

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО IIIА СТАДИИ С ЭКСПРЕССИЕЙ МАРКЕРА ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК CD44

**Харагезов Д. А., Антонян А. А., Ульянова Е. П., Сагакянц А. Б.,
Златник Е. Ю., Витковская В. Н., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г.,
Милакин А. Г., Статешный О. Н., Иозефи К. Д.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация,
e-mail: zoya-75@mail.ru*

Рак легкого остается одной из наиболее значимых проблем современной онкологии из-за высокой распространенности, агрессивного течения и неблагоприятного прогноза. Даже у пациентов с одной стадией заболевания клинические исходы могут существенно различаться, что определяет необходимость поиска дополнительных прогностических критериев. Цель исследования - оценить взаимосвязь клинических параметров у больных плоскоклеточным раком легкого IIIА стадии с общей выживаемостью и экспрессией CD44, а также определить прогностическую значимость данного маркера. В исследование включен 31 пациент. Для анализа исходов была проведена ретроспективная стратификация по общей выживаемости с использованием медианного значения 42 месяца. В группу короткой выживаемости вошли 20 пациентов, в группу длительной выживаемости - 11 пациентов. Экспрессию CD44 оценивали иммуногистохимическим методом. Статистический анализ включал сравнение клинических характеристик, ROC-анализ, анализ выживаемости Каплана – Мейера и логистическую регрессию. Размер опухоли и статус лимфатических узлов не имели статистически значимой связи с группами выживаемости, тогда как пневмонэктомия чаще отмечалась у пациентов с короткой выживаемостью ($p=0,039$). Уровень экспрессии CD44 был выше в группе короткой выживаемости: медиана составила 70% против 30% ($p=0,007$). Площадь под ROC-кривой составила 0,794, оптимальный порог экспрессии - 70%, чувствительность - 57,9%, специфичность - 90,9%. Анализ Каплана – Мейера выявил различия между группами CD44 <70% и CD44 ≥70% (log-rank $p=0,035$). CD44 сохранял независимую связь с короткой выживаемостью после учета Т и N. Полученные данные позволяют рассматривать CD44 как перспективный дополнительный прогностический маркер у больных плоскоклеточным раком легкого IIIА стадии.

Ключевые слова: рак легкого, плоскоклеточный рак, CD44, опухолевые стволовые клетки, выживаемость.

RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH STAGE IIIA SQUAMOUS CELL LUNG CANCER AND EXPRESSION OF THE CANCER STEM CELL MARKER CD44

**Kharagezov D. A., Antonyan A. A., Ulyanova E. P., Sagakyants A. B.,
Zlatnik E. Yu., Vitkovskaya V. N., Mirzoyan E. A., Ayrapetova T. G.,
Milakin A. G., Stateshnyy O. N., Iozefi K. D.**

Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation, e-mail: zoya-75@mail.ru

Lung cancer remains one of the most significant problems in modern oncology due to its high prevalence, aggressive course, and unfavorable prognosis. Even among patients with the same disease stage, clinical outcomes may differ substantially, which highlights the need to search for additional prognostic criteria. The aim of the study was to assess the relationship between clinical parameters in patients with stage IIIA squamous cell lung cancer, overall survival, and CD44 expression, as well as to determine the prognostic significance of this marker. The study included 31 patients. For outcome analysis, retrospective stratification by overall survival was performed using the median value of 42 months. The short-survival group included 20 patients, while the long-survival group included 11 patients. CD44 expression was assessed by immunohistochemistry. Statistical analysis included comparison of clinical characteristics, ROC analysis, Kaplan–Meier survival analysis, and logistic regression. Tumor size and lymph node status were not significantly associated with survival groups, whereas pneumonectomy was more frequent in patients with short survival

($p=0.039$). CD44 expression was higher in the short-survival group, with a median of 70% versus 30% ($p=0.007$). The area under the ROC curve was 0.794, with an optimal expression threshold of 70%, sensitivity of 57.9%, and specificity of 90.9%. Kaplan–Meier analysis revealed differences between the CD44 <70% and CD44 $\geq$ 70% groups (log-rank $p=0.035$). CD44 retained an independent association with short survival after adjustment for T and N status. The obtained data suggest that CD44 may be considered a promising additional prognostic marker in patients with stage IIIA squamous cell lung cancer.

