

Для цитирования: *Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М.* Характер течения плоскоклеточных карцином головы и шеи в зависимости от морфологических особенностей исходной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 20–26. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-20-26  
For citation: *Bychkov V.A., Bondar L.N., Choynzonov E.L., Perelmuter V.M.* Head and neck squamous cell carcinoma depending on the morphological characteristics of the primary tumor. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 20–26. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-20-26

## ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИСХОДНОЙ ОПУХОЛИ

В.А. Бычков<sup>1</sup>, Л.Н. Бондарь<sup>1</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1,2</sup>, В.М. Перельмутер<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: va.bych@gmail.com<sup>1</sup>

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия<sup>2</sup>  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2<sup>2</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – анализ ассоциации 5 типов клеточных структур плоскоклеточных карцином головы и шеи с основными клинико-морфологическими характеристиками злокачественного новообразования. **Материал и методы.** У 74 пациентов проводилась оценка основных клинических характеристик опухолевого заболевания и морфологических особенностей строения исходной опухоли. **Результаты.** У пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов шеи в первичной опухоли чаще встречались одиночно расположенные опухолевые клетки и структуры, образованные полиморфными клетками, в сравнении с пациентами с интактными лимфоузлами. Кроме того, выраженность воспалительной реакции в первой группе была значимо ниже. **Заключение.** Учет морфологической гетерогенности опухоли позволяет делать предположение о характере течения плоскоклеточных карцином головы и шеи.

**Ключевые слова:** внутриопухолевая гетерогенность, морфология, лимфогенное метастазирование, опухоли головы и шеи, воспаление.

Плоскоклеточная карцинома – одна из наиболее часто встречающихся опухолей слизистой оболочке органов головы и шеи, находящаяся на 6-м месте в общемировой структуре онкологической патологии, в год регистрируется около 500 000 новых случаев [1–4]. У 40–60 % пациентов в первые два года после оперативного вмешательства возникают рецидивы, у 20 % – метастазы в регионарные лимфоузлы и гематогенные метастазы в легкие, кости и печень [5–7]. В последнее время наблюдаются определенные успехи в лечении больных со злокачественными опухолями головы и шеи, однако уровень общей 5-летней выживаемости не превышает 50 % [8].

Основными факторами злокачественности являются два взаимосвязанных процесса: инвазия опухоли в окружающие ткани и его метастатический потенциал. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2005) плоскоклеточный рак головы и шеи делят на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные опухоли. Показано, что низкодифференцированный рак метастази-

рует чаще и является неблагоприятным прогностическим фактором [9, 10]. Зачастую оценка степени дифференцировки вызывает затруднения, поскольку в части случаев наблюдается сочетание клеточных структур высокой и низкой дифференцировки. Для решения проблемы морфологической гетерогенности было предложено каждую опухоль оценивать по наличию устойчивых клеточных образований: структуры с ороговением (I тип), с клетками базалоидного и шиповатого типов без ороговения (II тип), с клетками базалоидного типа (III тип), структуры с выраженным клеточным полиморфизмом (IV тип) и одиночные опухолевые клетки (V тип) [11]. Структуры I и II типа являлись высокодифференцированными, в то время как структуры III, IV и V типов рассматривались как низкодифференцированные, причем отмечается уменьшение степени дифференцировки от структуры III типа к структуре V типа. Каждая опухоль характеризовалась собственным набором структур разной степени дифференцировки.

**Целью исследования** явилась оценка ассоциации 5 типов структур с основными клинико-мофологическими характеристиками плоскоклеточных карцином головы и шеи.

### Материал и методы

Материалом исследования служили срезы опухоли от 74 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи  $T_{1-4}N_{0-3}M_0$  стадии различных локализаций (табл. 1), получавших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2007–16 гг. Поражение гортани диагностировано у 19 (25,7 %) пациентов, языка – у 18 (24,3 %), нижней губы – у 13 (17,6 %), дна полости рта – у 7 (9,5 %), ротоглотки – у 6 (8,1 %), гортаноглотки – у 5 (6,8 %), по 2 (2,7 %) больных было с опухолями щеки и альвеолярного отростка верхней и нижней челюсти. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически. Никто из пациентов специфического лечения до взятия образцов опухоли не получал. Исследование проходило в соответствии с Хельсинкской Декларацией 1964 г. (исправленной в 1975 и 1983 гг.) и с разрешения локального этического комитета института, все пациенты подписали информированное согласие на исследование.

