

Прогностическая значимость исследований CD44 и CK19 при плоскоклеточном раке головы и шеи

Хань Юяо[✉], С. И. Самойлова, И. В. Решетов, Сьюй Щицзюнь, Д. Н. Давидюк, Ян Синь, П. Т. Нводо, Н. С. Сукорцева, Т. А. Демура

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

✉ 2879320079@qq.com

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Анализ и обобщение современных научных сведений о роли экспрессии CD44 и CK19 в патогенезе плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), их диагностической и прогностической значимости, а также возможностей клинического применения и перспективах.

Материалы и методы. Обзор основан на анализе публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Embase, используя ключевые слова: «head and neck squamous cell carcinoma», «CD44», «CK19», «biomarker», «prognosis». Критерии включения: оригинальные исследования и метаанализы; исключались дублирующиеся и нерелевантные публикации. Сравнивались методы выявления CD44 и CK19, а также клинические и демографические характеристики изученных когорт в различных работах.

Результаты. Повышенная или аномальная экспрессия CD44 связана с большей агрессивностью, риском рецидива и метастазирования ПРГШ, а отдельные изоформы (CD44v4, CD44v6) могут указывать на резистентность и неблагоприятное течение. На экспрессию CD44 влияет ряд факторов (локализация, возраст, пол). Высокие уровни CK19 ассоциированы с низкой дифференцировкой, высокой злокачественностью и рисками рецидива; этот маркер часто выявляется при ВПЧ-ассоциированных опухолях. Иммуногистохимические и молекулярные тесты определения CK19 характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью. Современные исследования подтверждают тот факт, что совместная оценка CD44 и CK19 повышает точность стратификации риска и клинического мониторинга ПРГШ.

Заключение. CD44 и CK19 – перспективные биомаркеры для персонализированного подхода к диагностике и ведению пациентов с ПРГШ. Их комбинация улучшает раннюю стратификацию риска прогрессирования и рецидива, а также выбор оптимальных лечебных методов. Необходимы дальнейшие масштабные исследования и унификация методик для внедрения этих маркеров в клиническую практику с целью повышения выживаемости пациентов и улучшения их качества жизни.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, прогностические маркеры, CD44, CK19, биомаркеры, раковые стволовые клетки

Для цитирования: Хань Юяо, Самойлова С. И., Решетов И. В., Сьюй Щицзюнь, Давидюк Д. Н., Ян Синь, П. Т. Нводо, Сукорцева Н. С., Демура Т. А. Прогностическая значимость исследований CD44 и CK19 при плоскоклеточном раке головы и шеи. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1): 95-110. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-7> EDN: SIEIJA

Для корреспонденции: Хань Юяо – аспирант кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 119991, Российская Федерация, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
E-mail: 2879320079@qq.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 08.10.2025; одобрена после рецензирования 05.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Хань Юяо, Самойлова С. И., Решетов И. В., Сьюй Щицзюнь, Давидюк Д. Н., Ян Синь, П. Т. Нводо, Сукорцева Н. С., Демура Т. А., 2026

Prognostic significance of CD44 and CK19 expression in head and neck squamous cell carcinoma

Han Yuyao[✉], S. I. Samoylova, I. V. Reshetov, Xu Shijun, D. N. Davidyuk, Yang Xinyi, P. T. Nwodo, N. S. Sukortseva, T. A. Demura

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ 2879320079@qq.com

ABSTRACT

Purpose of the study. To analyze and synthesize current scientific evidence on the role of CD44 and CK19 expression in the pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), their diagnostic and prognostic significance, as well as their potential clinical applications and future perspectives.

Materials and methods. The review was based on an analysis of publications from PubMed, Scopus, Web of Science, and Embase using the following keywords: "head and neck squamous cell carcinoma", "CD44", "CK19", "biomarker", and "prognosis". The inclusion criteria comprised original studies and meta-analyses; duplicate and irrelevant publications were excluded. Methods for detecting CD44 and CK19, as well as the clinical and demographic characteristics of the studied cohorts, were compared across the included studies.

Results. Increased or aberrant CD44 expression was associated with greater tumor aggressiveness, a higher risk of recurrence and metastasis in HNSCC, while specific isoforms (CD44v4, CD44v6) may indicate therapeutic resistance and an unfavorable disease course. CD44 expression was influenced by several factors, including tumor site, age, and sex. Elevated CK19 levels were associated with poor differentiation, higher malignancy, and an increased risk of recurrence; this marker was frequently detected in HPV-associated tumors. Immunohistochemical and molecular assays for CK19 demonstrated high sensitivity and specificity. Recent studies confirm that the combined assessment of CD44 and CK19 improves the accuracy of risk stratification and clinical monitoring in HNSCC.

Conclusion. CD44 and CK19 are promising biomarkers for a personalized approach to the diagnosis and management of patients with HNSCC. Their combined use improves early risk stratification for disease progression and recurrence, as well as the selection of optimal treatment strategies. Further large-scale studies and methodological standardization are required to implement these biomarkers in clinical practice to improve patient survival and quality of life.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, prognostic markers, CD44, CK19, biomarkers, cancer stem cells

For citation: Yuyao Han, Samoylova S. I., Reshetov I. V., Shijun Xu, Davidyuk D. N., Xinyi Yang, Nwodo P. T., Sukortseva N. S., Demura T. A. Prognostic significance of CD44 and CK19 expression in head and neck squamous cell carcinoma. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 95-110. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-7> EDN: SIEIJA

For correspondence: Yuyao Han – PhD student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
E-mail: 2879320079@qq.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 08.10.2025; approved after reviewing 05.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) включает в себя опухоли различных локализаций: полости рта, носа, рото- и носоглотки, гортани [1]. По данным отчета GLOBOCAN 2022 г., ПРГШ является шестым по распространенности видом злокачественных новообразований (ЗНО) в мире. За последние несколько лет заболеваемость ПРГШ увеличилась в ряде стран, также этот вид рака остается одной из основных причин смерти в некоторых регионах [2]. ПРГШ составляет около 90 % всех случаев карцином головы и шеи [3], при этом имеет значительные различия в течении заболевания и его исходе в зависимости от локализации опухоли, гистологического подтипа и молекулярных характеристик [4]. Одним из ключевых проявлений гетерогенности являются различия на молекулярно-генетическом уровне. В настоящее время на основе крупномасштабного анализа транскриптома выделяют несколько молекулярных подтипов генной экспрессии, включая классический, неклассический, базальный и мезенхимальный подтипы [5]. Эти подтипы различаются по профилю генной экспрессии, спектру мутаций и клиническому поведению опухоли [6]. Также важную роль в стратификации пациентов и выборе тактики лечения играют отдельные молекулярные маркеры. К клинически значимым молекулярным маркерам плоскоклеточного рака головы и шеи относятся:

– экспрессия p16, которая является важным прогностическим фактором, особенно при опухолях ротоглотки; p16-позитивный статус рассматривается как суррогатный маркер ВПЧ-ассоциированного рака и, как правило, ассоциируется с более высокой общей и безрецидивной выживаемостью, а также с повышенной чувствительностью к лучевой терапии и химиолучевому лечению [7];

– рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) при ПРГШ имеет значение как важный маркер, определяющий пролиферацию и выживание опухолевых клеток, а также является основной терапевтической мишенью для анти-EGFR-препаратов, таких как цетуксимаб [8];

– PD-L1 является важным иммунологическим маркером, который при ПРГШ частично отражает состояние опухолевого иммунного микроокружения и используется для отбора пациентов, получающих ингибиторы контрольных точек иммунного ответа,

нацеленные на PD-1/PD-L1. Уровень экспрессии PD-L1 коррелирует с вероятностью ответа на иммунотерапию, однако не является абсолютным предиктором эффективности лечения [9, 10];

– маркеры CD44 и СК19 в настоящее время изучаются как потенциальные прогностические и предиктивные показатели, отражающие наличие опухолевых стволовых клеток, инвазивный и метастатический потенциал, а также возможную устойчивость к стандартным методам лечения [11].

