

© А.А. Льянова¹, Л.Ю. Владимира¹, Н.Н. Тимошкина¹, С.В. Тюрина²

Молекулярно-генетические особенности плоскоклеточного рака головы и шеи: перспективы прецизионной терапии (обзор литературы)

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Aza A. Lyanova¹, Lyubov Y. Vladimirova¹, Natalia N. Timoshkina¹, Sofya V. Tyurina²

Molecular Genetic Features of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Prospects for Precision Therapy (Literature Review)

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) прочно входит в десять наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) в мире. Более чем у половины пациентов с ПРГШ наблюдается рецидив заболевания и/или метастазирование, что снижает показатели выживаемости. Известны основные факторы риска развития опухолевого процесса у данной категории больных — это употребление табака и/или алкоголя, а также инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ). Несмотря на клинические, гистологические и молекулярные различия между ВПЧ-положительными и ВПЧ-отрицательными плоскоклеточными карциномами головы и шеи, современные подходы к их лечению остаются одинаковыми. Тем не менее, проводятся многочисленные клинические испытания для тестирования новых терапевтических подходов с учетом молекулярно-генетического профиля ПРГШ. В обзоре представлены данные о различных биологических и молекулярно-генетических подтипах ПРГШ, что помогает проанализировать направления в молекулярно-нацеленной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи; ВПЧ; EGFR; TP53; MET; KRAS

Для цитирования: Льянова А.А., Владимира Л.Ю., Тимошкина Н.Н., Тюрина С.В. Молекулярно-генетические особенности плоскоклеточного рака головы и шеи: перспективы прецизионной терапии (обзор литературы). *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2430

✉ Контакты: Льянова Аза Ахметовна, blackswan-11@mail.ru

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) — гетерогенная группа заболеваний органов головы и шеи, отличающаяся клиническими, гистологическими и молекулярно-генетическими характеристиками. Основными факторами риска развития ПРГШ являются курение табака, злоупотребление крепкими спиртными

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) ranks among the ten most common malignancies worldwide. Over half of HNSCC patients experience disease recurrence and/or metastasis, significantly reducing survival rates. The primary risk factors for tumor development in this patient population include tobacco and/or alcohol use, as well as human papillomavirus (HPV) infection. Despite well-established clinical, histological, and molecular distinctions between HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas, current treatment approaches remain largely uniform. However, numerous clinical trials are underway to evaluate novel therapeutic strategies that account for the molecular genetic profile of HNSCC. This review synthesizes current knowledge on the diverse biological and molecular subtypes of HNSCC, providing insights into emerging directions for molecularly targeted therapy in this disease.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma; HPV; EGFR; TP53; MET; KRAS

For Citation: Aza A. Lyanova, Lyubov Y. Vladimirova, Natalia N. Timoshkina, Sofya V. Tyurina. Molecular genetic features of squamous cell carcinoma of the head and neck: prospects for precision therapy (literature review). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2430

напитками, канцерогены окружающей среды и инфицирование вирусом папилломы человека. Эпидемиологические исследования и определение факторов риска развития ПРГШ привели к выявлению двух основных подтипов опухолей: ВПЧ-положительной и ВПЧ-отрицательной [1]. Связь между плоскоклеточным раком головы и шеи и ВПЧ первоначально была описана Kari и Stina Syrjänen в 1983 г., когда ими было

обнаружено, что 40 биоптатов из 40 плоскоклеточных карцином полости рта обладают морфологическими и иммуногистохимическими признаками ВПЧ-инфицирования [2]. В дальнейшем было выявлено, что ВПЧ-положительные опухоли имеют более благоприятный прогноз, чаще всего встречаются в ротоглотке, инфицирование происходит преимущественно половым путем, рост заболеваемости чаще отмечен в развитых странах.

В целом, плоскоклеточная карцинома головы и шеи остается грозной проблемой современной онкологии ввиду ее агрессивного течения и ограниченных терапевтических возможностей. Пятилетняя выживаемость больных данной патологией остается невысокой [3–4]. Основными методами лечения локальных форм заболевания является радикальное хирургическое лечение и лучевая/химиолучевая терапия. Высокая частота рецидивов, резистентность к химиолучевой терапии и снижение качества жизни считаются основными проблемами для данной категории больных.

Таблица 1. Молекулярно-генетическая характеристика подтипов ПРГШ

| Классификация ПРГШ | Генетические нарушения |
|-----------------------|--|
| Базальный подтип | - Активация пути EGFR; - инактивация <i>NOTCH1</i> и сигналинга окислительного стресса; - мутации в генах <i>CASP8</i> и <i>HRAS</i> |
| Мезенхимальный подтип | - Экспрессия генов EMT; - высокая экспрессия CD56 и мутации HLA класса I |
| Атипичный подтип | - ВПЧ+ опухоли с высокой экспрессией генов <i>CDKN2A</i> , <i>LIG1</i> и <i>RPA2</i> ; - наличие мутаций в гене <i>PIK3CA</i> и отсутствие амплификации хромосомы 7 |
| Классический подтип | Экспрессия генов, связанных с табакокурением: мутации в <i>TP53</i> , потеря <i>CDKN2A</i> , амплификация хромосомы 3q и изменение генов окислительного стресса |

Table 1. Molecular and genetic characteristics of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) subtypes

| Subtype | Genetic Alterations |
|-------------|---|
| Basal | - EGFR pathway activation - <i>NOTCH1</i> and oxidative stress signaling inactivation - mutations in genes <i>CASP8</i> and <i>HRAS</i> |
| Mesenchymal | - Gene expression of EMT - high expression of CD56 and HLA class I mutations |
| Atypical | - HPV positive tumor status with high gene expression of <i>CDKN2A</i> , <i>LIG1</i> and <i>RPA2</i> - presence of <i>PIK3CA</i> mutations and lack of chromosome 7p amplification |
| Classical | -signature of tobacco-smoking exposure: <i>TP53</i> mutations, <i>CDKN2A</i> loss, chromosome 3q amplification and oxidative stress gene alterations |

Пациенты с рецидивирующими/метастатическим опухолевым процессом являются кандидатами для системной противоопухолевой терапии [5]. Кроме того, для пациентов с рецидивирующими или метастатическим ПРГШ показана таргетная терапия, включающая цетуксимаб — моноклональное антитело, направленное против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Однако лишь небольшая часть пациентов продемонстрировала положительный ответ на терапию цетуксимабом [6]. Для лечения ПРГШ разработаны несколько препаратов, предназначенных для других сигнальных путей, которые на сегодняшний день находятся на стадии клинических испытаний. Препарат иммунотерапии пембролизумаб — ингибитор иммунных контрольных точек, нацеленный на опухолевые клетки, имеющие высокий уровень экспрессии PD-L1, был одобрен для лечения пациентов с рецидивирующими или метастатическим ПРГШ. К сожалению, частота ответов на пембролизумаб также довольно низкая и составляет всего 20 % [7].

