

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-103-108
УДК: 618.19-006.6-08-036.8:615.28:575.113

Для цитирования: Цыганов М.М., Тарабановская Н.А., Дерюшева И.В., Ибрагимова М.К., Казанцева П.В., Певзнер А.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. Ответ на неоадьювантную химиотерапию с включением препаратов платины у больной раком молочной железы с делецией гена *BRCA1* в опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(3): 103–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-103-108.

For citation: Tsyganov M.M., Tarabanovskaya N.A., Deryusheva I.V., Ibragimova M.K., Kazantseva P.V., Pevzner A.M., Slonimskaya E.M., Litviakov N.V. Response to neoadjuvant chemotherapy with platinum-based drugs in breast cancer patients with *BRCA1* deletion in tumor. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(3): 103–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-103-108.

ОТВЕТ НА НЕОАДЬЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ У БОЛЬНОЙ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ДЕЛЕЦИЕЙ ГЕНА *BRCA1* В ОПУХОЛИ

М.М. Цыганов¹, Н.А. Тарабановская¹, И.В. Дерюшева¹, М.К. Ибрагимова^{1,2},
П.В. Казанцева^{1,2}, А.М. Певзнер^{1,2}, Е.М. Слонимская^{1,3}, Н.В. Литвяков^{1,2}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5.

E-mail: TsyganovMM@yandex.ru¹

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия²
Россия, г. Томск, 634050, пр. Ленина, 36. E-mail: imk1805@yandex.ru²

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской
Федерации, г. Томск, Россия³

Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2. E-mail: slonimskaya@rambler.ru³

Аннотация

Актуальность. В настоящее время наличие герминальной мутации *BRCA1* 5382insC у больных раком молочной железы является одним из определяющих факторов для назначения препаратов платины, что связано с высокой эффективностью лечения. Но данный вид мутации обнаруживается не более чем у 10 % больных, что весьма ограничивает возможность назначения препаратов платины. Различные соматические изменения гена *BRCA1* в опухоли молочной железы, ведущие к снижению его активности, в частности делеции данного гена, могут играть важную роль в чувствительности опухоли к препаратам платины. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение пациентки с диагнозом рак молочной железы, в котором была обнаружена делеция гена *BRCA1*. В результате лечения у пациентки наблюдается полная морфологическая регрессия на предоперационную химиотерапию по схеме CP. **Заключение.** Частота герминальной мутации гена *BRCA1* не превышает 10 %, при этом частота делеций данного гена может варьировать от 30 до 45 %, что расширяет показания для применения препаратов платины у пациентов, отрицательных по герминальной мутации, и позволяет добиться высоких показателей выживаемости и частоты полной морфологической регрессии и.

Ключевые слова: рак молочной железы, мутация *BRCA1* в опухоли, микроматричный анализ, цифровая капельная ПЦР, неоадьювантная химиотерапия, персонализированная медицина.

RESPONSE TO NEOADYAVANT CHEMOTHERAPY WITH PLATINUM-BASED DRUGS IN BREAST CANCER PATIENTS WITH *BRCA1* DELETION IN TUMOR

M.M. Tsyganov¹, N.A. Tarabanovskaya¹, I.V. Deryusheva¹,
M.K. Ibragimova^{1,2}, P.V. Kazantseva^{1,2}, A.M. Pevzner^{1,2},
E.M. Slonimskaya^{1,3}, N.V. Litviakov^{1,2}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: TsyganovMM@yandex.ru¹

The National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia²

36, Prospekt Lenina, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: imk1805@yandex.ru²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³

2, Moskovsky trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: slonimskaya@rambler.ru³