На развитие и течение ПРГШ также оказывает влияние широкий спектр внешних и поведенческих факторов риска. К ним относятся употребление алкоголя, курение, воздействие экологических загрязнителей, вирусные инфекции, такие как вирус папилломы человека (ВПЧ) и вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [12].

Несмотря на широкое применение новых методов лечения, пятилетняя общая выживаемость пациентов с ПРГШ остается низкой без значительного улучшения последние несколько десятилетий, что, по-видимому, связано с гетерогенностью опухоли на клеточном и молекулярном уровнях [12, 13]. Вследствие этого изучение чувствительных маркеров, предсказывающих прогноз и позволяющих оптимизировать выбор метода лечения пациентов, является чрезвычайно актуальным. Биомаркеры могут не только помочь оценить прогрессирование заболевания, но и предоставить врачам возможности для разработки более эффективных планов лечения. Исследования последних лет показали прогностическую значимость оценки маркеров раковых стволовых клеток, что позволяет использовать оценку их экспрессии в качестве предиктора течения болезни. Раковые стволовые клетки представляют собой популяцию клеток с потенциалом самообновления и многолинейной дифференцировки. Хотя они составляют лишь небольшую часть опухолевых клеток, они играют важную роль в прогрессировании опухоли, онкогенезе, метастазировании и резистентности к лечению [14]. Таким образом, оценка экспрессии маркеров раковых стволовых клеток становится важным инструментом прогноза при ПРГШ, наиболее изученными из которых являются CD44 и СК19.

Цель исследования: анализ и обобщение современных научных сведений о роли экспрессии CD44 и СК19 в патогенезе ПРГШ, их диагностической и прогностической значимости, а также возможностей клинического применения и перспективах.

CD44 как прогностический маркер при плоскоклеточном раке головы и шеи

CD44 – это трансмембранный гликопротеин, расположенный на 11-й хромосоме, молекулярное разнообразие которого возникает из-за альтернативного сплайсинга нескольких экзонов одного гена и посттрансляционных модификаций в различных типах клеток [15]. Девять из них представляют собой переменные участки, участвующие в образовании различных изоформ CD44 [16]. Структура CD44 включает четыре основных участка: внеклеточный домен, переменный регион, трансмембранный домен и цитоплазматический домен.

Посттрансляционные модификации CD44, такие как N- и O-гликозилирование, являются наиболее распространенными формами гликозилирования [17]. Разные изоформы CD44 демонстрируют разнообразные модели связывания при взаимодействии со своим лигандом гиалуроновой кислотой, что увеличивает их способность регулировать клеточные активности и вносит важный вклад в клеточную адгезию, миграцию и сигнализацию [18].

Экспрессия CD44 регулируется сигнальным путем ERK1/2. Активация ERK1/2 способствует экспрессии CD44, тогда как блокада ERK1/2 снижает экспрессию CD44. Этот путь играет ключевую роль в поддержании свойств раковых стволовых клеток и канцерогенной способности при ПРГШ [19]. Опухоль-ассоциированные макрофаги являются важным компонентом микроокружения опухоли и могут влиять на поведение опухолевых клеток путем секреции цитокинов и факторов роста. CD44 повышает инвазивность и способность опухолевых клеток к метастазированию за счет взаимодействия с опухоль-ассоциированными макрофагами. CD44 влияет на активацию сигнального пути PI3K-4EBP1-SOX2, регулируя доступность гиалуроновой кислоты и активность опухоль-ассоциированных макрофагов. Активация этого сигнального пути способствует формированию фенотипа раковых стволовых клеток и способствует росту и инвазии опухоли [20].

Исследования показали, что уровень экспрессии CD44 у пациентов с ПРГШ в значительной степени связан с неблагоприятным прогнозом, однако результаты относительно того, повышенная или пониженная экспрессия CD44 ассоциируется с худшим исходом, остаются противоречивыми. Тем не менее, большинство работ указывают, что аномальные изменения уровня экспрессии CD44 играют

важную роль в прогрессировании опухоли, рецидиве и резистентности к лечению. Так, в исследовании Ortiz R. C. и соавт. было обнаружено, что экспрессия CD44 значительно повышается при метастазах в лимфатические узлы и является независимым прогностическим фактором снижения общей выживаемости, выживаемости без признаков заболевания и выживаемости без рецидивов [21]. Однако в исследовании 2014 г. Nema K. и соавт. выявлено, что в тканях плоскоклеточного рака полости рта снижение экспрессии CD44 было связано с более высоким потенциалом метастазирования в лимфатические узлы, что позволяет предположить, что, в отличие от ряда других исследований, именно низкий уровень экспрессии CD44 в данном случае ассоциирован с повышенной инвазивностью опухоли [22]. Hier J. и соавт. отметили, что CD44 является важным прогностическим биомаркером рака головы и шеи. Их исследование показало, что высокая экспрессия CD44, регулируемая метилированием ДНК, тесно связана с повышенным риском распространения и рецидива опухоли, и эта связь особенно очевидна у пациентов с ВПЧ-негативным раком ротоглотки. В группе пациентов с заболеванием рака языка высокая экспрессия CD44 была связана с более низкой безрецидивной выживаемостью и более высоким риском метастазирования и рецидива [23]. В 2018 г. были изучены варианты подтипы CD44 – CD44v4 и CD44v6. Обнаружено, что их экспрессия тесно связана с резистентностью к лечению, местным рецидивом и риском метастазирования, что позволяет предположить, что эти подтипы также могут стать ценными биомаркерами для прогнозирования эффективности лечения [24]. В табл. 1 представлены результаты исследований о прогностическом значении CD44 при ПРГШ.

Экспрессию CD44 при ПРГШ, как правило, оценивают иммуногистохимически, однако иммунофлуоресцентные методики также демонстрируют высокую чувствительность и позволяют надежно выявлять данный маркер в различных типах клеток и тканей.

