

Значение и возможные причины утраты экспрессии гормональных рецепторов при метастатическом раке молочной железы. Фенотипическая эволюция люминального *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы в трижды негативный подтип при метастазировании в легкие и стратегия PARP-ингибирования в ранней линии терапии

А.И. Стукань¹⁻³, З.К. Хачмамук¹, В.В. Антипова¹, А.В. Дзагаштокова¹

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Современные клинические рекомендации указывают на необходимость биопсии метастатического очага при раке молочной железы (РМЖ), однако оптимальная частота повторного молекулярного анализа остается неясной. Различие статуса гормональных рецепторов (ГР) между первичной опухолью и метастатическими очагами имеет прогностическое значение, при этом переход от ГР-положительного РМЖ к трижды негативному фенотипу ассоциируется с худшим клиническим прогнозом. Приобретение экспрессии ГР при первичном трижды негативном РМЖ более благоприятно ввиду широкого спектра опций терапии ГР-положительного РМЖ. За последние несколько лет PARP-ингибиторы стали важной терапевтической опцией терапии различных типов опухолей, включая РМЖ, в том числе и при люминальных подтипах опухоли. Однако некоторые вопросы все еще остаются нерешенными, самые главные из которых – какова оптимальная последовательность применения CDK4/6-ингибиторов в составе комбинированной гормональной терапии и PARP-ингибиторов при люминальных типах *BRCA*-ассоциированного РМЖ и насколько эффективна стратегия PARP-ингибирования после применения комбинированной гормонотерапии совместно с CDK4/6-ингибиторами. Очевидно, что ответы на эти вопросы могут частично быть получены при выполнении биопсии наиболее клинически значимого метастатического очага с подбором терапии согласно фенотипическому суррогатному подтипу. В статье представлен клинический случай фенотипической эволюции ГР-положительного *BRCA1*-ассоциированного РМЖ в трижды негативный фенотип при метастазировании в легкие, но с люминальным фенотипом метастаза опухоли в мягких тканях. Биопсия наиболее клинически значимого очага в легких в данном случае с учетом наличия *BRCA1*-мутации поменяла стратегию ранней линии терапии эстроген-рецептор-положительного заболевания, когда в отсутствие биопсии легких мог быть применен режим комбинированной гормонотерапии с CDK4/6-ингибитором. При этом стратегия применения PARP-ингибитора талазопаприба, который показал эффективность вне зависимости от суррогатного подтипа, безусловно, должна быть применена в ранней линии терапии *BRCA*-ассоциированного заболевания с утратой экспрессии рецепторов к эстрогену. Несмотря на люминальный фенотип метастаза в мягких тканях спины и неизвестный статус костных метастазов, препарат демонстрирует эффективность в отношении и этих очагов. Необходимо отметить, что установлены частичный ответ по критериям RECIST 1.1, улучшение общесоматического статуса пациентки, качества жизни и исчезновение болевого синдрома через 10 нед терапии. Продолжительность ответа при этом составила беспрецедентные 10 мес.

Ключевые слова: эстрогеновый рецептор альфа, рецепторы к прогестерону, утрата экспрессии эстрогеновых рецепторов, люминальный фенотип, *BRCA1*-ассоциированный рак молочной железы, PARP-ингибитор, талазопаприб

Для цитирования: Стукань А.И., Хачмамук З.К., Антипова В.В., Дзагаштокова А.В. Значение и возможные причины утраты экспрессии гормональных рецепторов при метастатическом раке молочной железы. Фенотипическая эволюция люминального *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы в трижды негативный подтип при метастазировании в легкие и стратегия PARP-ингибирования в ранней линии терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):78–88. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-78-88

Significance and possible causes of hormone receptor expression loss in metastatic breast cancer. Phenotypic evolution of luminal *BRCA1*-associated breast cancer to triple negative subtype in lung metastasis and PARP inhibition strategy in early-line therapy

A.I. Stukan^{1–3}, Z.K. Khachmamuk¹, V.V. Antipova¹, A.V. Dzagashtokova¹

¹Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

²Kuban State Medical University; 4 Mitrofan Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Current clinical recommendations indicate the need for a biopsy of a metastatic focus in metastatic breast cancer (BC), but the optimal frequency of additional molecular analysis remains unclear. The discordance of hormonal receptors (HR) between the primary tumor and metastatic foci has prognostic significance, while the transition from HR-positive BC to a triple negative phenotype is associated with a worse clinical prognosis. Acquisition of HR expression in primary triple negative BC is more favorable due to the wide range of options for HR-positive BC treatment. Over the past few years, PARP inhibitors have become an important therapeutic option for the treatment of various tumor types, including BC and luminal surrogate subtypes. However, some questions still remain unresolved, the most important of which are: what is the optimal sequence of the use of CDK4/6 inhibitors as part of combined hormone therapy and PARP inhibitors in luminal types of *BRCA*-associated BC and how effective is the strategy of PARP inhibition after the use of combined hormone therapy with CDK4/6 inhibitors? It is obvious that the answers to the questions can be partially obtained by performing a biopsy of the most clinically significant metastatic focus and selecting therapy according to the phenotypic surrogate subtype. A clinical case of the phenotypic evolution of HR-positive *BRCA1*-associated BC into a triple negative phenotype during metastasis to the lungs and the luminal phenotype of tumor metastasis in soft tissues is presented. Biopsy of the most clinically significant metastatic lesion in the lungs in this case changed the strategy of early-line therapy for estrogen-receptor-positive disease, when in the absence of a biopsy, a combined hormone therapy regimen with CDK4/6 inhibitors could be applied. At the same time, the strategy of using PARP inhibitor talazoparib, which has shown efficacy in all surrogate subtypes, should certainly be prescribed in the early line of therapy for *BRCA*-associated disease with loss of estrogen receptor expression. Despite the luminal phenotype of metastasis in the soft tissues of the back and the unknown status of bone metastases, the drug demonstrates efficacy in these cases as well. It should be noted that partial response according to RECIST 1.1 months with an improvement in the quality of life and the disappearance of pain syndrome was evaluated after 10 weeks of treatment. The response duration was an unprecedented 10 months.

Keywords: estrogen receptor alpha, progesterone receptors, loss of estrogen receptor expression, luminal phenotype, *BRCA1*-associated breast cancer, PARP inhibitor, talazoparib

For citation: Stukan A.I., Khachmamuk Z.K., Antipova V.V., Dzagashtokova A.V. Significance and possible causes of hormone receptor expression loss in metastatic breast cancer. Phenotypic evolution of luminal *BRCA1*-associated breast cancer to triple negative subtype in lung metastasis and PARP inhibition strategy in early-line therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):78–88. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-78-88

Современная стратегия терапии метастатического рака молочной железы (РМЖ) базируется на необходимости биопсии метастатического очага с целью персонализации терапии ввиду возможности наличия опухоли второй локализации, а также изменения рецепторного статуса при прогрессировании опухолевого процесса. Предполагается, что метастаз РМЖ с отрицательным к эстрогеновым рецепторам (ЭР) феноти-

пом возникает путем биологических модификаций клеток ЭР-положительного РМЖ. Поэтому изучение механизмов, ответственных за изменение статуса рецепторов стероидных гормонов, может играть существенную роль в разработке эффективных терапевтических стратегий терапии ЭР-отрицательного РМЖ. Однако конверсия суррогатного фенотипа может возникать на разных этапах прогрессирования РМЖ,

