

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-18-24> CC BY 4.0

SMARCA4-ДЕФИЦИТНАЯ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА МАТКИ

Кравцова Е. Д.¹, Каурцева А. С.¹, Раскин Г. А.^{1,2}, Мухина М. С.¹¹ООО «ЛДЦ Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9**Контакты:** Кравцова Елена Дмитриевна kravtsova@ldc.ru

SMARCA4-дефицитная саркома матки – крайне редкая недифференцированная опухоль с мутацией в гене *SMARCA4*. В данной работе представлен интересный клинический случай опухоли матки с распространенными метастазами.

Ключевые слова: SMARCA4-дефицитная недифференцированная саркома матки, комплекс SWI/SNF, торакальная саркома, рабдоидная морфология, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Кравцова Е. Д., Каурцева А. С., Раскин Г. А., Мухина М. С. SMARCA4-дефицитная недифференцированная саркома матки. Онкопатология 2024;7(2):18–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-18-24>

SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma

Kravtsova E. D.¹, Kaurtseva A. S.¹, Raskin G. A.^{1,2}, Mukhina M. S.¹¹Dr. Berezin Medical Institute; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia**Contacts:** Kravtsova Elena Dmitrievna kravtsova@ldc.ru

SMARCA4-deficient uterine sarcoma is an extremely rare undifferentiated tumor with mutation in the *SMARCA4* gene. In this article, we present an interesting clinical case with a uterine tumor with widespread metastases.

Keywords: SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma, SWI/SNF complex, thoracic sarcoma, rhabdoid morphology, immunohistochemical examination

For citation: Kravtsova E. D., Kaurtseva A. S., Raskin G. A., Mukhina M. S. SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(2):18–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-18-24>

ВВЕДЕНИЕ

Комплекс ремоделирования хроматина SWI/SNF играет важную роль в транскрипции, восстановлении ДНК и контроле клеточного цикла [1, 2]. Его каталитические субъединицы, *SMARCA4* (BRG1) и *SMARCA2* (BRM), обладают АТФазной активностью, которая обеспечивается хеликазными доменами. За счет этой функции комплекс SWI/SNF может раскрывать хроматин, делая возможным взаимодействие с ДНК.

Инактивация *SMARCA4* является причиной развития опухолей разных локализаций, таких как мелкоклеточная карцинома яичника гиперкальциемического типа, злокачественные рабдоидные опухоли центральной

нервной системы и экстракраниальных локализаций, а также недавно описанные SMARCA4-дефицитные торакальные саркомы, которые объединяет идентичная рабдоидная морфология с плохим прогнозом [3, 4].

SMARCA4-дефицитная саркома матки – крайне редкая недифференцированная опухоль мезенхимального происхождения с молекулярно-генетической перестройкой гена *SMARCA4* и вследствие этого потерей экспрессии BRG1, которая обнаруживается при проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Данный вид опухолей встречается у женщин (средний возраст – 36 лет) и характеризуется неспецифическими клиническими проявлениями [5].

Наиболее важным критерием для постановки диагноза является рабдоидная морфология, однако рабдоидную опухоль достаточно сложно отличить от других без проведения ИГХ- или молекулярно-генетического исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина, 54 лет, с жалобами на маточное кровотечение поступила на плановое хирургическое лечение в 2023 г. по поводу лейомиомы. Интраоперационно была выявлена крупная опухоль, располагающаяся по задней стенке матки с увеличением внутрибрюшных лимфатических узлов. При срочном интраоперационном гистологическом исследовании опухоли было высказано подозрение на низкодифференцированную аденокарциному и принято решение о выполнении тотальной абдоминальной гистерэктомии с двусторонней сальпингоофорэктомией и биопсией тазовых и подвздошных лимфатических узлов, большого сальника, тазовой брюшины. Макроскопически опухоль была представлена множественными фрагментами бело-желтого цвета, рыхлой консистенции. При гистологическом исследовании в первич-

ном учреждении был предположен крупноклеточный нейроэндокринный рак с метастазами в лимфатические узлы, тазовую брюшину и сальник.