Цитокератин 19 (СК19) как прогностический маркер при плоскоклеточном раке головы и шеи

Цитокератин 19 относится к промежуточным филаментам и является важным белком цитоскелета, поддерживающий целостность эпителиальных клеток [37]. Представляет собой димер, образованный кислым низкомолекулярным кератином I типа и ос-

новным высокомолекулярным кератином II типа. Его изоэлектрическая точка составляет pH 5.2, короткая аминокислотная цепь CK19 молекулярной массе всего около 40 кДа. CK19 не имеет типичного C-концевого домена, что делает его самым маленьким представителем кератинов I типа [38]. CK19 играет важную роль в поддержании структуры и функции эпителиальных клеток и участвует в регуляции клеточной пролиферации и клеточного цикла. CK19 может усиливать инвазию, миграцию и пролиферацию раковых клеток, регулируя связанные сигнальные пути (Wnt/ β -катенин) [39]. Экспрессию GSK-3 регулирует путем активации сигнального пути Wnt/ β -катенин, влияя на путь AMPK/Nrf2/GPx4, тем самым контролируя экспрессию GPX4 и ACSL4. Установлено, что подавление CK19 путем активации экспрессии ACSL4 и ингибирования экспрессии GPX4 может способствовать ферроптозу и ингибировать развитие опухоли [40].

Исследования показали, что повышение экспрессии клеточного CK19 является биомаркером высокоинвазивной плоскоклеточной карциномы полости рта с метастатическим потенциалом, а также связано с более высокой частотой рецидивов опухоли и более низкой выживаемостью [41]. Известно, что ВПЧ нарушает нормальную программу дифференциации эпителиальных клеток посредством онкобелка E6/E7, что приводит к аномальной экспрессии низкомолекулярных кератинов, таких как CK19. Так, повышение уровня CK19 является одним из распространенных признаков ВПЧ-положительных опухолей и отражает нарушение дифференцировки опухоли. Таким образом, CK19 является не только маркером аномальной кератинизации, но и может служить важным иммуногистохимическим вспомогательным индикатором для оценки статуса ВПЧ-статуса [42, 43]. Увеличение экспрессии CK19 также связано с более высокой степенью злокачественности (G) и более высокой стадией по системе TNM¹ [44, 45]. В совокупности эти данные подтверждают, что CK19 играет значимую роль как диагностический и прогностический маркер при ПРГШ [46].

Имуногистохимическое выявление CK19 широко используется в клинической практике для верификации эпителиальной природы опухолевых клеток [47]. Применение специфических антител к CK19 повышает чувствительность диагностики,

а оценка характера и интенсивности окраски является важным инструментом для суждения о степени дифференцировки и биологических особенностях плоскоклеточных карцином [42]. Повышенный уровень экспрессии CK19, как правило, ассоциирован с низкой степенью дифференцировки и более злокачественным поведением опухоли, что делает иммуногистохимический анализ CK19 значимым компонентом прогностической оценки при ПРГШ [30, 48].

Для интраоперационного выявления метастазов, экспрессирующих CK19, в сторожевых лимфатических узлах при ПРГШ применяется метод OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) – одноступенчатая амплификация нуклеиновых кислот на основе RT-LAMP. Данный метод продемонстрировал низкую частоту ложноотрицательных результатов и наивысшую чувствительность (90 %) и специфичность (95,6 %) по сравнению с RNA-ISH, qRT-PCR и иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) [49, 50].

Анализ клинических исследований по оценке прогностического потенциала CK19 представлен в табл. 2.

Значение экспрессии CD44 и CK19 в клинической практике: преимущества и ограничения этих маркеров как прогностических индикаторов

CD44 и CK19 относятся к числу наиболее изученных молекулярных маркеров при ПРГШ, однако их истинная клиническая ценность проявляется прежде всего при комплексной, а не изолированной оценке.

С одной стороны, CD44 отражает инвазивный и стволоподобный потенциал опухоли: повышенная экспрессия (включая изоформу CD44s и варианты CD44v) во многих работах ассоциируется с более поздней стадией по TNM, инвазией, метастазированием и риском рецидива, а также с лекарственной резистентностью [24, 52]. С другой стороны, выраженная гетерогенность экспрессии CD44 между пациентами и внутри одной опухоли, ее зависимость от возраста, пола, локализации очага и применяемых методик окраски ограничивает надежность CD44 как единственного прогностического маркера.

CK19 более стабилен как эпителиальный маркер и широко используется для диагностики и прогностической оценки карцином [39]. Его повышенная экспрессия обычно связана с низкой степенью дифференцировки, более высокой стадией TNM и неблагоприятным прогнозом при ПРГШ [44–46]. Дополнительное кли-

¹ TNM (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) – международная классификация стадий злокачественных новообразований. – Прим. науч. ред.

<p>Таблица 1. Анализ клинических исследований, посвященных изучению прогностического значения CD44 Table 1. Analysis of clinical studies on the prognostic significance of CD44</p>	<p>Автор исследования, год публикации / Author, year of publication</p>	<p>Количество пациентов и локализация опухоли / Number of patients and tumor site</p>	<p>Методы определения / Detection methods</p>	<p>Заключение / Conclusion</p>
	Singh B., 2023 [25]	110 пациентов с плоскоклеточным раком языка / 110 patients with tongue squamous cell carcinoma	qRT-PCR; иммуноферментный анализ / qRT-PCR; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	Различные изоформы CD44 связаны с прогрессированием ПРГШ / Different CD44 isoforms are associated with HNSCC progression
	Adnan Y., 2022 [26]	100 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / 100 patients with oral squamous cell carcinoma	ИГХ / IHC	Высокая экспрессия белка CD44 связана с неблагоприятным общим выживанием пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / High CD44 protein expression is associated with unfavorable overall survival in patients with oral squamous cell carcinoma
	Mohanta S., 2017 [27]	53 пациента с плоскоклеточным раком полости рта / 53 patients with oral squamous cell carcinoma	ИГХ, ПЦ / IHC, FC	Комбинация CD44+/CD147+ связана с потерей клеточной дифференциации и неблагоприятным прогнозом при плоскоклеточном раке полости рта / CD44+/CD147+ phenotype is associated with loss of cellular differentiation and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma
	Kashyap T., 2018 [24]	145 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / 145 patients with oral squamous cell carcinoma	RT-PCR, ИГХ, вестерн-блоттинг, МТТ, анализ желатиновой элимографии / RT-PCR, IHC, Western blotting, MTT assay, gelatin zymography	Экспрессию CD44v4 и CD44v6 можно использовать соответственно в качестве маркеров резистентности и метастазирования / CD44v4 and CD44v6 expression can be used as markers of therapeutic resistance and metastasis, respectively
	Ortiz R.C., 2024 [21]	94 пациента с плоскоклеточным раком полости рта / 94 patients with oral squamous cell carcinoma	ИГХ / IHC	Избыточная экспрессия CD44 при метастазах в лимфатических узлах стала независимым прогностическим фактором, связанным с понижением общей выживаемости, выживаемости без учета болезни и специфической выживаемости у пациентов с поздней стадией с плоскоклеточной карциномой полости рта / CD44 overexpression in lymph node metastases was identified as an independent prognostic factor associated with reduced overall survival, disease-free survival, and disease-specific survival in patients with advanced-stage oral squamous cell carcinoma
	Israelsson P., 2024 [28]	145 пациентов с орофарингеальным плоскоклеточным раком / 145 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma	ИГХ, анализ ДНК ВПЧ / IHC, HPV DNA analysis	Существует значительная корреляция между высокой интенсивностью окраски CD44 и низкой общей выживаемостью; у пациентов с опухолями, демонстрирующими высокую интенсивность окраски CD44, также наблюдается значительно более короткая выживаемость без болезни / A significant correlation was observed between high CD44 staining intensity and low overall survival; patients with tumors showing high CD44 staining intensity also exhibited significantly shorter disease-free survival
	Patel S., 2016 [29]	30 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / 30 patients with oral squamous cell carcinoma	RT-PCR, ПЦ / RT-PCR, FC	CD44v6 является вариативным подтипом CD44 и может служить потенциальным прогностическим биомаркером для мониторинга прогрессирования заболевания, местных метастазов и реакции на лечение / CD44v6 is a variant isoform of CD44 and may serve as a potential prognostic biomarker for monitoring disease progression, regional metastasis, and treatment response