что говорит о разных молекулярных механизмах [1, 2]. В частности, остается непонятным, является ли изменение рецепторного статуса опухоли процессом ее естественной эволюции или же происходит в результате клональной селекции при эстрогенной депривации. Рассматривается роль микроокружения опухоли в этом процессе, а также роль адаптивного иммунного ответа на лекарственную терапию [3, 4]. В ретроспективном исследовании С. Simmons и соавт. у 20 % пациентов с метастатическим РМЖ тактика лечения подверглась пересмотру именно по результатам биопсии 1 метастатического очага с оценкой экспрессии рецепторного статуса [5]. Современные клинические рекомендации свидетельствуют о необходимости биопсии опухоли при каждом прогрессировании, но оптимальная частота повторного молекулярного анализа остается неясной [6]. Различие статуса гормональных рецепторов (ГР) между первичной опухолью и метастатическими очагами имеет прогностическое значение, при этом переход от ГР-положительного РМЖ к трижды негативному (ТН) фенотипу ассоциируется с худшим клиническим прогнозом. Приобретение экспрессии ГР при первичном ТН РМЖ более благоприятно ввиду широкого спектра опций терапии ГР-положительного РМЖ. В метаанализе изменения экспрессии рецепторов ЭР α проанализировано 33 исследования, в которые в целом включено 4200 пациентов. Частота изменения статуса ЭР α в образцах первичной и рецидивной опухоли составила 20 %. Утрата экспрессии рецепторов выявлена у 24 % пациентов, а появление экспрессии — у 14 %. Изменение статуса рецепторов к прогестерону (РП) оценивалось в 24 исследованиях с включением 2739 пациентов. Частота изменения экспрессии составила 33 % случаев с утратой экспрессии в 46 % и появлением экспрессии в 15 % случаев ($p < 0,0001$). Частота дискордантности экспрессии ЭР α не различалась при локорегионарном рецидиве и отдаленных метастазах, однако частота различий в экспрессии РП была выше в отдаленных метастазах в сравнении с локорегионарным прогрессированием (41 % против 26 % соответственно). По данным приведенного метаанализа, не выявлено влияния различий в рецепторном статусе на показатели выживаемости [7]. Тем не менее в исследовании М. V. Dieci и соавт. утрата экспрессии ГР коррелировала с низкими показателями выживаемости [8].

Открытым остается вопрос, происходит ли чаще изменение рецепторного статуса рецидива опухоли РМЖ именно в условиях послеоперационной системной терапии. В ретроспективном исследовании Т. Kuuskasjärvi и соавт. с включением 50 пациентов без адъювантного лечения частота различий в рецепторном статусе между первичными образцами РМЖ и рецидивной опухолью РМЖ составила 36 %, что было связано с утратой экспрессии ЭР α и/или РП [9]. Потеря

экспрессии ЭР α при рецидивирующем РМЖ связана с отсутствием эффекта от гормонотерапии, при этом только 12,5 % пациентов с ЭР-отрицательными опухолями ответили на терапию тамоксифеном по сравнению с 74 % больных с ЭР-положительными метастазами РМЖ. В ретроспективном исследовании Е. Е. Lower и соавт. сравнивалась экспрессия ГР первичного и метастатического РМЖ у 200 пациентов, 167 из которых получали адъювантное лечение: 102 — только химиотерапию, остальные 65 — тамоксифен в монорежиме или в сочетании с другими методами терапии [10]. Авторы выявили дискордантность экспрессии рецепторов ЭР α в 30 % случаев, при этом утрата экспрессии рецепторов обнаружена у 19,5 % пациентов. Больные, получившие тамоксифен, демонстрировали потерю экспрессии ЭР α в 34 % случаев, а в случае отсутствия тамоксифена в адъювантном режиме потеря экспрессии ЭР α выявлена у 38 % пациентов [11].

Однако методы выявления гетерогенности рецепторного статуса при различных метастатических очагах, безусловно, должны быть оптимизированы. Вероятно, выявление циркулирующих опухолевых клеток внесет свой вклад в анализ гетерогенности опухолей [12]. Тем не менее не установлена взаимосвязь между экспрессией ЭР α на циркулирующих опухолевых клетках и наличием специфических метастатических очагов. Также неясно, в равной ли степени циркулирующие опухолевые клетки представляют биологически гетерогенные метастатические очаги и наиболее биологически агрессивные опухолевые клоны.

Другой подход может заключаться в разработке и совершенствовании методов визуализации экспрессии ЭР α *in vivo* в метастазах. Среди этих методов выполнение совмещенной с компьютерной томографией (КТ) позитронно-эмиссионной томографии с 16α - ^{18}F -фтор- 17β -эстрадиолом (fluoroestradiol, FES) поможет точно определить локализацию опухолевых очагов, экспрессирующих ЭР α , а также прогнозировать чувствительность к эндокринотерапии [13]. В исследовании Н. Linden и соавт. сообщалось об отсутствии поглощения FES по крайней мере в 1 метастатическом очаге у 10 % пациентов с первичным ЭР-положительным РМЖ, что отражает наличие различных опухолевых клонов [14]. И наоборот, снижение avidности FES во время эндокринотерапии может быть связано с конкурентной связью рецепторов и/или потерей их экспрессии.

Молекулярные механизмы потери экспрессии ГР при РМЖ. В исследованиях показана роль нарушений в гене ЭР α (*ESR1*), вызывающих резистентность к гормонотерапии. К этим событиям можно отнести генные мутации, приводящие к активности или экспрессии ЭР α [15] (рис. 1). Однако при потере гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) *ESR1*, происходящей

