

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-48-58
УДК: 618.19-006.6-08:615.28:577.218



Для цитирования: Шагабудинова А.К., Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Гарбуков Е.Ю., Литвяков Н.В. Экспрессия генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы при проведении неoadъювантной химиотерапии. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 48–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-48-58
For citation: Shagabudinova A.K., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Garbukov E.Yu., Litviakov N.V. Expression of excision repair genes in breast tumors during neoadjuvant chemotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 48–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-48-58

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.К. Шагабудинова, М.К. Ибрагимова, М.М. Цыганов,
Е.Ю. Гарбуков, Н.В. Литвяков

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

Аннотация

Основные противоопухолевые препараты (в частности, антрациклины и таксаны), применяемые при неoadъювантной терапии рака молочной железы (РМЖ), способны приводить к возникновению повреждений ДНК опухолевых клеток. В свою очередь, активация систем эксцизионной репарации в этих клетках может снижать эффективность лечения, способствуя восстановлению повреждений и развитию резистентности. В этой связи изучение уровня экспрессии генов эксцизионной репарации является перспективным направлением для выявления потенциальных предиктивных маркеров эффективности лечения и потенциальных прогностических маркеров гематогенного метастазирования. **Цель исследования** – оценка уровня экспрессии генов эксцизионной репарации (ГЭР) в опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа в процессе лечения при применении стандартных схем неoadъювантной химиотерапии. **Материал и методы.** Использованы парные образцы биопсийного материала до лечения и опухолевой ткани после неoadъювантной химиотерапии (НХТ) для каждой пациентки. Экспрессионный ландшафт опухоли оценивался при помощи полнотранскриптомного микроматричного анализа с использованием микрочипов Clariom™ S Assay, human (Affymetrix, USA). **Результаты.** При оценке изменения уровня экспрессии ГЭР в опухоли молочной железы до лечения антрациклин-содержащими схемами в зависимости от ответа на НХТ наблюдалось значимое изменение уровня экспрессии 3 генов (*DDB1*, *FAN1*, *GTF2H3*); до лечения таксан-содержащими схемами – 5 генов (*CDK2AP2*, *MMS19*, *DDB1*, *CCNL2*; *TDG*). При оценке изменения уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы после лечения антрациклин-содержащими схемами НХТ в зависимости от статуса гематогенного метастазирования наблюдалось значимое изменение уровня экспрессии 5 генов (*RFC1*, *RAD23B*, *CCNH*, *POLB*, *RPA4*); после лечения таксан-содержащими схемами – 7 генов (*PARP1*, *NTHL1*, *ERCC8*, *XAB2*, *DUT*, *CCNL2*, *MNAT1*). Анализ БМВ пациенток позволил выявить значимые изменения уровня экспрессии генов *NTHL1*, *XAB2* и *DUT* в опухоли при применении таксан-содержащих схем НХТ. **Заключение.** Идентифицированы потенциальные экспрессионные маркеры прогнозирования гематогенного метастазирования опухоли молочной железы HER2-негативного подтипа при назначении таксан-содержащих схем НХТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, полнотранскриптомный анализ, экспрессионный профиль опухоли, гематогенное метастазирование, прогноз.

EXPRESSION OF EXCISION REPAIR GENES IN BREAST TUMORS DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

A.K. Shagabudinova, M.K. Ibragimova, M.M. Tsyganov,
E.Yu. Garbukov, N.V. Litviakov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

The main anticancer drugs (particularly anthracyclines and taxanes) widely used in neoadjuvant breast cancer therapy can cause DNA damage in tumor cells. Activation of excision repair systems in these cells can reduce treatment effectiveness, promoting damage repair and the development of resistance. Therefore, studying the expression level of excision repair genes is a promising approach for identifying potential predictive markers of treatment efficacy and potential prognostic markers of hematogenous metastasis. **This study assessed** changes in the expression level of excision repair genes in luminal B HER2-subtype breast tumors during treatment with standard neoadjuvant chemotherapy regimens. **Material and Methods.** Paired biopsy samples (pre-treatment and post-NAC tumor tissue) from each patient were used. The tumor expression landscape was assessed using full-transcriptome microarray analysis with Clariom™ S Assay, human microarrays (Affymetrix, USA). **Results.** A study assessing the excision repair gene expression in breast tumors before therapy with anthracycline-containing regimens found that the expression levels of 3 genes (*DDB1*, *FAN1*, *GTF2H3*) changed significantly depending on how the patients responded to neoadjuvant chemotherapy. Before treatment with taxane-containing regimens, 5 genes *CDK2AP2*, *MMS19*, *DDB1*, *CCNL2*, *TDG* showed significant changes. The assessment of the excision repair gene expression in breast tumors after therapy with anthracycline-containing regimens found that the expression levels of 5 genes (*RFC1*, *RAD23B*, *CCNH*, *POLB*, *RPA4*) changed significantly depending on hematogenous metastasis status. After therapy with taxane-containing regimens, 7 genes (*PARP1*, *NTHL1*, *ERCC8*, *XAB2*, *DUT*, *CCNL2*, *MNAT1*) showed significant changes. Analysis of metastasis-free survival of patients revealed statistically significant changes in the expression levels of *NTHL1*, *XAB2* and *DUT* genes in the tumor after taxane-containing treatment. **Conclusion.** Potential gene expression markers for predicting hematogenous metastasis of HER2-negative breast tumors treated with taxane-containing NAC regimens were identified.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, full transcriptome analysis, tumor expression profile, hematogenous metastasis, prognosis.

