

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

*Ковалев А. А., Грудинская Т. А., Кузнецова Т. П., Киселев Ф. В., Ковалев К. А.
ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»*

В статье анализируются биологические механизмы, позволяющие опухолевым клеткам выживать в кровотоке, а также обсуждаются вопросы идентификации циркулирующих опухолевых клеток.

Ключевые слова: циркулирующие опухолевые клетки, идентификация.

Критическим моментом канцерогенеза является приобретение злокачественными клетками способности к инвазии и интравазации, выживание в кровотоке и колонизация микроциркуляторного русла отдаленных органов (этапы метастатического каскада). Однако способностью метастазировать обладают не все клетки первичной опухоли, а только определенная ее часть (клон), приобретая в результате накопления мутаций агрессивный фенотип и метастатический потенциал [10].

Экспериментальными и клиническими исследованиями получены доказательства не только первичной гетерогенности злокачественной опухоли, но и доказательства изменчивости фенотипа злокачественных клеток во время опухолевой прогрессии и под влиянием цитотоксической терапии. Иными словами, клиницисту постоянно приходится лечить «новую», быстро изменяющуюся опухоль. Эти особенности биологии опухолевых клеток объясняют их исходную и приобретенную резистентность к лекарственной терапии.

Одним из основных требований современной клинической онкологии является проведение индивидуализированной (персонифицированной) терапии, основанной на всестороннем морфологическом, иммуногистохимическом и молекулярном анализе не только первичной опухоли, но и ее синхронных, и особенно – метакронных, метастазов. Серийное выполнение биопсий новых метастазов, а не ориентирование на биологические свойства первичной опухоли, стало обычным в клинической практике онкологов. Однако, по техническим и по этическим причинам выполнять биопсии висцеральных метастазов при каждом визите пациента в клинику для определения очередного оптимального курса терапии невозможно. Решение было найдено после того, когда была получена технологическая возможность выполнять т. н. «liquor»-биопсии – находить и фенотипировать циркулирующие в крови эпителиальные опухолевые клетки, ответственные за реализацию гематогенных метастазов [2, 5, 7, 12].

В статье анализируются биологические механизмы, позволяющие опухолевым клеткам выживать в кровотоке, а также обсуждаются вопросы идентификации циркулирующих опухолевых клеток.

Клеточные и молекулярные механизмы метастатического каскада

Метастатический каскад представляет собой биологический феномен канцерогенеза, который начинается с процесса эпителиально-мезенхимального перехода, утраты клеточной адгезии, приобретения опухолевой клеткой свойств аномальной подвижности и инвазивности, циркуляции клеток в кровотоке и заканчивается колонизацией раковыми клетками отдаленных органов с последующей реализацией гематогенных метастазов. Первым этапом метастатического каскада является эпителиально-мезенхимальный переход злокачественной клетки [18, 19].

Эпителиально-мезенхимальный переход

По сравнению с нормальным эпителием, клетки карциномы характеризуются прогрессирующим уменьшением межклеточной адгезии и повышением миграционных способностей. Иницированная клетка на самых ранних стадиях канцерогенеза может разрушить базальную мембрану и проникнуть в кровоток. Раскрыты молекулярные механизмы этих процессов, которые в первую очередь связаны с феноменом «эпителиально-мезенхимального перехода». Этот биологический феномен впервые описала Nau, E. D. в 1995 году [18].

Феномен эпителиально-мезенхимального перехода встречается в физиологических условиях (эмбриональный морфогенез), при различных видах воспаления, регенерации тканей, при формировании фиброза, а также является неотъемлемой частью канцерогенеза (3-й тип по классификации R. Weinberg).

После активации протоонкогенов и фазы

инициации эпителиальные клетки активируют скрытые эмбриональные программы эпителиально-мезенхимальной трансформации, в результате чего клетка постепенно теряет набор эпителиальных антигенов и приобретает мезенхимальные антигены [1, 2, 18, 19].

