



ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОГЕНОМИКИ В ОЦЕНКЕ ОТВЕТА И ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. В. Петрова¹, Г. Г. Кармазановский^{1,2✉}, Е. В. Кондратьев¹, А. Ю. Попов¹,
М. В. Ростовцев^{1,3,4}, Н. Ю. Германович¹, Д. В. Калинин¹

1. Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского, г. Москва, Российская Федерация

2. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

3. Городская клиническая больница им. М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация

4. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

✉ karmazanovsky@yandex.ru

Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное злокачественное заболевание. Применение неоадъювантной лекарственной терапии повышает вероятность достижения полного патоморфологического ответа (pCR), ведет к повышению резектабельности и абластики; способствует определению чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам, тем самым улучшая прогноз пациента. Поскольку патоморфологическая оценка происходит после операции, необходимо развитие методов неинвазивной оценки ответа для своевременной коррекции объема проводимого лечения. Одним из таких методов является метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). Оценка полученных изображений с использованием текстурного анализа позволяет повысить точность метода как при контроле лечения в неоадъювантном режиме, так и при оценке ответа на назначенную неоадъювантную терапию при предоперационном планировании.

В настоящей статье представлен анализ литературных данных о возможности повышения прогностической ценности МРТ молочных желез в оценке полного патоморфологического ответа при неоадъювантном лекарственном лечении РМЖ с использованием текстурного анализа данных.

Ключевые слова:

рак молочной железы, неоадъювантная терапия, МРТ, патологический полный ответ, радиологический полный ответ, радиогеномика, текстурный анализ

Для цитирования: Петрова Н. В., Кармазановский Г. Г., Кондратьев Е. В., Попов А. Ю., Ростовцев М. В., Германович Н. Ю., Калинин Д. В. Возможности радиогеномики в оценке ответа и долговременной выживаемости при неоадъювантном лечении рака молочной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 69–79. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-6>, EDN: KANTCU

Для корреспонденции: Кармазановский Григорий Григорьевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 115093, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27
E-mail: karmazanovsky@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, AuthorID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 22.04.2023; одобрена после рецензирования 30.06.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Петрова Н. В., Кармазановский Г. Г., Кондратьев Е. В., Попов А. Ю., Ростовцев М. В., Германович Н. Ю., Калинин Д. В., 2023

RADIOMICS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR ASSESSMENT OF PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE TO NEOADJUVANT THERAPY AND LONG-TERM SURVIVAL IN BREAST CANCER

N. V. Petrova¹, G. G. Karmazanovsky^{1,2✉}, E. V. Kondratyev¹, A. Yu. Popov¹, M. V. Rostovtsev^{1,3,4},
N. Yu. Germanovich¹, D. V. Kalinin¹

1. A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

2. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

3. M. E. Zhadkevich City Clinical hospital of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

4. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

✉ karmazanovsky@yandex.ru

Abstract

Breast cancer (BC) is the most common malignant disease. The use of neoadjuvant drug therapy increases the likelihood of achieving a complete pathomorphological response (pCR), leads to an increase in resectability and ablation; helps to determine the sensitivity of tumor cells to chemopreventive agents, thereby improving the patient's prognosis. Since pathomorphological assessment occurs after surgery, it is necessary to develop methods for non-invasive response assessment for timely correction of the volume of treatment. One such method is magnetic resonance imaging (MRI). Assessment of the obtained images using texture analysis allows to increase the accuracy of the method both in the control of neoadjuvant treatment and in the assessment of the response to neoadjuvant therapy during preoperative planning.

This article provides an analysis of the literature data on the potential to improve the prognostic value of breast MRI in assessing the complete pathomorphological response to neoadjuvant drug treatment of breast cancer using texture analysis of data.

Keywords:

breast cancer, neoadjuvant therapy, MRI, pathological complete response, radiomics, texture analysis

For citation: Petrova N. V., Karmazanovsky G. G., Kondratyev E. V., Popov A. Yu., Rostovtsev M. V., Germanovich N. Yu., Kalinin D. V. Radiomics of magnetic resonance imaging for assessment of pathological complete response to neoadjuvant therapy and long-term survival in breast cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 69–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-6>, EDN: KANTCU

For correspondence: Grigory G. Karmazanovsky – Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy of the Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, AuthorID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 22.04.2023; approved after reviewing 30.06.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неoadъювантная лекарственная терапия входит в схемы лечения пациенток как с первично операбельным раком молочной железы (РМЖ), так и с первично неоперабельным РМЖ, включающим местнораспространенный первично неоперабельный инвазивный РМЖ.

Неoadъювантная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет выполнить органосохраняющую операцию и улучшить косметический эффект, оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения), оценить выраженность патоморфологического ответа и назначить адъювантную терапию.