Сбор и анализ клинико-морфологических данных были осуществлены по данным канцер-регистра, базы данных отделения патанатомии и цитологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, а также по данным амбулаторных карт. Были изучены следующие параметры: пол, распространенность опухоли (критерий T по классификации TNM), наличие и количество метастатически пораженных региональных лимфоузлов (критерий N по классификации TNM), ороговение опухоли, наличие инвазии в подлежащие структуры.

Выраженность воспалительного инфильтрата оценивалась в процентах от площади стромы, инфильтрированной лимфоцитами, согласно рекомендациям Международной рабочей группы [12]. Анализ морфологической гетерогенности плоскоклеточных карцином проводился методом световой микроскопии на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Таблица 1

### Характеристика клинического материала

Параметр	Число больных (n=74)
Пол	
Мужчины	48 (64,8 %)
Женщины	26 (35,2 %)
Критерий T	
T <sub>1</sub>	4 (5,4 %)
T <sub>2</sub>	11 (14,9 %)
T <sub>3</sub>	38 (51,4 %)
T <sub>4</sub>	21 (28,4 %)
Критерий N	
N <sub>0</sub>	43 (58,1 %)
N <sub>+</sub>	31 (41,9 %)
Количество пораженных лимфоузлов	
0	43 (58,1 %)
1	9 (12,2 %)
2	12 (16,2 %)
3	6 (8,1 %)
4 и >	4 (5,4 %)
Степень дифференцировки опухоли	
Высокая	15 (20,9 %)
Умеренная	47 (63,5 %)
Низкая	12 (16,2 %)
Ороговение	
Нет	17 (22,9 %)
Есть	57 (77,1 %)
Инвазия окружающих структур	
Нет	55 (74,3 %)
Есть	19 (25,7 %)

Для проверки статистически значимой разницы результатов в исследуемых группах использовались корреляционный анализ Спирмена и непараметрические критерии Фишера, Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса при помощи программы Statistica 7.0.

### Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена частота встречаемости различных типов структур у больных, включенных в исследование. Практически в каждой опу-

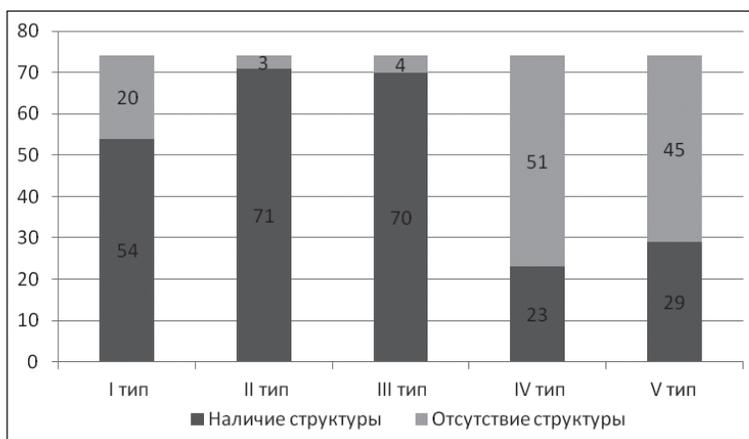


Рис. 1. Количество случаев с наличием различных типов структур в плоскоклеточных карциномах