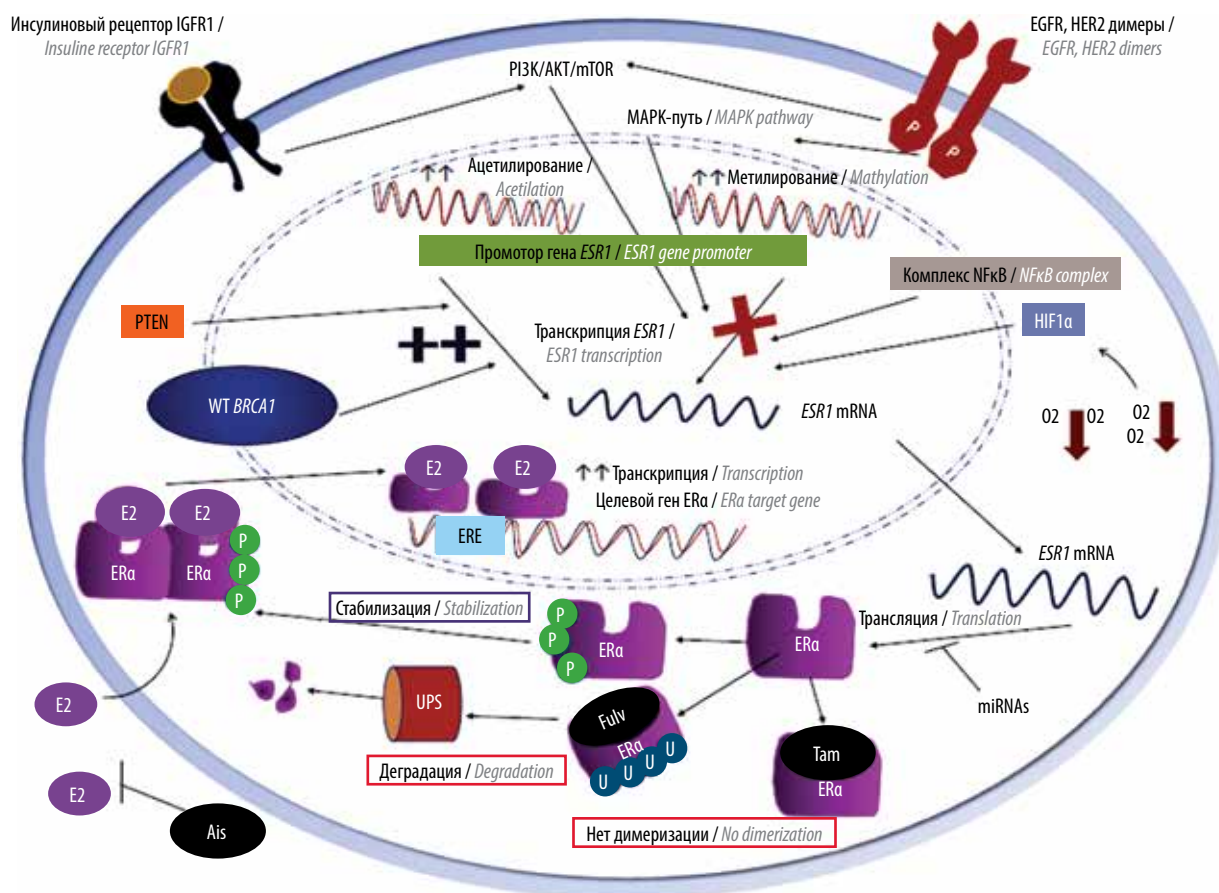


Рис. 1. Механизмы, регулирующие модификацию эстрогеновых рецепторов альфа при гормон-рецептор-положительном *BRCA1*-ассоциированном раке молочной железы. *E2* – эстрадиол; *ERα* – эстрогеновый рецептор альфа; *ERE* – элементы реагирования на эстроген; *AIs* – ингибиторы ароматазы; *Fulv* – фулвестрант; *miRNAs* – микроРНК; *mRNA* – матричная РНК; *P* – фосфатная группа; *PTEN* – гомолог фосфатазы и тензина; *Tam* – тамоксифен; *U* – убиквитин; *UPS* – протеасомная система убиквитина; *WT* – «дикий тип»

Fig. 1. Mechanisms regulating the modification of estrogen receptors alpha in hormone-receptor-positive *BRCA1*-associated breast cancer. *E2* – estradiol; *ERα* – estrogen receptor alpha; *ERE* – estrogen response elements; *AIs* – aromatase inhibitors; *Fulv* – fulvestrant; *miRNAs* – micro RNAs; *mRNA* – matrix RNA; *P* – a phosphate group; *PTEN* – homologue of phosphatase and tensin; *Tam* – tamoxifen; *U* – ubiquitin; *UPS* – ubiquitin proteasome system; *WT* – wild type

в 18 % случаев РМЖ, а также в случаях возникновения делеции, вставки, перестройки или полиморфизма гена *ESR1* обычно не происходит потери экспрессии *ЭРα*.

Так, лишь в нескольких исследованиях подтверждается развитие резистентности РМЖ к эндокринотерапии в результате снижения функции *ЭРα* ввиду гомозиготной делеции гена *ESR1* или ЛОН с инактивирующими мутациями в оставшемся аллеле [16–18]. Ген, кодирующий рецепторы прогестерона (*PGR*), расположен на хромосоме 11q22–23 и существует в 2 изоформах: А и В, которые выполняют разные биологические функции. РП-А являются репрессорами транскрипции *ЭРα* и РП-В, которые выступают активаторами транскрипции. Экспрессия РП индуцирована *ЭРα*, а РП связываются с *ЭРα* и модулируют их сигнальный механизм [19] (рис. 2). Как и в случае гена *ESR1*, *PGR* также редко мутирует при первичном РМЖ, а связь между мутациями *PGR* и потерей экспрессии белка РП остается

неопределенной. С другой стороны, ЛОН гена *PGR* встречается примерно в 18–40 % случаев *ЭР*-положительного РМЖ и ассоциируется с потерей экспрессии белка РП [20, 21].

Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии стероидных гормонов. Промоторы генов *ESR1* и *PGR* циклически подвергаются метилированию/деметилованию CpG-динуклеотидов, влияя на синтез *ЭРα* и РП, а также передачу сигналов рецепторов в клетках ГР-положительного РМЖ. При метилировании промотора гена *ESR1* некоторые факторы транскрипции, такие как AP2, больше не способны рекрутироваться в *ESR1*-локус ДНК, что приводит к ингибированию транскрипции *ESR1* [22–25]. Было показано, что транскрипционный фактор ZEB1 (Zinc-finger E-box binding homebox 1) снижает активность транскрипции *ESR1* путем образования комплекса ZEB1/ДНК-метилтрансферазы (DNMT) 3В/гистондеацетилазы 1 (HDAC-1) на промоторе *ESR1*, что в конечном итоге

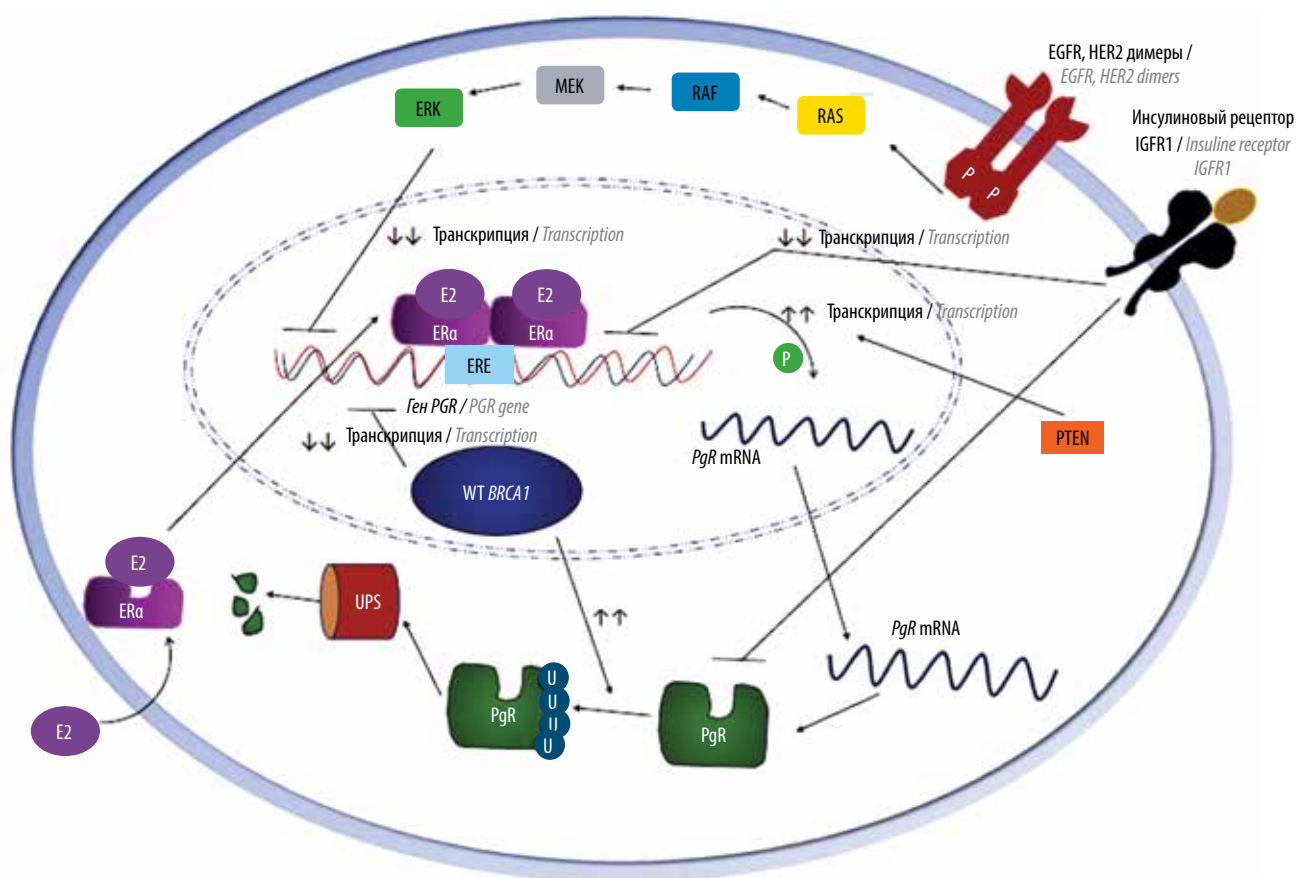


Рис. 2. Механизмы регуляции транскрипции гена *PGR*. Трансляция мРНК гена *PGR* и посттрансляционные изменения рецепторов прогестерона при гормон-рецептор-положительном *BRCA1*-ассоциированном раке молочной железы. *E2* – эстрадиол; *ERα* – эстрогеновый рецептор альфа; *ERE* – элементы реагирования на эстроген; *PTEN* – гомолог фосфатазы и тензина; *U* – убиквитин; *UPS* – протеасомная система убиквитина; *WT* – «дикий тип»; *mRNA* – матричная РНК