Первично неоперабельные формы РМЖ требуют лекарственной терапии в качестве первого этапа лечения. Основными целями неoadъювантной лекарственной терапии является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния и получение прогностической информации, основанной на степени выраженности лекарственного патоморфоза и необходимой индивидуализации постнеoadъювантной терапии. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано [1–3].

Применение неoadъювантной химиотерапии повышает вероятность достижения полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR), ведет к повышению резектабельности и абластики; способствует определению чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам, тем самым улучшая прогноз пациента. Было доказано, что достижение полного патоморфологического терапевтического ответа, который определяется как ypT0 ypN0, также соотносится с лучшей общей выживаемостью (OS) [4]. Предыдущие исследования определили полный патоморфологический терапевтический ответ как суррогатную промежуточную конечную точку, по которой можно прогнозировать долгосрочную выживаемость пациентов РМЖ [5, 6]. Наибольшие преимущества от неoadъювантной химиотерапии получают пациентки с HER-2-положительным и TNBC-типами РМЖ, у которых вероятность получения pCR равна 50–60 % [4, 7–9], в то время как вероятность достижения полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) у HR+/Her-2-негативных типов составляет 10–20 % [4, 10, 11].

Цель исследования: анализ литературных данных о возможности повышения прогностической ценности магнитно-резонансных томограмм (МРТ) молочных желез в оценке полного патоморфологического терапевтического ответа при неoadъювантном лекарственном лечении РМЖ с использованием текстурного анализа данных.

Нами был проведен анализ литературы с использованием баз PubMed, Scopus, Web of Science. Для поиска данных мы использовали следующие ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная терапия, МРТ, полный патоморфологический терапевтический ответ, радиологический полный ответ, радиогеномика, текстурный анализ. Поиск литературы по вышеуказанным ключевым словам позволил выявить как оригинальные, так и обзорные статьи. Мы не включали в обзор наблюдения единичных клинических случаев.

Подбор неoadъювантной лекарственной терапии и возможности оценки ее эффективности

РМЖ – заболевание с высокой межопухолевой и внутриопухолевой гетерогенностью. На основании совокупности гистопатологических характеристик опухоли и экспрессии паттернов рецепторов гормонов (эстрогена и/или прогестерона; ER/PR) и рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2/Neu) РМЖ суррогатно классифицируют как один из следующих молекулярных фенотипов: люминальный А (ER+/PR+ с низким уровнем пролиферативной активности), люминальный В (ER+/PR+/HER2+ или HER2– с высоким уровнем пролиферативной активности), HER2-положительный, тройной негативный (тройной негативный базальноподобный и небазальный фенотипы). Молекулярный фенотип опухоли значительно влияет на назначение и прогноз терапии. Кроме существования различных фенотипов рака у различных пациентов, может также присутствовать аномальное разнообразие субпопуляций опухолевых клеток в первичной опухоли и метастазах – внутриопухолевая гетерогенность.

Подбор схем неoadъювантной лекарственной терапии (химиотерапия ± анти-HER2) осуществляется на основании данных полноценного клинико-лабораторного обследования, в том числе биопсии опухоли с гистологическим исследованием и определением рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PR), рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2/Neu), уровня Ki-67.

Неoadъювантная лекарственная терапия при первично операбельных формах РМЖ может быть рекомендована при соблюдении следующих условий:

- 1) доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0);
- тройной негативный фенотип или HER2-положительный статус с целью выполнения органосохраняющей операции, определения прогноза и индивидуализации постнеoadъювантной терапии при наличии резидуальной опухоли;

- может быть рассмотрена у больных люминальным В раком высокого риска (G3, высокий Ki67) при наличии четких показаний для проведения химиотерапии данного объема и желания пациентки выполнить органосохраняющую операцию;

2) согласия пациентки на выполнение органосохраняющей операции; с пациенткой должна быть обсуждена необходимость лучевой терапии в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при положительном крае резекции.

При отсутствии достаточной информации на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.

Все рекомендуемые курсы химиотерапии следует проводить предоперационно в полных дозах с соблюдением заданных интервалов, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии; если все запланированные курсы химиотерапии проведены до операции, адъювантная химиотерапия, как правило, не назначается. В случае если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы химиотерапии, недостающие курсы проводятся после операции.

При TNBC фенотипе рака молочной железы на стадиях cT1a или cT1b при отсутствии клинически пораженных лимфоузлов пациенткам не проводят неоадъювантную химиотерапию. При наличии клинически пораженных лимфоузлов/ на T1c стадии пациентки проходят антрациклин-таксановые схемы лечения в неоадъювантном режиме.

