

© Team of authors, 2026 / © Коллектив авторов, 2026

1.3. Otorhinolaryngology, 3.1.6. Oncology, radiation therapy, 1.5.22 Cell Biology /

3.1.3. Оториноларингология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.22 Клеточная биология

Clinical, Morphological, and Molecular Biological Prognostic Biomarkers and Immunotherapeutic Predictors of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Literature Review

P.T. Nwodo¹, S.I. Samoylova¹, I.V. Reshetov^{1,2,3}, D.N. Davidyuk¹, Xu Shi Jun¹, Han Yu Yao¹, N.S. Sukortseva¹, S.O. Onoja¹, E.Y.M. Haboubacar¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²University Clinical Hospital No.1, Levshin Institute of Cluster Oncology, Moscow, Russia

³Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, FSBEI Academy of Postgraduate Education of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Contacts: Precious Tochukwu Nwodo – email: nwodoprecious9@gmail.com

Клинические, морфологические и молекулярно-биологические прогностические биомаркеры и иммунотерапевтические предикторы плоскоклеточного рака ротоглотки: обзор литературы

П.Т. Нводо¹, С.И. Самойлова¹, И.В. Решетов^{1,2,3}, Д.Н. Давидюк¹, Сюй Ши Цзюнь¹, Хань Юй Яо¹, Н.С. Сукорцева¹, С.О. Оножа¹, Э.Я.М. Хабубакар¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

²Университетская клиническая больница №1, Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

³Кафедра онкологии и реконструктивной пластической хирургии ФГОБУ «ИПК ФМБА России», Москва, Россия

Контакты: Нводо Прешес Точукву – e-mail: nwodoprecious9@gmail.com

口咽鳞状细胞癌的临床、形态学及分子生物学预后生物标志物与免疫治疗预测因子：文献综述

P.T. Nwodo¹, S.I. Samoylova¹, I.V. Reshetov^{1,2,3}, D.N. Davidyuk¹, Xu Shi Jun¹, Han Yu Yao¹, N.S. Sukortseva¹, S.O. Onoja¹, E.Y.M. Haboubacar¹

¹俄罗斯联邦卫生部 Sechenov 第一莫斯科国立医科大学, 莫斯科, 俄罗斯

²第一大学附属临床医院, Levshin 集群肿瘤研究所, 莫斯科, 俄罗斯

³俄罗斯联邦医学与生物学署研究生教育学院肿瘤学与重建整形外科系, 莫斯科, 俄罗斯

联系人: Precious Tochukwu Nwodo – email: nwodoprecious9@gmail.com

Objective: To evaluate clinical, morphological, and molecular biological prognostic markers of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) and determine their value for personalized prognosis assessment and treatment optimization.

Materials and methods: An analytical review of current scientific publications on prognostic factors in OSCC was conducted. Clinical, pathological, and molecular biological parameters were analyzed, including tumor grade (G), depth and pattern of invasion, lymphovascular and perineural invasion, and tumor response grade, as well as molecular markers such as human papillomavirus (HPV) status, apoptosis indicators, cell cycle regulators, and characteristics of the local immune microenvironment of the tumor.

Results. We established that both morphological and molecular biological parameters significantly influence the course and prognosis of OSCC. Histological features of tumor aggressiveness, including high grade, severe invasion, and the presence of lymphovascular and perineural invasion, are associated with adverse clinical outcomes. At the same time, HPV positivity, apoptotic activity, cell cycle regulation, and tumor immune microenvironment significantly impact OS and RFS. Multivariate analysis integrating clinical, morphological, and molecular parameters demonstrates higher prognostic value compared to the use of individual criteria.

Conclusion. A comprehensive assessment of clinical, morphological, and molecular biological factors allows for a more accurate prognosis of the course of OSCC and facilitates personalized treatment. Integration of data at various levels offers the potential for developing reliable prognostic models, improving risk stratification, and optimizing clinical decisions, which ultimately may improve treatment efficacy and outcomes for patients with OSCC.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, biomarkers, p53, Ki-67, PD-L1, CD73, prognostic biomarker, TDO2, human papillomavirus, OLR1, tumor microenvironment

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed without external funding.

For citation: Nwodo P.T., Samoylova S.I., Reshetov I.V., Davidyuk D.N., Xu Shi Jun, Han Yu Yao, Sukortseva N.S., Onoja S.O., Haboubacar E.Y.M. **Clinical, Morphological, and Molecular Biological Prognostic Biomarkers and Immunotherapeutic Predictors of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Literature Review. Head and Neck. Russian Journal. 2026;14(2):115–125**

Doi: 10.25792/HN.2026.14.2.115-125

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Цель. Оценить клинические, морфологические и молекулярно-биологические прогностические маркеры плоскоклеточного рака ротоглотки (SCCOP) и определить их значение для персонализированной оценки прогноза и оптимизации лечебной тактики.

Материал и методы. Проведен аналитический обзор современных научных публикаций, посвященных прогностическим факторам SCCOP. Проанализированы клинические, гистологические и молекулярно-биологические параметры, включая степень дифференцировки опухоли (G), глубину и характер инвазии, лимфоваскулярную и перинеуральную инвазию, степень терапевтического патоморфоза, а также молекулярные маркеры – статус вируса папилломы человека (ВПЧ), показатели апоптоза, регуляторы клеточного цикла и характеристики местного иммунного микроокружения опухоли.

Результаты. Установлено, что как морфологические, так и молекулярно-биологические параметры оказывают существенное влияние на течение и прогноз SCCOP. Гистологические признаки агрессивности опухоли, включая низкую степень дифференцировки, выраженную инвазию, наличие лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии, ассоциированы с неблагоприятными клиническими исходами. В то же время ВПЧ-позитивный статус, особенности апоптотической активности, регуляции клеточного цикла и иммунного микроокружения опухоли оказывают значимое влияние на ОВ и БРВ. Мультифакторный анализ, интегрирующий клинические, морфологические и молекулярные показатели, демонстрирует более высокую прогностическую ценность по сравнению с использованием отдельных критериев.

Заключение. Комплексная оценка клинических, морфологических и молекулярно-биологических факторов позволяет более точно прогнозировать течение SCCOP и способствует персонализации лечения. Интеграция данных различных уровней открывает перспективы для создания надежных прогностических моделей, улучшения стратификации риска и оптимизации клинических решений, что в конечном итоге может повысить эффективность терапии и улучшить исходы лечения пациентов с SCCOP.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, биомаркеры, p53, Ki-67, PD-L1, CD73, прогностический биомаркер, TDO2, вирус папилломы человека, OLR1, микроокружение опухоли

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Нводо П.Т., Самойлова С.И., Решетов И.В., Давидюк Д.Н., Сюй Ци Цзюнь, Хань Юй Яо, Сукорцева Н.С., Оножа С.О., Хабубакар Э.Я.М. **Клинические, морфологические и молекулярно-биологические прогностические биомаркеры и иммунотерапевтические предикторы плоскоклеточного рака ротоглотки: обзор литературы. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2026;14(2):115–125**

Doi: 10.25792/HN.2026.14.2.115-125

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

目的：评估口咽鳞状细胞癌（OSCC）的临床、形态学及分子生物学预后标志物，并确定其在个体化预后评估及治疗优化中的价值。

材料与方法：对当前关于OSCC预后因素的科学文献进行分析性综述。重点分析临床、病理及分子生物学参数，包括肿瘤分级（G）、浸润深度与方式、淋巴血管侵犯、神经周围侵犯及肿瘤反应分级，以及分子标志物，如人乳头瘤病毒（HPV）状态、细胞凋亡相关指标、细胞周期调控因子以及肿瘤局部免疫微环境特征。