Очевидно, резистентность большой доли ПРГШ к разным схемам терапии связана с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. В 2002 г. Belbin впервые сообщил, что ПРГШ можно классифицировать по экспрессии генов на четыре основных подтипа: базальный, мезенхимальный, атипичный и классический [8]. Это было подтверждено в исследованиях независимой когорты из 138 пациентов, проведенных в Университете Северной Каролины [9–10] (табл. 1).

Базальный подтип характеризуется активацией пути EGFR и, напротив, инактивацией *NOTCH1* и сигнального пути окислительного стресса. Данный подтип также включает опухоли с мутациями в генах *CASP8* и *HRAS*. Мезенхимальный подтип отличается экспрессией генов эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), а также высокой экспрессией CD56 и мутациями генов HLA I комплекса. Атипичный подтип в основном состоит из ВПЧ-положительных опухолей с высокой экспрессией генов *CDKN2A*, *LIG1* и *RPA2*; характеризуется наличием активирующих мутаций в спиральном домене *PIK3CA* и отсутствием амплификации хромосомы 7, что связано с низкой частотой амплификации *EGFR*. Классический подтип наблюдается у заядлых курильщиков с локализацией в гортани, проявляется в виде инактивирующих мутаций в *TP53*, потери онкосупрессора *CDKN2A*, амплификации хромосомы 3q и аберрантных изменений генов окислительного стресса [9–10]. Исследования хромосомных аномалий, характерных для конкретных стадий развития плоскоклеточной кар-

циномы, позволили соотнести их с гистологической моделью прогрессирования ПРГШ [11]. На ранних стадиях трансформации нормальной слизистой оболочки эпителия головы и шеи до гиперплазии происходит потеря области 9p21, которая включает гены-супрессоры опухоли (*TSG*) *CDKN2A* (кодирует p16INK4A ингибитор циклин-зависимых киназ CDK4 и CDK6) и *ARF* (кодирует p14 — стабилизатор p53). Процесс развития гиперплазии до дисплазии характеризуется потерей 3p21 и 17p13, *TP53*. Переход от дисплазии к карциноме *in situ* включает потерю 11q13, 13q21 и 14q32, в то время как потеря 6p, 8q, 4q27 и 10q23 наблюдается при прогрессировании до инвазивной карциномы [11]. В итоге для полной трансформации в инвазивный ПРГШ могут потребоваться сложные генетические изменения, занимающие некоторое время.

Секвенирование следующего поколения (Next Generation Sequencing, NGS) позволяет в короткие сроки получать информацию о полногеномных изменениях в десятках и сотнях образцах, что облегчает определение новых терапевтических мишеней и потенциальную персонализацию схем лечения на основе мутационного профиля опухоли. Генетические профили ПРГШ, депонированные в Атлас генома рака (TCGA), демонстрируют для каждого подтипа ПРГШ множественные генетические и эпигенетические изменения, включая точечные мутации, делеции, аберрантное метилирование промоторов и амплификацию онкогенов, связанных, в том числе, с хроническим воздействием основных факторов риска [11–12]. Выявлены также молекулярные механизмы онкогенеза, общие для большинства пациентов с ПРГШ. Рассмотрим основные сигнальные пути, вовлеченные в патогенез и развитие ПРГШ в зависимости от статуса ВПЧ, и перспективы разработки персонализированной терапии.

***TP53* и регулирование клеточного цикла**

TP53 является наиболее часто мутирующим супрессором опухоли в ПРГШ, особенно в ВПЧ-отрицательных опухолях. Почти все ПРГШ характеризуются нарушением клеточного цикла, при этом утрата функциональной активности *p53* и/или *CDKN2A*, а также амплификация *CCND1* являются основными механизмами данного процесса [13]. Потеря функции *p53* дикого типа способствует инвазии, метастазированию, геномной нестабильности и пролиферации опухолевых клеток. В ВПЧ-положительных опухолях основными причинами нарушений клеточного цикла становятся подавление *p53* и *RB1* вирусными белками E6 и E7 и локальная амплификация *E2F1* [13].

Предполагается, что в случаях ПРГШ с мутантным *TP53* оптимальной терапевтической стратегией будет сочетание ингибиторов СНК1/2 с лучевой терапией или агентами, повреждающими ДНК [14]. Однако отметим, что роль отдельных типов мутаций гена *TP53* в прогнозировании ответа на ингибирование СНК1/2 при ПРГШ остается неизвестной. Особый клинический интерес представляет использование ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK) при лечении ПРГШ с мутантным *CCND1*. Ингибиторы CDK4/6 рибоциклиб и палбоциклиб, которые улучшают выживаемость пациентов с гормон-зависимым HER2-негативным метастатическим раком молочной железы [14], в настоящее время находятся на стадии изучения при лечении ПРГШ в клинических исследованиях 1 фазы. Ингибитор киназы WEE-1 AZD1775, который блокирует контрольную точку G2, ингибируя фосфорилирование CDK1, в настоящее время testeируется при ПРГШ в неоадьювантном режиме в сочетании с химиотерапией (NCT02508246) и при локорегионарном прогрессировании в сочетании с химиолучевой терапией (NCT02585973) [15].