Keywords: lung cancer, squamous cell lung cancer, CD44, cancer stem cells, survival.

Введение

Рак легкого является одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, прогноз у значительной части пациентов остается неблагоприятным. Особую клиническую проблему представляет выраженная гетерогенность течения опухолевого процесса: даже у больных с одинаковой стадией заболевания продолжительность жизни и ответ на лечение могут существенно различаться [1; 2].

Традиционно для оценки прогноза используются такие характеристики, как размер и распространенность первичной опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, объем выполненного хирургического вмешательства, а также наличие сопутствующих заболеваний. Однако данные параметры не всегда позволяют в полной мере отразить биологическую агрессивность новообразования. Это определяет необходимость поиска дополнительных молекулярно-биологических маркеров, способных повысить точность стратификации пациентов по риску неблагоприятного исхода [3-5].

Одним из наиболее перспективных направлений современной онкологии является изучение опухолевых стволовых клеток [6; 7]. Предполагается, что именно эта клеточная популяция играет ключевую роль в поддержании опухолевого роста, инвазии, метастазировании, формировании устойчивости к противоопухолевой терапии и рецидивировании заболевания [8; 9]. Одним из таких маркеров является CD44, ассоциированный со свойствами опухолевых стволовых клеток и агрессивным течением опухолевого процесса [10; 11]. По данным представленного материала, его повышенная экспрессия может быть связана с менее благоприятным течением заболевания, однако значение CD44 именно у больных плоскоклеточным раком легкого IIIA стадии требует дополнительного изучения. В этой связи анализ экспрессии CD44 в сопоставлении с клиническими параметрами и выживаемостью пациентов представляется актуальным и практически значимым [12].

Цель исследования - оценить взаимосвязь между клиническими параметрами у больных плоскоклеточным раком легкого IIIA стадии и экспрессией маркера опухолевых стволовых клеток CD44, а также определить его прогностическую значимость.

Материал и методы исследования

Материалом исследования послужили данные 31 пациента с плоскоклеточным раком легкого IIIA стадии. Из них 20 больных относились к группе короткой выживаемости, 11 - к группе длительной выживаемости.

Все наблюдения были проанализированы ретроспективно. Для оценки связи клинических параметров с выживаемостью была проведена стратификация пациентов по продолжительности общей выживаемости. Деление на группы короткой и длительной выживаемости не являлось официальной клинической классификацией, а использовалось как аналитический прием в рамках данной работы. В качестве порогового значения была принята медиана общей выживаемости, составившая 42 месяца. С учетом данного значения в группу короткой выживаемости вошли 20 пациентов, в группу длительной выживаемости - 11 пациентов.

Среди включенных пациентов у 9 больных размер первичной опухоли соответствовал T1–T2, у 22 больных - T3–T4. Отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов (N0) отмечалось у 3 пациентов, вовлечение лимфатических узлов (N+) - у 28 пациентов. По объему хирургического вмешательства лобэктомия была выполнена 19 пациентам, пневмонэктомия - 12 пациентам.

Основным лабораторно-морфологическим показателем являлся уровень экспрессии CD44, выраженный в процентах. На первом этапе оценивали связь клинических характеристик с принадлежностью пациентов к группам короткой и длительной выживаемости. После этого экспрессию CD44 сопоставляли с параметрами выживаемости и основными клиническими характеристиками, включая размер первичной опухоли (T), статус регионарных лимфатических узлов (N), объем хирургического вмешательства.

Определение экспрессии CD44 проводилось с помощью ИГХ-метода в автоматическом режиме на автостейнере Thermo Scientific 480S. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовалась система детекции UltraVision Quanto Detection System HRP DAB. Оценку результатов проводили с применением светового микроскопа «AxioLab.A1» (Германия) при увеличении объектива x200, x400. Экспрессия маркеров была полуколичественно проанализирована в соответствии с процентным содержанием клеток, а также интенсивностью мембранной окраски: 0; 1+ (слабая); 2+ (умеренная); 3+ и 4+ (высокая). Экспрессия CD44 определялась как положительная, когда окрашивание было выявлено в $\geq 10\%$ всех опухолевых клеток с интенсивностью окрашивания ≥ 2 .

Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха, что обусловлено особенностями распределения данных и небольшим объемом выборки. Для анализа исходов была проведена ретроспективная стратификация пациентов по

общей выживаемости. В качестве порогового значения использовали медиану общей выживаемости, составившую 42 месяца. На основании данного значения пациенты были распределены на группы короткой и длительной выживаемости.

Для сравнения уровня экспрессии CD44 между двумя независимыми группами использовали критерий Манна – Уитни. Категориальные клинические признаки, включая размер опухоли, статус регионарных лимфатических узлов, объем хирургического вмешательства, сравнивали между группами выживаемости с использованием точного критерия Фишера. Связь между высоким уровнем CD44 и клиническими параметрами также определяли при помощи точного критерия Фишера.

С целью оценки прогностической способности показателя CD44 выполняли ROC-анализ с расчетом площади под кривой. Оптимальное пороговое значение определяли по индексу Юдена как точку, обеспечивающую наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью. Для анализа выживаемости применяли метод Каплана – Мейера, а различия между кривыми оценивали с помощью лог-рангового теста (log-rank test).

Для оценки независимой связи CD44 с короткой выживаемостью использовали логистическую регрессию с расчетом отношения шансов и 95% доверительного интервала. Также была построена многофакторная модель с поправкой на размер опухоли (T) и вовлеченность регионарных лимфатических узлов (N). В качестве референсных категорий использовали размер опухоли T1–T2 и отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов N0. Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе была проведена оценка клинических характеристик пациентов, стратифицированных по продолжительности общей выживаемости. В качестве порогового значения была принята медиана общей выживаемости, составившая 42 месяца. Такой подход позволил выделить группу короткой выживаемости, включавшую 20 пациентов, и группу длительной выживаемости, включавшую 11 пациентов.

Сравнение исходных клинических характеристик показало, что по ряду параметров группы были сопоставимы. Размер опухоли T3–T4 отмечался у 15 пациентов группы короткой выживаемости, что составило 75%, и у 7 пациентов группы длительной выживаемости, что составило 64%. Различия не достигали статистической значимости, $p = 0,623$. Вовлечение лимфатических узлов N2 выявлялось у 11 короткоживущих пациентов, что составило 55%, и у 8 долгоживущих пациентов, что составило 73%, при $p = 0,265$.

Более выраженные различия были выявлены по объему хирургического лечения. Пневмонэктомия была выполнена 10 пациентам группы короткой выживаемости, что

составило 52%, и только 2 пациентам группы длительной выживаемости, что составило 18%. Различия по данному параметру были статистически значимыми, $p=0,039$ (табл. 1).

Полученные данные показывают, что продолжительность общей выживаемости в данной выборке не объяснялась только размером опухоли, пораженными регионарными лимфатическими узлами. При этом объем хирургического вмешательства был связан с принадлежностью к группе короткой выживаемости. Такая картина подчеркивает неоднородность клинического течения плоскоклеточного рака легкого IIIA стадии и показывает, что одних стандартных клинических параметров недостаточно для полной оценки прогноза. По этой причине дальнейший анализ был направлен на оценку лабораторно-морфологического маркера CD44, который может отражать биологическую агрессивность опухоли и дополнять клиническую стратификацию пациентов.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Группа короткоживущих (n=20)	Группа долгоживущих (n=11)	p- value
Размер опухоли (T3–T4)	15 (75%)	7 (64%)	0,623
Вовлечение лимфоузлов (N+)	11 (55%)	8 (73%)	0,265
Хирургическое лечение (пневмонэктомия)	10 (52%)	2 (18%)	0,039*

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ уровня экспрессии CD44 в группах короткой и длительной выживаемости. Установлено, что у пациентов с короткой выживаемостью данный показатель был статистически значимо выше, чем у пациентов с долгой выживаемостью. В группе короткой выживаемости медиана экспрессии CD44 составила 70% при межквартильном размахе 60–77,5%, тогда как в группе долгоживущих – 30% при межквартильном размахе 25–60%. Различия были статистически значимыми, $p=0,0071$ (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о связи высокой экспрессии CD44 с менее благоприятным течением заболевания.