结果：研究表明，形态学和分子生物学参数均对OSCC的病程及预后具有显著影响。反映肿瘤侵袭性的组织学特征（如高级别分化、明显浸润及存在淋巴血管和神经周围侵犯）与不良临床结局相关。同时，HPV阳性状态、细胞凋亡活性、细胞周期调控以及肿瘤免疫微环境对总体生存（OS）和无复发生存（RFS）具有重要影响。整合临床、形态学及分子参数的多因素分析较单一指标具有更高的预后评估价值。

结论：对临床、形态学及分子生物学因素进行综合评估，有助于更准确预测OSCC的疾病进程并促进个体化治疗。多层次数据整合有望构建可靠的预后模型，改善风险分层并优化临床决策，从而提高OSCC患者的治疗效果和预后。

关键词：头颈部鳞状细胞癌；生物标志物；p53；Ki-67；PD-L1；CD73；预后生物标志物；TDO2；人乳头瘤病毒；OLR1；肿瘤微环境

利益冲突：作者声明无利益冲突。

经费来源：本研究未获得任何经费资助。

引用格式：Nwodo P.T., Samoylova S.I., Reshetov I.V., Davidyuk D.N., Xu Shi Jun, Han Yu Yao, Sukortseva N.S., Onoja S.O., Haboubacar E.Y.M. Clinical, Morphological, and Molecular Biological Prognostic Biomarkers and Immunotherapeutic Predictors of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Literature Review. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(2):115–125

Doi: 10.25792/HN.2026.14.2.115-125

作者对所呈现数据的原创性以及发表插图材料（表格、图示、患者照片）的可能性负责。

Введение

Несмотря на значительный прогресс в профилактике, диагностике и лечении за последние годы, рак остается одной из основных проблем мирового здравоохранения. Прогнозируется, что к 2050 г. число новых случаев заболевания раком возрастет на 77% и составит 35 млн, что будет обусловлено в первую очередь старением населения, и такими факторами риска, как употребление табака, употребление алкоголя, ожирение и загрязнение воздуха [1]. Наиболее часто в области головы и шеи встречаются плоскоклеточные карциномы головы и шеи (HNSCC – head and neck squamous cell carcinoma), которые возникают из эпителия слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани (рис. 1). Употребление табака и алкоголя, высокий индекс массы тела (ИМТ) и воздействие УФ-излучения являются традиционными факторами риска окружающей среды, связанными с раком [2]. По данным Глобальной статистики рака, распространенность рака головы и шеи во всем мире составляет 7,6% всех случаев рака и 4,8% всех случаев смерти, связанных с раком [3]. Хотя распространенность HNSCC

варьируется в зависимости от страны или региона, его обычно связывают либо с чрезмерным употреблением алкоголя, либо с воздействием канцерогенов, полученных из табака, либо с обоими этими факторами. Опухоли ротоглотки все чаще связаны с наличием в анамнезе инфицирования онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ), в основном ВПЧ-16, а также, в меньшей степени, ВПЧ-18 и другими штаммами [4].

Плоскоклеточная карцинома ротоглотки (SCCOP – squamous cell carcinoma of the oropharynx) остается значимой онкологической проблемой из-за ее переменного прогноза и ответа на лечение. Повышение показателей выживаемости и изменение схем лечения по-прежнему зависят от определения надежных прогностических показателей. Недавние достижения в области иммунотерапии и полигеномных исследований выявили новые биомаркеры, которые могут улучшить прогностическую оценку и терапевтические стратегии. Сложная природа рака раскрывается при микроскопическом исследовании солидных опухолей, которое показывает, что микроокружение опухоли (TME – Tumor Microenvironment) представляет собой высокоупорядоченную экосистему, состоящую из раковых клеток, окруженных раз-

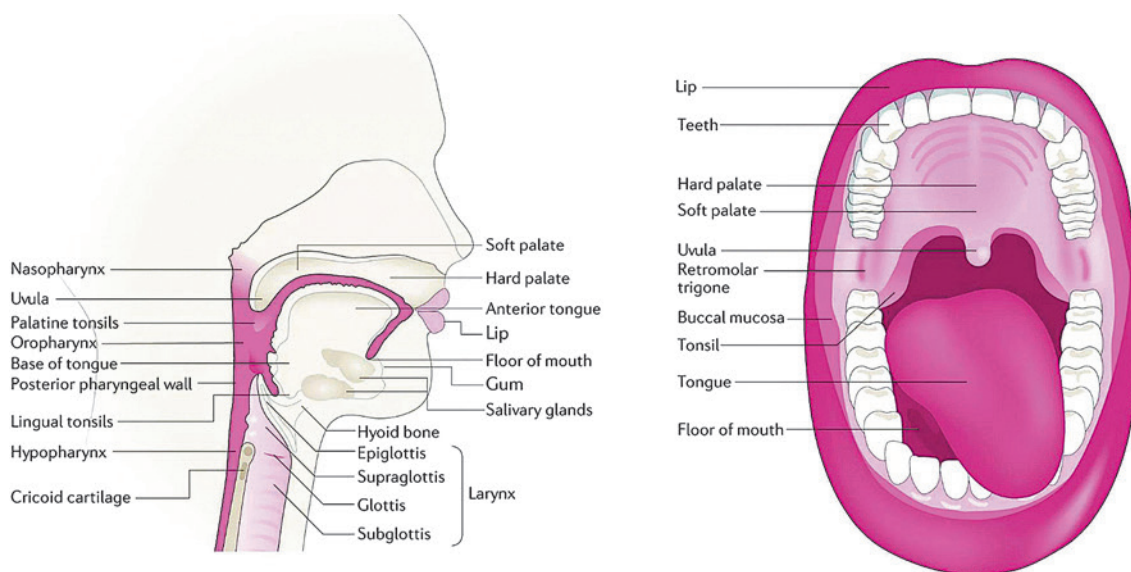


Рис. 1. Анатомические места развития ПРГШ [5] (Источник: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00224-3>)

Fig. 1. Anatomical sites of HNSCC development [5] (Source: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00224-3>)

