

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-108-112

УДК: 616.24-006.6-089:615.28:577.21

Для цитирования: *Ефтеев Л.А., Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А., Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Литвяков Н.В., Фролова И.Г.* Персонализированный подход к адъювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого на основании молекулярно-генетических маркеров химиочувствительности. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(5): 108–112. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-108-112.

For citation: *Efteev L.A., Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A., Tsyganov M.M., Deryusheva I.V., Litvyakov N.V., Frolova I.G.* A personalized approach to adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer after radical surgical treatment based on molecular markers of chemosensitivity. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(5): 108–112. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-108-112.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО НА ОСНОВАНИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

**Л.А. Ефтеев¹, Е.О. Родионов^{1,2}, С.В. Миллер¹, С.А. Тузиков^{1,2},
М.М. Цыганов¹, И.В. Дерюшева¹, Н.В. Литвяков^{1,3}, И.Г. Фролова¹**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: efteyco@rambler.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2. E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru²

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия³
Россия, г. Томск, 634050, пр. Ленина, 36. E-mail: nvlitv72@yandex.ru³

Аннотация

Актуальность. Несмотря на успехи современной хирургии в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), внедрение в повсеместную практику сложных высокотехнологичных вмешательств на легком и выполнение систематической медиастинальной лимфодиссекции, показатели 5-летней выживаемости прогрессивно снижаются в зависимости от местной и лимфогенной распространенности онкологического процесса. Важнейшей задачей остается поиск дополнительных методов воздействия на опухолевый процесс с целью профилактики местного рецидива и отдаленных метастазов. Существенная роль в чувствительности опухоли к химиотерапевтическому воздействию при немелкоклеточном раке легкого принадлежит генам монорезистентности: *ABCC5*, *BRCA1*, *RRM1*, *ERCC1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3*, *TYMS*. Экспрессию вышеописанных генов в опухолевой ткани можно учитывать для персонализации химиотерапевтического лечения НМРЛ. **Клинический случай.** Представлено клиническое наблюдение пациента 65 лет с диагнозом центральный плоскоклеточный рак легкого, которому выполнена расширенная комбинированная бронхопластическая операция с последующим назначением 4 курсов персонализированной адъювантной химиотерапии. В качестве предиктивных маркеров, определяющих выбор схемы адъювантной химиотерапии, использовался уровень экспрессии в опухолевой ткани легкого генов монорезистентности, определенных методом ПЦР в режиме реального времени (qPCR). **Заключение.** Клинический случай демонстрирует возможности органосохраняющего оперативного вмешательства и возможности персонализированного подбора адъювантной химиотерапии на основе уровней экспрессии генов монорезистентности в опухолевой ткани после хирургического этапа лечения, что является перспективным в плане улучшения отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: комбинированное лечение, немелкоклеточный рак легкого, персонализированная химиотерапия, гены монорезистентности, адъювантная химиотерапия.

A PERSONALIZED APPROACH TO ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER RADICAL SURGICAL TREATMENT BASED ON MOLECULAR MARKERS OF CHEMOSENSITIVITY

L.A. Efteev¹, E.O. Rodionov^{1,2}, S.V. Miller¹, S.A. Tuzikov^{1,2}, M.M. Tsyganov¹,
I.V. Deryusheva¹, N.V. Litvyakov^{1,3}, I.G. Frolova¹

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

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: efteyco@rambler.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru²

Tomsk State University, Tomsk, Russia³

36, Lenina Prospect, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: nvlitv72@yandex.ru³

Abstract

Despite advances in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), prognosis of advanced lung cancer is extremely *poor*. The search for additional treatment options to prevent local recurrence and distant metastases is of great importance. Monoresistance genes, such as *ABCC5*, *BRCA1*, *RRM1*, *ERCC1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3*, and *TYMS* play a significant role in tumor sensitivity to chemotherapy for NSCLC. The expression levels of these genes in tumor tissue should be assessed for personalization of adjuvant chemotherapy in patients with NSCLC. **Case description.** We present a clinical case of a 65-year-old patient diagnosed with non-small cell lung cancer who underwent extended combined surgery followed by 4 courses of personalized adjuvant chemotherapy. The expression levels of monoresistance genes (*ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3*, *BRCA1* and *TYMS*) determined by reverse-transcriptase quantitative real-time PCR (RT-qPCR) were used as predictive markers of response to adjuvant chemotherapy regimen. **Conclusion.** Our case report demonstrated the feasibility of performing organ-preserving surgery followed by personalized adjuvant chemotherapy based on the expression levels of monoresistance genes as predictive markers of benefit from adjuvant chemotherapy.

