

Для цитирования: Щеголева А.А., Третьякова М.С., Воробьев Р.С., Ананина О.А., Бокова У.А., Денисов Е.В. Генетические особенности опухолей невыявленной первичной локализации. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(6): 38–46. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-38-46

For citation: Schegoleva A.A., Tretyakova M.S., Vorobyov R.S., Ananina O.A., Bokova U.A., Denisov E.V. Genetic features of cancer of unknown primary. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(6): 38–46. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-38-46

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

А.А. Щеголева, М.С. Третьякова, Р.С. Воробьев, О.А. Ананина,  
У.А. Бокова, Е.В. Денисов

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: shegolmay@gmail.com

### Аннотация

**Введение.** Опухоли невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) представляют собой метастатические очаги, для которых стандартное диагностическое исследование не позволяет определить первичный опухолевый очаг на момент постановки диагноза. Частота выявления ОНПЛ невысокая, однако данное заболевание характеризуется агрессивностью течения, низкой эффективностью лечения и плохой выживаемостью. Поэтому понимание биологии и механизмов формирования этих злокачественных новообразований является важной задачей. **Цель исследования** – идентификация генетических нарушений, характерных для ОНПЛ. **Материал и методы.** В исследовании использовалось полноэкзомное секвенирование образцов ОНПЛ. **Результаты.** В ОНПЛ обнаружены однонуклеотидные изменения в гене эфрина рецептора *EPHA8*. Помимо этого, для ОНПЛ были характерны абберации числа копий ДНК в хромосомных регионах, содержащих гены *ID2*, *FOXD4*, *ZMYND11*, *ZNF596*, *KIDINS220*, *LRRN1*, *GEMIN4*, *CEP72*, *TPPP* и *MXRA5*. Функциональное аннотирование вышеуказанных генов показало их вовлеченность в транскрипцию, биогенез микроРНК, клеточный цитоскелет, адгезию, ремоделирование внеклеточного матрикса, пролиферацию, апоптоз и эпителиально-мезенхимальный переход. **Заключение.** Для ОНПЛ характерны нарушения генов, вовлеченных в регуляцию различных биологических процессов, главным образом клеточной миграции.

**Ключевые слова:** метастаз, невыявленный первичный очаг, мутация, ген, секвенирование.

## GENETIC FEATURES OF CANCER OF UNKNOWN PRIMARY

A.A. Schegoleva, M.S. Tretyakova, R.S. Vorobyov, O.A. Ananina,  
U.A. Bokova, E.V. Denisov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia  
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: shegolmay@gmail.com

### Abstract

**Background.** Cancer of unknown primary (CUP) is a metastatic lesion with difficult identification of the primary tumor site using standard diagnostic approaches. Although the incidence of CUP is not high, this type of cancer often shows a high aggressiveness and therapy resistance and results in poor patient survival. The mechanisms of CUP origin are not clear, and further studies are needed. **This study aims to** analyze the mutational landscape of CUP and identify specific genetic alterations. **Material and Methods.** Whole exome sequencing was used to analyze the mutational landscape of CUP. **Results.** CUP had single nucleotide variants (SNVs) in the *EPHA8* (ephrin receptor) gene. CUP also harbored copy number variations (CNAs) in the *ID2*,

*FOXD4, ZMYND11, ZNF596, KIDINS220, LRRN1, GEMIN4, CEP72, TPPP, and MXRA5* genes. According to functional enrichment analysis, these genes are involved in the regulation of transcription, biogenesis of microRNA, cellular cytoskeleton, adhesion, extracellular matrix remodeling, proliferation, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. **Conclusion.** Cancer of unknown primary harbors mutations in the genes that regulate different biological processes particularly cell motility.

**Key words:** cancer of unknown primary, mutation, gene, sequencing.

## Введение

Опухоли невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) – метастатическое проявление злокачественных новообразований, при котором первичный очаг не выявляется по данным анамнеза и/или результатам диагностических исследований [1]. Каждый год выявляются около 3–5 % новых случаев ОНПЛ от общего числа злокачественных новообразований [2]. Из-за небольшой численности и высокой гетерогенности ОНПЛ отсутствует понимание их биологии и механизмов образования. Тем не менее все случаи ОНПЛ имеют общие черты: раннее и агрессивное распространение, плохой прогноз и непредсказуемый метастатический характер [3, 4].

Опухоли невыявленной первичной локализации условно делят на 2 типа: с благополучным (15–20 %; медиана выживаемости 10–16 мес) и неблагоприятным (80–95 %; 3–6 мес) течением [5, 6]. Первый вариант клинического течения характерен для плоскоклеточного рака с поражением шейных лимфоузлов, низкодифференцированных нейроэндокринных карцином, карциномы Меркеля, метастазов аденокарциномы в подмышечные лимфоузлы и др. Неблагоприятное течение ОНПЛ связывают с такими факторами, как мужской пол, множественные метастазы аденокарциномы в головной мозг, печень, кости, легкие и низкодифференцированный рак [5, 7].

Механизмы формирования ОНПЛ пока плохо изучены. Согласно одной из гипотез, ОНПЛ является метастазом, сформированным на ранней стадии опухолевого процесса и развивающимся параллельно с первичным новообразованием [8]. По другой гипотезе ОНПЛ – это отдельная группа опухолей с фенотипическими и генотипическими особенностями [9]. Согласно данной гипотезе, формирование ОНПЛ может быть связано с ошибками эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) вследствие возникновения генетических нарушений, приводящих к фиксации клеток в гибридном состоянии и приобретения ими высокого опухолевого и инвазивного потенциалов [10].