Введение

Лечение рака молочной железы (PMЖ) требует комплексного подхода и в большинстве случаев включает системную неoadъювантную химиотерапию (НХТ) [1]. Основной целью НХТ является достижение полного патоморфологического ответа (pCR) опухоли, однако вероятность такого исхода зависит от молекулярного подтипа первичной опухоли и наблюдается в 1–45 % случаев. Наибольшая частота pCR наблюдается при HER2-позитивном PMЖ, тогда как при люминальном А подтипе данный показатель минимален [2]. Для HER2-негативного (HER2-) PMЖ вероятность pCR остается относительно низкой, а наличие остаточного заболевания затрудняет прогнозирование исхода заболевания, в отличие от других молекулярных подтипов [3].

В свою очередь, ДНК, как основной носитель генетической информации, играет ключевую роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности клеток, что напрямую зависит от сохранения ее структурной целостности. Однако ДНК постоянно подвергается повреждениям, вызванным как внешними (включая химиотерапию), так и внутренними факторами (репликативный стресс и др.)

[4]. Для устранения таких повреждений в клетках существуют специализированные механизмы, направленные на их обнаружение и восстановление. Одним из таких механизмов является процесс эксцизионной репарации, который заключается в выявлении и удалении поврежденных участков ДНК, что способствует поддержанию ее стабильности и функциональной целостности [5].

При этом для опухолевой ткани все не так однозначно. Активация механизмов эксцизионной репарации в опухолевых клетках может оказывать негативное влияние на эффективность терапии, способствуя восстановлению повреждений ДНК, вызванных химиотерапевтическими агентами или радиационным воздействием [6]. Это приводит к повышению устойчивости опухоли к лечению и снижению вероятности достижения pCR. Таким образом, активация системы эксцизионной репарации в опухолевой ткани ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и может рассматриваться как фактор, ограничивающий эффективность противоопухолевой терапии.

В связи с этим для HER2-негативного PMЖ, лишенного применения таргетной анти-HER2-

терапии, проблема лекарственной устойчивости стоит особенно остро. Поэтому крайне важен поиск прогностических маркеров полной или частичной регрессии опухоли, что позволит оптимизировать выбор неoadъювантного лечения для каждой пациентки [7]. В последние годы активно разрабатываются подходы к повышению эффективности терапии HER2-негативного РМЖ за счет комбинирования стандартной НХТ с новыми препаратами. Например, показано, что добавление ингибитора PARP (олапариба) к НХТ продемонстрировало повышение частоты pCR у данной категории пациенток [8]. При этом даже интенсивные режимы лечения не гарантируют развития полной регрессии опухоли [8], поэтому для точного прогнозирования и подбора оптимального режима НХТ необходимы надежные молекулярно-биологические маркеры чувствительности опухоли.

В настоящее время одним из перспективных направлений в поиске таких маркеров является оценка экспрессии генов, связанных с репарацией ДНК в опухоли [9]. Экспрессия этих генов имеет важное прогностическое значение, поскольку отражает способность опухолевых клеток устранять повреждения ДНК, вызванные лечением. Например, повышенная экспрессия гена *ERCC1* (компонента системы эксцизионной репарации) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и сниженной эффективностью химиотерапии при РМЖ [10]. Таким образом, уровень экспрессии данных генов может служить ключевым показателем эффективности проводимой терапии.

Цель исследования – оценка уровня экспрессии генов эксцизионной репарации (ГЭР) в опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа в процессе лечения при применении стандартных схем неoadъювантной химиотерапии.

Материал и методы.

В ретроспективное исследование включены 42 больные (табл. 1) с морфологически верифицированным раком молочной железы T1–4N0–3M0 (IIA–IIIB стадии) люминального В HER2-негативного подтипа, в возрасте 24–68 лет (средний возраст 47,1 ± 0,3 года). Люминальный В

HER2-негативный подтип определялся как ER +, PR + или -, Ki67>30 %.

В соответствии с «Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania» в неoadъювантном режиме пациентки получали 4–8 курсов химиотерапии по схемам FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфан), AC (доксорубин, циклофосфан), CAH (циклофосфан, доксорубин, капецитабин), ACT (доксорубин, циклофосфан, таксотер), AT (доксорубин, таксотер) и монотерапию таксотером. Эффективность предоперационной химиотерапии оценивалась по критериям ВОЗ и Международного противоракового союза (International Union Against Cancer) с помощью УЗИ и/или маммографии, которые проводились до лечения, после 2 курсов НХТ и перед операцией. Регистрировались полная регрессия, частичная регрессия (уменьшение объема опухоли более чем на 50 %), стабилизация (снижение объема опухоли не более чем на 25 %) или увеличение (увеличение не более чем на 25 %) и прогрессирование (увеличение объема опухоли более чем на 25 %).

В зависимости от применяемых схем неoadъювантной химиотерапии все пациентки разделены на 2 группы. В состав 1-й группы (n=29) вошли пациентки, получившие НХТ по схемам CAH (циклофосфан, доксорубин, капецитабин), ACT (доксорубин, циклофосфан, таксотер) и FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфамид). Пациенткам 2-й группы (n=13) назначено предоперационное химиотерапевтическое лечение по схеме AT (доксорубин, таксотер), а также таксотером в монорежиме.

Тестирование экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2neu выполнено в соответствии с обновленными рекомендациями по клинической практике [11, 12]: люминальным В HER2-негативным подтипом считался ER+, PR+, HER2-, Ki67>20 %. В соответствии с дизайном исследования (рис. 1) в качестве исследуемого материала использованы парные биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые до лечения под контролем УЗИ, и операционный материал (~60–70 мм³) после НХТ. Образцы опухоли помещали в раствор RNAlater (Ambion, USA) и сохраняли при температуре -80 °C (после 24-часовой инкубации при +4 °C) для дальнейшего выделения РНК.