Key words: combination treatment, non-small cell lung cancer, personalized chemotherapy, monoresistance genes, adjuvant chemotherapy.

Рак легкого в структуре онкологической заболеваемости и смертности в течение последних десятилетий занимает лидирующие позиции [1]. Около 3/4 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на момент постановки диагноза находятся на запущенной стадии (III, IV стадии) [2].

Радикальным методом лечения НМРЛ на данный момент остаётся хирургический. Однако, несмотря на успехи современной хирургии, внедрение в повсеместную практику сложных высокотехнологичных вмешательств на легком и выполнение систематической медиастинальной лимфодиссекции, показатели 5-летней выживаемости прогрессивно снижаются в зависимости от местной и лимфогенной распространенности онкологического процесса. Так, у больных с I стадией заболевания 5-летняя выживаемость находится в диапазоне 50–70 %, при II стадии – 30–50 %, а у пациентов с IIIA стадией заболевания – 10–30 % [3].

Важнейшей задачей остается поиск дополнительных методов воздействия на опухолевый процесс с целью профилактики местного рецидива и отдаленных метастазов, т.е. применение комбинированного лечения. В 23 рандомизированных

исследованиях, проведенных с 1992 по 2005 г., и 5 дополнительных метаанализах показано, что адъювантная химиотерапия улучшает выживаемость у пациентов с резектабельными формами НМРЛ.

Послеоперационная адъювантная химиотерапия применима у пациентов с IB стадией НМРЛ (при размере опухоли более 4 см, инвазии в висцеральную плевру). При этом преимущество в пятилетней выживаемости составляет чуть более 5 % [4]. Препятствием в повышении результатов адъювантной химиотерапии является недостаточно эффективный выбор химиопрепаратов. Наличие или отсутствие в опухолевых клетках определенных молекулярно-генетических маркеров определяют различный прогноз заболевания, при этом опухоли, классифицируемые как одинаковые по гистологическому типу и имеющие одинаковую стадию по классификации TNM, различаются по агрессивности течения заболевания и чувствительности к противоопухолевым препаратам, что затрудняет выбор оптимальной схемы лечения для конкретного больного [5].

Ведущую роль в формировании устойчивости опухоли легкого к существующим химиопрепа-

ратам принадлежит генам ABC-транспортеров и монорезистентности, которые определяют чувствительность опухолевых клеток к отдельным химиопрепаратам и связаны с фармакокинетикой этих препаратов. Существенная роль в чувствительности опухоли к химиотерапевтическому воздействию принадлежит генам монорезистентности: *ABCC5*, *BRCA1*, *RRM1*, *ERCC1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3*, *TYMS*. Экспрессию вышеописанных генов в опухолевой ткани можно учитывать для персонализации химиотерапевтического лечения НМРЛ [6].

Приводим собственный опыт персонализированного назначения адьювантной химиотерапии после радикального хирургического этапа лечения с целью улучшения отдаленных результатов.

Клинический случай

Пациент Х., 65 лет. Поступил в отделение торако-абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ 02.05.17. Жалобы при поступлении на одышку при умеренной физической нагрузке, утомляемость, периодический сухой кашель. Считает себя больным с декабря 2016 г., когда появились вышеописанные жалобы. Стаж табакокурения около 30 лет, последние 5 лет не курил. В ходе планового медицинского обследования по данным рентгенографии органов грудной клетки выявлено очаговое новообразование верхней доли правого легкого.

МСКТ органов грудной клетки (30.03.17): справа в проекции устья S1 верхнедолевого бронха образование 28×38 мм с распространением на верхнедолевого бронх и, возможно, дистальные отделы правого главного бронха; гиповентиляция S1, участки фиброза на верхушках и язычковых сегментах. Просветы трахеи, бронхов слева не изменены. Органы средостения не изменены. Лимфатические узлы в средостении не увеличены, плотность медиастинальной клетчатки не изменена. Свободной жидкости в плевральных полостях и в полости перикарда не выявлено. Заключение: опухоль верхнедолевого бронха справа.

Видеобронхоскопия (2.05.17): голосовая щель симметричная, подвижная, смыкается при фонации; подвязочное пространство свободное. Гортань, кольца трахеи и главного бронха слева не изменены. Карина по средней линии, гребень острый. Бронхиальное дерево слева и справа в средней и нижней долях свободно от устья сегментарных бронхов овальной формы, шпоры острые подвижные, слизистая бронхиального дерева бледно-розовая, блестящая. В просвете отделяемого нет. Первый сегментарный бронх справа сужен до щелевидного, слизистая инфильтрирована, гиперемирована, выполнена биопсия.

