

**В.Ф. Чехун**  
**С.Д. Шербан**

*Институт экспериментальной  
патологии, онкологии  
и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, Киев, Украина*

**Ключевые слова:** опухоль,  
метастазирование,  
инвазия, интравасация,  
циркулирующие опухолевые  
клетки, экстравазация,  
метастатическая колонизация,  
метастатическая ниша.

Слово «метастаз» происходит от греч. *meta* — после, за, следующий и *stasis* — остановка. Метастазирование может быть инфекционным вследствие перенесения инфекционных патогенных агентов (бактерий, вирусов), например бациллы туберкулеза; паразитарным — при переносе паразитов; либо являться результатом перенесения клеток, как при злокачественной опухоли. Метастазирование в канцерогенезе — это процесс, при котором опухолевая клетка (ОК) покидает первичную опухоль, «путешествует» в отдаленное место по кровеносной или лимфатической системе и дает начало развитию вторичного опухолевого роста, вызывая дисфункцию органа (органов) и гибель организма. Образование метастазов (Мет) является крайне сложным, многоэтапным биологическим процессом, для которого значимы не только ОК, но и другие клеточные популяции макроорганизма. Способность к метастазированию характерна для всех злокачественных опухолей. Термин «metastasis» впервые ввел в научный оборот французский гинеколог J.C. Recamier в 1829 г. в трактате «Recherches sur le traitement du cancer» для описания роста вторичной опухоли в мозгу женщины с карциномой молочной железы (см. Wikipedia, Joseph Recamier).

Предложен ряд разрозненных, порой противоречивых гипотез и моделей для объяснения различных аспектов процесса метастазирования, но ни одна концепция не объясняет механизм развития Мет в полном объеме и не охватывает все наблюдения и экспериментальные результаты. Исследования последнего десятилетия идентифицировали длинный список молекулярных компонентов, участвующих в процессе метастазирования. Однако как регулируются и соотносятся в пространстве и времени его различные этапы, начиная от отрыва клетки от опухоли до адгезии в преметастатической нише, все еще неясно. Прогресс, достигнутый в последние годы в исследованиях по метастазированию, позволяет пересматривать и совершенствовать существующие представления, а также порождает новые идеи.

## QUO VADIS, METASTASIS?

*Обзор посвящен патогенезу метастатической прогрессии злокачественной опухоли, включая диссеминацию опухолевых клеток в анатомически отдаленные органы и ткани, их последующую адаптацию к чуждому микроокружению, а также кооперирование с неопухолевыми стромальными клетками. Проанализированы также современные представления о новом фундаментальном понятии в онкологии — метастатической нише. Новые взгляды на молекулярные процессы развития последней могут способствовать формированию новых терапевтических опций.*

Цель нашей работы — проанализировать современные данные и теоретические обобщения о биологии метастатической диссеминации, выделить ключевые клеточные и молекулярные механизмы метастазирования, которые определяют судьбу ОК в отдаленных тканях, и оценить, как эти данные могут быть включены в терапевтические алгоритмы.

### ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

**Отрыв ОК от опухоли и локальная инвазия в окружающий экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) и клеточные слои стромы.** Большинство опухолей зарождаются в эпителиальных тканях. Для того чтобы покинуть первичную опухоль и инвазировать прилегающие ткани, ОК должны ремоделировать прочные адгезивные взаимодействия клетка-клетка и клетка-матрикс [1]. Инвазию могут осуществлять либо отдельные клетки (чему способствуют макрофаги), либо кластеры клеток, которым содействуют фибробласты стромы [2, 3]. Хотя количество диссеминирующих ОК увеличивается с размером первичной опухоли, их отрыв может происходить и на ранних стадиях опухолевого роста [4, 5]. Инвазия зависит от механобиологических свойств (контрактильность, деформируемость) ОК, координации внутриклеточных молекулярных процессов, а также от ответа клетки на экстрацеллюлярные сигналы. Перечислим этапы инвазии ОК клеток: а) инициация инвазии; б) проникновение через базальную мембрану (клеточные протрузии); в) адгезия ОК к окружающим структурам [6]. Дальнейшее изучение и понимание инвазивного фенотипа будет способствовать более эффективной диагностике и терапевтической стратегии.