Fig. 2. Mechanisms of regulation of transcription of the *PGR* gene. *PGR* mRNA translation and post-translational changes in progesterone receptors in hormone-receptor-positive *BRCA1*-associated breast cancer. *E2* – estradiol; *ERα* – estrogen receptor alpha; *ERE* – estrogen response elements; *PTEN* – homologue of phosphatase and tensin; *U* – ubiquitin; *UPS* – ubiquitin proteasome system; *WT* – wild type; *mRNA* – matrix RNA

приводит к его гиперметилированию [26]. Показано, что усиление деацетилирования гистонов ограничивает транскрипцию *ESR1* за счет конденсации структуры нуклеосомы. В клетках ГР-положительного РМЖ потеря ЭР-опосредованной передачи сигналов также приводит к остановке транскрипции гена *PGR*. Этот процесс включает рекрутирование поликомб-репрессоров и гистоновых деацетилаз к промотору гена *PGR*, а также метилирование промотора *PGR*. При этом 3 чувствительных к метилированию сайта рестрикции в CpG-островках гена *PGR* не метилированы в нормальной молочной железе и в клетках РМЖ с экспрессией РР. Однако они гиперметилированы примерно в 40 % образцов РМЖ без экспрессии РР. Эти данные свидетельствуют о том, что гиперметилирование CpG-островков гена *PGR* связано с отсутствием экспрессии РР во многих опухолях РМЖ [6].

Сигнальный механизм факторов роста в регуляции экспрессии стероидных гормонов. В исследованиях показана отрицательная корреляция между экспрессией

и активацией ЭРα и сигнальными каскадами PI3K/AKT/mTORC1 и MAPK. А. Perren и соавт. показали, что потеря функции гомолога фосфатазы и тензина (*PTEN*), ингибитора оси PI3K/AKT/mTORC1, коррелировала с потерей экспрессии как ЭРα, так и РР в первичных образцах РМЖ. Однако есть данные о том, что LOH гена *PTEN*, которая встречается примерно в 30–40 % случаев спорадического РМЖ, связана с более высокой степенью дифференцировки опухоли и потерей экспрессии РР, но не экспрессии ЭРα. Кроме этого, кратковременное влияние инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I), эпидермального фактора роста (EGF) и херегулина способно снизить уровни мРНК РР и уровень РР в клеточных линиях РМЖ.

Гиперактивация сигнального механизма MAPK в результате гиперэкспрессии EGFR или c-erbB-2 приводит к подавлению экспрессии ЭРα. В частности, экспрессия EGFR в клеточных линиях РМЖ человека и в образцах РМЖ обратно коррелирует с экспрессией

ЭР α в основном в результате снижения уровней мРНК EGFR, индуцированного активацией сигнального механизма ЭР α . Гиперэкспрессия или aberrантная активация HER2/neu вызывает снижение активности сигнального механизма ГР через сигнальный путь PI3K/AKT/mTORC1, в частности, как при AKT-опосредованном снижении экспрессии белка FOXO3a, так и через сигнальный путь MAPK [6]. Это может отчасти объяснить более низкий уровень экспрессии ЭР α при ЭР-положительном/HER2/neu-положительном РМЖ в сравнении с ЭР-положительным/HER2/neu-отрицательным РМЖ. Также эти опухоли устойчивы к эндокринотерапии в отсутствие сопутствующего ингибирования HER2 [27]. На клеточных линиях РМЖ показано, что экспрессия гена *MAPK*, подтвержденная профилем мРНК, активирована в ЭР-отрицательном РМЖ. Подавление экспрессии ЭР α , связанное с активностью MAPK-сигнального механизма, обратимо и динамично, а ингибирование пути MAPK приводит к появлению экспрессии ЭР α на клеточных линиях MCF-7. Ядерный фактор κ B (NF- κ B) входит в семейство факторов транскрипции и также может способствовать подавлению экспрессии ЭР α . В клеточных линиях ЭР-отрицательного РМЖ NF- κ B часто оказывается активирован, в отличие от ЭР α -положительного HER2-отрицательного РМЖ. Отсутствие экспрессии или низкая экспрессия NF- κ B обнаруживается в ЭР α -положительных/HER2/neu-отрицательных клеточных линиях РМЖ человека [28]. В исследовании, в котором изучен 81 образец первичной опухоли РМЖ человека, было показано, что более высокая активность NF- κ B достоверно коррелирует с низкими уровнями экспрессии ЭР α [29]. Активация NF- κ B при ЭР α -отрицательном РМЖ может быть следствием гиперактивации MAPK и зависеть от сигнального пути PI3K/AKT/mTORC1 [30, 31]. Эти данные согласуются с активацией сигнальных механизмов MAPK и PI3K/AKT/mTORC1 при ГР-отрицательном РМЖ [32].

Герминальные мутации *BRCA1* и экспрессия ГР. Около 10–20 % опухолей РМЖ у носителей патогенных герминальных мутаций *BRCA1* экспрессируют ЭР α . ЭР-положительный *BRCA1*-ассоциированный РМЖ обычно демонстрирует агрессивное биологическое и клиническое поведение, включая более низкую дифференцировку и высокий индекс пролиферативной активности, в сравнении со спорадическим ЭР-положительным РМЖ [33]. В дополнение к своей роли в ответе на повреждение ДНК, *BRCA1* непосредственно участвует в регуляции транскрипции генов в раковых клетках, частично как компонент ферментного комплекса РНК-полимеразы 2 посредством его взаимодействия с РНК-хеликазой А. В исследовании А.М. Nosey и соавт. было показано, что *BRCA1* «дикого типа» напрямую активирует транскрипцию гена *ESR1*, связываясь с промотором *ESR1* и рекрутируя

Oct1. Вследствие *BRCA1*-индуцированной транскрипции *ESR1* опухоли больных РМЖ – носителей инактивирующих ГМ *BRCA1* могут демонстрировать низкую экспрессию ЭР α в результате потери *BRCA1*-опосредованной транскрипции *ESR1*. Однако и при «диком типе» гена *BRCA1* может наблюдаться снижение уровня белка гена *BRCA1* или активации *BRCA1* в клетках РМЖ. Это наблюдается в результате генетических или эпигенетических механизмов, таких как LOH гена *BRCA1*, гиперметилование промотора *BRCA1* или репрессия транскрипции. Следствием этих событий может быть снижение уровня транскрипции гена *ESR1* и уровней белка ЭР α . Следовательно, даже при спорадическом канцерогенезе РМЖ уровень экспрессии ЭР α может снижаться в процессе клинического развития заболевания в результате понижения уровня экспрессии и активности *BRCA1*. Также было показано, что уровни экспрессии мРНК *BRCA1* положительно коррелируют с уровнями мРНК *ESR1* у пациентов со спорадическим РМЖ, в то время как снижение уровня или активации *BRCA1* наблюдается при спорадическом РМЖ во время опухолевого прогрессирования или под влиянием терапии, приводя к потере экспрессии ЭР α [6]. Что касается экспрессии РП, *BRCA1* «дикого типа» регулирует уровни РП, модулируя активность убиквитинлигазы E3. Белок гена *BRCA1* способствует убиквитинированию и деградации белка РП, а также воздействует на гены-мишени РП, индуцируя сайленсинг хроматина в области промоторов, регулируемых РП с участием комплекса *BRCA1*/BARD1 [34].