Гистологическое заключение (27.04.17): фрагменты слизистой бронха, с густой воспалительной инфильтрацией преимущественно

лимфоцитарного характера с мелкими фокусами плоскоклеточной карциномы.

При поступлении соматический статус ECOG 0. По данным обследования признаков отдаленного метастазирования не выявлено, противопоказаний к оперативному лечению не было.

В плановом порядке 11.05.17 выполнено оперативное вмешательство в объеме комбинированной верхней лобэктомии справа с клиновидной резекцией промежуточного и главного бронхов и наложением межбронхиального анастомоза 2/3, резекцией непарной вены, основного ствола легочной артерии, медиастинальной лимфодиссекции. При операционной ревизии выявлена опухоль в центральной части верхней доли, размерами до 3,5×4,5 см, прикорневые, бронхопьюльмональные и трахеобронхиальные лимфатические узлы увеличены, плотные. В опухолевый конгломерат вовлечена непарная вена у устья. Верхнедолевой бронх поражен до устья. Была резецирована непарная вена. Выделены артериальные ветви A1–3, A2; причём A1–3 втянута в опухолевый конгломерат, свободна у устья на коротком протяжении. Ветвь A2 обработана без технических сложностей. Ветвь A1–3 обработана на зажиме типа Сатинского, с краевой резекцией основного ствола легочной артерии, непрерывность сосуда восстановлена сосудистым швом. Учитывая вовлеченность в патологический процесс верхнедолевого бронха до самого устья, он пересечен с клиновидной резекцией главного и промежуточного бронхов. Непрерывность бронха восстановлена формированием межбронхиального анастомоза. Осуществлена медиастинальная лимфодиссекция. Интраоперационно выполнялась бронхоскопия, анастомоз проходим, бронхиальное дерево санировано.

Послеоперационный период протекал без осложнений, плевральные дренажи удалены на 2-е и 5-е сут соответственно. Швы сняты на 10-е сут после операции. Гистологическое исследование операционного материала (17.05.17): плоскоклеточный неороговеваяющий рак умеренной дифференцировки с метастатическим поражением 2 лимфоузлов (бронхопьюльмональные), по линии резекции опухоли нет.

Таким образом, выставлен окончательный диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого с централизацией. IV стадия, pT2N1M0. Учитывая стадию процесса, больному показано проведение адьювантной химиотерапии.

Непосредственно после операции производился забор материала для молекулярно-генетического исследования (опухолевая ткань, неизмененная ткань легкого и бронха). Полученный материал помещался в пробирку с консервирующим раствором RNALater (Ambion, USA), который выдерживался сутки при 4 °C и далее сохранялся при температуре -80 °C, для определения уровней экспрессии генов ABC и монорезистентности.

Выделение РНК из опухолевой ткани производилось с помощью набора Plus RNeasy mini Kit (Qiagen, Germany). Уровень экспрессии генов ABC и монорезистентности оценивался при помощи количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе RotorGene 6000, Corbett Research Australia. Определялись уровни экспрессии генов монорезистентности RRM1, BRCA1, TYMS, ABCC5, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3 в ткани опухоли.

По данным молекулярно-генетического анализа выявлена низкая экспрессия гена ERCC1 (0) – показано назначение карбоплатина. Средний уровень экспрессии RRM1 (1,13), низкий уровень экспрессии TYMS (0,29) и средний уровень экспрессии ABCC5 (0,84) – данные уровни генов свидетельствуют о чувствительности опухоли к гемцитабину. Таким образом, определена наиболее эффективная схема адъювантной химиотерапии, а именно комбинация гемцитабина с карбоплатином.

На 15-е сут после операции больному проведен первый курс адъювантной химиотерапии по схеме Гемцитабин + Карбоплатин (1-й и 8-й дни – Гемцитабин 2000 мг внутривенно (1000 мг/м²), 2-й день – Карбоплатин 600 мг – по AUC5). Лечение больной перенес удовлетворительно, с

незначительными побочными явлениями в виде астении I–II степени. В последующем пациенту проведено еще 3 курса адъювантной химиотерапии по указанной схеме с интервалом между курсами в 21 день.

По данным контрольного обследования через 3, 6, 9 и 12 мес после операции признаков прогрессирования заболевания не выявлено, рекомендовано дальнейшее наблюдение, контрольное комплексное обследование в стандартные сроки. Наблюдение за больным продолжается.

Всего по данной методике персонализированного подбора адъювантной химиотерапии на основе экспрессии генов монорезистентности проведено лечение 25 пациентам, результаты лечения, общей и безрецидивной выживаемости на этапе математического анализа, результаты планируется представить по завершении исследования.