**Интравасация** — это пенетрация стенки кровеносного или лимфатического сосуда ОК и вход этих клеток в циркуляцию. Переход ОК через эндотелий называют трансэндотелиальной миграцией. Адгезия ОК к эндотелию осуществляется благодаря экспрессии когнатных лигандов и рецепторов

на опухолевой и эндотелиальной клетках, включая селектины, интегрины, кадгерин, CD44 и суперсемейство рецепторов иммуноглобулинов. Трансэндотелиальная миграция требует деградации ЭЦМ, включая интерстициальную базальную мембрану, протеиназы и другими ферментами экзосом, что облегчает интравазацию ОК [7]. Не отрицается возможность пассивного механизма выхода ОК из первичной опухоли и их диссеминации с последующим ростом в отдаленном месте. Кровеносные сосуды опухоли характеризуются большими отклонениями от нормы, обладая повышенной проницаемостью. Неоангиогенез опухоли и последующее увеличение плотности микрососудов наряду с наличием воспалительных очагов облегчает интравазацию и распространение ОК по кровотоку [8]. В противоположность пассивному механизму, направленной миграции и интравазации ОК может способствовать микроокружение опухоли путем изменения градиентов цитокинов [9].

Определенная роль в трансэндотелиальной миграции принадлежит АТФ (adenosine triphosphate). В частности показано, что в условиях гипоксии клетки рака молочной железы (РМЖ), прилегающие к капиллярам (или находящиеся внутри них), секретуют нуклеозиддифосфаткиназу, которая локально генерирует АТФ из АДФ (adenosine diphosphate). АТФ действует на эндотелиальный рецептор P2Y, стимулируя вазодилатацию, агрегацию тромбоцитов и миграцию эндотелиальных клеток. Все эти события способствуют входу ОК в кровотоки [10].

Трансэндотелиальная миграция (как интравазация, так и экстравазация) ОК включает также динамические изменения ее формы, следовательно, вовлекаются регуляторы цитоскелета и сократимости актомиозина. Взаимодействие между ОК и клетками сосудов активирует белок сигнального пути Notch, который способствует трансэндотелиальной миграции и индукции интравазации [11]. Пенетрацию, инвазию и трансэндотелиальную миграцию клеток РМЖ усиливает также TGF- $\beta$  [12, 13].

**Циркулирующие ОК (ЦОК).** ОК, которые выявляют в кровотоке, называют циркулирующими, а ОК в костном мозгу — диссеминированными ОК (ДОК) [14], хотя это разделение носит скорее всего семантическое отличие. ЦОК были выявлены при большинстве эпителиальных опухолей, в том числе при РМЖ, раке предстательной железы, легкого и толстой кишки. ЦОК регистрируют чрезвычайно редко, при циркуляции большая часть клеток гибнет. Например, только у 1,43% пациенток с РМЖ выявили > 500 ЦОК в 7,5 мл крови. В кровотоки входят  $3-4 \cdot 10^6$  клеток/г опухоли [15]. По другим данным, в крови больного с опухолью обнаруживают 1 ЦОК на миллиард нормальных клеток крови [16]. Эти клетки имеют диаметр в 3–4 раза больше просвета капилляров отдаленных органов, поэтому они застревают там. Некоторые ЦОК циркулируют как микрокластеры. В экспериментах на животных толь-

ко  $\leq 0,01\%$  ОК, которые оставляют первичную опухоль, могут развиваться в Мет [7].

Хотя точная структура и биохимический состав этих клеток не известен, часть из них является жизнеспособными метастатическими предшественниками, способными инициировать метастазирование. Многие исследования в последние десятилетия показали, что ЦОК могут быть использованы в качестве маркера для прогнозирования прогрессии заболевания и выживаемости при метастазировании и, возможно, даже при ранней стадии рака. Большое количество ЦОК коррелирует с агрессивностью заболевания, увеличением количества Мет и сокращением времени до рецидива [17–20]. Детальное исследование лимфоузлов и костного мозга пациентов с опухолью пищевода выявило, что клетки первичных опухолей, ЦОК и ДОК отличаются по большинству генетических aberrаций, что указывает на значительную гетерогенность ДОК [21] и ЦОК [22]. Систематическая диссеминация ОК может происходить уже на относительно ранних этапах прогрессирования первичных опухолей, включая РМЖ и рак предстательной железы. В эпидемиологической работе по РМЖ определяли ДОК за 5–7 лет до установления диагноза первичной опухоли [23]. Поздний рецидив опухоли в форме Мет после первичного диагноза и лечения следует объяснять активацией «спящих» ОК, которые оставались в состоянии пролиферативного покоя в течение многих лет [24, 25].

Существует явное несоответствие в экспрессии генов между первичными опухолями и ЦОК, отмечена также гетерогенность внутри самой популяции ЦОК [25, 26]. Выяснение взаимосвязи ЦОК с опухолевыми стволовыми клетками обещает пролить свет на новые направления исследований метастазирования, а весь массив молекулярных методов нуждается в существенной оптимизации для более высокой чувствительности, надежности и воспроизводимости выделения ЦОК для клинического использования. Время покажет, насколько хорошо эти перспективные подходы будут интегрироваться в практику [27, 28].