Приводим клинический пример эволюции люминального В-подтипа *BRCA1*-ассоциированного РМЖ в ТН фенотип при метастазировании в легкие и эффективности PARP-ингибитора талазопариба.

Клинический случай

В клинический онкологический диспансер № 1 в 2019 г. обратилась пациентка 1985 г. р. с новообразованием левой молочной железы. Выполнены дообследование, core-биопсия опухоли молочной железы слева. По данным патогистологического исследования (ПГИ) № 1070 от 10.06.2019 морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют очагу инфильтрирующей карциномы молочной железы неспецифического типа; ЭР 20 %, ПР–, G3 p63–, SMA–, Her2/neu 0, Ki-67 – 60 %. Установлен диагноз РМЖ T2N0M0 G₃ IIa стадии. Сопутствующий диагноз: хронический вирусный гепатит В минимальной степени активности. С июля 2019 г. по октябрь 2019 г. проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме: доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, интервал 21 день. Также при проведении анализа на мутации *BRCA1*/2 лимфоцитов периферической крови методом полимеразной цепной реакции выявлена мутация в гене *BRCA1* 4153delA. По данным промежуточного обследования (КТ головного мозга,

органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства 23.10.2019) в левой молочной железе выявлено новообразование размером $21,5 \times 18,5$ мм с четкими ровными контурами, в чашечке правой почки — конкремент 0,2 см. Признаков патологических изменений не выявлено. Назначено проведение монокимиотерапии (МХТ) паклитакселом 80 мг/м^2 еженедельно с ноября 2019 г. по январь 2020 г. В марте 2020 г. выполнено хирургическое лечение — радикальная резекция левой молочной железы с регионарной лимфаденэктомией. По данным ПГИ послеоперационного материала № 28388 от 31.03.2020 выявлен рост опухоли солидно-трабекулярного строения с некрозами, без лимфоваскулярной инвазии и перинеуральной инвазии, клеточность — 80 %, RCB II.

Далее в адъювантном режиме пациентке назначены овариальная супрессия агонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона и антиэстрогенная терапия тамоксифеном 20 мг по м/ж. С 3 по 30 июня 2020 г. проведена дистанционная лучевая терапия в режиме ускоренного фракционирования в суммарной очаговой дозе 45 Гр на область левой молочной железы, подключичную и левую шейно-надключичную области, суммарная очаговая доза — 40 Гр.

Пациентка находилась под динамическим наблюдением онколога. В феврале 2021 г. по данным ультразвукового исследования в проекции послеоперационного рубца объемные новообразования не лоцировались, выявлено единичное жидкостное скопление размером 4,2 мм. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия — данных, указывающих на неопластические клетки, не получено. Однако по данным КТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (14.04.2021) выявлены метастатические очаги в легких и патологическое новообразование в левой молочной железе.

В мае 2021 г. пациентка обратилась в Центр грудной хирургии ГБУЗ НИИ ККБ1, где ей была выполнена фибробронхоскопия с биопсией. По данным фибробронхоскопии слева на латеральной стенке бронха базальных сегментов в 0,3 см от устья Б6 визуализировано устье дополнительного бронха, просвет щелевидно сужен за счет разрастания опухолевой ткани. По данным ПГИ № 1588 от 21.05.2021 выявлена низкодифференцированная аденокарцинома; ЭР—, РП—, HER2/neu 0, Ki-67 — 70 %. Также в ГБУЗ КОД № 1 выполнен пересмотр гистологического материала метастаза. ПГИ № 12848/21, иммуногистохимическое исследование № 1598 от 13.05.2021: во фрагменте фиброзной ткани рост опухоли трабекулярного строения из атипичных гиперхромных клеток со скудной цитоплазмой, слабым ядерным полиморфизмом и низкой митотической активностью. Иммуногистохимически: GATA3 clone L05—823 — положительно; cytokeratin 7 clone SP52 — положительно; mamtaglobin clone 31A5; P63 — отрицательно; TTF1 clone 8G7G3/1 — отрицательно; CD56 clone MRQ42 — отрицательно; su-

naptophysin clone SP11 — отрицательно; ЭР—; РП—; HER2/neu—; Ki-67 — 70 %. В гистологическом заключении описана инфильтрирующая карцинома неспецифического типа.

Также выполнен анализ экспрессии PD-L1 на иммунных клетках для решения вопроса об иммунотерапии 1-й линии (sp142), экспрессия (IC) составила <1 %.

По поводу прогрессирования на фоне 1-й линии терапии с июня 2021 г. назначено проведение МХТ капецитабином 2500 мг/м^2 в 1–14-й дни, курс 21 день. По данным контрольного обследования после окончания 3 курсов МХТ (сентябрь 2021 г.) при проведении КТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (14.09.2021) — КТ-признаки новообразования в левом надпочечнике (13 и 15 мм); литический костный процесс в телах позвонков ТН7 и ТН10, крыле подвздошной кости, крыше вертлужной впадины с мягкотканым компонентом; кистозная трансформация придатков матки. Выявлено новообразование мягких тканей надлопаточной области. Выполнена биопсия новообразования. ПГИ метастаза гормон-зависимой карциномы, иммуногистохимически: ЭР 40 %, РП—, HER2/neu—, Ki-67 — 80 %, GATA3—, cytokeratin AE1/AE3+. Таким образом, отмечено прогрессирование по критериям RECIST 1.1 — увеличение размеров таргетных очагов на 30 %, появление новых метастазов. Общесоматический статус пациентки на момент прогрессирования на фоне 1-й линии МХТ—ECOG 2, с болевым синдромом по визуально-аналоговой шкале 40 %. Для уточнения характера новообразований также выполнена совмещенная с КТ позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (05.10.2021), диагностировано мультифокальное поражение обоих легких, с повышенной фиксацией ^{18}F -фтордезоксиглюкозы размерами до 38 мм в корне левого легкого, $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,9$; 38×38 мм справа S9, 20×19 мм, $\text{SUV}_{\text{max}} = 7$. Множественное поражение костей (позвоночник, кости таза, ребра, лопатка, бедренные и плечевые кости с 2 сторон с повышенной фиксацией ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (S1, $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,2$)).