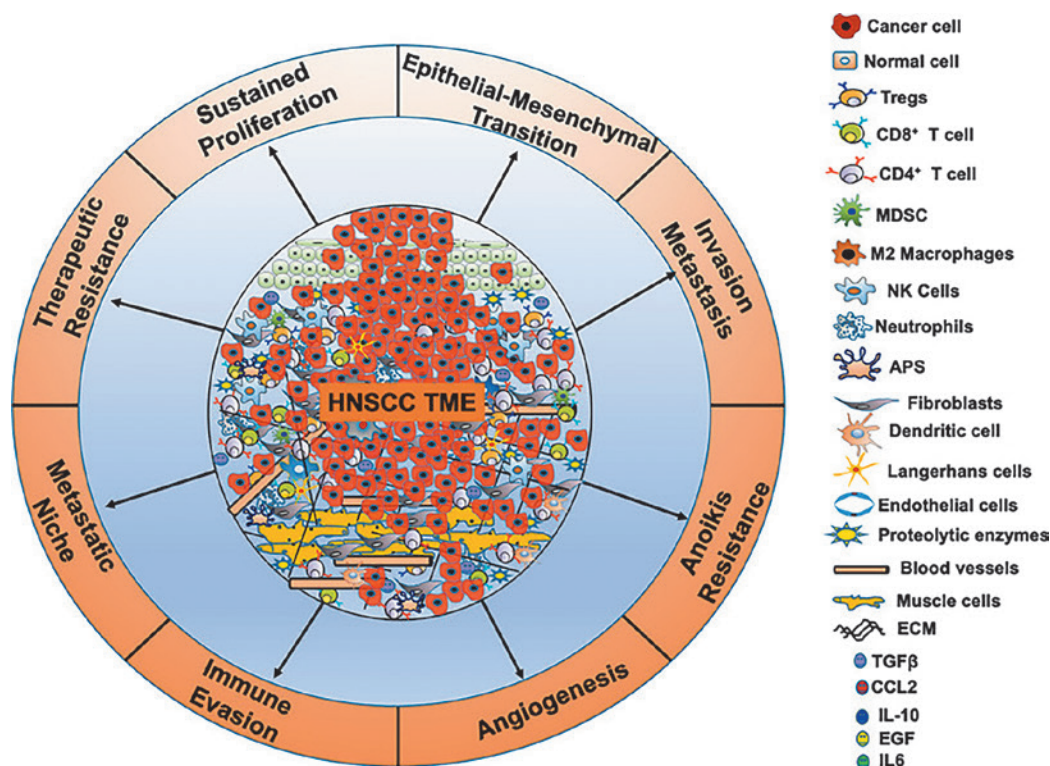


Рис. 2. HNSCC TME [9]
Fig. 2. HNSCC TME [9]

личными видами нераковых клеток, все из которых заключены в модифицированный васкуляризированный внеклеточный матрикс (рис. 2).

Опухоль растет в многоклеточной среде, которая богата и сложна. Инфильтрирующие иммунные клетки (Т-клетки, В-клетки, естественные клетки-киллеры – NK-клетки, дендритные клетки – DC, макрофаги и миелоидные супрессорные клетки – MDSC) [6] и генетически модифицированные стромальные клетки, такие как ассоциированные с раком фибробласты (CAF), эндотелиальные клетки (EC), адипоциты, нейроэндокринные клетки, клетки крови и лимфатических сосудов и другие, входят в число клеточных компонентов (рис. 2) [7, 8].

В результате механистических исследований, в т.ч. в доклинических моделях опухолей, TME и их секретируемые молекулы считаются играющими важную роль в патогенезе рака и, таким образом, представляют собой привлекательные терапевтические цели [8].

В этом обзоре объединены результаты современных исследований по оценке клинических, морфологических и молекулярных предикторов с целью устранения пробелов в понимании и предоставления комплексной основы для прогностической оценки при SCCOP.

Эпидемиология

По данным GLOBOCAN, рак головы и шеи является седьмым, наиболее распространенным видом рака во всем мире, на долю которого приходится 450 тыс. ежегодных смертей и 890 тыс. новых случаев (рис. 3). Злокачественные новообразования головы и шеи могут развиваться в полости рта, горле, гортани, слюнных железах, околоносовых пазухах и носовой полости. Географическое положение и демографические факторы ока-

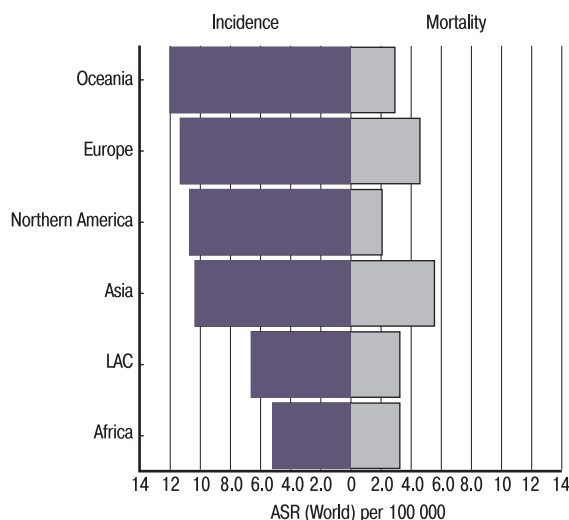


Рис. 3. Оценочные стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости и смертности от HNSCC во всем мире на 100 тыс. показаны для обоих полов, включая все возрасты. Данные взяты из GLOBOCAN за 2022 г. Карта была создана с использованием Инструмента для картографирования веб-сайта GLOBOCAN выбрав места локализации рака «губа, полость рта», «слюнные железы», «ротоглотка», «носоглотка», «гортанная часть глотки» и «гортань» Figure 3. Estimated age-standardized incidence and mortality rates per 100,000 for HNSCC worldwide are shown for both sexes and all ages. Data are from GLOBOCAN 2022. The map was created using the GLOBOCAN website mapping tool, selecting the following cancer sites: «lip, oral cavity», «salivary glands», «oropharynx», «nasopharynx», «hypopharynx», and «larynx».

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022

Lip, oral cavity + Salivary glands + Oropharynx +
Nasopharynx + Hypopharynx + Larynx

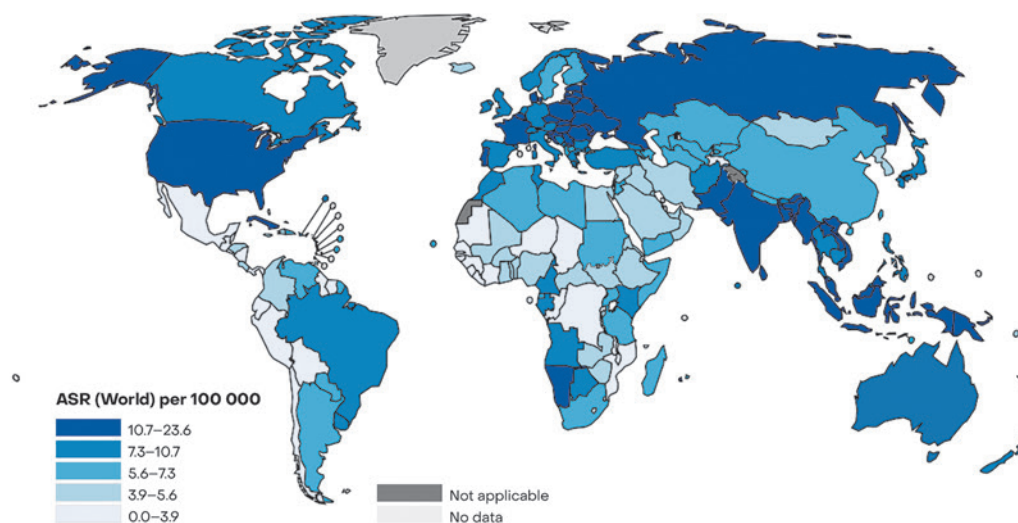


Рис. 4. Оценочные стандартизированные по возрасту показатели (ASR) заболеваемости HNSCC во всем мире на 100 тыс. показаны для обоих полов, включая все возрасты. Данные взяты из GLOBOCAN за 2022 г. Карта была создана с использованием «Инструмент для картографирования веб-сайта GLOBOCAN» выбрав места локализации рака «губа, полость рта», «слюнные железы», «ротоглотка», «носоглотка», «гортанная часть глотки» и «гортань»

Fig. 4. Estimated age-standardized incidence rates (ASRs) per 100,000 for HNSCC worldwide are shown for both sexes, including all ages. Data are taken from GLOBOCAN 2022. The map was created using the GLOBOCAN website mapping tool, selecting the following cancer sites: «lip, oral cavity», «salivary glands», «oropharynx», «nasopharynx», «hypopharynx», and «larynx».