Таблица 2

**Ассоциация 5 типов клеточных структур с клинко-морфологическими характеристиками опухоли**

Параметр		I-	I+	II-	II+	III-	III+	IV-	IV+	V-	V+
T	T <sub>1-2</sub>	3 (15,8 %)	11 (21,2 %)	0 (0 %)	14 (20,6 %)	0 (0 %)	14 (20,8 %)	13 (27,1 %)	1 (4,3 %)	9 (21,4 %)	5 (17,2 %)
	T <sub>3-4</sub>	16 (84,2 %)	41 (79,8 %)	3 (100 %)	54 (79,4 %)	4 (100 %)	53 (79,2 %)	35 (72,9 %)	22 (95,7 %)	33 (78,6 %)	24 (82,8 %)
	p	0,7453		1,0		0,5784		0,0273		0,7671	
N	N <sub>0</sub>	10 (52,6 %)	31 (59,6 %)	0 (0 %)	41 (60,3 %)	2 (50 %)	39 (58,2 %)	32 (69,6 %)	9 (36,0 %)	32 (76,2 %)	9 (31,1 %)
	N <sub>+</sub>	9 (47,4 %)	21 (40,4 %)	3 (100 %)	27 (39,7 %)	2 (50 %)	28 (41,8 %)	14 (30,4 %)	16 (64,0 %)	10 (23,8 %)	20 (68,9 %)
	p	0,7866		0,071		1,0		0,0112		0,0002	
Степень дифференцировки	Высокая	1 (5,0 %)	14 (26,9 %)	0 (0 %)	15 (21,7 %)	2 (50 %)	13 (19,1 %)	12 (24,5 %)	3 (13,0 %)	11 (25,6 %)	4 (13,8 %)
	Умеренная	13 (65,0 %)	32 (61,5 %)	1 (33,3 %)	44 (63,8 %)	0 (0 %)	45 (66,2 %)	30 (61,2 %)	15 (65,2 %)	29 (67,4 %)	16 (55,2 %)
	Низкая	6 (30,0 %)	6 (11,6 %)	2 (66,7 %)	10 (14,5 %)	2 (50 %)	10 (14,7 %)	7 (14,3 %)	5 (21,8 %)	3 (7,0 %)	9 (31,0 %)
	p	0,0445		0,058		0,0287		0,4666		0,0237	
Орогование	Нет	7 (58,3 %)	5 (11,9 %)	0 (0 %)	12 (22,6 %)	0 (0 %)	12 (23,1 %)	12 (31,6 %)	0 (0 %)	10 (27,0 %)	2 (11,8 %)
	Есть	5 (41,7 %)	37 (88,1 %)	1 (100 %)	41 (77,4 %)	2 (100 %)	40 (76,9 %)	26 (68,4 %)	16 (100 %)	27 (73,0 %)	15 (88,2 %)
	p	0,0021		1,0		1,0		0,011		0,2998	
Инвазия в подлежащие ткани	Нет	16 (80,0 %)	37 (72,5 %)	3 (100 %)	50 (73,5 %)	4 (100 %)	49 (73,1 %)	36 (75,0 %)	17 (73,9 %)	32 (76,2 %)	21 (72,4 %)
	Есть	4 (20,0 %)	14 (27,5 %)	0 (0 %)	18 (26,5 %)	0 (0 %)	18 (26,9 %)	12 (25,0 %)	6 (26,1 %)	10 (23,8 %)	8 (27,6 %)
	p	0,7624		0,566		0,566		1,0		0,785	
Тип воспалительного инфильтрата	Лимфоидный	17 (85,0 %)	34 (68,0 %)	3 (100 %)	48 (71,6 %)	2 (66,7 %)	49 (72,1 %)	35 (72,9 %)	16 (72,8 %)	31 (73,8 %)	20 (71,4 %)
	Смешанный	3 (15,0 %)	16 (32,0 %)	0 (0 %)	19 (28,4 %)	1 (33,3 %)	18 (27,9 %)	13 (27,1 %)	6 (27,2 %)	11 (26,2 %)	8 (28,6 %)
	p	0,2343		0,5575		1,0		1,0		1,0	

холи обнаруживались структуры II и III типов. Приблизительно в 2/3 опухолей присутствовали высокодифференцированные структуры I типа с орогованием в центре, формирующие «жемчужину», и в 1/3 опухолей были обнаружены низкодифференцированные полиморфные (IV тип) и/или одиночно расположенные (V тип) опухолевые клетки.