Карбоплатин может быть включен в схему лечения, чтобы повысить вероятность достижения патологического полного ответа (pCR). При назначении карбоплатина должны учитываться потенциальные осложнения, связанные с нарушением миелопоэза и функции почек. При наличии резидуальной опухоли рекомендуется адъювантная химиотерапия капецитабином, при наличии герминальных мутаций BRCA1/2 – олапарибом.

При HR-положительном, HER2-негативном типе раке молочной железы неоадъювантная гормонотерапия может заменять адъювантную терапию у тех пациентов, кому для принятия решения о назначении лечения и не требуется данных биопсии/опухолеспецифического геномного тестирования.

Пациенткам в менопаузе с люминальным HER2-негативным РМЖ T1–T3N0–1 стадий при планировании на первом этапе хирургического лечения на период выполнения предоперационных обследований и подготовки к операции может быть назначен короткий «тестовый» курс гормонотерапии ингибито-

рами ароматазы. Динамическое определение Ki-67 (в биопсийном материале и в послеоперационном материале первичной опухоли после «тестового» курса предоперационной гормонотерапии) является дополнительным фактором прогноза а также прогностическим фактором чувствительности к гормонотерапии. Клинически значимым является уровень Ki-67 в послеоперационном материале 30 % свидетельствует о менее благоприятном прогнозе и меньшей чувствительности к гормонотерапии и является аргументом в пользу назначения адъювантной химиотерапии в рамках показаний, особенно при наличии других факторов неблагоприятного прогноза (G3, N+). Уровень Ki-67 в послеоперационном материале 10–30 % имеет неопределенное прогностическое значение, и решение вопроса о назначении адъювантной химиотерапии должно приниматься на основании стандартных клинико-морфологических признаков.

У пациенток в менопаузе неоадъювантная гормональная терапия не должна включаться в схему лекарственной терапии.

Неоадъювантная химиотерапия при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ не рекомендуется.

Пациенты с HER2-положительным-типом РМЖ при наличии клинически пораженных лимфоузлов/с высокими факторами риска согласно консенсусу IRIDE [12] при отсутствии клинически пораженных лимфоузлов проходят антрациклин-таксановые схемы терапии или химиотерапию только таксанами в комбинации с трастузумабом и пертузумабом в неоадъювантном режиме. При наличии резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или ypT ≥ 1b или ypN+, в качестве постнеоадъювантной терапии рекомендуется трастузумаб-эмтазин в комбинации с пертузумабом.

Первичное обследование при первично-неоперабельном раке проводится в стандартном объеме, включая дополнительные диагностические методы, позволяющие исключить наличие отдаленных метастазов. Неоадъювантная лекарственная терапия проводится по тем же правилам, что и при первично-операбельном РМЖ. Больным в менопаузе с люминальным подтипом РМЖ может быть рекомендована неоадъювантная гормонотерапия, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения максимального эффекта. Выбор препаратов для неоадъювантной лекарственной терапии аналогичен таковому при первично операбельном раке молочной железы:

- адъювантная химиотерапия, как правило, не назначается, если все запланированные курсы проведены до операции; больным РМЖ с тройным негативным и HER2-положительным фенотипами, получившим неоадъювантную химиотерапию

антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена постнеoadъювантная лекарственная терапия капецитабином (при тройном негативном раке молочной железы), олапарибом (при тройном негативном BRCA-ассоциированным раке молочной железы) или трастузумабом-эмтазином и пертузумабом (при HER2-положительном раке молочной железы);

- адъювантная гормонотерапия назначается всем больным с гормонозависимыми опухолями;
- адъювантная анти-HER2-терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях [8].

Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии [9], ответ на получаемую терапию должен отслеживаться в ходе клинических обследований, производимых с регулярными интервалами, что связано с высокой гетерогенностью РМЖ во времени. Целесообразно оценить промежуточный эффект лечения с целью исключения возможного прогрессирования на 6–8-й неделе проведения неoadъювантной терапии; оценку эффекта следует производить при помощи клинического осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения. Также оценку эффекта следует производить по завершении курсов неoadъювантной терапии при отсутствии клинических признаков прогрессирования болезни при помощи клинического осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения.

Методы визуализации подтверждают данные клинических обследований, а также используются для предоперационного планирования.