Пересмотр гистологических препаратов показал, что опухоль состояла из солидных полей крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой и умеренно полиморфными ядрами с высокой митотической активностью (рис. 1). Строма опухоли была представлена фиброзными перегородками с участками некроза, обращала внимание обширная лимфоваскулярная инвазия. При ИГХ-исследовании отмечались отрицательная реакция на WT1, INSM1, положительная реакция на INI1 и фокальная экспрессия PAN-CK, p53 дикого типа (рис. 2, 3). Решающую роль в постановке диагноза сыграло отсутствие экспрессии в опухоли BRM (SMARCA2) и BRG1 (SMARCA4) при положительной реакции клеток стромы (рис. 4). В опухоли не обнаружено признаков микросателлитной нестабильности (рис. 5). Уровень экспрессии PD-L1 был низкий, CPS (Combined Positive Score) = 10,

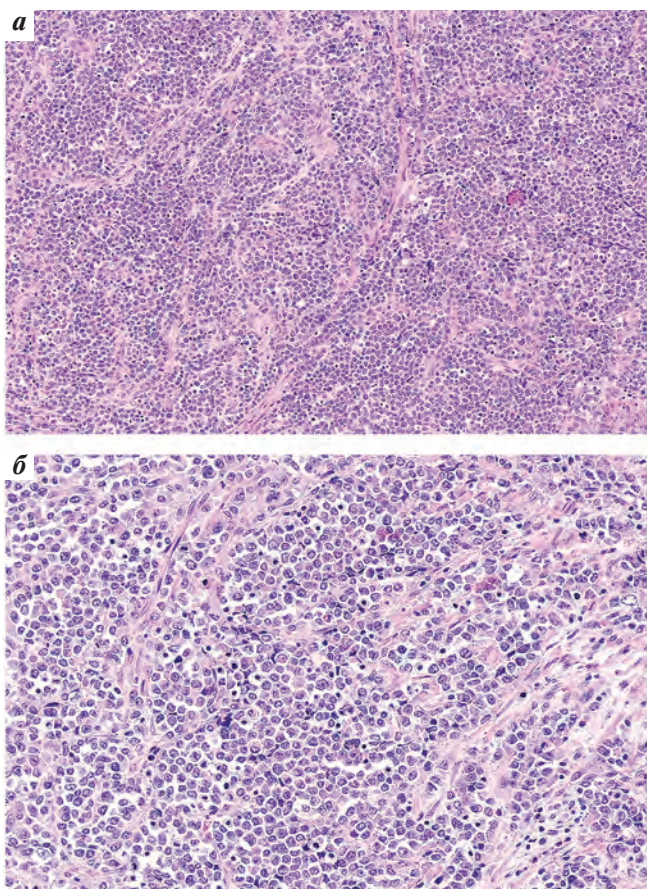


Рис. 1. Гистологическая структура опухоли матки при окраске гематоксилином и эозином: опухоль солидного строения с рабдоидной морфологией клеток, $\times 100$ (а); $\times 200$ (б)

Fig. 1. Histology of uterine tumor with hematoxylin and eosin staining: tumor cells have rhabdoid morphology magnification, $\times 100$ (a); $\times 200$ (b)