Феномен эпителиально-мезенхимального перехода имеет двойное значение для злокачественной опухоли. С одной стороны, эпителиальные клетки, получившие возможность трансформироваться в миофибробласты, теряют злокачественный фенотип и представляют собой основу для формирования собственной фиброзной стромы опухоли, что дает дополнительные преимущества для выживания составляющих ее клеток. С другой стороны, по данным R. Weinberg (2010), клетки в состоянии эпителиально-мезенхимального перехода приобретают свойства стволовых клеток рака с реализацией основных своих функций – метастазирование, колонизация и пролиферация в отдаленных органах.

Во время эпителиально-мезенхимального перехода происходят морфологические трансформации, проявляющиеся изменением размера и формы клеток, наблюдается плеоморфизм клеток и ядер, гиперхромазия и гиперплоидность, а также происходит увеличение их митотической активности. Феномен эпителиально-мезенхимального перехода оказывает влияние на формирование гетерогенности циркулирующих опухолевых клеток, а также обуславливает технические трудности их обнаружения и фенотипирования [8, 11, 12, 14, 16].

Интравазация опухолевых клеток

В экспериментальных моделях было установлено, что ежедневно в кровотоки из 1 грамма опухолевой ткани поступает 1 млн клеток, при этом только 1 клетка из 40 может достигнуть преме-тастатической ниши и только 0,01% клеток реализуются в макрометастаз. Можно сказать, что девиз циркулирующей клетки – «all or nothing» (все, или ничего).

Эпителиальные клетки в кровотоке имеют очень низкую выживаемость: превращаясь в апоптотические тельца и попадая в «капиллярную ловушку» менее чем в течение 5 минут после интравазации, 85% клеток погибают в фазе быстрого исчезновения. Этому способствует гемодинамический стресс и взаимодействие с клетками иммунной системы, выполняющей роль иммунного надзора [15, 16].

Выживание раковой клетки в кровотоке происходит в том случае, если во время эпителиально-мезенхимального перехода в ней активировались антиапоптотические программы, позволяющие избежать состояния anoikis (одна из форм апоптоза, когда физиологическая

смерть клетки происходит в результате нарушения межклеточной адгезии и взаимодействия с матриксом). Большинство выживших клеток с повышенным метастатическим потенциалом экспрессируют факторы, ингибирующие апоптоз и являются устойчивыми к anoikis [5].

Выжившие в кровотоке клетки меняют свои гемодинамические и метаболические свойства и могут обнаруживаться как в виде единичных циркулирующих клеток, так и в виде циркулирующих опухолевых микроэмболов (феномен коллективной миграции).

Для описания солитарных циркулирующих опухолевых клеток используют термин высокодиссеминированная ангиогенная болезнь (highly angiogenic and disseminated). Эти клетки, биология которых очень похожа на биологию стволовых клеток рака, не вступают в клеточный цикл (находятся в фазе покоя G0) и не пролиферируют. Этот факт объясняет устойчивость клеток к апоптозу [15, 16].

В микроциркуляторном русле раковые клетки взаимодействуют с эндотелием сосудистой системы, активируя его. Активированный эндотелий совместно с опухолевой клеткой привлекают к себе эндотелиальные и стромальные клетки, клетки иммунной системы, опухоль-ассоциированные фибробласты, макрофаги и дендритные клетки. Именно стромальные клетки, циркулирующие совместно с опухолевыми клетками, обеспечивают выживание, пролиферативные преимущества и скорейшую колонизацию тканей отдаленных органов [4].

Циркулирующие опухолевые клетки могут объединяться в кровотоке в циркулирующие опухолевые микроэмболы и демонстрировать, таким образом, феномен «коллективной миграции». Микроэмболы имеют высокий пролиферирующий потенциал, устойчивы к апоптозу и обладают свойством агрессивного метастазирования. Выживанию опухолевых микроэмболов во многом способствует их кооптация с тромбоцитами, которые, с одной стороны, играют роль своеобразного щита, а с другой стороны приводят к состоянию гиперкоагуляции и формированию сосудистых тромбов, так характерных для стадии гема-тогенного метастазирования [7, 8, 15].