При этом наблюдается корреляция наличия в конкретной опухоли высокодифференцированных структур I и II типов (R=0,34; p=0,0032), а также низкодифференцированных структур IV и V типов (R=0,36; p=0,0018). Корреляция между наличием структур I и II типов, с одной стороны, и IV и V типов – с другой отсутствовала. Эти данные свидетельствуют о том, что часть структур I типа неизбежно становятся структурами II типа, а структуры IV типа – структурами V типа. В то же время дедифференцировка клеточных элементов не является линейной и обязательной. Видимо, поэтому отсутствует корреляция между наличием высоко- и низкодифференцированных структур. В то же время структуры IV типа обнаруживались чаще в ороговевающих опухолях, чем в неороговевающих. Не исключено, что в структурах I типа скорее происходят изменения, обуславливающие клеточный полиморфизм. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В табл. 2 приведены частоты встречаемости изучаемых структур в зависимости от основных клинко-морфологических характеристик опухоли. У пациентов с более распространенным

процессом (T<sub>3-4</sub>) структуры IV типа наблюдаются значительно чаще. Кроме того, обращает на себя внимание выраженная ассоциация наличия в опухоли структур IV и V типов с поражением лимфоузлов метастазами: такие опухоли метастазируют в среднем в 2 раза чаще. Следует отметить, что наличие в опухолях структур III типа, которые рассматриваются как признак низкой дифференцировки, не связано ни со значениями T, ни с лимфогенным метастазированием.

По данным литературы, на поздних этапах развития опухоли в результате отбора образуются все более агрессивные клоны клеток. Очень часто процесс образования новых клонов сопровождается снижением их дифференцировки (анаплазией) и повышением пролиферативной активности [13]. Структуры IV типа как раз и представлены низкодифференцированными высокополиморфными опухолевыми клетками.

При выраженной анаплазии могут утрачиваться черты эпителиальных клеток, и опухолевая клетка приобретает вид мезенхимальной. Такой процесс был назван эпителиально-мезенхимальным переходом, при этом происходит потеря контактов с соседними клетками, трансформированная опухолевая клетка обособливается и приобретает способность к локомоции и диссеминации по организму [14–16].

Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) в кровеносных и лимфатических сосудах могут быть представлены либо одиночными клетками, либо в виде кластеров, причем последним приписывают

Таблица 3

**Уровень воспалительной инфильтрации в опухоли в зависимости от клинко-морфологических характеристик и наличия определенных типов структур**

Критерий		Выраженность воспалительного инфильтрата (M ± SE), n=74	p
T	T <sub>1-2</sub>	27,1 ± 4,9 %	0,1495
	T <sub>3-4</sub>	20,3 ± 2,0 %	
N	N <sub>0</sub>	24,9 ± 2,5 %	0,0221
	N <sub>+</sub>	16,3 ± 2,4 %	
Орогование	нет	20,6 ± 4,1 %	0,9939
	есть	20,6 ± 2,4 %	
Инвазия	нет	22,4 ± 2,4 %	0,2856
	есть	17,9 ± 2,2 %	
Тип воспалительного инфильтрата	лимфоидный	21,0 ± 2,1 %	0,6362
	смешанный	23,0 ± 4,0 %	
I тип структур	нет	19,6 ± 3,4 %	0,4678
	есть	22,5 ± 2,1 %	
II тип структур	нет	18,7 ± 8,8 %	0,7301
	есть	21,8 ± 1,9 %	
III тип структур	нет	11,3 ± 6,3 %	0,3275
	есть	21,9 ± 1,8 %	
IV тип структур	нет	21,6 ± 2,1 %	0,9388
	есть	21,9 ± 3,7 %	
V тип структур	нет	25,9 ± 2,6 %	0,0021
	есть	14,8 ± 1,5 %	

значительно больший метастатический потенциал [17]. Поскольку нет данных о происхождении ЦОК и обнаружена сильная связь структур IV и V типов с метастазированием, представляется интересным в дальнейшем оценить, как соотносятся выделенные нами структуры с типами ЦОК. Клетки IV типа структур сохранили межклеточные контакты, возможно, они являются источником кластерных ЦОК, тогда как клетки V типа структур представлены единичными клетками и являются источником отдельных ЦОК, обладающих свойствами «семян» согласно теории Педжета [18].