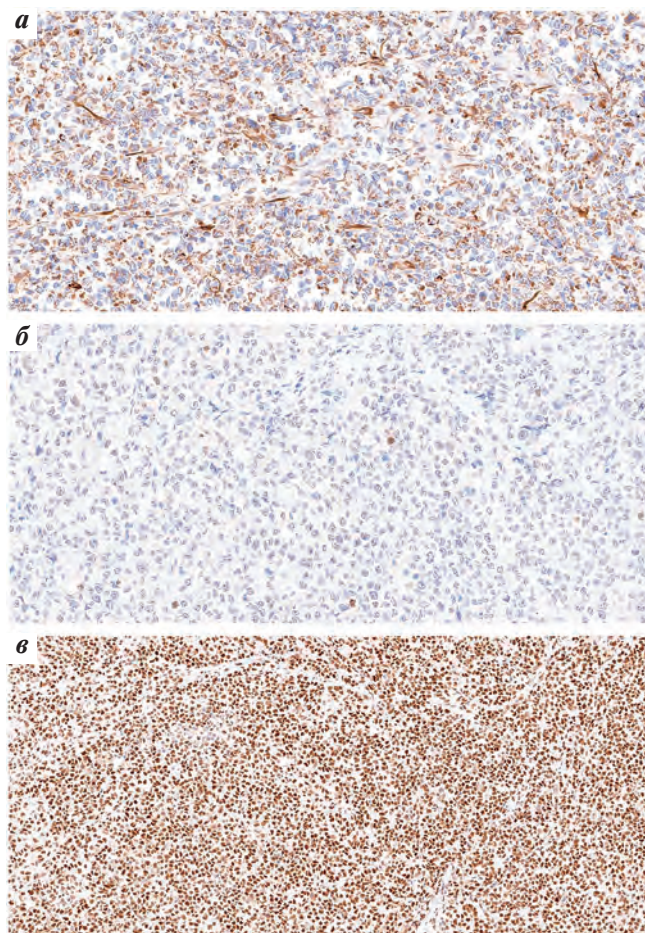


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование опухоли: а – отрицательная реакция в ядрах опухолевых клеток на WT1, $\times 100$; б – отрицательная реакция клеток опухоли на INSM1, $\times 100$; в – положительная реакция клеток опухоли на INI1 (SMARCB1), $\times 100$

Fig. 2. Immunohistochemical examination of tumor: a – negative reaction of cells nuclei in tumor to WT1, $\times 100$; б – negative reaction of tumor to INSM1, $\times 100$; в – positive reaction of tumor to INI1 (SMARCB1), $\times 100$

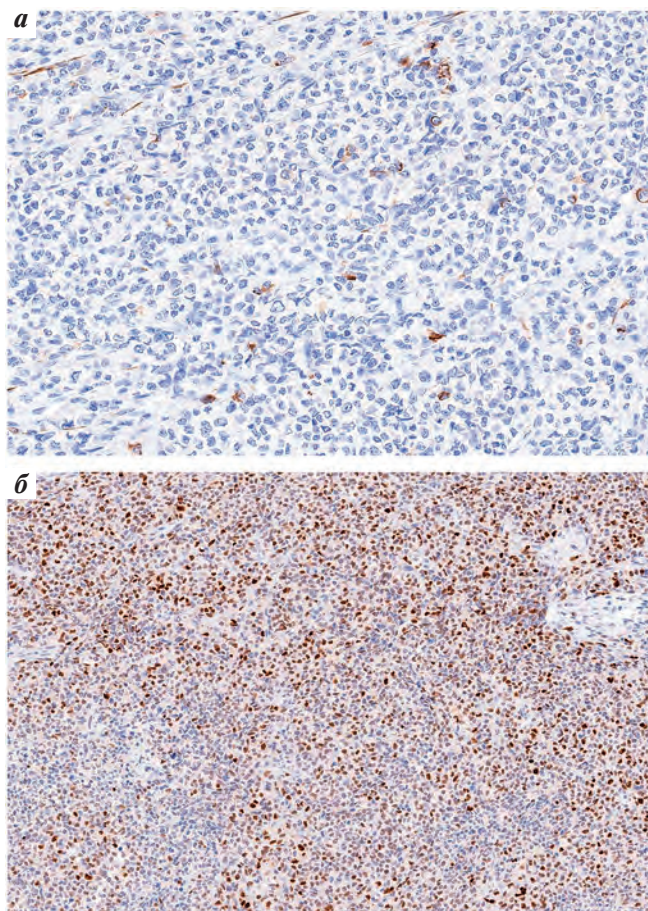


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование опухоли: а – фокально-положительная реакция клеток опухоли на PAN-CK, $\times 100$; б – экспрессия p53 дикого типа, $\times 100$

Fig. 3. Immunohistochemical examination of tumor: a – focal positive reaction in tumor to PAN-CK, $\times 100$; б – wild-type p53 expression, $\times 100$

за счет преимущественно окрашенных иммунных клеток (7 %), доля положительных опухолевых клеток составила 3 %.

На основании морфологической картины и ИГХ-профиля установлен диагноз *SMARCA4*-дефицитная недифференцированная саркома матки с метастазами в яичник, тазовую брюшину, большой сальник и лимфатические узлы.

Пациентке проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме «карбоплатин + этопозид» и «карбоплатин + этопозид + атезолизумаб» начиная с ноября 2023 г. На данном этапе пациентка находится под наблюдением врачей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Саркомы матки – редко встречающиеся мезенхимальные, а также смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли, по данным литературы, их частота составляет от 3 до 5 % от всех злокачественных новообразований этой локализации [6, 7].