**Экстравазация** — это прохождение ОК через сосудистую стенку в паренхиму органа-мишени. Интравазация и экстравазация являются противоположными процессами, так как последняя осуществляется при подходе ОК к эндотелию с внутренней стороны. Экстравазация начинается с задержки ОК в анатомически отдаленном органе и остановки в нишах капилляров. Процесс экстравазации можно разделить на три последовательных этапа. На первом этапе ЦОК пристают к эндотелиальным клеткам, на втором — плотно прикрепляются к ним. После прикрепления активно переселяются через эндотелиальный барьер. Взаимодействие ЦОК и эндотелиоцитов обеспечивают молекулы адгезии PECAM-1, экспрессируемые как мигрирующими нейтрофилами, так и эндотелиальными

ми клетками. При метастазировании рака предстательной железы в кости транзит ОК через эндотелий костного мозга проходит последовательную зависимость от лигандов E-селектина (эндотелиально-лейкоцитарная молекула адгезии),  $\beta 1$ - и  $\alpha V\beta 3$ -интегринов, Rac/Rap1 GTPазы, а также  $\alpha 1,3$  фукозилтрансферазы, помогающих ОК предстательной железы войти в кость [29]. Важную роль в трафике ОК РМЖ и рака предстательной железы в костную ткань играют также ее производные хемокины — остеоопонтин и остеоонектин и производное стромы — фактор 1 (SDF-1 — stromal cell-derived factor 1 : CXCL12). CXCL12 экспрессируется стромальными клетками опухоли в органы-мишени (кость, мозг, печень, легкие, лимфоузлы), но не проявляется в других органах [30].

Хорошо документировано, что в процессе экстравазации эндотелий сосудов динамично регулируется сигнальными рецепторами VEGF (vascular endothelial growth factor) [31]. Другой важной молекулой, которая способствует экстравазации, является экстрацеллюлярный белок TGF $\beta$ 1 — структурный гомолог периостина, который вовлечен в миграцию клеток.

В кровотоке ЦОК сталкиваются с другими циркулирующими клетками, которые могут модулировать их резистентность к разнообразным повреждающим воздействиям и эффективность экстравазации. В частности, тромбоциты, которые окружают ЦОК, защищают их от лизиса иммунными клетками, а также промотируют адгезию к эндотелиальным клеткам. Успешной экстравазации могут способствовать также лейкоциты и макрофаги. Фармакологическое или генетическое подавление тромбоцитов в ряде экспериментальных моделей *in vivo* снижает образование Мет, а введение тромбоцитов может усиливать их образование [32]. Интересно, что ОК способны индуцировать тромбоцитарную агрегацию, которая защищает их клеточную поверхность при иммунологическом узнавании и облегчает образование тромба в микрососудах [34, 35].

Прохождение ОК через гематоэнцефалический барьер — это тоже пример экстравазации. Однако как ОК проникают через гематоэнцефалический барьер и приобретают доступ к паренхиме мозга, не определено и совершенно не ясно. Мет в мозгу в большинстве своем возникают из клеток опухолей легкого, молочной железы и кожи (меланома), но могут встречаться с ограниченной частотой у пациентов с различными типами опухолей. При Мет в мозгу наблюдается активация микроглиальных (специализированная популяция макрофагов) и астроглиальных клеток [33]. И хотя показано, что многие хемокины, рецепторы и внутриклеточные сигнальные молекулы способствуют процессу трансмембранной миграции линий ОК *in vitro*, все еще мало известно, как эти молекулы помогают экстравазации ОК *in vivo*.

**Иммунное ускользание ОК от защитных факторов организма**, вероятно, имеет место на всех этапах процесса. Клетки иммунной системы, попав в микроокружение опухоли, могут способствовать злокачественной прогрессии ОК. Это ведет к установлению комплексной сети взаимосвязей, содействующих промоции и поддержанию иммуносупрессивного окружения, которое стимулирует иммунное ускользание и, как следствие, усиливает рост опухоли. В настоящее время механизмы иммунного ускользания опухоли можно разделить на два основных типа. Один — механизм избегания — формируется собственно в ОК и обусловлен дефектами экспрессии антигенов основного комплекса гистосовместимости класса I (MHC1), что, в свою очередь, нарушает презентацию и распознавание MHC1-рестриктированных опухолеассоциированных антигенов. Дефекты экспрессии MHC1 в ОК могут быть результатом активации клеточных онкогенов (например *Her2/Neu*) или следствием действия вирусных (ДНК-содержащих вирусов) онкобелков. Реализация описанного механизма позволяет ОК скрыться от выявления и лизиса цитотоксическими Т-лимфоцитами [36]. Второй тип иммунного ускользания связан со способностью прогрессирующей опухоли интерферировать с иммунной системой хозяина. Опухоль индуцирует и/или привлекает в свое микроокружение иммуносупрессивные клетки (такие как опухолеассоциированные макрофаги — TAM и миелоидзависимые супрессорные клетки — MDSCs), которые в норме блокируют развитие гиперергического воспаления или аутоиммунных реакций, а при опухолевом росте снижают активность противоопухолевых эффекторов. Активация иммунной системы может быть затруднена из-за отсутствия соответствующей стимуляции (в том числе в связи с функциональными нарушениями антиген-презентирующих клеток), из-за повышения продукции иммуносупрессивных цитокинов (IL-10, IL-17, IL-35, TGF $\beta$ , простагландин E), а также экспансии супрессорных иммунорегуляторных клеток (в частности CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T-reg). Судьба опухоли зависит от соотношения эффектов активации иммунной системы и иммунного торможения на всех этапах ее развития. В этой связи следует напомнить, что диссеминация ОК является ранним и частым событием для многих типов опухолей, но лишь очень небольшая часть ОК достигает анатомически отдаленных мест организма и колонизирует их.

