

Прогностическая значимость атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных раком эндометрия

Е.В. Кайгородова^{1,2}, И.С. Заваруев², А.Л. Чернышова¹, М.Ю. Грищенко^{2,3}

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

³ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 115

Контакты: Евгения Викторовна Кайгородова zlobinae@mail.ru

Введение. Рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующие позиции в структуре онкогинекологической патологии. По данным современной литературы, в процессах рецидивирования и метастазирования участвуют циркулирующие опухолевые клетки, которые представляют собой гетерогенную популяцию. Более того, опухолевые клетки могут образовывать гибридные формы с клетками крови, усиливая свою злокачественность.

Цель исследования – провести сравнительную характеристику особенностей встречаемости атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных РЭ до и после операции и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы. В проспективное исследование NCT04817501 были включены 55 пациенток с впервые диагностированным РЭ T1a–2NOM0 стадии, средний возраст – $57,8 \pm 1,7$ года, которые поступили на лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ и/или Томский областной онкологический диспансер. При этом у 11 из 55 пациенток спустя 4–5 лет наблюдения после лечения были обнаружены метастазы и рецидивы рака. Материалом для исследования являлась стабилизированная ЭДТА венозная кровь, взятая у пациенток перед оперативным лечением опухоли и на 3-и сутки после лечения. Наличие атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в сыворотке крови определяли методом многоцветной проточной цитометрии с помощью меченных различными флуорохромами моноклональных антител к молекулам CD45 и EpCAM.

Результаты. При сравнении частот встречаемости атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ у больных РЭ до операции и на 3-и сутки после операции различий не обнаружено. При сравнении частоты встречаемости атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ у больных РЭ с выявленными гематогенными метастазами и рецидивами и у больных РЭ без гематогенных метастазов и рецидивов было выявлено, что до операции в крови у больных РЭ, имеющих гематогенные метастазы и рецидивы после лечения, чаще встречаются клетки EpCAM+CD45+ ($p = 0,03$). Установлено, что концентрация клеток EpCAM+CD45+ у пациенток с установленными рецидивами и метастазами составляет 125 (120; 387) клеток/мл, что выше ($p = 0,022$), чем у пациенток без указанных осложнений – 30 (0; 220) клеток/мл. При проведении ROC-анализа было установлено, что наилучшей точкой отсечения для модели является значение 80 клеток/мл. Чувствительность модели – 81,8 %, специфичность – 67,7 %. Показатель площади под ROC-кривой составил 0,733.

Выводы. Количество атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ до начала лечения связано с риском развития рецидивов и гематогенных метастазов у больных РЭ.

Ключевые слова: рак эндометрия, атипичные/гибридные формы опухолевых клеток, клетки EpCAM+CD45+, прогноз лечения рака эндометрия

Для цитирования: Кайгородова Е.В., Заваруев И.С., Чернышова А.Л., Грищенко М.Ю. Прогностическая значимость атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных раком эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):104–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-104-108

Prognostic significance of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in the blood of patients with endometrial cancer

E. V. Kaigorodova^{1,2}, I. S. Zavaruev², A. L. Chernyshova¹, M. Yu. Grishchenko^{2,3}

¹Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634050, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

³Tomsk Regional Oncological Dispensary; 115 Prospekt Lenina, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Evgeniya Viktorovna Kaigorodova zlobinae@mail.ru

Background. Endometrial cancer occupies a leading position in the structure of oncogynecological pathology. According to modern literature, circulating tumor cells, which represent a heterogeneous population, participate in the processes of recurrence and metastasis. Moreover, tumor cells can form hybrid forms with blood cells, increasing their malignancy.

Aim. To conduct a comparative characterization of the features of the occurrence of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in the blood of patients with endometrial cancer before and after surgery, and to assess their prognostic significance.

Material and methods. The prospective study NCT04817501 included 55 patients with newly diagnosed T1a–2N0M0 stage endometrial cancer, average age 57.8 ± 1.7 years, who were admitted for treatment at the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences and/or Tomsk Regional Oncological Dispensary. At the same time, metastases and cancer recurrences were found in 11 patients out of 55 patients after 4–5 years of follow-up after treatment. The material for the study was stabilized EDTA venous blood taken from patients before surgical treatment of the tumor and on the third day after treatment. The presence of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in blood serum was determined by multicolored flow cytometry using monoclonal antibodies to CD45 and EpCAM molecules labeled with various fluorochromes.