Еще одним важным аспектом работы было определение особенностей ответной реакции иммунной системы у пациентов в зависимости от морфологической гетерогенности опухоли и других характеристик, которая оценивалась по выраженности и типу клеток воспалительного инфильтрата (табл. 2, 3). Примечательно, что уровень воспалительной реакции был сниженным в карциномах с наличием одиночных опухолевых клеток (V тип структур) и у пациентов с поражением регионарных лимфоузлов метастазами. При этом приблизительно в 3/4 случаев инфильтрат был лимфоидным. По данным литературы, основными клетками воспалительного инфильтрата являются лимфоциты (TILs – tumor infiltrating lymphocytes). Снижение уровня TILs в строме карциномы свидетельствует о подавлении местного и системного иммунного ответа, что является неблагоприятным

фактором [19, 20]. Большое значение с точки зрения прогрессии опухоли имеет поляризация иммунного ответа либо в сторону Th1-, либо в сторону Th2-пути, что определяется набором цитокинов, синтезируемых макрофагами, дендритными клетками и непосредственно лимфоцитами [21, 22]. Th1 тип иммунного ответа ассоциирован с противоопухолевыми эффектами, Th2 тип – с опухолевой прогрессией [23, 24].

Обнаруженная в результате исследования связь между наличием дискретных клеток опухоли и меньшей лимфоидной инфильтрацией стромы, с одной стороны, и поражением лимфатических узлов – с другой свидетельствует о значимой роли иммунно-воспалительных реакций в возникновении лимфогенного метастазирования плоскоклеточных карцином. Случаи с наличием дискретных опухолевых клеток и незначительной лимфоидной инфильтрацией стромы можно рассматривать как оптимальные объекты для изучения подробной клеточной и цитокриновой характеристики иммунно-воспалительных реакций, способствующих появлению дискретных опухолевых клеток и их характеристики как эффективных «семян» и других ключевых событий лимфогенного метастазирования.

### Заключение

Метастазирование наряду с инвазией в подлежащие ткани является основным фактором

злокачественности опухолей, поэтому определение простых признаков неблагоприятного течения онкологического заболевания является чрезвычайно актуальной задачей. Учет морфологической гетерогенности опухолей путем оценки наличия 5 типов морфологических структур дает дополнительную информацию в сравнении с традиционной оценкой степени дифференцировки опухоли. В нашей работе обнаружена выраженная связь наличия одиночно расположенных опухолевых клеток и структур, образованных полиморфными клетками, а также слабо выраженной лимфоидной инфильтрацией стромы, с лимфогенным метастазированием. Эти

морфологические признаки, на наш взгляд, дают важную дополнительную информацию для прогноза лимфогенного метастазирования при плоскоклеточных карциномах головы и шеи, в сравнении с определением степени дифференцировки опухоли. Кроме этого, результаты позволяют уточнить значимость иммунно-воспалительных реакций в стро-ме опухоли для появления дискретных опухолевых клеток и лимфогенного метастазирования.

*Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ, грант № 16-34-00903 «Исследование влияния внутриопухолевой морфологической гетерогенности на метастазирование плоскоклеточных карцином головы и шеи».*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart B.W., Wild C.P. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer. 2014; 953.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb; 65 (1): 5–29. doi: 10.3322/caac.21254.
3. Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Турина И.Н., Одинова И.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Юдин С.В., Косых Н.Э. Онкоэпидемиологические исследования в регионе Сибири и Дальнего Востока. Дальневосточный медицинский журнал. 2005; 1: 51–55.
4. Тахауов Р.М., Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Карнов А.Б., Одинова И.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Томской области. Здоровоохранение Российской Федерации. 2003; 2: 30–32.
5. Grandis J.R., Pietenpol J.A., Greenberger J.S., Pelroy R.A., Mohla S. Head and neck cancer: meeting summary and research opportunities. Cancer Res. 2004 Nov 1; 64 (21): 8126–9.
6. Sjögren E.V., Wiggenraad R.G., Le Cessie S., Snijder S., Pomp J., Baatenburg de Jong R.J. Outcome of radiotherapy in T1 glottic carcinoma: a population-based study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009 May; 266 (5): 735–44. doi: 10.1007/s00405-008-0803-9.
7. Takes R.P., Rinaldo A., Silver C.E., Haigentz M.Jr., Woolgar J.A., Triantafyllou A., Mondin V., Paccagnella D., de Bree R., Shaha A.R., Hartl D.M., Ferlito A. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. Oral Oncol. 2012 Sep; 48 (9): 775–9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.013.
8. Prince M.E., Ailles L.E. Cancer stem cells in head and neck squamous cell cancer. Clin Oncol. 2008 Jun 10; 26 (17): 2871–5. doi: 10.1200/JCO.2007.15.1613.
9. Goldson T.M., Han Y., Knight K.B., Weiss H.L., Resto V.A. Clinicopathological predictors of lymphatic metastasis in HNSCC: implications for molecular mechanisms of metastatic disease. J Exp Ther Oncol. 2010; 8 (3): 211–21.
10. Клиши Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А. Прогностическая значимость определения металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Онкохирургия. 2011; 3 (1): 20–25.
11. Савенкова О.В., Завьялова М.В., Бычков В.А., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Связь экспрессии матриксных металлопротеиназ с морфологической гетерогенностью, дифференцировкой опухоли и лимфогенным метастазированием плоскоклеточной карциномы гортани. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1: 51–58.
12. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruneri G., Wiernert S., Van den Eynden G., Baehner F.L., Penault-Llorca F., Perez E.A., Thompson E.A., Symmans W.F., Richardson A.L., Brock J., Criscitiello C., Bailey H., Ignatiadis M., Floris G., Sparano J., Kos Z., Nielsen T., Rimm D.L., Allison K.H., Reis-Filho J.S., Loibl S., Sotiriou C., Viale G., Badve S., Adams S., Willard-Gallo K., Loi S. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015 Feb; 26 (2): 259–71. doi: 10.1093/annonc/mdu450.
13. Szentkúti G., Dános K., Brauswetter D., Kiszner G., Krenács T., Csákó L., Répássy G., Tamás L. Correlations between prognosis and regional biomarker profiles in head and neck squamous cell carcinomas. Pathol Oncol Res. 2015 Jul; 21 (3): 643–50. doi: 10.1007/s12253-014-9869-4.
14. Satpute P.S., Hazarey V., Ahmed R., Yadav L. Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma: a review. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14 (10): 5579–87.
15. Scanlon C.S., Van Tubergen E.A., Inglehart R.C., D’Silva N.J. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. J Dent Res. 2013 Feb; 92 (2): 114–21. doi: 10.1177/0022034512467352.
16. Smith A., Teknos T.N., Pan Q. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2013 Apr; 49 (4): 287–92. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.10.009.
17. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D.T., Donaldson M.C., Wittner B.S., Spencer J.A., Yu M., Pely A., Engstrom A., Zhu H., Brannigan B.W., Kapur R., Stott S.L., Shioda T., Ramaswamy S., Ting D.T., Lin C.P., Toner M., Haber D.A., Maheswaran S. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. Cell. 2014 Aug 28; 158 (5): 1110–22. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
18. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer Metastasis Rev. 1989 Aug; 8 (2): 98–101.
19. Duray A., Demoulin S., Hubert P., Delvenne P., Saussez S. Immune suppression in head and neck cancers: a review. Clin Dev Immunol. 2010; 701657. doi: 10.1155/2010/701657.
20. Czysowska M., Gooding W., Szczepanski M.J., Lopez-Abaitero A., Ferris R.L., Johnson J.T., Whiteside T.L. The immune signature of CD8(+) CCR7(+) T cells in the peripheral circulation associates with disease recurrence in patients with HNSCC. Clin Cancer Res. 2013 Feb 15; 19 (4): 889–99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2191.
21. Murphy K.M., Reiner S.L. The lineage decisions of helper T cells. Nature Reviews Immunology. 2002; 2: 933–944.
22. Sparano A., Lathers D.M., Achille N., Petruzzelli G.J., Young M.R. Modulation of Th1 and Th2 cytokine profiles and their association with advanced head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Nov; 131 (5): 573–6.
23. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 15; 12 (4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.
24. Wieder T., Braumüller H., Kneilling M., Pichler B., Röcken M. T cell-mediated help against tumors. Cell Cycle. 2008 Oct; 7 (19): 2974–7.