**Выживание ОК на начальном этапе в новом микроокружении** в значительной мере определяется адгезивным взаимодействием с клеточными элементами последнего и белками ЭЦМ (в частности фибронектином [35]), а также локальной активностью эффекторов естественной противоопухолевой резистентности (макрофагов, естественных киллеров).

**Метастатическая колонизация и ниша.** Формирование представлений о предметастатической нише — новый этап в онкологии. Нишу описыва-

ют как специализированное микроокружение, которое поддерживает постоянство стволовой клетки и активно регулирует ее функции и пролиферацию. Даже если диссеминированные ОК выживут в условиях воздействия на них гидродинамического стресса в кровотоке и микроокружения ткани, они все равно могут не образовывать макроскопических Мет. Выживание ОК в неопуховом микроокружении, образование ими микрометастаз и реинициация их пролиферативных программ, которая обуславливает макроскопический, клинически определяемый неопластический рост, — этап, который называют метастатической колонизацией [37]. Интересны с фундаментальной и перспективны с клинической точки зрения данные о том, что ОК способны осуществлять своеобразную подготовку отдаленных тканей к их колонизации созданием так называемой предметастатической ниши. Каждый этап метастатической прогрессии включает коэволюцию опухоли и микроокружения. Подавляющее большинство диссеминированных ОК погибает в течение недель или месяцев, тогда как оставшиеся сохраняют жизнеспособность при отсутствии увеличения или уменьшения общего числа клеток, формируя так называемые дремлющие Мет [38].

Четкое определение предметастатической, микрометастатической и макрометастатической ниши пока отсутствует. Концепция предметастатической ниши была предложена в 2009 г. D.L. Lyden и коллегами [39]. Согласно их представлениям, ремоделирование микроокружения органа может быть индуцировано первичной опухолью до колонизации органа ЦОК и способствует формированию метастатической ниши. Под термином «предметастатическая ниша» подразумевают специфическое изменение микроокружения в отдаленном органе или ткани, обеспечивающее успешную колонизацию, а также выживаемость и/или пролиферацию ОК [40]. Прочное прикрепление клеток к внеклеточному матриксу осуществляется в небольших дискретных участках клеточной поверхности, которые называют фокальными контактами. Адгезия клетки к матриксу обеспечивается гликопротеидами (коллаген, ламинин, фибронектин, протеогликаны и др). Наиболее известными молекулами клеточной адгезии являются интегрины — трансмембранные белки, субъединицы которых в разных сочетаниях формируют более 20 рецепторов к различным белкам внеклеточного матрикса.

Микрометастазы могут персистировать одним из двух способов. ДОК могут оставаться в покое со значительно сниженной пролиферацией. Относительно клеток карциномы молочной железы, колонизировавших легкие, такой феномен приписывают неспособности активировать метаболические пути  $\beta 1$ -интегрина (фокальной киназы адгезии) и онкогена Src [41, 42]. Второй способ персистенции связан со способностью избегать покоя и начинать активную пролиферацию. В частности, пролифера-

ция ДОК может зависеть от активизации циркулирующих клеток костного мозга и их последующей вербовки к месту метастазирования. Эти процессы могут быть стимулированы молекулами, продуцируемыми клетками карциномы (например экстрацеллюлярным структурным белком остеопонтином или хемокином SDF-1), которые связываются с рецепторами CXCR4 и CXCR7 и стимулируют пролиферацию клеток, а также способствуют их выживанию [43, 44].