В качестве 2-й линии терапии с октября 2021 г. назначен PARP-ингибитор талазопариб 1 мг/сут на фоне приема остеомодифицирующего агента золедроновой кислоты 4 мг 1 раз в 28 дней. При промежуточном обследовании по данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (январь 2022 г.) выявлены частичный ответ опухоли на терапию, уменьшение сумм максимальных диаметров таргетных очагов в легких на 68 %. Отмечено улучшение общего состояния пациентки, уменьшение болевого синдрома. КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (10.06.2022): выявлены частичный ответ опухоли на терапию, уменьшение сумм максимальных диаметров таргетных очагов в легких на 78 %, нарастание склеротизации костного процесса, кистозная трансформация придатков матки. По данным ультразвукового исследования и при объективном

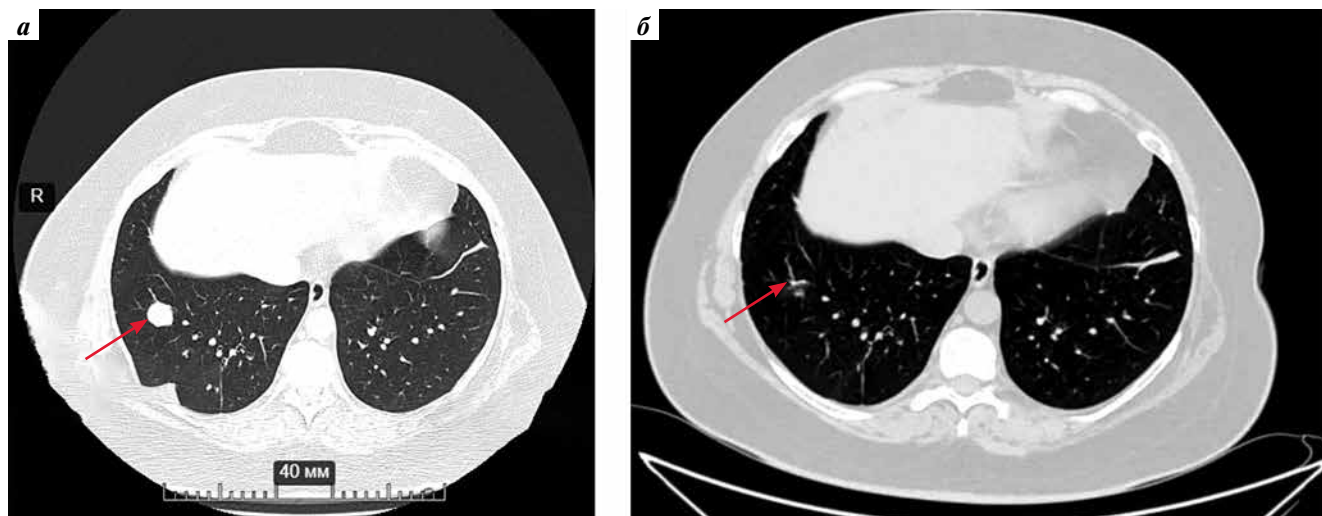


Рис. 3. Динамика метастаза (указан стрелкой) в сегменте 8 правого легкого: а – сентябрь 2021 г.; б – июль 2022 г.

Fig. 3. Dynamics of metastasis (arrow) in segment 8 of the right lung: а – September 2021; б – July 2022

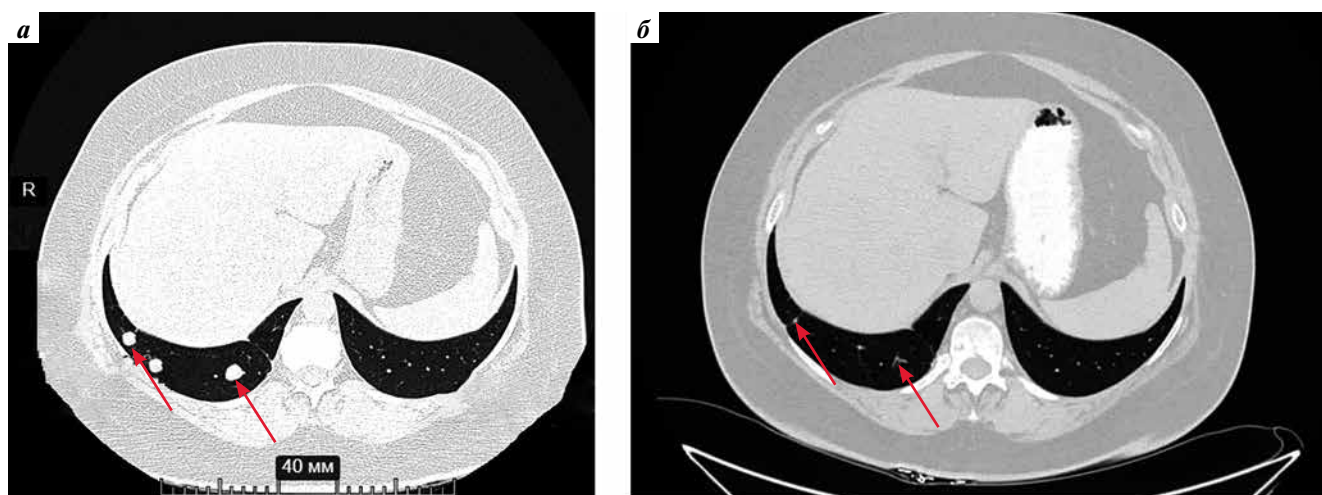


Рис. 4. Динамика метастазов (указаны стрелками) в сегментах 9, 10 правого легкого: а – сентябрь 2021 г.; б – июль 2022 г.

Fig. 4. Dynamics of metastasis (arrows) in segments 9, 10 of the right lung: а – September 2021; б – July 2022

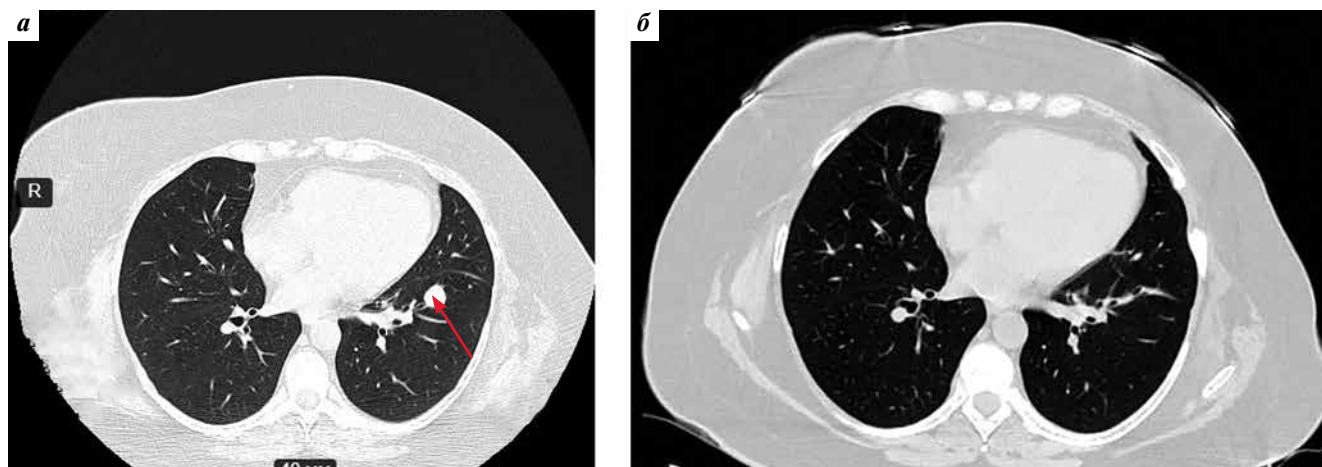


Рис. 5. Динамика уменьшения метастаза (указан стрелкой) в сегменте 8 левого легкого: а – сентябрь 2021 г.; б – июль 2022 г.