В свою очередь *SMARCA4*-дефицитная саркома матки – это еще более редкий недавно выявленный тип опухоли, характеризующийся узнаваемой рабдо-

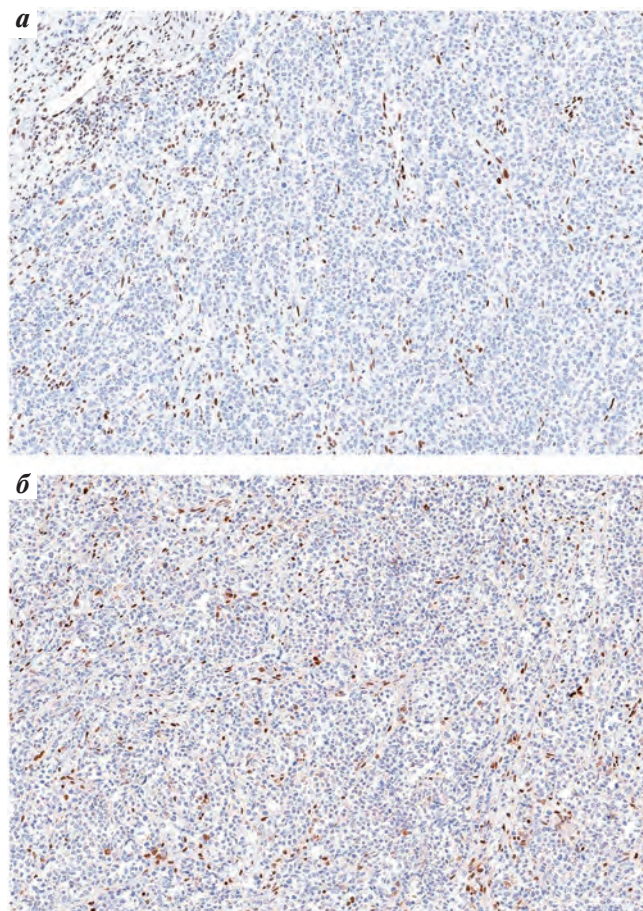


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование: потеря экспрессии *BRG1* (*SMARCA4*) (а) и *BRM* (*SMARCA2*) (б) в опухолевых клетках при положительном внутреннем контроле стромы, $\times 100$

Fig. 4. Immunohistochemical examination of tumor: loss of *BRG1* (*SMARCA4*) (a) and *BRM* (*SMARCA2*) (б) expression in tumor cells with positive internal control stroma, $\times 100$

идной морфологией клеток и уникальными молекулярно-генетическими особенностями. Данная опухоль чаще встречается у молодых женщин (средний возраст – 36 лет), что, несомненно, отличает ее от эпителиальных опухолей матки, в том числе недифференцированной карциномы эндометрия, с которыми ее можно спутать (средний возраст пациентов с карциномами эндометрия – 61 год) [5, 8]. Эти опухоли считаются агрессивными, крайне плохо поддаются лечению и характеризуются низкой медианой выживаемости – около 7 мес. Уникальность данной опухоли определяется ее молекулярными особенностями – инактивацией гена *SMARCA4*, который кодирует белок *BRG1* [5].

Клинические особенности *SMARCA4*-дефицитных сарком неспецифичны и требуют обязательных дополнительных инструментальных исследований. Стандартом является магнитно-резонансная томография, которая помогает визуализировать степень поражения миометрия и инвазию в подлежащие структуры. Компьютерную томографию чаще применяют для поиска отдаленных метастазов [9, 10].

