и патогенез рака гортаноглотки, генетические и иммунологические факторы развития рака гортаноглотки.

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF HYPOPHARYNX CANCER: GENETIC AND IMMUNOLOGICAL FACTORS OF DEVELOPMENT. Review

Grin N.V., Burlaka Yu.B.

SI «Kolomiychenko Otolaryngology Institute», Kyiv, Ukraine

burlakaiuliia @ yahoo.com

Relevance. In the modern oncology hypopharynx malignant tumors are one of the urgent and significant problems. Hypopharynx is one of the most frequent localizations in the head and neck. An important factor causing the high occurrence in the population is the asymptomatic course of the disease, resulting in patients presenting for treatment with an already widespread tumour process.

Objective: to summarize and systematize data on the etiology and pathogenesis of hypopharynx cancer.

Materials and methods. Analysis of scientific publications in the international electronic scientometric databases Scopus, PubMed by keywords. Search depth – 20 years (2001-2020).

Results. In recent years, the view on the mechanisms of the development of carcinogenesis has changed dramatically, the tumour is no longer considered as a mass of malignant cells, but rather as a self-sufficient biological structure with a complex microenvironment in which other subpopulations of cells damaged by cancer are involved. The stromal component of the tumour microenvironment consists of various types of cells such as cancer-associated fibroblasts, neutrophils, macrophages, regulatory T-cells, myeloid suppressor cells, NK-cells etc. These subpopulations of cells interact with each other as well as with cancer cells. In addition to amplification, deletion, loss of heterozygosity, as well as polymorphism of some genes that are directly involved in the cell cycle or act as regulators of posttranscriptional modifiers of their products at the early stages of carcinogenesis may be one of the promising directions in creating a panel of markers for the risk of developing hypopharynx cancer.

Conclusions. The microenvironment of the tumor consists of many different cell populations. These parts of the surrounding stroma can function as both positive and negative regulators of all signs of cancer, including evasion of apoptosis, induction of angiogenesis, deregulation of energy metabolism, resistance to detection and destruction by the immune system, and activation of invasion and metastasis. Exploring differences in the composition of the tumour microenvironment and their influence on the development and progression of hypopharynx cancer can help better understand mechanisms underlying different responses to therapy, and help to identify possible targets for clinical intervention.

Key words: hypopharynx cancer, etiology and pathogenesis of hypopharynx cancer, genetic and immunological factors in the development of hypopharynx cancer.