EGFR

EGFR чрезмерно экспрессируется в 80–90 % случаев ПРГШ и связан с плохим прогнозом, а изменения в нуклеотидной последовательности гена *EGFR* наблюдаются примерно у 15 % пациентов с ПРГШ, преимущественно в ВПЧ-отрицательных опухолях. Амплификация *EGFR*, а также перестройка *EGFRvIII* крайне редки при ПРГШ и не зависят от статуса ВПЧ, и вряд ли могут быть применены в качестве прогностических биомаркеров для персонализированной терапии. Предполагается, что генетические изменения *EGFR* не являются драйверными для ПРГШ, но стимулируют рост опухоли. Количество копий гена *EGFR* или уровень экспрессии белка EGFR не предсказывают эффективность целевой терапии цетуксимабом [16].

Тем не менее, ингибиторы *EGFR* являются единственными одобренными целевыми препаратами. Цетуксимаб улучшает выживаемость пациентов как при локорегиональном прогрессировании, так и при рецидивах или метастазах в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией соответственно, однако эффективность его ограничена [17]. Резистентность к анти-*EGFR* терапии может быть связана с изменениями в генах *ERBB2*, *MET*, *PIK3CA*, *PTEN* и *HRAS*. Комбинированное ингибирование *EGFR* и других рецепторов и/или нисходящих путей на основе генотипа опухолей может преодолеть первичную и вторичную резистентность к ингибиторам

EGFR, что приведет к улучшению клинических результатов [18]. В настоящее время безопасность и эффективность цетуксимаба в сочетании с несколькими молекулярными таргетными препаратами тестируются в различных клинических испытаниях 1 и 2 фазы.

ERBB2

Абберантные изменения в гене рецептора эпидермального фактора роста 2 *ERBB2* наблюдаются примерно в 4 % ВПЧ-отрицательного и около 3 % ВПЧ-положительного ПРГШ.

Недавно было показано: селективный блокатор протеинтироозинкиназных рецепторов семейства ErbB афатиниб улучшает выживаемость без прогрессирования при рецидивирующем и метастатическом ПРГШ по сравнению с метотрексатом во второй линии, указывая на то, что таргетное воздействие на путь *ERBB2* является действительно возможной терапевтической стратегией при ПРГШ. Дакомитиниб, еще один необратимый ингибитор *ERBB2*, также продемонстрировал ответ на терапию в ~13 % случаев в исследовании 2 фазы [17, 19]. Недавнее исследование фазы 1 уже установило максимальную допустимую дозу комбинации цетуксимаба и афатиниба [19]. Пациенты с мутациями *EGFR* и/или *ERBB*, вероятно, получат клинический выигрыш при лечении этой комбинацией.

FGFR

Семейство *FGFR* включает четыре гена, кодирующих рецепторы фактора роста фиброластов, имеющих схожую структуру с внеклеточным доменом связывания лиганда, простым трансмембранным доменом и внутриклеточным киназным доменом [20]. Среди наиболее распространенных изменений отмечают: амплификацию *FGFR1*, которая наблюдается примерно в 12 % случаев ВПЧ-отрицательного ПРГШ, и мутации *FGFR3* — в 11 % ВПЧ-положительного ПРГШ. Кроме того, активная экспрессия *FGF/FGFR* наблюдается в большинстве случаев плоскоклеточного рака головы и шеи [21]. После связывания лиганда *FGF* с рецепторами семейства *FGFR* следует трансавтофосфорилирование и последующая активация нижележащих сигнальных путей, например МАРК и/или PI3K/AKT [22].

Первые результаты исследования небольшого количества пациентов с диагнозом ПРГШ, пролеченных ингибиторами FGFR, выявили противоопухолевый эффект в сочетании с лучевой или цитостатической терапией [21]. Эффективность анти-*FGFR*-терапии была доказана

при злокачественных новообразованиях (ЗНО) другой локализации, таких как рак щитовидной железы и аденокистозные карциномы. Таким образом, применение терапии, направленной против FGFR у пациентов с опухолями головы и шеи, внушает осторожный оптимизм.

МАРК

Каскады митоген-активированных протеинкиназ (МАРК) являются ключевыми сигнальными путями, регулирующими широкий спектр клеточных процессов. Путь RAS/RAF/МАРК играет решающую роль в выживании и развитии опухолевых клеток [23]. Известно, что до 18 % опухолей ПРГШ имеют мутации МАРК пути независимо от статуса ВПЧ. Основные гены сигналинга (*HRAS*, *BRAF*, *MAPK1*, *RPS6KA1*) мутируют в ~10,5 % случаев. Почти половина изменений пути МАРК, выявляемых при ПРГШ, признаны драйверами опухолевого генеза.

Основной причиной отсутствия эффекта от ингибиторов МЕК/МАРК при их применении в терапии ПРГШ, вероятно, является индукция перекрестной сигнализации, которая помогает опухолевым клеткам повторно активировать МАРК, что приводит к приобретенной лекарственной резистентности [24].

RAS

Отдельного рассмотрения заслуживает семействоprotoонкогенов *RAS*, участвующих в *EGFR* сигналинге и активации МАРК-каскада [25–26]. Наиболее известны три protoонкогена этого семейства: ген крысины саркомы Кирстен (*KRAS*), нейробластомы крысы (*NRAS*) и саркомы Харви (*HRAS*). *KRAS*, *NRAS* и *HRAS* имеют общую структуру в пределах первых 165 аминокислот и специфический домен из аминокислот 166–189 [27]. Эти белки находятся под контролем различных тирозинкиназных рецепторов (TKI), таких как EGFR. Когда лиганд связывается с TKI, белки RAS активируют PI3K/Akt/mTOR и другие сигнальные каскады, с помощью которых запускаются механизмы пролиферации и дифференцировки клеток [27].

KRAS чаще, чем другие члены семейства, мутирует при различных ЗНО, в частности при колоректальном раке, немелкоклеточном раке легкого, раке поджелудочной железы и др. [28]. *HRAS*, напротив, мутирует гораздо реже — примерно в 7 % случаев ЗНО. Примечательно, что активирующие мутации *HRAS* проявляют специфичность, чаще встречаясь в новообразованиях головы и шеи, включая опухоли слюнных желез (10,4 %) и полости рта (7,4 %); молочной железы, предстательной

железы и прочих [29]. При ПРГШ мутации *HRAS* могут возникать одновременно с мутациями *CASP8* (каспазы 8), но парадоксальным образом связаны со статусом *TP53* дикого типа, хотя чаще всего встречаются в ВПЧ-негативных опухолях. В дополнение к этому частота мутаций *HRAS* при ПРГШ различается в зависимости от географического региона: в когорте из 80 японских пациентов с ПРГШ она составила 5 % [29]; в полноэкзомном исследовании 120 тайваньских пациентов — 11,7 % [30]; в выборке из 86 пациентов греческого происхождения — 8,6 % [31]; по данным исследования 56 вьетнамских пациентов — 18 % [32].