Abstract

Currently, the presence of the germinal mutation *BRCA1* 5382insC in breast cancer patients is one of the determining factors for prescribing platinum-based drugs. However, this type of mutation is found in no more than 10 % of patients, thus limiting the feasibility of administering platinum-based drugs. Various somatic changes in the *BRCA1* gene in breast tumors, in particular the deletions of this gene, can play an important role in the tumor sensitivity to platinum drugs. **Case description.** We present the case of a 42-year-old woman diagnosed with breast cancer. The deletion of the *BRCA1* gene was detected in the tumor. The patient had a complete response to preoperative chemotherapy according to the CP regimen. **Conclusion.** The frequency of the germline mutation of the *BRCA1* gene does not exceed 10 %, and the deletion frequency of this gene can vary from 30 to 45 %, thus greatly increasing the feasibility of using platinum-based drugs in mutation-negative patients to achieve complete pathologic response and high survival rates.

Key words: breast cancer, *BRCA1*, microarray analysis, digital drop PCR, neoadjuvant chemotherapy, personalized treatment.

Введение

Ген *BRCA1* расположен на длинном плече 17 хромосомы (17q21.31) и кодирует ядерный фосфобелок, который участвует в репарации ДНК в клетке и в регуляции клеточного цикла (PubMed; OMIM 113705). Это первый ген, для которого было определено явное участие в этиологии семейного рака молочной железы (РМЖ) [1]. Герминальная мутация гена *BRCA1* также увеличивает риск развития рака шейки и тела матки, поджелудочной железы и толстой кишки [2]. Герминальная мутация *BRCA1* 5382insC в 20-м экзоне выявлена в 1994 г. и была показана ее сопряженность с высоким риском развития наследственного рака молочной железы и яичников [3]. Это наиболее распространенная мутация гена *BRCA1*, которая составляет 80 % мутаций в гене *BRCA1* и 60 % от общего объема мутаций в генах *BRCA1/2* для славянского населения [4]. При этом показано, что больные РМЖ с данной мутацией *BRCA1* особенно чувствительны к неoadъювантной химиотерапии (НХТ) с использованием препаратов платины [5, 6]. Это объясняется тем, что продукт гена-супрессора *BRCA1* входит в репарационный комплекс, обладающий высокой чувствительностью к повреждению ДНК. При возникновении генетических дефектов в

работе белков комплекса нарушается процесс репарации ДНК и мутантные клетки, подвергающиеся действию генотоксических агентов (таких как препараты платины), как правило, погибают [7, 8]. Предполагается, что различные соматические изменения гена *BRCA1* в опухоли молочной железы, которые оказывают влияние на его активность и, в частности, на снижение/повышение экспрессии данного гена, аберрации числа копий (copy number aberration – CNA), делеции и дупликации, точковые мутации и др., могут играть важную роль в чувствительности опухоли к препаратам платины, что дает возможность для их назначения на предоперационном этапе лечения [9].

Приводим клинический случай персонализированной неoadъювантной химиотерапии у больной РМЖ, при выборе схемы НХТ в качестве предиктивного маркера определяли мутации гена *BRCA1* в опухоли.

Проведенная работа соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации»,

утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266, от 19.06.2003. От лица, участвующего в исследовании, получено информированное согласие.

Больная В., 42 лет. В марте 2017 г. обнаружила уплотнение в левой молочной железе. Обратилась в клинику НИИ онкологии Томского НИМЦ. Выполнена биопсия. Морфологическое исследование (№№ 10602–07/17) показало наличие инвазивной дольковой карциномы. По результатам иммуногистохимического исследования: ER – 5 баллов, PR – 8 баллов, Her2/neu+++, Ki67 – 54 %, трижды позитивный вариант. Наследственность не отягощена. Проведено обследование на наличие герминальной мутации BRCA1 5382insC; результат отрицательный.

По данным клинического обследования установлен диагноз (C50.5): Рак нижненаружного квадранта левой молочной железы IIa стадии, T2N0M0. На предоперационном этапе лечения принято решение о проведении неоадьювантной химиотерапии. Для персонализированного выбора

схемы НХТ выполнено молекулярно-генетическое исследование биопсийного опухолевого материала (~10 мм³), помещенного в консервирующий раствор RNAlater (Sigma Ink).