Опухолевые микроэмболы не могут покинуть просвет сосуда экстравазацией, но они приводят к опухолевой эмболии, пермеации клеток в просвете сосуда, разрыву стенки капилляра и пролиферации в интерстиции.

Таким образом, большинство циркулирующих опухолевых клеток находятся в кровотоке в виде апоптотических телец, некоторые – в виде солитарных опухолевых клеток, а также в виде циркулирующих опухолевых микроэмболов [4, 17].

Судьба выживших в кровотоке опухолевых клеток также различна. Часть клеток попадает в преме-тастатическую нишу и реализовать гема-

тогенный метастаз. Преметастатической нишей для этих клеток могут быть ткани висцеральных органов и костный мозг.

Некоторые клетки, обогащенные во время циркуляции провоспалительными цитокинами и факторами роста (продукт активированных эндотелиальных и стромальных клеток) возвращаются в первичную опухоль (метастазируют «в себя»). Биологический смысл этого явления – стимуляция роста первичной опухоли. Таким образом, ткани первичной опухоли являются «третьей» преметастатической нишей для циркулирующих раковых клеток.

Наконец, некоторые клетки сохраняют способность циркулировать в кровотоке в течение очень длительного времени. Было показано, что опухолевые клетки с гиперсалирированной поверхностью не распознаются системой мононуклеарных фагоцитов, дольше циркулируют с током крови и лимфы и чаще формируют метастазы. Некоторые солитарные раковые клетки нередко обнаруживаются в крови больных раком молочной железы спустя 10 лет после завершения радикального лечения [13, 15].

Клиническое значение циркулирующих опухолевых клеток

В настоящее время рекомендовано клиническое изучение циркулирующих опухолевых клеток в рутинной онкологической практике при солидных опухолях различных локализаций (рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак и др.). Наиболее полно изучено клиническое значение циркулирующих клеток у больных раком молочной железы [11, 20, 21].

В настоящее время известно, что опухолевые клетки в периферической крови обнаруживаются в 30% у больных ранним (N0) раком молочной железы, в 36% у больных местнораспространенным (N⁺) раком, в 70% у больных метастатическим раком молочной железы. Выявление клеток в периферической крови не зависит от возраста, менструальной функции, стадии, гистологического типа, уровня экспрессии рецепторов прогестерона, c-erbB2, p53 и Ki67 [11].

После завершения адьювантной химиотерапии в крови больных раком молочной железы I и II стадий в 30% определяются циркулирующие СК19(+) клетки. У этих больных риск рецидива оказался выше в 3,8 раза, а безрецидивный интервал короче – ожидаемая частота рецидива составила 70% [11].

Был сделан вывод, что циркулирующие опухолевые клетки являются независимыми прогностическими признаками раннего рецидива, а стандартная химиотерапия у этих больных не может улучшить прогноз. Содержание циркули-

рующих опухолевых клеток в периферической крови изменяется в зависимости от эффективности проводимой химио- или гормонотерапии (были изучены режимы CMF, FEC, таксотер, тамоксифен, летрозол) [18, 19, 20].

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что солитарные опухолевые клетки в периферической крови могут быть использованы для мониторинга больных, получающих системную химиотерапию или гормонотерапию.

Методы обнаружения циркулирующих опухолевых клеток

В 1 мл цельной крови единичные раковые клетки окружены примерно 10 млн лейкоцитов и 5 млрд эритроцитов. Соответственно, в 10 мл крови солитарные раковые клетки смешиваются со 100 млн лейкоцитов и 50 млрд эритроцитов. Обнаружение и идентификация в кровотоке циркулирующих опухолевых клеток является очень непростой задачей не только из-за малого количества эпителиальных клеток, окруженных многочисленными клетками крови, но и из-за гетерогенности опухолевых клеток. Это обстоятельство требует использования методов идентификации, характеризующихся не только очень высокой чувствительностью, но также точностью и специфичностью.