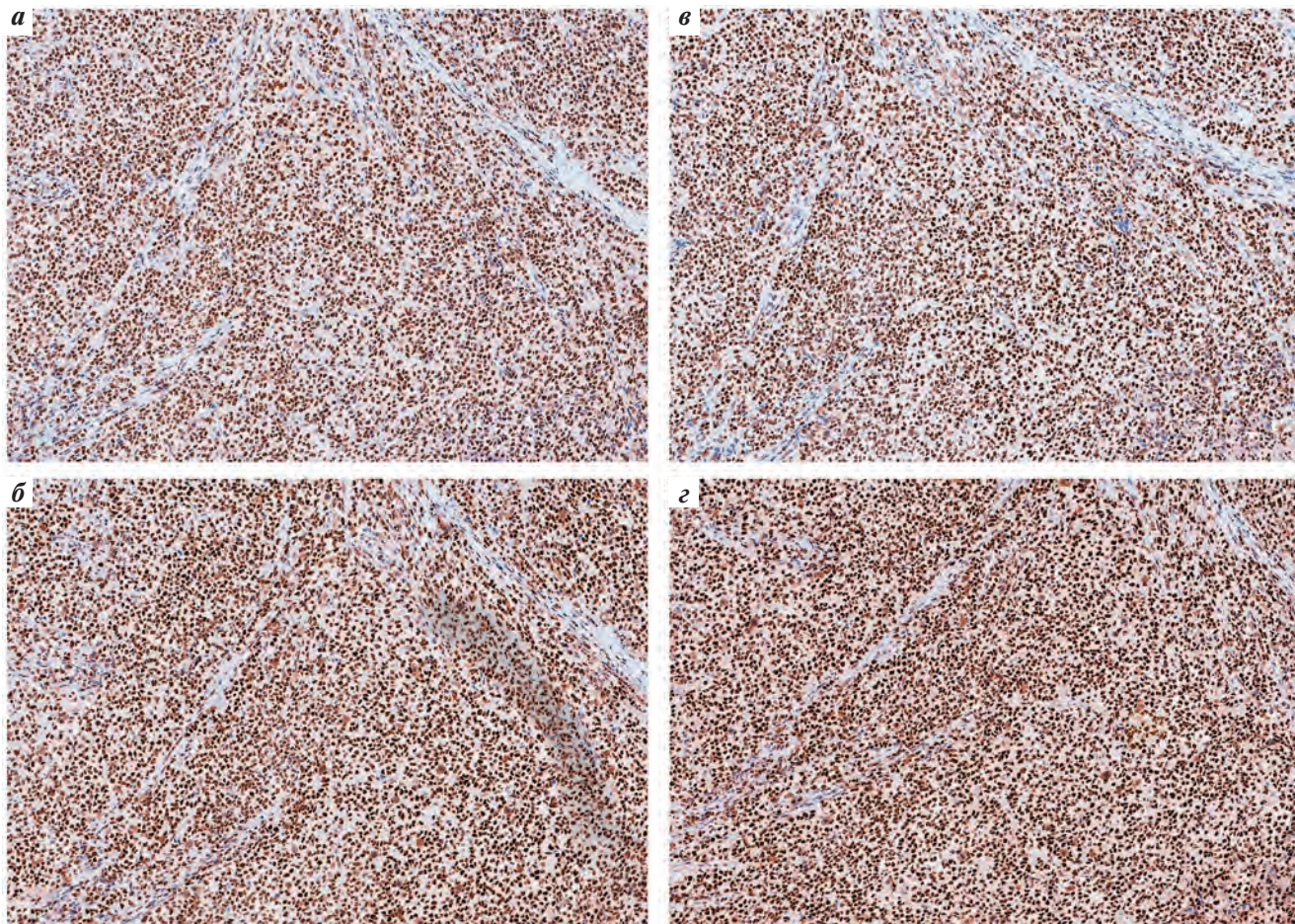


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: положительная реакция опухолевых клеток *MSH2* (а), *MSH6* (б), *PMS2* (в), *MLH1* (г), $\times 100$
 Fig. 5. Immunohistochemical examination of tumor: positive reaction tumor cells *MSH2* (a), *MSH6* (б), *PMS2* (в), *MLH1* (г), $\times 100$

Морфологическое исследование является обязательным этапом для постановки диагноза и требует обширного отбора материала и достаточно большого количества дополнительных ИГХ-исследований. При гистологическом исследовании *SMARCA4*-дефицитная саркома матки представлена солидными полями дискогезивных опухолевых клеток с рабдоидной морфологией: с обильной эозинофильной цитоплазмой и округлыми полиморфными ядрами с заметными ядрышками и везикулярным хроматином, митотическая активность клеток выражена. Строма опухоли фиброзно-гиалинизированная с некрозами, обращает внимание периваскулярная клеточная конденсация. Данная опухоль часто сопровождается обширной лимфоваскулярной инвазией [5, 7].

При ИГХ-исследовании характерна потеря экспрессии *SMARCA4* (*BRG1*), *SMARCA2* (*BRM*) с сохранением *SMARCB1* (*INI1*) и генов MMR (*pMMR*). Также в опухоли наблюдается отрицательная реакция на Е-кадгерин и PAN-СК. Основные маркеры, специфичные для опухолей женской половой системы (*PAX8*, *WT1*, рецепторы эстрогенов и прогестерона), не экспрессируются [5, 7].