Поступила 1.11.16  
Принята в печать 16.01.17

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бычков Вячеслав Алексеевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: va.bych@gmail.com. SPIN-код: 6174-4896.

**Бондарь Людмила Николаевна**, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-код: 2620-1353.

**Чойнзонов Евгений Лхамациренович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Томского нацио-

нального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730.

**Перельмутер Владимир Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

## HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA DEPENDING ON THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PRIMARY TUMOR

V.A. Bychkov<sup>1</sup>, L.N. Bondar<sup>1</sup>, E.L. Choynzonov<sup>1,2</sup>, V.M. Perelmuter<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

634009, Tomsk, Russia, Kooperativny Street, 5. E-mail: va.bych@gmail.com<sup>1</sup>

Siberian State Medical University<sup>2</sup>

634055, Tomsk, Russia, Moskovskiy trakt, 2<sup>2</sup>

### Abstract

**Objective:** to analyze the association of 5 types of cellular structures of squamous cell carcinoma with major clinical and morphological tumor characteristics. **Material and methods.** The main clinical and morphological characteristics of the primary tumor were assessed in 74 patients. **Results.** Single tumor cells and structures formed by polymorphic cells were observed in primary tumor more often in the patients with metastatic lymph nodes than in patients with intact lymph nodes. Furthermore, inflammatory reaction in the patients with metastatic lymph nodes was significantly lower than in the patients with intact lymph nodes. **Conclusion.** Morphological heterogeneity of the tumor allows us to suggest the clinical course of the head and neck squamous cell carcinoma.

**Key words:** intratumoral heterogeneity, morphology, lymph node metastasis, head and neck squamous cell carcinoma, inflammation.