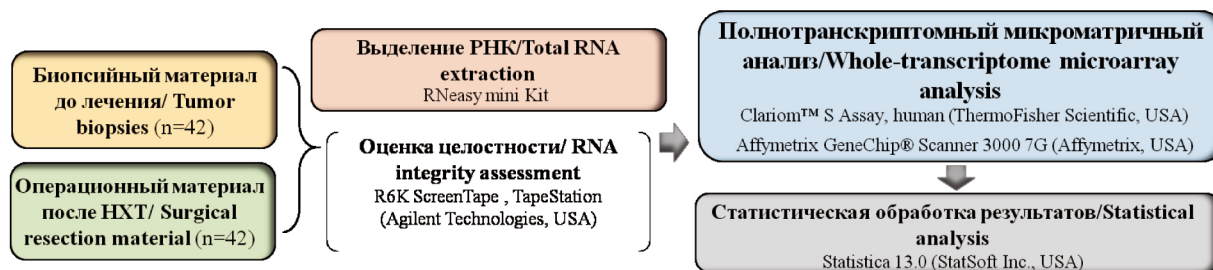


Рис. 1. Дизайн исследования. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Study design. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологические параметры больных РМЖ, включенных в исследование
Clinical and morphological parameters of breast cancer patients included in the study

Клинико-морфологический параметр/Clinical and morphological parameter		Число больных/ Number of patients
Возраст (лет)/Age (years)	≤45	16 (38,1 %)
	>45	26 (61,9 %)
Менструальный статус/ Menstrual status	Пременопауза/Premenopause	29 (69,0 %)
	Постменопауза/Postmenopause	13 (31,0 %)
Гистологический тип/ Histological type	Инвазивный протоковый рак/Invasive ductal carcinoma	31 (73,8 %)
	Инвазивный дольковый рак/Invasive lobular carcinoma	4 (9,5 %)
	Другие типы/Other types	7 (16,7 %)
Размер опухоли/ Tumor size	T1	3 (7,15 %)
	T2	35 (83,3 %)
	T3	1 (2,4 %)
	T4	3 (7,15 %)
Лимфогенное метастазирование/ Lymphatic metastasis	N0	15 (35,71 %)
	N1	19 (45,24 %)
	N2	3 (7,15 %)
Гистологическая форма/ Histological form	Уницентрическая/Unicentric	27 (64,3 %)
	Мультицентрическая/Multicentric	15 (35,7 %)
	САХ	11 (26,2 %)
Схема НХТ/NAC scheme	FAС/AC	16 (38,1 %)
	Такотер/Taxotere	10 (23,8 %)
	АТ/ACT	5 (11,9 %)
Непосредственная эффективность НХТ/ Response to NAC	Прогрессирование/Progression	1 (2,4 %)
	Стабилизация/Stabilization	13 (30,9 %)
	Частичная регрессия/Partial regression	27 (64,3 %)
	Полная регрессия/Complete regression	1 (2,4 %)
Среднее время наблюдения за пациентками, мес/ Average observation time for patients, month (M ± SE)		63,4 ± 1,2 (min-max: 5–148)
Частота метастазирования/Metastasis rate		18 (31,7 %)
Частота рецидивирования/Recurrence rate		3 (7,15 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

РНК из опухолевой ткани выделяли из 42 парных образцов опухоли до лечения и после НХТ с использованием набора реагентов RNeasy Plus mini Kit (Qiagen, Germany, #74134). Целостность РНК оценивалась с использованием капиллярного электрофореза (TapeStation (Agilent Technologies, USA), набор R6K ScreenTape (Agilent Technologies, USA #5067–5367)).

Изучались гены эксцизионной репарации нуклеотидов и оснований:

– NER: гены комплекса Cul4-DDB (*RBX1, DDB1, DDB2, CUL4A, CUL4B*), гены XPC-комплекса (*XPC, RAD23A, RAD23B, CETN2*); семейство кросс-комплементирующих генов эксцизионной репарации *ERCC (ERCC1-ERCC8)*; гены общего транскрипционного фактора ПН (*GTF2H1-GTF2H5*), *CDK7, MNAT1, CCNH, XPA*; семейство генов репликационного протеина А (*RPA1, RPA2, RPA3*); гены, кодирующие каталитическую и вспомогательные субъединицы ДНК-полимеразы эпсилон (*POLE, POLE2, POLE3, POLE4*), а также

ДНК-полимеразы дельта (*POLD1, POLD2, POLD3, POLD4*); гены, кодирующие различные субъединицы фактора репликации С (*RFC1-RFC5*), ген *PCNA*; ген ДНК-лигазы 1 (*LIG1*);

– BER: гены, кодирующие ДНК-гликозилазу (*NEIL2, NEIL3*), а также апуриновую/апиридиновою эндонуклеазу (*APEX1, APEX2, OGG1; NTHL1; PNKP; XRCC1; POLB; PARP1; PARP2; POLL; LIG3; SMUG1; MPG; TDG; PCNA; FEN1*).

Для идентификации дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) использовано программное обеспечение Transcriptome Analysis Console (TAC) 4.0. Поправка на множественные сравнения FDR_{pval}<0,05. Порог ДЭГ установлен на значение P-val<0,05 (FoldChange: >2 или <-2). Анализ ANOVA, скорректированный eBayes, использован для идентификации ДЭГ. Анализ eBayes корректирует дисперсию анализа ANOVA с помощью эмпирического байесовского подхода, который использует информацию из всех наборов зондов для получения улучшенной оценки дисперсии.

Набор зондов считается выраженным, если 50 % образцов в наборе данных имеют значения DABG (обнаружено выше фона) ниже порога DABG. Для DABG установлено значение 0,05 Pos/Neg AUC Threshold >0,7.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., USA). Сравнение частот по качественным данным анализировали при помощи двухстороннего критерия Фишера. Значение диапазона изменения количественной разницы уровня дифференциальной экспрессии генов (при сравнении между группами) указано как Fold change. Критерии безметастатической выживаемости были построены согласно методу Каплана–Майера, сравнение выживаемости групп проводилось с помощью лог-рангового теста.