Секвенирование нового поколения (next-generation sequencing, NGS) рассматривается как один из основных инструментов выявления генетических изменений, вовлеченных в патогенез и прогрессирование злокачественных новообразований. Ранние работы по анализу мутационного профиля ОНПЛ показали, что наиболее часто нарушения встречаются в *TP53, KRAS, PIK3CA, ALK, EGFR,*

*RET, FGFR1, NTRK1* и других генах [1, 11–13]. Для ОНПЛ также характерны гиперэкспрессия генов *MYC, ERBB2/HER2, EGFR* и *BCL2* [14] и белковая гиперэкспрессия металлопротеиназ *MMP2, MMP9* и *TIMP1* [15].

**Цель исследования** – поиск генетических нарушений, характерных для ОНПЛ.

## Материал и методы

В исследование включено 7 пациентов с ОНПЛ (табл. 1). Метастазы были обнаружены в лимфатических узлах (n=5) и легком (n=2). Хирургическим путем получены образцы метастазов (n=7). В процессе диагностики у 5 пациентов выявлены микроочаги первичной опухоли: рак почки, легкого, слюнных желез и брюшины. В связи с этим нами принято решение о переводе данных пациентов в группу сравнения (n=5).

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (1964 г., дополненной в 1975 и 1983 гг.) и одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. От пациентов получено информированное согласие на добровольное участие.

Выделение ДНК проводилось с использованием набора DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen, США). Полученные образцы ДНК (n=7) подвергали ультразвуковой фрагментации до 180 п.н. и использовали для подготовки экзомных библиотек с помощью набора SureSelect XT v. 7.0 (Agilent, США). ДНК библиотеки пулировали и разводили до необходимой концентрации согласно протоколу Illumina (США). Пулированные образцы секвенировали на платформе NextSeq 2000 (Illumina, США) в режиме двуконцевого чтения по 100 п.н.

Биоинформатический анализ данных проводился с помощью пайплайна GATK [16]. Байесовская статистика и апостериорная вероятность использовались для определения (calling) генотипов. Генетические варианты, в частности однонуклеотидные замены (SNVs), аннотировали с помощью инструмента ANNOVAR [17]. Отбор генов-драйверов канцерогенеза проводился с использованием ресурса IntOGen [18]. Для предсказания функциональной значимости мутаций в генах использовали инструменты SIFT и PolyPhen2 [19]. Для детекции aberrаций числа копий ДНК (CNAs) применялся инструмент CNVkit с использованием метода циркулярной бинарной сегментации (circular binary segmentation, CBS) и скрытой Марковской модели (Hidden Markov Model, HMM) [20–22]. Расчеты

Таблица 1/Table 1

**Клинико-патологические параметры пациентов, включенных в исследование**  
**Clinical and pathological parameters of patients included in the study**

Код/ The code	Локализация метастазов/ Localization of metastases	Первичный очаг/ Primary tumor	Пол/ Gender	Возраст/ Age	Стадия/ Stage	TNM	Неоадьювантная химиотерапия/ Neoadjuvant chemotherapy
1	Лимфоузлы/ Lymph nodes	Плоскоклеточный рак слюнной железы/ Squamous cell carcinoma of the salivary gland	Ж/W	69	III	T3N1M0	Нет/No
2	Легкое/ Lung	Немуцинозный микроинва- зивный рак легкого/ Non-mucinous microinvasive lung cancer	М/M	66	IV	T2NxM1	Нет/ No
3	Шейные лимфоузлы/ Neck lymph nodes	Не выявлен/ Not identified	М/M	44	IV	TxNxM1	Нет/ No
4	Легкое/ Lung	Мелкоклеточный рак легкого/ Small cell lung cancer	Ж/W	63	IV	T1NxM1	Нет/ No
5	Шейные лимфоузлы/ Neck lymph nodes	Светкоклеточный рак почки/ Clear cell renal cell carcinoma	М/M	69	IV	T2N3M1	Нет/ No
6	Шейные лимфоузлы/ Neck lymph nodes	Не выявлен/ Not identified	Ж/W	41	IV	TxNxM1	Да/ Yes
7	Лимфоузлы/ Lymph nodes	Рак брюшины/ Peritoneal cancer	Ж/W	58	IV	TisN1M1	Нет/ No

проводились как в рамках исходных регионов экзомной панели Agilent SureSelect v7, так и с исключением регионов, входящих в трек Duke Excluded Regions на основании данных о картировании и уникальности с ENCODE и переразмеченных для референсного генома GRCh38/hg38. В итоговом анализе использовались только общие пересечения полученных с помощью разных методов и предобработки исходных данных CNA-сегменты. Частоту нарушений генов интереса в злокачественных новообразованиях получали из базы данных cBioPortal.

**Результаты**

В работе учитывались только генетические варианты, затрагивающие экзонные области генов

и имеющие функциональное влияние на белковые продукты согласно биоинформатическому анализу. Сравнение профиля генетических нарушений проводилось между пациентами (n=2), у которых очаг не был обнаружен в ходе детального инструментального анализа, и больными, у которых последующее диагностическое обследование выявило микроочаги первичной опухоли.