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Both sexes, in 2022

Lip, oral cavity + Salivary glands + Oropharynx +
Nasopharynx + Hypopharynx + Larynx

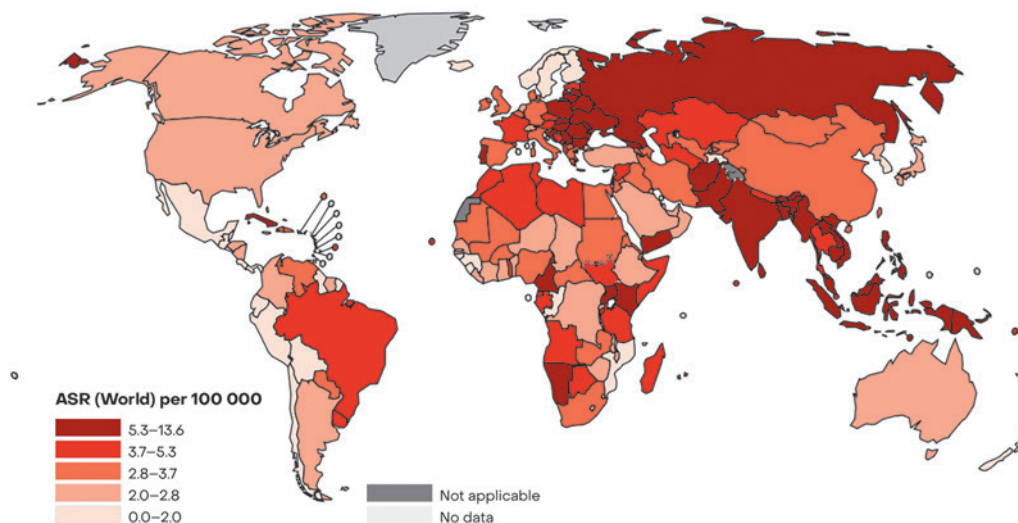


Рис. 5. Оценочные стандартизированные по возрасту показатели смертности от HNSCC во всем мире на 100 тыс. показаны для обоих полов, включая все возрасты. Данные взяты из GLOBOCAN за 2022 г. Карта была создана с использованием «Инструмент для картографирования веб-сайта GLOBOCAN» выбрав места локализации рака «губа, полость рта», «слюнные железы», «ротоглотка», «носоглотка», «гортанная часть глотки» и «гортань»

Fig. 5. Estimated age-standardized mortality rates per 100,000 for HNSCC worldwide are shown for both sexes, including all ages. Data are taken from GLOBOCAN 2022. The map was created using the GLOBOCAN website mapping tool, selecting the following cancer sites: «lip, oral cavity», «salivary glands», «oropharynx», «nasopharynx», «hypopharynx», and «larynx».

зывают значительное влияние на заболеваемость и показатели смертности от HNSCC. При соотношении мужчин и женщин примерно 2:1 и у лиц старше 50 лет HNSCC чаще встречается у мужчин, чем у женщин во всем мире [1].

По оценкам, к 2030 г. заболеваемость HNSCC будет ежегодно увеличиваться на 30% в нескольких странах, особенно среди молодого населения (рис. 4, 5) [1]. Рост заболеваемости HNSCC, связанный с ВПЧ, и изменения в образе жизни, такие как рост употребления алкоголя и табака в развивающихся странах, частично являются причиной этой тенденции. Прогнозируется, что заболеваемость HNSCC превзойдет заболеваемость раком полости рта, который в основном вызывается употреблением табака, поскольку, как прогнозируется, ВПЧ заменит табак в качестве основной причины мирового бремени рака HNSCC [1, 10].

Гистологические критерии и их прогностическое значение

При патогистологическом анализе следует указывать критически важные сведения о биологии опухоли. Некоторые ключевые гистологические факторы отражены в табл. 1.

Молекулярные маркеры прогноза

В дополнение к гистологической оценке молекулярные биологические маркеры, такие как p53, Ki-67 и PD-L1 позволяют предложить более глубокое понимание поведения опухолей, прогноз и терапевтические результаты SCCOP. Благодаря своему уникальному молекулярному и иммунологическому профилю ВПЧ-положительный SCCOP связан с лучшим прогнозом [11, 12]. Прогностические маркеры включают белки, регуляторы клеточного цикла, такие как p53; Ki-67 в качестве пролиферативного маркера, а также нарушение регуляции в апоптотических путях, таких как сверхэкспрессия антиапоптотических белков, таких как bcl-2 [13]. Опухолевый супрессор p53 часто называют «хранителем генома». Это связано с его важнейшей ролью

в поддержании целостности генома посредством регуляции клеточного цикла, апоптоза и репарации ДНК [14, 15]. Исследования показывают, что мутации TP53 коррелируют с высоким уровнем агрессивности опухолей [16–18], резистентностью к терапии [14], снижением общей выживаемости (ОВ) [19, 20]. Важно отметить, что мутантный p53 участвует в активации иммунных контрольных точек, таких как PD-L1, что подчеркивает его роль в иммунном уклонении и терапевтической резистентности.

Мутации TP53 является одним из наиболее распространенных генетических изменений при раке, включая HNSCC [21–23]. Функция TP53 заключается в реагировании на повреждение ДНК и предотвращении размножения поврежденных клеток [14]. Неблагоприятный прогноз для пациентов с HNSCC связан с потерей или мутацией гена TP53 [24]. Согласно исследованиям, мутации гена TP53 связаны со снижением ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ), повышенной агрессивностью и высоким риском метастазирования [25, 26]. Способность p53 прогнозировать низкую выживаемость при HNSCC является одним из его преимуществ. Однако его главный недостаток заключается в том, что он неоднороден среди типов опухолей.

Ki-67 – это ядерный белок, который служит маркером клеточной пролиферации. Высокие уровни экспрессии Ki-67 указывают на быстрый рост опухоли и более низкую дифференцировку [14, 18, 28]. Исследования показывают, что повышенные уровни Ki-67 в значительной степени связаны с более низкой ОВ, более короткой БРВ, повышенной агрессивностью опухоли и более высокими показателями рецидивов у пациентов с SCCOP [29, 30, 32, 33]. При многих видах рака, включая HNSCC, экспрессия ядерного белка Ki-67, связанного с пролиферацией клеток, используется в качестве индикатора роста опухоли и прогноза [32]. Значение Ki-67 как биомаркера заключается в его корреляции с ростом опухоли и прогрессированием клеточного цикла, что делает его надежным индикатором агрессивности опухоли [34]. Тем не менее отсутствие валидности и интерпретации измерений является одним из его недостатков [35]. Кроме того, Ki-67 также экспрессируется в нормальных пролиферирующих клетках, он не обладает специфичностью в отношении HNSCC,

Таблица 1. Гистологические критерии и их прогностическое значение
Table 1. Pathological criteria and their prognostic value