Стандартом оценки ответа опухоли после проведения неoadъювантной терапии является патоморфологическая оценка. Оценками эффективности являются уменьшение размеров опухоли и пораженных лимфатических узлов. Оценка патоморфологического ответа определяется изменениями опухоли на клеточном уровне и проявляется апоптозом и дистрофией клеток, а также формированием полей некроза и развитием очагов фиброза и склероза. Наиболее часто при патологическом исследовании используются такие оценочные шкалы, как Miller-Payne (MP), Residual Cancer Burden (RCB), Chevallier, Sataloff. Большинство из этих оценочных систем классифицирует постхимиотерапевтические ответы в двух группах пациентов: с полным патологическим ответом (pCR) и не достигших полного патологического ответа (non-pCR). Пациенты, не достигшие полного патологического ответа в дальнейшем делятся на группы в зависимости от степени ответа. В настоящий

момент в патоморфологической оценке эффекта от лечения нет общепринятых международных стандартов, поэтому Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на основании результатов мета-анализа 12 клинических исследований было принято определение полного патоморфологического ответа как ypT0 ypN0. Исследование Kong X. et al. показало, что степень выраженности патологического ответа коррелировала с клиническими исходами [13]. Пациенты, достигшие полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) (ypT0 ypN0), имеют лучший прогноз. Поскольку патоморфологическая оценка происходит после операции, необходимо развитие методов неинвазивной оценки ответа для своевременной коррекции объема проводимого лечения.

Возможности неинвазивной оценки полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR)

Являясь неинвазивными, лучевые методы диагностики могут способствовать оценке эффективности в течение всего процесса лечения. Оценка ответа опухоли на проводимое лечение может быть проведена с помощью таких модальностей, как ультразвуковая диагностика, маммография / контрастная маммография, МРТ, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ), позитронно-эмиссионная магнитно-резонансная томография (ПЭТ-МРТ).

МРТ молочных желез – наиболее точный метод, позволяющий оценить наличие и размеры резидуальной опухоли после проведения неoadъювантной терапии [14].

В настоящий момент МРТ используется для динамической оценки ответа опухоли на лечение, также с ее помощью оценивается, был ли достигнут радиологический полный ответ (rCR). К сожалению, радиологический полный ответ по данным МРТ без данных гистопатологических маркеров имеет невысокую объективную способность прогноза полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR); кроме того, интерпретация данных МРТ может быть ограничена субъективностью и ошибками интерпретации визуальных данных [15]. Таким образом, внедрение методик объективизации интерпретации, в том числе для полуавтоматического и автоматического анализа, в настоящий момент является актуальной задачей.

Радиогеномика как вспомогательный метод оценки для повышения качества прогноза полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR)

Радиогеномика – развивающееся направление лучевой диагностики, целью которого является опре-

деление взаимосвязей между рентгенологическими текстурными характеристиками изображения и генетическими основами течения заболевания, которые не учитываются при визуальной оценке. Текстурный анализ – новая методика анализа медицинских изображений при помощи специализированного программного обеспечения, позволяющая анализировать связи между пикселями и вокселями в медицинских изображениях одного или разных уровней серого. Текстурный анализ позволяет вычислять данные из медицинских изображений, не доступные человеческому глазу, например, среднюю плотность вокселя, количество зон одного уровня серого в отсегментированном объеме и скорость изменения уровня серого в пространстве в количественных значениях. Так, при сегментации объема опухоли происходит выделение сотен количественных характеристик по форме опухоли, ее текстуре и кинетическим характеристикам. Таким образом достигается объективность сравнения между выделенными зонами интереса.

Исследования в области радиогеномической оценки ответа на неoadъювантную терапию на сегодняшний момент не имеют стандартизованного протокола проведения. Существует несколько параметров, которые варьируют в разных исследованиях и могут оказывать влияние на конечный результат. Такими параметрами являются выбор временной точки сбора данных, выбор области сегментации, выбор последовательности МРТ.

1. Выбор временной точки сбора данных

Время сбора данных в существующих исследованиях было различным: так, сбор данных осуществлялся до проведения биопсии и начала терапии, в ходе терапии после 1–2 курсов неoadъювантной химиотерапии, либо после завершения лечения при предоперационном планировании.

О'Donnell J.P.M. и соавт. выделил 9 стратегий прогнозирования полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) среди всех проведенных исследований [16]:

- использование клинико-патологических и иммуно-гистохимических параметров (Clinical/Molecular);
- данные текстурного анализа изображений МРТ, выполненных:
 - до прохождения неoadъювантной химиотерапии (НХТ) (Pre NAC)
 - во время прохождения НХТ (Mid NAC)
 - после прохождения НХТ (Post NAC)
 - до + во время прохождения НХТ (Pre NAC + Mid NAC)
 - до + после прохождения НХТ (Pre NAC + Post NAC)
 - до прохождения НХТ в совокупности с клинико-патологическими и иммуно-гистохимическими параметрами (Pre NAC + Molecular)

- данные текстурного анализа изображений МРТ в совокупности с клинико-патологическими и иммуно-гистохимическими параметрами с построением номограммы;
- интерпретация изображений МРТ, выполненных после прохождения НХТ (Post NAC) опытным лучевым диагностом для определения патологического полного ответа (pCR) (Radiologist).