Для пациентов с ОНПЛ были характерны нарушения в гене эфринового рецептора EPNA8 (табл. 2). Согласно базе данных cBioPortal, соматические нарушения в гене EPNA8 встречаются в 1,3 % различных злокачественных новообразований. В исследуемых образцах мутации были представлены несинонимичным SNV и SNV с образованием стоп-кодона (stopgain). Инструмент

Таблица 2/Table 2

**SNVs, характерные для ОНПЛ**  
**SNVs specific for CUP**

Ген/ Gene	Хромосома: позиция/ Chromosome: position	Замена/ Change	Тип мутации/ Mutation type	SIFT	Polyphen2	ExAC	cBioPortal
EPNA8	chr1:22593620	C>T	stopgain	.	.	0,0001	
	chr1:22601701	C>G	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	T	P	.	2,1 %

Примечание: chr – хромосома; stopgain – замена с образованием стоп-кодона; SIFT и Polyphen2 – инструменты для предсказания функциональной значимости мутаций (T – tolerant, P – pathogenic); ExAC – база данных о частоте встречаемости герминальных генетических вариантов в популяциях человека; cBioPortal – база данных о частоте встречаемости соматических генетических вариантов у онкологических больных.

Note: chr – a chromosome; stopgain – nucleotide change with the formation of a stop codon; SIFT and Polyphen 2 are tools for predicting the functional significance of mutations (T – tolerant, P – pathogenic); ExAC - database on the frequency of occurrence of germline genetic variants in human populations; cBioPortal – a database on the frequency of occurrence of somatic genetic variants in cancer patients.

Таблица 3/Table 3

**SNVs в генах-драйверах канцерогенеза, характерные для ОНПЛ**  
**SNVs in cancer driver genes specific for CUP**

Ген/ Gene	Хромосо- ма: позиция/ Chromosome: position	Замена/ Change	Тип мутации/ Mutation type	SIFT	Polyphen2	ExAC	cBioPortal
<i>HSPG2</i>	chr1:21890485	G>T	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	D	.	4,7 %
<i>PTPN13</i>	chr4:86762995	G>T	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	D	0,0038	3,4 %
<i>KMT2C</i>	chr7: 152252087	C>A	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	D	.	8,7 %
<i>MET</i>	chr7:116699902	C>A	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	P	0,00003314	2,6 %
<i>ZNF680</i>	chr7:64521784	A>AT	frameshift insertion	.	.	.	1,3 %
<i>RET</i>	chr10:43128192	T>G	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	D	.	2,5 %
<i>BCL9L</i>	chr11:118900780	G>A	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	D	.	2,4 %
<i>CBL</i>	chr11:119273924	G>T	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	P	.	1,6 %
<i>POLE</i>	chr12:132641819	C>T	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	T	D	0,000008327	3,6 %
<i>CDKN1B</i>	chr12:12717874	G>C	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	T	B	.	0,9 %
<i>FLT3</i>	chr13:28023459	T>A	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	T	D	.	3,1 %
<i>ING1</i>	chr13:110715537	CTG>C	frameshift deletion	.	.	0,00000825	1,0 %
<i>DICER1</i>	chr14:95133439	T>C	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	B	0,0018	2,9 %
<i>COL1A1</i>	chr17:50199881	G>C	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	B	.	2,9 %
<i>RNF213</i>	chr17:80263763	G>A	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	P	.	5,1 %
<i>EFTUD2</i>	chr17:44879596	A>G	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	B	.	1,5 %
<i>TP53</i>	chr17: 7674250	C>A	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	D	.	37,0 %
<i>SETBP1</i>	chr18:44953148	G>C	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	T	B	.	3,5 %
<i>CNOT3</i>	chr19:54149598	G>C	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	T	D	.	1,6 %
<i>SMC1A</i>	chrX:53415142	C>A	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	D	.	2,2 %
<i>AR</i>	chrX:67717535	G>T	Несинонимичная SNV/ Nonsynonymous SNV	D	D	.	2,1 %

Примечание: chr – хромосома; frameshift insertion – инсерция со сдвигом рамки считывания; frameshift deletion – делеция со сдвигом рамки считывания; SIFT и Polyphen2 – инструменты для предсказания функциональной значимости мутаций (D – deleterious, T – tolerant, P – pathogenic, B – benign); ExAC – база данных о частоте встречаемости герминальных генетических вариантов в популяциях человека; cBioPortal – база данных о частоте встречаемости соматических генетических вариантов у онкологических больных.

Note: chr – a chromosome; SIFT and Polyphen 2 are tools for predicting the functional significance of mutations (D – deleterious, T – tolerant, P – pathogenic, B – benign); ExAC - database on the frequency of occurrence of germline genetic variants in human populations; cBioPortal – a database on the frequency of occurrence of somatic genetic variants in cancer patients.

**CNAs, характерные для ОНПЛ**  
**CNAs characteristic of CUP**

Хромосома: регион и позиция/ Chromosome: region and position			Тип мутации/ Mutation type	Гены, входящие в регион/ Genes located on in the region	cBioPortal
Chr2	2p25.1	7220102–8731313	Амплификация/Amplification	<i>ID2</i>	0,9 %
			Делеция/Deletion		0,3 %
			Амплификация/Amplification	<i>KIDINS220</i>	1,0 %
			Делеция/Deletion		0,3 %
Chr3	3p26.2	3845079–3845341	Делеция/Deletion	<i>LRRN1</i>	0,9 %
Chr5	5p15.33	664496–664996	Амплификация/Amplification	<i>CEP72</i>	4,4 %
				<i>TPPP</i>	4,4 %
Chr8	8p23.3	243951–244457	Делеция/Deletion	<i>ZNF596</i>	4,1 %
Chr9	9p24.3	52745–116710	Амплификация/Amplification	<i>FOXD4</i>	1,2 %
Chr10	10p15.3	179367–179867	Амплификация/Amplification	<i>ZMYND11</i>	1,0 %
					Делеция/Deletion
Chr17	17p13.3	745033–747876	Делеция/Deletion	<i>GEMIN4</i>	0,9 %
ChrX	Xp22.33	3325102–3329943	Амплификация/Amplification	<i>MXRA5</i>	1,0 %
					Делеция/Deletion

Примечание: chr – хромосома; cBioPortal – база данных о частоте встречаемости соматических генетических вариантов у онкологических больных.