В течение последних десятилетий были предприняты значительные попытки для разработки терапевтических средств, специфичных для измененных членов семейства RAS, однако до сих пор не было одобрено ни одного препарата, и альтернативные стратегии, направленные на нижележащие пути, такие как МАРК и PI3K, также оказались неэффективными, в первую очередь из-за RAS реактивации обратной связи [33]. Например, Ruicci с соавторами показали, что клеточные линии ПРГШ с мутацией в *HRAS* не отвечали на терапию ингибитором PI3K (BYL719) [34]. Hah с соавторами выявили связь между мутациями в *HRAS* и устойчивостью к ингибитору EGFR эрлотинибу на группе клеточных линий ПРГШ [35]. Аналогичным образом Rampias с соавторами продемонстрировали: активирующие мутации *HRAS* приводят к активации сигнализации МАРК, что приводит к устойчивости к цетуксимабу в клетках ПРГШ [36]. Кроме того, авторы оценили когорту из 55 пациентов с ПРГШ и выявили мутации *HRAS* в семи из 55 образцов (12,7 %), которые спрогрессировали на терапии цетуксимабом.

Новое направление в таргетной терапии связано с биологией семейства RAS, все члены которого являются субстратами фарнезилтрансферазы. Фарнезилтрансфераза катализирует посттрансляционное прикрепление фарнезиловых групп к сигнальным белкам, которые необходимы для локализации на клеточной мемbrane [37]. Примечательно, что только *HRAS* зависит исключительно от фарнезилирования для встраивания в мембрану [37]. Типифарниб, являясь мощным и высокоселективным ингибитором фарнезилтрансферазы, продемонстрировал противоопухолевую активность в серии экспериментов на ксенотрансплантах ПРГШ, несущих мутации в экзоне 2 (G12C, G12S, G13R), экзоне 3 (Q61L) и экзоне 4 (K117N, A146T). Наборот, типифарниб не проявил активность в клеточных линиях ПРГШ дикого типа *HRAS* на моделях PDX [38].

Добавим, что мутации *HRAS* могут регистрироваться в процессе лечения пациентов с рецидивирующими/метастатическим процессом, демонстрирующих на этапе лечения резистентность к цетуксимабу, несмотря на исходно дикий тип *HRAS* [38].

Путь PI3K-PTEN-AKT-mTOR

Нарушение регуляции пути PI3K-PTEN-AKT-mTOR происходит в 30 % случаев ПРГШ. Lui с соавторами проанализировали данные секвенирования всего экзома, исследовав 151 образец ПРГШ, и выявили онкогенные мутации PI3K-mTOR сигналинга в 30,5 % (46/151) случаев, в то время как только в 9,3 (14/151) и 8 % (46/151) опухолей отмечали мутации, соответственно, в путях JAK/STAT или МАРК [39]. Наиболее часто генетические изменения затрагивают онкоген *PIK3CA* (кодирует каталитическую субъединицу фосфатидилинозитол-3-киназы). Наличие горячих точек мутаций в спиральном домене *PIK3CA* является уникальной особенностью ВПЧ-положительных опухолей ПРГШ, в то время как в ВПЧ-отрицательных опухолях мутации возникают по всей протяженности гена [40]. Согласно данным Атласа генома рака, 21 % пациентов с ПРГШ имели мутации *PIK3CA*, из них у 25 % параллельно определяли амплификацию *PIK3CA*. Дополнительно 20 % опухолей имели амплифицированный *PIK3CA* без мутаций [41]. Кроме того, для опухолей с наличием мутаций в гене PI3K были характерны распространенные стадии заболевания [39]. Амплификация 3q, где локализован *PIK3CA*, связана с плохим прогнозом [41]. Негативным регулятором PI3K-mTOR сигналинга является онкосупрессор *PTEN*, в котором регистрируют инактивирующие мутации при ПРГШ в 5–16 % случаев, потеря экспрессии *PTEN* наблюдается в 29 % случаев рака языка, а потеря гетерозиготности локуса *PTEN* — в 40 % плоскоклеточных карцином головы и шеи. Интересно, что мутации в гене *PTEN* редки у пациентов с плоскоклеточной карциномой кожи, но являются прогностическим маркером для пациентов с плоскоклеточным раком языка. Исследование эффективности ингибирования пути PI3K при ПРГШ показало неоднозначные результаты. Ингибиторы mTOR — темсиролимус и эверолимус, имеют ограниченную противоопухолевую активность при платиново-рефрактерном рецидивирующем или метастатическом ПРГШ [42]. Значительное улучшение объективного ответа было отмечено для необратимого ингибитора PI3K — PX-866, только в варианте сочетания с доцетакселом или цетуксимабом. При этом восемь пациентов с опухолями, мутантными по

PIK3CA, не ответили на комбинацию PX-866 и цетуксимаб, что вызвало сомнения в роли статуса *PIK3CA* для прогнозирования эффективности терапии. С другой стороны, многообещающая противоопухолевая активность была отмечена для BYL719-ингибитора α -изоформы PI3K класса I в сочетании с цетуксимабом в исследовании I фазы [43]. BYL719 также в настоящее время оценивается совместно с одновременной химиолучевой терапией с цисплатином при локорегионарном прогрессировании в исследовании I фазы (NCT02537223).

Garcia-Cao с соавторами показали, что трансгенная гиперэкспрессия PTEN у мышей снижает уровень экспрессии *PFKFB3* (кодирует 6-фосфофрукто-2-киназу/фруктоза-2,6-бифосфатазу) и *GLS1* (глутаминазу), ключевых ферментов, ограничивающих скорость, ответственных за гликолиз и глутаминолиз соответственно, и двух важных метаболических особенностей роста опухолевых клеток [44]. В итоге, возможно, опухоли с потерей функции PTEN потенциально могут отвечать на лечение ингибиторами гликолиза и глутаминолиза.