При анализе исследований было выявлено, что прогностическая точность оценки полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) значительно повышалась при совместной оценке данных текстурного анализа, клинико-патологических и иммуно-гистохимических данных.

Прогностическая точность оценки полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) с использованием текстурного анализа по сравнению с прогнозированием ответа только на основании клинико-патологических или иммуно-гистохимических данных была выше, вне зависимости от выбора временной точки сканирования (OR = 0,09; 95 % CI = 0,01–0,17).

Текстурный анализ данных, собранных во время / после прохождения неoadъювантной химиотерапии, показывал более высокую прогностическую ценность в сравнении с анализом данных, собранных до начала неoadъювантной химиотерапии (OR = 0,14, 95 % CI = 0,02–0,26) и (OR = 0,26, 95 % CI = 0,07–0,45).

Текстурный анализ данных, извлеченных из двух разных исследований МРТ (до прохождения НХТ + во время / после прохождения НХТ) по сравнению с анализом данных, полученных только во время / после прохождения НХТ, не повысил прогностической точности определения полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) (Pre + Mid NAC MRIs versus Mid-NAC MRI, OR = 0,02, 95 % CI = –0,10–0,14) (Pre + Post NAC MRIs versus Post-NAC MRI, OR = 0,01, 95 % CI = 0,13–0,15).

Таким образом, текстурный анализ в совокупности с молекулярными и гистопатологическими данными показывает более высокую точность в прогнозировании течения и гистопатологического ответа опухоли по сравнению с прогнозированием ответа только на основании клинико-патологических или иммуно-гистохимических данных, при этом текстурный анализ посттерапевтических МРТ-изображений позволяет оценить непосредственный эффект, достигнутый при неoadъювантной химиотерапии. Однако надо учитывать, что оценка уровня лимфоцитарной инфильтрации опухоли (TILs), ассоциированной с достижением патологического полного ответа и безрецидивной выживаемости, возможна при анализе МРТ-изображений, полученных до начала химиотерапевтического лечения; данные же, собранные

по прохождении лечения, не показали достоверной прогностической ценности [17].

2. Выбор зоны интереса для дальнейшей сегментации

Индукция, развитие и распространение опухоли в организме – сложный процесс, ключевым моментом которого является взаимодействие между опухолевыми клетками, окружающей стромой и инфильтрирующими зону опухоли и перитуморальное пространство воспалительными и иммунными клетками, концентрация которых в опухолевом инфильтрате в сравнении с неизмененными тканями значимо повышена [18].

Данные исследований говорят о том, что выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли (TILs) ассоциирована с лучшим прогнозом и долгосрочным выживанием у пациентов с различными видами рака, в том числе у пациентов с РМЖ [19]. Так, Hong J. и соавт. в своем исследовании показал, что у пациентов, достигших полного патологического ответа (pCR) уровень опухоль-инфицирующих лимфоцитов до проведения неoadъювантной химиотерапии (pre-NAC TIL level) был выше, чем у тех, кто не получил полного патоморфологического терапевтического ответа (non-pCR) ($24,28 \pm 2,34\%$ vs. $11,34 \pm 0,60\%$ соответственно, $p < 0,0001$). По результатам мультивариантного анализа, высокий уровень опухоль-инфицирующих лимфоцитов до проведения неoadъювантной химиотерапии (pre-NAC TIL level) является независимым предиктивным фактором достижения pCR (OR = 3,92, 95 % CI = 2,23–6,90, $p < 0,001$). Также пациенты с высоким уровнем опухоль-инфицирующих лимфоцитов до проведения неoadъювантной химиотерапии (pre-NAC TIL level) имели лучшую пятилетнюю безрецидивную выживаемость (DFS) по сравнению с теми, у кого уровень опухоль-инфицирующих лимфоцитов до проведения лечения (pre-NAC TIL level) был низкий (84,5 % vs. 68,9 %, HR = 0,50, 95 % CI = 0,31–0,81, $p = 0,005$).

На данный момент нет однозначных мнений на счет того, какую значимость и прогностическую ценность несут присутствующие в опухоли такие категории Т-клеток, как CD4+, CD8+, FOXP3+, PD-1+ [17].