Note: chr – a chromosome; cBioPortal – a database on the frequency of occurrence of somatic genetic variants in cancer patients.

для предсказания функциональной значимости мутаций, Polyphen2, обозначил несинонимичный SNV как патогенный вариант.

Используя инструмент IntOGen, среди генов, мутации которых были обнаружены в ОНПЛ, были выделены гены-драйверы канцерогенеза, характерные для различных злокачественных новообразований. Так, в одном случае ОНПЛ мутации были обнаружены в 26 генах-драйверах канцерогенеза, среди которых 21 ген был уникален по сравнению с контрольной группой (*HSPG2*, *PTPN13*, *KMT2C*, *MET*, *ZNF680*, *RET*, *BCL9L*, *CBL*, *POLE*, *CDKN1B*, *FLT3*, *ING1*, *DICER1*, *COL1A1*, *RNF213*, *EFTUD2*, *TP53*, *SETBP1*, *CNOT3*, *SMC1A* и *AR*) (табл. 3). С помощью инструментов SIFT и Polyphen2 обнаружено, что большинство генетических нарушений характеризуются как патогенные.

Помимо SNVs в ОНПЛ были обнаружены следующие CNAs: делеции и амплификации регионов 2p25.1, 10p15.3 и Xp22.33, делеции хромосомных участков 3p26.2, 8p23.3 и 17p13.3 и амплификации регионов 5p15.33 и 9p24.3 (табл. 4). В данных регионах локализованы гены, кодирующие факторы транскрипции *ID2* (Inhibitor of DNA binding 2), *FOXD4* (Forkhead Box D4), *ZMYND11* (Zinc finger MYND-type containing 11) и *ZNF596* (Zinc finger protein 596), трансмембранные белки *KIDINS220* (Kinase D Interacting Substrate 220) и *LRRN1* (Leucine Rich Repeat Neuronal 1), регулятор биогенеза микроПНК *GEMIN4* (Gem Nuclear Organelle Associated Protein 4), компоненты клеточного цитоскелета *CEP72* (Centrosomal Protein 72) и *TPPP* (Tubulin Polymerization Promoting Protein) и протеогликан,

участвующий в адгезии и ремоделировании внеклеточного матрикса *MXRA5* (Matrix-remodeling associated 5). Согласно базе данных cBioPortal, амплификации регионов в генах *ID2*, *KIDINS220*, *CEP72*, *TPPP*, *FOXD4*, *ZMYND11* и *MXRA5* встречаются в 0,9, 1,0, 4,4, 4,4, 1,2, 1,0 и 1,0 % случаев с различными злокачественными новообразованиями соответственно. Частота делеций генов *ID2*, *KIDINS220*, *LRRN1*, *ZNF596*, *ZMYND11*, *GEMIN4* и *MXRA5* составляет 0,3, 0,3, 0,9, 4,1, 0,3, 0,9 и 0,3 % соответственно (табл. 4).

### Обсуждение

Механизмы возникновения ОНПЛ до сих пор неизвестны. Одной из причин ОНПЛ могут быть нарушения в генах-регуляторах клеточной миграции, в частности эпителиально-мезенхимального перехода [10]. Предполагается, что появление мутаций в данных генах приводит к фиксации клеток в состоянии гибридного ЭМП и приобретению ими способности к инвазии и метастазированию [10]. Соответственно, исследование мутационного профиля ОНПЛ актуально и может пролить свет не только на природу данного типа злокачественных новообразований, но и выявить новые гены-регуляторы миграции и инвазии опухолевых клеток.

Предыдущие исследования показали, что для ОНПЛ характерны нарушения *TP53*, *KRAS*, *CDKN2A*, *EGFR*, *KEAP1*, *SMARCA4*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK4*, *ERBB2*, *MET*, *AKT1*, *ERBB2*, *IDH2*, *PIK3CA*, *PTCH1*, *FGFR1*, *MDM2* и других генов, вовлеченных в регуляцию широкого круга кле-

точных процессов, в том числе ЭМП, миграции и инвазии [6, 12, 23–25]. Однако в данных исследованиях использовалось таргетное NGS с фокусом на десятки/сотни генов, наиболее часто мутирующих в злокачественных новообразованиях. При таком подходе исключается вероятность выявления нарушений в других генах, в том числе в редко встречающихся типах рака.

В представленном исследовании мутационный профиль ОНПЛ был изучен с помощью полногеномного секвенирования. Согласно полученным данным, обнаружены несинонимичные SNVs в генах-драйверах канцерогенеза *TP53* и *MET*, что согласуется с данными литературы.

В ОНПЛ также обнаружены SNVs в гене *ERNA8*. ERNA8 является эфринным тирозинкиназным мембранным рецептором, опосредующим передачу сигналов в клетки [26]. Повышенная экспрессия ERNA8 связана с плохим прогнозом у больных раком желудка, раком молочной железы и с метастазами рака яичников [26–28]. Нокаут гена *ERNA8* приводил к повышению апоптоза и снижению пролиферации, миграции и инвазии клеток рака желудка и рака молочной железы [26, 27].