Анализ молекулярных механизмов, вовлеченных в образование предметастатической ниши, выявил, что существуют и другие секретируемые факторы, которые являются ключевыми игроками в мобилизации клеток костного мозга во время метастазирования. ОК выделяют в окружающую среду гетерогенную смесь органеллоподобных структур (микровезикулы или экзосомы размером 40–100 нм). Последние являются медиаторами межклеточных коммуникаций благодаря переносу биоактивного молекулярного содержимого (включающего факторы роста и их рецепторы, протеазы, молекулы адгезии, молекулы сигнального действия, а также ДНК, мРНК и микроРНК последовательности) клеткам-реципиентам. Экзосомы, выпущенные из одного типа клеток, могут взаимодействовать и влиять на поведение других типов клеток вследствие переноса функциональной мРНК и микроРНК [45]. Все они принимают участие в инвазии, ангиогенезе и метастазировании опухоли, образовании предметастатической ниши, а также в реорганизации ЭЦМ [46–50]. ДОК локализуются преимущественно в этих предметастатических нишах [51, 52]. Микроокружение опухоли состоит из поддерживающих (не злокачественных) стромальных клеток, растворимых факторов, васкулярной сети, питательных и метаболических компонентов и структурной архитектуры ЭЦМ [53]. Необходимо также указать на перmissive иммунологическое или воспалительное микроокружение опухоли [54]. В. Psaila и D.L. Lyden [39] предложили модель метастатической ниши, при которой микроокружение (предметастатическая ниша) должно развиваться для того, чтобы ОК могли внедряться и пролиферировать во вторичных местах от микро- до макрометастаз. Эти ниши образуются в результате секретируемых опухолью факторов и могут быть как вновь индуцированными, так и адаптированными предсуществующими физиологическими нишами, такими как ниши стволовой клетки в гематопозитических органах. Эта модель описывает переход от предметастаза к микро- и макрометастазу. Она также предполагает, что судьба ОК в значительной мере зависит от образования восприимчивого микроокружения, которое позволяет ДОК порождать вторичный рост опухоли. Взаимоотношения между клетками метастатического окружения являются динамическими и в высокой степени пластичными. Клетки костномозгового происхождения локализуются в пред-

метастатической нише благодаря сигналам хемокинов и интегринов и формируют кластеры, которые предшествуют даже одной метастатической ОК на большом расстоянии от первичной опухоли. Образование структур метастатической ниши может предположительно реактивировать рост ОК, спящих длительный срок после диссеминации, путем динамических изменений в микроокружении [55]. Всеобъемлющей функцией метастатической ниши является определение судьбы ОК, а именно, выживут ли они, станут спящими или будут прогрессивно расти, образуя мет. Ниши притягивают ЦОК и стимулируют экстравазацию; они формируют воспалительную среду, подают сигналы выживания спящим ОК. Метастатическая ниша может содействовать установлению вторичных очагов опухолевого роста, наделяя спящие ОК свойствами стволовых клеток. Компоненты метастатической ниши ассоциируются также с эпителиально-мезенхимальным переходом; структуры ниши могут способствовать выживанию спящих ОК, но могут также поддерживать их в спящем состоянии [56]. Факторы, продуцируемые и секретируемые первичными опухолями, приводят к развитию благоприятных условий для формирования мет в предметастатической среде в отдаленных органах и тканях. Например, цитокины VEGF-A и PlGF (placental growth factor) мобилизуют VEGFR1<sup>+</sup> клетки костного мозга, которые впоследствии локализуются в будущих местах образования мет еще до поступления туда ОК [52]. Активированные фибробласты способствуют повышению содержания фибронектина в этих участках, что стимулирует их колонизацию клетками костномозгового происхождения, экспрессирующими рецептор васкулярного фактора роста эндотелия (VEGFR1) и мембранный белок  $\alpha 4\beta 1$  интегрин [39, 52, 57].

Ремоделирование ЭЦМ также играет важную роль в формировании предметастатической ниши. Опухоли выделяют лизилоксидазу (LOX), которая потом аккумулируется в предметастатических нишах и перестраивает ЭЦМ таким образом, что усиливается его взаимодействие с миелоидными клетками [51]. В предметастатических нишах экспрессируется экстрацеллюлярная металлопротеиназа MMP9 VEGFR1<sup>+</sup> и CD11b<sup>+</sup> клетками, что также дополнительно способствует формированию ниши [52, 58].

Из-за отсутствия соответствующего кровоснабжения клетки опухоли могут также существовать в виде микрометастазов, в которых пролиферация клеток уравновешивается апоптозом [59]. Мало данных о том, как регулируется такая «спячка», хотя показано, что ремоделирование ЭЦМ [60], потеря экспрессии определенных супрессорных генов [61] и изменения в контингенте иммунных клеток микроокружения активируются при переходе от состояния спячки к метастатическому росту [62].