### REFERENCES

1. Stewart B.W., Wild C.P. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer. 2014; 953.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan-Feb; 65 (1): 5–29. doi: 10.3322/caac.21254.
3. Pisareva L.F., Choynzonov E.L., Turina I.N., Odintsova I.N., Shoikhet Ya.N., Lazarev A.F., Yudin S.V., Kosykh N.E. Epidemiological research of cancer in the region of Siberia and Far East. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal.* 2005; 1: 51–55 [in Russian].
4. Takhaouov R.M., Choynzonov E.L., Pisareva L.F., Karpov A.B., Odintsova I.N. The incidence of malignant tumors of the population of Tomsk region. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii.* 2003; 2: 30–32 [in Russian].
5. Grandis J.R., Pietenpol J.A., Greenberger J.S., Pelroy R.A., Mohla S. Head and neck cancer: meeting summary and research opportunities. *Cancer Res.* 2004 Nov 1; 64 (21): 8126–9.
6. Sjögren E.V., Wiggenraad R.G., Le Cessie S., Snijder S., Pomp J., Baatenburg de Jong R.J. Outcome of radiotherapy in T1 glottic carcinoma: a population-based study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 May; 266 (5): 735–44. doi: 10.1007/s00405-008-0803-9.
7. Takes R.P., Rinaldo A., Silver C.E., Haigentz M.Jr., Woolgar J.A., Triantafyllou A., Mondin V., Paccagnella D., de Bree R., Shaha A.R., Hartl D.M., Ferlito A. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncol.* 2012 Sep; 48 (9): 775–9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.013.
8. Prince M.E., Ailles L.E. Cancer stem cells in head and neck squamous cell cancer. *Clin Oncol.* 2008 Jun 10; 26 (17): 2871–5. doi: 10.1200/JCO.2007.15.1613.
9. Goldson T.M., Han Y., Knight K.B., Weiss H.L., Resto V.A. Clinicopathological predictors of lymphatic metastasis in HNSCC: implications for molecular mechanisms of metastatic disease. *J Exp Ther Oncol.* 2010; 8 (3): 211–21.
10. Klisho E.V., Kondakova I.V., Choynzonov E.L., Cheremisina O.Y., Chizhevskaya S.Yu., Shishkin D.A. Прогностическая значимость определения металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. *Oncosurgery.* 2011; 3 (1): 20–25. [in Russian]
11. Savenkova O.V., Zav'yalova M.V., Bychkov V.A., Choynzonov E.L., Perel'muter V.M. Association of the expression of matrix metalloproteinases with the morphological heterogeneity, differentiation and lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 1: 51–58 [in Russian]
12. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruneri G., Wienert S., Van den Eynden G., Baehner F.L., Penault-Llorca F., Perez E.A., Thompson E.A., Symmans W.F., Richardson A.L., Brock J., Criscitiello C., Bailey H., Ignatiadis M., Floris G., Sparano J., Kos Z., Nielsen T., Rimm D.L., Allison K.H., Reis-Filho J.S., Loibl S., Sotiriou C., Viale G., Badve S., Adams S., Willard-Gallo K., Loi S. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015 Feb; 26 (2): 259–71. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
13. Szentkúti G., Dános K., Brauswetter D., Kiszner G., Krenács T., Csákó L., Répássy G., Tamás L. Correlations between prognosis and regional biomarker profiles in head and neck squamous cell carcinomas. *Pathol Oncol Res.* 2015 Jul; 21 (3): 643–50. doi: 10.1007/s12253-014-9869-4.
14. Satpute P.S., Hazarey V., Ahmed R., Yadav L. Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma: a review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14 (10): 5579–87.
15. Scanlon C.S., Van Tubergen E.A., Inglehart R.C., D'Silva N.J. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. *J Dent Res.* 2013 Feb; 92 (2): 114–21. doi: 10.1177/0022034512467352.
16. Smith A., Teknos T.N., Pan Q. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2013 Apr; 49 (4): 287–92. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.10.009.
17. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D.T., Donaldson M.C., Wittner B.S., Spencer J.A., Yu M., Pely A., Engstrom A., Zhu H., Brannigan B.W., Kapur R., Stott S.L., Shioda T., Ramaswamy S., Ting D.T., Lin C.P., Toner M., Haber D.A., Maheswaran S. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell.* 2014 Aug 28; 158 (5): 1110–22. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
18. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.* 1989 Aug; 8 (2): 98–101.

19. Duray A., Demoulin S., Hubert P., Delvenne P., Saussez S. Immune suppression in head and neck cancers: a review. *Clin Dev Immunol.* 2010; 701657. doi: 10.1155/2010/701657.

20. Czystowska M., Gooding W., Szczepanski M.J., Lopez-Abaitero A., Ferris R.L., Johnson J.T., Whiteside T.L. The immune signature of CD8(+) CCR7(+) T cells in the peripheral circulation associates with disease recurrence in patients with HNSCC. *Clin Cancer Res.* 2013 Feb 15; 19 (4): 889–99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2191.

21. Murphy K.M., Reiner S.L. The lineage decisions of helper T cells. *Nature Reviews Immunology.* 2002; 2: 933–944.

22. Sparano A., Lathers D.M., Achille N., Petruzzelli G.J., Young M.R. Modulation of Th1 and Th2 cytokine profiles and their association with advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Nov; 131 (5): 573–6.

23. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 15; 12 (4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.

24. Wieder T., Braumüller H., Kneilling M., Pichler B., Röcken M. T cell-mediated help against tumors. *Cell Cycle.* 2008 Oct; 7 (19): 2974–7.

Received 1.11.16

Accepted 16.01.17

#### ABOUT THE AUTHORS

**Bychkov Vyacheslav A.,** MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: va.bych@gmail.com. SPIN-code: 6174-4896.

**Bondar Lyudmila N.,** MD, physician-pathologist, Department of Pathological Anatomy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-code: 2620-1353.

**Choynzonov Evgeny L.,** MD, Professor, Academician of RAS, Director of Tomsk National Research Medical Cancer of the Russian Academy of Sciences, Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: center@tnimc.ru, nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 2240-8730.

**Perelmuter Vladimir M.,** MD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Professor of Department of Pathological Anatomy of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 6252-5319.