Из биопсийного опухолевого материала выделяли ДНК и РНК. Выделение ДНК и РНК производилось с помощью набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany) и Plus RNeasy mini Kit (Qiagen, Germany) соответственно. Концентрацию и чистоту выделения РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) (53,9 нг/мкл, $A_{260/A280}=2,09$; $A_{260/A230}=2,01$). Для ДНК концентрация составила 88,4 нг/мкл, $A_{260/A280}=1,93$; $A_{260/A230}=2,09$. Целостность РНК и ДНК оценивали при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA). Для РНК RIN составил 7,4; фрагменты ДНК имели массу более 50 kbp.

Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора RevertAid™ (Thermo Scientific,



Рис. 1. Результат микроматричного исследования: (А) – хорошо видна делеция 17q21.31; (Б) – результат цифровой ПЦР: представлены графики положительных каплей для гена рефери и гена BRCA1 и количество копий/мкл

USA) со случайными гексануклеотидами. Уровень экспрессии гена *BRCA1* (PubMed NM_007294.3) оценивали при помощи обратнo-транскриптазной количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с оригинальными праймерами и зондами по технологии TaqMan (Forward primer 5'-acagctgtgtggtgcttctgtg-3'; Reverse primer 5'-cattgtcctctgtccaggcatc-3'; Probe FAM-5'-catcatcacccttggcacagggtgt-3'-BHQ1; Amplicon 107 bp) на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Corbett Research, Australia). ПЦР ставился в трех репликах в объеме 15 мкл, содержащем 250 мкМ dNTPs (Sibenzyme, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров, 200 нМ зонда, 2,5 мМ MgCl₂, 19 SE buffer (67 мМ Tris-HCl pH 8,8 при 25 °C, 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,01 % Tween-20), 2,5 ед HotStart Taq polymerase (Sibenzyme, Россия) и 50 нг кДНК. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл – 94 °C, 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов – 1 шаг 94 °C, 10 сек и 2 шаг 20 сек – при температуре 60 °C. В качестве гена-рефери использовались два гена-рефери: *GAPDH* (glyceraldehydes-3-phosphatedehydrogenase, PubMed NM_001256799.2) (Forward primer 5'-gccagccgagccacatc-3'; Reverse primer 5'-ggcaacaatatccactttaccaga-3'; Probe FAM-5'-cgcccaatagcaccgaatccg-3'-BHQ1; Amplicon 124 bp) и *ACTB* (actin beta, PubMed NM_001101.4) (Forward primer 5'-gagaagatgaccagatcatgtt-3'; Reverse primer 5'-atagcacagcctggatagcaa-3'; Probe FAM-5'-agaccttcaacacccagccat-3'-BHQ1; Amplicon 73 bp), уровень экспрессии гена *BRCA1* нормализовался по отношению к экспрессии генов-рефери и измерялся в условных единицах. Относительная экспрессия оценивалась с помощью метода Pfaffl [10]. В качестве калибратора использовалась пулированная от 20 пациентов РНК, выделенная из морфологически нормальной ткани молочной железы, полученной во время операции от больных, которым не проводилась НХТ.

Для изучения CNA гена *BRCA1* в опухоли проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScan™ HD Array. В качестве проверки результатов микроматричного исследования была использована цифровая ПЦР (Droplet Digital PCR – Система ddPCR QX200, Bio-Rad, USA) (рис. 1). С использованием программного обеспечения QuantaSoft™ 1.7.4.0917 осуществлялся подсчет капель, дающих флуоресцентные положительные и отрицательные сигналы для расчета концентрации целевой ДНК. CNA в опухолевой ткани определялось по отношению к референсным локусам генома человека (гены *SLC22A17* (NM_001289050.1), *KPNA1* (NM_002264.3), *CASR* (NM_000388.3)) по формуле

$$CNV = (A/B) \times N_B,$$

где *A* – концентрация молекул-мишеней; *B* – концентрация референсных молекул; *N_B* – число копий референсных локусов в геноме.