Kaewkangsadan V. и соавт. определил, что у пациентов с обширным местнораспространенным РМЖ (LLABCs) значимо повышен уровень циркулирующих в крови Т-хелперов (Tregs) [20]. Уровень и динамика снижения количества клеток в крови коррелировали с ответом на неoadъювантное лечение. Однако есть сведения о том, что противоопухолевый иммунитет, как на молекулярном, так и на клеточном уровнях отличается в различных анатомических зонах, и изменения, определенные в крови, не могут полноценно отражать происходящее в перитуморальном микроокружении [21].

В большинстве проведенных исследований при сегментации учитывается только область опухоли (tumoral region). Однако оценка области перитуморального пространства (peri-tumoral region) – зоны паренхимы, непосредственно окружающей опухоль, может давать качественную информацию, вносящую вклад в оценку ответа на неoadъювантную химиотерапию и долгосрочный прогноз.

Так, в исследовании Li C. и соавт. [22], включающем 448 пациентки с инвазивной неметастатической протоковой карциномой молочной железы и проведением мультипараметрического МРТ молочных желез за 2 нед. до начала неoadъювантного лечения (pre-NAC) по стандартной схеме, было показано, что радиомическая модель с сегментацией объема опухоли (tumoral VOI) и перитуморального пространства (peri-tumoral VOI) значимо повышает прогностическую точность определения полного патоморфологического терапевтического ответа (pCR) с AUCs 0,98 и 0,92 в тренировочной и оценочной когортах. Модель обладала хорошей прогностической ценностью в группах пациенток с разными клиническими стадиями и разным молекулярным профилем РМЖ. Модель с сегментацией только объема опухоли или только объема перитуморального пространства давала менее точный прогноз с AUC 0,86 и 0,89 в тренировочной и оценочной когортах и AUC 0,97 и 0,78 в тренировочной и оценочной когортах соответственно. Точность клинической модели (с учетом стадии по TNM и молекулярного подтипа) показывало достоверно более низкую точность прогноза с AUC 0,54 и 0,81 в тренировочной и оценочной когортах.

Таким образом, сегментация как объема опухоли (tumoral VOI), так и перитуморального пространства (peri-tumor VOI) повышает прогностическую ценность радиомической модели.

3. Выбор последовательности МРТ для дальнейшей сегментации

Использование мультипараметрического МРТ позволяет осуществлять сегментацию изображений с большей чувствительностью и специфичностью в сравнении с использованием только одной последовательности.

Последовательности с динамическим контрастированием ограничены в возможности дифференциации остаточной опухоли от посттерапевтических изменений, включая фиброзные изменения, зоны некроза и реактивного воспаления. Также затрудняет интерпретацию наличие зон неочагового контрастирования (NMEs). Диффузионно-взвешенные изображения дополняют динамическое контрастирование, позволяя преодолеть эти ограничения. Цитотоксические эффекты неoadъювантного химиотерапевтического лечения повреждают клеточные мембраны

и ведут к редукции опухолевых клеток, что приводит к повышению значений ADC. Однако у диффузионно-взвешенных изображений есть ограничения, связанные с высокой чувствительностью к артефактам движения, в том числе от дыхания и сердечных сокращений, низкое пространственное разрешение и сложность в оценке определенных подтипов РМЖ.

В мета-анализе Gu Y-L. и соавт. роль МРТ после проведения неoadъювантной химиотерапии у пациентов с РМЖ было обнаружено, что МРТ с динамическим контрастированием показывает высокую специфичность в обнаружении остаточной опухоли (0,92 против 0,85), в то время как диффузионно-взвешенные изображения обладают более высокой чувствительностью (0,93 против 0,64) [23]. Сочетанное использование контрастно усиленного МРТ и диффузионно-взвешенных изображений в таких группах пациентов могут повысить предсказательную точность [22].

Говоря о динамическом контрастировании, выбор именно ранней фазы контрастного усиления для дальнейшей сегментации улучшал прогнозирование патологического ответа при проведении неoadъювантной химиотерапии, что ассоциировано с наличием зон неочагового контрастирования (NMEs) и их лучшей сегментацией во время ранней фазы динамического контрастирования, когда вклад фонового контрастирования паренхимы (BPE) не так значителен [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Текстурный анализ является развивающейся методикой оценки МРТ молочных желез, в частности для оценки ответа на проводимое неoadъювантное лечение при РМЖ. С помощью текстурного анализа возможна оценка регресса опухоли, состояния окружающей ткани, лимфатических узлов, тем самым осуществляется контроль лечения в неoadъювантном режиме.

Также важной проблемой является персонализированное прогнозирование ответа на назначаемую неoadъювантную химиотерапию и своевременное принятие решения о коррекции объема проводимого лечения, что позволит улучшить результаты проводимого лечения и повысить качество жизни пациента.