Результаты

Оценка уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы до лечения

При оценке уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы до лечения с учетом назначенной схемы НХТ (антрациклин-содержащие и таксан-содержащие

режимы) выявлены значимые различия уровня экспрессии генов *GTF2H5*, *CDK7*, *RBX1*, *RPA3*, *CETN2*, *RFC1* (табл. 2).

Далее оценен уровень экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы после лечения с учетом схемы НХТ. Выявлена значимая разница уровня экспрессии гена *RFC1* (11,58 и 12,63 при антрациклин-содержащих и таксан-содержащих схемах НХТ соответственно; Fold Change -2,08, p=0,0052).

Изменение уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в зависимости от ответа на НХТ

На следующем этапе была проведена оценка изменения уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы при применении различных схем НХТ в зависимости от ответа на лечение.

В общей группе пациенток объективный ответ (частичная регрессия опухоли) наблюдался у 28 (66,7 %) больных, отсутствие объективного ответа (стабилизация и прогрессирование опухолевого процесса) – у 14 (33,3 %) пациенток (табл. 3). Сравнение уровня экспрессии изучаемых генов в опухоли пациенток с объективным ответом на

Таблица 2/Table 2

ДЭГ группы эксцизионной репарации в опухоли молочной железы для всех пациенток, включенных в исследование, до лечения, в зависимости от схемы НХТ

Differentially expressed of the excision repair group in breast tumors for all patients included in the study before treatment, depending on the NAC regimen

Ген/Gene	Схемы НХТ/NAC regimen		Fold Change	P-val
	Антрациклин-содержащие/ Anthracycline-containing	Таксан-содержащие/ Taxane-containing		
<i>GTF2H5</i>	8,84	10,22	-2,6	0,0157
<i>CDK7</i>	12,71	13,93	-2,33	0,0143
<i>RBX1</i>	13,35	14,49	-2,22	0,0151
<i>RPA3</i>	11,92	13,06	-2,2	0,0064
<i>CETN2</i>	13,36	14,37	-2,02	0,0068
<i>RFC1</i>	11,92	12,93	-2	0,0189

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Число пациенток с наличием и отсутствием объективного ответа на НХТ при применении стандартных схем лечения

Number of patients with and without an objective response to NAC using standard treatment regimens

Схемы НХТ/NAC regimen	Частичная регрессия/ Partial tumor regression	Стабилизация и прогрессирование/ Stabilization and progression	Всего/ Total
Антрациклин-содержащие/ Anthracycline-containing (CAH, ACT, FAC, AC)	20	9	29
Таксан-содержащие (AT, таксотер в монорежиме)/ Taxane-containing regimens (AT, Taxotere in monotherapy)	8	5*	13

Примечания: * – только стабилизация опухолевого процесса; таблица составлена авторами.

Notes: * – only stable disease; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

ДЭГ группы эксцизионной репарации в опухоли молочной железы при применении стандартных схем при наличии объективного ответа на НХТ

Differentially expressed excision repair genes in breast tumors with standard regimens in patients exhibiting an objective response to NAC

Ген/Gene	Схемы НХТ/NAC regimen		Fold Change	P-val
	Антрациклин-содержащие/ Anthracycline-containing	Таксан-содержащие/ Taxane-containing		
<i>ERCC3</i>	10,38	9,24	2,2	0,0322
<i>XPA</i>	10,43	11,52	-2,14	0,0061
<i>PARP2</i>	10,33	11,51	-2,26	0,021

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

ДЭГ эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в процессе НХТ при применении антрациклин-содержащих и таксан-содержащих схем в группе пациенток с отсутствием объективного ответа на предоперационное лечение

DEG of the excision repair in breast tumors during NAC using anthracycline-containing and taxane-containing regimens in a group of patients with no objective response to preoperative treatment

Ген/Gene	Схемы НХТ/NAC regimen		Fold Change	P-val
	Антрациклин-содержащие/ Anthracycline-containing	Таксан-содержащие/ Taxane-containing		
<i>EXOG</i>	8,86	7,03	3,54	0,0374
<i>CETN2</i>	11,86	13,05	-2,29	0,0373
<i>CDK7</i>	12,07	13,72	-3,15	0,0328
<i>LIG3</i>	8,55	10,35	-3,49	0,0134
<i>RFC1</i>	9,63	11,54	-3,76	0,0255
<i>RAD50</i>	9,3	11,66	-5,13	0,0173

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 6/Table 6

ДЭГ эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в зависимости от ответа на лечение при применении антрациклин-содержащих схем НХТ

DEGs of the excision repair in breast tumors depending on the response to treatment with anthracycline-containing NAC regimens

Ген/Gene	Объективный ответ/ Objective response	Отсутствие объективного ответа/ Lack of an objective answer	Fold Change	P-val
<i>DDB1</i>	10,85	9,22	3,11	0,0153
<i>FAN1</i>	8,84	7,19	3,16	0,0213
<i>GTF2H3</i>	9,65	8,31	2,53	0,0028

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

НХТ при применении антрациклин-содержащих и таксан-содержащих схем позволило выявить гены эксцизионной репарации с дифференциальной экспрессией: *ERCC3*, *XPA*, *PARP2*. Для генов *XPA*, *PARP2* показано значимое повышение уровня экспрессии, для гена *ERCC3* – значимое снижение уровня экспрессии в опухоли при наличии объективного ответа на НХТ (табл. 4).

Сравнительный анализ уровня экспрессии изучаемых генов в группе пациентов с отсутствием объективного ответа на предоперационное лечение

при применении антрациклин-содержащих и таксан-содержащих схем показал, что дифференциальную экспрессию имеют гены *EXOG*, *CETN2*, *CDK7*, *LIG3*, *RFC1*, *RAD50*. Для гена *EXOG* показано значимое снижение уровня экспрессии, тогда как для остальных генов – значимое повышение уровня экспрессии в опухоли при отсутствии ответа на НХТ (табл. 5).