Помимо SNVs, для ОНПЛ были характерны делеции и амплификации регионов 2p25.1 (*ID2* и *KIDINS220*), 10p15.3 (*ZMYND11*) и Xp22.33 (*MXRA5*), только делеции хромосомных участков 3p26.2 (*LRRN1*), 8p23.3 (*ZNF596*) и 17p13.3 (*GEMIN4*) или амплификации регионов 5p15.33 (*CEP72* и *TPPP*) и 9p24.3 (*FOXD4*) (табл. 4). Амплификация гена *TPPP* ранее была описана в клетках рака мочевого пузыря и связана с прогрессированием заболевания [29]. Мутации гена *MXRA5* обнаружены у больных немелкоклеточным раком легкого [30].

Для некоторых генов, нарушения которых обнаружены в ОНПЛ, известна роль в миграции, инвазии и метастазировании различных злокачественных опухолей. Гены *ID2*, *ZMYND11* и *KIDINS220* описаны как опухолевые супрессоры, нокаут которых способствует увеличению пролиферации, миграции, инвазии и ЭМП *in vitro* и метастазированию *in vivo* клеток рака молочной

железы, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы и почек [31–37]. Гипоэкспрессия *ID2*, *KIDINS220* и *ZMYND11* связана с высокой частотой отдаленного метастазирования и низкими показателями общей выживаемости больных раком поджелудочной железы, молочной железы и предстательной железы [31, 35–38].

Гены *LRRN1*, *MXRA5*, *CEP72*, *TPPP*, *FOXD4* и *MXRA5* описаны как онкогены, активация которых приводит к снижению апоптоза, увеличению пролиферации, росту, миграции, инвазии, эпителиально-мезенхимальному переходу *in vitro* и метастазированию *in vivo* клеток колоректального рака, рака поджелудочной железы, желудка, легкого, почки и мочевого пузыря [29, 39–45]. Высокий уровень экспрессии генов *MXRA5*, *LRRN1* и *CEP72* связан с худшей общей и безрецидивной выживаемостью больных раком поджелудочной железы, желудка, толстой кишки и немелкоклеточным раком легкого [39–42, 46, 47]. Повышенная экспрессия белка *MXRA5* коррелирует с развитием метастазов колоректального рака в салыник [48]. Для генов *GEMIN4* и *ZNF596* в литературе нет данных об их вовлеченности в миграцию и метастазирование, однако генетические варианты *GEMIN4* связаны с риском развития рака предстательной железы, желудка и легкого [49–51].

Таким образом, в ОНПЛ обнаружены нарушения в генах, вовлеченных в регуляцию транскрипции, биогенез микроРНК, клеточного цитоскелета, адгезии, ремоделирования внеклеточного матрикса, пролиферации, апоптоза, эпителиально-мезенхимального перехода и миграции. Для подтверждения функциональной значимости обнаруженных генов и генетических вариантов необходимы дальнейшие исследования на моделях *in vitro* и *in vivo*.

### Заключение

Для ОНПЛ характерны нарушения генов, вовлеченных в регуляцию различных биологических процессов, главным образом клеточной миграции.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kato S., Alsafar A., Walavalkar V., Hainsworth J., Kurzrock R. Cancer of Unknown Primary in the Molecular Era. *Trends Cancer*. 2021; 7(5): 465–77. doi: 10.1016/j.trecan.2020.11.002.
2. Urban D., Rao A., Bressel M., Lawrence Y.R., Mileskin L. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. *Br J Cancer*. 2013; 109(5): 1318–24. doi: 10.1038/bjc.2013.386.
3. Rassy E., Pavlidis N. The currently declining incidence of cancer of unknown primary. *Cancer Epidemiol*. 2019; 61: 139–41. doi: 10.1016/j.canep.2019.06.006.
4. Fizazi K., Greco F.A., Pavlidis N., Daugaard G., Oien K., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Committee. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5: 133–8. doi: 10.1093/annonc/mdv305.
5. Pavlidis N., Khaled H., Gaafar R. A mini review on cancer of unknown primary site: A clinical puzzle for the oncologists. *J Adv Res*. 2015; 6(3): 375–82. doi: 10.1016/j.jare.2014.11.007.
6. Rassy E., Assi T., Pavlidis N. Exploring the biological hallmarks of cancer of unknown primary: where do we stand today? *Br J Cancer*. 2020; 122(8): 1124–32. doi: 10.1038/s41416-019-0723-z.
7. Alshareeda A.T., Al-Sowayan B.S., Alkharji R.R., Aldosari S.M., Al Subayyil A.M., Alghuwainem A. Cancer of Unknown Primary Site: Real Entity or Misdiagnosed Disease? *J Cancer*. 2020; 11(13): 3919–31. doi: 10.7150/jca.42880.
8. Klein C.A. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9(4): 302–12. doi: 10.1038/nrc2627.
9. El Rassy E., Pavlidis N. The current evidence for a biomarker-based approach in cancer of unknown primary. *Cancer Treat Rev*. 2018; 67: 21–8. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.04.011.
10. Denisov E.V., Perelmuter V.M. A fixed partial epithelial-mesenchymal transition (EMT) triggers carcinogenesis, whereas asymmetrical division of hybrid EMT cells drives cancer progression. *Hepatology*. 2018; 68(3): 807–10. doi: 10.1002/hep.29784.
11. Lombardo R., Tosi F., Nocerino A., Bencardino K., Gambi V., Ricotta R., Spina F., Siena S., Sartore-Bianchi A. The Quest for Improving

Treatment of Cancer of Unknown Primary (CUP) Through Molecularly-Driven Treatments: A Systematic Review. *Front Oncol.* 2020; 10: 533. doi: 10.3389/fonc.2020.00533.