NOTCH

Сигнальная сеть NOTCH представляет собой эволюционно консервативный путь, регулирующий взаимодействие между соседними клетками, участвует в процессах пролиферации, неонгиогенеза и подавлении апоптоза [45]. Гены семейства NOTCH кодируют одноцепочечные трансмембранные рецепторы. Изменения в гене *NOTCH1* являются вторыми по распространенности аберрантными событиями, обнаруживаемыми при плоскоклеточной карциноме головы и шеи, средняя частота которых при ВПЧ-положительном раке составляет 10–15 %, что примерно вдвое меньше, чем при ВПЧ-отрицательном ПРГШ [46]. Прогноз пациентов с мутацией в гене *NOTCH1* неблагоприятный. Все рецепторы NOTCH могут быть высоко экспрессированы в образцах ПРГШ, где они активируют нисходящую передачу сигналов через Hey1. Повышенная экспрессионная активность *NOTCH1* приводит к химиорезистентности, ассоциирована с высокими рисками развития метастазов; гиперэкспрессия *NOTCH3* коррелирует с прогрессированием опухоли [47].

Результаты комплексного исследования, в котором были оценены функциональные последствия редких мутаций, показали, что онкогенные мутации в 67 % случаев рака головы и шеи связаны с сигнальным путем NOTCH, что делает его отличительной чертой ПРГШ и ингибирование пути NOTCH может быть действительно важной терапевтической стратегией [48].

MET

Амплификацияprotoонкогена *MET*, кодирующего рецептор с-MET, встречается в 2–13 % случаев ПРГШ, активирующие мутации этого гена — примерно в 6 % случаев. В злокачественных опухолях *MET*, локализованный на 7 хромосоме, часто включен в состав генетической транслокации с активным промотором на хромосоме 1 [49]. Фактор роста гепатоцитов HGF активирует рецептор с-MET паракринным образом, стимулируя несколько каскадов, таких как MAPK, PI3K/AKT и JAK/STAT. Аберрантная сигнализация HGF/c-MET может привести к неконтролируемой пролиферации, инвазии и неонгиогенезу, способствуя прогрессированию и выживаемости опухолевых клеток. Приобретенная амплификация *MET* — хорошо известный биологический механизм устойчивости к ингибированию EGFR [50], а часто наблюдаемая при ПРГШ сверхэкспрессия MET, возможно, обозначает эффективную мишень для таргетной терапии. Однако в исследовании фазы II фортиниба — перорального ингибитора тирозинкиназы MET и VEGFR2, у пациентов с ПРГШ не было отмечено никакого эффекта [50]. Несмотря на это, комбинированное лечение ингибиторами MET и цетуксимабом или другими ингибиторами тирозинкиназ в данной популяции возможно будет эффективным и заслуживает дальнейшего изучения.

Нарушение HRR (*BRCA1*, *BRCA2*)

Инактивирующие мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, которые являются ключевыми в системе репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR), связаны с повышенным риском развития рака молочной железы, яичников и предстательной железы. В европейских популяциях мутации в этих генах довольно редки, в исследовании 2023 г. они встречаются примерно в 6–7 % случаев у пациентов с ПРГШ в Пакистане [12]. Более того, установлены три патогенные мутации *BRCA1/2*, уникальные для пакистанских пациентов, которые способствуют прогрессии опухолевого процесса и ассоциированы с агрессивным течением заболевания [51]. На фоне редкости мутационных событий отмечены изменения в экспрессии генов BRCA, коррелирующие со степенью злокачественности опухоли и ее химиорезистентностью [52].

Ранее были предложены терапевтические стратегии для опухолей с мутациями в *BRCA1/2*. Один из подходов включает в себя применение ингибиторов PARP, одобренных для лечения рака молочной железы. PARP-ингибиторы блокируют восстановление одноцепочечных разрывов ДНК,

что является критичным для клеток с мутантными *BRCA1/2*, где дисфункциональна HRР [53]. Несмотря на редкость aberrаций *BRCA1/2*, перспективно применение анти PARP-терапии, учи-

тывая, что при ПРГШ часто разрегулированы другие пути репарации ДНК, включая репарацию нуклеотидов (NER), репарацию оснований (BER) и репарацию двухцепочечных разрывов (DSBR).

Таблица 2. Частота встречаемости генетических нарушений в ряде генов в зависимости от статуса ВПЧ

| Гены | Статус ВПЧ | | Литературные источники |
|-----------------|---------------|---------------|------------------------|
| | положительный | отрицательный | |
| <i>TP53</i> | 3 % | 80 % | [13, 56] |
| <i>CDKN2A</i> | 8 % | 35 % | [55] |
| <i>FAT1</i> | 7 % | 29 % | [55] |
| <i>MET</i> | ~9 % | 2–13 % | [51, 52] |
| <i>NOTCH1</i> | 10–15 % | 25–30 % | [47, 49] |
| <i>PTEN</i> | 15 % | 4 % | [40–43] |
| <i>FGFR1</i> | – | ~12 % | [20–22] |
| <i>FGFR3</i> | ~9 % | – | [20–22] |
| <i>EGFR</i> | ~3 % | ~11 % | [16–17] |
| <i>ERBB2</i> | 4 % | 3 % | [18–19] |
| <i>KRAS</i> | 6 % | ~10–12 % | [26–28] |
| <i>HRAS</i> | ~1 % | 7 % | [29–30] |
| <i>PI3KCA</i> | 19 % | 5 % | [41–42] |
| <i>BRCA 1\2</i> | 3 % | 7 % | [53–54] |
| <i>TRAF3</i> | 25 % | 2 % | [55] |
| <i>NSD1</i> | 4 % | 13 % | [55] |
| <i>RB1</i> | 10 % | –5 | [55] |
| <i>MYC</i> | – | 15 % | [55] |