Далее для обеих групп пациенток (1-я группа – антрациклин-содержащие схемы, n=29; 2-я группа – таксан-содержащие схемы, n=13) была

Таблица 7/Table 7

ДЭГ эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в зависимости от ответа на лечение при применении таксан-содержащих схем НХТ**DEGs of the excision repair in breast tumors depending on the response to treatment with taxane-containing NAC regimens**

Ген/Gene	Объективный ответ/ Objective response	Отсутствие объективного ответа/ Lack of an objective answer	Fold Change	P-val
<i>TDG</i>	9,01	7,81	2,31	0,0180
<i>CDK2AP2</i>	7,5	8,61	-2,17	0,0183
<i>MMS19</i>	7,42	8,69	-2,41	0,0142
<i>DDB1</i>	11,01	12,45	-2,72	0,0272
<i>CCNL2</i>	8,33	9,95	-3,09	0,0078

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 8/Table 8

ДЭГ эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в зависимости от статуса гематогенного метастазирования при применении антрациклин-содержащих схем НХТ**DEGs of the excision repair in breast tumors depending on the status of hematogenous metastasis when using anthracycline-containing NAC regimens**

Ген/Gene	Есть гематогенное метастазирование/ Hematogenous metastasis	Нет гематогенного метастазирования/ No hematogenous metastasis	Fold Change	P-val
<i>RFC1</i>	12,01	9,47	5,78	0,0176
<i>RAD23B</i>	12,43	10,03	5,3	0,0486
<i>CCNH</i>	12,84	11,27	2,96	0,0301
<i>POLB</i>	12,07	10,54	2,88	0,0483
<i>RPA4</i>	6,57	7,71	-2,22	0,0217

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 9/Table 9

ДЭГ эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в зависимости от статуса гематогенного метастазирования при применении таксан-содержащих схем предоперационной химиотерапии**DEGs of the excision repair in breast tumors depending on the status of hematogenous metastasis when using taxane-containing preoperative chemotherapy regimens**

Ген/Gene	Есть гематогенное метастазирование/ Hematogenous metastasis	Нет гематогенного метастазирования/ No hematogenous metastasis	Fold Change	P-val
<i>PARP1</i>	9,45	8,15	2,45	0,0497
<i>NTHL1</i>	7,58	6,48	2,14	0,0142
<i>ERCC8</i>	7,42	6,33	2,13	0,0199
<i>XAB2</i>	6,7	5,51	2,29	0,035
<i>CCNL2</i>	9,44	8,24	2,29	0,037
<i>DUT</i>	11,13	10,32	2,01	0,0187
<i>MNAT1</i>	12,56	13,86	-2,47	0,0035

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

проведена оценка изменения уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли в зависимости от ответа на НХТ. В 1-й группе наблюдалось значимое снижение уровня экспрессии генов *DDB1*, *FAN1*, *GTF2H3* в опухоли при отсутствии объективного ответа на лечение (табл. 6). Во 2-й группе наблюдалось значимое повышение уровня экспрессии генов *CDK2AP2*, *MMS19*, *DDB1*, *CCNL2*; а также значимое снижение уровня экспрессии гена *TDG* в опухоли при отсутствии объективного ответа на лечение (табл. 7).

Изменения уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы после лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования

Далее для обеих групп пациенток были оценены изменения уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы после лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования. В 1-й группе наблюдалось значимое снижение уровня экспрессии генов *RFC1*, *RAD23B*, *CCNH*, *POLB* и значимое повышение уровня экс-

прессии гена *RPA4* при отсутствии гематогенного метастазирования (табл. 8). Во 2-й группе наблюдалось значимое изменение уровня экспрессии генов *PARP1*, *NTHL1*, *ERCC8*, *XAB2*, *DUT*, *CCNL2* (снижение) и гена *MNAT1* (повышение) при отсутствии гематогенного метастазирования (табл. 9).

Оценка прогностической значимости

Для выявленных ДЭГ в опухоли после НХТ в зависимости от статуса гематогенного метастазирования была оценена безметастатическая выживаемость (БПВ) больных в зависимости от уровня экспрессии 12 генов (*RFC1*, *RAD23B*, *CCNH*, *POLB*, *RPA4*, *PARP1*, *NTHL1*, *ERCC8*, *XAB2*, *DUT*, *CCNL2* и *MNAT1*).

В результате анализа уровня БПВ пациенток, которым применялись антрациклин-содержащие схемы НХТ, не обнаружено статистической значимости уровня экспрессии выявленных потенциальных экспрессионных маркеров гематогенного метастазирования. Однако показано, что БПВ пациенток, которым применялись таксан-содержащие схемы НХТ, статистически значимо связана с уровнем экспрессии 3 генов: *NTHL1* ($p=0,029$), *XAB2* ($p=0,041$) и *DUT* ($p=0,010$) (рис. 2).

Согласно полученным данным, при гипоекспрессии генов *NTHL1* и *DUT* наблюдается 100 % выживаемость без метастазирования на протяжении всего периода наблюдения (log-rank test: $\chi^2=2,17$, $p=0,029$ и $\chi^2=2,56$, $p=0,010$ соответственно). При гипоекспрессии гена *XAB2* безметастатическая выживаемость составила 82 % (log-rank test: $\chi^2=2,04$, $p=0,041$).

Обсуждение

Для выявленных генов имеется значительное количество исследований, подтверждающих их связь с РМЖ. Так, М. Anurag et al. [13] установлена корреляция между снижением экспрессии генов *CETN2* и *ERCC1* из пути эксцизионной репарации нуклеотидов (NER) и гена *NEIL2* из пути эксцизионной репарации оснований (BER) с резистентностью ER⁺ РМЖ к эндокринному лечению из-за нарушения регуляции клеточного цикла и, следовательно, повышения чувствительности к ингибиторам CDK4/6.