Степень дифференцировки, G <i>Tumor grade, G</i>	По сравнению с высокодифференцированными опухолями, низкодифференцированные опухоли связаны с худшими прогнозами и более агрессивным поведением <i>Compared with low-grade tumors, high-grade tumors are associated with worse prognosis and more aggressive behavior</i>
Гистологический подтип <i>Histological subtype</i>	Подтипы с уникальными биологическими и клиническими особенностями, такие как акантолитический подтип плоскоклеточной карциномы, часто связаны с худшими прогнозами <i>Subtypes with unique biological and clinical features, such as the acantholytic subtype of squamous cell carcinoma, are often associated with worse prognoses</i>
Типы и глубина инвазивного роста <i>Invasion pattern and depth</i>	Глубина инвазии: более глубокая инвазия указывает на более высокий риск метастазирования и рецидива Тип инвазии: сплошные модели инвазии могут предполагать лучший прогноз по сравнению с дисперсными типами инвазии <i>Depth of invasion: Deeper invasion indicates a higher risk of metastasis and recurrence</i> <i>Pattern of invasion: Solid invasion patterns may predict a better prognosis compared to dispersed invasion patterns</i>
Лимфоваскулярная и периневральная инвазия <i>Lymphovascular and perineural invasion</i>	Наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии тесно связано с более высоким риском метастазов и снижением вероятности выживания <i>The presence of lymphovascular and perineural invasion is closely associated with a higher risk of metastases and a reduced likelihood of survival</i>
Края резекции и абластичности <i>Resection margins and ablaticity</i>	Вероятность рецидива снижается за счет абластических хирургических краев <i>The risk of recurrence is reduced by ablatic surgical margins</i>
Лечебный патоморфоз <i>Therapeutic pathomorphosis</i>	Степень патологического ответа на лечение (например, химиотерапию или лучевую терапию) служит маркером долгосрочных результатов <i>The grade of pathological response to treatment (eg, chemotherapy or radiation therapy) serves as a marker of long-term outcome</i>

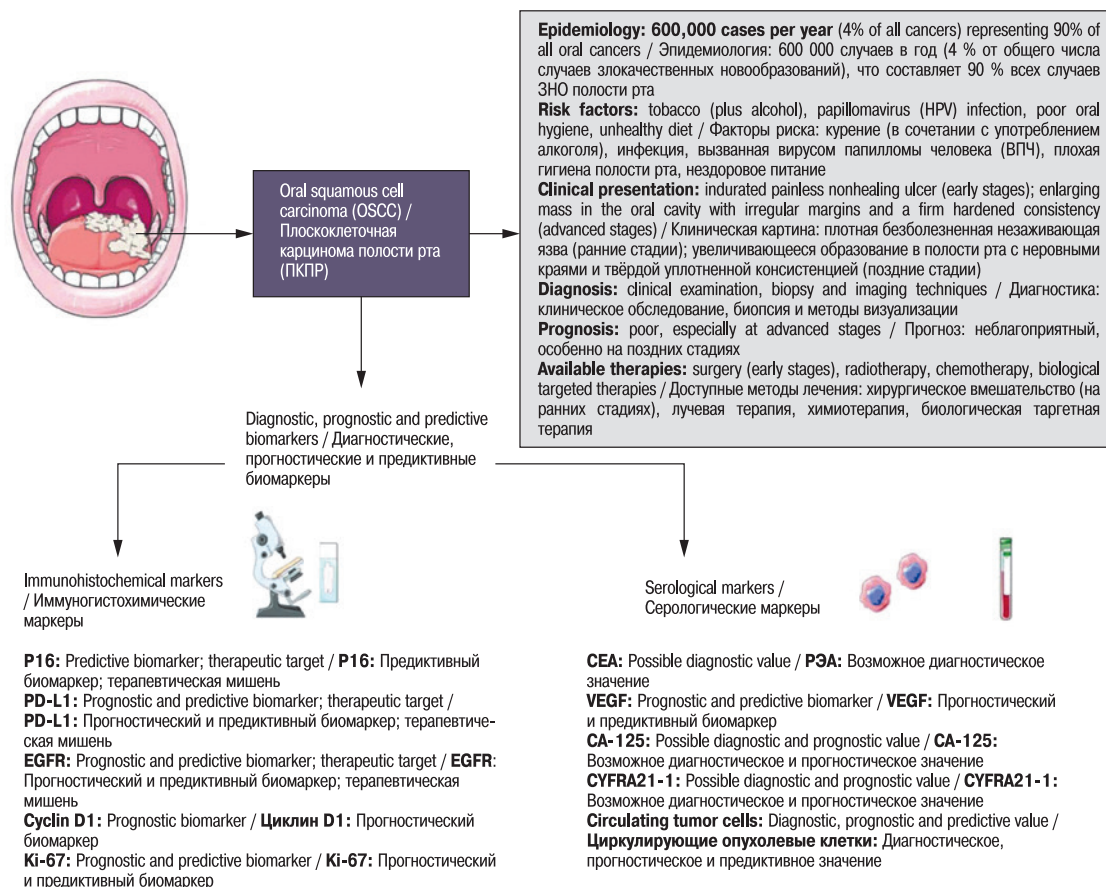


Рис. 6. Обзор основных биомаркеров, которые в настоящее время изучаются при плоскоклеточной карциноме полости рта, и их потенциальное применение. PD-L1 – лиганд программируемой смерти 1, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, CEA – карциноэмбриональный антиген, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, CA-125 – раковый антиген 125, CYFRA 21-1 – антиген фрагмента цитокератина 19 [27]

Fig. 6. Overview of the main biomarkers currently being studied in oral squamous cell carcinoma and their potential applications. PD-L1 – programmed death ligand 1, EGFR – epidermal growth factor receptor, CEA – carcinoembryonic antigen, VEGF – vascular endothelial growth factor, CA-125 – cancer antigen 125, CYFRA 21-1 – cytokeratin fragment antigen 19 [27]

хотя и предоставляет полезную прогностическую информацию [36, 37].

Лиганд запрограммированной смерти 1 (PD-L1) играет ключевую роль в уклонении от иммунного надзора, взаимодействуя со своим рецептором PD-1 на Т-клетках и подавляя противоопухолевые иммунные реакции [38]. Сверхэкспрессия PD-L1 при SCCOP была связана с подавлением иммунитета в пределах TME. Иммунотерапия ИИКТ показала многообещающие результаты в усилении иммунного ответа и улучшении клинических результатов [8, 39]. Кроме того, совместная экспрессия PD-L1 с такими маркерами, как Ki-67 и p53, подчеркивает его сложную роль в TME [25]. Как ключевой белок иммунной контрольной точки, PD-L1 контролирует иммунный ответ, прикрепляясь к рецепторам PD-1 Т-клеток и предотвращая активацию иммунных клеток [40]. Повышенная экспрессия PD-L1 часто наблюдается при HNSCC, где она способствует уклонению опухоли от иммунного ответа [38]. Уровень экспрессии PD-L1 является не только важнейшим прогностическим биомаркером; но и потенциальной мишенью для назначения и выбора режима терапии ИИКТ [41]

Прогнозирование ответа на иммунотерапию является основной прогностической особенностью маркера PD-L1. Лучшие

результаты для пациентов, получающих иммунотерапию, были связаны с высокой экспрессией PD-L1, особенно в случаях HPV-положительного HNSCC [42] Однако экспрессия PD-L1 ограничена. По данным Simeone и соавт. (2017), опухоли с высокой экспрессией PD-L1 могут не реагировать на иммунотерапию, в то время как опухоли с низкой или отсутствующей экспрессией могут дать клинический эффект. Это говорит о том, что его прогностическая ценность может быть непоследовательной. Кроме того, факторы микроокружения опухоли могут влиять на экспрессию PD-L1, что затрудняет интерпретацию в различных группах пациентов (рис. 6).