Прежде всего *SMARCA4*-дефицитную саркому матки следует отличать от недифференцированных карцином эндометрия, которые, в свою очередь, чаще развиваются в более старшем возрасте. Необходимо проводить тщательное исследование материала с большим количеством отбора образцов опухоли для выявления дифференцированного компонента. Важно, что недифференцированные карциномы эндометрия часто являются микросателлитно нестабильными опухолями со многими сопутствующими геномными изменениями. Для недифференцированных карцином эндометрия также характерно наличие мутации *SMARCA4* с ИГХ-потерей экспрессии *BRG1*, однако для этой категории пациентов данная мутация носит вторичный характер и не должна учитываться при постановке окончательного диагноза. Также полезным маркером в дифференциальной диагностике опухолей является *claudin-4*, в карциномах он активно экспрессируется, тогда как в саркомах экспрессия отсутствует [5, 7, 11].

Из специфических сарком женского полового тракта необходимо помнить об эпителиоидном типе лейомиосаркомы, который встречается крайне редко

(менее 1 %). Главная отличительная особенность этой опухоли – выраженная экспрессия маркеров гладкомышечной дифференцировки с сохранной экспрессией BRG1 [12].

У женщин среднего возраста встречаются стромальные эндометриальные саркомы, отличительной особенностью которых являются, прежде всего, характер роста и морфология клеток, экспрессия гормональных рецепторов в сочетании с положительной ИГХ-реакцией на CD10 в опухолях низкой степени злокачественности. Стромальные саркомы высокой степени злокачественности – гетерогенная группа по ИГХ- и молекулярно-генетическим признакам. Для них более характерна потеря экспрессии гормональных рецепторов при сохранной экспрессии BCOR, циклина D1, PAN-TRK. Во всех этих опухолях сохранена экспрессия BRG1 [13, 14].

Сходная морфологическая картина характерна и для более редких опухолей данной локализации, таких как меланома и злокачественная периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль. Для них характерна экспрессия меланоцитарных маркеров, в частности S100, MelanA, HMB-45, KBA1, SOX10, а также отсутствие патогномичной мутации *SMARCA4* [15, 16].

Кроме того, необходимо помнить о возможности метастатического поражения матки – *SMARCA4*-дефицитные недифференцированные саркомы матки имеют схожие молекулярно-генетические признаки с гиперкальциемическим мелкоклеточным раком яичника. Отличительной особенностью мелкоклеточного рака яичников являются более молодой возраст пациентов (средний возраст составляет 30 лет) и одностороннее поражение, тогда как саркома матки склонна к обширному распространению с вовлечением органов малого таза и канцероматозом брюшной полости [17]. Морфология этих опухолей похожа: мелкоклеточные гиперкальциемические карциномы яичника имеют солидное строение из плеоморфных клеток с высокой пролиферативной активностью, сходное со *SMARCA4*-дефицитной недифференцированной саркомой. При ИГХ-исследовании можно выявить специфические черты мелкоклеточного гиперкальциемического рака яичников, такие как выраженная экспрессия нейроэндокринных маркеров и WT1, что и отличает его от *SMARCA4*-дефицитной недифференцированной саркомы [18, 19].

В легких описаны аналогичные агрессивные недифференцированные саркомы с дефицитом *SMARCA4*. Данный тип опухолей чаще встречается у курящих мужчин молодого и среднего возраста, на момент постановки диагноза часто выявляются отдаленные

метастазы, что и обуславливает крайне неблагоприятный прогноз с общей медианой выживаемости не более 6 мес [20, 21]. *SMARCA4*-дефицитные недифференцированные торакальные саркомы – опухоли крупного размера с обширной инвазией в подлежащие ткани, с рабдоидными элементами и обширными некрозами. По данным ИГХ-исследования для данной опухоли характерна, прежде всего, потеря экспрессии BRM1 и BRG при сохранной реакции клеток на INI1, в ряде случаев отмечается фокальная экспрессия маркеров TTF1, P40, PAN-CK. В легких также встречается *SMARCA4*-дефицитная немелкоклеточная карцинома, имеющая лучший прогноз, ее особенностью являются выраженная экспрессия цитокератинов и положительная реакция клеток на claudin-4. Полезными для идентификации сарком могут быть маркеры стволовой дифференцировки клеток, такие как SALL4 и CD34, тогда как в *SMARCA4*-дефицитной немелкоклеточной карциноме они не экспрессируются [22, 23].