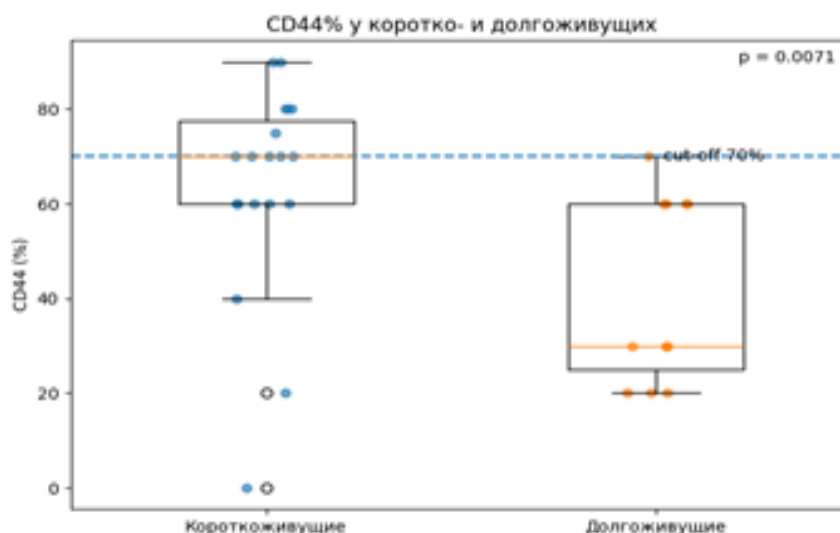


Рис. 1. Сравнение уровня экспрессии CD44 в группах короткой и длительной выживаемости.

Примечание: составлено авторами по результатам данного исследования

Следующим этапом была оценка способности CD44 разграничивать группы короткой и длительной выживаемости. По результатам ROC-анализа площадь под кривой составила 0,794, что указывает на умеренно хорошую дискриминационную способность данного показателя. Оптимальный cut-off по индексу Юдена составил 70%. При этом чувствительность была равна 57,9%, а специфичность - 90,9% (рис. 2). Таким образом, хотя чувствительность маркера оказалась умеренной, его высокая специфичность позволяет рассматривать повышенную экспрессию CD44 как достаточно надежный признак неблагоприятного прогноза.

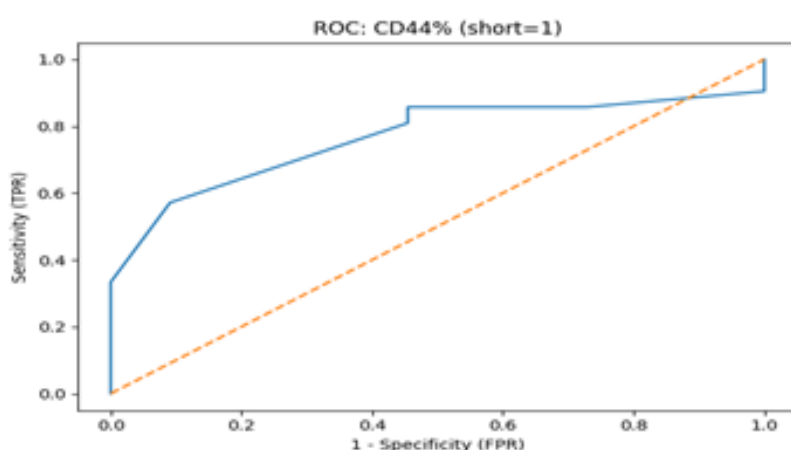


Рис. 2. ROC-кривая для CD44 при прогнозировании короткой выживаемости.

Примечание: составлено авторами по результатам данного исследования

Для оценки прогностического значения CD44 был выполнен анализ выживаемости методом Каплана – Мейера. Пациентов разделили на группы CD44 менее 70% и CD44 70% и более, поскольку данный порог был определен по результатам ROC-анализа как оптимальный cut-off. Кривые выживаемости статистически значимо различались, log-rank $p=0,035$ (рис. 3). Это указывает на то, что высокая экспрессия CD44 связана с менее благоприятной общей выживаемостью и может использоваться как дополнительный критерий прогностической стратификации [13].