Results. When comparing the frequency of occurrence of atypical/hybrid EpCAM+CD45+ cells in patients with endometrial cancer before surgery and on the third day after surgery, no differences were found. Comparing the frequency of occurrence of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in patients with endometrial cancer with hematogenous metastases and relapses and in patients with endometrial cancer without hematogenous metastases and relapses, it was found that in the blood of patients with endometrial cancer before surgery, with developed hematogenous metastases and relapses after treatment, EpCAM+CD45+ cells are more common ($p = 0.03$). It was found that the concentration of EpCAM+CD45+ cells in patients with established relapses and metastases of 125 (120;387) cells/ml is higher ($p = 0.022$) than in patients without these complications of 30 (0;220) cells/ml. During the ROC analysis, it was found that the best cut-off point for the model is the value of 80 cells/ml. The sensitivity of the model is 81.8 %, the specificity is 67.7 %. The indicator of the area under the ROC curve was 0.733.

Conclusion. The number of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells before treatment is associated with the risk of relapses and hematogenous metastases in patients with endometrial cancer.

Keywords: endometrial cancer, atypical/hybrid forms of tumor cells, EpCAM+CD45+ cells, prognosis of endometrial cancer treatment

For citation: Kaigorodova E.V., Zavaruev I.S., Chernyshova A.L., Grishchenko M.Yu. Prognostic significance of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in the blood of patients with endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(2):104–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-104-108

Введение

В 2020 г. в России от злокачественных новообразований тела матки умерло 6668 женщин [1]. Что касается мировых показателей, то, по данным Global Cancer Statistics, во всем мире на 2020 г. число зарегистрированных смертей от этого заболевания составило 97 000 [2]. Общеизвестно, что одной из причин неудач в лечении рака эндометрия (РЭ) является рецидив этого заболевания. По данным современной литературы, в процессах рецидивирования и метастазирования участвуют циркулирующие опухолевые клетки, которые представляют собой гетерогенную популяцию [3, 4]. Более того, опухолевые клетки могут образовывать гибридные формы с клетками крови, усиливая свою злокачественность [5, 6].

В исследованиях последних лет предполагается, что клетки, обладающие EpCAM-маркером, характерным

для эпителиальных опухолей, обладают устойчивостью к химиотерапии и повышенной злокачественностью. В частности, считается, что фенотип EpCAM+CD45+ позволяет клеткам скрываться от НК-клеток, тем самым уходя от иммунной защиты организма [6, 7]. При этом стоит заметить, что их концентрация довольно высока даже на самых ранних этапах заболевания [8–10]. Описано обнаружение данных клеток задолго до появления метастазов, что потенциально делает их предвестником скорого распространения опухоли [10, 11]. Исследования R. Sulaiman и соавт. (2022) показали, что независимо от гистологических и патологических параметров опухоли 98 % больных РЭ положительны по наличию циркулирующих раково-ассоциированных макрофагоподобных клеток (CAML), имеющих фенотип CD45+CK8,18,19+EpCAM+CD31+ [12]. Эти факты обуславливают актуальность исследований атипичных/

гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных РЭ.

Цель исследования — провести сравнительную характеристику особенностей встречаемости атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных РЭ до и после операции и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы

В проспективном исследовании NCT04817501 приняли участие 55 пациенток с впервые диагностированным РЭ T1a–2N0M0 стадии, средний возраст — $57,8 \pm 1,7$ года, которые поступили на лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ и/или Томский областной онкологический диспансер. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 4 от 02.04.2018).

Материалом для исследования являлась стабилизированная ЭДТА венозная кровь в объеме 5 мл, взятая у пациенток дважды: перед оперативным лечением опухоли и на 3-и сутки после лечения. Наличие атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ определяли методом многоцветной проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре NovoCyte (Agilent Technologies, США) с помощью меченных различными флуорохромами моноклональных антител к CD45 (CD45-APC-Cy7, Biolegend, США) и EpCAM (EpCAM-BV605, Biolegend, США), а также витального красителя NucBlue Live Cell Stain Ready Probes reagent (Invitrogen, США).

Результаты исследования обрабатывали с использованием программ для статистического анализа Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics версии 26. При анализе бинарных данных для установления значимости различий использовали непараметрические критерии: тест Мак-Нимара для сравнения состояния пациенток до операции и после, критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки количественного показателя и его прогностической ценности применяли критерий Манна–Уитни и ROC-анализ.

Результаты

При сравнении частот встречаемости атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ у больных РЭ до операции и на 3-и сутки после операции с помощью критерия Мак-Немара различий обнаружено не было (рис. 1).