12. Ross J.S., Wang K., Gay L., Otto G.A., White E., Iwanik K., Palmer G., Yelensky R., Lipson D.M., Chmielecki J., Erlich R.L., Rankin A.N., Ali S.M., Elvin J.A., Morosini D., Miller V.A., Stephens P.J. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site: New Routes to Targeted Therapies. *JAMA Oncol.* 2015; 1(1): 40–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.216. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019; 5(8): 1232.

13. Laprovitera N., Riefolo M., Ambrosini E., Klec C., Pichler M., Ferracin M. Cancer of Unknown Primary: Challenges and Progress in Clinical Management. *Cancers (Basel).* 2021; 13(3): 451. doi: 10.3390/cancers13030451.

14. Natoli C., Ramazzotti V., Nappi O., Giacomini P., Palmeri S., Salvatore M., Landriscina M., Zilli M., Natali P.G., Tinari N., Iacobelli S. Unknown primary tumors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer.* 2011; 1816(1): 13–24. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.02.002.

15. Karavasili V., Malamou-Mitsi V., Briasoulis E., Tzanou E., Kitsou E., Kalofonos H., Fountzilas G., Fotis T., Pavlidis N. Matrix metalloproteinases in carcinoma of unknown primary. *Cancer.* 2005; 104(10): 2282–7. doi: 10.1002/encr.21454.

16. Van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R., Del Angel G., Levy-Moonshine A., Jordan T., Shakir K., Roazen D., Thibault J., Banks E., Garimella K.V., Altshuler D., Gabriel S., DePristo M.A. From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2013; 43(1110): 11.10.1–11.10.33. doi: 10.1002/0471250953.bi1110s43.

17. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(16): 164. doi: 10.1093/nar/gkq603.

18. Martínez-Jiménez F., Muiños F., Sentís I., Deu-Pons J., Reyes-Salazar I., Arnedo-Pac C., Mularoni L., Pich O., Bonet J., Kranas H., Gonzalez-Perez A., Lopez-Bigas N. A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer.* 2020; 20(10): 555–72. doi: 10.1038/s41568-020-0290-x.

19. Liberzon A., Birger C., Thorvaldsdóttir H., Ghandi M., Mesirov J.P., Tamayo P. The Molecular Signatures Database (MSigDB) hallmark gene set collection. *Cell Syst.* 2015; 1(6): 417–25. doi: 10.1016/j.cels.2015.12.004.

20. Talevich E., Shain A.H., Botton T., Bastian B.C. CNVkit: Genome-Wide Copy Number Detection and Visualization from Targeted DNA Sequencing. *PLoS Comput Biol.* 2016; 12(4). doi: 10.1371/journal.pcbi.1004873.

21. Olshen A.B., Bengtsson H., Neuvial P., Spellman P.T., Olshen R.A., Seshan V.E. Parent-specific copy number in paired tumor-normal studies using circular binary segmentation. *Bioinformatics.* 2011; 27(15): 2038–46. doi: 10.1093/bioinformatics/btr329.

22. Venkatraman E.S., Olshen A.B. A faster circular binary segmentation algorithm for the analysis of array CGH data. *Bioinformatics.* 2007; 23(6): 657–63. doi: 10.1093/bioinformatics/btl646.

23. Varghese A.M., Arora A., Capanu M., Camacho N., Won H.H., Zehir A., Gao J., Chakravarty D., Schulz N., Klimstra D.S., Ladanyi M., Hyman D.M., Solit D.B., Berger M.F., Saltz L.B. Clinical and molecular characterization of patients with cancer of unknown primary in the modern era. *Ann Oncol.* 2017; 28(12): 3015–21. doi: 10.1093/annonc/mdx545.

24. Löffler H., Pfarr N., Kriegsmann M., Endris V., Hielscher T., Lohneis P., Folprecht G., Stenzinger A., Dietel M., Weichert W., Krämer A. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget.* 2016; 7(28): 44322–9. doi: 10.18632/oncotarget.10035.

25. Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Comprehensive analysis of cancers of unknown primary for the biomarkers of response to immune checkpoint blockade therapy. *Eur J Cancer.* 2018; 94: 179–86. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.021.

26. Wang G.H., Ni K., Gu C., Huang J., Chen J., Wang X.D., Ni Q. EphA8 inhibits cell apoptosis via AKT signaling and is associated with poor prognosis in breast cancer. *Oncol Rep.* 2021; 46(2): 183. doi: 10.3892/or.2021.8134.

27. Wang Y., Zhou N., Li P., Wu H., Wang Q., Gao X., Wang X., Huang J. EphA8 acts as an oncogene and contributes to poor prognosis in gastric cancer via regulation of ADAM10. *J Cell Physiol.* 2019; 234(11): 20408–19. doi: 10.1002/jcp.28642.

28. Liu X., Xu Y., Jin Q., Wang W., Zhang S., Wang X., Zhang Y., Xu X., Huang J. EphA8 is a prognostic marker for epithelial ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016; 7(15): 20801–9. doi: 10.18632/oncotarget.8018.

29. Chang Y.H., Lin P.H., Chen C.C., Weng W.H., Yu K.J., Liu C.Y., Hsieh C.H., Chang T.H., Shao I.H., Kan H.C., Chuang C.K., Pang S.T. Gain of TPPP as a predictor of progression in patients with bladder cancer. *Exp Ther Med.* 2021; 22(5): 1204. doi: 10.3892/etm.2021.10638.

30. Xiong D., Li G., Li K., Xu Q., Pan Z., Ding F., Vedell P., Liu P., Cui P., Hua X., Jiang H., Yin Y., Zhu Z., Li X., Zhang B., Ma D., Wang Y.,

You M. Exome sequencing identifies MXRA5 as a novel cancer gene frequently mutated in non-small cell lung carcinoma from Chinese patients. *Carcinogenesis.* 2012; 33(9): 1797–805. doi: 10.1093/carcin/bgs210.