Для поиска циркулирующих опухолевых клеток используют методы либо прямой, либо косвенной визуализации, основанные на микроскопическом анализе мембраны, цитоплазмы и ядра опухолевой клетки или же на анализе экспрессии клеткой специфических тканевых антигенов (чаще всего – панцитокератинов). Современные методы молекулярной визуализации позволяют идентифицировать даже циркулирующую опухолевую ДНК и «осколки» раковых клеток [12, 16, 19, 20].

Для научных и практических целей наиболее часто используют следующие коммерческие технологии: CellSearch, Maintrac, CellPoint, Adnagen, RT-PCR, проточная флоуцитометрия.

Несмотря на несомненные успехи идентификации циркулирующих опухолевых клеток, интерпретация полученных данных по-прежнему сложна и затрудняется не до конца изученной биологией опухолевого роста. Как уже указывалось выше, на этапе интравазации опухолевая клетка теряет набор эпителиальных антигенов и приобретает мезенхимальные антигены (эпителиально-мезенхимальный переход). Потеря цитокератинов и эктопическая экспрессия виментина может оказаться недостаточной для иммунной маркировки и детекции циркулирующих клеток, находящихся в состоянии эпителиально-мезенхимальной трансформации. На этом этапе возможны как ложно-положительные, так и ложно-отрицательные заключения, а также се-

рьезные смещения интерпретации, обусловленные инверсией фенотипа опухолевой клетки [5, 7, 14].

Сложности могут возникать и при идентификации «неполноценных» циркулирующих клеток, находящихся в состоянии апоптоза (апоптотические тельца). Хотя фенотипически эти клетки расцениваются как злокачественные, очевидно, что колонизировать отдаленные органы и тем самым реализовать свой метастатический потенциал они не могут. По-видимому, первичное клиническое значение этих клеток с точки зрения опухолевой прогрессии невелико. В то же время, детекция опухолевых клеток, находящихся в состоянии апоптоза, может оказаться полезной при анализе эффективности «проапоптотических» лечебных программ. Следует учитывать также тот факт, что морфологические характеристики апоптоза, такие как конденсация ядра, пикнотические ядра, блеббинг плазматической мембраны, клетка может приобретать во время сложных этапов ее детекции и идентификации. Всегда является проблемой отличить ятрогенный апоптоз опухолевых клеток во время процедуры их выделения от истинного апоптоза, обусловленного биологическими причинами или лечебным противоопухолевым воздействием [12, 14, 15, 18].

Кроме того, помимо циркулирующих опухолевых клеток в крови могут присутствовать циркулирующие эпителиальные клетки неопухолевой природы, также экспрессирующие цитокератины [5, 6].

Длительное время считалось, что циркулировать в кровотоке могут только эпителиальные опухолевые клетки. В последнее время было показано, что доля цитокератин-позитивных неопухолевых клеток в крови в нормальных условиях может составлять от 0 до 20%.

Небольшое количество эпителиальных клеток было обнаружено в периферической крови неонкологических пациентов с доброкачественными эпителиальными пролиферативными заболеваниями, а также при воспалении, травме, хирургических вмешательствах.

Большинство цитокератин-позитивных неопухолевых клеток представлены активированными лейкоцитами, которых у онкологических больных значительно больше, чем в общей популяции. Другие клетки крови (макрофаги, плазматические, ядра-содержащие гемопоэтические клетки-предшественники) также могут экспрессировать эпителиальные специфические антигены. В литературе встречается термин: «циркулирующая эпителиальная клетка», что не является эквивалентом «циркулирующая опухолевая клетка» [6, 11].

Это имеет принципиальное значение, поскольку существующие высокоточные методы идентификации ЦОК основаны не на ее цитологической

микроскопической картине, а на непрямых методах выявления цитокератин-презентирующих клеток и других методах молекулярной идентификации.