У 11 из 55 больных РЭ спустя 4–5 лет наблюдения после лечения были выявлены метастазы и рецидивы рака. При сравнении частоты встречаемости атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ у больных РЭ с выявленными гематогенными метастазами и рецидивами и без таковых было обнаружено, что в крови у больных РЭ до операции, имеющих гематогенные метастазы и рецидивы после лечения,

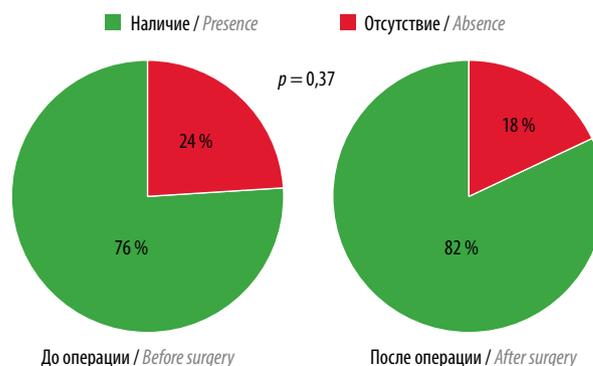


Рис. 1. Диаграмма частот встречаемости клеток EpCAM+CD45+
Fig. 1. Frequency diagram of EpCAM+CD45+ cells

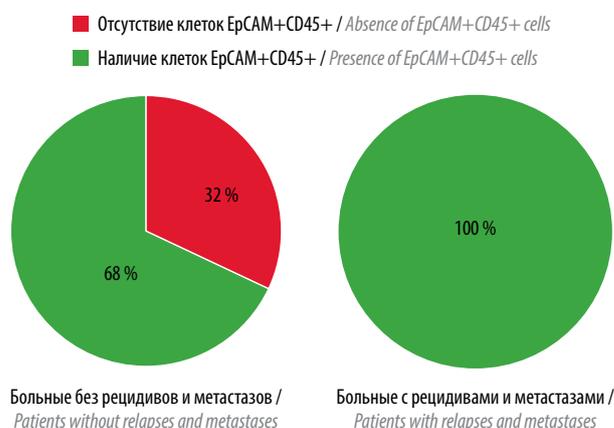


Рис. 2. Диаграмма распределения частот встречаемости клеток EpCAM+CD45+ в крови до операции в группах больных без рецидивов и метастазов и с выявленными рецидивами и метастазами

Fig. 2. Frequency distribution diagram of EpCAM+CD45+ cells in blood before surgery among patients without relapses and metastases and with detected relapses and metastases

чаще встречаются клетки EpCAM+CD45+ ($p = 0,03$) (рис. 2).

Для оценки прогностической значимости количества атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови первоначально было установлено, что концентрация клеток EpCAM+CD45+ у пациенток с развившимися рецидивами и метастазами составляет 125 (120; 387) клеток/мл, что выше ($p = 0,022$), чем у пациенток без указанных осложнений — 30 (0; 220) клеток/мл. При проведении ROC-анализа было установлено, что наилучшей точкой отсечения для модели является значение 80 клеток/мл. При таком значении чувствительность модели достигает 81,8 %, а специфичность — 67,7 %. Показатель площади под ROC-кривой составил 0,733, что говорит о хорошем качестве модели (рис. 3).

Обсуждение

Ряд исследований показывают, что атипичные/гибридные формы клеток EpCAM+CD45+ играют

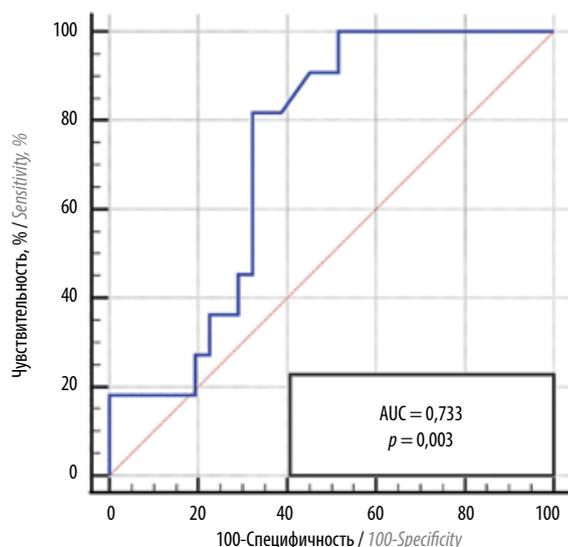


Рис. 3. ROC-кривая прогнозирования развития метастазов и рецидивов рака эндометрия по концентрации клеток EpCAM+CD45+

Fig. 3. ROC-curve for predicting the development of metastases and complications of endometrial cancer by the concentration of EpCAM+CD45+ cells

ключевую роль в прогрессировании рака, метастазировании и развитии лекарственной устойчивости [10, 13]. Согласно данным литературы, клетки EpCAM+CD45+ обладают большей выживаемостью в кровотоке из-за способности уходить от атак NK-клеток [14].