31. Mao W., Wang K., Sun S., Wu J., Chen M., Geng J., Luo M. ID2 Inhibits Bladder Cancer Progression and Metastasis via PI3K/AKT Signaling Pathway. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 738364. doi: 10.3389/fcell.2021.738364.

32. Peng W., Chen J., He R., Tang Y., Jiang J., Li Y. ID2 inhibits lung adenocarcinoma cell malignant behaviors by inhibiting the activation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Tissue and Cell.* 2022; 8: 101950. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101950>.

33. Chen J.T., Hsu Y.L., Hsu Y.C., Tseng Y.H., Liu M.H., Weng C.W., Lin C.H., Pan S.H., Chen J.J.W., Wang C.C. Id2 exerts tumor suppressor properties in lung cancer through its effects on cancer cell invasion and migration. *Front Oncol.* 2022; 12: 801300. doi: 10.3389/fonc.2022.801300.

34. Bolik J., Krause F., Stevanovic M., Gandraf M., Thomsen I., Schacht S.S., Rieser E., Müller M., Schumacher N., Fritsch J., Wichert R., Galun E., Bergmann J., Röder C., Schafmayer C., Egberts J.H., Becker-Pauly C., Saftig P., Lucius R., Schneider-Brachert W., Barikbin R., Adam D., Voss M., Hitzl W., Krüger A., Strilic B., Sagi I., Walczak H., Rose-John S., Schmidt-Arras D. Inhibition of ADAM17 impairs endothelial cell necroptosis and blocks metastasis. *J Exp Med.* 2022; 219(1). doi: 10.1084/jem.20201039.

35. Wen H., Li Y., Xi Y., Jiang S., Stratton S., Peng D., Tanaka K., Ren Y., Xia Z., Wu J., Li B., Barton M.C., Li W., Li H., Shi X. ZMYND11 links histone H3.3K36me3 to transcription elongation and tumour suppression. *Nature.* 2014; 508(7495): 263–8. doi: 10.1038/nature13045.

36. Cai S., Sun Z., Sun P.H., Gao X., Ji K., Tian X., Ji J., Hao C., Soliman F., Liu C., Al-Sarireh B., Griffiths P., Hiscox S., Jiang W.G., Ye L. Reduced kinase D-interacting substrate of 220 kDa (Kidins220) in pancreatic cancer promotes EGFR/ERK signalling and disease progression. *Int J Oncol.* 2021; 58(6): 34. doi: 10.3892/ijo.2021.5214.

37. Cui J., Yuan Y., Shanmugam M.K., Anbalagan D., Tan T.Z., Sethi G., Kumar A.P., Lim L.H.K. MicroRNA-196a promotes renal cancer cell migration and invasion by targeting BRAM1 to regulate SMAD and MAPK signaling pathways. *Int J Biol Sci.* 2021; 17(15): 4254–70. doi: 10.7150/ijbs.60805.

38. Plotnik J.P., Hollenhorst P.C. Interaction with ZMYND11 mediates opposing roles of Ras-responsive transcription factors ETS1 and ETS2. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(8): 4452–62. doi: 10.1093/nar/gkx039.

39. Zhang Y., Liu Q., Yang S., Liao Q. Knockdown of LRRN1 inhibits malignant phenotypes through the regulation of HIF-1 $\alpha$ /Notch pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Ther Oncolytics.* 2021; 23: 51–64. doi: 10.1016/j.omto.2021.08.012.

40. Liu B., Zhang Y., Fan Y., Wang S., Li Z., Deng M., Li C., Wang J., Ma R., Wang X., Xu L., Hou K., Che X., Liu Y., Qu X. Leucine-rich repeat neuronal protein-1 suppresses apoptosis of gastric cancer cells through regulation of Fas/FasL. *Cancer Sci.* 2019; 110(7): 2145–55. doi: 10.1111/cas.14042.

41. Ni J., Wang J., Fu Y., Yan C., Zhu M., Jiang Y., Chen J., Ding Y., Fan X., Li G., Jin G. Functional genetic variants in centrosome-related genes CEP72 and YWHAG confer susceptibility to gastric cancer. *Arch Toxicol.* 2020; 94(8): 2861–72. doi: 10.1007/s00204-020-02782-7.

42. Li X., Dong P., Wei W., Jiang L., Guo S., Huang C., Liu Z., Chen J., Zhou F., Xie D., Liu Z. Overexpression of CEP72 Promotes Bladder Urothelial Carcinoma Cell Aggressiveness via Epigenetic CREB-Mediated Induction of SERPINE1. *Am J Pathol.* 2019; 189(6): 1284–97. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.02.014. Erratum in: *Am J Pathol.* 2021; 191(6): 1151–2.

43. Chen Q., Yang C., Chen L., Zhang J.J., Ge W.L., Yuan H., Meng L.D., Huang X.M., Shen P., Miao Y., Jiang K.R. YY1 targets tubulin polymerisation-promoting protein to inhibit migration, invasion and angiogenesis in pancreatic cancer via p38/MAPK and PI3K/AKT pathways. *Br J Cancer.* 2019; 121(11): 912–21. doi: 10.1038/s41416-019-0604-5.

44. Chen C., Aihemati M., Zhang X., Qu H., Jiao J., Sun Q., Yu W. FOXD4 induces tumor progression in colorectal cancer by regulation of the SNAI3/CDH1 axis. *Cancer Biol Ther.* 2018; 19(11): 1065–71. doi: 10.1080/15384047.2018.1480291.