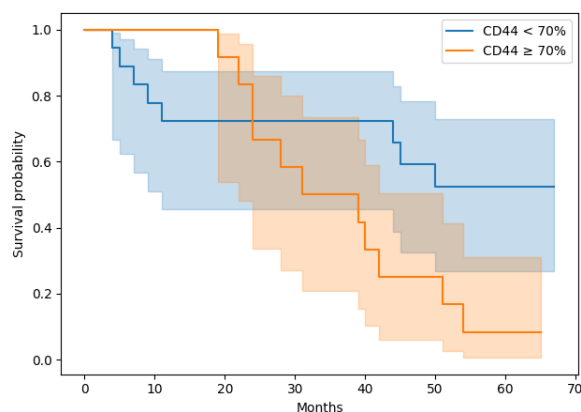


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана – Мейера в зависимости от уровня экспрессии CD44.

Примечание: составлено авторами по результатам данного исследования

Для оценки связи CD44 с вероятностью короткой выживаемости была проведена логистическая регрессия. В однофакторной модели увеличение уровня CD44 на 1% сопровождалось повышением шансов принадлежности пациента к группе короткой выживаемости: OR=1,048; 95% ДИ 1,007–1,091; $p=0,021$. В многофакторную модель были включены CD44, размер опухоли T (T1-2 vs T3-4) и вовлеченность регионарных лимфатических узлов N (N0 vs N+). После поправки на T и N статистически значимая связь сохранялась только для CD44: OR=1,048 на каждый 1% увеличения экспрессии; 95% ДИ 1,007–1,091; $p=0,021$. Тогда как для клинических параметров T и N статистически значимых ассоциаций получено не было (табл. 2). Таким образом, в многофакторной модели независимая статистически значимая связь с короткой выживаемостью была выявлена только для CD44.

Таблица 2

Результаты логистической регрессии для оценки связи CD44 с короткой выживаемостью

Переменная	OR	95% ДИ	p
CD44% (на +1%)	1.048	1.007–1.091	0.021*
T3–4 по сравнению с T1–2	2.45	0.37–16.21	0.352

N+ по сравнению с N0	1.12	0.05–24.55	0.944
-----------------------------	------	------------	-------

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

При дополнительном анализе связи высокого уровня CD44 с клиническими параметрами статистически значимых различий не выявлено. Это позволяет предположить, что прогностическое значение CD44 определяется не столько стандартными клиническими характеристиками, сколько биологическими особенностями опухоли (табл. 2).

Таблица 3

Связь высокого уровня CD44 с клиническими параметрами

Параметр	Сравнение	p
Размер опухоли	T3–4 по сравнению с T1–2	0,418
Вовлеченность лимфоузлов	N+ по сравнению с N0	0,548
Объем операции	Лобэктомия по сравнению с пневмонэктомией	0,711

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Первичный анализ клинических характеристик показал, что различия в общей выживаемости не могут быть объяснены только анатомической распространенностью опухолевого процесса. Размер опухоли и статус регионарных лимфатических узлов не продемонстрировали статистически значимой связи с принадлежностью пациентов к группе короткой или длительной выживаемости. Более заметная связь была выявлена для пневмонэктомии, однако это отражает не столько собственную биологию опухоли, сколько общую клиническую тяжесть состояния пациента и объем хирургического вмешательства. В этом контексте обращение к CD44 выглядит логичным, поскольку данный маркер может характеризовать клеточные особенности опухоли, которые не всегда проявляются через стандартные клинические показатели.

Полученные результаты подтверждают представление о CD44 как о маркере биологически более агрессивного течения плоскоклеточного рака легкого. Высокий уровень экспрессии CD44 был ассоциирован с короткой выживаемостью, а также сохранял прогностическую значимость после поправки на размер первичной опухоли и статус регионарных лимфатических узлов. Это позволяет рассматривать CD44 не только как сопутствующую характеристику опухолевого процесса, но и как потенциально самостоятельный прогностический маркер [14].