Выводы

Персонализированный подбор адъювантной химиотерапии на основе уровней экспрессии генов монорезистентности в опухолевой ткани после хирургического этапа лечения является перспективным в плане улучшения отдаленных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Полищук Т.В., Пикалова Л.В. Выживаемость больных раком легкого на территории Томской области (2004–2013 гг.). Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(4): 5–10. [Choyznzonov E.L., Zhuiikova L.D., Ananina A.O., Polishchuk T.V., Pikalova L.V. Survival of lung cancer patients residing in Tomsk region (2004–2013). Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(4): 5–10. (in Russian).]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1; 136(5): E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
3. Попова Н.О., Шаталова В.А., Симолина Е.И., Кравчук Т.Л., Дудникова Е.А., Подоплекин Д.М., Гольдберг В.Е. Клинический случай длительного лечения и наблюдения пациента с метастатическим раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2011; 4: 75–77. [Popova N.O., Shatalova V.A., Simolina E.I.,

Kravchuk T.L., Dudnikova E.A., Podoplekin D.M., Goldberg V.E.] Long-term follow-up of a patient with metachronous lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2011; 4: 75–77. (in Russian).].

4. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., Senan S., Waller D.A., Vansteenkiste J., Escrú C., Peters S.; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1; 28(SUPPL_4): iv1–iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.

5. Zhang Q., Zhu X., Zhang L., Sun S., Huang J., Lin Y. A prospective study of biomarker-guided chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 74(4): 839–846. doi: 10.1007/s00280-014-2513-x.

6. Olaussen K.A., Postel-Vinay S. Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. Ann Oncol. 2016 Nov 1; 27(11): 2004–2016. doi: 10.1093/annonc/mdw321.

Поступила/Received 04.04.18
Принята в печать/Accepted 01.06.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ефтеев Леонид Александрович, младший научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: efteeso@rambler.ru. SPIN-код: 3474-4654. AuthorID (РИНЦ): 978000. ORCID: 0000-0002-9054-0742.

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. AuthorID (РИНЦ): 805452. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. ORCID: 0000-0003-4980-8986. Author ID (Scopus): 57189622130.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код-код: 6510-9849. AuthorID (РИНЦ): 558789. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. ORCID: 0000-0002-5365-9840. Author ID (Scopus): 56525429400.

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакальным отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5662-6431. AuthorID (РИНЦ): 455003. Researcher ID (WOS): D-1176-2012. ORCID: 0000-0002-0884-1838. Author ID (Scopus): 6507842873.

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). SPIN-код: 1253-0240. Author ID (РИНЦ): 730156. Researcher ID (WOS): A-7212-2014. ORCID: 0000-0001-7419-4512. Author ID (Scopus): 55366377400.

Дерюшева Ирина Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5560-6131. AuthorID (РИНЦ): 881749. Researcher ID (WOS): Q-5607-2017. ORCID: 0000-0002-9568-3371.

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2546-0181. AuthorID (РИНЦ): 183820. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. ORCID: 0000-0002-0714-8927. Author ID (Scopus): 6506850698.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: frolovaig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9800-9777. AuthorID (РИНЦ): 463121. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 7006413170.

Финансирование

Исследования выполнены при поддержке программы «Участники молодежного научно-инновационного конкурса (УМНИК)» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере. Договор (Соглашение) №11783 ГУ/2017 от 3 июля 2017 г.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Leonid A. Efteev, MD, Junior Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: efteyc0@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-9054-0742.

Evgenii O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. ORCID: 0000-0003-4980-8986. Author ID (Scopus): 57189622130.

Sergey V. Miller, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: miller_sv@sibmail.com. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. ORCID: 0000-0002-5365-9840. Author ID (Scopus): 56525429400.

Sergey A. Tuzikov, MD, DSc, Professor, Head of Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): D-1176-2012. ORCID: 0000-0002-0884-1838. Author ID (Scopus): 6507842873.

Matvey M. Tsyganov, PhD, Researcher, Laboratory of Viral Oncology, 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. ORCID: 0000-0001-7419-4512. Author ID (Scopus): 55366377400.

Irina V. Deriusheva, Junior Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Irkin_097@mail.ru. Researcher ID (WOS): Q-5607-2017. ORCID: 0000-0002-9568-3371.

Nikolai V. Litviakov, DSc, Head of Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. ORCID: 0000-0002-0714-8927. Author ID (Scopus): 6506850698.

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: frolovaig@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 7006413170.

Funding

The study was supported by the program «Participants of the Youth Science and Innovation Competition» of the Foundation for Assistance to the Development of Small Enterprises in the Scientific and Technical Field. Agreement No. 11783 of GU / 2017 dated July 3, 2017.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.