На данный момент стандартов лечения для *SMARCA4*-дефицитной недифференцированной саркомы матки не разработано. Пациентам показано первичное оперативное лечение в объеме тотальной гистерэктомии с двусторонней сальпингоофорэктомией с последующей химиотерапией и лучевой терапией. Средняя выживаемость даже при агрессивном лечении у данной когорты пациентов крайне низкая и составляет не более 9 мес [7].

Выявление *SMARCA4*-дефицитных недифференцированных сарком матки имеет потенциальное терапевтическое значение, в особенности из-за их сходства в молекулярных перестройках с мелкоклеточными гиперкальциемическими карциномами яичников. Наличие мутации *SMARCA4* повышает чувствительность к препаратам, которые направлены на окислительное фосфорилирование и ингибируют *SMARCA2*, *EZH2*, *CDK4* или *CDK6*, что уже сейчас позволяет ожидать многообещающих результатов [24–26].

В литературе также имеются сведения о лечении мелкоклеточной гиперкальциемической карциномы яичников у малой группы пациентов иммунотерапией анти-PD-1, которая показала хороший эффект. Однако мутационная нагрузка этих опухолей низкая, данный вопрос остается предметом дискуссии и требует дальнейшего изучения микроокружения опухоли [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идентификация *SMARCA4*-дефицитных сарком матки имеет большое значение как для клинической практики, поскольку эти опухоли отличаются агрессивным течением, так и для поиска новых таргетных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shain A.H., Pollack J.R. The spectrum of SWI/SNF mutations, ubiquitous in human cancers. *PLoS One* 2013;8(1):e55119. DOI: 10.1371/journal.pone.0055119
- King H.A., Trotter K.W., Archer T.K. Chromatin remodeling during glucocorticoid receptor regulated transactivation. *Biochim Biophys Acta* 2012;1819(7):716–26. DOI: 10.1016/j.bbaggm.2012.02.019
- Conlon N., Silva A., Guerra E. et al. Loss of SMARCA₄ expression is both sensitive and specific for the diagnosis of small cell carcinoma of ovary, hypercalcemic type. *Am J Surg Pathol* 2016;40(3):395–403. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000558
- Sauter J.L., Graham R.P., Larsen B.T. et al. SMARCA₄-deficient thoracic sarcoma: a distinctive clinicopathological entity with undifferentiated rhabdoid morphology and aggressive behavior. *Mod Pathol* 2017;30(10):1422–32. DOI: 10.1038/modpathol.2017.61
- Kolin D.L., Dong F., Baltay M. et al. SMARCA₄-deficient undifferentiated uterine sarcoma (malignant rhabdoid tumor of the uterus): a clinicopathologic entity distinct from undifferentiated carcinoma. *Mod Pathol* 2018;31(9):1442–56. DOI: 10.1038/s41379-018-0049-z
- Momeni-Boroujeni A., Chiang S. Uterine mesenchymal tumours: recent advances. *Histopathology* 2020;76(1):64–75. DOI: 10.1111/his.14008
- Kolin D.L., Quick C.M., Dong F. et al. SMARCA₄-deficient uterine sarcoma and undifferentiated endometrial carcinoma are distinct clinicopathologic entities. *Am J Surg Pathol* 2020;44(2):263–70. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001375
- Altrabulsi B., Malpica A., Deavers M.T. et al. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 2005;29(10):1316–21. DOI: 10.1097/01.pas.0000171003.72352.9a
- Huang Y.L., Ueng S.H., Chen K. et al. Utility of diffusion-weighted and contrast-enhanced magnetic resonance imaging in diagnosing and differentiating between high- and low-grade uterine endometrial stromal sarcoma. *Cancer Imaging* 2019;19(1):63. DOI: 10.1186/s40644-019-0247-z
- Huang Y.T., Huang Y.L., Ng K.K., Lin G. Current status of magnetic resonance imaging in patients with malignant uterine neoplasms: a review. *Korean J Radiol* 2019;20(1):18–33. DOI: 10.3348/kjr.2018.0090
- Schaefer I.M., Agaimy A., Fletcher C.D., Hornick J.L. Claudin-4 expression distinguishes SWI/SNF complex-deficient undifferentiated carcinomas from sarcomas. *Mod Pathol* 2017;30(4):539–48. DOI: 10.1038/modpathol.2016.230
- Aden D., Zaheer S., Singh S., Ranga S. Epithelioid leiomyosarcoma of the uterus and the diagnostic challenge in diagnosing it on small biopsy. *J Midlife Health* 2022;13(3):241–3. DOI: 10.4103/jmh.jmh_36_22
- Thiel F.C., Halmen S. Low-grade endometrial stromal sarcoma – a review. *Oncol Res Treat* 2018;41(11):687–92. DOI: 10.1159/000494225
- Capozzi V.A., Monfardini L., Ceni V. et al. Endometrial stromal sarcoma: a review of rare mesenchymal uterine neoplasm. *J Obstet Gynaecol Res* 2020;46(11):2221–36. DOI: 10.1111/jog.14436