В метаанализе 2025 года показано, что повышенная экспрессия CD44 связана с худшей общей выживаемостью у больных немелкоклеточным раком легкого и чаще выявляется при плоскоклеточном гистологическом варианте. При этом авторы не обнаружили убедительной связи CD44 с TNM-стадией и лимфогенным метастазированием, что соответствует отсутствию статистически значимых ассоциаций с размером опухоли (T) и поражением регионарных лимфоузлов (N) в исследуемой выборке [14].

Возможное биологическое объяснение полученных результатов связано с тем, что CD44 ассоциирован со свойствами опухолевых клеток, обладающих stem-like фенотипом. В экспериментальной работе Leung и соавт. [15] показано, что CD44-позитивные клетки НМРЛ характеризуются повышенной опухолеобразующей способностью и большей устойчивостью к цисплатину, что может способствовать более агрессивному течению заболевания и неблагоприятному прогнозу.

Вместе с тем данные литературы нельзя считать полностью однородными. Так, Ко и соавт. показали, что высокая экспрессия CD44s чаще встречается при плоскоклеточном раке и может быть связана с поражением лимфатических узлов, однако в подгруппе SCC независимой связи с клиническим исходом выявлено не было. Вероятно, это отражает влияние гистологического варианта, стадии заболевания, размера выборки и различий в методах иммуногистохимической оценки CD44 [16].

Отсутствие связи высокого уровня CD44 с основными клиническими параметрами в может быть обусловлено небольшим числом наблюдений, однако не исключено, что данный маркер отражает самостоятельные особенности опухолевой биологии, не сводимые к стандартным морфологическим и клиническим характеристикам. Это делает CD44 перспективным дополнением к традиционным прогностическим критериям у больных плоскоклеточным раком легкого IIIA стадии. Ограничением исследования является небольшой объем выборки, что требует дальнейшей проверки результатов на более крупных когортах.

Заключение

Полученные данные показали, что у больных плоскоклеточным раком легкого IIIA стадии клиническое течение заболевания остается неоднородным даже в пределах одной стадии. Анализ клинических характеристик показал, что размер опухоли, статус регионарных лимфатических узлов не имели статистически значимой связи с группами выживаемости. При этом пневмонэктомия чаще встречалась у пациентов в группе с короткой выживаемостью. Эти данные подчеркивают, что стандартные клинические параметры не всегда позволяют полноценно объяснить различия в прогнозе у пациентов с плоскоклеточным раком легкого IIIA стадии.

Повышенная экспрессия CD44 была статистически значимо ассоциирована с короткой выживаемостью. Маркер продемонстрировал умеренно хорошую прогностическую способность, высокую специфичность при пороговом значении 70% и был связан с худшими показателями общей выживаемости по данным анализа Каплана - Мейера. Сохранение статистически значимой связи в многофакторной модели после поправки на размер опухоли и вовлеченность регионарных лимфатических узлов позволяет рассматривать CD44 как перспективный независимый прогностический фактор.

Отсутствие устойчивой связи CD44 с большинством стандартных клинических параметров может свидетельствовать о том, что данный маркер отражает самостоятельные биологические особенности опухоли. В практическом плане CD44 может рассматриваться как дополнительный инструмент прогностической стратификации пациентов, однако полученные результаты требуют дальнейшей проверки на более крупных выборках.

Список литературы

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2024. Vol. 74. Is. 3. P. 229–263. DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Kratzer T. B., Simoff M., Ross Camidge D., Minna J. D. Lung cancer statistics, 2023 // Cancer. 2024. Vol. 130. Is. 8. P. 1134–1148. DOI: 10.1002/cncr.35128.
3. Higa T., Nakayama K. I. Cell cycle heterogeneity and plasticity of colorectal cancer stem cells // Cancer Sci. 2024. Vol. 115. Is. 5. P. 1370-1377. DOI: 10.1111/cas.16117.
4. Pandya P., Al-Qasrawi D. S., Klinge S., Justilien V. Extracellular vesicles in non-small cell lung cancer stemness and clinical applications // Front Immunol. 2024. № 15:1369356. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1369356.
5. Белякова Л. И., Шевченко А. Н., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Шульгина О. Г., Ульянова Е. П., Филатова Е. В., Хомутенко И. А. Относительное содержание опухолевых стволовых клеток в ткани опухоли и перитуморальной зоне мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря // Южно-Российский онкологический журнал / South Russian Journal of Cancer. 2022. № 3 (1). С. 6-14. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-1-1.
6. Romeo H. E., Barreiro Arcos M. L. Clinical relevance of stem cells in lung cancer // World Journal of Stem Cells. 2023. Vol. 15. Is. 6. P. 576–588. DOI: 10.4252/wjsc.v15.i6.576.