Таблица 1 (продолжение). Анализ клинических исследований, посвященных изучению прогностического значения CD44
Table 1 (continued). Analysis of clinical studies on the prognostic significance of CD44

Автор исследования, год публикации / Author, year of publication	Количество пациентов и локализация опухоли / Number of patients and tumor site	Методы определения / Detection methods	Выводы / Conclusion
Kristensen M.H., 2024 [30]	340 пациентов с ПРГШ / 340 patients with HNSCC		Высокий уровень экспрессии CD44 связан с увеличением риска неудачи при применении высоких доз лучевой терапии / High CD44 expression is associated with an increased risk of failure following high-dose radiotherapy
Puzzo L., 2023 [31]	39 пациентов с плоскоклеточным раком гортани / 39 patients with laryngeal squamous cell carcinoma	ИГХ / ИНС	Экспрессия CD44 может служить потенциальным прогностическим маркером более агрессивного течения рака гортани, не зависящим от степени злокачественности и стадии заболевания / CD44 expression may serve as a potential prognostic marker of a more aggressive course of laryngeal cancer, independent of tumor grade and stage
Öztürk Ç., 2022 [32]	130 пациентов с плоскоклеточным раком гортани / 130 patients with laryngeal squamous cell carcinoma	ИГХ / ИНС	Экспрессия CD44 не связана с прогнозом / CD44 expression was not associated with prognosis
Kavitha L., 2023 [33]	520 пациентов с ПРГШ / 520 patients with HNSCC		Высокая экспрессия CD44 связана с неблагоприятным прогнозом для пациентов с ПРГШ / High CD44 expression is associated with an unfavorable prognosis in patients with HNSCC
de Jong M.C., 2010 [34]	52 пациента с плоскоклеточным раком гортани / 52 patients with laryngeal squamous cell carcinoma	ИГХ / ИНС	Уровни экспрессии мРНК и белка CD44 связаны с вероятностью рецидива после радиотерапии на ранних стадиях рака гортани / CD44 mRNA and protein expression levels are associated with the risk of recurrence after radiotherapy in early-stage laryngeal cancer
Dubey P., 2022 [35]	90 пациентов с ПРГШ / 90 patients with HNSCC	ИГХ / ИНС	Высокая экспрессия CD44 является прогностическим маркером для терапии и общей выживаемости, что может привести к неэффективности лечения, низкому уровню выживаемости и рецидивам / High CD44 expression is a prognostic marker for treatment response and overall survival and may be associated with treatment failure, poor survival, and disease recurrence
Jakob M., 2021 [36]	184 пациента с ПРГШ / 184 patients with HNSCC	ИГХ / ИНС	Высокая экспрессия CD44 связана с неблагоприятными показателями выживаемости / High CD44 expression is associated with unfavorable survival outcomes
Hema K.N., 2014 [22]	30 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / 30 patients with oral squamous cell carcinoma	ИГХ / ИНС	Уровень экспрессии CD44 при плоскоклеточном раке полости рта тесно связан со степенью дифференцировки опухоли: он сильнее выражен в опухолях с высокой степенью дифференцировки, слабее – в плохо дифференцированных. Снижение экспрессии CD44 может быть связано с ослаблением функции адгезии клеток, что способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток / CD44 expression in oral squamous cell carcinoma is closely related to tumor differentiation: it is higher in well-differentiated tumors and lower in poorly differentiated tumors. Reduced CD44 expression may be associated with impaired cell adhesion, facilitating tumor invasion and metastasis

Примечание: ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи, ИГХ – иммуногистохимическое исследование, ПЦ – проточная цитометрия.
Note: HNSCC – head and neck squamous cell carcinoma, ИГХ – immunohistochemical analysis; FC – flow cytometry.

<p>Таблица 2. Анализ клинических исследований, посвященных изучению прогностического значения СК19 Table 2. Analysis of clinical studies on the prognostic significance of CK19</p>	<p>Автор исследования, год публикации / Author, year of publication</p>	<p>Количество пациентов и локализация опухоли / Number of patients and tumor Site</p>	<p>Методы определения / Detection methods</p>	<p>Выводы / Conclusions</p>
	Ernst J., 2016 [48]	129 пациентов с плоскоклеточным раком языка / 129 patients with tongue squamous cell carcinoma	ИГХ / IHC	Существует высокая корреляция между положительной экспрессией СК19 и общей выживаемостью, а также выживаемостью, связанной с заболеванием / A strong correlation was observed between positive CK19 expression and overall survival, as well as disease-specific survival
	Rajeswari P., 2021 [46]	30 пациентов с плоскоклеточным раком языка / 30 patients with tongue squamous cell carcinoma	ИГХ / IHC	Экспрессия СК19 постепенно повышается в ходе канцерогенеза эпителия полости рта, особенно когда предраковые поражения трансформируются в рак, экспрессия значительно усиливается. Таким образом, его можно использовать в качестве потенциального биомаркера для раннего выявления плоскоклеточного рака полости рта. Однако авторы также напомнили, что на экспрессию СК19 могут влиять и другие факторы, такие как воспаление, и ее следует интерпретировать с осторожностью при клиническом использовании. Его можно комбинировать с другими маркерами для повышения специфичности / CK19 expression gradually increases during oral epithelial carcinogenesis, with a marked upregulation during the transition from pre-malignant lesions to carcinoma. Thus, CK19 may serve as a potential biomarker for early detection of oral squamous cell carcinoma. However, CK19 expression may also be influenced by other factors, such as inflammation, and should be interpreted with caution in clinical practice. Combined use with other markers may improve specificity
	Zhong L.P., 2006 [44]	33 пациента с плоскоклеточным раком полости рта / 33 patients with oral squamous cell carcinoma	ИГХ, RT-PCR / IHC, RT-PCR	Повышенная экспрессия белка СК19 и уровни транскрипции гена в тканях плоскоклеточного рака полости рта достоверно коррелируют со степенью патологической дифференцировки (G). Положительная экспрессия СК19 в отдаленных тканях на расстоянии не менее 2 см от края раковой опухоли указывает на более высокую частоту рецидивов опухоли и более низкую выживаемость / Increased CK19 protein expression and gene transcription levels in oral squamous cell carcinoma tissues significantly correlate with the degree of pathological differentiation (grade, G). Positive CK19 expression in distant tissues (at least 2 cm from the tumor margin) indicates a higher recurrence rate and poorer survival
	Shoichi Tanaka et al., 2019 [41]	100 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта / 100 patients with oral squamous cell carcinoma	ИГХ / IHC	СК19 может быть новым биомаркером для высокоинвазивного ПРПР с потенциалом метастазирования / CK19 may represent a novel biomarker for highly invasive OSCC with metastatic potential