Периостин (POSTN) — компонент ЭЦМ, экспрессируется фибробластами в нормальной ткани и в строме первичной опухоли. Инфильтрированные ОК индуцируют экспрессию POSTN клетками стромы во вторичных органах-мишенях (легкие) и инициируют колонизацию. POSTN необходим также для поддержания опухолевых стволовых клеток, блокирование его функции предотвращает развитие мет. POSTN вовлекает Wnt лиганды и таким образом усиливает сигнальную систему в опухолевых стволовых клетках. Такое взаимодействие ОК и стромальных клеток является важным этапом в метастатической колонизации [63]. Еще одним механизмом может быть повышение уровня гликопротеидного остеопонтина, ускоряющего рост отдаленной опухоли и активирующего рост дормантных ОК путем мобилизации клеток костного мозга [43].

Так, образование структуры метастатической ниши вскоре после диссеминации путем динамических изменений в микроокружении вполне может реактивировать рост спящих ОК. Переход от предметастатического состояния к микро- и макростатическому происходит в ответ на секретируемые первичной опухолью ростовые факторы (PlGF) [52, 64], провоспалительные хемокины, сывороточный амилоид A3 (SAA3) [65], что ведет к образованию кластеров гематопоэтических клеток — предшественников костного мозга.

Клетки РМЖ, которые инфильтрируют легкие, поддерживают способность инициировать мет, экспрессируя тенасцин С (TNC). Экспрессия TNC, белка ЭЦМ ниши стволовых клеток, ассоциируется с агрессивностью легочных мет. TNC способствует выживанию и росту легочных микрометастазов и как компонент ЭЦМ играет важную роль в метастатической нише [66]. Физиологические изменения рН специфически регулируют определенные интра- и экстрацеллюлярные белки. Дисрегуляция рН, характерная для опухолевого роста, отвечает за посттрансляционную модификацию ряда белков, повышающую инвазию и метастазирование. В частности, снижение рН способствует деградации ЭЦМ [67].

Реиницирование пролиферативных программ ОК в метастатическом месте, образование микро- и макростатических колоний (колонизация с различными периодами латентности и эффективности в зависимости от типа или субтипа опухоли) приводят к развитию мет от мет. С. L. Chaffer и R. A. Weinberg предлагают этот сложный каскад метастазирования упростить до 2 основных фаз: а) физическая транслокация ОК от первичной опухоли к микроокружению отдаленной ткани; б) колонизация [55]. Авторы считают, что физическая диссеминация находится в поле зрения, в то время как вторая фаза — колонизация — включает комплекс взаимодействий, для четкого представления о которых потребуются еще многие исследования. С терапевтической точки зрения понимание механизмов физической транслокации важно для предотвращения

Мет у пациентов, у которых диагностировали ранние формы рака. Понимание же механизмов, ведущих к успешной колонизации, может быть эффективным при терапии пациентов с уже установленными Мет.