По данным E.V. King и соавт. (2020), опухоли с сильным иммунным ответом лучше реагируют на лечение [30]. Прогностическая ценность повышается, когда клинические, гистологические и молекулярные маркеры комбинируются с формированием мультипараметрических моделей прогноза. Исследования, учитывающие такие факторы, как иммунологические маркеры, глубина инвазии и статус ВПЧ, показали заметные успехи в прогнозировании как ОВ, так и БРВ [43]. Создание индивидуальных моделей прогнозирования риска включает ряд факторов для точной классификации пациентов. Достигая баланса между интенсивностью лечения и индивидуальным

риском, эти модели позволяют применять индивидуальные подходы к максимально эффективной терапии [2, 43].

Целью обзора является качественный анализ и обобщение накопленных данных о клинических, морфологических, молекулярно-биологических и иммунологических факторах прогноза с особым акцентом на роль ВПЧ и опухолевого микроокружения.

Материал и методы

Настоящая работа представляет собой аналитический обзор современной научной литературы, посвященной прогностическим биомаркерам и иммунотерапевтическим предикторам при SCCOP. Поиск научных публикаций осуществлялся в международных электронных базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Основное внимание уделялось публикациям, отражающим современные представления и актуальные клинические подходы, фундаментальные и концептуальные исследования более ранних лет, имеющие принципиальное значение для понимания биологии заболевания, роли ВПЧ и механизмов опухолевого прогрессирования.

В ходе поиска использовались следующие ключевые слова и их комбинации (на английском языке):

“oropharyngeal squamous cell carcinoma”, “OPSCC”, “HPV”, “prognostic biomarkers”, “immune microenvironment”, “PD-L1”, “apoptosis markers”, “cell cycle”, “immunotherapy predictors”, “survival”, “recurrence”. Для расширения охвата применялись логические операторы AND и OR.

Критерии включения и исключения:

- оригинальные клинические исследования, обзоры и мета-анализы;
- статьи, посвященные SCCOP;
- исследования, оценивающие клинические, морфологические, молекулярные и иммунологические прогностические факторы;
- публикации на английском языке;
- наличие полнотекстового доступа.

Критериями исключения являлись:

- публикации, посвященные исключительно другим опухолям головы и шеи без стратификации по ротоглотке;
- отдельные клинические наблюдения, тезисы конференций без полного текста;
- дублирующие публикации.

Отбор публикаций осуществлялся на основании анализа названий, аннотаций и полнотекстовых версий. Для каждой включенной работы оценивали дизайн исследования, характеристики исследуемой когорты, методы оценки биомаркеров и клинические исходы (ОВ и БРВ). Данные были подвергнуты качественному аналитическому обобщению. Количественный мета-анализ не проводился в связи с выраженной методологической гетерогенностью включенных исследований, различиями в используемых биомаркерах, методах их оценки и критериях клинических исходов. Настоящий обзор не является систематическим, в связи с чем методология PRISMA не применялась.

Поскольку исследование основано исключительно на анализе опубликованных данных, получения одобрения локального этического комитета не требовалось.

Результаты

TP53 – это ген-супрессор опухоли, часто мутирующий при плоскоклеточной карциноме. *TP53* играет двойную роль прогно-

стического маркера и потенциальной терапевтической мишени [24]. Мутации в этом гене обнаруживаются более чем в 50% случаев плоскоклеточного рака преимущественно миссенс-типа, что приводит к утрате функции опухолевого супрессора. Нарушение работы *TP53* способствует канцерогенезу через дефекты репарации ДНК и апоптоза, повышая геномную нестабильность [15, 16].

Ki-67 является маркером клеточной пролиферации. Повышенная экспрессия Ki-67 наблюдается в агрессивных случаях HNSCC, при этом более высокие уровни ассоциируются с большим размером опухоли и более низкой дифференцировкой [35, 33], а также с более высокой частотой рецидивов и худшими показателями выживаемости [31].

Экспрессия PD-L1 служит ключевым маркером иммунной контрольной точки, что имеет значение для выбора режима иммунотерапии. И. Тодзьо и соавт. (2019) сообщают о положительной корреляции между экспрессией PD-L1 и p53 при HNSCC, что указывает на механизм уклонения от иммунного ответа. Подчеркнута важность прогностической роли PD-L1 при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ), такими как пембролизумаб и ниволумаб, особенно в запущенных случаях [43]. PD-L1 может указывать на лучший контроль заболевания: более низкий риск смерти или рецидива, или лучший ответ на лечение в определенных группах пациентов (например, у пациентов с положительным результатом на ВПЧ и у пациентов с высокой инфильтрацией TILs), но его стабильность в качестве отдельного прогностического маркера все еще ограничена и он больше подходит как часть комбинированной иммунной оценки [38].

Шен и соавт. (2022) провели мультиомный анализ, включающий транскриптомные и геномные данные для оценки роли CD73 как биомаркера HNSCC [19]. В исследовании рассмотрели связи между иммунологическими профилями, результатами выживаемости и экспрессией CD73. Одним из наиболее важных выводов является то, что гиперэкспрессия CD73 была связана с иммунологическим подавлением, худшим ответом на иммунотерапию. Иммуносупрессивный ТМЭ, характеризующийся инфильтрацией регуляторных Т-клеток и снижением противоопухолевого иммунитета, был связан с повышенной экспрессией CD73 [19].

Эти результаты выделяют CD73 как прогностический индикатор иммуномодулирующей терапии и повышения эффективности ИИКТ при HNSCC. Стратегия мульти-омикс гарантирует тщательную проверку биомаркеров, но ретроспективный дизайн исследования ограничивает его непосредственную клиническую значимость. Целесообразность использования CD73 в принятии терапевтических решений должна быть подтверждена более проспективными клиническими испытаниями.

Согласно исследованию S. Ни и соавт. (2022), миофибробласты TDO2+ способствуют иммунологическому подавлению путем выработки иммуносупрессивного ТМЕ. Экспрессия TDO2 в стромальных миофибробластах способствует иммунному уклонению и подавляет активность цитотоксических Т-клеток, что способствует росту опухолей. Показано, что TDO2-позитивные клетки способствуют опухолеобразованию в экспериментальных моделях на животных [20]. Результаты показывают, что TDO2 является перспективной мишенью для комбинированного лечения, призванного повысить эффективность ИИКТ и помешать иммунному подавлению.