Таблица 2 (продолжение). Анализ клинических исследований, посвященных изучению прогностического значения СК19 Table 2 (continued). Analysis of clinical studies on the prognostic significance of CK19			
Автор исследования, год публикации / Author, year of publication	Количество пациентов и локализация опухоли / Number of patients and tumor Site	Методы определения / Detection methods	Выводы / Conclusions
Santoro A., 2015 [42]	38 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки / 38 patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma	Иммуноцитохимия, ПЦ, ИГХ / Immunocytochemistry, FC, IHC	Повышение уровня СК19 имеет сильную связь с HR-HPV и плоскоклеточным раком полости рта. Цитокератин 19 является биомаркером высокоинвазивных плоскоклеточных раковых опухолей полости рта и их метастатического потенциала / Increased CK19 levels show a strong association with high-risk HPV (HR-HPV) in oral squamous cell carcinoma / oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC/OPSCC). Cytokeratin 19 is a biomarker of highly invasive oral squamous cell carcinomas and their metastatic potential
Woods R.S.R., 2021 [43]	253 пациента с плоскоклеточным раком ротоглотки / 134 пациента с плоскоклеточным раком ротоглотки / 134 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma, 22 пациента с плоскоклеточным раком без первично-выявленного очага / 22 patients with squamous cell carcinoma of unknown primary, 97 пациентов с плоскоклеточным раком языка / 97 patients with squamous cell carcinoma of the tongue	ИГХ / IHC	Экспрессия СК7 и СК19 была достоверно связана с ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком ротоглотки. Повышенная экспрессия СК7 при ВПЧ-положительном раке ротоглотки может быть связана с его происхождением из ретикулярных эпителиальных клеток в криптах миндалин, которые экспрессируют СК7, в то время как ВПЧ-отрицательный плоскоклеточный рак ротоглотки и плоскоклеточный рак полости рта в основном происходят из поверхностного эпителия, который не экспрессирует СК7. СК19 также был высоко экспрессирован в ВПЧ-положительном плоскоклеточном раке ротоглотки и нормальном эпителии миндалин / CK7 and CK19 expression were significantly associated with HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. Increased CK7 expression in HPV-positive OPSCC may be related to its origin from reticular epithelial cells in tonsillar crypts, which express CK7, whereas HPV-negative OPSCC and oral squamous cell carcinoma mainly originate from surface epithelium that does not express CK7. CK19 was also highly expressed in HPV-positive OPSCC and normal tonsillar epithelium
Safadi R.A., 2019 [45]	100 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки / 100 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx	ИГХ / IHC	Высокое экспрессия СК19 связана с более высокими стадиями TNM и ухудшением выживаемости / High CK19 expression is associated with more advanced TNM stages and poorer survival outcomes
Rahadiani N., 2023 [50]	61 пациент с плоскоклеточным раком полости рта / 61 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity	ИГХ / IHC	По сравнению с пациентами с низким уровнем экспрессии СК19, у пациентов с высокой экспрессией СК19 трехлетняя общая выживаемость была ниже, хотя различия в выживаемости не имели статистической значимости; кератинизация является независимым прогностическим фактором выживаемости / Compared with patients with low CK19 expression, those with high CK19 expression had lower 3-year overall survival; however, the differences in survival were not statistically significant. Keratinization was identified as an independent prognostic factor for survival

Примечание: ИГХ – иммуногистохимическое исследование, ПЦ – проточная цитометрия.
Note: IHC – immunohistochemical analysis; FC – flow cytometry.

ническое значение имеет растворимый фрагмент CK19 – CYFRA 21–1, уровень которого в сыворотке отражает степень некроза и апоптоза опухолевых клеток и может служить косвенным показателем опухолевой нагрузки и агрессивности новообразования [53]. Повышенные значения CYFRA 21–1 коррелируют со снижением общей и безрецидивной выживаемости, более высокой патологической стадией и наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также с инвазивностью опухоли [40, 53]. При этом прогностическая ценность CYFRA 21–1 как одиночного маркера остается неоднородной и зависит от дизайна исследования и характеристик включенных пациентов [54]. С практической точки зрения наибольший интерес представляет совместная оценка CD44, CK19 и при необходимости CYFRA 21–1. Комбинация признаков, связанных с инвазией и стволовыми свойствами (CD44/CD44v), и показателей эпителиальной дифференцировки и опухолевой нагрузки (CK19, CYFRA 21–1) позволяет более точно стратифицировать пациентов по риску неблагоприятного течения и рецидива, чем использование каждого маркера по отдельности.

Дальнейшее сочетание циркулирующих опухолевых стволовых клеток и вирусных инфекционных факторов, связанных с ВПЧ и ВЭБ, поможет создать более полную систему биологической и прогностической оценки.

Циркулирующие опухолевые стволовые клетки

Помимо исследования раковых стволовых клеток, локализованных в опухолевой ткани, научный интерес представляют и циркулирующие опухолевые стволовые клетки – особая субпопуляция опухолевых стволовых клеток, присутствующая в периферической крови. Циркулирующие опухолевые стволовые клетки рассматриваются как «семена» отдаленных метастазов: они отделяются от первичного очага или метастатических узлов и поступают в кровоток, обладают более выраженными стволовыми свойствами, способностью к самообновлению и лекарственной устойчивостью, играя ключевую роль в прогрессировании опухоли и ее метастазировании [55, 56].

В 2019 г. проведено первое клиническое исследование, продемонстрировавшее связь циркулирующих опухолевых стволовых клеток (определяемых как клетки CD133⁺EpCAM⁺) с прогнозом при ПРГШ. Было выявлено, что по мере увеличения доли циркулирующих опухолевых стволовых клеток риск смерти пациентов возрастает (максимально – до 29,9 раза), а высокий уровень cCSC достоверно ас-

социирован с ранним развитием химиорезистентности ($p = 0,003$). Авторы интегрировали показатель циркулирующих опухолевых стволовых клеток с иммунологическими параметрами (доля CD8⁺-Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8) и предложили новый интегральный показатель – «уровень циркулирующих опухолевых стволовых клеток», что позволило сформировать относительно стандартизованную систему оценки и мониторинга циркулирующих опухолевых стволовых клеток в области опухолей головы и шеи и заложило основу для последующих крупномасштабных исследований и более точного прогностического стратифицирования [57].