Таким образом, метастатический потенциал и колонизация остаются основными вопросами метастазирования. Концепция метастатической ниши все еще дискутируется, что отражает ограниченное число работ в этом разделе онкологии. Функциональная диверсификация многочисленных факторов, их динамическая природа и эластичность позволяют им быть активными участниками при колонизации и образовании ниши. Как форма и функции ниши меняются по мере ее созревания? Что определяет место образования предметастатической ниши и каковы минимальные требования для нее? Контролирует ли предметастатическая ниша пролиферативную активность клеток? Является ли ниша обратимой? Для понимания динамики развития предметастатической ниши важно расчленить ее состав и идентифицировать источники отдельных компонентов. Она может оказаться важной мишенью при лечении и ингибировании прогрессии Мет. Мы должны понять, как все эти компоненты и их организация поддерживаются и регулируются в норме и как дерегулируются на этапе метастазирования [68, 69]. Ответы на эти вопросы не только прояснят наше понимание процесса метастазирования, но также будут способствовать формированию новой стратегии эффективного лечения и профилактики Мет при опухолевой болезни.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011; **147** (2): 275–92.
2. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion and metastasis. *Cell* 2006; **124** (2): 263–6.
3. Friedl P, Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell* 2011; **147** (5): 992–1009.
4. Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009; **9** (4): 274–84.
5. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009; **9** (4): 302–12.
6. Carey SP, D'Alfonso TM, Shin SJ, *et al.* Mechanobiology of tumor invasion: engineering meets oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; **83** (2): 170–83.
7. Sleeman JP, Nazarenko I, Thiele W. Do all roads lead to Rome? Routes to metastasis development. *Int J Cancer* 2011; **128** (11): 2511–26.
8. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discovery* 2011; **10** (6): 417–27.
9. van Zijl F, Krupitza G, Mikulits W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. *Mutation Res* 2011; **728** (1–2): 23–34.
10. Buxton IL, Yokdang N, Matz RM. Purinergic mechanisms in breast cancer support intravasation and angiogenesis. *Cancer Letters* 2010; **291** (2): 131–41.
11. Sonoshita M, Aoki M, Fuwa H, *et al.* Suppression of colon cancer metastasis by Aes through inhibition of Notch signaling. *Cancer Cell* 2011; **19** (1): 125–37.
12. Reymond N, Borda d'Agua B, Ridley AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer* 2013; **13** (12): 858–70.
13. Calvo F, Sahai E. Cell communication networks in cancer invasion. *Curr Opin Cell Biol* 2011; **23** (5): 621–9.
14. Pantel K, Brakenhoff RH, Brandt B. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells. *Nat Rev Cancer* 2008; **8** (5): 329–40.
15. Bacelli I, Schneeweiss A, Riethdorf S, *et al.* Identification of a population of blood circulating tumor cells from breast cancer patients that initiates metastasis in a xenograft assay. *Nat Biotechnol* 2013; **33** (6): 539–44.
16. Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, *et al.* Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature* 2007; **450** (7173): 1235–39.
17. Plaks V, Koopman CD, Werb Z. Circulating tumor cells. *Science* 2013; **341** (6151): 1186–88.
18. Stoecklein NH, Hosch SB, Bezler M, *et al.* Direct genetic analysis of single disseminated cancer cells for prediction of outcome and therapy selection in esophageal cancer. *Cancer Cell* 2008; **13** (5): 441–53.
19. Yu M, Stott S, Toner M, *et al.* Circulating tumor cells: approaches to isolation and characterization. *J Cell Biol* 2011; **192** (3): 373–82.
20. Balic M, Williams A, Lin H, *et al.* Circulating tumor cells: from bench to bedside. *Annu Rev Med* 2013; **64**: 31–44.
21. Pantel K, Alix-Panabieres C, Riethdorf S. Cancer micrometastasis. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; **6** (6): 339–51.
22. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastasis. *Nature Rev Cancer* 2009; **9** (4): 302–12.
23. Engel J, Eckel R, Schmidt M, *et al.* The process of metastasis for breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; **39** (12): 1794–806.
24. Barkan D, El Touny LH, Michalowski AM, *et al.* Metastatic growth from dormant cells induced by a col-1-enriched fibrotic environment. *Cancer Res* 2010; **70** (14): 5706–16.
25. Alix-Panabieres C, Schwarzenbach H, Pantel K. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annu Rev Med* 2012; **63**: 199–215.
26. Hayashi N, Nakamura S, Tokuda Y, *et al.* Prognostic value of HER2-positive circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2012; **17**: 96–104.
27. O'Flaherty JD, Gray S, Richard D, *et al.* Circulating tumour cells, their role in metastasis and their clinical utility in lung cancer. *Lung Cancer* 2012; **76** (1): 19–25.
28. Caixeiro NJ, Kienzle N, Lim SH, *et al.* Circulating tumour cells — a bona fide cause of metastatic cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014; **33** (2). DOI 10.1007/s10555-014-9502-8.
29. Reymond N, Borda d'Agua B, Ridley AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nature Rev Cancer* 2013; **13** (12): 858–70.
30. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited — the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer* 2011; **128** (11): 2527–35.
31. Cao Z, Shang B, Zhang G, *et al.* Tumor cell-mediated neovascularization and lymphangiogenesis contrive tumor progression and cancer metastasis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2013; **1836** (2): 273–86.
32. Camerer E, Qazi AA, Duong DN, *et al.* Platelets, protease-activated receptors and fibrinogen in hematogenous metastasis. *Blood* 2004; **104** (2): 397–401.
33. Steeg PS, Camphausen KA, Smith QR. Brain metastasis as preventive and therapeutic targets. *Nature Rev Cancer* 2011; **11** (5): 352–63.
34. Spano D, Heck C De Antonellis P, *et al.* Molecular networks that regulate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol* 2012; **22** (3): 234–49.