Table 2. Frequency of genetic alterations in various genes by HPV status

| Genes | HPV status | | References |
|-----------------|------------|----------|------------|
| | positive | negative | |
| <i>TP53</i> | 3 % | 80 % | [13, 56] |
| <i>CDKN2A</i> | 8 % | 35 % | [55] |
| <i>FAT1</i> | 7 % | 29 % | [55] |
| <i>MET</i> | ~9 % | 2–13 % | [51, 52] |
| <i>NOTCH1</i> | 10–15 % | 25–30 % | [47, 49] |
| <i>PTEN</i> | 15 % | 4 % | [40–43] |
| <i>FGFR1</i> | – | ~12 % | [20–22] |
| <i>FGFR3</i> | ~9 % | – | [20–22] |
| <i>EGFR</i> | ~3 % | ~11 % | [16–17] |
| <i>ERBB2</i> | 4 % | 3 % | [18–19] |
| <i>KRAS</i> | 6 % | ~10–12 % | [26–28] |
| <i>HRAS</i> | ~1 % | 7 % | [29–30] |
| <i>PI3KCA</i> | 19 % | 5 % | [41–42] |
| <i>BRCA 1\2</i> | 3 % | 7 % | [53–54] |
| <i>TRAF3</i> | 25 % | 2 % | [55] |
| <i>NSD1</i> | 4 % | 13 % | [55] |
| <i>RB1</i> | 10 % | –5 | [55] |
| <i>MYC</i> | – | 15 % | [55] |

Обсуждение

Выявление биомаркеров с целью отбора мишеней для эффективной таргетной терапии и классификации ЗНО на клинически значимые подтипы стали основными направлениями молекулярно-генетических исследований плоскоклеточного рака головы и шеи последних лет. Благодаря NGS-исследованиям была получена информация о соматических геномных изменениях, характерных для плоскоклеточного рака головы и шеи.

Атлас генома рака (TCGA) аккумулирует данные множества исследований, включающие профили числа копий (CNV), генетических изменений (SNP, STR, *del*, *indel* и т.п.), экспрессии мРНК и микроРНК (миРНК) из более чем 500 опухолей ПРГШ. Проведя подробный анализ 279 опухолей TCGA, состоящих из 243 ВПЧ-отрицательных и 36 ВПЧ-положительных профилей, исследователи выявили высокую степень геномной нестабильности. Для генетических профилей ПРГШ характерны частые мутации *CDKN2A* (22 % опухолей) и *TP53* (72 % опухолей) [11, 13]. Интересно, что потеря функции супрессора опухоли p53 происходит как в ВПЧ-положительных, так и в ВПЧ-отрицательных опухолях, но вследствие различных механизмов. В ВПЧ-положительных опухолях функциональная активность онкосупрессоров подавляется вирусными онкопротеинами E6 и E7, в то время как ВПЧ-отрицательные опухоли характеризуются наличием инактивирующих мутаций в генах *TP53* и *CDKN2A*, которые встречаются в 60–80 и в 20 % случаев соответственно [54]. В дополнение к ранее известным генетическим изменениям в генах *TP53*, *CDKN2* и *PIK3CA* анализ NGS-данных расширил спектр наиболее часто aberrантно изменяющихся генов при ПРГШ: *FAT1*, *NOTCH1*, *KMT2D* (*MLL2*), *CASP8*, *AJUBA* [11, 55].

Редким событием в генетическом ландшафте ПРГШ являются мутации в известных онкогенах семейства RAS, при этом чаще генетические изменения затрагивают ген *HRAS*. Примечательно, что в отличие от других солидных опухолей, где драйверные события связаны с онкогенами, плоскоклеточные опухоли головы и шеи чаще всего характеризуются потерей генов-онкосупрессоров (таких как *FAT1*, *NOTCH1*, *CASP8*, *PTEN*, *BRCA1\2*, *PIK3CA* и др.) [56–58].

Молекулярные подтипы ПРГШ различаются по частоте встречаемости ключевых для онкогенеза генетических изменений, что отражено в табл. 2. Некоторые aberrантные изменения могут быть обнаружены вне зависимости от статуса ВПЧ.

В целом, измененный генетический профиль в ПРГШ свидетельствует о нарушении регу-

ляции множества сигнальных путей, включая регуляцию клеточного цикла, путь *PI3K-PTEN-AKT-mTOR*, путь рецепторных тирозинкиназ, *NOTCH*-сигналинг, путь ДНК-репарации и др.

Определение молекулярно-генетических профилей ПРГШ подталкивает к разработке новых стратегий лечения рецидивирующего или метастатического рака, о чем свидетельствуют многочисленные клинические испытания для тестирования новых таргетных препаратов [59]. К перспективным методам таргетной терапии относятся ингибиторы фарнезилтрансферазы в случае *HRAS*-мутантных опухолей, селективные блокаторы семейства ErbB для *ERBB2*-мутантных опухолей, ингибиторы PI3K для опухолей с мутацией в *NOTCH1* и ингибиторы Aurora для Rb-дефицитных ВПЧ-положительных плоскоклеточных карцином головы и шеи [37, 59]. Последние достижения в области иммунотерапии улучшили результаты лечения как ВПЧ-положительного, так и ВПЧ-отрицательного плоскоклеточного рака головы и шеи. Рассматривается перспективность комбинации нескольких таргетных препаратов, а также сочетания таргетной терапии с иммuno-, химио- и химиолучевой терапией.

Заключение

Прогресс в определении геномного ландшафта опухолей при ПРГШ помогает разрабатывать персонализированные молекулярно-нацеленные подходы терапии. Будущие методы лечения плоскоклеточного рака головы и шеи скорее всего будут направлены на конкретные подгруппы пациентов на основе более глубокого понимания биологии рака.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights

Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность

за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gormley M., Creaney G., Schache A., et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J.* 2022; 233; 780–6.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>.
2. Syrjänen K., Syrjänen S., Lamberg M., et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg.* 1983; 12(6): 418-24.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0300-9785\(83\)80033-7](https://doi.org/10.1016/s0300-9785(83)80033-7).
3. 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: 209–249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
4. Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., et al. Динамика изменения экспрессии фактора неоангиогенеза VEGF в биоптатах опухолевой ткани у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта при проведении терапии цетуксимабом и химиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022; 3(4): 40-48.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-4>. [Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Ulyanova E.P., et al. Dynamics of changes in the expression of the neoangiogenesis factor VEGF in tumor tissue biopsies in patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa during cetuximab therapy and chemotherapy. *South Russian Journal of Cancer.* 2022; 3(4): 40-48.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-4> (In Rus)].
5. Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., et al. Анти-PD-1 — индуцированный сахарный диабет 1 типа у больного с рецидивирующим плоскоклеточным раком рогоглотки. *Медицинский алфавит.* 2022; (31): 28-34.-DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-28-34>. [Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., et al. Anti-PD-1-induced type 1 diabetes mellitus in a patient with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Medical Alphabet.* 2022; (31): 28-34.-DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-28-34> (In Rus)].
6. Johnson D.E., Burtness B., Leemans C.R., et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2023; 9(1): 4.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00418-5>.
7. Seiwert T.Y., Burtness B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 956-965.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30066-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30066-3).
8. Aung K.L., Siu L.L. Genomically personalized therapy in head and neck cancer. *Cancers Head Neck.* 2016; 1: 2.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s41199-016-0004-y>.
9. Walter V., Yin X., Wilkerson M.D., et al. Molecular subtypes in head and neck cancer exhibit distinct patterns of chromosomal gain and loss of canonical cancer genes. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56823.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056823>. Erratum in: *PLoS One.* 2013; 8(7).-DOI: <https://doi.org/10.1371/annotation/b42f61c5-cb7e-49ca-8cd6-6e1f7903ad08>.
10. Zhang P., Li S., Zhang T., et al. Characterization of molecular subtypes in head and neck squamous cell carcinoma with distinct prognosis and treatment responsiveness. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 711348.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.711348>.
11. The Cancer Genome Atlas Network Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015; 517: 576–582.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14129>.
12. Wei X., Tian Z., Zhao F., et al. Unveiling pathogenic mutations in BRCA1 and BRCA2 genes across head and neck squamous cell carcinoma patients via next generation sequencing. *Am J Cancer Res.* 2023; 13(12): 6099-6112.
13. Nathan C.A., Khandelwal A.R., Wolf G.T., et al. TP53 mutations in head and neck cancer. *Mol Carcinog.* 2022; 61(4): 385-391.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mc.23385>.
14. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 25-35.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3).
15. Yang Z., Liao J., Lapidus R.G., et al. Targeting Wee1 kinase to suppress proliferation and survival of cisplatin-resistant head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022; 89(4): 469-478.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-022-04410-w>.
16. Владимирова Л.Ю., Льянова А.А., Францианц Е.М., et al. Молекулярные механизмы резистентности к терапии моноклональными антителами у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта. *Злокачественные опухоли.* 2018; 8(4): 13-25.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-13-25>. [Vladimirova L. Yu., Lyanova A.A., Frantsiyants E.M., et al. Molecular mechanisms of resistance to monoclonal antibody therapy in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and oral floor mucosa. *Malignant Neoplasms.* 2018; 8(4): 13-25.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-13-25> (In Rus)].
17. Licitra L., Mesia R., Rivera F., et al. Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study. *Ann Oncol.* 2011; 22(5): 1078-1087.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq588>.
18. Kim H.S., Kwon H.J., Jung I., et al. Phase II clinical and exploratory biomarker study of dacomitinib in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(3): 544-52.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1756>.
19. Janjigian Y.Y., Smit E.F., Groen H.J., et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Discov.* 2014; 4(9): 1036-45.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0326>.
20. Kumar V., Goutam R.S., Park S., et al. Functional roles of FGF signaling in early development of vertebrate embryos.