В результате молекулярно-генетического исследования выявлена делеция гена *BRCA1* в опухоли молочной железы. Подтверждением этому явился низкий уровень экспрессии данного гена – 0,686.

Исходя из полученных данных была персонализированно назначена схема неоадьювантной химиотерапии СР (циклофосфан, цисплатин). Проведено 6 курсов НХТ (Циклофосфан – 1080 мг / Цисплатин 135 мг). Осложнения неоадьювантной химиотерапии: тошнота/рвота II степени, слабость I степени, печеночная токсичность. При оценке эффект лечения по данным УЗИ – полная морфологическая регрессия. 03.11.2017 проведена операция в объеме секторальной резекции левой молочной железы с аксиллярной лимфаденэктомией и интраоперационной лучевой терапией ложа опухоли в дозе 10 Гр. Гистологическое исследование (№№ 28641–64/17): инвазивный дольковый рак без метастатического поражения 15 лимфоузлов. Границы резекции без опухолевой ткани, лечебный патоморфоз I степени по RCB и IV степени по Лавниковой – полная морфологическая регрессия.

В дальнейшем больной назначена послеоперационная гормонотерапия ингибиторами ароматазы (с учетом состояния менопаузы, данных УЗИ и гормонального фона) в течение 5 лет, таргетная терапия трастузумабом в течение года. Кроме того, проведен курс дистанционной лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы в стандартном режиме в дозе 2 Гр до СОД 46 Гр (с учетом интраоперационной лучевой терапии 10 Гр на ложе удаленной опухоли).

Общий срок наблюдения за больной составил 12 мес. Данных о прогрессировании заболевания не получено.

Заключение

Частота герминальной мутации гена *BRCA1* не превышает 10 %, при этом частота делеций данного гена может варьировать от 30 до 45 %, что значительно расширяет возможность применения препаратов платины у пациентов, отрицательных по герминальной мутации, в отношении достижения полной морфологической регрессии и высоких показателей выживаемости. Определение делеции гена *BRCA1* в опухоли молочной железы при помощи микроматричного исследования является высокотехнологичным и точным методом, но, к сожалению, дорогостоящим. В качестве хорошей альтернативы может использоваться система цифровой капельной ПЦР, что в значительной степени упростит и удешевит проведение данного молекулярно-генетического анализа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Johnson N., Fletcher O., Palles C., Rudd M., Webb E., Sellick G., dos Santos Silva I., McCormack V., Gibson L., Fraser A., Leonard A., Gilham C., Tavtigian S.V., Ashworth A., Houlston R., Peto J. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet.* 2007 May 1; 16(9): 1051–7. doi: 10.1093/hmg/ddm050.
2. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y., Hamburger T., Sagi M., Nechushtan C., Abeliovich D., Peretz T. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J Med Genet.* 2007 Jul; 44(7): 467–71. doi: 10.1136/jmg.2006.048173.
3. Simard J., Tonin P., Durocher F., Morgan K., Rommens J., Gingras S., Samson C., Leblanc J.F., Bélanger C., Dion F. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. *Nat Genet.* 1994 Dec; 8(4): 392–8. doi: 10.1038/ng1294-392.
4. Palmero E.I., Alemar B., Schüler-Faccini L., Hainaut P., Moreira-Filho C.A., Ewald I.P., Santos P.K.D., Ribeiro P.L.L., Oliveira Netto C.B.D., Kelm F.L.C. Screening for germline BRCA1, BRCA2, TP53 and CHEK2 mutations in families at-risk for hereditary breast cancer identified in a population-based study from Southern Brazil. *Genet Mol Biol.* 2016 May 24; 39(2): 210–22. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2014-0363.
5. Byrski T., Huzarski T., Dent R., Gronwald J., Zuziak D., Cybulski C., Kladny J., Gorski B., Lubinski J., Narod S. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 May; 115(2): 359–63. doi: 10.1007/s10549-008-0128-9.
6. Byrski T., Huzarski T., Dent R., Marczyk E., Jasiowka M., Gronwald J., Jakubowicz J., Cybulski C., Wisniewski R., Godlewski D., Lubinski J., Narod S.A. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Sep; 147(2): 401–5. doi: 10.1007/s10549-014-3100-x.
7. Гафтон И.Г., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.В., Мацко Д.Е., Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Иевлева А.Г., Михнин А.Е., Лемехов В.Г. Экспрессия гена BRCA1 при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; 16(4): 11–15. [Gafton I.G., Imyanitov E.N., Semiglasov V.V., Matsko D.E., Gafton G.I., Semiletova Yu.V., Ievleva A.G., Mikhnin A.E., Lemekhov V.G. BRCA1 gene expression in endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Siberian Journal of Oncology.* 2014; 16(4): 11–15. (in Russian)].
8. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2011 Aug 6; 9(1): 5. doi: 10.1186/1897-4287-9-5.
9. Tsyganov M., Ibragimova M., Deryusheva I., Slonimskaya E., Litviakov N. Expression of the BRCA1 gene in a breast tumor: Correlation with the effect of neoadjuvant chemotherapy. *AIP Conference Proceedings.* 2017; 1882(1): 1–5.
10. Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic acids research.* 2001; 29(9): e45e45.