35. Spano D, Zollo M. Tumor microenvironment: a main actor in the metastasis process. *Clin Exp Metastasis* 2012; **29** (4): 381–95.
36. Poschke I, Mougiakakos D, Kiessling R. Camouflage and sabotage: tumor escape from the immune system. *Cancer Immunol Immunother* 2011; **60** (8): 1161–71.
37. Valastyan S, Weinberg RA. Metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011; **147** (2): 275–92.
38. Descot A, Oskarsson T. The molecular composition of the metastatic niche. *Exp Cell Res* 2013; **3319** (11): 1679–86.
39. Psaila B, Lyden DL. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nature Rev Cancer* 2009; **9** (4): 285–93.
40. Zoccoli A, Iuliani M, Pantano F, et al. Premetastatic niche: ready for new therapeutic interventions? *Expert Opin Ther Targets* 2012; **16** (Suppl 2): S119–29.
41. Shibue T, Weinberg RA. Integrin beta1-focal adhesion kinase signaling directs the proliferation of metastatic cancer cells disseminated in the lungs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; **106** (25): 10290–5.
42. Barkan D, El Toumy LH, Michalowski AM, et al. Metastatic growth from dormant cells induced by col-I-enriched fibrotic environment. *Cancer Res* 2010; **70** (14): 5706–16.
43. McAllister SS, Gifford AM, Greiner AL, et al. Systemic endocrine instigation of indolent tumor growth requires osteopontin. *Cell* 2008; **133** (6): 994–1005.
44. Hiratsuka S, Duda DG, Huang Y, et al. C-X-C receptor type 4 promotes metastasis by activating p38 mitogen-activated protein kinase in myeloid differentiation antigen (Gr-1)-positive cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; **108** (1): 302–7.
45. Ludwig A-K, Giebel B. Exosomes: small vesicles participating in intercellular communication. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; **44** (1): 11–5.
46. Jung T, Castellana D, Klingbell P, et al. CD44v6 dependence of premetastatic niche preparation by exosomes. *Neoplasia* 2009; **11** (10): 1093–105.
47. Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Semin Cancer Biol* 2011; **21** (2): 139–46.
48. Lee TH, D'Asti E, Magnus N, et al. Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer — the emerging science of cellular «debris». *Semin Immunopathol* 2011; **33** (5): 455–67.
49. Luga V, Zhang L, Vitoria-Petit AM, et al. Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration. *Cell* 2012; **151** (7): 1542–56.
50. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 2013; **200** (4): 373–83.
51. Erler JT, Bennewith KI, Cox TR, et al. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell* 2009; **15** (1): 35–44.
52. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; **438** (7069): 820–7.
53. Weigelt B, Bissell MJ. Unraveling the microenvironment influences on the normal mammary gland and breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2008; **18** (5): 311–21.
54. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; **454** (7203): 436–44.
55. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science* 2011; **331** (6024): 1559–64.
56. Sleeman JP. The metastatic niche and stromal progression. *Cancer Metastasis Rev* 2012; **31** (3–4): 429–40.
57. Wels J, Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Migratory neighbors and distant invaders: tumor-associated niche cells. *Genes Dev* 2008; **22** (5): 559–74.
58. Rucci N, Sanita P, Angelucci A. Roles of metalloproteases in metastatic niche. *Curr Mol Med* 2011; **11** (8): 609–22.
59. Wilkman H, Vessela R, Pantel K. Cancer micrometastasis and tumour dormancy. *Apmis* 2008; **116**: 754–70.
60. Barkan D, Green JE, Chambers AF. Extracellular matrix: a gatekeeper in the transition from dormancy to metastatic growth. *Eur J Cancer* 2010; **46** (7): 1181–8.
61. Horak CE, Lee JH, Marshall JC, et al. The role of metastasis suppressor genes in metastatic dormancy. *Apmis* 2008; **116**: 586–601.
62. Eyles J, Puaux AL, Wang X, et al. Tumor cells disseminate early, but immunosurveillance limits metastatic outgrowth, in a mouse model of melanoma. *J Clin Invest* 2010; **120** (6): 2030–9.
63. Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, et al. Interaction between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature* 2012; **481** (7379): 85–9.
64. Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nature Cell Biol* 2006; **8** (12): 1369–75.
65. Lukanidin E, Sleeman JP. Building the niche: The role of the S100 proteins in metastatic growth. *Semin Cancer Biol* 2012; **22** (3): 216–25.
66. Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH-F, et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. *Nature Med* 2011; **17** (7): 867–74.
67. Webb BA, Chimenti M, Jacobson MP, Barber DL. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2011; **11** (9): 671–7.
68. Sceneay J, Smith MJ, Moller A. The pre-metastatic niche: finding common ground. *Cancer Metastasis Rev* 2013; **32** (3–4): 449–64.
69. Gilkes DM, Semenza GL, Wirtz D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2014; **14** (6): 430–439.

## QUO VADIS, METASTASIS?

V.F. Chekhun, S.D. Sherban

**Summary.** *The review is devoted to the pathogenesis of metastatic progression of malignant tumors, including the dissemination of tumor cells in anatomically distant organs and tissues, their subsequent adaptation to another microenvironment and cooperation with benign stromal cells. A modern picture of the new concept of oncology — metastatic niche is analyzed. New understanding of molecular processes of the development of the latter can provide a new therapeutic option.*

**Key Words:** tumor, metastasis, invasion, intravasation, circulating tumor cells, extravasation, metastatic colonization, metastatic niche.

### Адрес для переписки:

Чехун В.Ф.  
03022, Киев, ул. Васильковская, 45  
Институт экспериментальной  
патологии, онкологии и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Получено: 4.04.2014