Несмотря на обнадеживающие результаты в плане улучшения прогнозирования полного патоморфологического терапевтического ответа при совокупном использовании данных текстурного анализа МРТ, кли-

нических и патоморфологических данных, для выделения и дальнейшего введения в клиническую практику количественных визуализационных биомаркеров необходима техническая валидация. Этот процесс включает в себя стандартизацию протоколов сбора данных и демонстрацию повторяемости и воспроизводимости.

Касательно стандартизации протоколов сбора данных, в настоящий момент существуют противоречивые данные о том, какая временная точка сбора данных дает наилучший результат в плане прогноза полного патоморфологического терапевтического ответа и безрецидивной выживаемости. С одной стороны, анализ МРТ-изображений, собранных после проводимого лечения, позволил бы упростить радиомическую модель и повысить воспроизводимость полученных результатов. С другой стороны, необходимо учитывать, что оценка уровня лимфоцитарной инфильтрации опухоли (TILs), ассоциированной с достижением полного патоморфологического терапевтического ответа и безрецидивной выживаемостью, возможна при анализе МРТ-изображений, полученных до начала химиотерапевтического лечения; данные же, собранные по прохождении лечения, не показали достоверной прогностической ценности. Для оценки уровня лимфоцитарной инфильтрации опухоли необходима сегментация как объема опухоли (tumoral VOI), так и перитуморального пространства (peri-tumoral VOI).

Выявлено также, что текстурный анализ нескольких последовательностей МРТ позволяет более точно сегментировать зоны интереса с учетом посттерапевтических изменений и наличия зон неочагового контрастирования, затрудняющих интерпретацию.

Повторяемость представляет собой повторные измерения, сделанные в идентичных условиях в коротком промежутке времени, в то время как воспроизводимость отражает точность измерений, когда один из аспектов протокола меняется (например, напряженность магнитного поля сканера) [25]. Понимание факторов, которые влияют на повторяемость и воспроизводимость, таких как сбор параметров изображения и анализ данных, необходимо для разработки рабочих визуализационных биомаркеров.

В настоящий момент большинство исследований являются ретроспективными, а, следовательно, подвержены смещению выборки, и проводятся на базе одного центра. Коллаборации позволят провести многоцентровые исследования с их дальнейшей валидацией и вводом в клиническую практику.

Список источников / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

2. Tan W, Yang M, Yang H, Zhou F, Shen W. Predicting the response to neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer: Tumor-, blood-, and imaging-related biomarkers. *Cancer Manag Res*. 2018 Oct 9;10:4333–4347. <https://doi.org/10.2147/cmar.s174435>
3. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, Di Terlizzi S, Piga A. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol*. 2005 Feb;16(2):263–266. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi063>
4. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessey B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1275–1281. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.4147>. Epub 2008 Feb 4. Corrected and republished in: *J Clin Oncol*. 2023 Apr 1;41(10):1809–1815.
5. Funt SA, Chapman PB. The Role of Neoadjuvant Trials in Drug Development for Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2016 May 15;22(10):2323–2328. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-1961>
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27–39. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30777-5)
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164–172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8). Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986.
8. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Mar;23 (Version 4.2023). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
9. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485–1505. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03399>
10. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2278–2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>
11. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolane SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):13–21. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.0572>
12. Garutti M, Griguolo G, Botticelli A, Buzzatti G, De Angelis C, Gerratana L, et al. Definition of High-Risk Early Hormone-Positive HER2-Negative Breast Cancer: A Consensus Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 9;14(8):1898. <https://doi.org/10.3390/cancers14081898>
13. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-Analysis Confirms Achieving Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Predicts Favourable Prognosis for Breast Cancer Patients. *Eur J Cancer*. 2011;47(14):2084–2090. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.014>
14. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, et al. MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(6):1376–1385. <https://doi.org/10.2214/ajr.17.18323>
15. Gampenrieder SP, Peer A, Weismann C, Meissnitzer M, Rinnerthaler G, Webhofer J, et al. Radiologic complete response (rCR) in contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI) after neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer predicts recurrence-free survival but not pathologic complete response (pCR). *Breast Cancer Res*. 2019 Jan 31;21(1):19. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1091-y>
16. O'Donnell JPM, Gasior SA, Davey MG, O'Malley E, Lowery AJ, McGarry J, et al. The accuracy of breast MRI radiomic methodologies in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2022 Dec;157:110561. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110561>
17. Hong J, Rui W, Fei X, Chen X, Shen K. Association of tumor-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant chemotherapy with pathological complete response and prognosis in patients with breast cancer. *Cancer Med*. 2021 Nov;10(22):7921–7933. <https://doi.org/10.1002/cam4.4302>
18. Teng MW, Ngio SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res*. 2015 Jun 1;75(11):2139–2145. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-0255>
19. Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A, Tse GM, Yamaguchi M, Koura K, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Hum Pathol*. 2012 Oct;43(10):1688–1694. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.12.013>