45. Ma C.G., Xu W.H., Xu Y., Wang J., Liu W.R., Cao D.L., Wang H.K., Shi G.H., Zhu Y.P., Qu Y.Y., Zhang H.L., Ye D.W. Identification and validation of novel metastasis-related signatures of clear cell renal cell carcinoma using gene expression databases. *Am J Transl Res.* 2020; 12(8): 4108–26.

46. He Y., Chen X., Liu H., Xiao H., Kwapong W.R., Mei J. Matrix-remodeling associated 5 as a novel tissue biomarker predicts poor prognosis in non-small cell lung cancers. *Cancer Biomark.* 2015; 15(5): 645–51. doi: 10.3233/CBM-150504.

47. Yuan Y., Chen J., Wang J., Xu M., Zhang Y., Sun P., Liang L. Development and Clinical Validation of a Novel 4-Genes Prognostic Signature Predicting Survival in Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2020; 10: 595. doi: 10.3389/fonc.2020.00595.

48. Wang G.H., Yao L., Xu H.W., Tang W.T., Fu J.H., Hu X.F., Cui L., Xu X.M. Identification of MXRA5 as a novel biomarker in colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2013; 5(2): 544–8. doi: 10.3892/ol.2012.1038.

49. Liu J., Liu J., Wei M., He Y., Liao B., Liao G., Li H., Huang J. Genetic variants in the microRNA machinery gene GEMIN4 are associated with risk of prostate cancer: a case-control study of the Chinese Han population. *DNA Cell Biol.* 2012; 31(7): 1296–302. doi: 10.1089/dna.2011.1600.

50. Song X., Zhong H., Wu Q., Wang M., Zhou J., Zhou Y., Lu X., Ying B. Association between SNPs in microRNA machinery genes and

gastric cancer susceptibility, invasion, and metastasis in Chinese Han population. *Oncotarget.* 2017 Sep; 8(49): 86435–46. doi: 10.18632/oncotarget.21199.

51. Fang X., Yin Z., Li X., Xia L., Zhou B. Polymorphisms in GEMIN4 and AGO1 Genes Are Associated with the Risk of Lung Cancer: A Case-Control Study in Chinese Female Non-Smokers. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(10): 939. doi: 10.3390/ijerph13100939.

Поступила/Received 09.08.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 11.11.2022

Принята к публикации/Accepted 28.11.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Щеголева Анастасия Алексеевна**, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: shegolmay@gmail.com. SPIN-код: 5523-8156. Researcher ID (WOS): AAG-8916-2020. Author ID (Scopus): 57207985399. ORCID: 0000-0002-2633-9884.

**Третьякова Мария Сергеевна**, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия), SPIN-код: 5207-8330. Researcher ID (WOS): AAL-6195-2021. Author ID (Scopus): 56967923800. ORCID: 0000-0001-7385-6609.

**Воробьев Ростислав Сергеевич**, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): AAA-4397-2022. Author ID (Scopus): 57204941220. ORCID: 0000-0002-5705-8479.

**Ананина Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3697-1111. Researcher ID (WOS): D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

**Бокова Устинья Анатольевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3546-0527. Researcher ID (WOS): AAX-9705-2021. Author ID (Scopus): 57226147765. ORCID: 0000-0003-2179-5685.

**Денисов Евгений Владимирович**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия), SPIN-код: 9498-5797. Researcher ID (WOS): Q-3820-2016. Author ID (Scopus): 26653961800. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Щеголева Анастасия Алексеевна**: проведение инструментальных исследований, анализ и систематизация экспериментальных данных, подбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи, написание итогового варианта статьи.

**Третьякова Мария Сергеевна**: подбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи.

**Воробьев Ростислав Сергеевич**: анализ и систематизация экспериментальных данных.

**Ананина Ольга Александровна**: сбор материала и клинико-патологических характеристик пациентов.

**Бокова Устинья Анатольевна**: подбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи.

**Денисов Евгений Владимирович**: критический пересмотр рукописи, редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-515-16002) и при использовании оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ABOUT THE AUTHORS

**Anastasia A. Schegoleva**, Junior Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: shegolmay@gmail.com. Researcher ID (WOS): AAG-8916-2020. Author ID (Scopus): 57207985399. ORCID: 0000-0002-2633-9884.

**Maria S. Tretyakova**, Junior Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAL-6195-2021. Author ID (Scopus): 56967923800. ORCID: 0000-0001-7385-6609.

**Rostislav S. Vorobyov**, Junior Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAA-4397-2022. Author ID (Scopus): 57204941220. ORCID: 0000-0002-5705-8479.

**Olga A. Ananina**, MD, PhD, Senior Researcher of the Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

**Ustinia A. Bokova**, PhD, Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAX-9705-2021. Author ID (Scopus): 57226147765. ORCID: 0000-0003-2179-5685.

**Evgeny V. Denisov**, PhD, Head of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): Q-3820-2016. Author ID (Scopus): 26653961800. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Anastasia A. Schegoleva**: instrumental research, data collection and analysis, drafting of the manuscript, writing the final version of the manuscript.

**Maria S. Tretyakova**: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

**Rostislav S. Vorobyov**: analysis and systematization of experimental data.

**Olga A. Ananina**: clinicopathological data collection and analysis.

**Ustinia A. Bokova**: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

**Evgeny V. Denisov**: critical revision of manuscript for important intellectual content, editing of the final version of the article with the introduction of valuable intellectual content.

#### **Funding**

*The study was supported by RFBR (project #18-515-16002) and was carried out on The Core Facility “Medical Genomics” (Tomsk NRMC).*

#### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*