Fig. 5. Dynamics of metastasis (arrow) reduction in segment 8 of the left lung: а – September 2021; б – July 2022

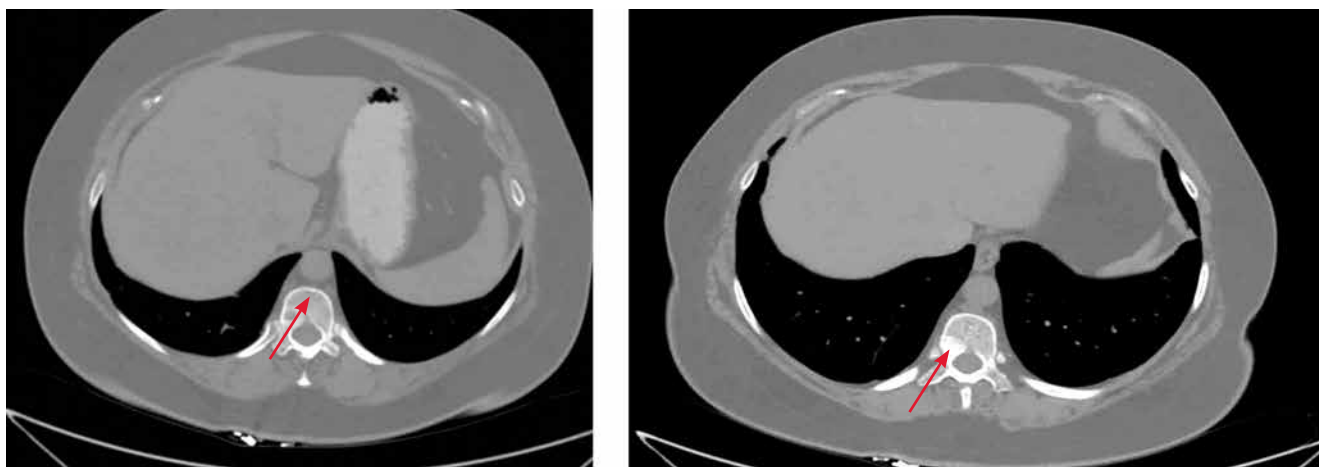


Рис. 6. Метастазы со склеротизацией (указаны стрелкой) в грудных позвонках ТН7, ТН10 (июль 2022 г.)

Fig. 6. Metastases with sclerotization (arrow) in the thoracic vertebrae TH7, TH10 (July 2022)

осмотре отмечено уменьшение метастаза мягких тканей спины. Динамика опухолевого процесса по данным КТ представлена на рис. 3–6.

За последние несколько лет PARP-ингибиторы стали важной терапевтической опцией терапии различных типов опухолей, включая РМЖ. В нескольких клинических исследованиях III фазы продемонстрирована эффективность PARP-ингибирования при ЭР-положительном/HER2-отрицательном РМЖ на ранних стадиях и при метастатическом РМЖ у носителей герминальных мутаций *BRCA1/2*. Однако некоторые вопросы все еще остаются нерешенными, самые главные из которых — какова оптимальная последовательность применения CDK4/6-ингибиторов в составе комбинированной гормональной терапии и PARP-ингибиторов при люминальных типах *BRCA*-ассоциированного метастатического РМЖ, и насколько эффективна стратегия PARP-ингибирования после применения комбинированной гормонотерапии совместно с CDK4/6-ингибиторами. Очевидно, что частично эти вопросы могут быть сняты путем выполнения биопсии наиболее клинически значимого метастатического очага и подбором терапии согласно фенотипическому суррогатному подтипу. Представленный клинический случай демонстрирует фенотипическую эволюцию ГР-положительного *BRCA1*-ассоциированного РМЖ в ТН фенотип при метастазировании в легкие. Биопсия метастатического очага в данном случае поменяла стратегию ранней линии лечения ЭР-положительного заболевания, когда в отсутствие биопсии мог быть применен режим комбинированной гормонотерапии с CDK4/6-ингибиторами. Однако химиотерапия капецитабином 2500 мг/м² в 1–14-й дни в 1-й линии не была эффективной. При этом применение PARP-ингибитора талазопариба, безусловно, должно быть назначено в ранней линии терапии *BRCA*-ассоциированного заболевания, тем более с утратой

экспрессии ЭР. Несмотря на люминальный фенотип метастаза в мягких тканях спины и неизвестный статус костных метастазов, препарат демонстрирует эффективность и в этих случаях. Необходимо отметить, что продолжительность ответа на терапию составила беспрецедентные 10 мес с улучшением качества жизни пациентки и отсутствием болевого синдрома.

PARP-ингибитор талазопариб продемонстрировал эффективность в открытом рандомизированном международном исследовании III фазы EMBRACA, где сравнивался с терапией по выбору врача (ТБВ), включавшей капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорелбин, у пациентов с HER2-отрицательным местнораспространенным или метастатическим РМЖ с ГМ *BRCA*. С октября 2013 г. по апрель 2017 г. рандомизирован 431 пациент (287 — в группу талазопариба, 144 — в группу ТБВ). При применении талазопариба медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,6 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,2–9,3) в сравнении с 5,6 мес (95 % ДИ 4,2–6,7) при ТБВ (отношение рисков (ОР) 0,54; 95 % ДИ 0,413–0,711; $p < 0,001$). Кроме того, частота объективного ответа (ЧОО) в случае применения талазопариба составила 62,6 % в сравнении с 27,2 % при ТБВ ($p < 0,001$) [35]. У больных люминальным метастатическим РМЖ, ассоциированным с герминальными мутациями *BRCA1/2*, получавших талазопариб и ТБВ, выживаемость без прогрессирования составила 9,4 и 6,7 мес (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,32–0,71; $p = 0,0002$) соответственно. ЧОО у данной категории больных в группе талазопариба составила 63,2 %, а в группе ТБВ — 37,9 % (отношение шансов 2,89; 95 % ДИ 1,43–5,83). У пациентов с ТН фенотипом медиана выживаемости без прогрессирования в случае назначения талазопариба и ТБВ составила 5,9 и 2,9 мес (ОР 0,607; 95 % ДИ 0,41–0,87; $p = 0,0075$) соответственно. ЧОО в этой подгруппе пациентов составила 61,8 % у получавших талазопариб и 12,5 % у получавших ТБВ

(отношение шансов 11,89; 95 % ДИ 4,54–41,37) [36]. Группа по оценке безопасности включала 286 пациентов, получавших талазопариб, и 126 больных, получавших ТВВ (капецитабин – 44 %; эрибулин – 40 %; гемцитабин – 10 %; винорелбин – 7 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении талазопариба были гематологические (у 195 (68,2 %) пациентов), которые обычно возникали в течение первых 3–4 мес приема препарата. Анемия III–IV степени продолжалась около 7 дней в обеих группах. В общей сложности у 150 (52,4 %) пациентов, получавших талазопариб, наблюдались нежелательные явления, приведшие к снижению дозы. Однако применение талазопариба, как

правило, ассоциировалось с более низкой частотой госпитализаций и применения препаратов поддерживающей терапии по сравнению с химиотерапией [37].