С помощью сверхточных методов молекулярной визуализации (RT-PCR, проточная флоу-цитометрия) в кровотоке можно выявлять даже ничтожно малое количество циркулирующих опухолевых нуклеиновых кислот, т. е. изучать не только клеточные, но и молекулярные механизмы метастазирования. Основным преимуществом непрямых молекулярных методов является высокая чувствительность, превышающая таковую при использовании методов иммуноцитохимии. При использовании PCR можно обнаружить одну клетку-мишень среди 10^6 – 10^7 нормальных клеток в 0,1 мл крови [7, 12].

Действительно, по-видимому, связь между количеством циркулирующей ДНК и количеством циркулирующих опухолевых клеток существует. Однако, происхождение нуклеиновых кислот в кровотоке может зависеть от некроза клеток первичной опухоли, лизиса клеток в кровотоке, а также от наличия клеточных фрагментов или производных экзосом, т. е. не от самого процесса эффективного метастазирования. Важным моментом, ограничивающим использование PCR при выявлении циркулирующих клеток, является то, что в процессе этапов идентификации и извлечения РНК циркулирующие клетки будут уничтожены, что делает невозможным их подсчет и дальнейший цитологический анализ по отдельности [12].

Эти обстоятельства снижают клиническую ценность молекулярных технологий обнаружения циркулирующих опухолевых клеток, как ведущих к гипердиагностике и ложноположительному избыточному заключению.

Несомненно, что наиболее ценным и достоверным методом обнаружения циркулирующих опухолевых клеток является такой, который позволяет провести светооптическую визуализацию с изучением мембраны, цитоплазмы и ядра клетки. Только световая микроскопия позволяет отличить опухолевую клетку от циркулирующей эпителиальной клетки неопухолевой природы, активированного лейкоцита, других цитокератин-экспрессирующих клеток или клеток в состоянии апоптоза. Последующее фенотипирование и определение индивидуальных биологических характеристик опухолевой клетки производится после ее идентификации [2, 3, 4, 6].

На базе кафедры онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования для поиска и идентификации циркулирующих опухолевых клеток был использован модифицированный метод Bona et al., 2000, основанный на физических особенностях злокачественных клеток (их плотности и размере). Суть метода заключается в центрифугировании,

цитаферезе, седиментации, дезагрегации и микрофльтрации клеток через полиуретановый фильтр с диаметром пор до 30 мкм. После обогащения клеточного состава выполняется микроскопия и фенотипирование опухолевых клеток (реагенты и антитела Cytokeratin cocktail AE1/AE3 фирмы Novocastra).

На фотографиях (рис. 1, 2, 3, 4) представлены примеры гетерогенности циркулирующих опухолевых клеток, обнаруженных с помощью разработанного метода при злокачественных опухолях различных локализаций.

Таким образом, наличие циркулирующих в крови опухолевых клеток свидетельствует о при-

обретении опухоли принципиально новых качеств – инвазивности и метастазирования. Несомненно, что циркулирующие опухолевые клетки не только являются ключом к пониманию биологии метастазов, но также представляют собой онкомаркер нового поколения, отражающий эффективность противоопухолевого лечения.

Прогностическое и предиктивное значение циркулирующих опухолевых клеток при различных локализациях злокачественной опухоли еще предстоит изучить.