Обсуждение

В этом исследовании мы описали прогностические биомаркеры и иммунотерапевтические предикторы при SCCOP. Белок p53 является важным прогностическим и терапевтическим маркером, поскольку мутации в *TP53* вызывают геномную нестабильность и устойчивость к апоптозу. Потенциальные синергии в комбинированных стратегиях предполагают взаимодействие между p53 и иммунными маркерами, такими как PD-L1. Уровень пролиферативной активности с оценкой экспрессии Ki-67 возможно использовать для оценки агрессивности опухоли. PD-L1 является ключевым биомаркером для иммунотерапии из-за его функции в иммунном уклонении. Это утверждение согласуется с выводами D.C. Whiteman и соавт. (2016), которые обнаружили корреляцию между подавлением иммунитета в микросреде опухоли и сверхэкспрессией PD-L1 [2]. Его значимость для прогноза и лечения дополнительно подтверждается корреляцией между его экспрессией и агрессивностью опухоли. Д. Ханахан и соавт. (2011) предположили, что мутации *p53* являются отличительным признаком рака, поскольку повышают выживаемость клеток в условиях генотоксического стресса, одновременно подавляя апоптоз [13]. S. Zeng и соавт. (2020) представили данные о высокой прогностической ценности Ki-67, преимущественно при его сочетании с другими биомаркерами [26]. N. McGranahan и C. Swanton (2015) подчеркнули, что мутации *TP53* способствуют гетерогенности опухоли и резистентности к ИИКТ [43]. Согласно исследованию K.K. Ang и соавт. (2010), при ВПЧ-отрицательном OPSCC (Oropharyngeal squamous cell carcinoma) мутации *p53* связаны с худшими результатами выживаемости [11]. Функция PD-L1, как предиктивного биомаркера эффективности ИИКТ была подчеркнута L. Vejarano и соавт. (2021) [8]. Экспрессия PD-L1 повышена при ВПЧ-положительном OPSCC, как показали V. Cristina и соавт. (2019) что указывает на то, что этот маркер имеет как прогностический, так и терапевтический потенциал. [7]

Одной из основных сильных сторон использования комбинации этих биомаркеров является возможность более персонализированного терапевтического подхода. Хотя p53, Ki-67 и PD-L1 имеют индивидуальные ограничения, их совместное использование может улучшить прогностическую точность, позволяя лучше стратифицировать пациентов и более индивидуально подбирать схемы лечения. Например, высокий уровень пролиферативной активности Ki-67 и мутированный *p53* могут указывать на более агрессивную опухоль, в то время как высокая экспрессия PD-L1 может предполагать восприимчивость к ИИКТ. Однако необходимо учитывать ограничения каждого биомаркера. Мутации *TP53* могут не коррелировать с клиническими результатами в случаях с положительным результатом на ВПЧ, а изменчивость Ki-67 может приводить к непоследовательным результатам.

Шен и соавт. (2022), предлагают надежный мультиомный подход, объединяющий транскриптомику, геномику и протеомику, для уточнения прогностического значения CD73. Интеграция различных наборов данных в исследовании усиливает его выводы о двойной роли CD73 в прогнозировании и предсказании ответа на иммунотерапию.

Хотя в понимании прогноза SCCOP достигнут значительный прогресс, проблемы остаются. Будущие исследования должны быть сосредоточены на проверке прогностических моделей в различных популяциях, включении новых биомаркеров и интеграции данных мультиомики для целостного профилирования. Сотрудничество между патологами, онкологами и биоло-

гами биологами является ключом к переводу этих результатов в клиническую практику.

Ограничения

Настоящий обзор имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Во-первых, анализ основан на опубликованных данных, что может обуславливать влияние публикационного смещения, поскольку исследования с отрицательными или статистически незначимыми результатами публикуются реже.

Во-вторых, в обзор были включены публикации, различающиеся по дизайну исследований, численности выборок, методам оценки биомаркеров и критериям анализа клинических исходов, что ограничивает возможность прямого сопоставления результатов.

В-третьих, поиск литературы был ограничен публикациями на английском языке и временным интервалом последних лет, что могло привести к исключению отдельных релевантных исследований, опубликованных ранее или на других языках.

Кроме того, отсутствие стандартизированных подходов к оценке некоторых морфологических и молекулярно-биологических маркеров, а также различия в используемых методах иммуногистохимического анализа и молекулярного тестирования могут влиять на воспроизводимость и обобщаемость полученных выводов.

Несмотря на указанные ограничения, представленный обзор позволяет обобщить современные данные о прогностических биомаркерах и иммунотерапевтических предикторах при SCCOP и подчеркивает необходимость дальнейших проспективных и многоцентровых исследований.

Кроме того, большинство включенных исследований носило ретроспективный характер, а прогностическая значимость отдельных биомаркеров, таких как PD-L1, Ki-67 и *TP53*, может варьироваться в зависимости от ВПЧ-статуса и особенностей опухолевого микроокружения.