Учитывая ключевую роль циркулирующих опухолевых стволовых клеток в прогрессировании опухоли и формировании лекарственной устойчивости, стратегии целенаправленной элиминации этой субпопуляции рассматриваются как перспективное направление повышения эффективности терапии. На основе данных о связи CD44⁺ циркулирующих опухолевых стволовых клеток с инвазивностью и неблагоприятным прогнозом при раке полости рта, в недавнем исследовании методом молекулярного докинга была идентифицирована салиномицин как лид-соединение, способное избирательно ингибировать рецептор CD44. Эксперименты *in vitro* показали, что салиномицин обладает дозо- и время-зависимой цитотоксичностью в отношении выделенных циркулирующих CD44⁺-клеток, превосходя по эффективности традиционные химиопрепараты (5-фторурацил и цисплатин). На молекулярном уровне салиномицин снижает экспрессию генов CD44v6, Nanog, AKT1 и β -катенина в CD44⁺ циркулирующих опухолевых стволовых клеток, индуцирует блокаду клеточного цикла в фазе G2/M и подавляет сигнальные пути MAPK/PI3K, что приводит к выраженной индукции программируемой клеточной смерти данной химиорезистентной субпопуляции. Это исследование с позиций экспериментальной терапии демонстрирует, что таргетная элиминация циркулирующих опухолевых стволовых клеток способна реверсировать химиорезистентность и формирует новый концептуальный подход и потенциальную терапевтическую стратегию для клинической онкологии полости рта [29].

Однако исследования циркулирующих опухолевых стволовых клеток по-прежнему сталкиваются с рядом существенных проблем. Во-первых, экспрессия маркеров циркулирующих опухолевых стволовых клеток обладает выраженной ткане-

специфичностью и гетерогенностью. Так, прогностическое значение CD133 при опухолях головы и шеи и при колоректальном раке принципиально различается [57]. Во-вторых, механизмы взаимодействия циркулирующих опухолевых стволовых клеток с опухолевым иммунным микроокружением до конца не изучены. В терапевтическом аспекте уже показано, что салиномицин и ряд других соединений, модулируя стволовые сигнальные пути, такие как MAPK/PI3K, способны индуцировать гибель циркулирующих опухолевых стволовых клеток, что открывает новые возможности для преодоления резистентности к стандартной химиотерапии [29]. В перспективе комбинированное применение таргетных препаратов и иммунотерапии может позволить одновременно элиминировать циркулирующие опухолевые стволовые клетки и ремоделировать опухолевое микроокружение, достигая синергического противоопухолевого эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПРГШ отличается выраженной биологической и молекулярной гетерогенностью, что определяет его неблагоприятный прогноз и ограничивает эффективность стандартной терапии. Маркеры, ассо-

циированные с опухолевыми стволовыми клетками, прежде всего CD44 и CK19, играют ключевую роль в инвазии, метастазировании, рецидивировании и формировании лекарственной резистентности, а их аномальная экспрессия связана с более тяжелым течением заболевания и снижением выживаемости.

Особое значение имеют опухолевые стволовые клетки и циркулирующие опухолевые стволовые клетки. Так, высокий уровень циркулирующих опухолевых стволовых клеток ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, тогда как их таргетная элиминация (например салиномицином) способна улучшать эффективность лечение.

Комплексная оценка CD44, CK19, сывороточных маркеров и циркулирующих опухолевых стволовых клеток с учетом вирусного статуса и параметров опухолевого микроокружения является перспективным подходом к улучшению диагностики, прогноза и выбора терапии у пациентов с ПРГШ. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования и разработка комбинированных стратегий, сочетающих таргетное воздействие на опухолевые стволовые клетки и циркулирующие опухолевые стволовые клетки, противовирусные подходы и иммунотерапию.

Список источников / References

1. Guo K, Xiao W, Chen X, Zhao Z, Lin Y, Chen G. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study. *Biomed Res Int.* 2021 Jul 14;2021:1738932. <https://doi.org/10.1155/2021/1738932> Erratum in: *Biomed Res Int.* 2021 Nov 24;2021:9758328. <https://doi.org/10.1155/2021/9758328>
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Nov 26;6(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3> Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Jan 19;9(1):4. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00418-5>
4. Bhat AA, Yousuf P, Wani NA, Rizwan A, Chauhan SS, Siddiqi MA, et al. Tumor microenvironment: an evil nexus promoting aggressive head and neck squamous cell carcinoma and avenue for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Jan 12;6(1):12. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00419-w> Erratum in: *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Feb 26;6(1):93. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00503-9>
5. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015 Jan 29;517(7536):576–582. <https://doi.org/10.1038/nature14129>
6. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science.* 2011 Aug 26;333(6046):1157–1160. <https://doi.org/10.1126/science.1208130>
7. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 1;363(1):24–35. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0912217>

8. Oliveira-Silva RJ, Carolina de Carvalho A, de Souza Viana L, Carvalho AL, Reis RM. Anti-EGFR Therapy: Strategies in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2016;11(2):170–183. <https://doi.org/10.2174/1574892811666160309121238>
9. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1856–1867. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1602252>
10. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al.; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1915–1928. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32591-7) Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 25;395(10220):272. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30116-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30116-1) Erratum in: *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):564. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30254-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30254-3) Erratum in: *Lancet.* 2021 Jun 12;397(10291):2252. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01119-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01119-3)
11. Zöller M. CD44: can a cancer-initiating cell profit from an abundantly expressed molecule? *Nat Rev Cancer.* 2011 Apr;11(4):254–267. <https://doi.org/10.1038/nrc3023>
12. Canning M, Guo G, Yu M, Myint C, Groves MW, Byrd JK, Cui Y. Heterogeneity of the Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Immune Landscape and Its Impact on Immunotherapy. *Front Cell Dev Biol.* 2019 Apr 9;7:52. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00052>
13. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Nov 26;6(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3> Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Jan 19;9(1):4. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00418-5>
14. Loaiza B, Rojas E, Valverde M. The New Model of Carcinogenesis: The Cancer Stem Cell Hypothesis. In: *Carcinogen.* Edited by Pesheva M, Dimitrov M, Stefkova TS. InTechOpen, 2012. <https://doi.org/10.5772/38324>
15. Xu H, Niu M, Yuan X, Wu K, Liu A. CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target. *Exp Hematol Oncol.* 2020 Dec 10;9(1):36. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00192-0>
16. Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003 Jan;4(1):33–45. <https://doi.org/10.1038/nrm1004>
17. Vuorio J, Škerlová J, Fábry M, Veverka V, Vattulainen I, Řezáčová P, Martínez-Seara H. N-Glycosylation can selectively block or foster different receptor-ligand binding modes. *Sci Rep.* 2021 Mar 4;11(1):5239. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84569-z>
18. Guo Q, Yang C, Gao F. The state of CD44 activation in cancer progression and therapeutic targeting. *FEBS J.* 2022 Dec;289(24):7970–7986. <https://doi.org/10.1111/febs.16179>
19. Judd NP, Winkler AE, Murillo-Sauca O, Brotman JJ, Law JH, Lewis JS Jr, et al. ERK1/2 regulation of CD44 modulates oral cancer aggressiveness. *Cancer Res.* 2012 Jan 1;72(1):365–374. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1831>
20. Gomez KE, Wu F, Keysar SB, Morton JJ, Miller B, Chimed TS, et al. Cancer Cell CD44 Mediates Macrophage/Monocyte-Driven Regulation of Head and Neck Cancer Stem Cells. *Cancer Res.* 2020 Oct 1;80(19):4185–4198. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1079>
21. Ortiz RC, Amór NG, Saito LM, Santesso MR, Lopes NM, Buzo RF, et al. CSCHighE-cadherinlow immunohistochemistry panel predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2024 May 8;14(1):10583. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55594-5>
22. Hema K, Rao K, Devi HU, Priya N, Smitha T, Sheethal H. Immunohistochemical study of CD44s expression in oral squamous cell carcinoma-its correlation with prognostic parameters. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014 May;18(2):162–168. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.140722>
23. Hier J, Vachon O, Bernstein A, Ibrahim I, Mlynarek A, Hier M, et al. Portrait of DNA methylated genes predictive of poor prognosis in head and neck cancer and the implication for targeted therapy. *Sci Rep.* 2021 May 11;11(1):10012. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89476-x>
24. Kashyap T, Pramanik KK, Nath N, Mishra P, Singh AK, Nagini S, et al. Crosstalk between Raf-MEK-ERK and PI3K-Akt-GSK3 β signaling networks promotes chemoresistance, invasion/migration and stemness via expression of CD44 variants (v4 and v6) in oral cancer. *Oral Oncol.* 2018 Nov;86:234-243. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.09.028>
25. Singh B, Aggarwal S, Das P, Srivastava SK, Sharma SC, Das SN. Over Expression of Cancer Stem Cell Marker CD44 and Its Clinical Significance in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Mar;75(1):109-114. <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03200-3>