Путем анализа больших наборов данных из COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) *NEIL2* был обнаружен среди 20 лучших генов репарации ДНК, которые наиболее часто

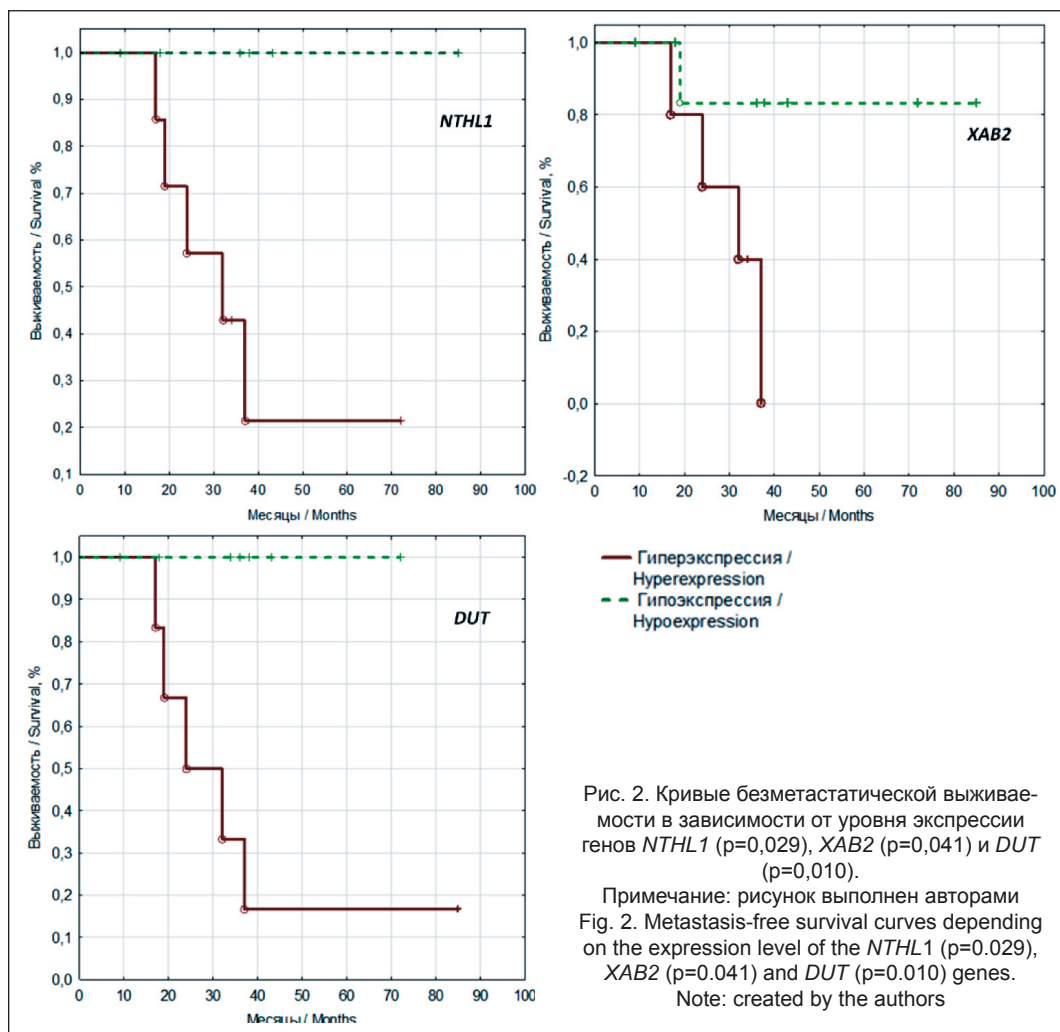


Рис. 2. Кривые безметастатической выживаемости в зависимости от уровня экспрессии генов *NTHL1* ($p=0,029$), *XAB2* ($p=0,041$) и *DUT* ($p=0,010$).

Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 2. Metastasis-free survival curves depending on the expression level of the *NTHL1* ($p=0.029$), *XAB2* ($p=0.041$) and *DUT* ($p=0.010$) genes.

Note: created by the authors

демонстрировали соответствие потери числа копий с понижающей регуляцией. Это наблюдение предполагает, что *NEIL2* может играть роль опухолевого супрессора и может быть использован в качестве биомаркера геномной нестабильности [14].

Также установлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs804270 (расположен в интронной области 1 гена *NEIL2*) потенциально влияет на регуляцию экспрессии данного гена. Снижение экспрессии *NEIL2*, вызванное полиморфизмом rs804270, может ограничивать функциональную активность гена, что, в свою очередь, способно привести к увеличению геномной нестабильности вследствие накопления повреждений ДНК [15].