20. Verma C, Kaewkangsadan V, Eremin JM, Cowley GP, Ilyas M, El-Sheemy MA, Eremin O. Natural killer (NK) cell profiles in blood and tumour in women with large and locally advanced breast cancer (LLABC) and their contribution to a pathological complete response (PCR) in the tumour following neoadjuvant chemotherapy (NAC): differential restoration of blood profiles by NAC and surgery. *J Transl Med.* 2015 Jun 4;13:180. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0535-8>
21. Malyguine AM, Strobl SL, Shurin MR. Immunological monitoring of the tumor immunoenvironment for clinical trials. *Cancer Immunol Immunother.* 2012 Feb;61(2):239–247. <https://doi.org/10.1007/s00262-011-1148-6>
22. Li C, Lu N, He Z, Tan Y, Liu Y, Chen Y, et al. A Noninvasive Tool Based on Magnetic Resonance Imaging Radiomics for the Preoperative Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022 Nov;29(12):7685–7693. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12034-w>
23. Gu YL, Pan SM, Ren J, Yang ZX, Jiang GQ. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2017 Jul;17(4):245–255. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.12.010>
24. Cao K, Zhao B, Li XT, Li YL, Sun YS. Texture Analysis of Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Evaluating Pathologic Complete Response (pCR) of Mass-Like Breast Cancer after Neoadjuvant Therapy. *J Oncol.* 2019 Dec 26;2019:4731532. <https://doi.org/10.1155/2019/4731532>
25. Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, Jambawalikar S, Schwartz LH, Malyarenko D, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. *J Magn Reson Imaging.* 2019 Jun;49(7):e101–e121. <https://doi.org/10.1002/jmri.26518>

Информация об авторах:

Петрова Наталья Витальевна – врач-ординатор отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7809-4366>

Кармазановский Григорий Григорьевич  – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, AuthorID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Кондратьев Евгений Валерьевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>, SPIN: 2702-6526, AuthorID: 243610, Scopus Author ID: 55865664400

Попов Анатолий Юрьевич – к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>, SPIN: 6197-2060, AuthorID: 1177757, Scopus Author ID: 57192589967

Ростовцев Михаил Владиславович – д.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; заведующий рентгенологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5032-4164>, SPIN: 3124-6255, AuthorID: 422734, Scopus Author ID: 58136413100

Германович Наталья Юрьевна – к.м.н., врач онколог-маммолог хирургического торакального отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7857-275X>, AuthorID: 943797

Калинин Дмитрий Валерьевич – к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>, SPIN: 5563-5376, AuthorID: 758757, Scopus Author ID: 57224357019, ResearcherID: N-9383-2015

Information about authors:

Natalia V. Petrova – Resident Physician of the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7809-4366>

Grigory G. Karmazanovsky  – Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy of the Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, AuthorID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Evgeny V. Kondratyev – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>, SPIN: 2702-6526, AuthorID: 243610, Scopus Author ID: 55865664400

Anatoly Yu. Popov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>, SPIN: 6197-2060, AuthorID: 1177757, Scopus Author ID: 57192589967

Mikhail V. Rostovtsev – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Radiology and Roentgenology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation; Head of the Radiology Department, M. E. Zhadkevich City Clinical hospital of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5032-4164>, SPIN: 3124-6255, AuthorID: 422734, Scopus Author ID: 58136413100

Natalia Yu. Germanovich – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist-Mammologist of the Surgical Thoracic Department, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7857-275X>, AuthorID: 943797

Dmitry V. Kalinin – Cand. Sci. (Medicine), Pathologist of Anatomical Pathology Department, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>, SPIN: 5563-5376, AuthorID: 758757, Scopus Author ID: 57224357019, ResearcherID: N-9383-2015

Вклад авторов:

Петрова Н. В. – сбор и анализ данных, написание текста, библиография;
Кармазановский Г. Г. – научное редактирование;
Кондратьев Е. В. – концепция и дизайн исследования;
Попов А. Ю. – научное редактирование;
Ростовцев М. В. – научное редактирование;
Германович Н. Ю. – научное редактирование;
Калинин Д. В. – научное редактирование.

Contribution of the authors:

Petrova N. V. – data collection and analysis, scientific writing, bibliography;
Karmazanovsky G. G. – scientific editing;
Kondratyev E. V. – study concept and design;
Popov A. Yu. – scientific editing;
Rostovtsev M. V. – scientific editing;
Germanovich N. Yu. – scientific editing;
Kalinin D. V. – scientific editing.