26. Adnan Y, Ali SMA, Farooqui HA, Kayani HA, Idrees R, Awan MS. High CD44 Immunoexpression Correlates with Poor Overall Survival: Assessing the Role of Cancer Stem Cell Markers in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients from the High-Risk Population of Pakistan. *Int J Surg Oncol*. 2022 Mar 7;2022:9990489. <https://doi.org/10.1155/2022/9990489>
27. Mohanta S, Siddappa G, Valiyaveedan SG, Dodda Thimmasandra Ramanjanappa R, Das D, Pandian R, et al. Cancer stem cell markers in patterning differentiation and in prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2017 Jun;39(6):1010428317703656. <https://doi.org/10.1177/1010428317703656>
28. Israelsson P, Oda H, Öfverman C, Stefansson K, Lindquist D. Immunoreactivity of LMO7 and other molecular markers as potential prognostic factors in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health*. 2024 Jun 25;24(1):729. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04510-4>
29. Patel S, Shah K, Mirza S, Shah K, Rawal R. Circulating tumor stem like cells in oral squamous cell carcinoma: An unresolved paradox. *Oral Oncol*. 2016 Nov;62:139–146. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.10.019>
30. Kristensen MH, Sørensen MK, Tramm T, Alsner J, Sørensen BS, Maare C, et al. Tumor volume and cancer stem cell expression as prognostic markers for high-dose loco-regional failure in head and neck squamous cell carcinoma - A DAHANCA 19 study. *Radiother Oncol*. 2024 Apr;193:110149. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110149>
31. Puzzo L, Bianco MR, Salvatorelli L, Tinnirello G, Occhiuzzi F, Latella D, Allegra E. CD44, PDL1, and ATG7 Expression in Laryngeal Squamous Cell Carcinomas with Tissue Microarray (TMA) Technique: Evaluation of the Potential Prognostic and Predictive Roles. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 25;15(9):2461. <https://doi.org/10.3390/cancers15092461>
32. Öztürk Ç, Paşaoğlu HE, Emre F, Tetikkurt ÜS, Şentürk Ege T. Do immunohistochemical studies have a role in predicting prognosis of laryngeal squamous cell carcinomas? CD44 and Fascin experience. *Acta Biomed*. 2022 Jan 19;92(6):e2021309. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i6.10432>
33. Kavitha L, Vijayashree Priyadharsini J, Kattula D, Rao UKM, Balaji Srikanth R, Kuzhalmozhi M, Ranganathan K. Expression of CD44 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma-An In-Silico Study. *Glob Med Genet*. 2023 Aug 16;10(3):221–228. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772459>
34. de Jong MC, Pramana J, van der Wal JE, Lacko M, Peutz-Kootstra CJ, de Jong JM, et al. CD44 expression predicts local recurrence after radiotherapy in larynx cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Nov 1;16(21):5329–5338. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0799>
35. Dubey P, Gupta R, Mishra A, Kumar V, Bhadauria S, Bhatt MLB. Evaluation of correlation between CD44, radiotherapy response, and survival rate in patients with advanced stage of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer Med*. 2022 May;11(9):1937–1947. <https://doi.org/10.1002/cam4.4497>
36. Jakob M, Sharaf K, Schirmer M, Leu M, Küffer S, Bertlich M, et al. Role of cancer stem cell markers ALDH1, BCL11B, BMI-1, and CD44 in the prognosis of advanced HNSCC. *Strahlenther Onkol*. 2021 Mar;197(3):231–245. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01653-5>
37. Kuburich NA, den Hollander P, Pietz JT, Mani SA. Vimentin and cytokeratin: Good alone, bad together. *Semin Cancer Biol*. 2022 Nov;86(Pt 3):816–826. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.12.006>
38. Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J Anat*. 2009 Apr;214(4):516–559. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2009.01066.x>
39. Lu Q, Qu H, Lou T, Liu C, Zhang Z. CK19 Promotes Ovarian Cancer Development by Impacting on Wnt/ β -Catenin Pathway. *Onco Targets Ther*. 2020 Mar 24;13:2421–2431. <https://doi.org/10.2147/OTT.S242778>
40. Rao Y, Li J, Shi L, Chen X, Hu Y, Mao Y, Zhang X, Liu X. Silencing CK19 regulates ferroptosis by affecting the expression of GPX4 and ACSL4 in oral squamous cell carcinoma in vivo and in vitro. *Sci Rep*. 2024 Jul 10;14(1):15968. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65079-0>
41. Tanaka S, Kawano S, Hattori T, Matsubaraet R, Sakamoto T, Hashiguchi Y, et al. Cytokeratin 19 as a biomarker of highly invasive oral squamous cell carcinoma with metastatic potential. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2020;32(1):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2019.10.007>
42. Santoro A, Pannone G, Ninivaggi R, Petrucci M, Santarelli A, Russo GM, et al. Relationship between CK19 expression, deregulation of normal keratinocyte differentiation pattern and high risk-human papilloma virus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Infect Agent Cancer*. 2015 Dec 15;10:46. <https://doi.org/10.1186/s13027-015-0041-x>
43. Woods RSR, Callanan D, Jawad H, Molony P, Werner R, Heffron C, Feeley L, Sheahan P. Cytokeratin 7 and 19 expression in oropharyngeal and oral squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Mar;279(3):1435–1443. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06894-3>