L. Tang et al. [16] выявлена связь гена *CDK7* с молекулярными подтипами рака молочной железы: уровень белка *CDK7* был значительно выше при люминальном и HER2+ РМЖ по сравнению с трипленегативным РМЖ [16]. Кроме того, результаты однофакторного анализа показали, что гиперэкспрессия *CDK7* связана с низкой общей выживаемостью при РМЖ ($p=0,0323$, HR=2,08). Аналогичный результат представлен в другом исследовании: повышенная экспрессия *CDK7* при РМЖ коррелирует с неблагоприятным прогнозом [17]. Также в мировой литературе отмечается, что воздействие на *CDK7* оказывает выраженное влияние на пролиферацию, миграцию, инвазию, стволовость и лекарственную устойчивость опухолевых клеток при таких злокачественных новообразованиях, как рак молочной железы [18], рак легких [19], гепатоцеллюлярная карцинома [20], рак щитовидной железы [21], рак поджелудочной железы [22], рак желчного пузыря [23], колоректальный рак [24], остеосаркома [25] и др. [18].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3S2-1(2)): 32–81. [Tjulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer. Malignant Tumours. 2024; 14(3S2-1(2)): 32–81. (in Russian)]. doi 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01. EDN: KELJSW.
2. Jia X, Wang K, Zhuo Q, Zhao Z, Li M. PARP Inhibitor for Neoadjuvant Therapy in HER2-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. Clin Breast Cancer. 2024; 24(5): 392–98. doi: 10.1016/j.clbc.2024.02.020.
3. Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L., Smith B.L., Alexander B., Moy B., Isakoff S.J., Parmigiani G., Trippa L., Bardia A. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res. 2020; 26(12): 2838–48. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
4. Wang R., Sun Y., Li C., Xue Y., Ba X. Targeting the DNA Damage Response for Cancer Therapy. Int J Mol Sci. 2023; 24(21): 15907. doi: 10.3390/ijms242115907.
5. Moon J., Kitty I., Renata K., Qin S., Zhao F., Kim W. DNA Damage and Its Role in Cancer Therapeutics. Int J Mol Sci. 2023; 24(5): 4741. doi: 10.3390/ijms24054741.
6. Rajkumar-Calkins A.S., Szalat R., Dreze M., Khan I., Frazier Z., Reznichenkov E., Schnorenberg M.R., Tsai Y.F., Nguyen H., Kochupurakkal B., D'Andrea A.D., Shapiro G.I., Lazaro J.B., Mouw K.W. Functional profiling of nucleotide Excision repair in breast cancer. DNA Repair (Amst). 2019; 82: 102697. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102697.

Как было отмечено выше, в работе Н. Yousefi et al. [26] наблюдалась гиперэкспрессия гена *RBX1* в люминальном В подтипе РМЖ. Кроме того, была отмечена тенденция *RBX1* (как части E3-убиквитинлигазы *ROC1/RBX1*) к подавлению роста опухолевых клеток посредством последовательной индукции апоптоза и клеточного старения.

N. Luo et al. [27] представлена модель прогнозирования риска метастазирования в регионарные лимфоузлы при РМЖ. Отношение шансов для гена *DUT* составило >1, что говорит о его потенциальной роли в реализации метастазирования. Авторы отмечают, что высокая экспрессия гена *DUT* связана с низкой выживаемостью больных РМЖ. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что вышеупомянутые гены могут служить прогностическими маркерами выживаемости, ассоциированными с отдаленным метастазированием у пациенток с РМЖ.

Таким образом, получено частичное подтверждение связи выявленных в результате настоящей работы изменений экспрессии генов эксцизионной репарации с развитием и прогрессированием РМЖ при анализе мировых литературных данных.

Закключение

В результате исследования оценены уровни экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа в процессе лечения при применении стандартных схем неoadъювантной химиотерапии. Выявлены потенциальные прогностические экспрессионные маркеры отдаленного метастазирования при назначении таксансодержащих схем НХТ.

7. Huppert L.A., Gumusay O., Idossa D., Rugo H.S. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer. CA Cancer J Clin. 2023; 73(5): 480–515. doi: 10.3322/caac.21777.
8. Wu Y., Huang S., Wei Y., Huang M., Li C., Liang W., Qin T. Efficacy and safety of different regimens of neoadjuvant therapy in patients with hormone receptor-positive, her2-negative breast cancer: a network meta-analysis. Front Immunol. 2024; 15: 1420214. doi: 10.3389/fimmu.2024.1420214.
9. Tarapara B., Shah F. Role of MRE11 in DNA damage repair pathway dynamics and its diagnostic and prognostic significance in hereditary breast and ovarian cancer. BMC Cancer. 2025; 25(1): 650. doi: 10.1186/s12885-025-14082-3.
10. Hermawan A., Putri H. Characterizing excision repair cross-complementing family genes as drug resistance biomarkers in breast cancer. Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci. 2023; 12: 79. doi.org/10.1186/s43088-023-00415-3.
11. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M., McKernin S.E., Carey L.A., Fitzgibbons P.L., Hayes D.F., Lakhani S.R., Chavez-MacGregor M., Perlmutter J., Perou C.M., Regan M.M., Rimm D.L., Symmans W.F., Torlakovic E.E., Varella L., Viale G., Weisberg T.F., McShane L.M., Wolff A.C. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020; 38(12): 1346–66. doi: 10.1200/JCO.19.02309.
12. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H., Harvey B.E., Mangtani P.B., Bartlett J.M.S., Bilous M., Ellis I.O., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., McShane L.M., Dowsett M. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American

- Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36(20): 2105–22. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
13. Anurag M., Punturi N., Hoog J., Bainbridge M.N., Ellis M.J., Haricharan S. Comprehensive Profiling of DNA Repair Defects in Breast Cancer Identifies a Novel Class of Endocrine Therapy Resistance Drivers. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(19): 4887–99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3702.
14. Sarker A.H., Cooper P.K., Hazra T.K. DNA glycosylase NEIL2 functions in multiple cellular processes. *Prog Biophys Mol Biol.* 2021; 164: 72–80. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2021.03.003.
15. Hua A.B., Sweasy J.B. Functional roles and cancer variants of the bifunctional glycosylase NEIL2. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 2024; 40–56. doi: 10.1002/em.22555.
16. Tang L., Zhu C., Jin J., Wang X., Yu L., Guan X. Expression of CDK7 correlates with molecular subtypes and predicts clinical outcomes in breast cancer. *Transl Cancer Res.* 2021; 10(2): 669–80. doi: 10.21037/ter-20-2911.
17. Li Z.M., Liu G., Gao Y., Zhao M.G. Targeting CDK7 in oncology: The avenue forward. *Pharmacol Ther.* 2022; 240: 108229. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108229.
18. Gong Y., Li H. CDK7 in breast cancer: mechanisms of action and therapeutic potential. *Cell Commun Signal.* 2024; 22(1): 226. doi: 10.1186/s12964-024-01577-y.
19. Hur J.Y., Kim H.R., Lee J.Y., Park S., Hwang J.A., Kim W.S., Yoon S., Choi C.M., Rho J.K., Lee J.C. CDK7 inhibition as a promising therapeutic strategy for lung squamous cell carcinomas with a SOX2 amplification. *Cell Oncol (Dordr).* 2019; 42(4): 449–58. doi: 10.1007/s13402-019-00434-2.
20. Wang C., Jin H., Gao D., Wang L., Evers B., Xue Z., Jin G., Lief-tink C., Beijersbergen R.L., Qin W., Bernards R. A CRISPR screen identifies CDK7 as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Cell Res.* 2018; 28(6): 690–92. doi: 10.1038/s41422-018-0020-z.
21. Cao X., Dang L., Zheng X., Lu Y., Lu Y., Ji R., Zhang T., Ruan X., Zhi J., Hou X., Yi X., Li M.J., Gu T., Gao M., Zhang L., Chen Y. Targeting Super-Enhancer-Driven Oncogenic Transcription by CDK7 Inhibition in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2019; 29(6): 809–23. doi: 10.1089/thy.2018.0550.
22. Kolloch L., Kreinest T., Meisterer Ernst M., Oeckinghaus A. Control of Expression of Key Cell Cycle Enzymes Drives Cell Line-Specific Functions of CDK7 in Human PDAC Cells. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(2): 812. doi: 10.3390/ijms23020812.
23. Huang C.S., Xu Q.C., Dai C., Wang L., Tien Y.C., Li F., Su Q., Huang X.T., Wu J., Zhao W., Yin X.Y. Nanomaterial-Facilitated Cyclin-Dependent Kinase 7 Inhibition Suppresses Gallbladder Cancer Progression via Targeting Transcriptional Addiction. *ACS Nano.* 2021; 15(9): 14744–55. doi: 10.1021/acsnano.1c04570.
24. Zhou Y., Lu L., Jiang G., Chen Z., Li J., An P., Chen L., Du J., Wang H. Targeting CDK7 increases the stability of Snail to promote the dissemination of colorectal cancer. *Cell Death Differ.* 2019; 26(8): 1442–52. doi: 10.1038/s41418-018-0222-4.
25. Zhang T., Li J., Yang M., Ma X., Wang Z., Ma X., Sun M., Sun W., Xu J., Hua Y., Cai Z. CDK7/GRP78 signaling axis contributes to tumor growth and metastasis in osteosarcoma. *Oncogene.* 2022; 41(40): 4524–36. doi: 10.1038/s41388-022-02446-z.
26. Yousefi H., Bahramy A., Zafari N., Delavar M.R., Nguyen K., Haghi A., Kandelouei T., Vittori C., Jazireian P., Maleki S., Imani D., Moshksar A., Bitaraf A., Babashah S. Notch signaling pathway: a comprehensive prognostic and gene expression profile analysis in breast cancer. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 1282. doi: 10.1186/s12885-022-10383-z.
27. Huang C.S., Xu Q.C., Dai C., Wang L., Tien Y.C., Li F., Su Q., Huang X.T., Wu J., Zhao W., Yin X.Y. Nanomaterial-Facilitated Cyclin-Dependent Kinase 7 Inhibition Suppresses Gallbladder Cancer Progression via Targeting Transcriptional Addiction. *ACS Nano.* 2021; 15(9): 14744–55. doi: 10.1021/acsnano.1c04570.

Поступила/Received 30.10.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 27.11.2025

Принята к публикации/Accepted 01.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шагабудинова Арина Константиновна, лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0008-3832-6440.

Ибрагимовна Марина Константиновна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2340-1628. Researcher ID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

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

Гарбуков Евгений Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3630-2324. Researcher ID (WOS): C-8299-2012. Author ID (Scopus): 6504255124. ORCID: 0000-0002-6016-7078.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Шагабудинова Арина Константиновна: проведение анализа и объяснение полученных результатов, написание и оформление рукописи статьи.

Ибрагимовна Марина Константиновна: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Цыганов Матвей Михайлович: сбор исходных материалов и их последующая обработка.

Гарбуков Евгений Юрьевич: сбор исходных материалов и их последующая обработка.

Литвяков Николай Васильевич: утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20045 (<https://rscf.ru/project/25-25-20045/>) и гранта в форме субсидии, выделяемого Департаментом по научно-технологическому развитию и инновационной деятельности Томской области (Соглашение № 02/1/2025).

Конфликт интересов

Автор Литвяков Н.В. (доктор биологических наук, профессор РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 1 от 14.01.13.

Информированное согласие

Все пациентки подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Arina K. Shagabudinova, Research Assistant, Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0008-3832-6440.

Marina K. Ibragimova, PhD, Senior 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.

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

Evgenii Yu. Garbukov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8299-2012. Author ID (Scopus): 6504255124. ORCID: 0000-0002-6016-7078.

Nikolay V. Litviakov, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of 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.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Arina K. Shagabudinova: analysis and interpretation of the results, writing and formatting the manuscript.

Marina K. Ibragimova: development of the study concept and design, critical editing of the article.

Matvey M. Tsyganov: collection of source materials and their subsequent processing.

Evgenii Y. Garbukov: collection of source materials and their subsequent processing.

Nikolay V. Litviakov: approval of the final version for publication.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 25-25-20045 (<https://rscf.ru/project/25-25-20045/>) and by a grant (subsidy) from the Department for Research, Technological Development and Innovation of the Tomsk Region (Agreement No. 02/1/2025).

Conflict of interests

Prof. Litviakov N.V. is a member of the editorial board of *Siberian Journal of Oncology*. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 1 dated January 14, 2013.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.