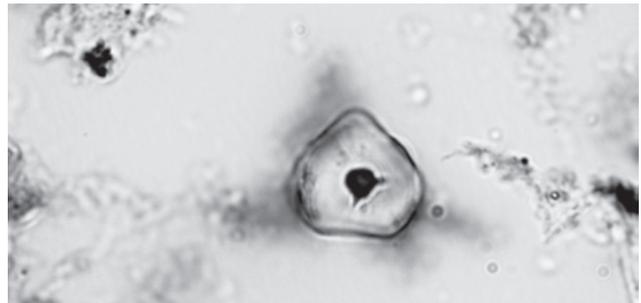
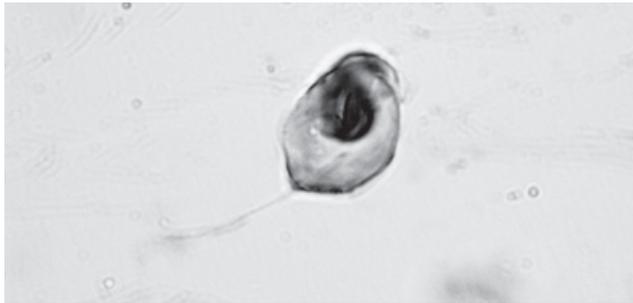


Рис. 1 и 1а. Больная К., 38 лет. Диагноз: Протоковой рак молочной железы pT2N1M1G1 (печень). В крови обнаружены ЦОК. На рисунке – единичная раковая клетка, ядро которой положительно окрашено на эстроген. Ув. X 1000. Окраска антителами Novocastra

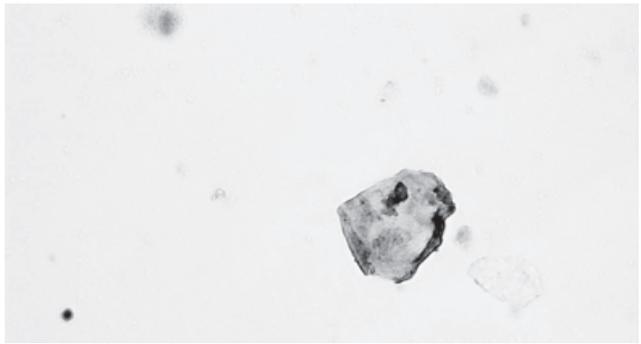
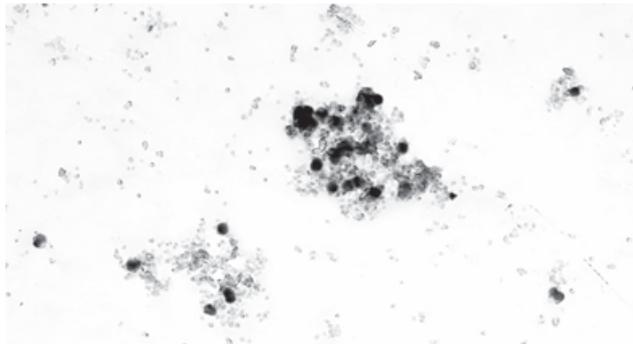


Рис. 2. Больная Е., 56 лет. Диагноз: Рак молочной железы pT2N1M1G1 (кости). В крови обнаружены ЦОК. На рисунке – опухолевый микроэмбол. Раковые клетки, с положительной ядерной окраской на эстроген в сопровождении клеток крови («феномен коллективной миграции»). Ув. X 1000. Окраска антителами Novocastra

Рис. 3. Больная Н., 46 лет. Диагноз: Рак молочной железы pT2N1M0G3. В крови обнаружены ЦОК после адъювантной химиотерапии. На рисунке – единичные раковые клетки, в состоянии апоптоза, ядра которых положительно окрашены на эстроген. Ув. X 200. Окраска антителами Novocastra



Рис. 4. Больной Т., 62 лет. Диагноз: Инфильтративный рак желудка (перстневидноклеточный) pT3N1M0G3, prolongatio после гастрэктомии. В течение 2 лет проводится успешная полихимиотерапия с прерывистыми курсами с полной регрессией всех измеряемых очагов. В крови – единичная ЦОК в состоянии апоптоза. Ув. X 400. Окраска на панцитокератин