44. Zhong LP, Chen WT, Zhang CP, Zhang ZY. Increased CK19 expression correlated with pathologic differentiation grade and prognosis in oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Sep;104(3):377–384. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.07.019>
45. Safadi RA, Abdullah NI, Alaraj RF, Bader DH, Divakar DD, Hamasha AA, Sughayer MA. Clinical and histopathologic prognostic implications of the expression of cytokeratins 8, 10, 13, 14, 16, 18 and 19 in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol.* 2019 Mar;99:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.12.007>
46. Rajeswari P, Janardhanan M, Suresh R, Savithri V, Aravind T, Raveendran GC. Expression of CK 19 as a biomarker in early detection of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020 Sep-Dec;24(3):523–529. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_302_19
47. Sharma P, Alsharif S, Fallatah A, Chung BM. Intermediate Filaments as Effectors of Cancer Development and Metastasis: A Focus on Keratins, Vimentin, and Nestin. *Cells.* 2019 May 23;8(5):497. <https://doi.org/10.3390/cells8050497>
48. Ernst J, Ikenberg K, Apel B, Schumann DM, Huber G, Studer G, et al. Expression of CK19 is an independent predictor of negative outcome for patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Oncotarget.* 2016 Nov 15;7(46):76151–76158. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12691>
49. Hsu YP, Hsieh CH, Chien HT, Lai CH, Tsao CK, Liao CT, et al. Serum markers of CYFRA 21-1 and C-reactive proteins in oral squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2015 Aug 21;13:253. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0656-9>
50. Rahadiani N, Sarwanti S, Handjari DR, Stephanie M, Krisnuhoni E. Clinical implications of Cytokeratin 19 expression in patients with oral squamous cell carcinoma. *Pathologica.* 2023 Jun;115(3):155–163. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-842>
51. Shaw R, Christensen A, Java K, Maddani RE, Liloglou T, Asterios T, et al. Intraoperative Sentinel Lymph Node Evaluation: Implications of Cytokeratin 19 Expression for the Adoption of OSNA in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016 Nov;23(12):4042–4048. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5337-6>
52. Chakraborty S, Suresh TN, Azeem Mohiyuddin SM. Expression of stem cell biomarker CD44 in oral squamous cell carcinoma and its association with lymph node metastasis and TNM staging. *J Cancer Res Ther.* 2024 Jul 1;20(5):1430–1434. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_178_23
53. Liu L, Xie W, Xue P, Wei Z, Liang X, Chen N. Diagnostic accuracy and prognostic applications of CYFRA 21-1 in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 May 9;14(5):e0216561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216561>
54. Peigné L, Godey F, Le Gallo M, Le Gall F, Fautrel A, Morcet J, Jégoux F. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2020 Mar;102:104553. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104553>
55. Aramini B, Masciale V, Arienti C, Dominici M, Stella F, Martinelli G, Fabbri F. Cancer Stem Cells (CSCs), Circulating Tumor Cells (CTCs) and Their Interplay with Cancer Associated Fibroblasts (CAFs): A New World of Targets and Treatments. *Cancers (Basel).* 2022 May 13;14(10):2408. <https://doi.org/10.3390/cancers14102408>
56. Zhou S, Xu H, Duan Y, Tang Q, Huang H, Bi F. Survival mechanisms of circulating tumor cells and their implications for cancer treatment. *Cancer Metastasis Rev.* 2024 Sep;43(3):941–957. <https://doi.org/10.1007/s10555-024-10178-7>
57. Chang PH, Wu MH, Liu SY, Wang HM, Huang WK, Liao CT, et al. The Prognostic Roles of Pretreatment Circulating Tumor Cells, Circulating Cancer Stem-Like Cells, and Programmed Cell Death-1 Expression on Peripheral Lymphocytes in Patients with Initially Unresectable, Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer: An Exploratory Study of Three Biomarkers in One-time Blood Drawing. *Cancers (Basel).* 2019 Apr 15;11(4):540. <https://doi.org/10.3390/cancers11040540>

Информация об авторах:

Хань Юяо ✉ – аспирант кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>

Самойлова Светлана Ивановна – к.м.н., доцент кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>, eLibrary SPIN: 8823-4106, AuthorID: 705453, Scopus Author ID: 57197869441

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, eLibrary SPIN: 3845-6604, AuthorID: 103745, Scopus Author ID: 6701353127

Сюй Щицзюнь – аспирант кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4512-4728>

Давидюк Дмитрий Николаевич – аспирант Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1231-2289>

Ян Синь – аспирант кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2320-0834>

Нводо Прешес Точукву – аспирант кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3962-5924>

Сукорцева Наталья Сергеевна – ассистент кафедры, онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>, eLibrary SPIN: 1728-6019, AuthorID: 934190, Scopus Author ID: 57204624050, WoS ResearcherID: ABD-9539-2021

Демура Татьяна Александровна – д.м.н., профессор директор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>, eLibrary SPIN: 2198-5765, AuthorID: 592270, Scopus Author ID: 25936132400

Information about authors:

Yuyao Han ✉ – PhD student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>

Svetlana I. Samoylova – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>, eLibrary SPIN: 8823-4106, AuthorID: 705453, Scopus Author ID: 57197869441

Igor V. Reshetov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Levshin Institute of Cluster Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, eLibrary SPIN: 3845-6604, AuthorID: 103745, Scopus Author ID: 6701353127

Shijun Xu – PhD student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4512-4728>

Dmitriy N. Davidyuk – PhD student, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1231-2289>

Xinyi Yang – PhD student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2320-0834>

Precious Nwodo – PhD student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3962-5924>

Natalya S. Sukortseva – assistant at the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>, eLibrary SPIN: 1728-6019, AuthorID: 934190, Scopus Author ID: 57204624050, WoS ResearcherID: ABD-9539-2021

Tatiana A. Demura – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Director, of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>, eLibrary SPIN: 2198-5765, AuthorID: 592270, Scopus Author ID: 25936132400

Вклад авторов:

Хань Юяо – концепция исследования, развитие методологии, написание исходного текста, итоговые выводы;
Самойлова С. И. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы;
Решетов И. В. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы;
Сюй Шицзюнь – доработка текста, итоговые выводы;
Давидюк Д. Н. – доработка текста, итоговые выводы;
Ян Синьи – доработка текста, итоговые выводы;
Нводо П. Т. – доработка текста, итоговые выводы;
Сукорцева Н. С. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы;
Демура Т. А. – итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Han Yuyao – study conception and design, methodology development, drafting of the manuscript, final conclusions;
Samoylova S. I. – scientific supervision, study conception and design, methodology development, final conclusions;
Reshetov I. V. – scientific supervision, study conception and design, methodology development, final conclusions;
Xu Shijun – manuscript revision, final conclusions;
Davidyuk D. N. – manuscript revision, final conclusions;
Yang Xinyi – manuscript revision, final conclusions;
Nwodo P. T. – manuscript revision, final conclusions;
Sukortseva N. S. – scientific supervision, study conception and design, methodology development, final conclusions;
Demura T. A. – final conclusions.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.