- Kechagias K.S., Zafeiri M., Katsikas Triantafyllidis K. et al. Primary melanoma of the cervix uteri: a systematic review and meta-analysis of the reported cases. *Biology (Basel)* 2023;12(3):398. DOI: 10.3390/biology12030398
- Conlon N., Soslow R.A., Murali R. Perivascular epithelioid tumours (PEComas) of the gynaecological tract. *J Clin Pathol* 2015;68(6):418–26. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202945
- Callegaro-Filho D., Gershenson D.M., Nick A.M. et al. Small cell carcinoma of the ovary-hypercalcemic type (SCCOHT): a review of 47 cases. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):53–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.004
- Young R.H., Oliva E., Scully R.E. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18(11):1102–16. DOI: 10.1097/00000478-199411000-00004
- Li R., Zhou T., Chen S. et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT): a challenge for clinicopathological diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(6):2166–72
- Kwon H.J., Jang M.H. SMARCA₄-deficient undifferentiated thoracic tumor: a case report. *World J Clin Cases* 2023;11(11):2521–7. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i11.2521
- Roden A.C. Thoracic SMARCA₄-deficient undifferentiated tumor – a case of an aggressive neoplasm – case report. *Mediastinum* 2021;5:39. DOI: 10.21037/med-20-15
- Rekhtman N., Montecalvo J., Chang J.C. et al. SMARCA₄-deficient thoracic sarcomatoid tumors represent primarily smoking-related undifferentiated carcinomas rather than primary thoracic sarcomas. *J Thorac Oncol* 2020;15(2):231–47. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.023
- Yoshida A., Kobayashi E., Kubo T. et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA₄-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. *Mod Pathol* 2017;30(6):797–809. DOI: 10.1038/modpathol.2017.11
- Dagogo-Jack I., Schrock A.B., Kem M. et al. Clinicopathologic characteristics of BRG1-deficient NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):766–76. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.002
- Connor Y.D., Miao D., Lin D.I. et al. Germline mutations of SMARCA₄ in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type and in SMARCA₄-deficient undifferentiated uterine sarcoma: clinical features of a single family and comparison of large cohorts. *Gynecol Oncol* 2020;157(1):106–14. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.031
- Chan-Penebre E., Armstrong K., Drew A. et al. Selective killing of SMARCA₂- and SMARCA₄-deficient small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type cells by inhibition of EZH2: *in vitro* and *in vivo* preclinical models. *Mol Cancer Ther* 2017;16(5):850–60. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0678
- Jelinic P., Ricca J., Van Oudenhove E. et al. Immune-active microenvironment in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type: rationale for immune checkpoint blockade. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(7):787–90. DOI: 10.1093/jnci/djx277

Вклад авторов

Кравцова Е. Д.: сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование статьи;

Каурцева А. С.: редактирование статьи;

Раскин Г. А.: сбор и обработка материала, проведение морфологического и иммуногистохимического исследований, редактирование статьи;

Мухина М. С.: редактирование статьи.

Contribution of the authors

Kravtsova E. D.: collection and processing of material, article writing, article editing;

Kaurtseva A. S.: article editing;

Raskin G. A.: collection and processing of material, conducting morphological and immunohistochemical examinations, article editing;

Mukhina M. S.: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Кравцова Е. Д. / Kravtsova E. D.: <https://orcid.org/0000-0003-1920-9798>

Каурцева А. С. / Kaurtseva A. S.: <https://orcid.org/0000-0002-7269-3948>

Раскин Г. А. / Raskin G. A.: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>

Мухина М. С. / Mukhina M. S.: <https://orcid.org/0000-0002-3735-6145>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts 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 gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 11.04.2024. **Принята к публикации:** 30.05.2024. **Опубликована онлайн:** 16.09.2024.

Article submitted: 11.04.2024. **Accepted for publication:** 30.05.2024. **Published online:** 16.09.2024.