Показано, что при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы и меланоме слияние циркули-

рующих макрофагов и опухолевых клеток характеризуется фенотипом M2-макрофагов [15–17]. Кроме того, показано, что в солидных опухолях САМL присутствуют в крови на каждой стадии заболевания [18–21]. В исследованиях R. Sulaiman и соавт. (2022) было выявлено, что при РЭ наличие САМL не коррелировало ни со стадией, ни со степенью заболевания [12, 22, 23].

Проведенное нами проспективное исследование согласуется с данными литературы. Показано, что атипичные/гибридные формы клеток EpCAM+CD45+ связаны с риском возникновения рецидивов и гематогенных метастазов РЭ. При этом стоит заметить, что мы получили модель, которую можно оценить как хорошую. Это показывает целесообразность дальнейших исследований этих клеток с расширением молекулярных маркеров на атипичных опухолевых клетках.

Выводы

Наши данные подтверждают наличие атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в периферической крови у пациенток с опухолями эндометрия. Полученные результаты показывают их хорошую прогностическую значимость в оценке риска развития рецидивов и метастазов РЭ. Целесообразны исследования их количества в крови как дополнительного маркера в жидкостной биопсии, что будет иметь значение для лучшей прогностической стратификации онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.)
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Alonso-Alconada L., Muinelo-Romay L., Madisoo K. et al. Molecular profiling of circulating tumor cells links plasticity to the metastatic process in endometrial cancer. *Mol Cancer* 2014;13:223. DOI: 10.1186/1476-4598-13-223
4. Кайгородова Е.В. Циркулирующие опухолевые клетки: клиническое значение при раке молочной железы (обзор литературы). *Вестник РАМН* 2017;72(6):450–7. DOI: 10.15690/vramn833
Kaigorodova E.V. Circulating tumor cells: clinical significance in breast cancer (literature review). *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2017;72(6):450–7. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn833
5. Kaigorodova E.V., Kozik A.V., Zavaruev I.S., Grishchenko M.Y. Hybrid/atypical forms of circulating tumor cells: current state of the art. *Biochemistry (Mosc)* 2022;87(4):380–90. DOI: 10.1134/S0006297922040071
6. Ding J., Jin W., Chen C. et al. Tumor associated macrophage × cancer cell hybrids may acquire cancer stem cell properties in breast cancer. *PLoS One* 2012;7(7):e41942. DOI: 10.1371/journal.pone.0041942
7. Gubbels J.A., Felder M., Horibata S. et al. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. *Mol Cancer* 2010;9:11. DOI: 10.1186/1476-4598-9-11
8. Baligar P., Mukherjee S., Kochat V. et al. Molecular and cellular functions distinguish superior therapeutic efficiency of bone marrow CD45 cells over mesenchymal stem cells in liver cirrhosis. *Stem Cells* 2016;34(1):135–47. DOI: 10.1002/stem.2210
9. Adams D., Adams D.K., Lin S.H. et al. Cancer-associated macrophage-like cells as prognostic indicators of overall survival in a variety of solid malignancies. *J Clin Oncol* 2017;35(15):11503. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11503
10. Manjunath Y., Porciani D., Mitchem J.B. et al. Tumor-cell-macrophage fusion cells as liquid biomarkers and tumor enhancers in cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(5):1872. DOI: 10.3390/ijms21051872
11. Кайгородова Е.В., Заваруев И.С., Грищенко М.Ю., Чернышова А.Л. Особенности встречаемости атипичных (гибридных) форм клеток EpCAM+CD45+ у больных раком эндометрия. Материалы VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. *Успехи молекулярной онкологии* 2021;8(4):5–163.

- DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-5-163
Kaigorodova E.V., Zavaruev I.S., Grishchenko M.Yu., Chernyshova A.L. Features of occurrence of atypical (hybrid) forms of EpCAM+CD45+ cells in patients with endometrial cancer. Materials of the VI All-Russian Conference on Molecular Oncology. Uspekhi molekularnoy onkologii = Advances in molecular oncology 2021;8(4):5–163. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-5-163
12. Sulaiman R., De P., Aske J.C. et al. Identification and morphological characterization of features of circulating cancer associated macrophage-like cells (CAMLs) in endometrial cancers. *Cancers* 2022;14:4577. DOI: 10.3390/cancers14194577
 13. Pawelek J.M., Chakraborty A.K. The cancer cell–leukocyte fusion theory of metastasis. *Adv Cancer Res* 2008;101:397–444. DOI: 10.1016/S0065-230X(08)00410-7
 14. Akhter M.Z., Sharawat S.K., Kumar V. et al. Aggressive serous epithelial ovarian cancer is potentially propagated by EpCAM+CD45+ phenotype. *Oncogene* 2018;37:2089–103. DOI: 10.1038/s41388-017-0106-y
 15. Clawson G.A., Matters G.L., Xin P. et al. “Stealth dissemination” of macrophage-tumor cell fusions cultured from blood of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One* 2017;12(9):e0184451. DOI: 10.1371/journal.pone.0184451
 16. Clawson G.A., Matters G.L., Xin P. et al. Macrophage-tumor cell fusions from peripheral blood of melanoma patients. *PLoS One* 2015;10(8):e0134320. DOI: 10.1371/journal.pone.0134320
 17. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D. et al. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancer. *Mol Biol* 2014;48(3):384–9.
 18. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia-Pacific J Clin Oncol* 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780
 19. Adams D.L., Martin S.S., Alpaugh R.K. et al. Circulating giant macrophages as a potential biomarker of solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(9):3514–9. DOI: 10.1073/pnas.1320198111
 20. Mu Z., Benali-Furet N., Uzan G. et al. Detection and characterization of circulating tumor associated cells in metastatic breast cancer. *Int J Mol Sci* 2016;17(10):1665. DOI: 10.3390/ijms17101665
 21. Manjunath Y., Suvilesh K.N., Mitchem J.B. et al. Circulating tumor-macrophage fusion cells and circulating tumor cells complement non-small-cell lung cancer screening in patients with suspicious lung-RADS 4 nodules. *JCO Precis Oncol* 2022;6:e2100378. DOI: 10.1200/PO.21.00378
 22. Спирина Л.В., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В. и др. Регуляция инсулиноподобного роста протеасомной системы NF-κB при раке эндометрия. *Молекулярная биология* 2012;(46):407–13. DOI: 10.1134/S0026893312020173
Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V. et al. Regulation of insulin-like growth of the NF-κB proteasome system in endometrial cancer. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2012;(46):407–13. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0026893312020173
 23. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? *Сибирский онкологический журнал* 2010;(5):71–7.
Bochkareva N.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L. Do patients with hyperplastic processes and endometrial cancer need rehabilitation against the background of metabolic syndrome? *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2010;(5):71–7. (In Russ.)

Благодарности. Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского научно-исследовательского института онкологии за возможность использования научного оборудования.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the Center for Collective Use “Medical Genomics” of the Tomsk Research Institute of Oncology for the opportunity to use scientific equipment.

Вклад авторов

Е.В. Кайгородова: проведение исследований, анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, критическая доработка с внесением ценного интеллектуального содержания;

И.С. Заваруев: проведение исследований, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

А.Л. Чернышова: участие в клинических исследованиях, выполнение диагностики и лечения онкологических больных, утверждение окончательного варианта статьи;

М.Ю. Грищенко: анализ и интерпретация данных, участие в клинических исследованиях, выполнение диагностики и лечения онкологических больных, поиск литературы по теме исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

E.V. Kaigorodova: conducting research, analyzing and interpreting data, developing the concept and design of the study, writing the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

I.S. Zavaruev: conducting research, analyzing and interpreting data, writing the article;

A.L. Chernyshova: participation in clinical trials, diagnostics and treatment of cancer patients, approval of the final version of the article;

M.Yu. Grishchenko: analysis and interpretation of data, participation in clinical trials, diagnostics and treatment of cancer patients, search for literature on the topic of the study, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Кайгородова / E.V. Kaigorodova: <https://orcid.org/0000-0003-4378-6915>

И.С. Заваруев / I.S. Zavaruev: <https://orcid.org/0000-0002-4040-3408>

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>

М.Ю. Грищенко / M.Yu. Grishchenko: <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МД-2017.2020.7.

Funding. The study was supported by a grant from the President of the Russian Federation MD-2017.2020.7.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 4 от 02.04.2018).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 4 dated April 2, 2018).

Статья поступила: 09.01.2023. **Принята к публикации:** 28.03.2023.

Article submitted: 09.01.2023. **Accepted for publication:** 28.03.2023.