Результаты общей выживаемости у больных HER2-отрицательным РМЖ – носителей герминальных мутаций *BRCA1/2*, получавших талазопариб, и больных, которые принимали ТВВ, были сопоставимы: при медиане наблюдения 44,9 и 36,8 мес медиана продолжительности жизни составила 19,3 мес против 19,5 мес соответственно (ОР 0,848; 95 % ДИ 0,670–1,073; $p = 0,17$). Вероятно, последующие режимы терапии после сравниваемых стратегий, могли повлиять на показатели общей выживаемости [38].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G. et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer* 2014;50:277–89. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.10.004
- Schrijver W.A., Suijkerbuijk K.P., van Gils C.H. et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:568–80. DOI: 10.1093/jnci/djx273
- Howell A. Current status of adjuvant endocrine therapy for premenopausal patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9:S1. DOI: 10.1186/bcr1695
- Galli G., Bregni G., Cavalieri S. et al. Neoadjuvant chemotherapy exerts selection pressure towards luminal phenotype breast cancer. *Breast Care* 2017;12:391–4. DOI: 10.1159/000479582
- Simmons C., Miller N., Geddie W. et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2009;20:1499–504. DOI: 10.1093/annonc/mdp028
- Zattarin E., Leporati R., Ligorio F. Hormone receptor loss in breast cancer: molecular mechanisms, clinical settings, and therapeutic implications. *Cells* 2020;9:2644. DOI: 10.3390/cells91226441-23
- Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G. et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer* 2014;50:277–89. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.10.004
- Dieci M.V., Barbieri E., Piacentini F. et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol* 2013;24:101–8. DOI: 10.1093/annonc/mds248
- Kuukasjärvi T., Kononen J., Helin H. et al. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2584–9. DOI: 10.1200/jco.1996.14.9.2584
- Lower E.E., Glass E.L., Bradley D.A. et al. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:65–70. DOI: 10.1007/s10549-004-2756-z
- Stueber T.N., Weiss C.R., Woeckel A. et al. Influences of adjuvant treatments in hormone receptor positive breast cancer on receptor conversion in recurrent breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:533–41. DOI: 10.1007/s00404-018-4954-7
- Paolillo C., Mu Z., Rossi G. et al. Detection of activating estrogen receptor gene (*ESR1*) mutations in single circulating tumor cells. *Clin Cancer Res* 2017;23:6086–93. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-17-1173
- Peterson L.M., Kurland B.F., Schubert E.K. et al. A phase 2 study of 16-[18F]-fluoro-17-estradiol positron emission tomography (FES-PET) as a marker of hormone sensitivity in metastatic breast cancer (MBC). *Mol Imaging Biol* 2014;16:431–40. DOI: 10.1007/s11307-013-0699-7
- Linden H.M., Stekhova S.A., Link J.M. et al. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2793–9. DOI: 10.1200/jco.2005.04.3810
- Jeselsohn R., Buchwalter G., De Angelis C. et al. *ESR1* mutations – a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:573–83. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.117
- Zheng W.Q., Zheng J.M., Lu J. et al. Loss of heterozygosity of ER gene in breast cancer and its clinical significance. *Chin J Cancer Res* 2002;14:122–5. DOI: 10.1007/s11670-002-0027-2
- Herynk M.H., Fuqua S.A.W. Estrogen receptors in resistance to hormone therapy. *Adv Exp Med Biol* 2007;608:130–43. DOI: 10.1007/978-0-387-74039-3_10
- Lapidus R.G., Nass S.J., Davidson N.E. The loss of estrogen and progesterone receptor gene expression in human breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998;3:85–94. DOI: 10.1023/a:1018778403001
- Mohammed H., Russell I.A., Stark R. et al. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature* 2015;523:313–7. DOI: 10.1038/nature14583
- Cui X., Schiff R., Arpino G. et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7721–35. DOI: 10.1200/jco.2005.09.004
- Tomlinson I.P.M., Nicolai H., Solomon E. et al. The frequency and mechanism of loss of heterozygosity on chromosome 11q in breast cancer. *J Pathol* 1996;180:38–43. DOI: 10.1002/(sici)1096-9896(199609)180:1<38::aid-path638>3.0.co;2-c
- Kangaspeska S., Stride B., Métivier R. et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA. *Nature* 2008;452:112–5. DOI: 10.1038/nature06640
- Archey W.B., McEachern K.A., Robson M. CpG methylation of the estrogen receptor gene in *BRCA1*-linked estrogen receptor-negative breast cancer. *Oncogene* 2002;21(46):7034–41. DOI: 10.1038/sj.onc.1205844
- Yang X., Phillips D.L., Ferguson A.T. et al. Synergistic activation of functional estrogen receptor (ER)- by DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in human ER- -negative breast

- cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:7025–9. DOI: 10.1023/a:1026146524737
25. Tsuboi K., Nagatomo T., Gohno T. et al. Single CpG site methylation controls estrogen receptor gene transcription and correlates with hormone therapy resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;171:209–17. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.04.001
 26. Zhang J., Zhou C., Jiang H. et al. ZEB1 induces ER α promoter hypermethylation and confers antiestrogen resistance in breast cancer. *Cell Death Dis* 2017;8:e2732. DOI: 10.1038/cddis.2017.154
 27. Montemurro F., Di Cosimo S., Arpino G. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive and hormone receptor-positive breast cancer: new insights into molecular interactions and clinical implications. *Ann Oncol* 2013;24:2715–24. DOI: 10.1093/annonc/mdt287
 28. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U. et al. The NFB pathway and endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:S37–46. DOI: 10.1677/erc.1.00977
 29. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Marx C. et al. Activation of nuclear factor- κ B (NFB) identifies a high-risk subset of hormone-dependent breast cancers. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1130–44. DOI: 10.1677/erc.1.00977
 30. Holloway J.N., Murthy S., El-Ashry D. A cytoplasmic substrate of mitogen-activated protein kinase is responsible for estrogen receptor-down-regulation in breast cancer cells: The role of nuclear factor- κ B. *Mol Endocrinol* 2004;18:1396–410. DOI: 10.1210/me.2004-0048
 31. Pianetti S., Arsura M., Romieu-Mourez R. et al. HER-2/neu overexpression induces NF- κ B via a PI3-kinase/Akt pathway involving calpain-mediated degradation of IB – that can be inhibited by the tumor suppressor PTEN. *Oncogene* 2001;20:1287–99. DOI: 10.1038/sj.onc.1204257
 32. Garrido-Castro A.C., Lin N.U., Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. *Cancer Discov* 2019;9:176–98. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-18-1177
 33. Militello A.M., Zielli T., Boggiani D. et al. Mechanism of action and clinical efficacy of CDK4/6 inhibitors in *BRCA*-mutated, estrogen receptor-positive breast cancers: Case report and literature review. *Front Oncol* 2019;9:759. DOI: 10.3389/fonc.2019.00759
 34. Goodwin P.J., Phillips K.A., West D.W. et al. Breast cancer prognosis in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international prospective breast cancer family registry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30:19–26. DOI: 10.1158/0008-5472.sabcs-2072
 35. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753–63. DOI: 10.1056/nejmoa1802905
 36. Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A. et al. Outcomes in clinically relevant patient subgroups from the EMBRACA study: talazoparib vs physician's choice standard-of-care chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr* 2019;4(1):pkz085. DOI: 10.1093/jncics/pkz085
 37. Hurvitz S.A., Gonçalves A., Rugo H.S. et al. Talazoparib in patients with a germline *BRCA*-mutated advanced breast cancer: detailed safety analyses from the phase III EMBRACA trial. *Oncologist* 2020;25(3):e439–e450. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0493
 38. Hurvitz S.A., Gonçalves A., Rugo H.S. et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline *BRCA1/2*-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020;31(11):1526–35. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098

Вклад авторов

A.I. Стукань: концепция статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
B.B. Антипова: редактирование статьи;
Z.K. Хачмамук: получение данных для анализа и их анализ, написание статьи;
A.V. Дзагаштокова: анализ данных компьютерной томографии.

Authors' contributions

A.I. Stukan: concept of the article, analysis of the data obtained, an overview of publications on the topic of the article, writing the article;
V.V. Antipova: editing the article;
Z.K. Khachmamuk: obtaining data for analysis and its analysis, writing the article;
A.V. Dzagashtokova: analysis of computed tomography data.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.I. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>
Z.K. Хачмамук / Z.K. Khachmamuk: <https://orcid.org/0000-0001-7745-4631>
A.V. Дзагаштокова / A.V. Dzagashtokova: <https://orcid.org/0000-0002-8191-4546>
B.B. Антипова / V.V. Antipova: <https://orcid.org/0000-0002-0006-3306>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 30.09.2022. **Принята к публикации:** 20.10.2022.
Article submitted: 30.09.2022. **Accepted for publication:** 20.10.2022.