Заключение

Интеграция биомаркеров, таких как p53, Ki-67 и PD-L1, в прогностические модели обеспечивает всестороннее понимание биологии SCCOP. Эти маркеры не только повышают точность прогнозирования ОБ и БРВ, но и открывают возможности для персонализированных терапевтических вмешательств. Кроме того, PD-L1 обеспечивает возможность иммунотерапевтических вмешательств, тогда как p53 и Ki-67 предлагают понимание биологии и агрессивности опухолей. При коллективной оценке эти биомаркеры позволяют полностью понять поведение опухоли, направляя индивидуальные планы лечения и улучшая результаты для пациентов. Последующие исследования должны быть сосредоточены на включении этих биомаркеров в клинические процедуры, изучении их комбинаторного применения в планах лечения и использовании неинвазивных диагностических инструментов для непрерывного наблюдения. Будущие исследования должны сосредоточиться на изучении терапевтических последствий этих биомаркеров, подтверждении их в клинических испытаниях, изучении их потенциальных терапевтических применений и включении результатов в тактику персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. WHO News Release. 2024 (1-02-24).
- Whiteman D.C., Wilson L.F. The fractions of cancer attributable to modifiable factors: A global review. *Cancer Epidemiol.* 2016;44:203–21. Doi: 10.1016/j.canep.2016.06.013.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
- Isayeva T., Li Y., Maswahu D., Brandwein-Gensler M. Human papillomavirus in non-opharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. *Head Neck Pathol.* 2012;6(Suppl. 1):S104–20. Doi: 10.1007/s12105-012-0368-1.
- Johnson D.E., Burnts B., Leemans C.R., et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020;6(1):92. Doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.
- Peltanova B., Raudenska M., Masarik M. Effect of tumor microenvironment on pathogenesis of the head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Mol. Cancer.* 2019;18(1):63. Doi: 10.1186/s12943-019-0983-5.
- Cristina V., Herrera-Gómez R.G., Szturz P., et al. Immunotherapies and Future Combination Strategies for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(21):5399. Doi: 10.3390/ijms20215399.
- Bejarano L., Jordão M.J.C., Joyce J.A. Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov.* 2021;11(4):933–59. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1808.
- Bhat A.A., Yousuf P., Wani N.A., 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;6(1):12. Doi: 10.1038/s41392-020-00419-w.
- Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M., et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA. Oncol.* 2017;3(4):524–48. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
- Ang K.K., Harris J., Wheeler R., et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(1):24–35. Doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
- Licitra L., Perrone F., Bossi P., et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(36):5630–6. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.6136.
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74. Doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Szatmari T., Mocan S., Neagos C.M., Pap Z. Biomarker Profiles and Clinicopathological Features in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(10):1681. Doi: 10.3390/medicina60101681.
- Wade M., Li Y.C., Wahl G.M. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2013;13(2):83–96. Doi: 10.1038/nrc3430.
- Inman, G.J., Wang, J., Nagano, A. et al. The genomic landscape of cutaneous SCC reveals drivers and a novel azathioprine associated mutational signature. *Nat. Commun.* 2018;9:3667. Doi: 10.1038/s41467-018-06027-1.
- South A.P., Purdie K.J., Watt S.A., et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2014;134(10):2630–8. Doi: 10.1038/jid.2014.154.
- Li Y.Y., Hanna G.J., Laga A.C., et al. Genomic analysis of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(6):1447–56. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1773.
- Shen A., Ye Y., Chen F., et al. Integrated multi-omics analysis identifies CD73 as a prognostic biomarker and immunotherapy response predictor in head and neck squamous cell carcinoma. *Front. Immunol.* 2022;13:969034. Doi: 10.3389/fimmu.2022.969034.
- Hu S., Lu H., Xie W., et al. TDO2+ myofibroblasts mediate immune suppression in malignant transformation of squamous cell carcinoma. *J. Clin. Invest.* 2022;132(19):e157649. Doi: 10.1172/JCI157649.
- Baum C.L., Wright A.C., Martinez J.C., et al. A new evidence-based risk stratification system for cutaneous squamous cell carcinoma into low, intermediate, and high risk groups with implications for management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78(1):141–7. Doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.031.
- Que S.K.T., Zwald F.O., Schmults C.D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78(2):237–47. Doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.059.
- Roscher I., Falk R.S., Vos L., et al. Validating 4 Staging Systems for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Using Population-Based Data: A Nested Case-Control Study. *JAMA. Dermatol.* 2018;154(4):428–34. Doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6428.
- Piipponen M., Riihilä P., Nissinen L., Kähäri V.M. The Role of p53 in Progression of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4507. Doi: 10.3390/cancers13184507.
- Tojyo I., Shintani Y., Nakanishi T., et al. PD-L1 expression correlated with p53 expression in oral squamous cell carcinoma. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* 2019;41(1):56. Doi: 10.1186/s40902-019-0239-8.
- Zeng S., Fu L., Zhou P., Ling H. Identifying risk factors for the prognosis of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239586. Doi: 10.1371/journal.pone.0239586.
- Pekarek L., Garrido-Gil M.J., Sánchez-Cendra A., et al. Emerging histological and serological biomarkers in oral squamous cell carcinoma: Applications in diagnosis, prognosis evaluation and personalized therapeutics (Review). *Oncol. Rep.* 2023;50(6):213. Doi: 10.3892/or.2023.8650.
- Davey M.G., Hynes S.O., Kerin M.J., et al. Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4455. Doi: 10.3390/cancers13174455.
- Wu L., Liu Y., Deng W., Wu T., et al. OLR1 Is a Pan-Cancer Prognostic and Immunotherapeutic Predictor Associated with EMT and Cuproptosis in HNSCC. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12904. Doi: 10.3390/ijms241612904.
- King E.V., Ottensmeier C.H., Thomas G.J. The immune response in HPV+ oropharyngeal cancer. *Oncoimmunology.* 2014;3(1):e27254. Doi: 10.4161/onci.27254.
- Menon S.S., Guruvayoorappan C., Sakthivel K.M., Rasmi R.R. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clin. Chim. Acta.* 2019;491:39–45. Doi: 10.1016/j.cca.2019.01.011.
- Chen W., Lin G., Chen Y., et al. Prediction of the Ki-67 expression level in head and neck squamous cell carcinoma with machine learning-based multiparametric MRI radiomics: a multicenter study. *BMC. Cancer.* 2024;24(1):418. Doi: 10.1186/s12885-024-12026-x.
- Agarwal A., Agrawal T., Sharma R., et al. A study of Ki-67 expression in oral squamous cell carcinoma. *Indian J. Pathol. Oncol.* 2019;6(4):579–85. Doi: 10.18231/ijpo.2019.113.2394-6784
- Remnant L., Kochanova N.Y., Reid C., et al. The intrinsically disorderly story of Ki-67. *Open Biol.* 2021 Aug;11(8):210120. Doi: 10.1098/rsob.210120.
- Zhao Y., Shen L., Huang X., et al. High expression of Ki-67 acts a poor prognosis indicator in locally advanced nasopharyngeal carcinoma.

- Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;494(1-2):390–6. Doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.118.
36. Ahmed A.A., Elmohr M.M., Fuentes D., et al. Radiomic mapping model for prediction of Ki-67 expression in adrenocortical carcinoma. *Clin. Radiol.* 2020;75(6):479.e17–479.e22. Doi: 10.1016/j.crad.2020.01.012.
 37. Juan M.W., Yu J., Peng G.X., et al. Correlation between DCE-MRI radiomics features and Ki-67 expression in invasive breast cancer. *Oncol. Lett.* 2018;16(4):5084–90. Doi: 10.3892/ol.2018.9271.
 38. Yang W.F., Wong M.C.M., Thomson P.J., et al. The prognostic role of PD-L1 expression for survival in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2018;86:81–90. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.016.
 39. Wang Z., Sun W., Hua R., et al. Promising dawn in tumor microenvironment therapy: engineering oral bacteria. *Int. J. Oral Sci.* 2024;16(1):24. doi: 10.1038/s41368-024-00282-3.
 40. Li L.T., Jiang G., Chen Q., Zheng J.N. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). *Mol. Med. Rep.* 2015;11(3):1566–72. Doi: 10.3892/mmr.2014.2914.
 41. Paver E.C., Cooper W.A., Colebatch A.J., et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation. *Pathology.* 2021;53(2):141–56. Doi: 10.1016/j.pathol.2020.10.007.
 42. Jiang Y., Chen M., Nie H., Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2019;15(5):1111–22. Doi: 10.1080/21645515.2019.1571892.
 43. McGranahan N., Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell.* 2015;27(1):15–26. Doi: 10.1016/j.ccell.2014.12.001.
 44. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–49. Doi: 10.3322/caac.21660.

Поступила 28.08.2025

Получены положительные рецензии 18.02.26

Принята в печать 15.03.26

Received 28.08.2025

Positive reviews received 18.02.26

Accepted 15.03.26

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в написание статьи.

Translation of the authors. All the authors have made an equivalent contribution to the writing of the article.

Информация об авторах:

Нводо Преиес Точукву — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. e-mail: nwodoprecious9@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3962-5924>

Самойлова Светлана Ивановна — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>.

Решетов Игорь Владимирович — Университетская клиническая больница №1, Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. Кафедра

онкологии и реконструктивной пластической хирургии ФГБОУ «ИПК ФМБА России». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>

Давидюк Дмитрий Николаевич — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1231-2289>

Сойи Ши Цзюнь — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4512-4728>

Хань ЮйЯо — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>

Сукорцева Наталья Сергеевна — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>

Оножа Соломон Олоче — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4159-0994>

Хабубакар Эль Яу Мусса — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7532-6235>

Information about the authors:

Precious Tochukwu Nwodo — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow. e-mail: nwodoprecious9@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3962-5924>

Svetlana Ivanovna Samoylova — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>

Igor Vladimirovich Reshetov — University Clinical Hospital No. 1, Levshin Institute of Cluster Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow. Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, FSBEI Academy of Postgraduate Education of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>

Dmitry Nikolaevich Davidyuk — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1231-2289>

Shi Jun Xu — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4512-4728>

Yu Yao Han — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>

Natalya Sergeevna Sukortseva — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>

Onoja Solomon Oloche — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4159-0994>

Haboubacar Elh Yaou Moussa — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7532-6235>