7. Lin Y. C., Ku C. C., Wuputra K., Liu C. J., Wu D. C., Satou M., Mitsui Y., Saito S., Yokoyama K. K. Possible Strategies to Reduce the Tumorigenic Risk of Reprogrammed Normal and Cancer Cells // *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25. Is. 10. P. 5177. DOI: 10.3390/ijms25105177.
8. Zheng Y.-C., Wang L., Yin L., Yao C., Tong R., Xue J., Lu Y. Lung Cancer Stem Cell Markers as Therapeutic Targets, An Update on Signaling Pathways and Therapies // *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 12. P. 873994. DOI: 10.3389/fonc.2022.873994.
9. Wang S.-H., Weng A.-P., Chen P.-H., Lee Y.-L., Chao C.-Y., Cheng K.-H., Chang Y.-C., Hu S.-C.-S., Yuan S.-S. F. CD44 Promotes Lung Cancer Cell Metastasis through ERK-ZEB1 Signaling // *Cancers*. 2021. Vol. 13. Is. 16. P. 4057. DOI: 10.3390/cancers13164057.
10. Kursunel M. A., Taskiran E. Z., Tavukcuoglu E., Yanik H., Demirag F., Karaosmanoglu B., Ozbay F. G., Uner A., Esendagli D., Kizilgoz D., Yilmaz U., Esendagli G. Small cell lung cancer stem cells display mesenchymal properties and exploit immune checkpoint pathways in activated cytotoxic T lymphocytes // *Cancer Immunol Immunother*. 2022. Vol. 71. Is. 2. P. 445-459. DOI: 10.1007/s00262-021-02998-1.
11. Li N., Li Y., Zheng P., Zhan X. Cancer Stemness-Based Prognostic Immune-Related Gene Signatures in Lung Adenocarcinoma and Lung Squamous Cell Carcinoma // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 755805. DOI: 10.3389/fendo.2021.755805.
12. Wu M., Zhang X., Zhang W., Chiou Y. S., Qian W., Liu X., Zhang M., Yan H., Li S., Li T., Han X., Qian P., Liu S., Pan Y., Lobie P. E., Zhu T. Cancer stem cell regulated phenotypic plasticity protects metastasized cancer cells from ferroptosis // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13 (1). P. 1371. DOI: 10.1038/s41467-022-29018-9.
13. Gałęcki S., Gdowicz-Kłosok A., Deja R., Masłyk B., Giglok M., Suwiński R., Butkiewicz D. Common Variants in Osteopontin and CD44 Genes as Predictors of Treatment Outcome in Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cells*. 2023. Vol. 12. Is. 23. P. 2721. DOI: 10.3390/cells12232721.
14. Afify A. M., Tate S., Durbin-Johnson B., Roque D. M., Konia T. Expression of CD44s and CD44v6 in lung cancer and their correlation with prognostic factors // *International Journal of Biological Markers*. 2011. Vol. 26. Is. 1. P. 50–57. DOI: 10.5301/JBM.2011.6291.
15. Leung E. L.-H., Fiscus R. R., Tung J. W., Tin V. P.-C., Cheng L. C., Sihoe A. D.-L., Fink L. M., Ma Y., Wong M. P. Non-Small Cell Lung Cancer Cells Expressing CD44 Are Enriched for Stem Cell-Like Properties // *PLOS ONE*. 2010. Vol. 5. Is. 11. P. e14062. DOI: 10.1371/journal.pone.0014062.
16. Ko Y. H., Won H. S., Jeon E. K., Hong S. H., Roh S. Y., Hong Y. S., Byun J. H., Jung C. K., Kang J. H. Prognostic significance of CD44s expression in resected non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 340. DOI: 10.1186/1471-2407-11-340.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.