Поступила/Received 21.08.18
Принята в печать/Accepted 17.09.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цыганов Матвей Михайлович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-код: 1253-0240. Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

Тарабановская Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: k_rose@mail.ru. SPIN-код: 7481-2159. Researcher ID (WOS): R-5596-2017. Author ID (Scopus): 56324452500. ORCID: 0000-0003-1630-4466.

Дерюшева Ирина Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Irkin_097@mail.ru. SPIN-код: 5560-6131. Researcher ID (WOS): Q-5607-2017. Author ID (Scopus): 57194535404. ORCID: 0000-0002-9568-3371.

Ибрагимова Марина Константиновна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-код: 2340-1628. Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

Казанцева Полина Вадимовна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: polydoctor@yandex.ru. SPIN-код: 7881-6259. Researcher ID (WOS): O-8997-2017. Author ID (Scopus): 57131104800. ORCID: 0000-0002-2953-0350.

Певзнер Алина Михайловна, лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: alin.pevzner@gmail.com.

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417. Researcher ID (WOS): C-7405-2012. Author ID (Scopus): 6603658443. ORCID: 0000-0003-4382-5697.

Литвяков Николай Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-код: 2546-0181. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

Финансирование

Работа поддержана грантом РНФ № 17-15-01203 «Метастатические клоны опухоли молочной железы».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Matvey M. Tsyganov, PhD, Researcher, Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. Researcher ID (WOS): A-7212-2014. Author ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

Natalia A. Tarabanovskaya, MD, PhD, Junior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-5596-2017. Author ID (Scopus): 56324452500. ORCID: 0000-0003-1630-4466.

Irina V. Deryusheva, Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): Q-5607-2017. Author ID (Scopus): 57194535404. ORCID: 0000-0002-9568-3371.

Marina K. Ibragimova, Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

Polina V. Kazantseva, MD, PhD, Junior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-8997-2017. Author ID (Scopus): 57131104800. ORCID: 0000-0002-2953-0350.

Alina M. Pevsner, Laboratory Assistant Researcher, Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Elena M. Slonimskaya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7405-2012. Author ID (Scopus): 6603658443. ORCID: 0000-0003-4382-5697.

Nikolay V. Litviakov, DSc, Head of the Laboratory Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

Funding

The study is funded by Russian Science Foundation grants (projects 17-15-01203).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.