- Cells.* 2021; 10(8): 2148.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10082148>.
21. Wang Z., Anderson K.S. Therapeutic targeting of FGFR signaling in head and neck cancer. *Cancer J.* 2022; 28(5): 354-362.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000615>.
 22. Dietrich D. FGFR-gerichtete therapie von Kopf-Hals-Karzinomen [FGFR-targeted therapy in head and neck carcinomas (In German)]. *HNO.* 2021; 69(3): 172-184.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00106-020-00893-2>.
 23. Ngan H.L., Law C.H., Choi Y.C.Y., et al. Precision drugging of the MAPK pathway in head and neck cancer. *NPJ Genom Med.* 2022; 7(1): 20.-DOI <https://doi.org/10.1038/s41525-022-00293-1>.
 24. Cheng Y., Chen J., Shi Y., et al MAPK signaling pathway in oral squamous cell carcinoma: Biological function and targeted therapy. *Cancers (Basel).* 2022; 14(19): 4625.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14194625>.
 25. Лянова А.А., Владимирова Л.Ю., Кутин Д.С., et al. Влияние лекарственной терапии и цетуксимаба на мутационный статус гена KRAS у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта. *Фармакеика.* 2021; 7: 68-76.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.68-76>. [Лянова А.А., Владимирова Л.Ю., Кутин Д.С. et al. The effect of drug therapy and cetuximab on the mutational status of the KRAS gene in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mucous membrane of the floor of the mouth. *Pharmateka.* 2021; 7: 68-76.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.68-76> (In Rus)].
 26. Ravichandran M., Hu J., Cai C., et al. Coordinated transcriptional and catabolic programs support iron-dependent adaptation to RAS-MAPK pathway inhibition in pancreatic cancer. *Cancer Discov.* 2022; 12(9): 2198-2219.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-22-0044>.
 27. Huang L., Guo Z., Wang F., Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 386.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00780-4>.
 28. Kerk S.A., Papagiannakopoulos T., Shah Y.M., Lyssiotis C.A. Metabolic networks in mutant KRAS-driven tumours: tissue specificities and the microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2021; 21(8): 510-525.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00375-9>.
 29. Nakagaki T., Tamura M., Kobashi K., et al. Targeted next-generation sequencing of 50 cancer-related genes in Japanese patients with oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2018; 40(9): 1010428318800180.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1010428318800180>.
 30. Su S.C., Lin C.W., Liu Y.F., et al. Exome sequencing of oral squamous cell carcinoma reveals molecular subgroups and novel therapeutic opportunities. *Theranostics.* 2017; 7(5): 1088-1099.-DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.18551>.
 31. Koumaki D., Kostakis G., Koumaki V., et al. Novel mutations of the HRAS gene and absence of hotspot mutations of the BRAF genes in oral squamous cell carcinoma in a Greek population. *Oncol Rep.* 2012; 27(5): 1555-60.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2012.1653>.
 32. Murugan A.K., Hong N.T., Cuc T.T., et al. Detection of two novel mutations and relatively high incidence of H-RAS mutations in Vietnamese oral cancer. *Oral Oncol.* 2009; 45(10): e161-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.05.638>.
 33. Lyanova A.A., Vladimirova L.Y., Engibaryan M.A., et al. The KRAS mutation status and resistance to cetuximab in patients with squamous cell carcinoma of oral cavity. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): e15514-e15514.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e15514.
 34. Ruicci K.M., Pinto N., Khan M.I., et al. ERK-TSC2 signalling in constitutively-active HRAS mutant HNSCC cells promotes resistance to PI3K inhibition. *Oral Oncol.* 2018; 84: 95-103.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.07.010>.
 35. Hah J.H., Zhao M., Pickering C.R., et al. HRAS mutations and resistance to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Head Neck.* 2014; 36(11): 1547-54.-DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23499>.
 36. Rampias T., Giagini A., Siolos S., et al. RAS/PI3K crosstalk and cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(11): 2933-46.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2721>.
 37. Gilardi M., Wang Z., Proietto M., et al. Tipifarnib as a precision therapy for HRAS-mutant head and neck squamous cell carcinomas. *Mol Cancer Ther.* 2020; 19(9): 1784-1796.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0958>.
 38. Ho A.L., Brana I., Haddad R., et al. Tipifarnib in head and neck squamous cell carcinoma with HRAS mutations. *J Clin Oncol.* 2021; 39(17): 1856-1864.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02903>.
 39. Lui V.W., Hedberg M.L., Li H., et al. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. *Cancer Discov.* 2013; 3(7): 761-9.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0103>.
 40. Pedrero J.M., Carracedo D.G., Pinto C.M., et al. Frequent genetic and biochemical alterations of the PI 3-K/AKT/PTEN pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2005; 114(2): 242-8.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.20711>.
 41. Cochicho D., Esteves S., Rito M., et al. PIK3CA gene mutations in HNSCC: systematic review and correlations with HPV status and patient survival. *Cancers (Basel).* 2022; 14(5): 1286.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14051286>.
 42. Massarelli E., Lin H., Ginsberg L.E., et al. Phase II trial of everolimus and erlotinib in patients with platinum-resistant recurrent and/or metastatic head ad neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2015; 26(7): 1476-80.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv194>.
 43. Juric D., Rodon J., Tabernero J., et al. Phosphatidylinositol 3-kinase α -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: Results from the first-in-human study. *J Clin Oncol.* 2018; 36(13): 1291-1299.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.7107>.
 44. Garcia-Cao I., Song M.S., Hobbs R.M., et al. Systemic elevation of PTEN induces a tumor-suppressive metabolic state. *Cell.* 2012; 149(1): 49-62.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.030>.
 45. Shah P.A., Huang C., Li Q., et al. NOTCH1 signaling in head and neck squamous cell carcinoma. *Cells.* 2020; 9(12): 2677.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9122677>.
 46. Fukusumi T., Califano J.A. The NOTCH pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *J Dent Res.* 2018; 97(6): 645-653.-DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034518760297>.
 47. Li X., Zou F., Lu Y., et al. Notch1 contributes to TNF- α -induced proliferation and migration of airway smooth muscle cells through regulation of the Hes1/PTEN axis. *Int Immunopharmacol.* 2020; 88: 106911.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106911>.
 48. Loganathan S.K., Schleicher K., Malik A., et al. Rare driver mutations in head and neck squamous cell carci-

- nomas converge on NOTCH signaling. *Science*. 2020; 367(6483): 1264-1269.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aax0902>.
49. Onozato R., Kosaka T., Kuwano H., et al. Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(1): 5-11.-DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181913e0e>.
 50. Raj S., Kesari K.K., Kumar A., et al. Molecular mechanism(s) of regulation(s) of c-MET/HGF signaling in head and neck cancer. *Mol Cancer*. 2022; 21(1): 31.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01503-1>.
 51. Loboda A.P., Adonin L.S., Zvereva S.D., et al. BRCA mutations—the achilles heel of breast, ovarian and other epithelial cancers. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(5): 4982.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054982>.
 52. Irani S., Rafizadeh M. BRCA1/2 expression patterns in different grades of oral squamous cell carcinoma. *Middle East J Cancer*. (2020) 11: 390–8.-DOI: <https://doi.org/10.30476/mejc.2020.81282.0>.
 53. Moutafi M., Economopoulou P., Rimm D., Psyrra A. PARP inhibitors in head and neck cancer: Molecular mechanisms, preclinical and clinical data. *Oral Oncol*. (2021) 117: 105292.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105292>.
 54. Lim A.M., Do H., Young R.J., et al. Differential mechanisms of CDKN2A (p16) alteration in oral tongue squamous cell carcinomas and correlation with patient outcome. *Int J Cancer*. 2014; 135(4): 887-95.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28727>.
 55. Yu S.S., Cirillo N. The molecular markers of cancer stem cells in head and neck tumors. *J Cell Physiol*. 2020; 235(1): 65-73.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28963>.
 56. Palumbo C., Benvenuto M., Focaccetti C., et al. Recent findings on the impact of ErbB receptors status on prognosis and therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Front Med* (Lausanne). 2023; 10: 1066021.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1066021>.
 57. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D., et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*. 2011; 333: 1157–1160.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1208130>.
 58. Agrawal N., Frederick M.J., Pickering C.R., et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science*. 2011; 333: 1154–1157.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1206923>.
 59. Loyo M., Li R.J., Bettegowda C., et al. Lessons learned from next-generation sequencing in head and neck cancer. *Head Neck*. 2013; 35: 454–463.-DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23100>.

Поступила в редакцию / Received / 09.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Аза Ахметовна Льянова / Aza A. Lyanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>, eLibrary SPIN: 5292-6017, ResearcherID: U-7313-201, Scopus: 57215860396.
- Любовь Юрьевна Владимирова / Liubov Yu.Vladimirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, Researcher ID (WOS): U-8132-2019, Scopus: 7004401163.
- Наталья Николаевна Тимошкина / Natalia N. Timoshkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, eLibrary SPIN: 9483-4330, Researcher ID (WOS): D-3876-2018, Scopus: 24077206000.
- Софья Владиславовна Тюрина / Sofya V. Tyurina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9105-3479>; Researcher ID: NSV-0409-2025.