Литература

- Allard W. J., Matera J., Miller M. C. et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases, *Clin. Cancer Res.* 10 (2004) 6897–6904.
- Balic M., Dandachi N., Hofmann G. et al. Comparison of two methods for enumerating circulating tumor cells in carcinoma patients, *Cytometry B Clin. Cytom.* 68 (2005) 25–30.
- Bustin S. A., Mueller R. Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis, *Clin. Sci. (Lond.)* 109 (2005) 365–379.
- Christiansen J. J., Rajasekaran A.K. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis, *Cancer Res.* 66 (2006) 8319–8326.
- Crisan D., Ruark D. S., Decker D. A. et al. Detection of circulating epithelial cells after surgery for benign breast disease, *Mol. Diagn.* 5 (2000) 33–38.
- Fehm T., Sagalowsky A., Clifford E. et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant, *Clin. Cancer Res.* 8 (2002) 2073–2084.
- Fehm T., Solomayer E. F., Meng S. et al. Methods for isolating circulating epithelial cells and criteria for their classification as carcinoma cells, *Cytotherapy* 7 (2005) 171–185.
- Friedl P., Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms, *Nat. Rev. Cancer* 3 (2003) 362–374.
- Goeminne J. C., Guillaume T., Symann M. Pitfalls in the detection of disseminated non-hematological tumor cells, *Ann. Oncol.* 11 (2000) 785–792.
- Hanahan D., Weinberg R. A. The hallmarks of cancer, *Cell* 100 (2000) 57–70.
- Hermanek P., Hutter R. V., Sobin L. H. et al. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis, *Cancer.* 86 (1999) 2668–2673.
- Kowalewska M., Chechlinska M., Markowicz S. et al. P. Kober, R. Nowak, The relevance of RT-PCR detection of disseminated tumour cells is hampered by the expression of markers regarded as tumour-specific in activated lymphocytes, *Eur. J. Cancer* (2006).
- Mocellin S., Keilholz U., Rossi C.R., Nitti D. Circulating tumor cells: the 'leukemic phase' of solid cancers, *Trends Mol. Med.* 12 (2006) 130–139.
- Pantel K., Woelfle U. Detection and molecular characterisation of disseminated tumour cells: implications for anticancer therapy, *Biochim. Biophys. Acta* 1756 (2005) 53–64.
- Ring, I. E. Smith, M. Circulating tumour cells in breast cancer, *Lancet Oncol.* 5 (2004) 79–88.
- Rosenberg R., Gertler R., Friederichs J. et al. Comparison of two density gradient centrifugation systems for the enrichment of disseminated tumor cells in blood, *Cytometry* 49 (2002) 150–158.
- Schuler F., Dolken G. Detection and monitoring of minimal residual disease by quantitative real-time PCR, *Clin. Chim. Acta* 363 (2006) 147–156.
- Smerage J. B., Hayes D. F. The measurement and therapeutic implications of circulating tumour cells in breast cancer, *Br. J. Cancer* 94 (2006) 8–12.
- Thiery J. P., Sleeman J. P. Complex networks orchestrate epithelial–mesenchymal transitions, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 7 (2006) 131–142.
- Young S. D., Marshall R. S., Hill R. P. Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988) 9533–9537.
- Zieglschmid V., Hollmann C., Bocher O. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 42 (2005) 155–196.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИННИХ КЛІТИН

*Ковальов О. О., Грудинська Т. А., Кузнєцова Т. П., Кисельов Ф. В., Ковальов К. О.
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*

В статті аналізуються біологічні механізми, що дозволяють пухлинним клітинам виживати в кровотоці, а також обговорюються питання ідентифікації циркулюючих пухлинних клітин.

Ключові слова: циркулюючі пухлинні клітини, ідентифікація.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CIRCULATING EPITHELIAL TUMOR CELLS

*Kovalev A. A., Grudinskaya T. A., Kuznetsova T. P., Kiselyov F. V., Kovalev K. A.
SI «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine»*

The article analyzes the biological mechanisms that allow tumor cells to survive in the bloodstream, and also discusses issues of identification of circulating tumor cells.

Keywords: circulating tumor cell identification.